

新規受容体GPR120作動薬による 糖尿病治療薬の創薬研究

イノベーションプラザ京都における育成研究 平成16年度採択課題

「バイオインフォマティクスに基づく新規糖尿病治療薬のデザインと開発」

代表研究者 京都大学大学院 薬学研究科 教授

辻本 豪三



本研究は、特許出願した新規受容体の新規作動薬による糖尿病治療薬の開発を目指した。当受容体の推定立体構造を使った*in silico*バーチャルスクリーニング、その後生物活性評価によりヒット化合物を探索し、さらに合理的薬物設計によりリード化合物を創出した。

■ 研究内容、研究成果

本研究の目的は、肥満・糖尿病などの新規治療薬創製である。先行研究により、新規受容体GPR120は脂肪酸刺激によって、腸管内分泌細胞から各種インスリン分泌促進ホルモンを分泌し、血糖、食欲を制御することが判明している。

本研究では、この新規受容体GPR120（京大・辻本等が天然リガンドを同定し、特許化に成功）に関して、まず立体構造モデルの構築を行い、妥当性の高い2つのモデルを構築した。このモデルによりリガンドの結合に重要であると想定されるアミノ酸残基を同定し、変異体作成へと研究を展開させた。また得られたモデルに基づいて、GPR120に結合する可能性が高く、環構造を持つ市販化合物を選択し、そのアッセイデータから今後の医薬品設計に有用な知見を得た。次に、候補化合物について*in silico*バーチャルスクリーニングを行い、スコア化を実施することにより優先度分類を行った。この優先度分類は、複数のモデルに対してドッキングを行っているもので、より詳細な側鎖構造を反映している。さらに、FLIPRによる細胞内Ca²⁺測定システムの構築、および受容体GPR120を活性化する化合物スクリーニングに使用する細胞系の構築を行い、候補化合物のハイスループットを行うため

の実験系を構築した。これを用いて活性評価を実施したところ、化合物デザインを行う上で有用な構造活性相関に関する情報を得ることができた。さらに、名古屋市立大学において合成された化合物の中から得られたヒット化合物からリード化合物を選択し、構造最適化とアッセイを実施した。その結果、GPR120に対して選択性を有する有望なリード化合物を創出できた（NCG21, NCG46）。また、GPR120, GPR40を識別する際のプローブとして利用できる可能性が示唆された化合物もいくつか発見された。これら化合物の構造活性相関に関する情報は、今後の構造最適化に対して非常に有用な情報といえる。

本研究で創出したリード化合物の薬理的な評価は現在進行中である。今や肥満、糖尿病、摂食異常は世界的な医療問題となっており、治療にかかる医療費は国家予算を圧迫しつつある。本研究で得られたGPR120受容体作動性低分子化合物を用いた疾患の治療薬が創成されれば、医学的貢献度、財政的效果は極めて高く、社会的な貢献度は計り知れないであろう。

■ 今後の展開、将来の展望

企業化に向けた技術的な問題点としては、現時点ではGPR120に対する*in vivo*での評価が十分ではないことが挙げられる。ADMEなどの検討も十分に行われていないことから、これらの点を解決するために化合物の大量合成が必須となる。なお、本研究では、この点においては外注による合成を行って対応した。

また、本研究テーマの成果を踏まえて、共同研究企業とともに「脂肪酸受容体GPR120作用化合物による新規医薬品の開発」の課題名でJST「産学共同シーズイノベーション事業・育成ステージ」に申請を行った。今後、研究を発展的に継続出来ることを期待している。

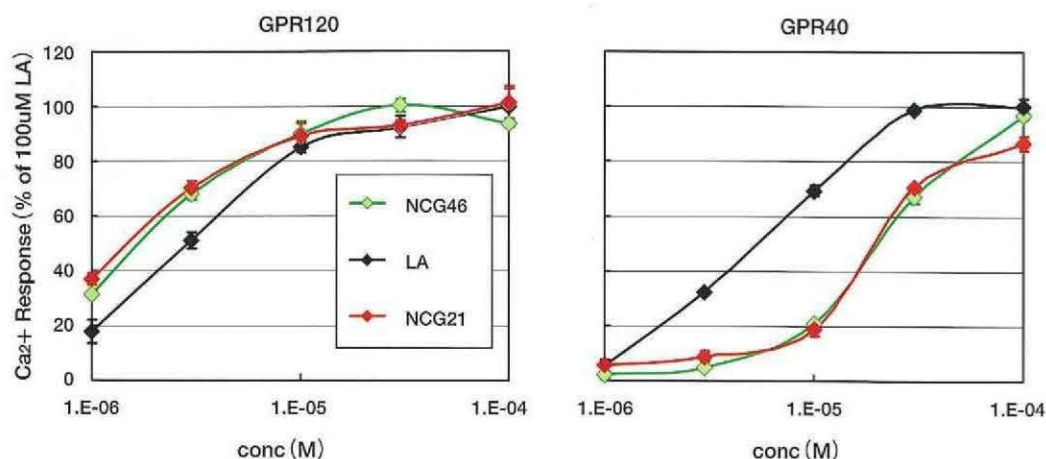


図1 NCG21, NCG46のGPR120に対する選択性 (N=4)

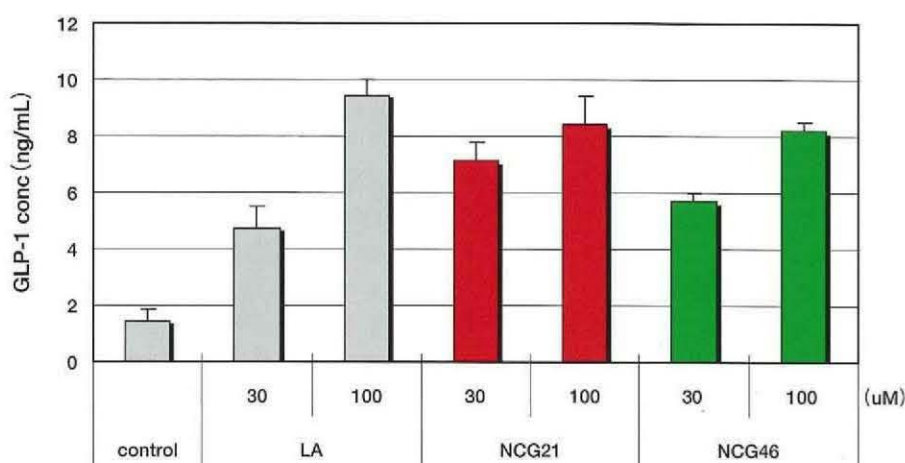


図2 NCG21, NCG46のGLP-1分泌能 (N=3)

研究体制

代表研究者 京都大学大学院 薬学研究科 教授 辻本 豪三

研究者 平澤 明(京都大学), 奥水 崇鏡(京都大学), 足達 哲也(京都大学), 宮田 直樹(名古屋市立大学), 中川 秀彦(名古屋市立大学), 鈴木 正禎(名古屋市立大学), 高橋 理(ファルマデザイン), 高原 義之(ファルマフロンティア), 畑 美絵(科学技術振興機構), 嶽本 和久(科学技術振興機構), 山下 優美(科学技術振興機構)

共同研究機関 京都大学, 名古屋市立大学, (株)ファルマデザイン, ファルマフロンティア(株)

研究期間

平成16年10月～平成19年9月