

## 研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) FS ステージ (シーズ顕在化) 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)

研究責任者 : 大阪大学 中沢 宗健

研究開発課題名 : 低分子 IL-6 阻害薬の研究開発

### 1. 研究開発の目的

IL-6 と IL-6 受容体の結合に重要な役割を果たすポケットを同定し、そこに結合することが期待される化合物をユニークな分子設計手法を用いてデザインした。これらの化合物を、主にリンパ球系細胞株の IL-6 応答 (増殖反応) に対する作用を指標として評価した結果、抑制活性を示す化合物が複数個見出されたが、それらの化合物が標的蛋白質に結合するか否か等の蛋白質レベルでの検討は十分に実施されていなかった。また、それらの化合物を出発点とした合成展開も未実施のままであった。そこで、本プロジェクトでは、細胞機能レベルの評価系に加え、蛋白質レベルの評価系を構築し、従来の活性化化合物の再評価 (薬理学的プロファイリング) を行うと共に、新規化合物の合成・評価を推し進めることによって、低分子 IL-6 阻害薬の実用化につながる真のシーズを取得するべく検討を実施した。

### 2. 研究開発の概要

#### ①成果

標的蛋白質への結合活性および IL-6 と IL-6 受容体の結合に対する阻害活性を評価する試験系を表面プラズモン共鳴 (SPR) 法にて構築し、ヒトリンパ球系細胞株の IL-6 応答 (増殖反応) を抑制する既存化合物を評価したところ、活性は検出できたものの十分ではなかったため、これらの化合物の構造を参考に、標的蛋白質への結合活性の増大が期待される化合物を新たにデザイン・合成した。その一部は、より強く標的蛋白質に結合し、かつ IL-6 と IL-6 受容体の結合を阻害することが SPR 法にて確認され、また、IL-6 刺激ヒト肝臓系細胞の CRP 発現を抑制することも明らかとなった。さらに、核磁気共鳴 (NMR) 法によって活性化化合物の一部が想定結合部位に結合していることも判明した。これらの結果から、IL-6 と IL-6 受容体の結合を制御する低分子 IL-6 阻害薬の実用化につながる真のシーズを見出すことに成功したと考える。

#### ②今後の展開

PPI 阻害薬の特性を考慮した合成戦略に基づいて、主に活性の増強および物性の改善 (特に水溶性の向上) を狙った合成展開を行う。これらの化合物について、細胞生物学的評価、SPR 解析、NMR 解析および X 線結晶構造解析などを実施すると共に、薬理学的評価、薬物動態学的評価ならびに安全性評価などを行うことにより、化合物の最適化を進める予定である。また、新規 de novo ドラッグ・デザイン法である SBSG 法でデザインされた化合物についても種々の評価を実施したいと考えている。

### 3. 総合所見

当初の目標に対して、期待したほどの成果は得られなかった。

独創性の高いドラッグデザイン理論に基づいて構造設計をし、実際に標的蛋白質と結合し、その蛋白質間相互作用を阻害する低分子化合物を見出した点は世界でも例がなく高く評価できる。しかしながら、目標とするリード化合物を得るにはさらに 10 倍近く活性を高める必要があり更なる検討が必要と思われる。

今後有望化合物周辺の化合物合成とスクリーニングを含め、高活性化化合物の探索を進めることが望まれる。