

**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	: 骨質を改善する新規骨疾患治療薬の研究開発:加齢性骨疾患モデルを用いた解析
プロジェクトリーダー	: ハムリー(株)
所属機関	: ハムリー(株)
研究責任者	: 鈴木信雄(金沢大学)

### 1. 研究開発の目的

我々は骨芽細胞の活性を上げ、破骨細胞の活性を低下させる新規化合物を魚のウロコ(骨モデル)の評価系により発見し、化合物の変異原性及び毒性が無いことを明らかにした。さらに平成 24 年度 A-STEP フェーズビリティスタディステージ シーズ顕在化タイプの助成を受け、ラットの骨質が改善できる可能性を示すデータが得られた。「骨強度=骨密度+骨質」であり、加齢性骨疾患では、骨密度を維持するだけでは骨強度が維持できず、骨質を改善する薬が切望されている。そこで新規骨疾患治療薬の開発をめざし、①既知治療薬であるビスホスホネートと新規メラトニン誘導体(BTBM)の加齢性骨疾患ラットの骨質に対する影響を比較し、BTBMが 10%以上の有意な変化を示すことを確認する。②メラトニンの膜受容体及び核受容体との結合実験を行い、作用機序を解明する。

### 2. 研究開発の概要

#### ①成果

本プロジェクトでは、BTBMの骨質の改善作用を調べ、既知治療薬であるビスホスホネートよりも強いことが判明した。また、血液中の骨代謝マーカーが変化して、血液中に放出されるホルモンにも、BTBMの効果があつた。さらにBTBMは、核受容体ではなく、膜受容体のタイプ2(骨で発現しているタイプ)と結合する可能性が示された。したがって、BTBM には、既知治療薬であるビスホスホネートには認められない作用が存在することから、差別化できることが判明した。

研究開発目標	達成度
①BTBMの骨質の改善作用の解析	①BTBM は、加齢性骨疾患ラットの骨質の改善効果が認められ、骨強度が上昇することが判明した。さらに、その作用は、既知治療薬であるビスホスホネートよりも強いことが判明した。
②血液中の骨代謝マーカーの解析	②BTBM により、血液中の骨代謝マーカーであるオステオカルシンが有意に上昇し、さらに破骨細胞の活性抑制作用があるカルシトニンの血液中の濃度が有意に上昇した。
③BTBMの作用機序の解析	③BTBMの作用機序として、メラトニンの核受容体と膜受容体との結合実験を行った。その結果、BTBMは核受容体及び膜受容体のタイプ1とは結合せず、膜受容体のタイプ2(骨で発現しているタイプ)と結合する可能性が示された。

#### ②今後の展開

今後は、JST a-step ハイリスク型に応募して、1)カルシトニンの分泌機構、2)マイクロCTによる3次元解析を行うと共に、事業化に向けて至適投与量の確認、長期投与による毒性の有無、経口投与による

効果等も検討していきたい。

以上のことから、既知の治療薬(ビスホスホネート)との差別化を行い、骨質改善薬として企業化を目指す。

### 3. 総合所見

一定の成果は得られており、イノベーション創出が期待される。

新規メラトニン誘導体(BTBM)の、骨芽細胞の活性化への関与は新しい薬剤の可能性を示しており、実現すれば社会的ニーズの高い薬と期待されるが、そのメカニズムの解明は遅々としており十分とは言えない。

今後、医薬品として開発に取り組むのであれば、薬開発の専門家を体制に早くから取り込むべきである。