

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: 新規メラトニン誘導体の骨折治癒モデル動物に対する作用及び骨形成機構の解析
プロジェクトリーダー	: ハムリー(株)
所属機関	
研究責任者	: 鈴木信雄(金沢大学)

1. 研究開発の目的

新規メラトニン誘導体が骨芽細胞の活性を上げ、破骨細胞の活性を低下させることを魚のウロコ(骨代謝モデル)のアッセイ系により発見し、A-Step シーズ発掘試験(H21)の助成を受け、化合物の変異原性・毒性試験(エームス試験及び急性毒性試験)を行い、毒性が無いことを明らかにした。さらに平成 23 年度 A-Step の探索タイプの助成を受け、低カルシウム食による骨代謝モデルにおいて、新規メラトニン誘導体の効果が認められた。本課題では、新規メラトニン誘導体を骨粗鬆症および骨折の治癒に用いる可能性を確認するために、①手術がきわめて難しい骨折モデルラットにおける治癒亢進効果の評価、および②新規メラトニン誘導体の作用機序を明確にする。

2. 研究開発の概要

①成果

目標: 手術がきわめて難しい骨折モデルラットにおける新規メラトニン誘導体の治癒亢進効果の評価及び新規メラトニン誘導体の作用機序を行う。即ち、受容体との結合実験、pQCT 法による骨密度の測定、共焦点顕微 Raman 分光法による骨質の解析、血液・尿の生化学・骨代謝パラメータの解析を行う。

実施内容: 骨折モデルラットの作製を企業が先行し、その骨質の解析を神奈川歯科大学、骨代謝マーカーの解析を東京医科歯科大学が行った。さらに、金沢大学が骨芽細胞に対する作用及び受容体との結合実験を実施した。

達成度: 骨質及び骨代謝マーカー、血液中の塩濃度の解析から、ビスホスホネートとは異なった作用機構により骨形成を促進することが判明した。さらに新規メラトニン誘導体は、ヒトの骨芽細胞にも効果があり、メラトニン受容体と結合することもわかった。

研究開発目標	達成度
① 骨の形態学的観察が可能なラット骨折治癒モデルを作製し、それをを用いて新規メラトニン誘導体の骨折治癒促進作用をpQCT法による骨密度の測定、共焦点顕微 Raman 分光法による骨質の解析により評価する。	① 手術が極めて難しい骨折モデルラットの作製に成功し、ラット骨折治癒モデルを作製して、新規メラトニン誘導体の骨折治癒促進作用が認められた。
② 新規メラトニン誘導体の作用機構の解明を目標に、受容体との結合実験、血液・尿の生化学・骨代謝パラメータの解析を行う。	② ヒトの骨芽細胞の培養株に対する作用を解析した結果、骨芽細胞で特異的に発現している遺伝子の発現が上昇し、さらにメラトニンの膜受容体とも結合することが判明した。また血液中の

	カルシウム及びリン濃度、破骨細胞及び骨芽細胞の特異的マーカーmRNA の発現においても治癒促進作用を確認することができた。
--	---

②今後の展開

様々な動物モデル(卵巣摘出ラット、低カルシウム食ラット及び骨折治癒モデルラット)を用いた試験結果、毒性試験(急性毒性及びエームズ試験)の結果、ヒトの骨芽細胞の試験結果を医薬品会社にアピールして、共同開発を行う薬品会社を探していく予定である。その医薬品会社とハムリー株式会社との共同研究により、本年度のハイリスク挑戦を申請していきたいと考えている。

一方、H25 年度第 3 回 A-Step のシーズ顕在化に採択され、本年 2 月から卵巣摘出老齢ラットに対する作用を調べ、受容体との結合実験のさらなる解析を行う。すでに実施した試験の結果、3 点折り試験の結果、現在使用されているビスホスホネートよりも骨強度が有意に上昇した。新規メラトニン誘導体は、ビスホスホネートとは作用が異なり、骨質を改善する効果が認められており、ビスホスホネートとの併用薬あるいは、ビスホスホネートに代わる治療薬の可能性はある。

3. 総合所見

ラット骨折治癒モデルでビスホスホネートと同等以上の有効性を示す傾向を明らかにしたこと、また、メラトニン受容体を介し、破骨細胞の活性抑制のみではなく、骨芽細胞活性化にも作用することを明らかにしたことは評価できる。特に後者のメカニズム解明は、新規作用機序を有する骨粗鬆薬創出の可能性につながるため、期待が持てる。

今後は、実用化に向けて、投与経路も含めて、測定項目を絞った出口の明確な実験系を再構築し、科学的に有意なデータを積み重ねていく必要がある。また、対象を骨折治療にするのか骨粗鬆症対策にするのかターゲットを絞ることも重要である。