

令和元年5月28日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10025

研究課題名(和文) 新しい分子メカニズムに基づくIL18阻害薬開発法の確立

研究課題名(英文) Establishment of a method of IL-18 inhibitor based on a new molecular mechanism

研究代表者

加藤 善一郎 (Kato, Zenichiro)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90303502

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：発見した IL-18 阻害剤を用いたメカニズム研究を行った。サイトカイン抑制・阻害効果の確認を行い、さらにより詳細な作用メカニズム解析を行った。これまで得られている立体構造表面の特性を考え、実験的に決定したタンパク原子座標をもとに、立体構造上のタンパク相互作用解析を行い、実際に、その結合面を立体構造上において特定することができた。詳細な原子間相互作用の改変に必要な情報が得られたこととなり、これにより、今後のさらなる分子改良につなげることが可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

病気に関与する分子をそれぞれ単にひとつの点として考えるのではなく、ナノメートル以下の原子レベルでの分子構造をもとに病態解析及びその治療法の開発を行うものであり、詳細な構造を決定したことにより、単なるランダムスクリーニングではなく、立体構造に基づいた論理的な蛋白工学的機能分子デザイン・開発が可能となった。本研究にて開発される治療分子を得ることは、免疫システムのkey modulatorを自在に調節可能となる事に繋がり、アレルギーのみならず、リウマチ性疾患や多発性硬化症などの神経難病を含む自己免疫異常に対しても有効な手段の一つとなり、対象となるポピュレーションは大きい。

研究成果の概要(英文)：We performed analyses of the molecular mechanism by IL-18 inhibitor. In addition to the cytokine inhibition experiments, the molecular interaction analysis was done in atomic resolution. Especially, the atomic interactions between IL-18 ligand and the innate inhibitory peptide were precisely determined by using nuclear magnetic resonance technique. Using the above biological and molecular information, further improvement of the inhibitor should be feasible.

研究分野：構造医学

キーワード：IL-18 阻害薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在まで、アレルギー疾患などに対する新規機能分子開発は、ランダムスクリーニングに頼る部分が大きく論理的な設計に基づく開発は非常に困難であった。しかし、他の病態における新規機能分子開発においてもタンパク質立体構造ベース設計の多大な貢献が見られる。一方、最近の NMR による構造決定法及び分子シミュレーションなど構造学領域における研究・努力により構造決定のルーチン化及び自動化、理論的技術的革新が目覚ましく、本研究の成果は期待できると考える。

これまでの我々の一連の研究、特に、生物学的アッセイ法、及び、開発した阻害剤を含む新規機能分子群(Nature SB 2003, Nature comm 2014 等)、確立した、in silico タンパク複合体構造解析設計システム等(PNAS 2008 等)を、有機的に複合することにより、アレルギー及び自己免疫疾患の新規診断治療薬及び診断治療デバイスの開発が可能と考えた。それを踏まえ、スクリーニングを行った結果、薬剤候補である新規阻害低分子を4種得ることができた(特許等)。今回、別個に新たなメカニズムに基づくと考えられる、新規ペプチド阻害剤を発見したことにより、他のサイトカイン(特に類似立体構造を持つ -trefoil 型サイトカイン)へ効率的に応用できることが判明した。

2. 研究の目的

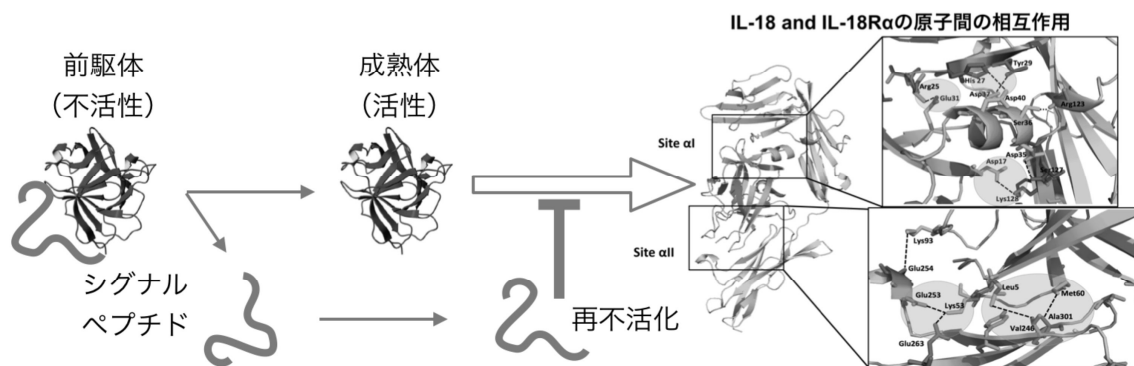
具体的には、IL-18 関連分子群のアゴニスト・アンタゴニストとしての機能解析をふまえ、薬剤としてのポテンシャルの違いを、生物機能、タンパク安定性、タンパク構造学的に検討する。特に、アレルギー、自己免疫疾患での炎症性変化の進展を抑制するための新たな手段としてのサイトカイン制御の認識機構を制御する分子標的薬の発見・開発・解析を行う。さらに、IL-18 系にて確立したシステムを応用して、他のサイトカイン(特に同じ立体構造をもつ、-trefoil 型サイトカイン)における分子標的阻害剤を発見・開発する。

3. 研究の方法

すでに発見した新規阻害ペプチド分子を用いたメカニズム研究として、分子間の原子間相互作用解析、複合体立体構造解析、構造機能相関解析を主として行う。

4. 研究成果

発見した IL-18 阻害剤を用いたメカニズム研究を行った。サイトカイン抑制・阻害効果の確認を行い、さらにより詳細な作用メカニズム解析を行った。これまで得られている立体構造表面の特性を考え、実験的に決定したタンパク原子座標をもとに、立体構造上のタンパク相互作用解析を行い、実際に、その結合面を立体構造上において特定することができた。詳細な原子間相互作用の改変に必要な情報が得られたこととなり、これにより、今後のさらなる分子改良につなげることが可能となった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

- 1) An innate interaction between IL-18 and the propeptide that inactivates its precursor form. Tsutsumi N, Yokota A, Kimura T, Kato Z, Fukao T, Shirakawa M, Ohnishi H, Tochio H. Sci Rep. 2019;9(1):6160. (査読あり)
- 2) Gain-of-function IKBKB mutation causes human combined immune deficiency. Cardinez C, Miraghazadeh B, Tanita K, da Silva E, Hoshino A, Okada S, Chand R, Asano T, Tsumura M, Yoshida K, Ohnishi H, Kato Z, Yamazaki M, Okuno Y, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Andrews TD, Field MA, Burgio G, Morio T, Vinuesa CG, Kanegane H, Cook MC. J Exp Med. 2018;215(11):2715-2724. (査読あり)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

該当なし

〔その他〕

該当なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）:

(2)研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。