

## 共同研究提案書

提出日 2023年3月1日

提案者氏名	鈴木 忍
提案者所属・ 役職	京都大学大学院医学系研究科「医学領域」産学連携推進機構 特定教授
連絡先✉	suzuki.shinobu.3c@kyoto-u.ac.jp

## 注意事項

- 目安の字数は参考までに記載しています。目安より長くても短くても問題はありませんので、書きやすい長さでご記入ください。
- 必須項目以外は可能な範囲でご記入ください。
- 秘密情報の記載は避けてください。判断が付かない場合は所属されている組織の産学連携担当者にご相談ください。
- 必要に応じて図やグラフなどを添付ください。その場合は、本提案書内への挿入でも、別ファイルでの異なるファイル形式（PDF等）での別添でも結構です。

## 提案研究のタイトル（必須）

※目安は100文字程度。

（日本語）SIAH1/2（siah E3 ubiquitin protein ligase 1）の制御によるTh17関連自己免疫疾患の治療法開発

（英語）Development of a treatment for Th17-related autoimmune diseases through regulation of SIAH1/2（siah E3 ubiquitin protein ligase 1）

## 本研究の目的（必須）

※目安は200文字程度。

自己免疫疾患の発症に深く関与していると考えられているT細胞のサブセットの一つであるTh17の分化誘導を促進する分子と考えられるユビキチンリガーゼであるSIAH1が、有用なTh17の制御因子であるかについて評価し、創薬標的になりうるかについての基礎的な検討を行う。

## 研究の背景（必須）

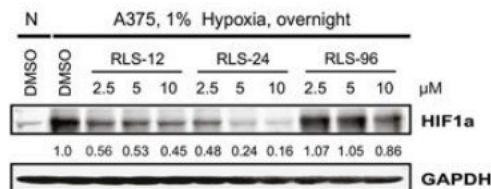
※なぜ本研究を実施したいと考えられたのか、その背景や解決すべきと考える社会的な課題等についてご記載下さい。

※目安は半ページから1ページ程度。

Th17 は関節リウマチや乾癬などの自己免疫疾患の発症に深く関与しているといわれる T 細胞のサブセットの一つである。Th17 細胞の分化制御はこれらの疾患の治療に有用であるが、現時点では高額な生物製剤が主流であり、化合物剤の選択肢は限定されている。

Th17 の分化や機能を制御するための Druggable な標的因子の探索・同定は、これらの疾患の治療のための有用な薬物開発につながると考えられる。申請者は 2017 年に SIAH1 が Hypoxia によって誘導される HIF-1a の発現を介して Th17 細胞の分化制御に関与していることを見いだした (Int Immunol. 2017 Mar 1;29(3):133-143.)。その後、2019 年に、SIAH1/2 の化合物阻害剤である RLS-24 等の一連の化合物を同定し、メラノーマと前立腺がんの in vitro 及び in vivo のモデルで評価を行ったという報告があり、SIAH1/2 を化合物で制御できる可能性が示唆されたことから、自己免疫疾患におけるこうした化合物の有用性の評価が現実的となった。

(図 1) Hypoxia により誘導される HIF-1a の発現に対する RLS-24 の効果



A375 細胞を Hypoxia の条件 (1% O<sub>2</sub>) で一晩培養した結果 RLS-24 は Hypoxia によって誘導される HIF-1a の発現を抑制した。  
(Cancer Letters, 14 Feb 2019, 449:145-162)

### 先行知見

※本提案研究ですでに明らかになっていることは何か、簡潔に御記載ください。

他者による研究成果とご自身がこれまで得られた知見がある場合は分けて記載ください。それぞれについて、代表的な論文のリスタアップでも結構です。

※目安はそれぞれ 200 文字程度。特になければこちらの欄は記載いただく必要はありません。

### 他者による先行知見：

Siah1/2 に対し、Small molecule inhibitor を同定、評価を行った。評価を行った化合物群の一つ、RLS-12 については 20 mg/kg i.v. でヒトの前立腺がん細胞を植え込んだマウスに投与する実験を行い、効果を確認している (Fend et al, Cancer Letter, 449, 145-162, 2019)。

### 提案者がこれまでに得た公表済みの知見 (代表論文の URL でも結構です)：

6344のcDNAライブラリをTh17プロモーターのレポーターを用いてスクリーニングし、SIAH1がHIF-1aの下流でTh17細胞の分化誘導に関わる因子であることを見いだしている (int Immunol. 2017年)。

**本研究の特徴、アピールポイントなど**

※今回の提案研究の新規性や優位性、着眼点のユニークさ、研究手法などに他にはない特徴等、提案者がアピールしたいことを御記載ください。すでに提案者が得ている未発表の研究結果やアイデアに関するノンコンフィデンシャルな情報でも結構です。

※必要に応じ、図や補足資料などの添付もお願いします。

※目安は300文字程度。特になければこちらの欄は記載いただく必要はありません。

マウスの研究で得られたいくつかの知見についてのヒトにおける評価を、京都大学では KURAMA コホートと呼ばれるリウマチ患者のコホートを所有する附属病院のリウマチセンター等との連携の下、ヒト臨床サンプルを用いて実施が可能である。また、臨床試験に入る際も、附属病院での検討を引き続き進めることが出来る。

**実験計画**

※目的を達成するために行うべき今後の実験計画及び研究期間を御記載ください。工夫している点はなにか（ソリューションを導くまでのアプローチやデジタル技術の応用を含む研究手法、特殊な研究材料の使用など）、課題の解決策やその検証方法等もご記載下さい。

※必要に応じて図示してください。

※目安は半ページから1ページ程度。

想定される研究期間：1年間

- (1) SIAH1、SIAH2 の T cell 特異的コンディショナルノックアウトマウスの準備（約6か月）
- (2) 上記コンディショナルノックアウトマウスを使用し、関節リウマチモデルである CIA マウスモデルによる標的分子の評価（約3か月）
- (3) CIA モデルラットへの SIAH1/2 投与実験による化合物評価（化合物提供より約3か月）
- (4) リウマチ患者の滑膜組織中での HIF-1/SIAH 経路についての検討（発現解析等、1年）

**研究遂行のために必要としていること**

※目的を達成するために公的機関や企業等から得たいとお考えの支援は何か出来るだけ具体的にご記載ください（資金（人件費）、機器等）

ツール化合物の作成及び提供、及び研究を遂行するための費用として500万円：

- 特に人件費として研究員1名分（エフォート50%）300万円
- In vivo の試験を実施するための費用（動物代、施設使用料）200万円

**同じようなテーマで研究を行っている研究者名や論文情報等（あれば）**

※競争状況などを把握するために記載をお願いしております。関連する URL 等でも結構です。特になければこちらの欄は記載いただく必要はありません。

Yongmei Fengら（SIAH1/2の阻害化合物を同定）（Fend et al, Cancer Letter, 449, 145-162, 2019）

**知財等**

※特許出願済の場合、「出願番号（あれば公開番号）」をご記入ください。特になければ記載不要です。

特になし

**本研究、もしくはアイデアから得られる結果に対し期待される社会に与える効果**

※市場性や市場規模、既存の“ソリューション”に対する優位性、今後の展開等について記載下さい。  
※目安は 300 文字程度。特になければこちらの欄は記載いただく必要はありません。

日本でも人口の約 1%が罹患すると言われる関節リウマチなどの自己免疫疾患は現在多くの生物製剤でコントロールできるようになっているが、高額であることや、生物製剤に対する耐性が出てくることなどもあり、長い経過をたどる疾患だけに、複数の治療オプションが求められている。現存する多くの生物製剤と異なるメカニズムで効果を示すような化合物製剤は、患者への治療選択の機会を増やすこととなり、大変有望であると考えます。

**特記事項**

※興味をお持ちの企業や、競合等の懸念からコンタクトを避けたい企業などあれば御記載ください。また、産学連携に関する期待や懸念点などご自由に思いを記載ください。  
※目安は 300 文字程度。特になければこちらの欄は記載いただく必要はありません。

関節リウマチにこだわらず、広く IL-17 経路に関する創薬標的を探している企業とのコラボレーションを望んでいます。提案書は化合物の開発に興味のある企業を想定して書いていますが、PROTAC のようなそれ以外のモダリティでも歓迎です。

**提案書送付先：**

**京都大学大学院医学研究科「医学領域」産学連携推進機構**

✉：申請窓口 <application@contracts.med.kyoto-u.ac.jp>

（ご質問もこちらで受け付けます）