

公益財団法人 セコム科学技術振興財団

研究成果報告書

研究課題名

健康長寿社会の実現に向けた新たな自己免疫制御療法の確立

Establishment of new anti-autoimmune therapy to facilitate a healthy long-lived society

研究期間

平成30年10月 ～ 令和4年9月

報告年月

令和4年12月

研究代表者

慶應義塾大学 薬学部 薬科学科 教授

長谷 耕二

Keio University Faculty of Pharmacy, Professor

Koji Hase Ph.D.

概要

我が国では少子高齢化に伴い、65歳以上の高齢者人口が2050年には約40%に達すると見込まれており、さらには寿命の伸長による人生100年時代の到来も予見されている。このような長寿社会への移行に伴い、関節リウマチや全身性エリテマトーデスなど何らかの自己免疫疾患を有する患者の増大が見込まれている。このうち特に慢性関節リウマチは、現時点でも約70万人が罹患しており、毎年1.5万人が新たに患者として認定されている。慢性関節リウマチは、リウマトイド因子を始めとする自己抗体の産生を特徴とし、関節の滑膜に炎症が生じることで病態が進行する。その病因・病態は十分に解明されたとはいえ、効果的な対症療法はあるものの、根治療法は確立されていないのが現状である。

濾胞制御性T細胞 (follicular regulatory T cells: Tfr細胞)は、自己抗原を認識するIgG抗体(自己抗体)やアレルギー応答に関与するIgE抗体の産生を抑制することで、関節リウマチを始めとする自己免疫疾患を抑制する上で必須の役割を果たしている。しかしながら、分化メカニズムには不明な点が多く残されており、未だ全体像が明らかになっていない。その原因の一つとして、Tfr細胞の分化誘導培養系が存在しなかったことが挙げられる。Tfr細胞の分化メカニズムの全体像を明らかにすることは、①自己抗体産生を制御する免疫学的機構を明らかにする上で重要であり、②Tfr細胞を標的とする自己免疫疾患の治療薬の開発の上で必須である。細胞の分化メカニズムを解明する上で、低分子化合物を用いて複雑な生命現象を解明しようとするケミカルバイオロジーが研究戦略として有用である。ケミカルバイオロジーを展開する上で、構造や生理活性に多様性を有する低分子化合物の創出が重要となる。そうした低分子化合物は疾患治療薬のリード化合物となることも期待出来る。しかし現代のコンビナトリアル合成化合物であっても構造の多様性に限界があり、生理活性物質の探索源として、構造や生理活性の多様性に富んだ微生物代謝産物が再度注目されている。中でも放線菌は培養液中に多様な二次代謝産物を生産することで知られており、これまでに様々な生物活性物質が同定・単離されてきた。

本研究では、申請者が開発したTfr細胞の分化誘導培養系を用いて、数百種類の放線菌培養液のTfr細胞分化誘導能を評価する事で、Tfr細胞の分化に関わる生理活性物質を探索し同定・単離することを目的とする。さらに、生理活性物質が標的とする分子を同定し、Tfr細胞の分化に関与する分子を多数明らかにすることで、ケミカルバイオロジーの手法でTfr細胞の分化メカニズムの全体像の解明を目指す。また本研究では、特にTfr細胞の自己免疫疾患発症抑制における役割に着目し、関節リウマチモデルを用いて、Tfr細胞分化を誘導する生理活性物質の薬効を評価する。また、生理活性物質の標的分子の同定と並行して、ケミカルバイオロジーを高度に展開する為に、既知活性化合物やoff patent医薬品ライブラリーを導入し、そのTfr細胞分化誘導能を評価する。

放線菌培養液を用いたスクリーニングの結果、強力なTfr細胞の分化誘導活性を持つ放線菌株を同定した。培養液の抽出液を分画した結果、脂溶性が高い画分にTfr細胞の分化誘導活性が見られた。今後この画分中の生理活性物質を同定する予定である。さらに既知活性化合物ライブラリーのスクリーニングの結果、Tfr細胞の分化誘導活性を持つ化合物としてHDAC阻害剤を見出した。そのHDAC阻害活性の中でも特にHDAC1/2のアイソザイムがTfr細胞の分化誘導に重要である可能性を見出した。HDAC1/2のそれぞれの特異的阻害剤をマウスの自己免疫性関節リウマチモデルであるCIA・CAIAモデルで評価したところ、各阻害剤ともに関節炎の発症を顕著に抑制する薬効を示した。以上の結果より、HDACアイソザイムの特異的阻害剤は、将来的に関節リウマチの治療薬候補として有望であると考えられる。