

クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS) モデルマウスによる 分子標的候補化合物KN3014の薬効評価

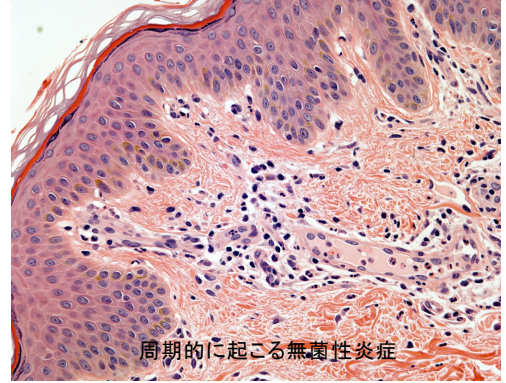
プロジェクト
責任者

愛媛大学 プロテオサイエンスセンター病理学部門

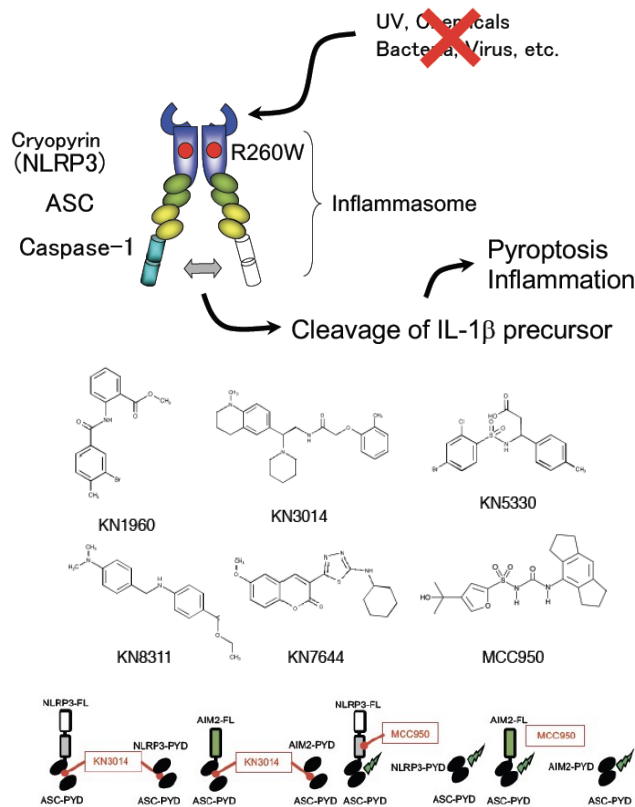
教授 増本 純也

プロジェクト概要

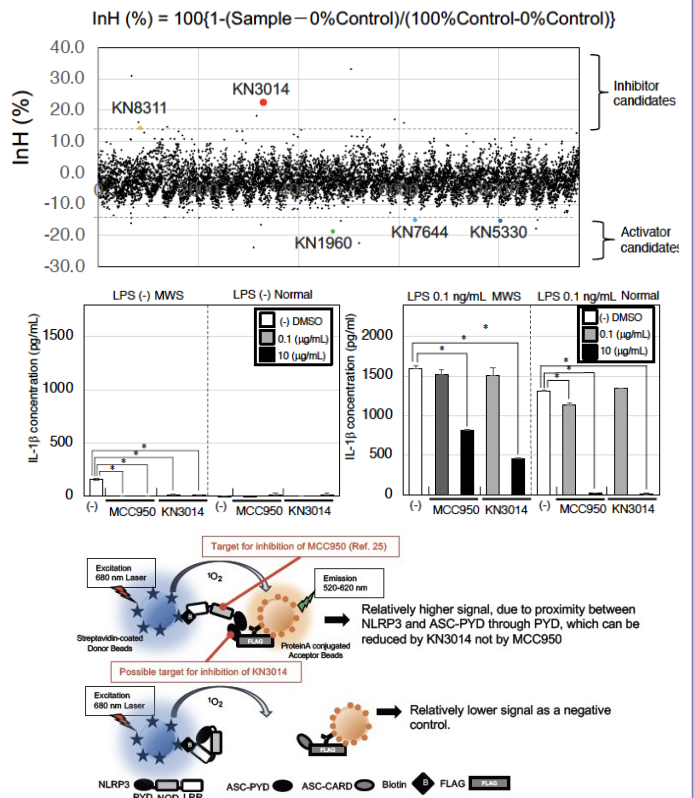
細胞内パターン認識受容体であるNLRP3は、多数の病原体および/またはそれ自体のダメージ関連分子を認識し、アダプタータンパク質ASCと複合体を形成します。これらの複合体は、インターロイキン (IL) -1βおよび/またはIL-18を処理するためのプラットフォームであるNLRP3インフラマソームを構成します。いくつかのNLRP3変異は、NLRP3インフラマソームの構成的活性化を引き起こし、クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS) を引き起こします。この研究では、NLRP3インフラマソームを標的とする小さな化合物を開発する試みについて説明します。9,600の化学物質のコア化学ライブラリーを、増幅発光近接均一アッセイおよびヒト末梢血単核細胞 (PBMC) による細胞ベースのアッセイを使用して、無細胞システムで再構成されたNLRP3インフラマソームに対してスクリーニングしました。スクリーニングにより、PYDを介したNLRP3とASC間の相互作用を標的とするピペリジン含有化合物であるKN3014が同定されました。KN3014の活性は、NLRP3にR260W変異を有するCAPSの一種であるマックルウェルズ症候群 (MWS) の患者のPBMCを使用して臨床的に評価されました。KN3014は、MWS患者からのPBMCによるヒトPBMCのASCスペック形成とIL-1βの自己分泌を減少させました。この研究は、マックルウェルズ症候群のマウスモデルの症状を改善するための適切な用量を決定することを目的としています。



NLRP3 inflammasome in CAPS



1st Screening



出口に向けての進捗

令和3~4年度薬効範囲を決定。

令和5年度KN3014誘導体の薬効評価、物質特許取得に向けて準備中。

Drugs ~ Intractable disease ~

Evaluation of KN3014 a candidate small compound for cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) in a mouse model

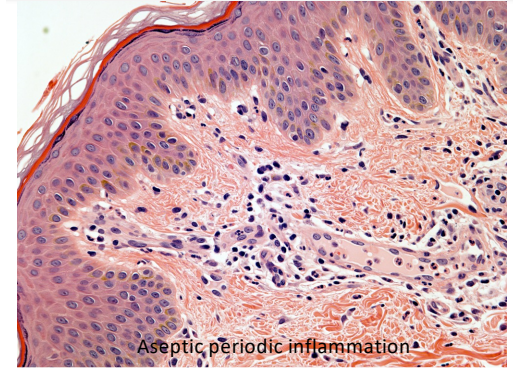
Principal Investigator

Division of Pathology, Proteo-Science Center, Ehime University

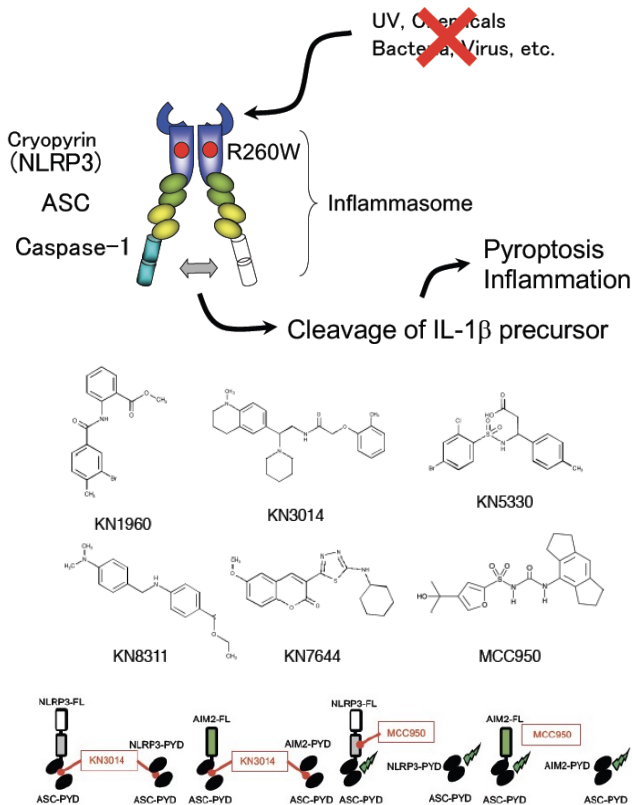
Professor Junya MASUMOTO

Project Outline

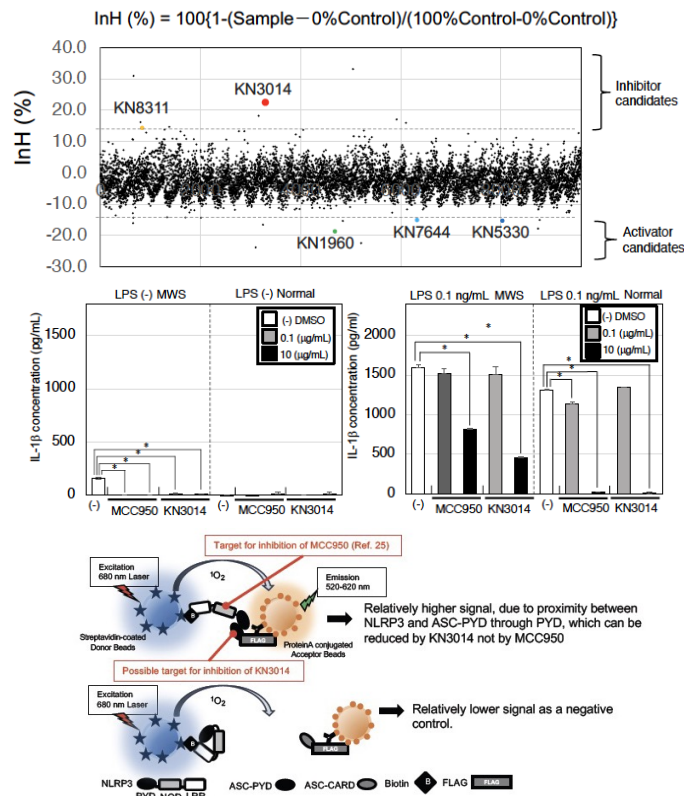
NLRP3, an intracellular pattern recognition receptor, recognizes numerous pathogens and/or its own damage-associated molecules, and forms complexes with the adaptor protein ASC. These complexes constitute the NLRP3 inflammasome, a platform for processing interleukin (IL)-1 β and/or IL-18. Several NLRP3 mutations result in constitutive activation of the NLRP3 inflammasome, causing cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). This study describes an attempt to develop small compounds targeting the NLRP3 inflammasome. A core chemical library of 9,600 chemicals was screened against reconstituted NLRP3 inflammasome in a cell-free system with an amplified luminescence proximity homogeneous assay and a cell-based assay by human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). Screening identified KN3014, a piperidine-containing compound targeting the interaction between NLRP3 and ASC through the PYD. The activity of KN3014 was evaluated clinically using PBMCs from a patient with Muckle-Wells syndrome (MWS), a type of CAPS, with an R260W mutation in NLRP3. KN3014 reduced ASC-speck formation in human PBMCs and auto-secretion of IL-1 β by PBMCs from the patient with MWS. This study aims to determine the adequate dose for ameliorate the symptom for mouse model of Muckle-Wells syndrome.



NLRP3 inflammasome in CAPS



1st Screening



Progress toward goal

Define of effective dose was defined by April 2023
Patent application will be complete by April 2024