

中国地域さんさんコンソ  
新技術説明会

レチノイドX受容体を標的とする  
「リバイバル創薬」の実践

加来田 博貴

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

# 大学での創薬

大学で創薬など出来ないのではと言われもするが...

次世代の創薬研究者の育成

創薬手法の提示

企業の着手しにくい希少疾病治療薬の開発



# 当グループの研究姿勢

有機合成を基盤に活性評価(動物試験)も自分たちで行う

なぜ? : 創薬研究の全体像を知る機会の提供  
化合物の有用性提示

疾病・標的分子の決定

企業が着目しているような競争的なものではなく、新しい概念を提示出来るようなもの

標的分子に作用する基盤的化合物の選定

特許性があり、構造変換容易な分子を選択

基盤的化合物をもとにした新規化合物の分子デザイン



製薬企業との共同研究  
試薬として販売

化合物の合成

活性評価

(動物実験も含む)

蛍光性試薬  
生理活性探索試薬  
医薬候補

# リバイバル創薬

## 見捨てられた創薬ターゲットの復権

副作用などの理由から見捨てられていた創薬ターゲットについて、副作用回避法を研究し、新たな創薬ターゲットとして利用可能にする創薬手法。

主作用に関する研究は多々されていると考えられることから、副作用の回避法を見出せれば、創薬ターゲットとしての利用価値を高められ、新規医薬品創出の迅速化にも貢献できる。

# 体内環境改善型創薬・リバイバル創薬の実践

脂質代謝を制御することで、希少疾病や現代病に挑めないか？

## 核内受容体

ステロイドホルモン、脂肪酸等が結合する受容体。ヒトには48種ある。DNAの遺伝情報をタンパク質に変換する際のスイッチとして機能する。

## アラキドン酸カスケード

脂肪酸であるアラキドン酸から、体内環境維持に重要な役割を担うプロスタグランジンなどを合成する

## レチノイドX受容体(RXR)アゴニスト

多くの遺伝子を動かすため、副作用の懸念

⇒ パーシャルアゴニストによる糖・脂質代謝の総合的な調整

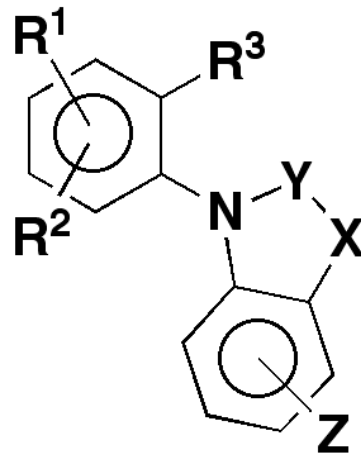
## シクロオキシゲナーゼ1(COX-1)阻害剤

COX-1阻害はNSAIDsの胃腸障害の原因とされてきた

⇒ 胃腸障害のない新規鎮痛剤として展開可能なのでは？

## 実例：核内受容体を標的とした医薬分子開発

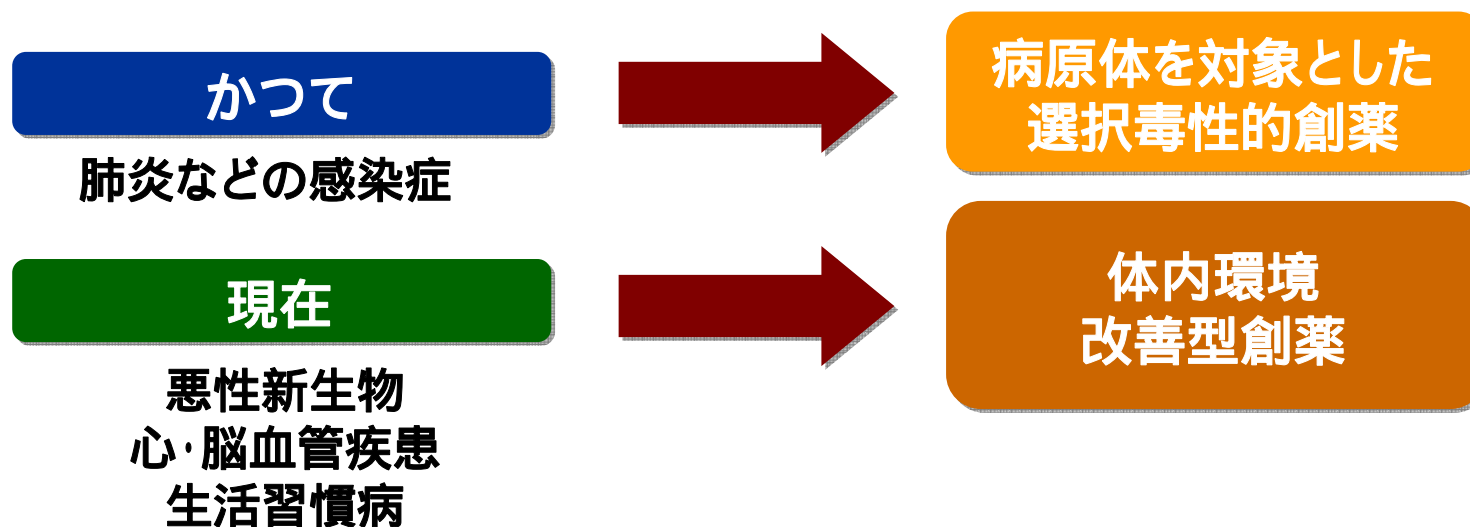
### 脂質代謝制御核内受容体レチノイドX受容体 (RXR) アゴニストの開発



特願2008 - 282792

# 創薬アプローチのパラダイムシフト

疾病構造の変遷は創薬アプローチの変化を要求する



体内環境改善型創薬の具体的手法は？

ホメオスタシス関与ターゲット  
多機能型薬物の創出

# 体内環境改善型創薬への挑戦

アプローチはあるか？

ゲノム創薬



実現可能か？

分子標的



方法によっては  
実現可能か？



既知ターゲットの有効利用

過去に否定された  
創薬ターゲットの復権  
(リバイバル創薬)

マルチターゲティング

# PPAR活性化と糖尿病治療

Activation of **PPAR** is used therapeutically because it can **reduce serum lipids (fibrates)**.

Activation of **PPAR** is used therapeutically because it **increases insulin sensitivity (TZDs)**.

Activation of **PPAR** / is being explored as a mechanism to **increase insulin sensitivity**.

***Symposium: Steroid Hormone Receptor and Nutrient Interactions: Implications for Cancer Prevention***

**Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: A Critical Link among Fatty Acids, Gene Expression and Carcinogenesis<sup>1,2</sup>**

John P. Vanden Heuvel

Department of Veterinary Science and Center for Molecular Toxicology, The Pennsylvania State University,  
University Park, PA 16802

*J. Nutr.* 1999, 129, 575S–580S.

# LXR活性化による抗糖尿病作用

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY  
© 2003 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.

Vol. 278, No. 2, Issue of January 10, pp. 1131-1136, 2003  
Printed in U.S.A.

## Antidiabetic Action of a Liver X Receptor Agonist Mediated By Inhibition of Hepatic Gluconeogenesis\*

Received for publication, October 4, 2002, and in revised form, October 30, 2002  
Published, JBC Papers in Press, October 31, 2002, DOI 10.1074/jbc.M210208200

Guoqing Cao<sup>‡§</sup>, Yu Liang<sup>‡</sup>, Carol L. Broderick<sup>‡</sup>, Brian A. Oldham<sup>‡</sup>, Thomas P. Beyer<sup>‡</sup>,  
Robert J. Schmidt<sup>‡</sup>, Youyan Zhang<sup>‡</sup>, Keith R. Stayrook<sup>‡</sup>, Chen Suen, Keith A. Otto<sup>‡</sup>,  
Anne R. Miller, Jiannong Dai<sup>‡</sup>, Patricia Foxworthy<sup>‡</sup>, Hong Gao<sup>‡</sup>, Timothy P. Ryan<sup>‡</sup>,  
Xian-Cheng Jiang<sup>¶</sup>, Thomas P. Burris<sup>‡</sup>, Patrick L. Easch<sup>‡</sup>, and Garret J. Etgen<sup>‡</sup>

From the <sup>‡</sup>Lilly Research Laboratories, Eli Lilly & Company, Indianapolis, Indiana 46285 and the <sup>¶</sup>Department of Anatomy and Cell Biology, State University of New York Downstate Medical Center, Brooklyn, New York 11203

*JBC.* 2003, 278, 1131-1136.

## Activation of liver X receptor improves glucose tolerance through coordinate regulation of glucose metabolism in liver and adipose tissue

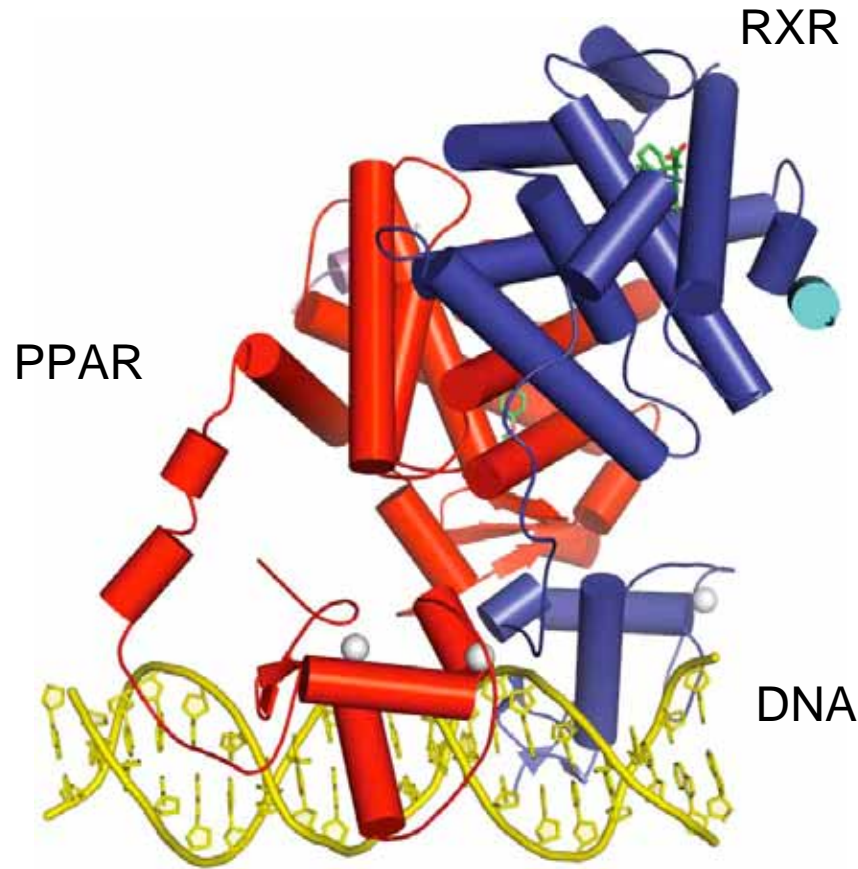
Bryan A. Laffitte<sup>\*†</sup>, Lily C. Chao<sup>‡</sup>, Jing Li<sup>‡</sup>, Robert Walczak<sup>\*†</sup>, Sarah Hummasti<sup>‡</sup>, Sean B. Joseph<sup>‡</sup>, Antonio Castriello<sup>\*†</sup>,  
Damien C. Wilpitz<sup>\*</sup>, David J. Mangelsdorf<sup>‡</sup>, Jon L. Collins<sup>‡</sup>, Enrique Saez<sup>‡</sup>, and Peter Tontonoz<sup>\*†‡‡</sup>

<sup>\*</sup>Howard Hughes Medical Institute and Departments of <sup>†</sup>Pathology and Laboratory Medicine and <sup>‡</sup>Pediatrics, University of California, Los Angeles, CA 90095; <sup>‡</sup>Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, San Diego, CA 92121; <sup>¶</sup>Howard Hughes Medical Institute, Department of Pharmacology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX 75390; and <sup>‡‡</sup>Nuclear Receptor Discovery Research, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC 27709

Communicated by Bruce M. Spiegelman, Harvard Medical School, Boston, MA, February 4, 2003 (received for review December 10, 2002)

*PNAS.* 2003, 100, 5419-5424.

# レチノイドX受容体(RXR)への興味



Nature 350-356 (2008).

PPAR やLXR は RXRと  
機能する

PPAR-RXR, LXR-RXRは  
RXR アゴニスト単独で活性化  
できる(パーミッシブ機構)

分子構造の異なるRXRアゴニスト  
同士で、ヘテロダイマーの活性  
可能をかえうる  
(*Biochem. Pharmacol.*1006-1,  
2008).

# 既存のRXRアゴニストの利点と欠点

## Advantages

### 抗がん作用

Cancer Chemother Pharmacol. 65,  
201-5 (2010)

### 抗糖尿病作用

Curr Opin Drug Discov Devel.  
5, 974-85 (2002)

### 抗メタボリック作用

Nat Rev Drug Discov.  
6, 793-810 (2007)

## Disadvantages

### 血中脂質の上昇

Biochem Pharmacol  
62, 1501–1509 (2001)

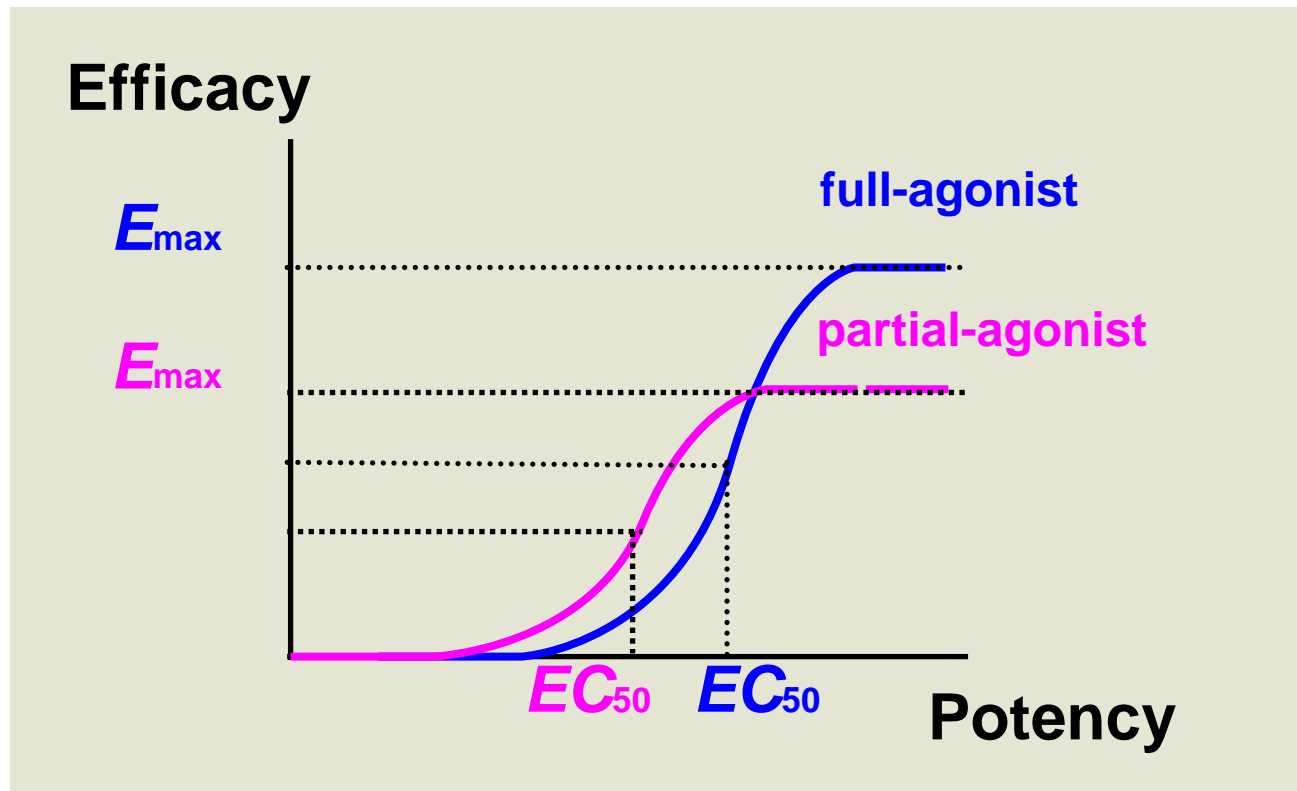
### 肝臓肥大

Diabetologia. 42, 545-54 (1999)

### 甲状腺機能低下

Clin Lymphoma. 3, 249-52 (2003)

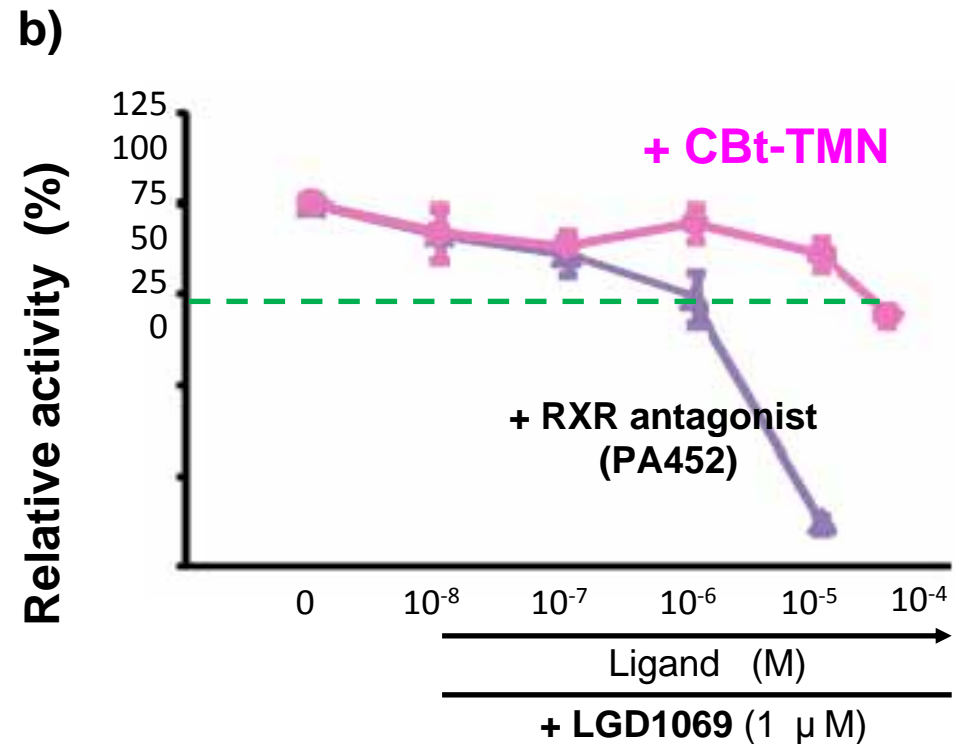
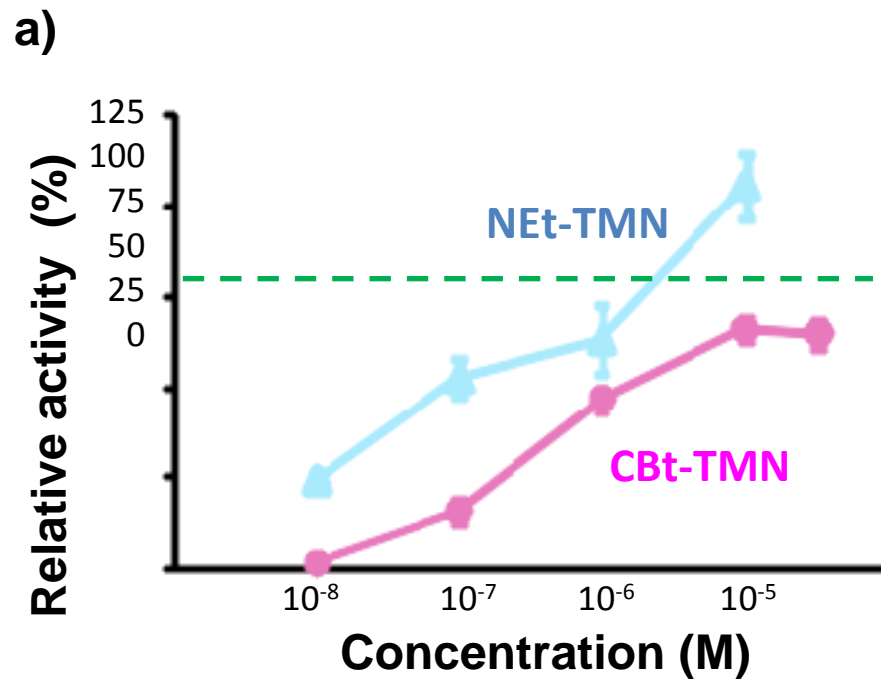
# フルアゴニストとパーシャルアゴニスト



## 我々の仮説

既存のRXRアゴニストはRXRを完全に活性化しうるフルアゴニストであり、これが様々副作用発現に関係すると考えられる。RXRを完全には活性化しないRXRパーシャルアゴニストであれば、副作用を低減し所望の薬効が得られるのではないかと？

# RXRパーシャルアゴニストCBt-TMNのRXR に対する 活性化能



CBt-TMNはRXRパーシャルアゴニストとして機能することがわかった

# 総括

核内受容体であるRXRをターゲットに1型糖尿病モデルでも有効な新規経口血糖降下剤の創出を試みた。

RXRフルアゴニストで問題となった体重増加や肝肥大化を回避したRXRパーシャルアゴニスト**CBt-TMN**を創出した。

**CBt-TMN**は、STZ 1型糖尿病モデルマウス、KKAy 2型糖尿病モデルマウスともに経口投与にて血糖降下作用を示すことを見出した。

現在、大型動物を用いた研究を検討中。

## 想定される用途

**2型糖尿病患者のみならず、1型糖尿病患者のインスリン治療補助薬としての利用が期待できる**

**RXRを標的とする従来技術で創出される化合物で見られる顕著な副作用を回避している(体重増加、血中トリグリセリド上昇など)**

**ヒトのみならず、メタボリックシンドロームなどが問題となっているペット用医薬品としての開発が期待できる**

# 想定される業界

製薬企業

## 実用化に向けた課題

- ・大型動物を用いた、薬効、毒性、安全性などに関する詳細な解析が必要である。
- ・さらなるRXRパーシャルアゴニストの創出を展開中。

## 企業への期待

大型動物を用いた評価については、大学規模での実施が難しい。そのような評価技術を持つ企業との共同研究を希望します。

成果有体物の提供も可能なので、希望される企業様からのお問い合わせをお待ちしています。

## 本技術に関する知的財産権

発明の名称 : 核内受容体リガンド  
出願番号 : 特願2008-282792  
出願人 : 岡山大学  
発明者 : 加来田博貴  
など

# 産学連携の経歴

2007年- 本化合物以外について製薬企業  
数社と共同研究実施

## お問い合わせ先

技術内容に関するお問い合わせ

岡山大学 知財プロデューサー

氏名 : 齋藤 みの里

連絡先 : 086 - 251 - 8476

E-mail : m-saito@cc.okayama-u.ac.jp

岡山大学 産学官連携プロデューサー

氏名 : 遠藤 隆

連絡先 : 086 - 251 - 7151

E-mail : endou-t1@cc.okayama-u.ac.jp

特許に関するお問い合わせ

岡山TLO 特許流通アドバイザー

氏名 : 上田 文明

連絡先 : 086 - 286 - 9711

E-mail : fueda@optic.or.jp