

新たなPPARδアゴニストによるフレイル対策

～糖尿病治療薬メトホルミンの運動能力向上効果に基づく創薬～

Novel PPARδ Agonist for Frailty Control

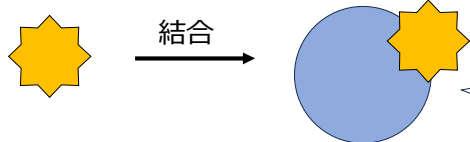
～ Drug development based on the diabetes drug metformin ～

発明のポイント

【PPARδ活性化の新しいメカニズムの発見】

- **メトホルミン**（経口糖尿病治療薬）がPPARδのアゴニスト*であることを見出した
- 安全性の高い、PPARδアゴニスト活性を有する**新規化合物**の合成に成功

***アゴニスト**
受容体に結合し、細胞内シグナル伝達を活性化する、生体内に存在しない物質。リガンドは生体内に存在する同様の働きをする物質。



PPARδアゴニスト

PPARδ

PPARδの機能が活性化

- **運動機能向上**
- 心筋症の発症抑制
- 肝保護効果・抗繊維化効果

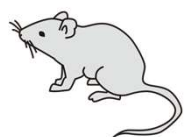
高齢化問題の1つである**虚弱（フレイル）**対策として**Exercise pill**の創薬へ

発明の概要

PPARδ : Peroxisome proliferator-activated receptor δ（ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体δ）

- ・ 様々な組織において広く発現。
- ・ 脂質異化、輸送、蓄積等の制御において重要な転写調節因子。
- ・ 既存のPPARδアゴニストは複数あるが、一部は発がん性を持つため開発中止。

【新規PPARδアゴニストの探索】

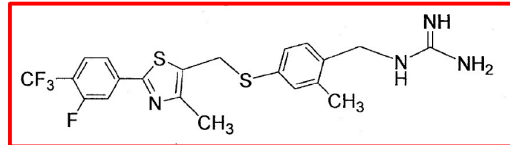


メトホルミン投与+トレーニング
→運動能力が向上

参考：研究ネット
(<https://www.wdb.com/kenq/illust/mouse>)



PPARδに対するアゴニスト活性を有すると予測される構造を持つ**新規化合物**を合成



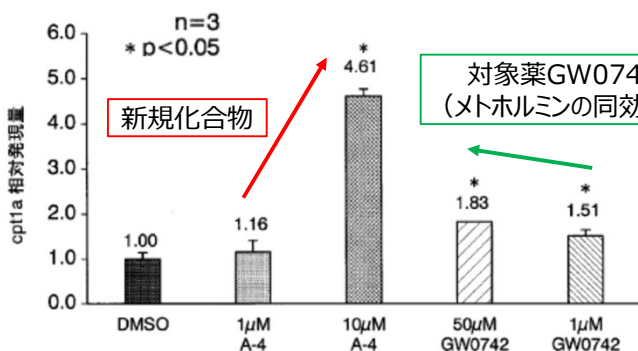
メトホルミン/PPARδ複合体のX線結晶構造のデータから

SBDD**を実施

****SBDD** : Structure Based Drug Design

従来技術との比較・優位性

【PPARδにより発現誘導される遺伝子の発現量への影響】



脂質代謝、運動耐性に関わる遺伝子の発現量が増加

PPARδによりその標的遺伝子の発現誘導

新規化合物によりPPARδ転写活性が活性化

新規化合物はPPARδアゴニスト活性をもつ。ある濃度以上になると、メトホルミン同効薬よりも、高い効果を示す。

想定される用途

- ◎ 運動耐性改善剤、代謝異常等の治療または予防のための医薬用組成物
- ◎ PPARδアゴニスト創薬に向けた分子設計（SBDD）用データの提供
- ◎ PPARα, γ, δアゴニスト創薬に向けたピグアニド化合物に関する情報提供

発明者：
小椋 利彦
(東北大学・名誉教授
京都大学・特任教授)

ライセンス可能な特許

発明の名称 : PPARδ活性化剤
国際公開番号 : WO2020/085393
連絡先 : 国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST)
知的財産マネジメント推進部 知財集約・活用グループ
電話) 03-5214-8486
メール) license@jst.go.jp
URL) www.jst.go.jp/chizai/

