

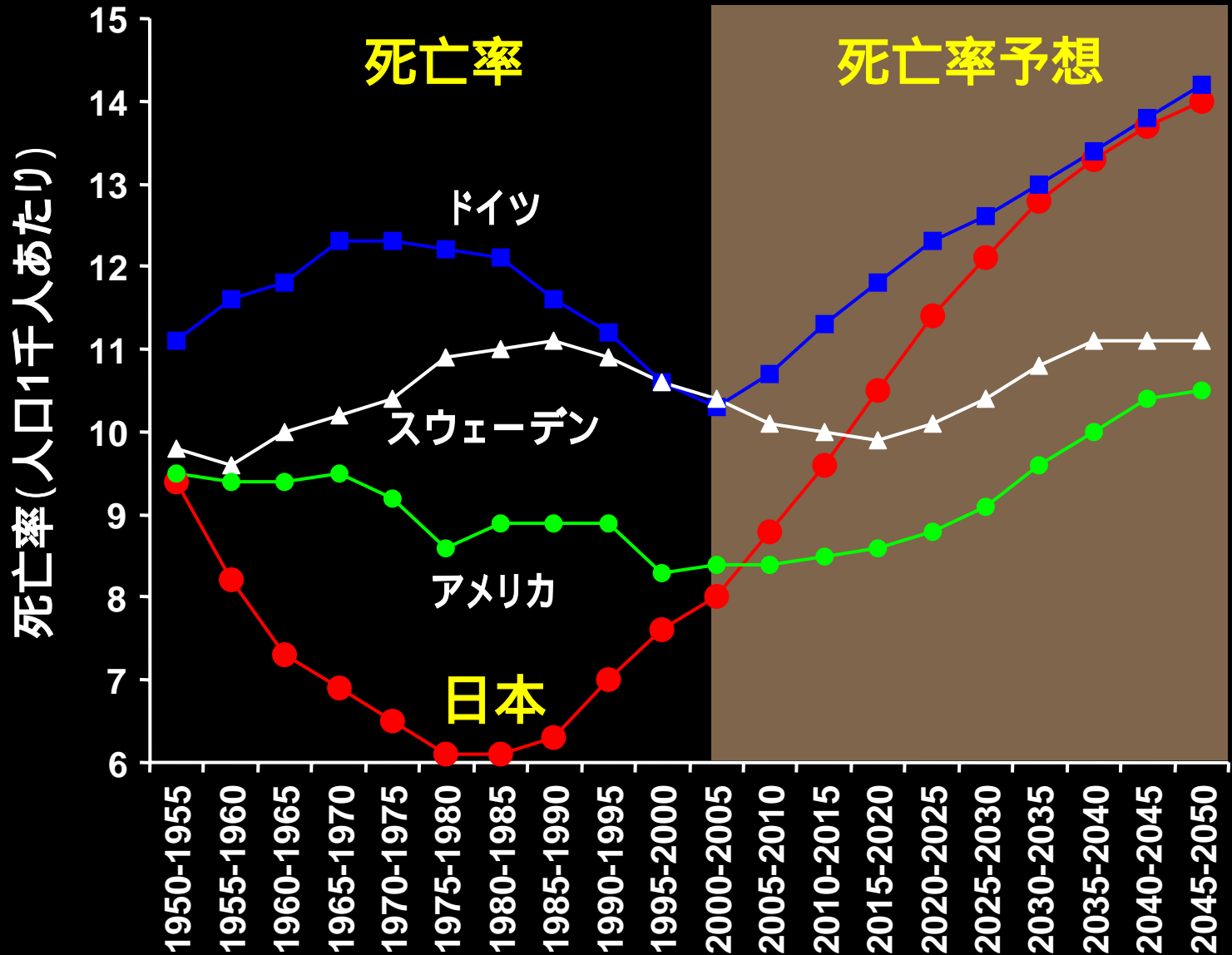
教授会セミナー 2006/12/06

核内受容体のシステム生物医学から 生活習慣病に挑む

先端科学技術研究センター システム生物医学ラボラトリー
田中 十志也



我が国の死亡率予想推移



癌と生活習慣病への挑戦

主要死因別死亡数, 率および割合 (2004年)

死因	死亡数	死亡率 (/10万人)	死亡割合(%)
悪性新生物	320,358	253.9	31.1
心疾患	159,625	126.5	15.5
脳血管疾患	129,055	102.3	12.5
肺炎	95,534	75.7	9.3
慮の事故	38,193	30.3	3.7
自殺	30,247	24.0	2.9
老衰	24,126	19.1	2.3
腎不全	19,117	15.2	1.9
肝疾患	15,885	12.6	1.5
糖尿病	12,637	10.0	1.2
総数	1,028,602	815.2	

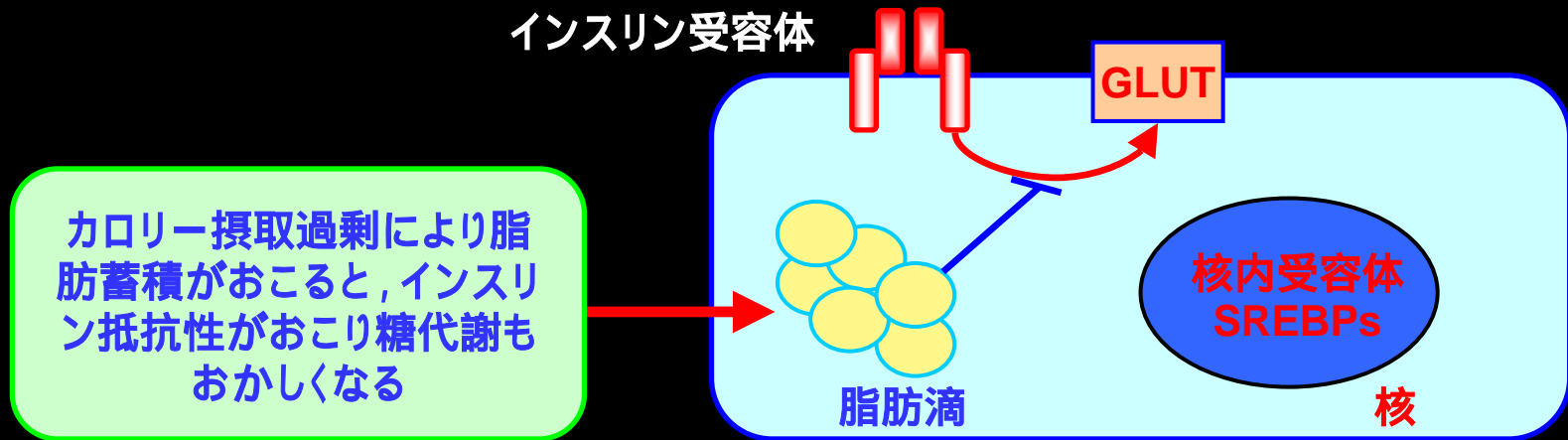
厚生労働省統計情報部「人口動態統計」より

- ・急速な高齢化: 2050年には80歳以上の人口が総人口の15%
- ・死亡率の増加: 1,000人あたりの8(2005年)から40年後(2045年)には14
- ・死因の多くは癌, 心疾患, 脳疾患

システム生物医学ラボラトリーのミッション

我が国での最大の死因である癌と動脈硬化をターゲットとし, 社会に有用な新しい知見および技術開発を推進する

代謝システムの破綻と生活習慣病

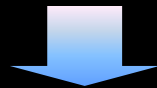


肥満: 脂肪細胞の数の増加と肥大化

インスリン抵抗性: 標的臓器(骨格筋, 脂肪細胞, 肝臓)における作用効率の低下

動脈硬化症: 胞体内にコレステロールエステルを蓄積したマクロファージの泡沫化

高脂血症: 血液中にリポタンパク質が停滞した状態



糖・脂質代謝などのシステムの異常

転写因子: SREBP (2種類), 核内受容体 (48種類) など

分泌因子: インスリン(膵臓), アディポサイトカイン(脂肪細胞) など

生活習慣病は単純な遺伝決定論ではなく、環境の変化などの多数の要因によってシステムが破綻することで発症する

核内受容体：脂溶性ホルモンと食事由来の脂質センサー

- ・発生・分化といった生理的因子あるいは環境因子等の種々の刺激に応答してリガンド依存的に遺伝子発現を調節する転写制御因子
- ・構造上の特徴から遺伝子スーパーファミリーを形成している
- ・ヒトの核内受容体は48種類

Endocrine Receptors

GR
MR
PR
AR
ER α , β
ERR α , β , γ
RAR α , β , γ
TR α , β
VDR

高親和性
脂溶性ホルモン

フィードバック制御

Adopted Orphan Receptors

RXR α , β , γ
PPAR α , β/δ , γ
LXR α , β
FXR
PXR
CAR

低親和性
食事由来脂質

フィードフォワード制御

Orphan Receptors

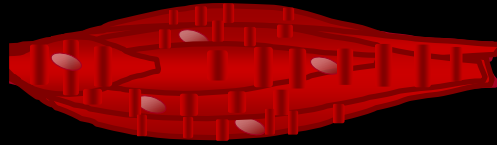
SF-1
LRH-1
DAX-1
SHP
TLX
PNR
NGFI-B α , β , γ
ROR α , β , γ
Rev-erb α , β
GCNF
TR2, 4
HNF4 α , γ
COUP-TF α , β , γ

脂溶性低分子化合物により活性化されるため格好の創薬標的

PPARs: ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 ~ 脂肪酸代謝を司る脂質センサー ~

メタボリックシンドローム治療薬？
合成リガンド

骨格筋

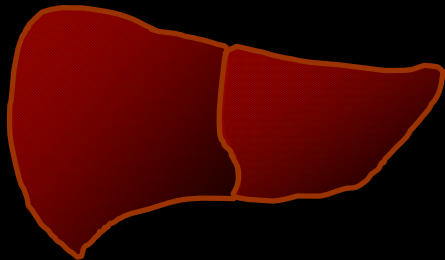


PPAR δ

PUFA
cPGI₂

脂肪酸代謝

肝臓



PPAR α

PUFA
LTB₄
8(S)-HETE

フィブラート

高脂血症治療薬

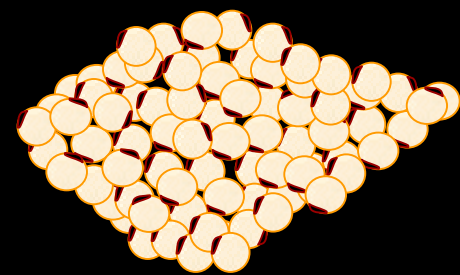
PPAR γ

PUFA
9-HODE
13-HODE
15dPGJ₂

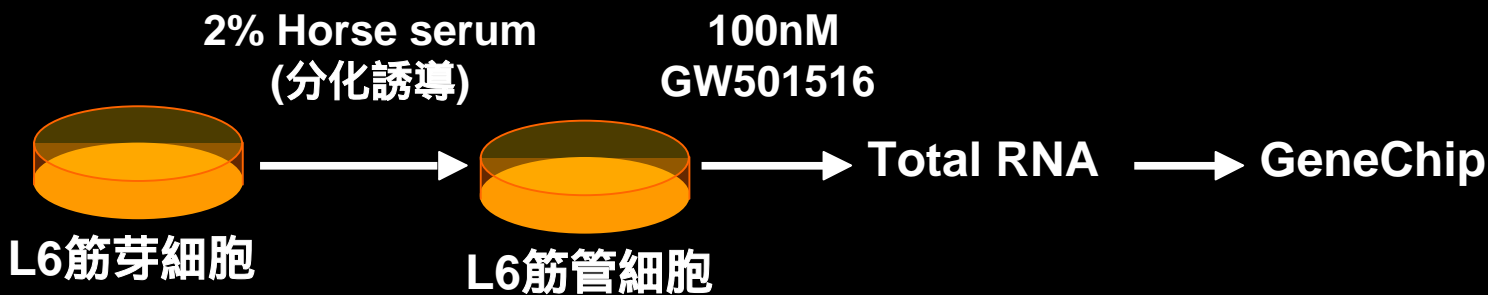
グリタゾン

2型糖尿病治療薬

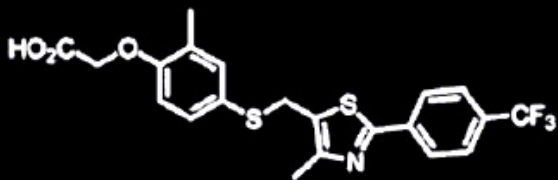
脂肪細胞



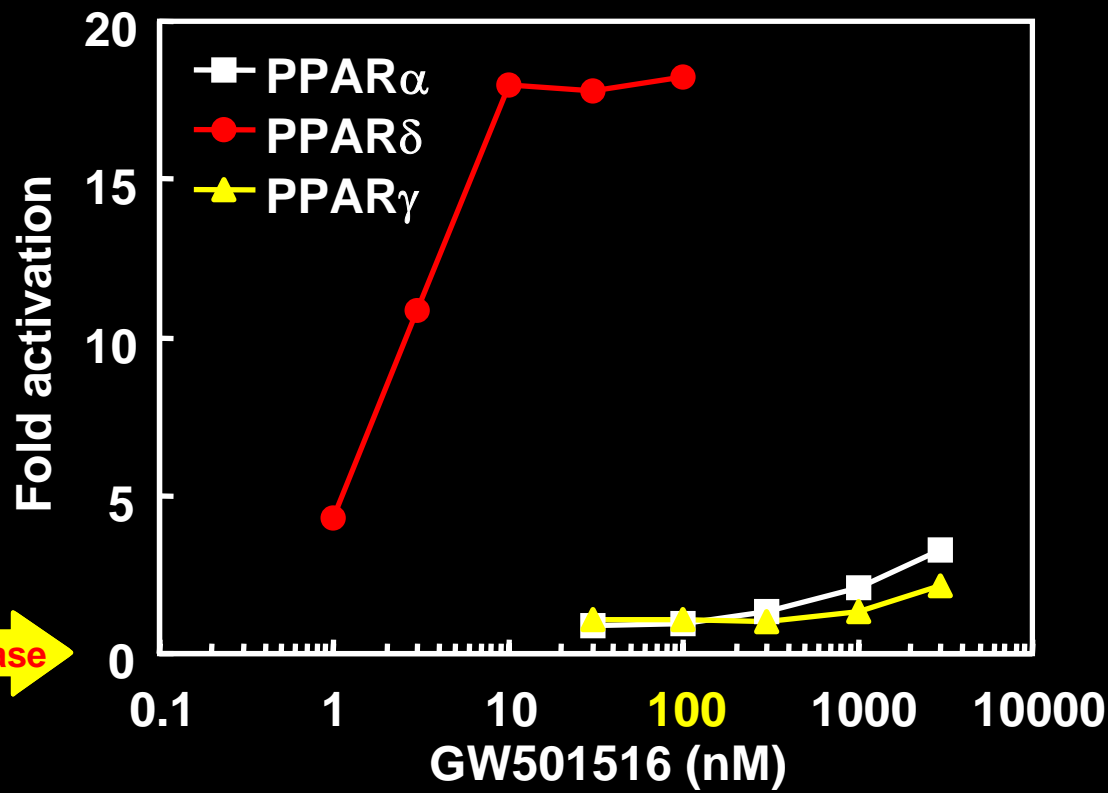
DNAマイクロアレイ解析を用いたL6筋管細胞におけるPPAR δ アゴニストの標的遺伝子の同定



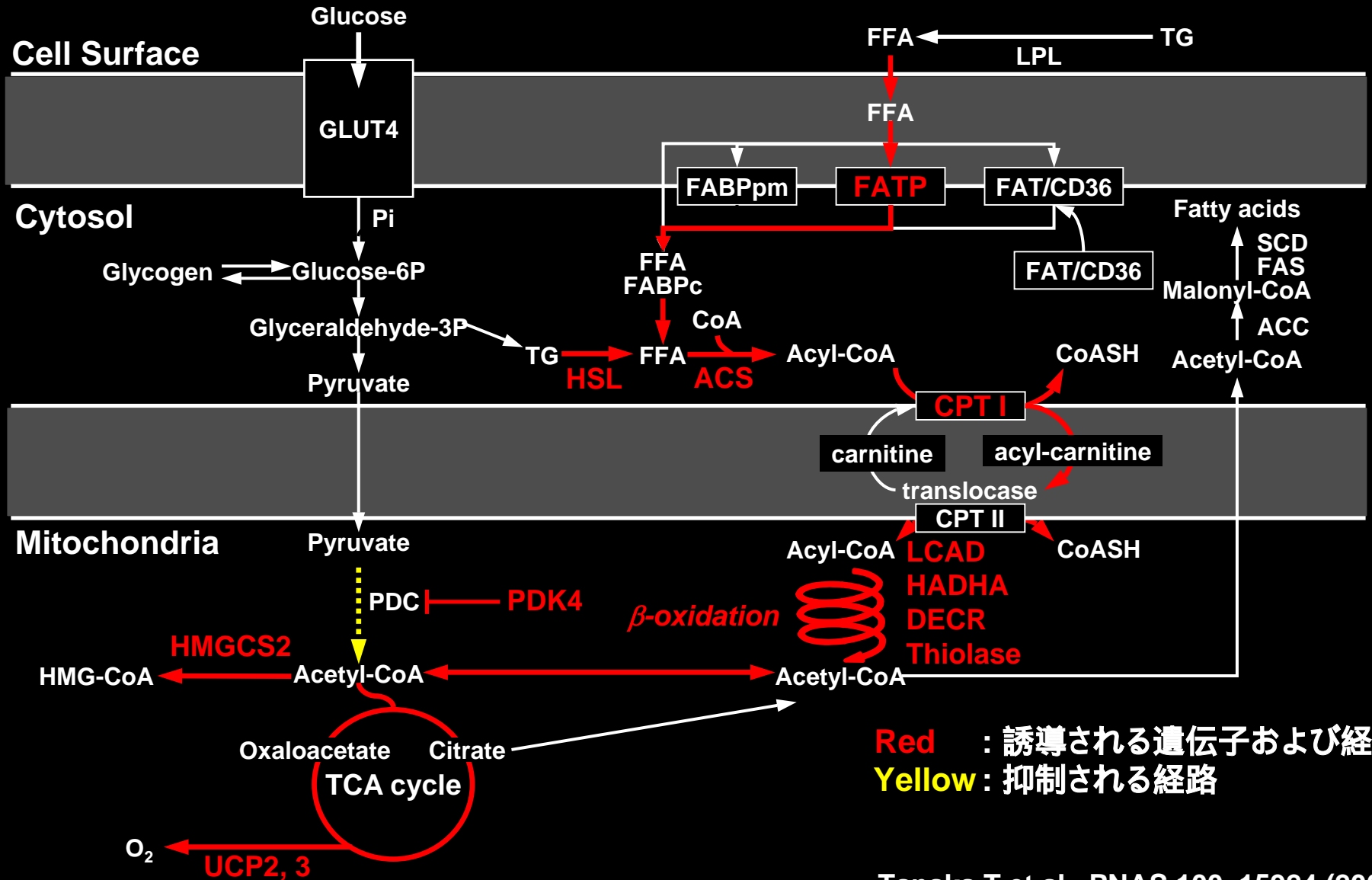
Affymetrix U34A



GW501516

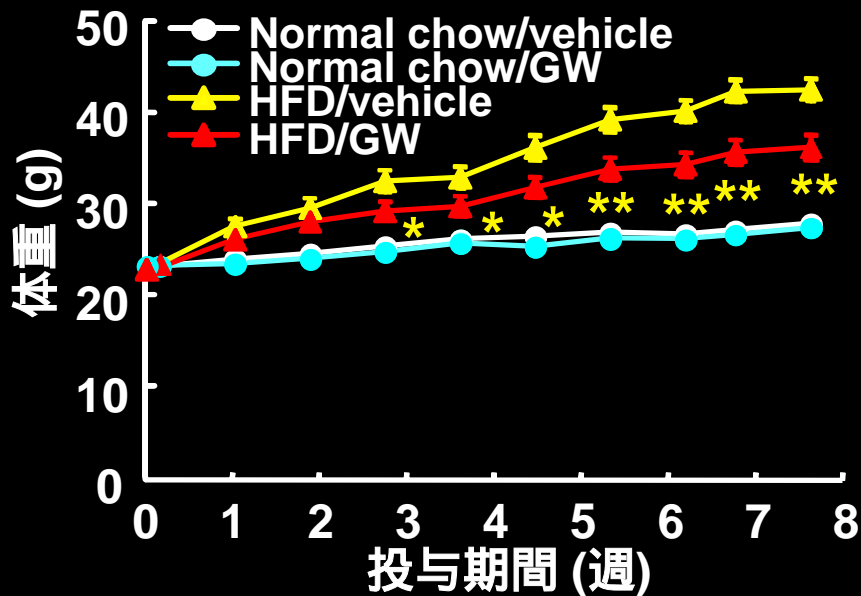


PPAR δ アゴニストはL6筋管細胞において脂肪酸 β -酸化系酵素遺伝子群を誘導する

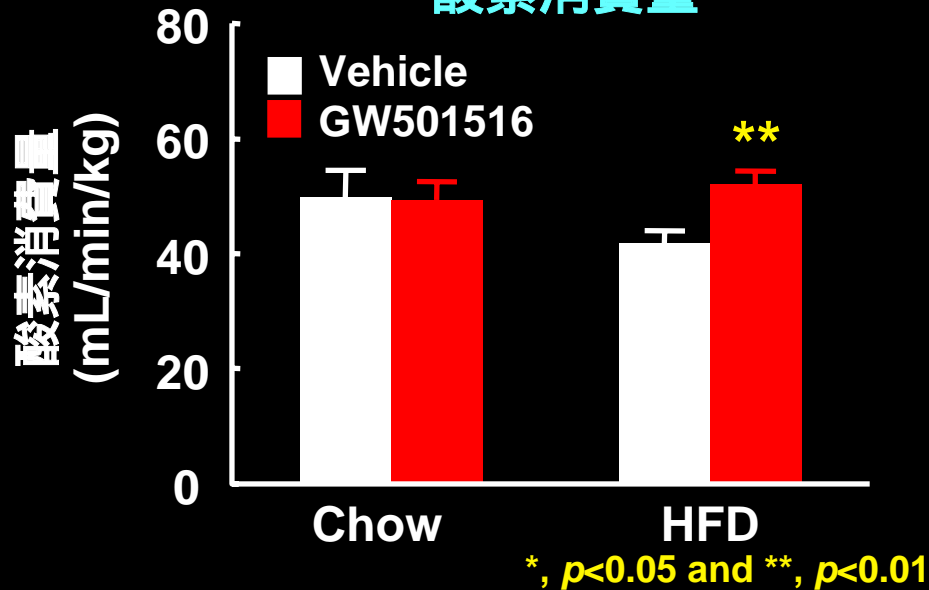


PPAR δ アゴニストは高脂肪食(HFD)マウスの体重増加を抑制する

体重



酸素消費量



高脂肪食

通常食

Vehicle

GW501516

脂肪組織



PPAR δ アゴニストはob/obマウスの血糖およびインスリンレベルを改善する

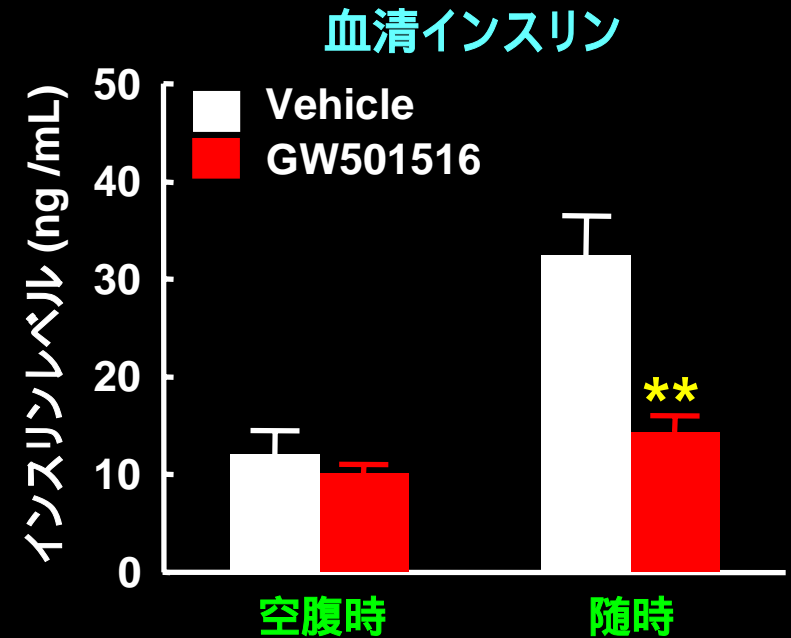
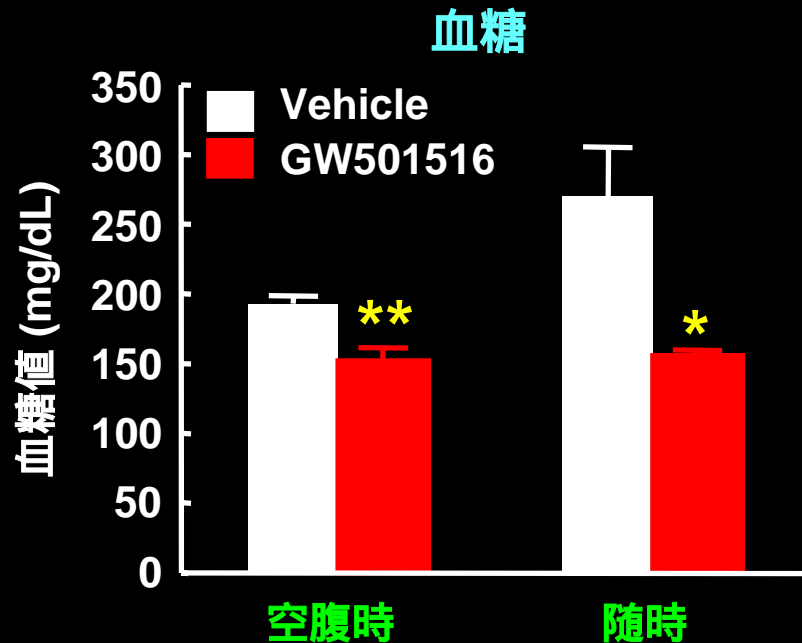


6 weeks male ob/ob mice (Normal chow diet)

12-h light/dark cycle (09:00 to 21:00)

GW501516: 3mg/kg/day

Orally administered for 53 days between 10:00-11:00



*, $p < 0.05$ and **, $p < 0.01$

Tanaka T et al., PNAS 100, 15924 (2003)

PPAR δ アゴニストはメタボリックシンドローム治療薬となる

新規メタボリックシンドローム治療薬としての PPAR δ 作動薬の開発



1) リード化合物の発見

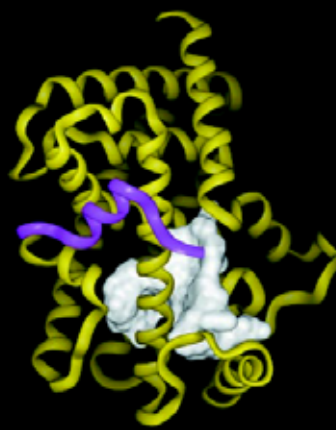
既存の転写活性化アッセイを用いた化合物ライブラリーからの選定

2) リード化合物の最適化

結晶構造解析からのコンピューター予測に基づく構造設計



PPAR α



PPAR γ



PPAR δ

まとめ

急速に老齡化社会へと進み、癌および動脈硬化症による死因が増大する

生活習慣病は単純な遺伝決定論ではなく、環境の変化などの多数の要因によってシステムが破綻することで発症する

低分子脂溶性化合物により活性化される核内受容体は格好の創薬標的である

PPAR δ アゴニストはメタボリックシンドローム治療薬候補である

新薬開発には10～15年の歳月と莫大な費用が必要