

産学共同シーズイノベーション化事業 育成ステージ
平成 23 年度終了課題 事後評価報告書

研究開発課題名：脂肪酸受容体選択的作動物質の新規医薬品開発

シーズ育成プロデューサー：田辺三菱製薬株式会社

所属機関名

研究リーダー：京都大学

所属機関名

1. 研究開発の目的

糖尿病やメタボリックシンドロームと判定される人は世界中で激増しており、血糖値のみならず体重、血圧、血中脂質をトータルに改善することの重要性が叫ばれている。

研究リーダーらは糖取り込みの促進あるいは過剰な食物摂取の抑制に GPR X 受容体が極めて重要な働きをしていることを明らかにした。世界に先駆けて作出した GPR X 受容体ノックアウトマウスの解析データや GPR X 立体構造情報に基づく分子設計を通じて、長期間投与可能な安全性の高い活性化化合物を創製し、肥満、糖尿病、メタボリックシンドローム等の予防・治療に有用な GPR X 受容体選択的作動薬の開発を目指す。

2. 研究開発の成果

ヒト及びマウスにおける一連の解析から、GPR X が脂肪センサーとして機能することで脂質合成を調節し、体内のエネルギー代謝のバランスを保っていることが明らかになった。また、GPR X の機能不全がヒトにおいても肥満や糖尿病に代表されるメタボリックシンドロームのリスクとなることを示した。KO マウスの解析により、耐糖能改善、抗肥満、摂食抑制作用が、GPR X および関連受容体を介した作用であることを薬理的に示す事が出来た。今後、HTS で得られた GPR X および関連受容体の作動化合物の最適化を進めることにより、オリジナリティーの高い血糖低下薬や抗肥満薬などの創製が期待される。

3. 研究開発の目標に対する達成度

育成目標	達成度
① 高活性、高選択性を持つ脂肪酸受容体作動化合物の創製	①評価系を構築し化合物を選抜した。
② 脂肪酸受容体作動薬の糖尿病治療効果証明	②KO マウスの機能解析結果から血糖上昇抑制作用が期待できることを明らかにした。
③ 安全性の高い脂肪酸受容体作動薬の開発	③化合物創出に至らなかった。

4. 今後の展開

脂肪酸受容体の機能低下により、全身的な脂肪代謝の異常をもたらし、肥満や糖尿病等につながることを明らかにした。今後、食材由来の脂肪酸を認識する脂肪酸受容体に焦点を絞り、食と医を結びつけて、新たなメタボリックシンドローム治療薬開発を目指す。

5. 総合所見

一定の成果が得られ、イノベーション創出の可能性はある。

GPR X に作用する抗肥満薬の開発であり、社会的ニーズも高く挑戦的なテーマであった。①GPR Xの機能不全がヒトにおいてもメタボリックシンドロームのリスクとなること、②GPR Xが脂肪センサとして機能し、脂質生合成の調節を通じてエネルギー代謝のバランスを保つこと等の発見は、新しい薬の芽につながる優れた成果であり、高く評価したい。リード化合物の同定に至らなかったのは残念であるが、事業成果が新しい創薬に発展することを期待したい。

以上