

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業
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)
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名： TLR7 を標的にした SLE 治療薬の開発

Development study of TLR7 inhibitors aiming at the development of therapeutic agents
for systemic lupus erythematosus

研究開発実施期間：2017 年 10 月 5 日～2019 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：長井 良憲

Yoshinori Nagai

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

国立大学法人富山大学・大学院医学薬学研究部（医学）・客員教授

Professor, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences for Research, University of
Toyama

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

本研究では、自己免疫診療の残された課題である全身性エリテマトーデス（SLE）治療薬の開発を目指し、TLR7 活性化を選択的に阻害する低分子化合物をリード化合物とした構造最適化研究を実施した。リード化合物 CB-7 の *in vitro* での TLR7 阻害作用はそれ程強くなく（IC₅₀：約 10 μM）、*in vivo* での TLR7 阻害作用も確認できていない。そこで本研究では、TLR7 阻害活性の向上および *in vivo* 有効性の確認といったボトルネックを解消するためのブラッシュアップ研究を実施した。本研究終了時には、最適化合物（TLR7 阻害作用：*in vitro* IC₅₀ <1 μM、*in vivo* <10～20 mg/kg、マウスおよびヒト TLR7 阻害作用の確認、TLR8/9 に対する阻害作用を認めない）を 1 個以上に絞り込み、セットアップ企業において非臨床試験を開始することを目指した。

分子動力的シミュレーション解析および薬物代謝解析の結果を活用し、CB-7 を基にした最適化合成を進め、30 個の新規誘導体の合成に成功した。その結果、CB-7 よりも TLR7 阻害活性が大幅に向上した誘導体を複数合成することに成功した。また、SLE 患者由来の免疫細胞における TLR7 活性化も、当該化合物が阻害することを確認した。合成した誘導体の中で最も強い TLR7 阻害活性を示した誘導体は、マウス個体においても TLR7 阻害活性を示すことを確認した。また、マウスに経口投与した際の C_{max} も、CB-7 に比べて当該誘導体において大きく向上していた。さらに、肝ミクロソーム画分における CYP 代謝反応は、CB-7 に比べて当該誘導体において大きく改善していた。したがって、本研究では当初の目標を達成し、上記 2 つのボトルネックも解消することができ、さらに TLR8/9 に対する阻害作用を認めない化合物を見出し、今後の創薬開発に向けて大

きな成果をあげることができた。

本研究によりリード化合物 CB-7 およびその誘導体による TLR7 阻害作用機序の一部が解明され、それを基にした新規誘導体のデザイン・合成に繋がった。最終的に *in vitro* および *in vivo* において TLR7 阻害活性が向上し、薬物代謝・薬物動態も改善した新規誘導体を創出することに成功した。今後の課題としては、SLE モデルマウスにおける当該誘導体の有効性評価があげられ、有効性が確認できれば、前臨床試験の開始等、今後の創薬開発に大きく進展することが期待できる。一部の研究計画（TLR7 との結合性や共結晶構造の解析）については進展が少なかったが、新規誘導体を活用することで今後の研究の進展が見込まれる。以上から、本研究開発の成果は大変満足できるものであり、本支援により SLE 治療のブレイクスルーとなる新薬の開発に一步近づいたと考えている。

本研究では、セットアップ企業であるテイカ製薬（株）の全面的なバックアップにより、研究を進めた。今後、産学連携をさらに強化し、前臨床開発に向けた取り組みが大いに進むと考えている。本研究で創出した新規誘導体については、特許を出願すべく、テイカ製薬（株）と協議中である。

In this study, we aimed at the development of therapeutic agents for systemic lupus erythematosus (SLE), which is a problem left unfinished of the autoimmunity treatment. We carried out the structure optimization study that assumed the small molecule compounds which inhibited TLR7 activation selectively as a lead compound. We also carried out a brushing up study to solve bottlenecks such as the improvement of the TLR7 inhibitory activity and the confirmation of the *in vivo* effectiveness.

We utilized the molecular dynamics simulation analysis and the drug metabolism analysis for the lead optimization based on the lead compound CB-7. As a result, we succeeded to synthesize 30 derivatives of CB-7, and their TLR7 inhibitory activities were largely improved compared with CB-7 (IC_{50} of CB-7: $\sim 10 \mu M$). The derivatives inhibited the activation of TLR7 in immune cells derived from SLE patients. We also confirmed that these derivatives showed the potent TLR7 inhibitory activity *in vivo*. Furthermore, the C_{max} was greatly improved in the derivatives compared with CB-7 when they were administered orally to mice. We also found that the CYP metabolic responses were greatly improved in the derivatives compared with CB-7. Therefore, we achieved the original goals of this study (①*in vitro* TLR7 inhibitory activity: $IC_{50} < 1 \mu M$; *in vivo* $< 10 \sim 20 \text{ mg/kg}$, ②inhibitory activity against mouse and human TLR7, ③no inhibitory activity against TLR8/9), and two bottlenecks were dissolved.

In this study, we elucidated the mechanisms by which CB-7 and the derivatives inhibited TLR7 activation. From this result, we were able to design the new derivative and finally improved their TLR7 inhibitory activities, drug metabolisms, and pharmacokinetics. The next achievement will be the effective evaluation of the derivatives in a SLE model mouse. There was little progress in the analyses of the binding with TLR7 and the co-crystal structure with TLR7. In future study, we will analyze these issues by utilizing the new derivatives.

In this study, we had a great support from Teika Pharmaceutical Co., Ltd. as a setup company. We are going to apply for a patent regarding the new derivatives. This university-industry research collaboration will go forward the development of new agents for SLE.

III 事後評価総合所見

TLR7 を標的とした SLE 治療低分子化合物の開発を目指し、TLR7 活性化を選択的に阻害する低分子化合物を分子動力的シミュレーション解析と薬物代謝解析の結果を基に分子設計・合成し、大変高い TLR7 阻害活性を有していることを明らかにしました。また、動物実験により in vivo で有効性を示す低分子化合物の開発に成功しており、当初の目的を達成しています。しかしながら、TLR7 シグナルは IFN α 産生を促すが、抗 IFN α 抗体の SLE での治験が相次いで失敗していることから、TLR7 の阻害によるヒト SLE の治療に懐疑的な専門家の意見もあります。ヒト SLE の病態には多様性が知られており、TLR7 とリンクする病態にフォーカスした薬づくりを念頭に、ACT-M 等の事業を活用し、今後の研究継続に期待します。