

脂溶性生理活性物質の輸送体の同定と輸送体を標的とした創薬

Discovery of a drug that is targeting a novel lipid mediator transporter



西 毅
T. Nishi

▶ キーワード Keyword

免疫抑制剤、リンパ球、輸送体、阻害剤、脂質メディエーター
immunosuppressant drug, lymphocyte, transporter, inhibitor, lipid mediators

▶ 応用分野 Application

創薬など
drug discovery

▶ 目的・期待される効果

- 副作用の少ない免疫抑制剤の実現
- トランスポーターオリエンティッドな新しい作用機序を持つ創薬の実現



研究内容

▶ 背景

脂溶性の生理活性物質（脂質メディエーター、ステロイドホルモン、ビタミン等）の細胞内外での輸送機構が様々な細胞機能に必須であることがわかってきました。

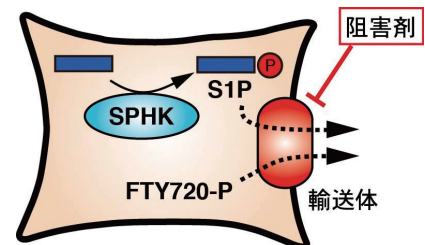
▶ 技術概要

我々は生理活性脂質であるスフィンゴシン 1 リン酸(S1P)をモデルとして、細胞外への放出輸送体SPNS2やMFSD2Bを同定し、これら輸送体の活性を測定する細胞系を開発しました。S1P輸送体の阻害剤はこれまでに無い新しい作用機序で副作用の少ない免疫抑制剤や抗がん剤のターゲットとして有効であると考えられます。

S1Pを細胞内に蓄積する細胞を構築し、そこに輸送体を発現させることで輸送活性を測定できる系を確立しており、この系を用いて阻害剤のスクリーニングが可能です。またこの系は、新しい輸送体や異なる生理活性脂質の輸送系の探索にも応用可能です。

▶ 特長

S1Pはヒトでは免疫細胞の血管移行に中心的な役割を果たします。そのためS1P受容体は免疫抑制剤の開発の標的となり、FTY720などの薬が開発されました。しかし、受容体の多様性などから依然として副作用が存在し、S1P受容体の欠損マウスは胎生致死となります。我々はS1Pの細胞外への供給に関わる輸送体を同定し、この輸送体の欠損マウスでは他に顕著な異常を示すことなく、血液中へのリンパ球の移行のみが特異的に抑制されることを見いだしました。このことからこの輸送体の阻害剤がこれまでに無い新しい作用機序で副作用の少ない免疫抑制剤や阻害剤のターゲットになります。測定系が確立しており阻害剤の探索はすぐにでも開始できます。



【論文 Paper】

- [1] Science 323, 524-527 (2009)
[2] J Biol Chem. 286, 1758-1766 (2011)

- [3] PLoS ONE 7(6): e38941 (2012)
[4] J Lipid Res 57: 2088-2094 (2017)
[5] Methods Mol Biol. 1697: 73-82 (2018)

【特許 Patent】

- [1] 特許第5373346号 スフィンゴシン 1-リン酸の新規トランスポーター分子