



DNW-15010 の概要

課題番号 : DNW-15010

課題名 : 小胞体ストレスを標的とする糖尿病治療薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

親泊 政一 (国立大学法人徳島大学先端酵素学研究所)

課題番号 DNW-15010 では、糖尿病の重篤化に関与する小胞体ストレス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 :

化学シャペロンとして作用し、蛋白質の正しい立体構造への折り畳みを助ける化合物は、小胞体ストレスを軽減させることにより膵β細胞の機能低下を防ぐ新たな作用機序による糖尿病治療薬となりうる。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

糖尿病の重篤化前の投与により膵β細胞の機能低下を防ぎ、糖尿病の顕在化や重篤化を抑制すると共に、既存糖尿病治療薬との併用によりその効果を改善または効果の減弱を抑制する経口投与可能な糖尿病治療薬 (病態改善および進行抑制剤、低分子化合物)

- 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) 糖尿病での膵β細胞障害に小胞体ストレスが関与することを報告し、糖尿病への関与を提唱した (*PNAS* 2001;98:10845-50)。

2) インスリン遺伝子異常で糖尿病を発症する Akita マウスにて、折り畳み異常をおこしたインスリンが小胞体ストレスを惹起して膵β細胞死に至らしめて糖尿病が発症する機構を明らかにした (*JCI* 2002;109:525-32)。

3) 小胞体ストレスでのタンパク質の折り畳みを助ける分子シャペロンの一部を欠損すると、小胞体のタンパク質の恒常性が乱れ、糖尿病発症までの時間が短くなることを見出した (*Cell* 2006;126: 727-39、*EMBO J* 2008;27: 2862-72)。

4) 界面活性剤による可溶性を指標にして、細胞での折り畳み不全タンパク質の凝集を定量的に測定する方法を開発した (*Genes & Dev* 2004;18: 3066-77)。

また、以下のことを創薬ブースター支援により明らかにした。

5) 過去に実施したパイロットスタディーで得たツール化合物を用いて、Akitaマウス由来異常インスリンの安定発現マウス膵β細胞株におけるin vitroでの小胞体ストレス軽減時膵β細胞保護作用を確認した。①ツール化合物による小胞体ストレス応答マーカーの活性化抑制をレポーターアッセイ法などのin vitro評価法にて確認した、②ツール化合物によるインスリン合成低下抑制を確認した、③ツール化合物がツニカマイシン誘導高分子凝集物の産生を抑制し折り畳み異常タンパクの増加を抑制することをHMWアッセイ法にて確認した。

4) 糖尿病モデルマウスを用い、ツール化合物による糖尿病発症抑制効果および随時血糖上昇抑制を確認した。

● 創薬に向けたアプローチ：

- 1) 糖尿病モデルマウスを用いたツール化合物による標的妥当性確認試験を追加する。
- 2) 化学シャペロンの探索のためのHTSを実施する予定である。

● 知財対応：

特許出願済み。

- 1) 「小胞体ストレスを標的とする糖尿病薬のスクリーニング方法について」 ” Method for screening substance relating to endoplasmic reticulum stress participating in onset of diabetes” (US patent; 9,085,791)
- 2) 「小胞体ストレス調節剤について」 “Endoplasmic reticulum stress regulator” (PCT/JP2012/075207)

● 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。