

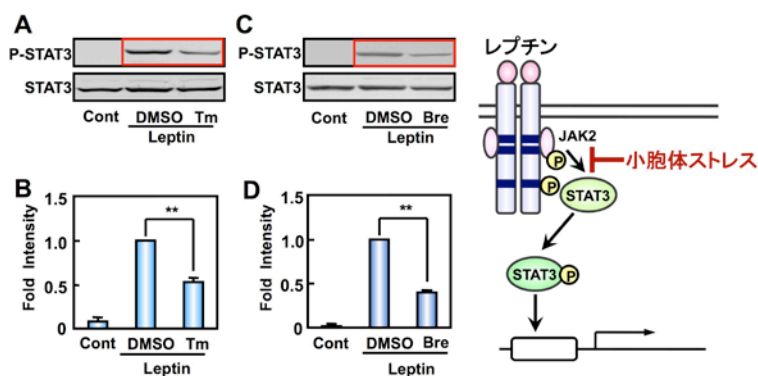
## 研究テーマ

肥満の新規メカニズム解明と創薬への展開 ～小胞体ストレスのレプチン抵抗性への関与～

## 1. はじめに 緒言 目的 背景 序論

レプチンは、脂肪細胞から分泌されるホルモンであり、主に脳に作用し、食欲の抑制とエネルギー消費の増大により体重を減少させる。従ってレプチンは、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として考えられている。以上より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る。しかしながら、レプチン抵抗性の病因およびレプチン抵抗性を標的とした有効な治療薬はいまだ見いだされていない。一方で私達は近年、小胞体ストレスがレプチン抵抗性の原因であることを突き止めた (Mol Pharmacol. 2008, 74:1610-1619. 図)。小胞体ストレスとは、構造異常蛋白質が細胞内に蓄積することを言い、神経変性疾患などの疾患との関わりが明らかになっている。小胞体ストレスは近年注目されている新しい概念であるがゆえに、小胞体ストレスを標的とした薬物はレプチン抵抗性、ひいては生活習慣病の改善に有効な新しいタイプの治療薬となり得る。そこで本研究では、小胞体ストレスに着目し、レプチン抵抗性の原因を明らかにし、有効な薬物の探索を行った。

## 小胞体ストレスによるレプチン抵抗性の誘発



(Molecular Pharmacology 2008, 74:1610-1619)

## 2. 方法

レプチン抵抗性に対して有効な薬物のスクリーニングをするにあたり、レプチン受容体を恒常的に発現させた細胞株 (既に構築済: Eur. J. Pharmacol. 2006, 553:61-66) を用いた。また、小胞体ストレスによるレプチン抵抗性の *in vitro* 培養細胞モデル系は既に見出している (Mol Pharmacol. 2008, 74:1610-1619.)。そこで、レプチンシグナルの活性化の指標として、レプチンシグナル伝達経路の下流で活性化されるSTAT3のリン酸化をウェスタンブロッティング解析により、また小胞体ストレス誘起試薬としては、ツニカマイシン (Tm) を用い、検討した。今回、この実験系により、Tmによるレプチン抵抗性に対して改善効果のある薬物を探索した。さらに、同定した薬物に関しては、マウス個体レベル (肥満モデルマウス) で、実際に抗肥満効果があるか検討した。

### 3. 結果 研究成果

今回、培養細胞を用いたスクリーニングの結果、小胞体ストレスによるレプチン抵抗性に対して改善効果のある新規薬物として、フルルビプロフェンを見出した。さらに、肥満モデルマウスを用いた検討の結果、フルルビプロフェンは抗肥満効果があることが明らかになった（特許申請中）。

### 4. 考察 まとめ

ヒトにおける小胞体ストレス関連遺伝子が明らかにされたのは、ごく最近のことであり、未だ研究途上であると考えられ、従って小胞体ストレスを標的とした薬物を明らかにすることは画期的な治療薬開発に貢献できると考えている。実際に、私達の発表も含め、小胞体ストレスを標的とした治療薬が様々な疾患に有効であることを示唆する報告（*Mol Pharmacol.* 2008, 74:1610-1619; *Science* 2005, 307: 935-939; *Science* 2006, 313:1137-1140; *Cell Metab.* 2006, 391-406）がなされて来ている。従って今回、私達が同定した小胞体ストレスを標的とした新規抗肥満薬（フルルビプロフェン）は、新しいタイプの治療薬として大きな可能性を有していると考えられた。今後、フルルビプロフェンによる抗肥満作用の詳細な薬理作用を明らかにすることで、本薬物の本体を明らかにし、臨床応用への可能性に近づけて行きたい。

### 5. 発表論文、参考文献

Hosoi T, Kume A, Otani K, Oba T, Ozawa K. (2010) A unique modulator of endoplasmic reticulum stress-signalling pathways: the novel pharmacological properties of amiloride in glial cells. *British Journal of Pharmacology* in press.

Hosoi T, Ozawa K. Endoplasmic reticulum stress in disease: mechanisms and therapeutic opportunities. (2010) *Clinical Science* (Lond). 118:19-29.

Hosoi T., Sasaki M. Baba S. & Ozawa K. (2009) Effect of pranoprofen on endoplasmic reticulum stress in the primary cultured glial cells *Neurochemistry International* 54:1-6.

Hosoi T., Sasaki M., Miyahara T., Hashimoto C., Matsuo S., Yoshii M. & Ozawa K. (2008) Endoplasmic reticulum stress induces leptin resistance. *Molecular Pharmacology* 74:1610-1619.

Hosoi T., Saito A., Kume A., Okuma Y., Nomura Y. & Ozawa K. (2008) Vanadate inhibits endoplasmic reticulum stress responses. *European Journal of Pharmacology* 594:44-8.

工業所有権(2007)(小澤孝一郎, 細井徹)プラノプロフェンの小胞体ストレス経路への関与-神経変性疾患の治療への可能性特許出願(特願2007-48123)

工業所有権(2009)(細井徹, 小澤孝一郎)レプチン抵抗性を改善および/または予防するための薬学的組成物、並びにその使用(特願2009-100894)