

自然免疫を標的とした炎症疾患の治療戦略 ～富山大学寄附講座における産学官連携研究～

富山県立大学工学部医薬品工学科 バイオ医薬品工学講座・教授
富山大学大学院医学薬学研究部（医学） 免疫バイオ・創薬探索研究講座・客員教授
長井 良憲

富山大学免疫バイオ・創薬探索研究講座（富山県寄附講座）では、富山県及び県内外の支援企業、県内試験研究機関などの協力の下、自然免疫と獲得免疫を制御する分子や細胞群の同定を進めると共に、文部科学省知的クラスター創成事業において、天然薬物による疾患制御の可能性を探索してきた。その成果として、①生薬甘草に含まれる成分イソリクイリチゲニンが慢性炎症の鍵分子である NLRP3 インフラマソームの活性化を強力に阻害し、2 型糖尿病における慢性炎症及び内臓脂肪組織の線維化を抑制することを見いだした（参考文献 1, 2）。また、②土壌菌に含まれる抗生物質フニコロシンの還元体が、エンドトキシンの受容体である TLR4/MD-2 を活性化する新規リガンドであることを見いだした（参考文献 3）。さらに当該化合物の誘導体を新規に合成し、ヒト TLR4/MD-2 を活性化することを発見し（参考文献 3）、これらを基にしたワクチン増強剤（ワクチンアジュバント）の開発を目指している。

また最近では、北陸ライフサイエンスクラスターの研究において見いだした天然薬物を活用し、全身性エリテマトーデス（Systemic Lupus Erythematosus: SLE）に対する創薬研究を進めている。SLE は指定難病の自己免疫病であり、これまでに承認された治療薬は少なく、医療ニーズが存在する重要な疾患である。近年、SLE 治療の標的分子の一つとして、自然免疫系の核酸センサーである Toll 様受容体（TLR）7 が脚光を浴びている。TLR7 は樹状細胞や B 細胞に発現し、病原体及び自己細胞由来の核酸を認識することで、I 型インターフェロンや自己抗体の産生を誘導する。また、TLR7 の活性化は、Th17 などの炎症性 T 細胞の活性化を誘導し、SLE の発症・増悪に関わると考えられている。すなわち、TLR7 の活性化制御が SLE 患者の重症度・医療費負担の軽減に貢献すると考えられる。我々は SLE の創薬シーズとして、TLR7 活性化を選択的に阻害する天然薬物を見出し、支援企業と共同で国内・PCT 国際出願を行った。また、当該薬物の全合成法は確立されており、誘導体の合成が比較的容易である。しかし、当該薬物のボトルネックとして、 IC_{50} の向上や動物レベルでの有効性の向上などが存在する。

そこで我々は上記課題を克服するために、化合物の最適化を行うことを目的とし、支援企業及び国内研究機関と共同で、日本医療研究開発機構（AMED）の「産学連携医療イノベーション創出プログラム セットアップスキーム【ACT-MS】」の研究に取り組んでいる。現在、分子シミュレーションや構造生物学の手法を活用し、リード化合物を基にした誘導体の合成と評価を行っている。本演題では、TLR7 阻害剤に関するこれまでの研究と、AMED 研究における研究の概要について紹介する。

参考文献

1. Honda H, et al. Isoliquiritigenin is a potent inhibitor of NLRP3 inflammasome activation and diet-induced adipose tissue inflammation. *J Leukoc Biol.* 96(6):1087-1100, 2014.

2. Watanabe Y, et al. Isoliquiritigenin attenuates adipose tissue inflammation in vitro and adipose tissue fibrosis through inhibition of innate immune responses in mice. *Sci Rep.* 23097, 2016.
3. Okamoto N, et al. Funiculosin variants and phosphorylated derivatives promote innate immune responses via the Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor-2 complex. *J Biol Chem.* 292(37):15378-15379, 2017.

略 歴

氏名： 長井 良憲（ながい よしのり） 博士（医学）

現職： 富山県立大学工学部医薬品工学科 バイオ医薬品工学講座 教授
富山大学大学院医学薬学研究部（医学） 免疫バイオ・創薬探索研究講座 客員教授

学歴：

平成 7 年 3 月 佐賀医科大学医学部医学科 卒業
平成 14 年 3 月 佐賀医科大学大学院医学系研究科博士課程 修了 博士（医学）

職歴：

平成 7 年 5 月 佐賀医科大学医学部附属病院内科 研修医
平成 8 年 6 月 佐賀県立病院好生館内科 研修医
平成 9 年 6 月 麻生飯塚病院内科 専修医
平成 14 年 4 月 東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 感染遺伝学分野 博士研究員
平成 16 年 3 月 米国 Oklahoma Medical Research Foundation
Associate Research Scientist
平成 17 年 7 月 同 Senior Research Scientist に昇任
平成 18 年 3 月 東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 免疫調節分野 助手
平成 19 年 4 月 富山大学大学院医学薬学研究部（医学）
免疫バイオ・創薬探索研究講座（富山県寄附講座） 客員准教授
平成 25 年 10 月 科学技術振興機構（JST）さきがけ研究者兼任（～平成 29 年 3 月）
平成 28 年 4 月 富山大学大学院医学薬学研究部（医学）
免疫バイオ・創薬探索研究講座（富山県寄附講座） 客員教授
平成 30 年 4 月 富山県立大学工学部医薬品工学科 バイオ医薬品工学講座 教授

所属学会：

日本免疫学会（評議員）、日本薬学会、日本炎症・再生医学会、日本肥満学会

受賞歴：

平成 13 年 12 月 日本免疫学会 Melcher's Travel Award
平成 14 年 3 月 平成 13 年度佐賀医科大学大学院医学系研究科 最優秀論文賞
平成 14 年 7 月 第 7 回国際エンドトキシン学会 Young Investigator Award
平成 24 年 5 月 第 29 回とやま賞（学術研究（医薬）部門）
平成 24 年 7 月 第 33 回日本炎症・再生医学会 優秀演題賞
平成 27 年 7 月 第 36 回日本炎症・再生医学会 優秀演題賞
平成 29 年 9 月 Innovation Forums Basel Life 2017 Poster Award (3rd prize)
平成 30 年 4 月 日本リウマチ財団 塩川美奈子・膠原病研究奨励賞

連絡先：

E-mail: ynagai@pu-toyama.ac.jp

研究室 HP: <http://www.pu-toyama.ac.jp/PH/nagai/index.html>