研究課題構想・概要

課題名

「メタボリック症候群に対する新規治療法の開発」

経費受給機関代表者名(所属機関名)「中尾一和 (京都大学大学院医学研究科)」 共同研究機関代表者名(所属機関名)「小此木研二 (武田薬品工業株式会社)」

研究の目標・概要

1.共同研究の主旨・共同研究の必要性:

生活習慣の欧米化に伴って我が国でも急速に増加しているメタボリック症候群の成因に対して 包括的なアプローチを行い、日本発信型の新規の治療薬の開発、治療法の創生を目指す。代謝 疾患関連分野で世界有数の実績を有する製薬企業とタイアップすることにより、ゲノム解析、 病態モデル動物の解析と開発、候補低分子化合物のスクリーニング、個体レベルの評価系の確 立などの成果を迅速かつ有機的に統合し、効率的に臨床応用へと展開する。

- 2.目標:1年目:脂肪細胞由来生理活性分子によるメタボリック症候群改善の分子メカニズムを解明。メタボリック症候群モデルマウスを評価系としてリード化合物の治療効果を評価、最適な治療モードをシミュレーションする。2年目:メタボリック症候群の感受性遺伝子群を包括的に解明。新しいメタボリック症候群モデル動物を開発。脂肪組織を標的とするメタボリック症候群に対する移植・再生医療の基盤研究を推進。3年目:メタボリック症候群治療薬の標的となる候補遺伝子を選抜。酵素阻害薬、受容体スーパーアゴニスト、生理活性分子のmimeticsの開発を推進する。
- 3 . 共同研究の内容: メタボリック症候群の成因に対して基礎医学、臨床医学、創薬科学を有機的に結びつけて包括的なアプローチを行い日本発信型の新規の治療薬、治療法を確立する。 包括的遺伝子解析、病態モデル動物の解析と開発、低分子リード化合物のスクリーニングとアッセイ系の樹立を最大効率で展開する。
- 4 . 共同研究体制:京都大学臨床病態医科学が研究を統括し、国立循環器病センターは分子生理学、分子薬理学的研究、遺伝子解析などの分子医学的側面、京都大学再生医科学研究所はメタボリック症候群の先進的治療法として脂肪組織を標的とする移植・再生医療の基盤研究を行う。民間企業はメタボリック症候群治療薬候補分子のスクリーニング、合成、評価系の確立を分担する。

研究開発の現状等

生活習慣病発症・進展の病態基盤としてのメタボリック症候群の重要性が非常に注目されてき ており分子機構の解明が国際レベルで急速に進んでいる。研究提案施設のこれまでの研究を含 め、脂肪細胞科学に立脚した我が国のメタボリック症候群研究は国際的にも先駆的で高い評価 を得ており、本プロジェクトを推進する上で大きなアドヴァンテージとなる。

研究進展・成果がもたらす利点

メタボリック症候群は同一個体に糖尿病、内臓脂肪型肥満、高脂血症、高血圧症が重積した状態であり、心筋梗塞、脳梗塞などの心血管イヴェントの高リスク群である。メタボリック症候群に起因する諸疾患に関わる医療費は膨大であり、国家予算を深刻に圧迫している。近年、個々の代謝病に対する治療薬はある程度整備されつつあるが、メタボリック症候群を一元的病因論で捉えた治療薬は世界的にも未だ類例がなく、欧米でも開発競争が急速に激化している現状である。このような状況にあって、日本発信型の効果的なメタボリック症候群創薬は医学、医療への貢献はもとより、財政的効果も絶大でありトータルな社会的な貢献度は計り知れない。

共同研究体制

課題名 「メタボリック症候群に対する新規治療法の開発」 経費受給機関代表者名(所属機関名) 「中尾 一和(京都大学大学院医学研究科)」 共同研究機関代表者名(所属機関名) 「小此木 研二(武田薬品工業株式会社)」

メタボリック症候群に対する新規治療法の開発

提案機関:京都大学 臨床病態医科学

脂肪細胞由来生理活性分子を標的とする 新しいメタボリック症候群治療薬の開発 メタボリック症候群モデルマウスの解析と開発 脂肪組織を標的とする移植・再生医療の基盤研究

研究データ情報の交換



産学官の連携



研究データ情報の交換

メタボリック症候群感受性遺伝子の スクリーニングと遺伝子解析 メタボリック症候群コホートの確保と 遺伝子バンクの整備 脂肪組織を標的とする移植・再生医療の 基盤研究

関連研究機関:

国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科 京都大学 再生医科学研究所 再生増殖制御学

情報提供



メタボリック症候群に関連する受容体、 シグナル伝達分子の探索と作用機構・ 機能解析

> 共同研究機関: 武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 開拓研究所

メタボリック症候群 感受性遺伝子、SNPの探索(国立循環器病センター)

基礎的研究

共同研究の独創性

脂肪細胞科学に立脚するユニークなメタボリック症候群 創薬研究

トランスレーショナル \ メディスン __

モデル動物の解析と開発

レプチン過剰発現トランス ジェニックマウス アディポステロイドを標的とする メタボリック症候群モデルマウス

脂肪細胞を標的とする移 植・再生医療の基盤研究

脂肪細胞への分化能を持つ乳歯歯髄 由来幹細胞を用いた脂肪細胞リモデ リング治療の開発

脂肪細胞の分化、形成に関わる ADAMファミリー膜型プロテアーゼ を標的とする脂肪細胞リモデリング 治療の基盤研究

創薬研究

標的分子の絞り込み

レプチンシステム関連分子

アディポステロイド

既知、未知のGPCR

脂肪組織の形成に関わる 膜型プロテアーゼ ハイスループットスクリーン

低分子化合物の合成

モデル動物を用いた評価系

レプチンの臨床応用 代謝病の劇的な改善効果 作用機構の全貌

脂肪細胞由来因子を 標的とする臨床応用

メタボリック 症候群に 対する 新規創薬