

## 研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) FS ステージ (シーズ顕在化) 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者) : ファルマフロンティア (株)

研究責任者 : 京都大学 平澤 明

研究開発課題名 : 新規慢性腸疾患予防・治療薬の開発

### 1. 研究開発の目的

食品中の脂質は IBD (炎症性腸疾患)、IBS (過敏性腸疾患症候群) 等の腸疾患の増悪因子と考えられている。IBD モデルマウスである IL10-KO マウスおよび IBS モデルマウスであるストレス負荷マウスに関して、脂肪酸により発症または増悪する事を示し、さらにこれを抑制する薬品を開発する事を目的とした。より具体的には、IBD・IBS に対する、脂肪酸の増悪メカニズムとして脂肪酸をリガンドとする GPR120 が関与していることを明らかにし、GPR120 拮抗剤として開発した化合物 (PFAT2) を IBD あるいは IBS の予防・治療剤として開発する事を目的とした。

### 2. 研究開発の概要

#### ①成果

IBD モデルマウスとして IL10-KO マウス、IBS モデルマウスとして拘束ストレス負荷マウスを構築した。脂肪酸として  $\alpha$  リノレン酸 ( $\alpha$  LA) を経口投与して疾患の発症促進・増悪を検出する系の作成を行ったが、発症促進・増悪を検出できなかった。この主たる原因として  $\alpha$  LA 単体の経口投与ではその作用部位である大腸上部に  $\alpha$  LA が到達しないことを見出した (大腸上部に  $\alpha$  LA の作用部位である GPR120 分子が発現している)。GPR120 拮抗剤として開発した化合物 (PFAT2) の大量合成に成功し、in vitro での GPR120 阻害活性を確認したが、疾患モデル構築が不十分であるために、治療試験は未実施である。

#### ②今後の展開

ストレス付加マウス、IL10-KO マウスの腸管培養により、病態における脂肪酸の役割と作用部位を明らかにする。経口投与する脂肪酸の形態および支持体を変化させて、脂肪酸の効果を最も引き出す投与方法、投与形態を見出す。以上より、病態モデルを完成し、PFAT2 の薬効試験を開始する。化合物の阻害活性向上改良を継続する。

### 3. 総合所見

当初の目標に対して、期待したほどの成果は得られなかった。

本研究は確実に誠実に実験を多くこなして、IBD 増悪モデルの構築の兆しが見えてきている。

しかし、GPR120 拮抗剤を IBD あるいは IBS の予防治療剤として開発するのは必ずしも容易でないと思われる。