

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月12日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590100

研究課題名（和文） 小胞体ストレスを標的とした肥満への新規創薬ターゲットの創製

研究課題名（英文） Development of novel drug for obesity targeting endoplasmic reticulum stress

研究代表者

小澤 孝一郎 (OZAWA KOICHIRO)

広島大学・医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：10211822

研究成果の概要（和文）：

肥満は生活習慣病の主要な危険因子である。私達は現在までの研究の結果、レプチン抵抗性（抗肥満蛋白質レプチンの作用不全）の原因が小胞体ストレスである可能性を見いだしている。本研究では、私達の見出したレプチン抵抗性改善薬の中樞移行性の向上を目的として、本化合物をプロトファルマコフォアとした化合物を作成し、本化合物の薬理作用を明らかにした。さらに、本薬物の肥満への効果を肥満モデルマウスを用いて検討した。

研究成果の概要（英文）：

Obesity is one of major risk factor of metabolic syndrome. Previous study indicated that endoplasmic reticulum (ER) stress may be involved in development of “leptin resistance”, an insensitivity of anti-obesity hormone leptin. In the present study, we aimed to develop novel brain-transitional drug for attenuating ER stress and “leptin resistance”, based on the structure of drug which we identified previously. We analyzed pharmacological property of this drug. Moreover, we investigated whether this drug has anti-obesity action using mice model of high-fat diet-induced obesity.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：臨床薬理学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：レプチン抵抗性、小胞体ストレス

1. 研究開始当初の背景

ヒトの体重を制御する主要なホルモンとして、1994年に発見されたレプチンが知られている（Nature 1994, 372:425-432）。

レプチンは、主に脳（視床下部）に作用し、抗肥満作用を発揮する。そのため、レプチン発見当時は、レプチン自身が有効な抗肥満薬になると期待されていた。しかし、肥満患者

にレプチンを投与しても効果が認められないことが明らかになり、最近ではレプチン抵抗性が肥満の原因（レプチンが効かない→体重減少作用が惹起されない→肥満）として考えられており問題視されている（Science 2003, 299:856-8）。従って、レプチン抵抗性改善薬は、肥満の治療に有効であると考えられ、現在世界的に研究が進められている。一方で私達は最近、小胞体ストレスがレプチン抵抗性の原因である可能性を突き止めた（Mol Pharmacol 2008, 74:1610-9.）。小胞体ストレスとは、構造異常蛋白質（不良タンパク質）が細胞内に蓄積することによって生じるストレスのことを言い、近年神経変性疾患などの疾患との関わりが指摘されている（Nature Review Mol Cell Biol. 2007, 8:519-29.）。

2. 研究の目的

小胞体ストレスを軽減させることのできる薬物が見出せれば、肥満に有効な新しいタイプの薬物になると考えられる。そこで本研究では、小胞体ストレスを抑制できる薬物を新たに見出し、肥満に有効な薬物の探索を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

同定薬物の化学構造を基盤とした新規抗肥満薬の創製：

同定薬物をプロトファルマコアとした新規化合物を合成し、そのケミカルシャペロン活性を測定することでより効果の高い薬物を見出す。

新規合成薬物の薬理作用の解析：

新規合成薬物の小胞体ストレスによる細胞死への影響について検討する。さらに、肥満への影響について、高脂肪食による肥満モ

デルマウスを用いて検討する。

4. 研究成果

本薬物の小胞体ストレスに対する細胞死への影響を検討したところ、小胞体ストレスによる細胞死を抑制することが明らかになった。さらに、本薬物は、ケミカルシャペロン活性を有することが明らかとなり、蛋白質凝集抑制効果を有している可能性が考えられた。また、本薬物をプロトファルマコアとした化合物の大量合成にも成功した。そこで、本薬物投与による抗肥満効果の有無について、肥満モデルマウスを用いて検討した。その結果、本薬物は抗肥満効果を有さないことが明らかになった。本薬物は抗肥満効果を有していなかったが、本薬物はケミカルシャペロン活性を有していたことより、別の小胞体ストレス関連疾患に対しては有効である可能性も考えられ、今後の検討課題としたい。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計7件）

① Hosoi T, Korematsu K, Horie N, Suezawa T, Okuma Y, Nomura Y, Ozawa K. Inhibition of casein kinase 2 modulates XBP1-GRP78 arm of unfolded protein responses in cultured glial cells. PLoS One. 2012;7(6):e40144. (査読有)

② Hosoi T, Miyahara T, Kayano T, Yokoyama S, Ozawa K. Fluvoxamine attenuated endoplasmic reticulum stress-induced leptin resistance. Front Endocrinol (Lausanne). 2012; 3(12): 1-5 (査読有)

③Hosoi T, Ozawa K. Molecular approaches to the treatment, prophylaxis, and diagnosis of Alzheimer's disease: endoplasmic reticulum stress and immunological stress in pathogenesis of Alzheimer's disease. J Pharmacol Sci. 2012;118(3):319-24. (査読有)

④Yokoyama S, Hosoi T, Ozawa K. Stearoyl-CoA Desaturase 1 (SCD1) is a key factor mediating diabetes in MyD88-deficient mice. Gene. 2012 Apr 15;497(2):340-3. (査読有)

⑤Mimori S, Okuma Y, Kaneko M, Kawada K, Hosoi T, Ozawa K, Nomura Y, Hamana H. Protective effects of 4-phenylbutyrate derivatives on the neuronal cell death and endoplasmic reticulum stress. Biol Pharm Bull. 2012;35(1):84-90. (査読有)

⑥Hosoi T, Tamubo T, Horie N, Okuma Y, Nomura Y, Ozawa K. TEK/Tie2 is a novel gene involved in endoplasmic reticulum stress. J Pharmacol Sci. 2010;114(2):230-3. (査読有)

⑦Hosoi T, Yokoyama S, Matsuo S, Akira S, Ozawa K. Myeloid differentiation factor 88 (MyD88)-deficiency increases risk of diabetes in mice. PLoS One. 2010 Sep 2;5(9):e12537. (査読有)

[学会発表] (計 10 件)

①山口 理恵、細井 徹、馬場 幸子、豊田 圭亮、野地 紀久子、小澤 光一郎 小胞体ストレスを標的とした新規抗肥満薬の探索 第85回 日本薬理学会年会 2012年3月

14～16日 京都市

②豊田圭亮、細井 徹、小澤光一郎 肥満における小胞体ストレス誘導性のレプチン抵抗性改善化合物の探索 第85回 日本薬理学会年会 2012年3月14～16日 京都市

③横山匠太、細井 徹、小澤光一郎 MyD88 遺伝子欠損による糖尿病発症機構の解明～コレステロール合成制御異常の関与～ 第120回日本薬理学会近畿部会 2011年1月11日、京都市

④細井 徹、馬場 幸子、松尾 俊、山口 理恵、豊田 圭亮、茅野貴秋、小澤 光一郎 小胞体ストレスによるレプチン抵抗性を標的とした生活習慣病に対する創薬ターゲットの探索 第6回小胞体ストレス研究会 2011年10月28日、岡山市

⑤細井 徹、馬場 幸子、松尾 俊、山口 理恵、豊田 圭亮、茅野貴秋、大熊康修、野村靖幸、小澤 光一郎 肥満脳におけるレプチン受容体応答系抑制機構の解明と創薬：小胞体ストレスの関与 第38回 日本脳科学会 沖縄県那覇市 2011年10月8-9日

⑥横山 匠太、細井 徹、松尾 俊、審良 静男、小澤 光一郎 MyD88欠損による新規糖尿病発症メカニズムの解明 日本薬学会第131年会 2011年3月28日-3月31日、静岡

⑦馬場 幸子、細井 徹、松尾 俊、山口理恵、豊田圭亮、小澤 光一郎 新機構肥満薬における作用機構の解明 第84回日本薬理学会年会 2011年3月22-24日、横浜

⑧木村 仁美、山脇 洋輔、細井 徹、小澤 光一郎 感染及び拘束ストレスにより誘発される摂食抑制のメカニズムの解明—視床下部 MyD88/STAT3 経路の関わり— 第118回日本薬理学会近畿部会、2010年11月19日、大阪

⑨神田 稔子、細井 徹、石口 瑞穂、小澤 光一郎 新規レプチンシグナル伝達経路の解明～HSP90 の関与の可能性～第118回日本薬理学会近畿部会、2010年11月19日、大阪

⑩馬場 幸子、細井 徹、松尾 俊、山口理恵、豊田圭亮、小澤 光一郎 小胞体ストレスを標的とした肥満治療薬の解明 第118回日本薬理学会近畿部会、2010年11月19日、大阪

[その他]

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/tiryoin/index.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小澤 孝一郎 (OZAWA KOICHIRO)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授
研究者番号：10211822

(2) 研究分担者

武田 敬 (TAKEDA KEI)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授
研究者番号：30135032

細井 徹 (HOSOI TORU)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・講師
研究者番号：40379889

(3) 連携研究者

()

研究者番号：