

研究課題 (テーマ)	自然免疫受容体を標的とした革新的な自己免疫病治療薬の開発研究		
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	医薬品工学科	教授	長井 良憲
分担者	富山県薬事総合研究開発センター・主任研究員	主任研究員	宮本 朋美
	テイカ製薬 (株)・主任	主任	岡本 直樹
	産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター・研究チーム長	研究チーム長	広川 貴次
研究結果の概要			
<p><b>【研究目的】</b></p> <p>全身性エリテマトーデス (SLE) は厚労省指定の難病であり、自己の DNA や RNA に対する抗体が産生され、腎臓等の重要臓器が障害される自己免疫病である。近年、SLE 治療の標的分子として、自然免疫受容体である Toll 様受容体 (TLR) 7 及び TLR9 が脚光を浴びている。我々は世界で初めて TLR7 または TLR9 を選択的に阻害する低分子化合物を見いだした。本研究では SLE の革新的治療薬開発を目指し、我々が見いだした創薬シーズの分子・細胞レベルでの作用機序解析等を行い、その結果を基に新規誘導体の設計を行うことを目的とした。</p> <p><b>【研究結果】</b></p> <p>TLR7 阻害作用を持つリード化合物 CB-7 と TLR7 との結合を Biacore で解析した結果、CB-7 は TLR7 リガンドとは別の部位で TLR7 の細胞外ドメインに結合することが示唆された。分子動力学計算によるドッキング解析によっても同様の結果が得られ、CB-7 は単純なアンタゴニストではなく、いわゆる Negative Allosteric modulator であることが示唆された。CB-7 をリード化合物とした誘導体合成の結果、29 個の新規誘導体を創製した。TLR7 発現細胞株を用いたスクリーニングの結果、細胞レベルでの TLR7 阻害活性が CB-7 と比べて約 30 倍向上した誘導体を 1 つ見出した (IC<sub>50</sub>: ~80 nM)。マウス肝ミクロソーム画分を用いた CYP による薬物代謝の解析の結果、当該誘導体の薬物代謝は CB-7 と比べて大幅に改善し、2 時間の反応後でも約 90%は未代謝の状態であった。そこで当該誘導体を野生型マウスに腹腔内投与し、TLR7 リガンド投与による炎症性サイトカイン産生を抑制するかどうか検討した。少量 (5~10 μg) の当該誘導体の投与により、TLR7 リガンド投与による血清中インターフェロン産生をほぼ完全に抑制した。以上から、当該誘導体が動物レベルにおいても TLR7 活性化を強力に阻害することを確認した。</p>			
今後の展開			
<p>当該誘導体が動物レベルでも強力に TLR7 活性化を阻害したことから、SLE モデルマウスの自己免疫症状も改善することが期待できる。TLR7 依存的に自己免疫症状を呈するマウス (イミキモド誘導性モデル等) や多因子性に自己免疫症状を呈するマウス (NZBWF1 等) に当該誘導体を投与し、自己免疫病態が改善するかどうか検討する。また、当該誘導体に物性や薬物動態を詳細に解析すると共に、TLR7 との共結晶構造の解析を行い、阻害活性向上のメカニズムを解析する。</p>			