

# インターロイキン-15, 17を標的とする新規抗リウマチ薬Y-320の創製

牛尾, 博之

<https://doi.org/10.15017/1500448>

---

出版情報：九州大学, 2014, 博士（薬学）, 論文博士  
バージョン：  
権利関係：全文ファイル公表済

(様式9-3)

氏名	牛尾 博之			
論文名	インターロイキン-15, 17 を標的とする新規抗リウマチ薬 Y-320 の創製			
論文調査委員	主査	九州大学薬学府	教授	末宗 洋
	副査	九州大学薬学府	教授	津田 誠
	副査	九州大学薬学府	准教授	山田 健一
	副査	九州大学薬学府	准教授	麻生 真理子

### 論文審査の結果の要旨

自己免疫疾患の一種である関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis: RA) は、リンパ球などの免疫細胞が自己組織を攻撃することにより発症すると考えられており、炎症の進行とともに軟骨や関節が破壊される重篤な病である。本論文は、新規 RA 薬物治療薬の開発をめざして、新たな骨格構造を持つ Y-320 の創製研究について論じている。

本研究を遂行するにあたり、次の点に着目した。①滑液中に多数の活性化されたリンパ球が浸潤し、②IL-15 がそれらの活性化を担っており、更に活性化リンパ球から③IL-17 が産生され、関節局所での破骨細胞の活性化や炎症性細胞の活性化など炎症の増悪に深く関与している。そこで、活性化されたリンパ球、中でも IL-15 依存的なリンパ球の活動を抑制し、かつ既存の RA 治療薬に見られる核酸合成経路阻害作用とは異なるメカニズムを有する低分子医薬品を開発することが出来れば新規 RA 治療薬開発につながるとの作業仮説を立案している。

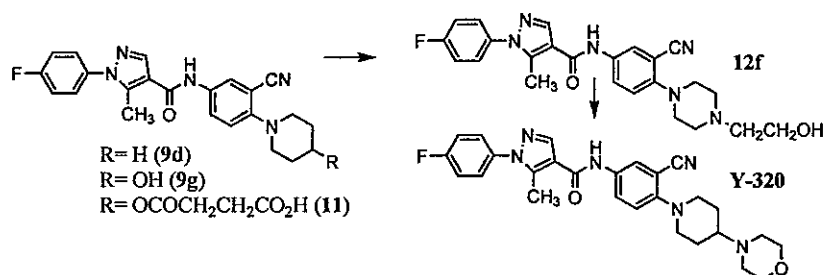
第一章では、初期リード化合物としてのピラゾールアミド化合物発見の経緯と、その *in vivo* 評価からの活性代謝物 9g への展開について述べている。

レフルノマイドは、RA 治療薬における第 1 選択薬であるメトトレキサートを上回る優れた薬理効果を有することで現在最も注目されている。この薬剤は、生体内で活性代謝物に変換され、ピリミジンの *de novo* 合成経路中の dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) を可逆的に阻害することによって、種々の炎症性細胞の活性化を抑制し、関節リウマチを含む自己免疫疾患全般で高い効果を示す。その一方で、細胞非選択的な作用により骨髄毒性や肝毒性等が生じることが問題となっている。これに対し、フェニルピラゾールアニリド誘導体は、レフルノマイドと共通の部分構造を有しながら、DHODH を阻害せず、且つ高い免疫抑制効果を示すことが報告された。

そこで著者は、自社ライブラリーの中から、フェニルピラゾール骨格を有する化合物群を利用してスクリーニングを行うことで「レフルノマイド級の efficacy を有し、且つ DHODH 阻害作用などの核酸合成経路阻害作用に基づかない低分子医薬候補」を探索し、ピラゾールアミド化合物 9 に到達した。その中で、化合物 9d の薬物動態を明らかにすることを通じて、活性代謝化合物 9g の発見に繋がっている。

第二章では、化合物 9g の構造を基に、①9g のプロドラッグ化および②高薬理活性でかつ経口吸収性に優れた未変化体の取得を目指してピペラジン誘導体およびピペリジン誘導体の合成展開を行っている。すなわち、化合物 9g に対して、コハク酸無水物を作用させることによりプロドラッグ体 11 を取得。この化合物は、経口投与後速やかに化合物 9g に変換されることが薬物動態試験により確認され、また CIA モデルにおいて 10 mg/kg 投与において有意に関節炎を抑制した。

化合物 9g が示すようにアニリンパートの末端に水酸基を有することで活性が向上したことから、4-(2-ヒドロキシピペラジン)誘導体について合成展開を行った。その結果、強力な *in vitro* 活性を有する化合物 12f および 15e (Y-320) を取得している。



第三章では、Y-320 の薬理作用について詳細に論じている。Y-320 は、IL-15 刺激の CD4<sup>+</sup>T 細胞の増殖並びに IL-17 の産生を数 10 nM のオーダーで抑制した。また、無刺激の naïve T cell に対してはほとんど作用せず、高い細胞選択性を有することが確認された。Y-320 の作用メカニズムは、IL-2R あるいは IL-15R の下流にある JAK1/3 の自己リン酸化を何らかの形で抑制することで免疫抑制活性を発現していることが示唆されたが、cell free での kinase assay では阻害作用が確認できなかった。また、naïve T 細胞から Th17 細胞への細胞分化の phase は阻害しないことが確認された。以上の結果から、CD4<sup>+</sup>T 細胞の活性化の phase の中で特異的する未知の標的に作用していると考えられる。また、*In vivo* においては、Y-320 は良好な薬物動態によりマウス II 型コラーゲン誘発関節炎を 0.3 mg/kg 以上で有意に抑制し、カニクイザル II 型コラーゲン誘発関節炎でも、予め関節炎を発症した状態から Y-320 を 1 mg/kg 経口投与することにより関節炎の進行を有意に抑制し、且つ投与終了後もリバウンドは観測されなかった。以上のことから、Y-320 は、関節リウマチを含め、活性化リンパ球および IL-17 が関与する自己免疫疾患に対し高い有効性を示すことが期待される。

本研究は、自己免疫疾患治療薬開発研究において、新たな領域を開くものであり、創薬化学研究として高く評価でき、博士（薬学）の学位に値すると判定した。