

富山大学大学院医学薬学研究部（医学）
免疫バイオ・創薬探索研究講座（寄附講座）

12年間のあゆみ

第Ⅰ期 | 2007年4月—2010年3月

第Ⅱ期 | 2010年4月—2013年3月

第Ⅲ期 | 2013年4月—2016年3月

第Ⅳ期 | 2016年4月—2019年3月

十二年間のあゆみ

富山大学大学院医学薬学研究部（医学）
免疫バイオ・創薬探索研究講座（寄附講座）

第Ⅰ期 | 2007年4月—2010年3月

第Ⅱ期 | 2010年4月—2013年3月

第Ⅲ期 | 2013年4月—2016年3月

第Ⅳ期 | 2016年4月—2019年3月

contents

序 文

- 06 免疫バイオ・創薬探索研究の12年間
客員教授 高津 聖志

第一章 寄 稿

- 10 免疫バイオ・創薬探索研究講座記念誌発刊に寄せて
富山県知事 石井 隆一
- 11 富山医薬学研究の新時代を拓く
富山大学長 遠藤 俊郎
- 12 免疫バイオ・創薬探索研究講座について
株式会社池田模範堂 代表取締役社長 池田嘉津弘
- 13 富山の医薬品関連人材育成と医薬品産業振興にさらに貢献されることを期待!!
救急薬品工業株式会社 代表取締役社長 稲田 裕彦
- 14 寄附講座(免疫バイオ・創薬探索研究講座)12年の活動に寄せて
協和発酵キリン株式会社 代表取締役会長 花井 陳雄
- 15 寄附講座開設12年に寄せて
株式会社廣貴堂 代表取締役 塩井 保彦
- 16 寄附講座への思い
テイカ製薬株式会社 執行役員 研究開発本部 副本部長 藤下 繁人
- 17 富山大学大学院 免疫バイオ・創薬探索研究講座開設12年記念誌に寄せて
東興薬品工業株式会社 事業統括室 高田 博司
- 18 本寄附講座開設から産学官交流について思う
株式会社富士薬品 生産事業本部 技術開発部長 野上 俊宏

第二章 研究活動

- 20 寄附講座の管理運営
- 21 研究の概要
(1) 発見型基盤研究
(2) 目的志向型応用研究
- 34 富山県・支援企業との連携
(1) 富山とスイスの学術交流
(2) 支援企業研究員の受け入れ
(3) ワクチン用新規アジュバンド開発のための基盤研究プロジェクト(富山県受託研究)
- 45 富山大学での教育・研究の連携
- 49 研究業績
(1) 欧文原著
(2) 欧文著書
(3) 欧文総説
(4) 邦文著書
(5) 邦文総説

- (6) 学会発表
- (7) 招聘講演
- (8) 講演
- (9) 講義
- (10) 特許出願・取得
- 92 受賞・表彰
- 106 研究費獲得状況
- 116 シンポジウム
- 118 市民公開講座
- 120 講演会

第三章 研究室の構成員

- 128 人事異動

第四章 随想

- | | |
|---|-------|
| 138 寄附講座の継承的發展を目指して | 長井 良憲 |
| 139 免疫バイオ・創薬探索研究講座立ち上げ時の話 | 紅露 拓 |
| 140 感謝と共に振り返る | 渡邊 康春 |
| 141 身も心も元気に過ごせた
免疫バイオ・創薬探索研究講座12年間でした | 平井 嘉勝 |
| 142 免疫バイオ・創薬探索研究講座での学び | 生谷 尚士 |
| 143 「寄附講座12年のまとめ」に寄せて | 刈米 アイ |
| 144 免疫バイオでの3年間 | 山崎 輝美 |
| 145 寄附講座での経験を糧に | 小笠原 勝 |
| 146 12年間を振り返って | 本田 裕恵 |
| 147 寄附講座での思い出 | 柳橋 努 |
| 148 富山大学大学院医学薬学研究部
免疫バイオ・創薬探索研究講座での1年7ヶ月 | 中村 知矢 |
| 149 講座での思い出 | 岡本 直樹 |
| 150 もう1つのファミリー | 宮原 夕美 |
| 151 貴重な3年8カ月 | 吉野 麻子 |
| 152 講座への回想 ～縁を大切に～ | 霜鳥 智也 |
| 153 寄附講座を振り返り | 福田 陽子 |

155 第五章 フォトアルバム

- 166 編集後記 渡邊 康春
- 167 謝辞

序

文

PREFACE

免疫バイオ・創薬探索研究の12年間

前任地（東京大学医科学研究所）から使用機器を富山大学大学院医学薬学研究部（医学）免疫バイオ・創薬探索研究講座へ4トン積みトラック5台で送り出して12年が過ぎました。将来が見通せない未知への旅路でしたが、期待と希望の門出でもありました。

私は東京大学を停年になるとき日本学術振興会（JSPS）より科学研究費助成事業の基盤研究（S）による研究を推進しており、停年後2年間の継続が認められていました。停年後その研究を継続できる研究機関に奉職することを考えていた折に、富山県厚生部くすり政策課・中山智紀課長（当時）から「富山県薬事研究所（薬事研と略称）の所長就任」のお誘いがありました。その際「基盤研究（S）による研究を継続したい」旨を伝えたと、富山大学に富山県寄附講座を設置するように交渉して下さるとのことでした。「基盤研究（S）の研究テーマを継続できる研究室をセットアップできるか、研究をともにしてくれる若手研究者がいるか、研究機器を揃えられるか、遺伝子改変マウスを飼育するスペースがあるか」、等の心配もありましたが、富山県にお世話になることにしました。富山県と県内外の医薬品企業の御尽力とご支援により富山大学大学院医学薬学研究部（医学）に寄附講座を設置して下さることが決まったとの報を受け、研究室移転の準備を開始しました。東大医科学研究所の共同研究者であった長井良憲助教と紅露拓助教が富山で研究を一緒にしてくれることになったので、医科学研究所の執行部に御願いし停年まで使用していた機器類の殆どを富山大学に移すことを了承して頂きました。遺伝子改変マウスの飼育施設の改修希望を富山大学に、それに必要な運営費交付金の増額を富山県に御願いし快諾いただきました。多くの方々のご支援と御尽力のお陰で、2007年4月、富山大学に寄附講座が開設され、研究活動を再開しました。長井、紅露両先生、寄附講座開設に御尽力くださいました多くの関係者に深甚なる感謝とお礼を申し上げます。

2007年度～2018年度（1期3年、4期）の12年間、免疫バイオ・創薬探索研究講座を主宰させて頂いたが、平成31年3月末を持って終了することになりました。客員常勤スタッフ（3-4名）と技術補佐員（2-3名）、研究協力員（3-4名）、博士研究員（1-2名）が主体でしたが、長井良憲客員准教授（後に客員教授、現富山県立大学教授）を中心に、一体となって教室の運営と研究体制を作り上げてくれました。さらに、研究推進に多面的に協力して頂いた薬事研（現富山県薬事総合研究開発センター、以下薬総研と略称）所属の協力研究員の活躍も大きな力になりました。医学部関連施設の耐震工事に伴い研究室を2回移転せざるを得ませんでした。全員一丸となって移転作業に携わり、研究を遅延することなく、移転を終了してきました。紆余曲折はありながら、予想をはるかに上回る研究成果が生まれ、富山大学や富山県内のみならず、国内外に向けて情報を発信することができました。教室員の情熱と精進に拍手を送り敬意を表し、大変嬉しく誇りに思います。寄附講座の研究推進に際し、富山大学や県外の研究機関に所属する多くの研究者との共同研究を積極的に推進できたことは光栄でありました。また、国内主要研究機関の評価委員やアドバイザーを務めさせて頂き多くの情報網とネットワークの構築ができたこと、さきがけ研究事業「炎症の慢性化機構の解明とその制御」の研究総括として多くの若手研究者の研究支援・助言ができ、彼らから多くのことを教えられたこと等、楽しく有益でした。

私は薬事研で所長としての業務を仰せつかりました。薬事研では設置目的に沿う業務指導、技術支援や製剤実習を通じた人材育成など、所員の協力のもとで職務を遂行しています。2015年に富山県は製剤開発・創薬研究支援ラボを設置し、原薬から製剤、包装までの試作が可能な設備を整え、企業の製剤開発研究のみならず富山大学薬学部の製剤実習にも利用できるようになりました。2018年4月には薬事研が薬総研に全面的に改組され、創薬研究開発センターが新たに設置されました。創薬研には最新の質量分析機器を整備し、バイオ医薬品を初めとする付加価値の高い医薬品の研究開発を促進し、創薬・育薬研究や医薬品シーズの探索研究への利用を可能にしました。

石井知事の強いリーダーシップにより「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアムが国の地方大学・地域産業創生事業の交付金の支援対象として認められ、その地位が確固たるものになりました。このプロジェクトのスタートに微力ながら貢献できたことは無常の喜びであります。常に意識していたことは、寄附講座では発見型の研究を推進し情報を世界に発信することや共同研究者に将来への礎を築いていただくこと、支援企業に最新の技術や情報を提供すること、薬事研（薬総研）の研究レベルの向上に資すること等でありました。県や富山大学とスイス・バーゼル地域のアカデミアや企業との学術・文化交流の推進に協力したことも嬉しい経験でした。富山-バーゼル医薬品研究開発シンポジウムを隔年ごとに富山とバーゼルでトータル5回開催したこと、富山大学とバーゼル大学間に学術交流協定が結ばれたこと等は大変喜ばしく、今後の発展に期待します。

寄附講座の管理・運営にご支援とご鞭撻を賜りました富山大学、富山県、寄附講座支援企業の関係者に心より感謝とお礼を申し上げます。富山市新産業支援センターの居室使用にご協力を賜りました富山市の関係者にも、教室員を代表してお礼を申し上げます。寄附講座の研究推進に必要な科学研究費補助金、知的クラスター創成事業費、さきがけ研究事業費等の外部研究資金をご支援いただきました文部科学省、日本学術振興会（JSPS）、科学技術振興機構（JST）、北陸産業活性化センター（HIAC）、富山県新世紀産業機構の関係者、ワクチン用新規アジュバント開発研究をご支援いただきましたメーカーの関係者、研究を助成して頂いた多くの民間財団法人に深謝します。

客員教授

高津 聖志

Kiyoshi Takatsu



第一章
寄稿



富山県知事

石井 隆一

Takakazu Ishii

免疫バイオ・創薬探索研究講座 記念誌発刊に寄せて

このたび、免疫バイオ・創薬探索研究講座の記念誌を刊行されましたことを心からお祝い申し上げます。これまでの活動成果を取りまとめられた本誌は、今後の免疫分野における学術的発展、事業化展開に向けた道標となるものであり、誠に意義深く存じます。

免疫バイオ・創薬探索研究講座は、平成19年に高津聖志先生が富山県薬事研究所（現在の薬事総合研究開発センター）の所長に就任されるのに合わせて、本県と県内外の製薬企業12社の支援（講座設置時、これまで15社が支援）により富山大学に設置された寄附講座です。これまで、12年間にわたり、免疫分野における最先端の学術的基盤研究とその成果を活用した実用化研究に取り組み、経鼻ワクチン用アジュバント候補物の発見など多くの優れた研究成果をあげられるとともに、優秀な人材の育成にご貢献をいただいたところです。

ここに、高津先生をはじめ寄附講座に携わられた皆様の多大なご尽力に対し、改めて敬意を表しますとともに、心から感謝申し上げます。

さて、県では、昨年6月に、地方大学の振興と地域産業の創生、専門人材の育成・確保を図るため、富山大学や県立大学、薬業界の皆様と連携・協力して「くすりのシリコンバレーTOYAMA」創造コンソーシアムを立ち上げました。その後、コンソーシアムの「製剤・DDS」、「創薬（免疫学）」の分野における産学官連携による先端的な研究開発プロジェクト等が、国の地方大学・地域産業創生事業の交付金の支援対象として、全国で7件のうちの一つに採択されました。

これは、本寄附講座における研究実績など本県の強みを活かした世界水準の研究開発や人材育成の取組み、また、先行実施した東京圏の学生を対象としたサマースクールや「世界の薬都」と呼ばれるスイス・バーゼル地域との交流などの実績が評価されたものと考えており、ご支援・ご協力いただきました関係の皆様には厚くお礼申し上げます。

本寄附講座は、この3月末をもって研究活動に区切りをつけられるとのことですが、ここで生まれた成果がコンソーシアムによる産学官の研究開発によって大きな花を咲かせ、本県医薬品産業のさらなる発展につながることを期待するとともに、高津先生をはじめ、本寄附講座に携わられた皆様の今後の一層のご活躍、ご健勝を心より祈念いたします。



富山大学長

遠藤 俊郎

Shunro Endo

富山医薬学研究の新時代を拓く

近年、科学・情報技術の目覚ましい進歩・普及があり、「医学・医療」分野の研究・臨床活動においても、前世紀には想像できなかったスピードと拡がり、様々な成果が生み出されています。一方で、「アウトプット」のみが優先・追求される現状に対しては、基礎研究・挑戦研究の大切さを強く問いかける識者の発言が相次いでいます。

「免疫バイオ・創薬探索研究講座」は、2007年4月、富山県ならびに富山県内外の製薬企業皆様のご支援の下、免疫研究分野の世界的権威の高津聖志教授をリーダーとし、富山大学大学院医学薬学研究部寄附講座として開設されました。「免疫システムの作動と制御機構の研究」は、今世紀に入り爆発的に進展した分野の一つで、多様な疾患の診断・治療に結びつく免疫療法の開発や、新たな天然物・化合物の創薬探索研究が世界規模で注目・推進されています。本学においても、免疫学に関する教育・研究活動が複数の講座で行われ、また県内関連企業でも様々な取り組みが行われています。本講座の誕生は、このような変化する時代・社会を背景に、「薬都・富山」の更なる発展を目指す県内産学官金の皆さんの思いが結集されています。

これまでの約12年、本講座では、「発見型の基盤的研究」と「地域イノベーションクラスタープログラムに代表される応用型研究」を主たるテーマとし、高津教授をはじめとする講座構成員の皆様が、先進的基礎・応用研究を推進・継続されてきました。同時に、県内製薬企業との交流を深め、富山県のバイオテクノロジーの発展と医薬品の新開発において、多大な貢献を果たして来られました。特に、富山県・県薬事総合研究開発センター及び各企業間との密接な連携により、新たな産学官金連携の形を具現化されたことは素晴らしい成果でありました。これら本講座の素晴らしい業績は、2018年10月に発表された以下の二つの事象に凝縮できたと考えます。

1) 高津教授が第2回バイオインダストリー大賞「受賞業績：IL-5/IL-5受容体の発見と喘息に対する抗体医薬品の創出」を受賞。

*同賞は、「バイオサイエンスやバイオテクノロジーなど幅広い先端科学技術を基盤とし、未来志向型産業として革新的発展を続けている業績」を表彰するもので、第1回受賞者はノーベル医学・生理学賞受賞の本庶佑博士でした。

2) 内閣府・平成30年度地方大学・地方産業創生交付金対象事業に、富山県申請

「『くすりのシリコンバレーTOYAMA』創造コンソーシアム」が採択。

富山大学の免疫バイオ・創薬探索研究寄附講座は、研究・技術・製品開発に挑戦する皆さんの情熱と成果の証しであり、県内若手研究者・技術者にとって大きな励みの場となっています。富山大学を代表し、関係各位のご努力ご支援に心よりの感謝と敬意を表するとともに、皆様並びに富山県の更なる発展と繁栄を願いご挨拶といたします。



株式会社池田模範堂 代表取締役社長

池田 嘉津弘

Katsuhiko Ikeda

免疫バイオ・創薬探索研究講座について

2007年に当講座が開設されましたとき、免疫分野では世界的に著名な高津先生が、この富山の地で、最先端の研究を推進されると知って大変驚きました。そしてこの絶好の機会を見逃すのはあまりにももったいないと考え、早速弊社の社員を協力研究員として派遣させていただき、先生の薫陶を大いに享受させていただきました。

弊社では「かゆみ・赤み・腫れ」などを治療する外用剤を主体としてOTC医薬品の開発研究を行っています。必然的に「肌」が主な研究対象になりますが、肌トラブルの原因はほとんどが「炎症」であり、そのメカニズムには免疫系が深く関わっています。昨今はOTC医薬品といえども、ユニークな新商品を開発するためには、免疫メカニズム等の基礎的な知見やそれを応用した薬理的なアプローチが必須の時代となってきました。そんな中で、当講座から得られたものは最先端の知見、例えば遺伝子解析技術などがあります。これにより、昔からある薬効成分の効果をメカニズムレベルで解析できるようになり、成分の最適な組み合わせで効果の高い商品開発ができるようになりました。また協力研究員となった社員のモチベーションもおおいに高まり、外国の皮膚科雑誌に論文を投稿できるレベルにまで成長してくれました。

さらに、先生が所長を務めておられる薬事総合研究開発センターとの共同研究では、ある成分の薬効発現メカニズムの可視化に成功し、商品開発推進に大いに役立ちました。

このように当講座は弊社にとっては研究人材の育成、基礎研究力の向上、共同研究による商品開発の支援等多くの実りをもたらしてくれました。ここに改めて心から感謝申し上げるとともに、今後もこのような有用な産学官交流の試みがこの富山の地で盛んになりますことを願ってやみません。



救急薬品工業株式会社 代表取締役社長

稲田 裕彦

Hirohiko Inada

富山の医薬品関連人材育成と医薬品産業振興に さらに貢献されることを期待!!

富山大学大学院医学薬学研究部・免疫バイオ・創薬探索研究講座（以下、本講座）の開設以来12年の節目を迎えられたこと、さらにその成果の総括たる記念冊子の発刊となりましたことあらためましてお祝いを申し上げます。ここでふれるまでも無く、本講座では極めて短期間でIL-5による様々な免疫制御、免疫応答増強ならびに自然免疫系による慢性炎症に関わる数多くの学術的成果をあげられた上にその知見を基盤に免疫制御に関する天然薬物からのシード探索へと応用範囲を広げておられます。また、講座開設時より一貫して県内製薬企業との技術交流を積極的に粘り強く実行され、当初はなかなか接点を見いだせなかったものの、当社としましても本成果と関連する様々な研究案件について検討に入ったところであります。さて、本講座創設12年のこのタイミングで医薬品産業の人材育成や薬の研究開発を産官学で推進する「くすりのシリコンバレーTOYAMA」創造コンソーシアムが国の「地方創生」の一環として本年度に創設された交付金の対象として採択されています。これは、まさに本講座、本講座の成果、人材がこのコンソーシアムにおいて重要で中核的役割を果たすことが宿命づけられていることを意味しているのではないのでしょうか？本講座を引っ張ってこられました高津先生をはじめとしまして、研究室のみなさんがますます活躍され、新しい形で富山県の大学振興、医薬品開発に貢献いただけることを強く期待しております。



協和発酵キリン株式会社 代表取締役会長

花井 陳雄

Nobuo Hanai

寄附講座(免疫バイオ・創薬探索研究講座) 12年の活動に寄せて

本講座を率いてこられた高津聖志先生には、抗IL-5受容体抗体の創製に関する研究をご一緒させていただいたことから始まり、30年近くご指導いただいております。本講座につきましては、富山県厚生部くすり政策課の主導の下、高津先生のご専門である免疫学と炎症学をベースとした発展型基盤的研究の深耕と応用型研究の推進、ならびにこれらの研究活動を通じた人材育成が目標として設定されておりました。このような本講座の趣旨に賛同し、開設時より県外支援企業として関わらせていただきました。

開設当時より本講座の強みであった学術的基盤研究におかれましては、「自然免疫による慢性炎症」といった先進的な研究テーマを中心に12年間で60報を超える英文原著論文を発表されています。さらに、「医薬品開発」という視点で実用化研究にも精力的に取り組まれ、富山県との共同プロジェクトであるワクチン用新規アジュバント開発は安全性評価や製剤学的検討の段階まで進んでいます。このように期を重ねるごとに本講座が成長され、確実に成果を挙げられてこられたのも、高津先生、長井先生を中心としたスタッフの皆様、また、研究に邁進されてきた教室員の方々のご努力とサイエンスへの真摯な取り組みの賜物と思います。

医薬品開発を取り巻く環境は厳しさを増しており、このような中で製薬企業が継続的に新薬を創出するためには、産学連携は必要不可欠な枠組みであると考えています。アカデミアが得意とする先進的な研究によって見出された知見に、製薬企業が有している創薬技術を掛け合わせるにより、画期的な新薬が誕生しています。患者様の元に届けることに成功した新薬は、いずれも確固たるサイエンスによって裏付けされた創薬標的がベースになっていると感じています。産学の協同は創薬分野において極めて重要、必要不可欠であると私共は強く認識しております。

本講座から実用化に向けて動き出したプロジェクトはもちろんのこと、本講座で真実を追求し、見極める力を身につけられた研究員の皆様が今後、新たなステージで一層の飛躍をされることを心より祈願しております。



株式会社廣貫堂 代表取締役

塩井 保彦

Yasuhiko Shioi

寄附講座開設12年に寄せて

免疫バイオ・創薬探索研究講座は富山県内製薬企業と協和発酵キリン様のご支援によって平成19年4月より富山大学大学院医学薬学研究部内に寄附講座として開設されたと承知しております。以降今日まで、数々の学会発表、論文発表、特許出願・取得の成果を挙げられていることは衆知のことでございます。また、地元大学のみならず東京大学を始めとしてその他大学及び研究機関との共同研究も多数実施され、且つ優秀な研究者を招聘されて研究成果に貢献されてこられました。

「北陸ライフサイエンスクラスター」においては「くすりの富山」にちなみ生薬を中心とした天然薬物を活用した新規治療や予防を目的としたスクリーニングによって免疫系、代謝系を制御するシーズ探索のための評価系を開発され、これを活用した天然薬物シーズ探索と新たな薬理作用の発見についてもお報告されております。

その研究成果が評価されて平成28年4月より更に第Ⅳ期の講座が継続されておりますことも喜ばしいことと存じます。

今後も引き続き免疫システムの作動と制御機構の解明について基礎から応用に至る先進的な研究により免疫系疾病の予防、診断、治療、創薬を推し進めて頂き、一方講座開設目的の一つでもあります県内企業の研究開発力を支え向上させる研究者育成と後進の指導も合わせて進めて頂きながら、更に県内製薬企業及び地域活性化に努めて頂きますよう期待しております。

また、本文をお借りして本年10月に高津先生が第2回「バイオインダストリー大賞」を受賞されましたことお慶び申し上げます。先生のご業績はIL-5と呼ばれる蛋白性生理活性物質を同定され、その受容体の構造を明らかにされたことのみならず、抗IL-5抗体の研究からそれが好酸球の分化、増殖及び活性化に対して重要因子であることも解明されたことに始まります。そして、IL-5/IL-5受容体に着目した好酸球増多を選択的に阻害する新治療薬の開発を主導され、それがバイオインダストリーの発展に寄与する顕著な業績と認められたことであり、実際に抗体医薬品3剤が喘息治療薬として患者様の治療に役立つご研究であったからであると存じます。重ねて高津先生のご受賞を心よりお祝い申し上げます。

最後に、高津先生はじめ各先生方及び研究員の皆様に本寄附講座のご研究の更なるご発展と関係製薬企業への益々のご指導を賜りますようご活躍をお願い申し上げます。



テイカ製薬株式会社 執行役員 研究開発本部 副本部長

藤下 繁人

Shigeto Fujishita

寄附講座への思い

高津先生、この度は12年間の長きに渡り寄附講座を開設・継続頂き、誠にありがとうございました。弊社も県内の支援企業の一つとして参加させて頂き、数多くの御指導、御提案、御叱責を頂き、感謝の気持ちで一杯です。この寄附講座が富山県の薬業界におきましても大きな財産になったことは言うまでもありません。また、高津先生を絶えず支えてこられました長井先生にも大変お世話になり、感謝の気持ちで一杯です。

弊社は寄附講座開設当初からお世話になっておりますが、本格的に関与させて頂きましたのは、寄附講座開設後の後半の6年間と思います。弊社から岡本研究員を派遣しての共同研究では大変お世話になり、現在も継続させて頂いております。共同研究では、従来の弊社にはない分野である自然免疫分野での抗炎症作用を起点とした創薬開発にチャレンジさせて頂き、多くのことを勉強させて頂きました。疾患の多くは、その根底に何らかの炎症が関与しており、自然免疫分野にはまだまだ多くの可能性があると考えられます。また、共同研究や定期的な報告会に参加させて頂いた際には、高いレベルでの研究を継続することで多くの可能性が広がることなどを高津先生が自ら実践されており、一個人としても大変刺激を受けました。更に高津先生を通じて、幾つかの交流の場では、産官学の方々との意見交換などもさせて頂きました。弊社と致しましても寄附講座が存在していたからこそ、本格的な産学連携が出来たのではないかと考えております。

12年間と言えば、生まれた子供が小学校を卒業するまでの年月になりますが、あっという間に過ぎたように思います。私の中ではまだまだ寄附講座は必要と思っており、無くなることは大変名残惜しい気持ちで一杯です。ただ、この寄附講座との出会いで学んだ数々のことを今後の創薬開発や製品開発に活かすことで恩返しが出来ればと思っております。

最後になりますが、高津先生はじめ寄附講座に携わられた方々に感謝致しますとともに、今後の皆様方の御発展を願っております。長い間、お疲れ様でした。



東興薬品工業株式会社 事業統括室

高田 博司

Hiroshi Takada

富山大学大学院 免疫バイオ・創薬探索研究講座 開設12年記念誌に寄せて

貴講座が開設されて12年。これまでの研究業績と数々のすばらしい受賞歴をみますと、誠にご同慶の至りに存じます。

バイオテクノロジーという言葉が盛んに使われるようになったのは昭和の終り頃ではないかと記憶しています。それから30年余りの間に生命、農業、環境、エネルギー等々、非常に幅広い学問分野へと広がりを見せています。とりわけ生命科学分野ではがん、免疫疾患等の診断や治療が医療現場で使用されるようになって来ましたし、それらの開発競争も非常に激化しています。

弊社では、国立感染症研究所をはじめ一般社団法人阪大微生物病研究会、東京大学医科学研究所、富山県薬事総合研究開発センター等の産学官連携による鼻腔内投与型の経鼻インフルエンザワクチンの研究開発を進めており、研究成果としても高い評価をいただいています。しかしながら、本研究開発をいち早く最終製品へと繋げるためにも、まだまだ貴講座をはじめ各研究機関の先生方にはお知恵やお力添えを賜らなければならないと考えています。

一方、私事で大変恐縮なのですが、私は平成18年～平成20年にかけて富山県商工労働部商工企画課において、文部科学省主管の「知的クラスター創成事業」を担当していました。ちょうど高津先生が東京大学を退官なされ富山県薬事研究所（現富山県薬事総合研究開発センター）に勤務される時期と重なりました。私としては知的クラスターⅠ期の締めと次なるⅡ期の採択に向けて新たなテーマを探しているところでしたので、先生が存在にとっても明るい希望を持たれたことを覚えています。お蔭様で、「ほくりく健康創造クラスター（富山・石川）（第Ⅱ期）」のサブテーマとして「天然薬物の免疫制御を活用した医薬品シーズの開発」を新たなクラスター形成の種にすることが出来ました。

また、その一環として平成19年10月に富山県薬業連合会主催の国際交流事業でスイスバーゼル地方訪問に高津先生とご一緒させていただきました。この時のロシュ社の訪問やフリッツメルシャーズ博士（元バーゼル免疫研究所所長）との会談は私の良き思い出になっています。

今年度のノーベル医学生理学賞は本庶佑先生の免疫チェックポイント阻害因子の発見とがん治療への応用でした。今後も、この免疫分野は発展していくものと思います。貴講座におかれましても、研究開発の一層の発展と研究室の皆様方の益々のご活躍を心より祈念します。



株式会社富士薬品 生産事業本部 技術開発部長

野上 俊宏

Toshihiro Nogami

本寄附講座開設から産学官交流について思う

富山は古来薬学研究が盛んであり、薬都富山として三百年の歴史を持つ地として知られています。特に近年では富山大学における和漢生薬に関する研究は、特異な研究分野として日本ではトップクラスの研究成果をあげておられます。さらには海外からも注目を浴び、多くの研究生を受け入れ、天然物にシーズを求め、天然薬物由来の探索、創薬研究がさらに拡大発展するところではないでしょうか。また古来より用いられる和漢生薬の薬理作用について病態を生化学的な知見から明らかにすることにより、科学的に仕組みが解明されています。これらの研究成果は産学での応用研究として県内の製薬企業の製品開発に活かされているところでもあります。大学からの基礎研究から製剤開発までのご支援や共同研究、さらには製薬産業を振興いただく富山県のご支援など、企業サイドとしては恵まれた富山の環境に感謝するところでもあります。

免疫バイオ・創薬探索研究講座は、富山県及び富山県内の製薬企業の協賛のもと、免疫学でご高名な高津聖志先生を東京大学からお迎えし、感染症、がん、自己免疫病、アレルギーやメタボリックシンドローム等慢性疾患に至るまで、免疫領域が関与する病態にターゲットを置き、機構の解明を通じて活性物質をシーズとして見出しそのシーズを富山県の製薬産業界へ活かしていくことが本講座の命題であったととらえています。高津先生におかれましてはご着任早々に、富山大学の長井先生とともに精力的に県内各製薬企業へ足を運ばれ、多くの病態に関わる免疫研究の重要性と見出した活性物質の産業応用の可能性について熱い思いをご教示頂いたことは記憶に新しいところでもあります。

日本は世界の中でも創薬ができる数少ない国であり、またアカデミアなどによる創薬に結び付くシーズを産み出す基礎研究の面でもグローバルではトップクラスであります。しかしながら所謂「死の谷」と称されるシーズを創薬へ橋渡しする力が弱いとされ、結果的に画期的な新薬を国内で創薬できないケースが多いといわれています。これが新薬開発について大きなノウハウと技術を持ちながら、国家としてバイオ医薬などの創薬が遅れる所以であります。

これからも当講座が産官学の中核となり更なる連携を深め、合理的な橋渡しにより富山県からの創薬に寄与することを期待いたします。

第二章

研究活動

寄附講座の管理運営

「免疫バイオ・創薬探索研究講座」（寄附講座）の設置目的及び目標は、（１）免疫システムの作動と制御機構に関し、基礎から応用にいたる先進的な研究を推進し、免疫病の予防、診断、治療及び創薬探索に関する教育と研究に貢献する；（２）ポストゲノム時代における「くすりの富山」の更なる発展に貢献できるよう、創薬開発を学術的に支える人材の育成に貢献する；（３）県内の製薬企業と連携し、研究基盤シーズの拡充に務め、グローバルな研究展開が可能な拠点を形成することであり、（４）国内外の第一線の研究者と富山大学及び薬事研（現薬総研）および県内医薬品メーカーとの連携や交流の活性化に寄与することを目指した。

具体的には、①世界最先端の基礎研究を背景として、県内医薬品製造メーカー、県薬事研および大学との産学官連携により、創薬探索研究を継続した。②県内医薬品製造メーカーに免疫学やバイオテクノロジーに係る最先端の技術指導や助言を行ってきた。③国内外の研究機関の第一線研究者と連携し情報交換や共同研究を密にした。④寄附講座と企業との共同研究を推進し、富山発の最先端研究成果を世界に向けて発信した。⑤自然免疫系を制御する天然薬物・生薬成分の作用を解明し、感染症や慢性炎症を標的とした新規治療薬開発へ展開することを試みた。

免疫システムの作動と制御機構に関し、基礎から応用にいたるまで富山大学、県内研究機関、支援製薬企業及びその他国内外研究機関と連携をとりながら、先駆的な研究を推進した。本学の小児科学、第一内科学、分子医科学薬理学、病態制御薬理学、病理診断学などの講座と共同研究を推進し、着実な研究成果を挙げるのに貢献するとともに、既存の講座研究ではカバーしきれない分野の研究を補完してきた。さらに、セルソーターを利用し、希少な細胞の分離・解析に協力してきた。また、動物実験施設にマイクロアイソレーターを設置し寄附講座で継代維持してきた遺伝子改変マウスを学内研究者に提供し研究の発展に貢献できたと思

う。また、教室員は東京大学、大阪大学、東京医科歯科大学など国内研究機関の研究者と活発な共同研究を実施し、その研究成果を支援製薬企業の業務支援に生かされるよう尽力した。

研究課題を推進するため、「個人の独創性を生かす発見型の基盤研究」と「目的指向型応用研究」に分類し実践した。前者は文部科学省や学術振興会の科学研究費等の競争的資金を活用して推進し、後者は地域イノベーションクラスタープログラムや県の委託研究費を活用して推進した。目的指向型の研究課題を推進している際に発見型の基盤研究に向いているテーマも見出されたので、臨機応変に研究を展開した。

研究成果として、①IL-5を産生する自然リンパ球の同定と機能を解析し、IL-5依存性に増殖する好酸球が肺動脈性高血圧症の発症に関与すること、肺へのがん転移を抑制すること、腸管でのIgA産生にIL-5産生自然リンパ球が関与することを見出した。②肥満・メタボリック症候群に伴う慢性炎症を制御する病原体を識別する自然免疫センサーやインフラマソームの活性化機構を明らかにし、それを制御する天然薬物を発見し、慢性炎症疾患の病態解明と創薬への糸口を見出すことができた。③自然免疫系を活性化する新規天然薬物の作用を解析した。免疫代謝系を制御しうる天然薬物の探索の重要性を見出し、治療薬開発へと展開するプロジェクトも継続している。④2012年度より薬事研（現薬総研）と協働で、国内ワクチンメーカーと共同研究「ワクチン用新規アジュバント開発のための基盤研究プロジェクト」をスタートし、インフルエンザワクチンの経鼻投与に有用な新規アジュバントを見出した。

個々の研究プロジェクトとその研究成果について概要を紹介したい。

文責：高津聖志

研究の概要

(1) 発見型基盤研究

◆病原体センサーによる慢性炎症の制御

本研究室の主要な研究テーマの1つが「自然免疫系による慢性炎症の制御に関する研究」であった。1) 自然免疫センサーによる慢性炎症・メタボリックシンドロームの制御機構の解明、2) 自然免疫に影響を及ぼす天然生理活性物質の探索、の2つの研究テーマで研究を行った。

原始免疫系である自然免疫は病原体に共通の構成成分を認識し、感染防御反応を作動する。Toll様受容体 (TLR) は樹状細胞等の免疫細胞に発現し、リポ多糖 (LPS) 等の病原体パターンを識別する自然免疫センサーである。TLR は細胞死や組織障害によって産生される自己由来の核酸や脂質等の内因性分子とも相互作用し非感染性の慢性炎症性疾患の発症に関わることが明らかになりつつある。例えば、肥大化した脂肪細胞から放出される飽和脂肪酸が TLR4/MD-2 を活性化し、それが遷延化することで慢性の脂肪組織炎症を引き起こされると考えられていた。他研究機関との共同研究により、渡邊、長井らは LPS を認識する TLR4/MD-2 複合体と RP105(CD180)/MD-1 複合体遺伝子欠損 (KO) マウスを用いて、RP105 または MD-1 欠損マウスが野生マウスや TLR4 欠損マウスと比較して、高脂肪食摂餌による肥満が誘発されにくいことを見出した。RP105/MD-1 が内臓脂肪組織の慢性炎症の発症や増悪に関わることを強く示唆する結果であり、RP105/MD-1 が識別する脂肪酸とそのシグナル伝達経路を明らかにできれば RP105/MD-1 が慢性炎症の病態に関与する分子機構を解明できることを示唆している。自然免疫のセンサーは内在性の食物代謝物や自己細胞代謝物や寄生体産物を識別して自然免疫細胞を活性化し、非感染性の炎症を惹起することから、代謝免疫の根幹をなすと考えられるようになった。我々の研究成果は代謝免疫の研究に一石を投ずるようになったと考えている。

1) 自然免疫センサーによる慢性炎症・メタボリック症候群の制御機構の研究

メタボリック症候群は内臓脂肪型の肥満が基盤病態であり、心筋梗塞や脳梗塞等の血管疾患のリスク要因である。肥満の原因の解明とそれに立脚した予防法や治療法の確立は極めて重要である。

肥満やメタボリック症候群の進展に内臓脂肪組織 (Visceral Adipose Tissue, VAT) の非感染性慢性炎症が重要である。VAT には脂肪細胞以外に免疫細胞 (Treg, CD4⁺ T細胞, 抗炎症性マクロファージ M2 等) が存在し、脂肪細胞と連携して VAT の恒常性を維持している。肥満に伴い浸潤する免疫細胞 (炎症性マクロファージ M1, B細胞, CD8⁺ T細胞等) は VAT の炎症反応を増悪化させるので、慢性炎症の惹起・増悪に自然免疫センサーが関与すると考えられている。VAT に炎症が誘導される機序には、①肥満に伴う内因性リガンドの量的・質的变化による自然免疫センサーの過度の応答、②炎症を正負に制御する細胞群のバランスの変化による炎症制御機構の破綻、の少なくとも2つの機序が考えられる。

これまで、VAT の炎症惹起には LPS センサーである TLR4 が重要な役割を果たすと報告されてきた。TLR4 はグラム陰性菌の LPS を外来性リガンドとして認識する一方、肥満に伴い肥大化した脂肪細胞から遊離した脂肪酸 (パルミチン酸等) を認識し、VAT 炎症を誘導することが明らかにされている。我々は、TLR4 に相同性をもつ RP105 とその会合分子 MD-1 の KO マウスにおいて、高脂肪食によって誘発される VAT 炎症や肥満、インスリン抵抗性が TLR4 KO マウスよりも改善することを報告した (Watanabe Y, et al. *Diabetes*, 2012)。これまで RP105/MD-1 は TLR4 による LPS 応答を補助する分子であると考えられてきた。しかし、非感染性炎症である VAT 炎症では TLR4 よりも炎症病態に重要な役割を担っていることが示唆された。骨髄キメラマウスを用いた解析により、血球系の RP105 発現細胞が VAT 炎症に重要な役割を果たすことが示唆されている。



今回突き止めた
タンパク質の働き

肥満や糖尿病の発症、悪化に深く関わるタンパク質の働きを、富山大大学院医学薬学研究部の長井良憲客員准教授(42)＝免疫学＝らのグループがマウスによる実験で突き止めた。このタンパク質は「RP105/MD-1複合体」。作用をブロックする仕組みを解明できれば、肥満抑制や糖尿病治療の新薬開発に生かせる可能性がある。糖尿病研究で世界的に最も権威のある米国糖尿病学会の医学誌電子版に近く、論文が掲載される。(社会部・小林大介)

富山大グループ

肥満タンパク質、特定

肥満や糖尿病などメタボリック症候群の増加は世界的な問題となっている。近年、発症や悪化の原因として、免疫システムの作用により、内臓の周囲などの脂肪組織が炎症を繰り返して肥大化することが判明。この炎症を慢性化させるタンパク質の存在が指摘されていたが、特定されていなかった。

富山大のグループが肥満との関わりがあることを突き止めた「RP105/MD-1複合体」は、RP105、MD-1の2種類のタンパク質が結合。動物の体内に

米医学誌に 論文発表 糖尿病治療に期待

存在する。免疫系のタンパク質の仲間、働きは不明だった。実験では、遺伝子操作でそれぞれRP105、MD-1を持たないマウスをつくり、普通のマウスと一緒に高脂肪の餌を12週間与え続け、体重を比較した。

その結果、普通のマウスが25gから約50gに倍増した一方、RP105、MD-1のないマウスは約5g増にとどまり、太り具合に大きな差があったほか、脂肪組織の炎症も軽かった。空腹時の血糖

値は、普通のマウスが上昇し糖尿病の状態だったのに対し、RP105のないマウスではあまり変化がなかった。

長井客員准教授は「RP105とMD-1は、肥満や糖尿病の引き金となる炎症が起きる過程で重要な働きをしている。炎症原因物質への過剰な反応が慢性化することで、発症したり重症化したりすると考えられる」とみる。

グループはさらに、人のRP105の遺伝子量を約20人で測定



肥満を引き起こすタンパク質について説明する長井客員准教授(右)と高津客員教授(射水市中太閤山の薬事研究所)

し、太った人ほど多いことも確認した。今後、人体でこれらのタンパク質が作用するメカニズムを詳しく解明できれば、肥満を抑制する薬や糖尿病治療薬の開発に生かせるという。

研究は、富山大で20

07年度に開設された県と製薬13社による寄付講座で実施。メンバーは長井客員准教授と高津聖志同大客員教授・薬事研究所長(67)、渡邊康春研究員(31)で、富山と石川両県の産学官連携事業「ほくりく健康創造クラスター」の支援も得た。

成果をまとめた論文は米国糖尿病学会の「ダイアベテス」電子版に掲載される。メタボ解消につながる成果として世界の注目を集めた。

北日本新聞 2012年3月7日(1面)

2) 自然免疫に影響を及ぼす天然生理活性物質の探索
古くから良く知られた天然の甘味料である、甘草は漢方方剤の約7割に含まれる生薬であり、抗炎症作用や抗ウイルス作用など様々な免疫抑制効果を有す

る。我々は甘草由来の成分であるイソクイリチゲン(ILG)及びグリチルリチン(GL)がLPSによるマクロファージの活性化をTLR4/MD-2のレセプターレベルで阻害することを見出した。

ILG の VAT における慢性炎症の抑制作用について検討を加え、ILG が NLRP3 インフラソームの活性化を阻害すること、ILG がマクロファージと脂肪細胞との相互作用を抑制して VAT 慢性炎症を抑制するのみならず VAT の線維化を抑制することを見出した。

a. ILG の NLRP3 インフラソーム阻害作用

炎症性サイトカインである IL-1 β の過剰な産生はインスリン分泌低下及びインスリン抵抗性を誘導することが知られている。IL-1 β の産生にはタンパク質複合体である NLRP3 インフラマソームが重要な役割を果たしており、pro-IL-1 β の産生と Caspase-1 による pro-IL-1 β から成熟 IL-1 β への変換が不可欠である。Pro-IL-1 β の発現には TLR や TNF- α 等の炎症性シグナルが必要であり、Caspase-1 の産生には ATP、尿酸結晶、アミロイド蛋白等の刺激によるインフラマソームの活性化が必要である。そこで、マウス骨髄由来マクロファージを LPS 及びインフラマソーム活性化剤で刺激し誘導される Caspase-1 と IL-1 β の産生を指標に、甘草成分がインフラマソーム活性化を阻害するかどうか検討した。その結果、ILG と GL が ATP や尿酸結晶等による NLRP3 インフラマソームの活性化を阻害することを見出した。ILG は既存の NLRP3 阻害剤である Parthenolide よりも強力に NLRP3 の活性化を阻害した。また、ILG は膵ラ氏島に沈着し β 細胞に毒性を示す Islet amyloid polypeptide による NLRP3 の活性化も阻害した。GL も NLRP3 の活性化を阻害したが、高濃度を必要とした。二本鎖 DNA によって活性化する AIM2 インフラマソームによる IL-1 β 産生は GL によって阻害されたが ILG によっては阻害されなかった。

ILG 及び GL による IL-1 β の産生抑制機序を検討するため、NLRP3 や AIM2 インフラマソームの活性化に必要な ASC の重合に与える ILG 及び GL の影響を検討した。ILG は NLRP3 の活性化による ASC の重合化を阻害したが、AIM2 の活性化による

ASC 重合化を阻害しなかった。一方、GL は両インフラマソームの活性化による ASC 重合化を阻害した。

さらに、高脂肪食摂餌マウスに ILG を混餌投与しインスリン抵抗性及び肥満が改善するか検討した。その結果、ILG は高脂肪食摂餌開始から 20 週後のインスリン抵抗性を改善し、体重増加や脂肪肝も大きく改善した。高脂肪食摂餌により VAT において炎症性細胞の浸潤が認められたが、ILG 投与はこれを抑制し、高脂肪食摂餌により上昇した TNF- β , IL-6, MCP-1, IL-1 β , NLRP3, Caspase-1, ASC の発現も ILG 投与により低下した。さらに、VAT を *ex vivo* にて培養したところ、高脂肪食摂餌により増加する IL-1 β , Caspase-1 の産生が ILG 混餌投与群において減少していた。以上より、ILG は高脂肪食摂餌による VAT 慢性炎症を抑制し、個体レベルでインフラマソームの活性化を阻害することが初めてわかった (Honda H, et al. *J. Leukoc. Biol.*, 2014)。

b. ILG のマクロファージと脂肪細胞との相互作用による VAT 炎症抑制作用

肥満に伴い炎症性マクロファージが VAT に浸潤し、肥大化した脂肪細胞から産生される遊離脂肪酸を認識することで活性化され TNF- α を産生する。TNF- α によって活性化された脂肪細胞は MCP-1 を産生しマクロファージの脂肪組織への浸潤を促進する。脂肪細胞株 3T3-L1 とマクロファージ細胞株 RAW264.7 を共培養すると炎症反応が惹起されるが、その反応は糖尿病治療薬ピオグリタゾンによって抑制されるが、ILG は共培養系において炎症反応を抑制した。ILG による前処置後の共培養をした場合は抑制効果を認めことから、脂肪細胞株とマクロファージ細胞が相互作用することが重要であり、その反応に対して ILG が抑制作用を示すことが示唆された。最近の解析により、ILG が脂肪細胞とマクロファージのそれぞれに作用し、両細胞間の相互作用による炎症反応を抑制することが分かった (Watanabe Y, et al. *Sci. Rep.*, 2016)。

甘草が肥満 糖尿病予防

県薬事研究所の本田主任



甘草が肥満や糖尿病の予防に効果的であることを突き止めた本田主任（右） 一射水市の富山県薬事研究所

健康食品の開発に期待

薬用植物「甘草」の成分に、肥満や糖尿病を予防する効果があることを、富山県薬事研究所の本田裕恵主任（右）が22日までにマウス実験で突き止めた。甘草は体内の炎症を抑える効果で知られ、胃薬や風邪薬などに広く用いられている。今回の研究で生活習慣病への効能が明らかとなり、本田主任は「新しい健康食品や医薬品の開発につながる可能性がある」と期待している。

成分、マウスで効果確認

肥満や糖尿病は、体内で一活性化で起きることが知られているタンパク質複合体である。本田主任は「巨大分子「インフラマンーム」の成分に生活習慣病の予防効果がある植物成分を探し、約1600種類の成分で実験したところ、甘草に含まれる成分「イソフリチゲニン」がインフラマンームの活性化を抑制することが分かった。実験では、体重約20gのマウスを3グループに分け、通常の餌、高脂肪の餌、インソクイリチゲニンを含めた高脂肪の餌をそれぞれ与え続けた。約5カ月後にマウスの体重を計ったところ、高脂肪の餌を食ったグループは平均で約30%増加したが、通常の餌とインソクイリチゲニン入り高脂肪の餌のグループは約10%の増加にとどまった。このグループは血糖値の平均値も、高脂肪の餌を食ったマウスより低かった。本田主任は「これまでは試験管での実験でしたが、インソクイリチゲニンの作用を確かめられなかったが、マウスでも確認でき、効果の確実性がより高まった」としている。インフラマンームは肥満や糖尿病のほか、アルツハイマー病や痛風、動脈硬化の発症にも関係していることが、本田主任は今後アルツハイマー病のマウス実験などにも取り組み、健康増進に生かしたいと話した。

甘草、マメ科の多年草で、中国や北米などに自生する。根を乾燥させて薬として幅広く使用されており、7割以上の薬品に含まれている。炎症を抑制する成分があり、ほかの生薬と組み合わせることで頭痛やレキナー、風邪などさまざまな症状に効果が期待されている。

プログラム「ほくろく健康創造クラスター事業」の一環として行われ、富山大学大学院薬学研究所免疫バイオ・創薬探索研究講座の長井良憲客員准教授と共同で実施した。研究成果は米科学誌「ジャーナル・オブ・リユーコサイト・バイオロジー」（電子版）に掲載された。12月に京都市で開催される日本免疫学会学術集会でも発表する。

富山新聞 2014年9月23日 (31面)

c. ILG の VAT 線維化抑制作用

VAT は中性脂肪をエネルギー源として蓄積する。肥満状態では VAT の線維化が誘導され中性脂肪の蓄積が低下し、他臓器に脂肪蓄積（異所性脂肪蓄積）が惹起される。マクロファージの TLR4/MD-2 や Mincl

等の自然免疫センサーが活性化され、線維化関連分子 (TGF-β, TIMP-1, PDGF-B) の発現亢進、VAT の線維化が促進されると報告されている。ILG を混餌投与したマウスでは、高脂肪食摂餌によって誘導される線維化関連分子 (Collagen-1, TGF-β, PDGF-B)

甘草 メタボに有効

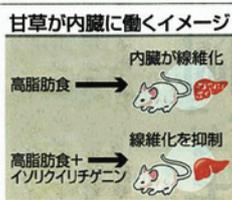
富大研究グループ



高津聖志氏

長井良憲氏

渡邊康春氏



研究グループは、甘草の成分「イソフラボン・イソチアペニン (ILG)」に着目。

研究したのは、免疫ハイオ・創薬探索研究講座の渡邊康春客員助教(35)や長井良憲客員准教授(46)、高津聖志客員教授(71)ら富山県甘草。マメ科の多年草で、中国などの乾燥地域に自生する。根を乾燥させて生薬として幅広く使用されており、7割以上の漢方薬に含まれている。炎症を抑制する成分があり、ほかの生薬と組み合わせると、胃痛やアレルギー、風邪など、さまざまな症状に効果があるとされる。

研究したのは、免疫ハイオ・創薬探索研究講座の渡邊康春客員助教(35)や長井良憲客員准教授(46)、高津聖志客員教授(71)ら富山県甘草。マメ科の多年草で、中国などの乾燥地域に自生する。根を乾燥させて生薬として幅広く使用されており、7割以上の漢方薬に含まれている。炎症を抑制する成分があり、ほかの生薬と組み合わせると、胃痛やアレルギー、風邪など、さまざまな症状に効果があるとされる。

内臓脂肪の炎症を抑制

富山大学大学院医学系研究部(医学部)の研究グループは、薬用植物「甘草」に含まれる成分が、メタボリック症候群や糖尿病の原因となる内臓脂肪の炎症、線維化を抑える仕組みがあることを突き止めた。研究成果を応用することで、メタボリック症候群の新たな治療薬の開発につながることを期待される。

試験管内でマウスの脂肪細胞とマクロファージを培養する際、ILGを加えて、

脂肪細胞とマクロファージの活性化がそれぞれ抑制され、抗炎症作用を示すことを確認した。

さらに、臓器不全に対するILGの効果を調べるため「高脂肪食のみ」と「高脂肪食とILG」に分け、マウスに20週間連続で与える実験を行った。その結果、高脂肪食のみのマウスは内臓組織に線維化が多く見られた。一方、ILGを混ぜたマウスは線維化が少なく、ILGが内臓脂肪のマクロファージに作用し、線維化を抑制することを確かめた。

長井客員准教授は「『くすりの富山』発の新たな治療薬の開発につながればうれしい」と話した。

研究成果は15日、英科学誌「サイエンティフィック・リポート」(電子版)に掲載された。

富山新聞 2016年3月16日(24面)

の発現が減少し、VATの線維化が顕著に抑制された。また、Lipid AやTrehalose 6,6'-dimycolate (Mincle リガンド) 刺激によっても線維化関連分子の発現亢進がみられるがILGにより抑制された。ILGはマクロファージにおけるTLR4/MD-2やMincleシグナルを阻害しVATの線維化を抑制すると結論した(Watanabe Y et al. *Sci. Rep.*, 2016)。

以上より、ILGは様々な分子や細胞に作用し、メタボリック症候群に対して多面的な薬理作用を示すと考えている。ILGの研究により、免疫代謝(Immuno metabolism)の研究分野に有用な情報を発信できたと考えている。

◆IL-5産生自然リンパ球の同定と好酸球性炎症における意義

IL-5は2型ヘルパーT(Th2)細胞より産生され、IL-4やIL-13とともにTh2サイトカインに属する。IL-5は好酸球の増殖・分化を促進し、生存を維持さ

せる。アレルギー疾患等の慢性炎症において、好酸球は炎症局所で組織傷害を惹起し炎症を増悪化させるので、好酸球の産生や活性化を制御するIL-5を産生する細胞とその動態が注目されるようになった。

生谷尚士客員講師はIL-5レポーターマウス(IL-5 Venusノックインマウス)を初めて作出し、定常状

態において IL-5 を産生する細胞が肺、腸管粘膜固有層、腹腔内に多数存在すること、脾臓やリンパ節にはほとんど存在しないことを見出した。それらの細胞はリンパ球や血液細胞等の細胞系列マーカーを発現しておらず、Th2 細胞など既知の IL-5 産生細胞とは全く異なっていることを見出し、原始 IL-5 産生細胞と名付けた。興味あることに、原始 IL-5 産生細胞は IL-33 受容体を発現しており、IL-33 刺激により多量の IL-5 と IL-13 を産生することが分かった。このような原始 IL-5 産生細胞は自然免疫に貢献する新規の細胞群として注目されている 2 型自然リンパ球 (type 2 innate lymphoid cell, ILC2) に極めて良く類似していることが判明した。そこで、原始 IL-5 産生細胞を IL-5 産生 ILC2 と呼ぶことにした。ILC2 を IL-33 刺激により活性化すると大量の IL-5 が速やかに放出され好酸球が気管支周囲に集積してくる。ILC2 はアレルギー治療の標的細胞として近年注目されており、IL-5 レポーターマウスの有用性が注目され始めている。

IL-5 産生 ILC2 は肺に最も多く存在している。IL-5 欠損マウスの解析から、IL-5 産生 ILC2 は刺激なしに常時少量の IL-5 を産生しミニマムの好酸球数の維持に関与していると考えられる。上皮細胞より IL-33, IL-27 が分泌される環境下では大量の IL-5 が産生され肺に好酸球の集積が起こる。IL-5 産生 ILC2 の発見を契機に、2 つの興味ある知見が得られた。

1) 好酸球による腫瘍細胞の肺転移の抑制

メラノーマ細胞を静脈内に移植すると肺転移が頻発する。メラノーマ細胞を移植されたマウスの肺組織で IL-33 の発現が上昇し、その後 IL-5 の発現が亢進し好酸球の肺への浸潤が時系列的に観察された。抗 IL-5 抗体を投与した野生マウスや IL-5 欠損マウスにメラノーマ細胞を移植すると肺への転移が抑制された。一方、IL-5 を過剰産生する IL-5 トランスジェニックマウスでは肺への転移が低下した。これらの結果に

基づき、肺に常在する好酸球がメラノーマの肺転移を監視、抑制している機構が存在している可能性が示唆された (Ikutani M et al. *J. Immunol.*, 2012)。好酸球がいかなる機構で腫瘍の肺転移を抑制しているか不明である。我々の論文発表後、好酸球の強い浸潤があると抗腫瘍免疫が強く見られるとの報告もなされており、興味深い。

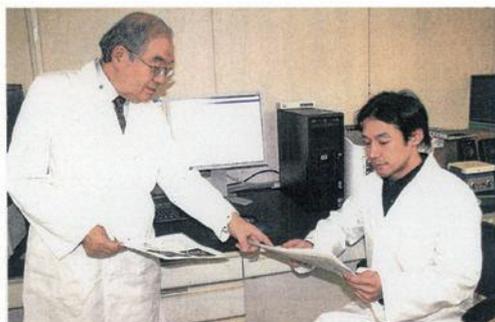
2) IL-5 産生 ILC2 と好酸球依存性の肺動脈性高血圧症

肺組織に多数存在する ILC2 は IL-33 に非常に高い応答性を示すことから、生谷らは慢性的な炎症状態での ILC2 の動態を検討するため、IL-33 を週 1 回 3 週連続腹腔内投与した (肺の慢性炎症モデル)。3 週間の投与で肺動脈が閉塞するほどの重度の血管肥厚がみられ、その周囲に ILC2 と好酸球が集積している様子を観察した。IL-5 や好酸球を欠損するマウスでは IL-33 投与による血管肥厚は観察されなかったことから、ILC2 が分泌する IL-5 とそれに伴う好酸球の集積が血管肥厚に必須であることが明らかとなった。(Ikutani M et al. *JCI Insight*, 2017) 病理学的な解析からこの肥厚した血管はヒトの肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary Arterial Hypertension : PAH) で観察される血管病変に酷似していることが判明した。生谷らは IL-33 投与により誘発される PAH モデルマウスに抗 IL-5 抗体や抗 IL-5R α 鎖抗体を投与し、病態を軽減できるか調べた。IL-5 中和抗体や ADCC により好酸球を除去できる抗 IL-5R α 鎖抗体を投与すると、対照群に比し PAH 様病理像の軽減が見られた。(Ikutani M et al. *Immunobiology*, 2017)

ところで、IL-33 を 11 週間連続投与すると、ILC2 と好酸球は肥厚している血管周囲に観察されなくなることにもわかった。通常ヒトの PAH に伴う末期の肥厚血管の周囲には ILC2 や好酸球は観察されておらず、両細胞群の関与は報告されていない。血管肥厚の初期段階に ILC2 と好酸球が関与し、その後消失したとも

アレルギーの原因タンパク質 生産細胞を特定

富大など研究グループ



富大大学院医学薬学「教授（県薬事研究所 県薬事研究所（射水市、国立国際医療研究センター（東京）などのグループが研究に当たった。

根本治療の確立期待

富大大学院医学薬学「研究グループは31日までに、アレルギー疾患の発症に関わるタンパク質「インターロイキン（IL）5」を産する細胞を突き止めた。この細胞は肺に多く存在しており、活動をうまく制御できれば、アレルギーの根本治療につながる可能性がある。研究グループは今後、オーストラリアの大学と共同で、アレルギー発症のメカニズム解明に乗り出す。

富大大学院医学薬学「教授（県薬事研究所 県薬事研究所（射水市、国立国際医療研究センター（東京）などのグループが研究に当たった。IL-5は、白血球の一種である好酸球の数を増やし、活性化させる機能を持つ。通常、好酸球は人体に有害な寄生虫を殺すが、花粉やカビなどに過剰反応すると、気管支ぜんそくやアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患の原因となる。アレルギー疾患について研究を進める高津教授（左）と生谷助教（右）が、射水市の県薬事研究所

を引き起こしてしまっている。これまでIL-5は、体内に異物が入ったとき、白血球のうち「T細胞」で知られるIL-5を産生する細胞を見つけた。この細胞は、異物が侵入していない平常時にもIL-5を生産している。マウスからIL-5をなくしたところ、アレルギー疾患の症状は抑えられた。研究グループは今回、結果からアレルギー

疾患の原因であるIL-5には、一方でがんを抑制する働きもあることを確かめた。身体にとって相反する作用のバランスを制御できれば、アレルギーの根本治療確立につながる可能性がある。アレルギー疾患分野では、ステロイド剤や抗ヒスタミン薬による治療が実用化されているが、いずれも副作用などの問題から根本治療にはなっていない。研究グループは今後、オーストラリア国立ニューキャッスル大学と共同研究を進めている。

富山新聞 2012年1月1日（1面）

考えられる。ヒト型化抗IL-5抗体（メポリズマブ）やADCCにより好酸球を除去できるヒト型化抗IL-5 α 鎖抗体（ベンラリズマブ）が好酸球増多を伴う重症喘息の治療に利用されていることを考えると、PAHの初期病態のバイオマーカー探索が重要であり、興味深い。

PAHは肺動脈肥厚を起因とした肺動脈圧の著しい

上昇により、右心不全を引き起こす難治性疾患で、難病に指定されている。PAHの発症には様々な要因が類推されているが病因の特定には至っていない。自覚症状がないまま発症し診断時には末期の状態であるため、発症早期からの経過的な観察は難しく、原因の解明も困難であるといわれる。これまでに複数のPAHモデルが確立されているが、ヒトの病態を再現してい

元日

富山新聞

富山新聞社
〒930-8520富山県富山市大手町5番1号
番号案内(076)491-8111
金沢本社 番号案内(076)263-2111
〒920-8588 金沢市南町2番1号
©北越新聞社 2012年

ホームページ <http://www.toyama.hokoku.co.jp/>

る PAH モデルは少ない。我々が確立した PAH モデルは比較的短期間に病態を惹起でき PAH の初期段階を示しているとも考えられ、病因解明に資すると考えている。

富山大学大学院医学薬学研究所 (医学) の高津聖志客員教授らのグループは、アレルギーの発症に関係する細胞「2型自然リンパ球」が、肺動脈の血管壁を厚くさせ、血流を悪化させる要因であると突き止めた。肺の血管内部が異常に狭くなり血圧が上がる難病「肺動脈性肺高血圧症 (PAH)」の原因解明や創薬につながる可能性がある。米科学誌の電子版に7日、掲載された。

アレルギーは花粉やハウスダスト、犬猫のふけなど原因物質 (アレルゲン) が、細胞を刺激

アレルギー発症関与の細胞 血流悪化の要因

肺組織が炎症を起こす仕組み

アレルギーが上皮細胞を刺激する

IL33が放出され2型自然リンパ球が活性化される

活性化された2型自然リンパ球がIL5を分泌、好酸球を呼び集めるため血管が狭まる

好酸球

正常な血管

血管壁

富山大学研究 高血圧の難病治療に光

「2型自然リンパ球」を活性化することで発症する。細胞から、ぜんそくや鼻炎などの疾患を引き起こすタンパク質の5を大量に分泌する。一種「インターロイキン (IL) 33」が放出され、これが組織を傷つける白血球の一種「好酸球」を集める作用があるため、2型自然リンパ球が気管支の周りにたまるぜんそくを発症し、肺動脈の周囲にたまり血管壁が厚くなる「肥厚」を引き起こす。

研究グループは、IL5を持つマウスにIL33を投与。3週間後肺動脈がふさがれるほどの肥厚がみられ、周りには2型自然リンパ球と好酸球がたまっていったのが確認された。高津客員教授は「2型自然リンパ球の働きを抑えることができれば、肥厚の防止やPAHの治療につながる」としている。

北日本新聞 2017年4月7日 (29面)

◆結核菌ペプチドによる Th1 活性化と抗腫瘍免疫増強

可溶性抗原は抗原提示細胞 (APC) の MHC クラス II 分子に提示され CD4 T 細胞を活性化する。可溶性抗原が APC 上の MHC クラス I 分子とともに CD8⁺ T 細胞に提示され、その分化と成熟を増強し細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を生成させる。この抗原提示は交叉提示と呼ばれる。先行研究において、結核菌ペプチドが「がんモデル抗原」に対する Th1 応答や細胞性免疫応答を有効に惹起することを明らかにしたので、刈米助教は結核菌ペプチドが CTL 応答を増強する機構の解明を試みた。

1) Th1 細胞分化誘導と交叉提示増強機構の解析

ヒト型結核菌の分泌する Ag85B 由来の Peptide-25 (P25) は強力に Th1 応答を誘導し、共存する抗原 (卵白アルブミン, OVA) に対する交叉提示を亢進して CTL 応答を増強する。P25 を識別する TCR トランスジェニックマウス (P25 TCR-Tg) の CD4⁺ T 細胞と P25 の共存下に OVA を取り込ませた APC を活性化し、OVA 特異的 CD8⁺ T 細胞と共培養した。CD8⁺ T 細胞の増殖を指標に、APC における交叉提示能を評価した。P25 で活性化された P25 TCR CD4⁺ T 細胞は共存する APC による抗原交叉提示を高め、CD8⁺ T 細胞の増殖を増強した。この交叉提示増強効果は IFN-γ 依存性であった。

P25 刺激し活性化された P25 TCR-Tg の T 細胞と APC を共培養し APC 内で発現が亢進した遺伝子を DNA マイクロアレイ法により解析した結果、Th1 応答に係わる遺伝子、IFN-γ 遺伝子や IFN-γ で誘導される p47 GTPase 遺伝子群の発現が亢進していた。siRNA を用いた解析により、p47 GTPase 遺伝子群の Iigp1 遺伝子の発現を抑制すると APC による交叉抗原提示が低下した。以上より、Th1 による抗原交叉提示の増強に p47 GTPase 遺伝子群の発現増強が関与していると考えている。

2) 天然物による抗原交叉提示増強効果

市販の天然物ライブラリーや寄付講座支援企業より提供された化合物を用いて、P25 刺激した T 細胞依存性の交叉提示を増強する天然物を探索した。天然物由来化合物 1324 個のうち、121 個が P25 による T 細胞増殖と IFN- γ 産生 (Th1 応答) を増強した。その中で、6 個の天然物が P25 刺激した P25 TCR-Tg CD4⁺ T 細胞による APC 活性化と交叉提示能を増強した。その中には、植物由来の成分で抗がん活性を示す天然物も含まれおり PKC 活性を持ち、CD86 や ICAM-1 の発現を亢進し細胞間接着を増強した。PKC 阻害剤を用いた解析より天然物による交叉提示増強に PKC 活性が関与している事が示唆されたが、詳細なメカニズムは不明である。我々が開発した Th1 依存性に APC による抗原交叉提示増強効果を解析する実験系は、CTL 生成の増強を介して制がん作用を発揮する天然物の探索に有用であると考えられる。

◆結核感染細胞の同定と T 細胞による感染細胞の認識に関する研究

GFP を結合したヒト型結核菌 (H37Rv) をマウスに感染させて解析したところ、主たる H37Rv 感染細胞は骨髄系樹状細胞 (mDC) であり、感染した mDC が所属リンパ節に移行して H37Rv 特異的な CD4⁺ T 細胞を活性化し IFN- γ 産生を惹起すること、肺での初期感染から H37Rv を認識する CD4⁺ T 細胞が出現するまでに 12 日程度要することが分った。P25 TCR-Tg の CD4⁺ T 細胞は H37Rv を感染した mDC と共培養すると増殖し IFN- γ を産生するが、Ag85B 遺伝子を欠失した H37Rv を感染させた mDC とは応答しない。P25 TCR CD4⁺ T 細胞は Ag85B を特異的に認識することが明確となった (ニューヨーク大学との共同研究)。P25 TCR-Tg を用いた国際共同研究により、H37Rv 感染細胞やそれに応答する T 細胞の動態を明らかにすることができた。P25 TCR-Tg は結核菌ワクチン開発に有用なマウスとして、世界 7

か所の研究機関で継代維持され、利用されている。

(2) 目的志向型応用研究

◆文部科学省知的クラスター創成事業〔第 II 期〕および地域イノベーション戦略支援プログラム

「ほくりく健康創造クラスター」：予防と健康のライフサイエンス研究開発拠点の形成を目指して

“個の免疫医療システムの開発”

研究代表者：富山大学大学院医学薬学研究部 (医学)
教授 村口 篤

サブテーマ

“天然薬物の免疫制御を活用した医薬品シーズの開発”

研究代表者：富山大学大学院医学薬学研究部 (医学)
客員教授 高津 聖志

2008 年度ほくりく健康創造クラスター事業 (平成 2008-2012 年度、地域イノベーション戦略支援プログラム富山・石川地域) において、「個の医療推進プログラム」のサブテーマ「天然薬物の免疫制御を活用した医薬品シーズの開発」で研究に参加し、予防と健康のライフサイエンスの研究を推進した。当寄付講座と薬事研の共同研究を通じて、「白樺に含まれるベツリン成分のがん抑制効果」や「甘草に含まれるイソリクイリチゲニンによる炎症・肥満抑制効果」を見出すなど、注目される成果を挙げることが出来た。

【研究の目的・目標】

天然薬物は免疫賦活活性や免疫抑制作用を発揮することが知られている。当研究では、先端的免疫手法を駆使して、免疫・代謝系を制御する天然薬物のスクリーニング系を確立し、市販の天然物ライブラリーや研究協力機関より提供を受けた化合物の有用性を評価した。その目指すところは、免疫病や代謝異常疾患の克服に有効な医薬品や健康食品素材の発掘と製品化をめざすとともに、天然薬物の免疫薬理作用を解析し、免

疫病や代謝異常症に対する新規治療法の開発することである。

目的を達成するために、1) 感染症・敗血症、2) 糖尿病・生活習慣病、3) アレルギー疾患、4) がん・悪性腫瘍を対象に、それらの制御に有効な天然薬物を調べる9つの免疫評価系を確立した。試験管内細胞培養を用いて、天然薬物（計1564個）を一次評価し、79個に活性を認めた。一次評価で有効性を確認した天然薬物に関し、疾患モデル動物を利用して生体内での有効性を評価した。必要に天然薬物の誘導体を合成し、より低濃度で効果を発揮する化合物を選別した。ここでの天然薬物とは生薬エキス、化合物などの天然資源を意味する。

【研究成果】

一次評価の結果、複数の天然物が興味ある作用を示した。それらの天然薬物の中には既知の化合物も含まれるが、これまで報告のない新たな薬理作用も見出した。ここでの天然薬物とは合成化合物、生薬エキスなどの天然資源を意味する。

大きく分けて、1) LPS（エンドトキシン）の結合を阻害する天然薬物の評価系、2) IL-5の産生を阻害する天然薬物の評価系、3) Th1依存性の抗原交叉提示を増強する天然薬物の評価系、4) サイトカインによる膵臓β細胞障害を保護する天然薬物の評価系を構築した。研究成果の概要を以下に記す。

1) 感染症・敗血症を標的とした天然薬物の探索

①自然免疫系を活性化する新規TLR4リガンドとしてフニコロシン誘導体を見出した（Okamoto N, et al. *J. Biol. Chem.*, 2017）（後述）。

②生薬成分がTLRを介して免疫系を抑制し抗炎症作用を発揮すると考え、本田協力研究員はTLRを介したシグナル系に影響を及ぼす物質の評価系を樹立した。マウスマクロファージ様細胞株（RAW 264.7）をLPS刺激して炎症性サイトカイン（IL-6, TNF- α ）

の産生を誘発し、それを抑制する和漢薬成分を探索した。抗炎症作用を示す甘草の熱水抽出エキスがTLR4/MD-2を介した炎症性サイトカイン（IL-6やTNF- α ）の産生を抑制することを確認した。甘草エキスに含まれる構造既知の成分の免疫抑制活性を調べたところ、TLR4/MD-2を介し炎症を抑制する甘草由来の生薬成分としてイソリクイリチゲニン（ILG）やグリチルリチン（GL）を見出した（Honda H, et al. *J. Leukoc. Biol.*, 2012）。さらにGL及びILGはTLR4/MD-2依存性のNF- κ Bの活性化を抑制することがわかった。また、GLはLPSのTLR4/MD-2への結合を抑制したが、ILGはその作用を示さなかった。一方、ILGはTLR/MD-2の2量体化を阻害しシグナル伝達を抑制することがわかった。従って、GLやILGが自然免疫系を負に制御するが両化合物は異なるメカニズムでTLR/MD-2の作用を抑制することが分かった。また当該成分がNLRP3インフラマソームの活性化を阻害することも見出した（Honda H, et al. *J. Leukoc. Biol.*, 2014）（後述）。この研究成果はインフラマソーム阻害剤発見の先駆的な研究であると国内外で評価されている。機能性食品としての開発も視野に入れた展開が進展することを期待している。

2) アレルギー疾患を標的とした天然薬物の探索

IL-5レポーターマウスを用いたIL-5産生評価系を利用し、カテキン類にIL-5産生抑制効果を見出した。また当該カテキン類がIgE産生を細胞及び個体レベルで阻害することを確認した。

3) がん・悪性腫瘍を標的とした天然薬物の探索

①がん免疫を増強する白樺由来天然物ベツリンを見出した。がん細胞は免疫抑制因子（TGF- β やPGE₂）を産生し宿主のがん免疫を抑制する。NK細胞の活性評価系を利用して、TGF- β による抑制とその抑制からの解除を調べる評価系を確立した。その結果、白樺

樹皮に含まれるベツリンが TGF- β や PGE₂ による NK 活性の抑制効果を解除することを見出し作用機序の一端を明らかにすると共に特許を取得した（特許第 5548874 号）。さらに、ベツリン 28 位を水酸基に置換した化合物がベツリンと同等以上の活性を有することも分かった。ベツリンの研究は小笠原協力研究員が薬事研において行った。

②自然免疫系を活性化する新規 TLR4 リガンド、フニコロシン誘導体を見出した（後述）。

4) 生活習慣病を標的とした天然薬物の探索

①植物性アルカロイド類が IL-1 β による細胞死を阻害することを見出した。先行研究により、2 型糖尿病患者の膵島で IL-1 受容体拮抗物質の発現が低下し、グルコース濃度の上昇により産生誘導された IL-1 β による膵 β 細胞アポトーシスと細胞量の低下が報告されている。試験管内で株化細胞を培養し、IL-1 β や TNF- α によりその増殖が抑制される簡便なスクリーニング法を利用し、それに拮抗し膵 β 細胞の温存 / 回復、細胞機能改善が期待できる物質を探索した。その結果、IL-1 β による細胞死を抑制する植物性アルカロイド類を見出し、特許を出願した（特願 2013-271897, PCT-TU25-95）。セファランチンは高脂肪食摂餌マウスに摂餌すると、インスリン抵抗性が改善された。

② Toll 様受容体 RP105 によるメタボリック症候群の発症機序を解析し、発症に関わるシグナル伝達経路の一部を明らかにした。Toll 様受容体 RP105 が高脂肪食摂餌により惹起される肥満を抑制することを見出し、シグナル伝達経路の一部を明らかにした。特許を出願すると共に、研究成果を欧文論文として発表した（特開 2012-010597, Watanabe Y, et al. *Diabetes*, 2012）。

◆文部科学省地域イノベーション戦略支援プログラム
「健やかな少子高齢化社会の構築をリードする北陸ライフサイエンスクラスター」事業

“新規 TLR リガンドを活用した自然免疫増強剤及び炎症抑制剤の開発”

研究代表者：富山大学大学院医学薬学研究部客員教授
高津聖志

招聘研究者：テイカ製薬(株)研究開発本部
岡本直樹

【研究の目的・目標】

北陸ライフサイエンスクラスターでは、「ほくりく健康創造クラスター」（2008 年～2012 年度）において、天然薬物による新たな治療・予防戦略を構築することを目的として「免疫系・代謝系を制御する天然薬物」を探索してきた。その中で、新規評価系を開発し有望な天然薬物シーズを複数見出し、複数の特許を出願した。北陸ライフサイエンスクラスターでは、上記の成果をさらに発展させるために、選抜した天然物シーズを用いて、医薬品メーカーと連携・協力し事業化に向けた取り組みを行うこと、天然薬物シーズを新規免疫増強剤及び炎症抑制剤などの医薬品や機能性食品へ開発することを目指した。地域の次世代を担う研究者として岡本直樹博士を招聘し、天然薬物シーズの薬理作用を分子・細胞レベルで解析すると共に、病態モデル動物を用いた有効性評価や有効な誘導体化合物の合成を行い、研究をさらに発展させた。

本研究により、土壌菌由来の天然物であるフニコロシン類縁体の 1 つ (FNC-RED) に LPS センサーである TLR4/MD-2 を活性化する作用があること、特定の化合物（コードネーム：CB-7）が病原体 RNA のセンサーであり、自己免疫病の発症に関わる TLR7 の活性化を選択的に阻害すること、を見出した。そこで、研究開発目標として、1) 新規 TLR4 リガンドであるフニコロシン類縁体を用いた自然免疫増強剤の開発、2) 新規 TLR7 阻害剤 CB-7 を用いた自己免疫病治療薬の開発、掲げた。

1) 新規 TLR4 リガンドであるフニコロシン類縁体の開発

LPS 刺激により NF-κB を発現するレポーター細胞を用いて、自然免疫系を活性化する新規 TLR4 リガンドを探索した。市販ライブラリーを含め 1600 種類以上の天然物を評価し、土壌菌由来の天然物であるフニコロシン類縁体 FNC-RED に TLR4 活性化作用があることを見出した。フニコロシンは抗生物質として知られていたが血糖値を下げる効果が見出されたことから、糖尿病治療薬として開発を目指していた。しかし、毒性が強いため創薬として日の目を見ることはなかったようである（テイカ製薬(株)、藤沢薬品工業(株)）。

FNC-RED の誘導体を合成し、ヒト TLR4 を活性化する誘導体 FNC-RED-P01 を見出した(大阪大学、慶応大学との共同研究)。各種遺伝子欠損マウスのマクロファージを用いた解析から、FNC-RED およびヒト TLR4 を活性化する誘導体 FNC-RED-P01 は、LPS とは異なり、CD14 を介さずに TLR4 を活性化することが分かった。また、FNC-RED は LPS とは異なり、マウス TLR4/MD-2 の二量体化を誘導しないことが明らかとなった。以上から、FNC-RED および FNC-RED-P01 は、TLR4/MD-2 の弱い活性化を誘導するという特徴を持ち、過剰な活性化を誘導しない安全性の高いワクチンアジュバントの創薬シーズになりうる可能性が示唆された。この成果は論文として発表するとともに (Okamoto N, et al. *J. Biol. Chem.*, 2017)、特許を出願した (特開 2015-091785)。

産業技術総合研究所創薬分子プロファイリング研究センターとの共同研究により、FNC-RED および FNC-RED-P01 とマウスまたはヒト TLR4/MD-2 との結合性を分子動力的シミュレーションにより検証した。その結果、MD-2 の疎水性ポケットに FNC-RED および FNC-RED-P01 が 3 分子ずつ結合することが想定された。また、結合エネルギーの計

算により、これらの化合物の TLR4/MD-2 への結合エネルギーが活性化能と相関することを確認した。

自然免疫活性物質を発見

富山大 ワクチン増強剤開発期待

富山大学大学院医学薬学研究所の研究グループは、土壌菌の抽出物に含まれる物質に、病原体の侵入を察知する自然免疫反応を活性化させる作用があることを見出した。感染症予防などに使うワクチンの作用を高める増強剤の開発につながる可能性がある。研究グループは、免疫バイオ・創薬探索研究講座の岡本直樹研究員、長井良憲客員教授、高津聖志客員教授ら。マウスの細胞の実験で、土壌菌の抽出物に含まれる抗生物質「フニコロシン」の還元物質に、病原体のパターン構造を認識するタンパク質を活性化する働きがあることを発見。このタンパク質はワクチン作用の増強に重要であることから、見いだした還元物質を基に化学合成を行い、ヒトの自然免疫を活性化する作用を持つ新たな物質を作り出した。

副作用の少ないワクチン作用増強剤の開発につながることを期待される。7月28日の米科学誌電子版で発表した。同講座は県や県内外の製薬企業13社による寄附講座。研究は、文部科学省地域イノベーション戦略支援プログラムや科学技術振興機構などの支援を受けている。還元物質はテイカ製薬(富山市)から提供を受けた。

北日本新聞 2017年8月1日 (41面)

2) 新規 TLR7 阻害剤 CB-7 を用いた自己免疫病治療薬の開発

自然免疫系の核酸センサーである TLR7 の異常活性化が、自己免疫疾患の発症・増悪の原因となることが明らかにされている。シクロバクテリール類化合物

の1つ「CB-7」にTLR7の活性化を選択的に阻害する作用があることを見出した。CB-7を創薬シーズとした自己免疫疾患治療薬の開発を目指すために、①CB-7のTLR7活性化に対する阻害作用機作を分子細胞レベルで解明するとともに、②動物レベルでの有用性を評価した。さらに、③CB-7の有効性の高い誘導体の合成を目指した。

岡本直樹協力研究員はTLR7を発現するレポーター細胞を利用してTLR7阻害剤を評価する系を確立した。様々な天然物ライブラリーを用いてTLR7シグナルを阻害する低分子化合物を探索した結果、マメ科植物由来のシクロバクチオール類化合物CB-7がマウスTLR7依存的なNF- κ B活性化を完全に阻害することを見出した（小林雄一教授（東工大院・生命理工）との共同研究）。マウスのマクロファージや形質細胞様樹状細胞において、CB-7はTLR7リガンドであるロキソリビン、イミキモド及びガーディキモドの刺激による炎症性サイトカインTNF- α の産生をほぼ完全に阻害した。さらに、マウス形質細胞様樹状細胞において、CB-7はTLR7リガンド刺激によるIFN- α の産生を完全に阻害したが、他のTLRリガンド刺激によるサイトカインの産生を阻害しなかった。これらの結果をもとに、特許を出願した（特願2015-184215）。

CB-7ないしその誘導体がSLEの治療薬シーズになりうることを証明するには、1) TLR7への結合性やヒトTLR7シグナル阻害効果を解析すること、2) CB-7がSLEモデルマウスで何らかの病態抑制効果を有すること、3) 低濃度で有効性の高い合成誘導体

の開発（最適化合成）が必要であった。

本クラスター事業の成果を基に、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の産学連携医療イノベーション創出プログラム【ACT-MS】に申請し採択された（研代表者：長井良憲客員教授）。今後、CB-7よりもTLR7阻害活性が10倍以上強い誘導体をデザイン・合成することで、化合物の最適化を期待している。

文責：高津聖志

富山大の研究採択

日本医療機構 自己免疫病薬開発へ

難病の自己免疫病に対する治療薬の開発を目指す富山大学院医学薬学部(医学)の研究課題が、日本医療研究開発機構(東京)の「産学連携医療イノベーション創出プログラム」に採択された。10日に富山大が発表した。ティカ製薬(富山市)と協力して研究に取り組む。実施予定期間は10月5日～2019年3月31日。

採択されたのは、免疫バリオ・創薬探索研究講座の長井良憲客員教授、高津聖志客員教授の研究課題で、皮膚や腎臓、肺、脳などに異常が生じる自己免疫病「全身性エリテマトーデス」に対する治療薬の開発。ティカ製薬の協力を得て行ったこれまでの研究で、自己免疫病の発症や悪化につながる受容体の活性化を特異的に阻害する低分子化合物を発見した。

この研究を基に、産業技術総合研究所、東工大と共同でより強い阻害活性を持つ化合物を合成し、有効性評価を進める。ティカ製薬と合成化合物の薬物代謝や体内動態を解析し、ヒト免疫細胞での有効性の評価は関西医科大学と共同で行う。

北日本新聞 2017年10月11日 (35面)