

免疫難病の治療を目指した 天然薬物シーズによる創薬開発

研究機関 研究者

富山大学大学院 医学薬学研究部(医学)	客員教授	高津 聖志
富山大学大学院 医学薬学研究部(医学)	客員教授	長井 良憲
富山大学大学院 医学薬学研究部(医学)	研究員	岡本 直樹

目的

本研究では、自然免疫受容体TLRの活性化を制御し、医薬品開発に有望なリード化合物として位置づけた、①フニコロシン類縁体、②シクロバクチオール類化合物に関して、分子・細胞レベルでの免疫増強作用・炎症抑制作用を解析すると共に、動物レベルでの有効性を評価する。最終的には、①新規TLR4リガンドであるフニコロシン類縁体FNC-Rを活用して、副作用の少ないアジュバントを開発する。②新規TLR7阻害剤シクロバクチオール類化合物CB-7を活用して、既存の治療薬に替わる新規の自己免疫病治療薬を開発する。

本研究終了までの達成目標は、①FNC-Rの誘導体を合成し、その作用を試験管内及び動物レベルで評価する。②CB-7の薬理作用を試験管内及び動物レベルで解析し、国内特許を出願する。

成果概要

(1) 研究実施内容

① アジュバントとして有望なフニコロシン類縁体FNC-R

- フニコロシンからFNC-Rの安定的な供給のために、慶応義塾大学及び大阪大学と共同でフニコロシン全合成の確立方法を検討した。また、両大学と共同で、新規FNC-R誘導体FNC-R-P01の合成に成功した(図1)。
- FNC-RはヒトTLR4を活性化しないが、FNC-R-P01はヒトTLR4に対して活性化作用を誘導した(図1)。以上から、FNC-R-P01は、ヒトに対するアジュバントのシーズとなり得ることが示唆された。上記成果を含む国内優先特許出願を行った(下記)。

② 自己免疫病治療薬として有望なシクロバクチオール類化合物CB-7

- 合成TLR7リガンドssPolyU刺激による樹状細胞からの1型インターフェロン(IFN-α)産生をシクロバクチオール類化合物CB-7が抑制することを確認した(図2)。また、CB-7は自己免疫病モデルマウスであるUnc93b1D34A/D34A変異マウス由来樹状細胞の過剰なIFN-α産生も抑制した(図2)。
- CB-7はヒトTLR7発現細胞株におけるTLR7活性化を抑制したが、その効果は非常に弱かった。そこで健康人の末梢血から単離した単核球を用いて検討したところ、CB-7は複数の合成TLR7リガンドによるIL-6産生を濃度依存的に抑制した(図3)。以上から、CB-7はヒトTLR7の活性化も抑制することを見出した。上記成果を含む国内特許を、東京工業大学、テイカ製薬(株)と共同で出願した

(2) 特許出願

- 特開2015-91785「トール様受容体4活性化作用を有するフニコロシン誘導体及びその用途」
- 特願2015-184215「トール様受容体7またはトール様受容体9の活性化阻害剤」

