

免疫バイオ・創薬探索研究講座 講演会開催のご案内

演者：等 泰道 博士 Yasumichi Hitoshi, MD. PhD.
バイオフィーマーコンサルタント
(前 Rigel Pharmaceutical Inc. 副社長)

日時：平成28年12月21日(水)
16:30~19:00

場所：富山大学 薬学部研究棟Ⅱ(新棟)7階
セミナー室(8)

エネルギーのホメオスターシスを標的とした新薬開発

エネルギー恒常性の異常により代謝性疾患をはじめとする種々の慢性疾患が発症・増悪する。AMP活性化セリンスレオニンキナーゼ(AMPK)は、エネルギーの細胞内センサーとしてエネルギー恒常性維持に重要な役割を果たしている。AMPKは、ミトコンドリアでの脂肪燃焼を誘導しATP産生を増加させる一方、糖や脂質及びタンパク質の生合成などATPを必要とする細胞内生理活性を負に調節する。このキナーゼは、酵素活性を持つ α サブユニットと調節作用を持つ β と γ サブユニットから構成されるヘテロ三量体として存在し、上流のキナーゼによる α サブユニットのリン酸化とATP消費で増加するAMPの γ サブユニットへの結合により活性化される。近年、AMP結合部位以外にAMPKを活性化させる低分子結合部位が蛋白結晶構造解析により示され、AMPKは低分子薬の標的としてさらなる注目を集めている。現在、多くの研究機関で低分子化合物によるAMPK活性化の機構解析が行われ、またAMPK活性化剤の様々な慢性疾患に対する治療剤としての可能性が検討されている。演者は、Rigel Pharmaceuticals, Inc.にてAMPK活性化剤の研究開発に長年携わってきた。本講演では、前臨床試験で得られたAMPK活性化剤の薬理効果を中心にお話し、AMPK活性化剤の様々な慢性疾患の治療剤としての可能性を議論したいと考えている。

参考文献 1) Nat Rev Mol Cell Biol 2012 Mar 22; 13(4): 251-62. 2) Nat Commun 2013; 4: 3017.

SYKチロシンキナーゼ抑制剤の開発とそのB細胞リンパ腫への応用

Sykチロシンキナーゼ(Syk)は、非受容体型のキナーゼでFc受容体やB細胞受容体の下流に存在し、免疫応答や炎症反応に重要な役割を担っている。Rigel Pharmaceuticals, Inc.でのSyk抑制剤の開発は、IgE受容体活性化を介するヒト肥満細胞の脱顆粒阻害活性を指標にした低分子化合物のスクリーニングによりスタートした。ヒットの中でSyk抑制活性のある化合物をもとに様々な化学改変が行われ、Syk抑制剤R406とそのプロドラッグFostamatinibが得られた。Fostamatinibの研究開発は自己免疫疾患、特に関節リュウマチや免疫性血小板減少症を対象に進められ、その有効性が第三相臨床試験において示されている。一方、SykはB細胞リンパ腫の増殖と生存にも深く関わっていることから、FostamatinibのB細胞リンパ腫への適応拡大も進められた。第二相臨床試験においてB細胞慢性リンパ性白血病で5%、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫で22%の治療薬応答率が得られている。さらに現在、腫瘍に浸潤したB細胞のSyk活性化が腫瘍への免疫応答を抑制すること並びに腫瘍内に発現するSykが化学療法剤への抵抗性を増加することから、固形腫瘍治療薬としても臨床試験が検討中である。本講演では、FostamatinibのB細胞リンパ腫への応用を中心にFostamatinib開発の現在までの流れを総括的にお話したいと考えている。

参考文献 1) J Allergy Clin Immunol 2006 Sep; 118(3): 749-55.
2) J Pharmacol Exp Ther 2006 Dec; 319(3): 998-1008.
Erratum in: J Pharmacol Exp Ther 2013 May; 345(2): 326.
3) Blood 2010 Apr 1; 115(13): 2578-85.

多数の皆様の御来聴をお待ちしております。参加費：無料(聴講自由・事前申込不要)

問合せ先：(公財)富山県新世紀産業機構 産学官連携推進センター
プロジェクト推進課 (担当：山崎) TEL 076-444-5607