

IL-6 の IL-6 受容体への 結合阻害低分子化合物の開発

Development of low molecule compound which binds
IL-6 receptors and inhibits IL-6 function

研究分野
医薬品化学
研究者



吉崎 和幸
K. Yoshizaki

▶ **キーワード** Keyword
IL-6 阻害剤、低分子化合物
IL-6 inhibitor, low molecule compound

▶ **応用分野** Application
炎症性疾患の治療
therapy for inflammatory disease

▶ **目的・期待される効果**
○ 安全かつ経口投与による廉価の可能性

研究開発段階

基礎

実用化準備

実用化

研究内容

▶ 概要

岸本忠三を中心とする我々の免疫グループは、IL-6機能を阻害するヒト型化抗IL-6レセプター抗体を企業と共同開発しました。この抗体は、関節リウマチなどの慢性炎症性疾患に高い治療効果を示しました。しかし、150kdの大分子なため、様々な不利益性があります。このため、我々は低分子で経口可能なIL-6阻害剤の開発を試みています。

▶ 技術内容

- 1) IL-6がIL-6Rに結合するサイトに対する低分子化合物をin silico分子設計法を用いてデザインし、情報から化合物を選別しました。
- 2) 肝細胞由来の細胞を使って、CRP, SAA, Hcpidin産生阻害化合物を得ました。
- 3) Biacoreを用いて結合を確認し、gp130またはSTAT3のリン酸化阻害で機能阻害を確認し、いくつかのリード化合物を得ています。
- 4) gp130阻害も有効であることが示されたことで、IL-6/IL-6R/gp130の複合体形成阻害をする低分子化合物の開発をスタートしました。特にgp130に結合し、IL-6との複合を阻害する部位を特定した後、in silico法を用いてデザインし、低分子化合物を選別しました。
- 5) IL-6依存性に増殖するTF細胞を用いて、化合物の増殖阻害効果および前述の肝細胞を用いた急性期たん白発現の抑制効果アッセイを行っています。
- 6) IL-6とgp130との結合は前述の方法で、またgp130およびSTAT3のリン酸化阻害も同様の方法で行います。
- 7) 最終的にはSCiDのヒトリンパ球、肝細胞導入マウスを用いて、IL-6産生抑制と急性期たん白抑制の有無を検討します。

▶ 特長(優位性)

細胞表面でIL-6のシグナルを、レセプターとの結合阻害を示す低分子化合物を用いてIL-6の機能抑制を行うのが特徴です。サイトカインの阻害は、すべて抗体(180kd)の高分子で高額、さらに注射投与です。低分子合成化合物は、経口可能で廉価、細胞上の分子を阻害するため安全性が高いです。IL-6とIL-6R、IL-6とgp130との結合部位を特定後、結合部位に特異的に結合する分子構造を設計しin silico法を用いて選別する方法も特徴です。

