

令和 2年 8月 17日  
愛 媛 大 学

## コムギ胚芽無細胞再構成系で稀少難病の治療薬候補を開発

～炎症疾患や生活習慣病の治療薬への応用が期待される～

愛媛大学大学院医学系研究科の金子 直恵 技術員とプロテオサイエンスセンターの竹田 浩之 准教授、澤崎 達也 教授、増本 純也 教授らを中心とする研究グループは、愛媛大学独自開発の技術であるコムギ胚芽無細胞タンパク質合成技術で試験管内に再構成した無細胞インフラマソーム<sup>注1</sup>再構成系を用いて、インフラマソームが恒常的に活性化して炎症発作が起こる稀少難病<sup>注2</sup>であるクリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)<sup>注3</sup>の治療薬候補化合物 KN3014 を発見することに成功しました (別紙図参照)。

現在、インフラマソームの活性化によって炎症を誘導する、インターロイキン-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) という物質を抑える抗体などのタンパク質が治療薬として使われています。ところが、このような抗体は高価で細胞内に入ることが難しい性質があります。そこで、細胞内に入ってインフラマソーム形成を直接阻害する廉価な低分子化合物の開発が世界中で進められています。今回の研究で、インフラマソームを構成する分子である NLRP3 と ASC という分子の間の結合を直接阻害する初めての低分子化合物である KN3014 が発見されたことにより、稀少難病であるマックルウェルズ症候群 (MWS) の治療薬開発につながる道が開かれました。

今回の研究によって、稀少難病である CAPS の治療薬候補化合物の骨格が明らかになっただけでなく、今後インフラマソームが関与する様々な炎症疾患や生活習慣病<sup>注4</sup> の治療薬候補開発のための基本骨格となることが期待されます。

本研究成果は、英国科学誌「*Scientific Reports*」に掲載され、オンライン版で公開されました (令和2年8月11日 (日本時間))。

つきましては、是非、取材くださいますようお願いいたします。

記

掲載誌 : Scientific Reports DOI : 10.1038/s41598-020-70513-0

題 名 : KN3014, a piperidine-containing small compound, inhibits auto-secretion of IL-1 $\beta$  from PBMCs in a patient with Muckle-Wells syndrome

(和 訳) ピペリジン骨格を含む低分子化合物である KN3014 はマックルウェルズ症候群での末梢血単核球からの IL-1 $\beta$  産生を抑制する

主な著者 :

愛媛大学大学院医学系研究科 解析病理学 技術員 金子直恵 (かねこ なおえ)

愛媛大学プロテオサイエンスセンター プロテオ創薬科学部門 准教授 竹田浩之 (たけだ ひろゆき)

愛媛大学プロテオサイエンスセンター 無細胞生命科学部門 教授 澤崎達也 (さわさき たつや)

愛媛大学プロテオサイエンスセンター 病理学部門 教授 増本純也 (ますもと じゅんや)

責任著者 :

愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学

愛媛大学プロテオサイエンスセンター病理学部門

増本 純也

本件に関する問い合わせ先

担当部署

愛媛大学大学院医学系研究科 解析病理学

担当者名 増本 純也

TEL : 089-960-5977

Mail : masumoto@m.ehime-u.ac.jp

※送付資料3枚 (本紙を含む)

### <研究の背景と経緯>

細胞内には、病原体の侵入や代謝産物などの細胞にとって危険な物質に反応するセンサーが備わっています。そのようなセンサーのうち、**NLRP3**というタンパク質は、**ASC**、**カスパーゼ-1**というタンパク質と**インフラマソーム**という複合体を形成して、炎症を誘導する**インターロイキン-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )**というサイトカインを細胞外に放出します(下記図参照)。

**クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)**は、病原体や危険物質の関与がなくても持続的に**インフラマソーム**を形成するような変異が**NLRP3**にあるため、炎症発作を起こしやすい性質があります。このような疾患は自己炎症疾患と言われており、多くが稀少難病に指定されています。現在、**CAPS**に対する治療は**IL-1 $\beta$** の機能を抑える高価な抗体医薬などしかないため、廉価な低分子医薬の開発が囑望されています。

### <研究の内容>

今回、金子直恵技術員をはじめとするプロテオサイエンスセンターの医工連携共同研究グループは、愛媛大学独自のコムギ胚芽無細胞タンパク質合成技術を使って、**インフラマソーム**の形成に重要な**NLRP3**と**ASC**を無細胞合成し、東京大学創薬機構から提供された化合物ライブラリーを用いて、**NLRP3**と**ASC**の結合を阻害する低分子化合物のハイスループットスクリーニング (**HTS**) を行いました。その結果、**NLRP3**と**ASC**の結合が持続して**インフラマソーム**が活性化していると考えられている**CAPS**のひとつである**マックルウェルズ症候群**

(**MWS**) の患者さんの培養白血球からの**IL-1 $\beta$** 産生を抑える基本骨格を持つ化合物**KN3014**を選定することに成功しました。この**KN3014**は実験した範囲の濃度で細胞に傷害を与えませんでした。

結果の要点を以下に示します。

○無細胞**NLRP3****インフラマソーム**再構成系を用いた低分子化合物の**HTS**により、**インフラマソーム**形成を阻害する低分子化合物**KN3014**を選定した。

○**KN3014**は稀少難病の**CAPS**のひとつである**MWS**患者さんの培養白血球からの**IL-1 $\beta$** の産生を抑えた。

○**KN3014**は細胞レベルでは、**IL-1 $\beta$** の産生を抑える範囲で大きな毒性はない。

### <まとめ・今後の展望>

今回の研究成果により、

1) コムギ胚芽無細胞**インフラマソーム**再構成系を使った**HTS**によって、稀少難病である**CAPS**の治療薬候補化合物**KN3014**を選定できたこと。

2) **KN3014**の基本骨格が**CAPS**の治療薬候補になりうること。

3) **KN3014**が**CAPS**だけでなく、**NLRP3****インフラマソーム**が関与する炎症疾患や生活習慣病などの治療薬候補になりうること。

などが示されました。

今回の研究成果は、稀少難病である **CAPS** の治療薬の開発だけでなく、**インフラマソーム**が関与する多くの炎症疾患や生活習慣病の治療薬への応用が期待されます。

(図)

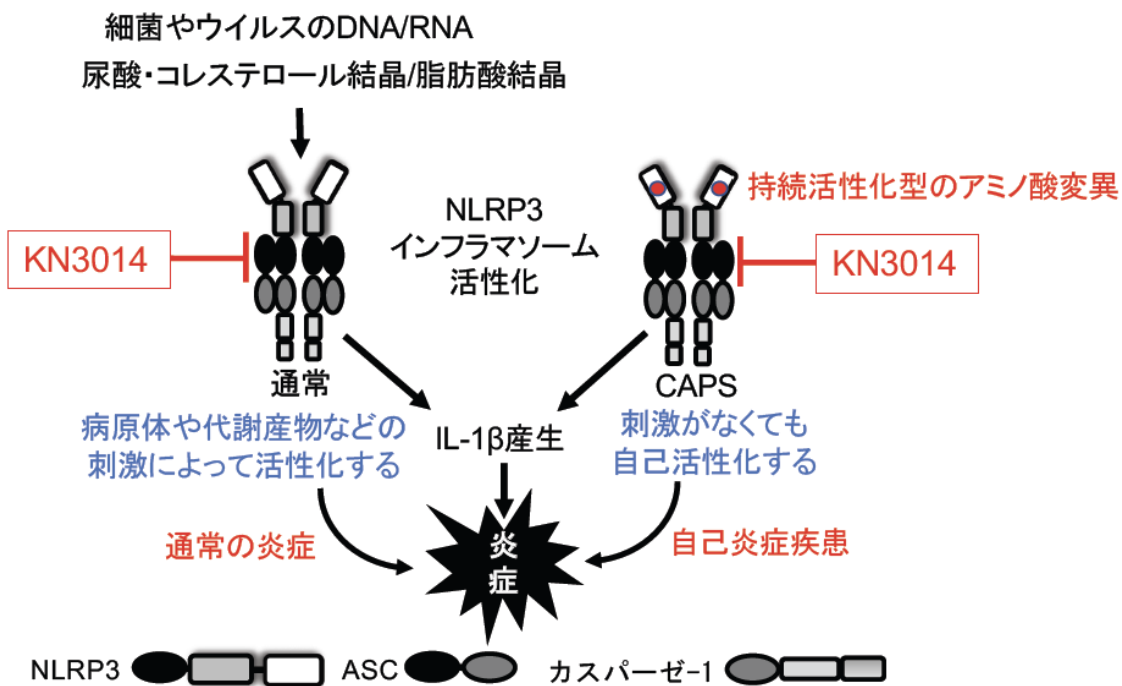


図. 通常の NLRP3 インフラマソーム活性化とクリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)での NLRP3 インフラマソーム活性化の模式図。KN3014 は NLRP3 と ASC の結合を阻害することで、NLRP3 インフラマソームの形成を阻害し、IL-1 $\beta$  産生を抑制する。

#### 【補足説明】

注1) インフラマソームは、細胞内に侵入する病原体や危険な代謝産物を認識して炎症をおこす複数のタンパク質からなる細胞内の複合体の総称である。ここではNLRP3、ASC、カスパーゼ-1という3つのタンパク質からなるNLRP3インフラマソームについて説明している。

注2) 稀少難病とは、患者数が少なく原因不明や治療法未確立のため、生活面への長期の支援が必要な難治性疾患の総称である。稀少難病用医薬品の開発はアカデミアだけでは不十分だが、利益を追求する必要がある製薬企業には負担が大きいため、産学官一体となった取り組みが期待される。

注3) クリオピリン関連周期熱症候群は、NLRP3インフラマソームを構成するNLRP3（別名クリオピリン）というタンパク質に変異のある遺伝性の難治性全身炎症疾患の総称である。

注4) 生活習慣病は、動脈硬化症、糖尿病、肥満、痛風などの固定した生活習慣の蓄積によって生じる疾患の総称である。最近では、生活習慣病の進展に代謝産物などに起因する慢性炎症が関わっていることが明らかにされている。