

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)
平成 27 年度終了課題 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者)	インタープロテイン株式会社 事業開発本部 取締役本部長 小松 弘嗣
研究責任者	国立大学法人大阪大学 産業科学研究所 特任教授 吉崎 和幸
支援タイプ	ハイリスク挑戦タイプ
研究開発課題	低分子 IL-6 阻害薬 (IL-6/IL-6 受容体間相互作用制御薬) の実用化研究

1. 研究開発の目的

抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブにより、IL-6 が関節リウマチなどの自己免疫疾患において重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。一方、我々は独自の分子設計手法と化合物評価技術により、IL-6 に結合し、IL-6 と IL-6 受容体間の相互作用を制御する化合物を見出した。そこで、その化合物の合成展開および活性評価を推し進めると共に、低分子 IL-6 阻害薬の実用化を目指して本プロジェクトをスタートさせた。低分子の利点として、中枢移行性の高い化合物を選定することにより、IL-6 が関与する中枢性の炎症を制御できる可能性なども念頭に置いた。

2. 研究開発の概要

①成果

研究開発目標	成果
① リード化合物の創出	① 細胞ベースの試験において STAT3 リン酸化を 1 μ M 未満の IC ₅₀ 値で阻害する化合物を複数個見出した。高活性の化合物は同時に比較したトシリズマブと比較して 1/10 程度の potency を示した。ヒト IL-6 誘発マウス SAA 産生モデルを構築し、一部の化合物でその産生を抑制するデータが得られたが、更なる化合物の合成展開と評価システムのブラッシュアップが必要と考えられた。探索的薬物動態試験を実施し、課題等を把握した。
② リード化合物の最適化	② 未実施。
③ 化合物の生物学的プロファイルに関する詳細解析	③ IL-6 に特徴的なシグナリングシステムであるトランスシグナリングを模した in vitro 試験系を構築し、一部の化合物がこれを阻害することを見出した。また、BMP-2 刺激による hepcidin mRNA 発現を阻害しないことから、化合物の選択性を示した。
④ アライアンスパートナーの選定	④ 欧米グローバルメガファーマを含む複数の製薬系企業と協議・調整を行い、そのうちの一部とは、近い将来のアライアンスを見据え、定常的な情報交換等を継続中である。

②今後の展開

評価システムの更なるブラッシュアップを行うと共に化合物の合成展開を推し進め、in vivo で有効性を示す化合物群の同定を目指す。in vivo で高い有効性を確認できた化合物については、探索的な薬物動態試験、毒性試験、物理化学的試験、および予備製剤化検討試験などを実施し、前臨床試験候補化合物を選定すると共にバックアップ化合物も準備する。これらの一連の検討に関しては、アライアンスパートナーと共同で実施することも考慮する。

3. 総合所見

低分子パーシャルアンタゴニスト的作用による IL-6 阻害は、学術的にも創薬的にも興味深く、非常に困難な課題に取り組まれた姿勢は高く評価される。しかし、リード化合物としての活性 ($IC_{50} < 0.1 \mu M$) を示す化合物は得られず、結果として目標に至らなかったのは残念である。今後は、評価系の充実や中分子まで対象を広げるなどして、リードと言える高活性化合物の取得に期待したい。

※記載の情報は平成28年1月時点の情報です。