



DNW-17006 の概要

課題番号 : DNW-17006

課題名 : 肥満症及び糖尿病の治療に向けた新規標的分子の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

藤田 義人 (国立大学法人京都大学大学院医学研究科)

課題番号 DNW-17006 では、褐色脂肪組織を活性化しエネルギー消費量を増加させ、さらには肝臓の代謝改善効果をもたらすことにより、肥満症や糖尿病を治療できる薬の開発に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

細胞内の BH_4 濃度の上昇と、 BH_4/BH_2 比を上昇させることにより endothelial nitric oxide synthase (eNOS) やカテコラミン合成酵素である tyrosine hydroxylase (TH) の酵素活性を亢進し、褐色脂肪組織を活性化しエネルギー消費量を増加させ、さらには肝臓の代謝改善効果をもたらすことにより、肥満症や糖尿病 (特に肥満合併 2 型糖尿病) を治療できる新規薬剤を開発する。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

内因性 BH_4 あるいは BH_4/BH_2 比を増加させることで、褐色脂肪細胞のエネルギー代謝の活性化や肝臓の代謝改善効果により体重減少効果をもたらす、肥満症に伴うリスクファクターを全般に改善する経口投与可能な薬剤

- 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) BH_4 は、eNOS やカテコラミン合成酵素である TH などの補酵素として作用する。これまでに、PI はストレプトゾトシン誘発 1 型糖尿病マウスでは BH_4 の作用不足による eNOS 機能障害が起こっており、 BH_4 が eNOS を介して肝臓糖新生の抑制作用をもたらすこと、さらに ob/ob 肥満 2 型糖尿病マウスに BH_4 を反復投与すると糖代謝が改善することを明らかにした (Abudukadier *et.al.* Diabetes. 62: 3033-3043. 2013)。

2) BH_4 の合成律速酵素である GTP cyclohydrolase I (GTPCH I) の発現が低下している

BH₄ 欠乏マウス(hph-1 マウス)を用いて褐色脂肪組織 (BAT) 機能への関与を検討した結果、BH₄ 欠乏マウスは耐糖能障害・インスリン抵抗性を有し、高脂肪食により肥満が誘発されるといった特徴を有していた。また、BH₄ が BAT を活性化させ、全身の糖・エネルギー代謝を制御することを見出した(Oguri *et al.* JCI Insight. 9: 91981. 2017.)。

- 創薬に向けたアプローチ：
 - 1) 各細胞種を用いて細胞内 BH₄、BH₂ の変化測定のためにスクリーニング系を構築する。
 - 2) 褐色脂肪細胞、ベージュ細胞の活性化化合物を探索するとともに、創薬標的を検証する。
 - 3) 肥満・糖尿病マウスモデルの各種臓器や血中での BH₄、BH₄/BH₂ 比低下を評価するとともに、BH₄ の投与による動態変化を確認する。
 - 4) 肥満・糖尿病患者における BH₄ 動態を検証する。

- 知財対応：出願済みの特許はない。

- 最終目標：

低下した内因性（脂肪細胞、肝臓、血管内皮など）の BH₄ あるいは BH₄/BH₂ 比を増加させることにより、褐色脂肪細胞、肝臓、血管内皮細胞の eNOS、TH を亢進させ、褐色脂肪組織を活性化しエネルギー消費量を増加させ、さらには肝臓の代謝改善効果をもたらすことにより、肥満症や糖尿病を治療できる新規薬剤を獲得する。

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。