

## 研究課題構想・概要

課題名

「分子機構に立脚した抗代謝症候群薬の開発」

経費受給機関代表者名（所属機関名）「門脇 孝（東京大学大学院医学系研究科）」

共同研究機関代表者名（所属機関名）「加藤 正夫（山之内製薬株式会社）」

### 研究の目標・概要

#### 1. 共同研究の主旨

代謝症候群（メタボリックシンドローム）は、糖尿病、肥満、高脂血症、高血圧、動脈硬化、脂肪肝などの高齢者の健康寿命やQOLを著しく悪化させる疾患群の原因となっている。我が国における未曾有の高齢化社会の到来を考えるとその征圧は急務であり、代謝症候群の分子メカニズムに立脚し関連するあらゆる疾患を改善する包括的な治療法を確立することを目標とする。

#### 2. 目標

研究開始後1年目の目標：患者ゲノム・組織情報より、代謝症候群を改善あるいは悪化させるアディポカインや炎症性サイトカインとそれらによって共通に調節されているシグナル伝達経路を網羅的に解明し、その経路での鍵分子を同定する。

研究開始後2年目の目標：上記の鍵分子の活性・発現の変化を実際の患者ゲノムや組織において検証し、その活性化あるいは抑制の方法を同定してすでに作成済みの代謝症候群動物モデルにおいて効果を検討する。

#### 3. 内容

代謝症候群におけるアディポカイン・サイトカイン作用の主要経路を同定し、そこで活性化あるいは抑制される分子をプロテオミクスなどにより網羅的に同定する。そのうちシグナル調節の鍵分子となるものについて活性化や抑制の方法を確立する。

#### 4. 共同研究体制

東京大学において、患者ゲノム・組織情報に基づいてどのようなアディポカイン・サイトカインのどのシグナル伝達経路が代謝症候群の増悪または改善に関与するのかを同定し、山之内製薬では、高速大量のプロテオミクスアッセイ系で関連シグナル伝達分子を網羅的に同定し、鍵分子に対する活性調節剤を同社の既存のライブラリーから同定する。さらにそれらに関して東京大学でモデル動物において効果を検討する。

### 研究開発の現状等

我が国でも欧米諸国においても、代謝症候群の増加は健康寿命短縮・死亡原因としても医療コスト増大の面でも深刻な問題である。世界のあらゆる施設で、代謝症候群の病態解明、治療法を開発を行っているが、本研究にみられる統合的患者情報とシグナル伝達経路の網羅的解明を有機的に連関させて、代謝症候群を総合的に治療する試みはとられていない。

### 研究進展・成果がもたらす利点

本研究の成果により、単一の薬剤・治療法により代謝疾患が引き起こす生活習慣病群が包括的に予防、あるいは進展が阻止されることが期待される。急速に高齢化しつつある我が国において、これまで糖尿病・高血圧などの個々の疾患治療に費やされていた莫大な医療コストを軽減し、高齢者のQOLを改善して活力ある社会を構築することができると考えられる。国際的にみてもこのような治療が渴望されており、新しい市場の開拓と特許などの我が国の知的資産の形成にも大いに貢献することが期待される。また、このような患者ゲノム・組織の情報とシグナル伝達経路の解明を相互に連動させた産学協同による薬剤開発形態は、今後他の疾患における新薬開発のモデルケースたり得ると考えられる。

# 「分子機構に立脚した抗代謝症候群薬の開発」の研究協力体制

東京大学

山之内製薬

