



DNW-16003 の概要

課題番号 : DNW-16003

課題名 : インスリン抵抗性を改善する経口糖尿病治療薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

野田 昌晴 (大学共同利用機関法人自然科学研究機構基礎生物学研究所)

課題番号 DNW-16003 では、インスリンシグナルを抑制する Protein tyrosine phosphatase receptor type に属する酵素 X (以下「PTPRX」という。) を標的として新たな糖尿病治療薬の創出に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

インスリン受容体の活性化抑制に関与する PTPRX の阻害剤は、インスリン受容体を活性化することにより、少ないインスリン量でも血糖値を正常化に導く糖尿病治療薬となりうる。また、PTPRX の発現上昇がインスリン抵抗性の一因と考えられるため、阻害剤によりインスリン抵抗性の改善が期待できる。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

既存インスリン抵抗性改善薬に置き換わるポテンシャルを持ち、低血糖などの副作用の少ない経口投与可能な 2 型糖尿病治療薬。

- 創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス :

以下のことが PI らにより報告されている。

- 1) 受容体型プロテインフォスファターゼの R3 サブファミリーに属する 4 つの酵素がインスリン受容体を基質として脱リン酸化 (不活性化) すること、さらに、インスリン受容体の活性化と情報伝達に必須の二つのチロシン残基を選択的に脱リン酸化することを明らかにした。
- 2) このうち PTPRX が、インスリンの標的器官である肝臓、筋肉、脂肪組織においてインスリン受容体と共発現していることを見出した。
- 3) さらに、PTPRX の遺伝子欠損マウスでは、インスリンに対する感受性が高まっており、余分な血糖を速やかに除去できることを明らかにした。これらの結果より、

PTPRX は生体内でインスリンシグナルを恒常的に（あるいは調節的に）抑制していると推定した。

また、以下のことを創薬ブースターの支援により明らかにした。

4) 糖尿病治療薬としての PTPRX 阻害剤のポテンシャルについて実験的に検証を行い、以下のことを明らかにした。

- 2 型糖尿病モデル動物である KKAy マウスと NSY マウスの肝臓において、2 型糖尿病の発症に伴って PTPRX の発現が上昇した。
- KKAy マウスの肝臓における siRNA による PTPRX 発現抑制は、2 型糖尿病状態の改善効果（耐糖能の改善効果）を示した。
- PTPRX の遺伝子欠損マウスは、野生型マウスに比べ、肝臓でトリグリセリド量（TG）及びコレステロール量が有意に低いこと、さらに、血清中の悪玉コレステロールである LDL コレステロール値が TG 値とともに顕著に低いことを明らかにし、PTPRX 阻害が脂質代謝も改善できる可能性を示した。

● 創薬に向けたアプローチ：

1) High Throughput Screening アッセイ系の構築、ヒットプロファイリング用評価系の整備を行った。

● 知財対応：

取得済み特許。

「R3 RPTP サブファミリーに属する受容体型プロテインチロシンホスファターゼの阻害剤のスクリーニング方法」（特許第 5854545 号）

● 最終目標：

リード候補化合物またはリード化合物の取得。

有望化合物を用いた POC in animal の取得など、創薬コンセプトの証明。

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。