



**骨量増加作用を有するRXR受容体
関連化合物の開発**

信州産学官連携機構新技術説明会

2010年8月24日

松本歯科大学歯学部生化学講座

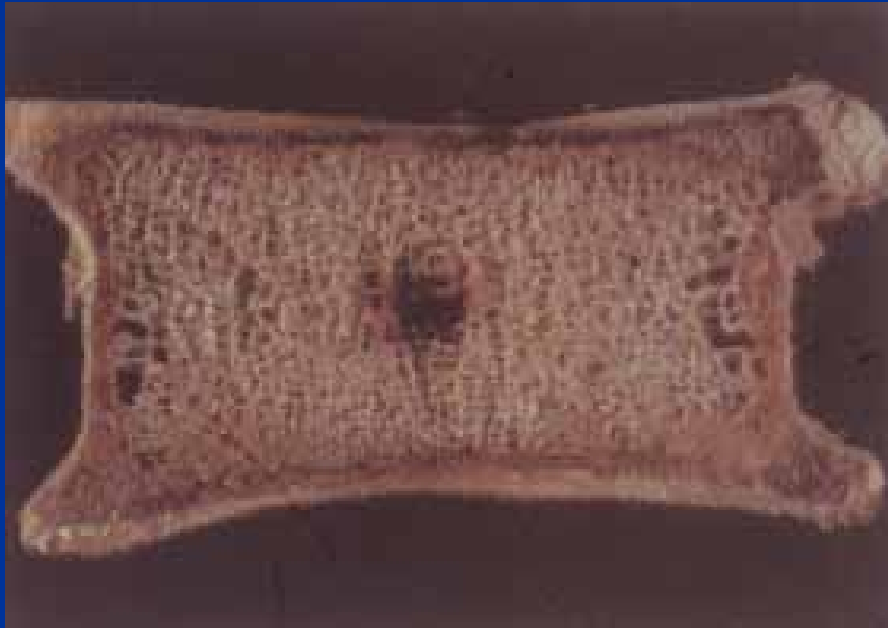
教授 宇田川信之 講師 中村美どり

東京医科歯科大学疾患生命科学研究所薬化学研究室

教授 影近弘之

研究背景

正常



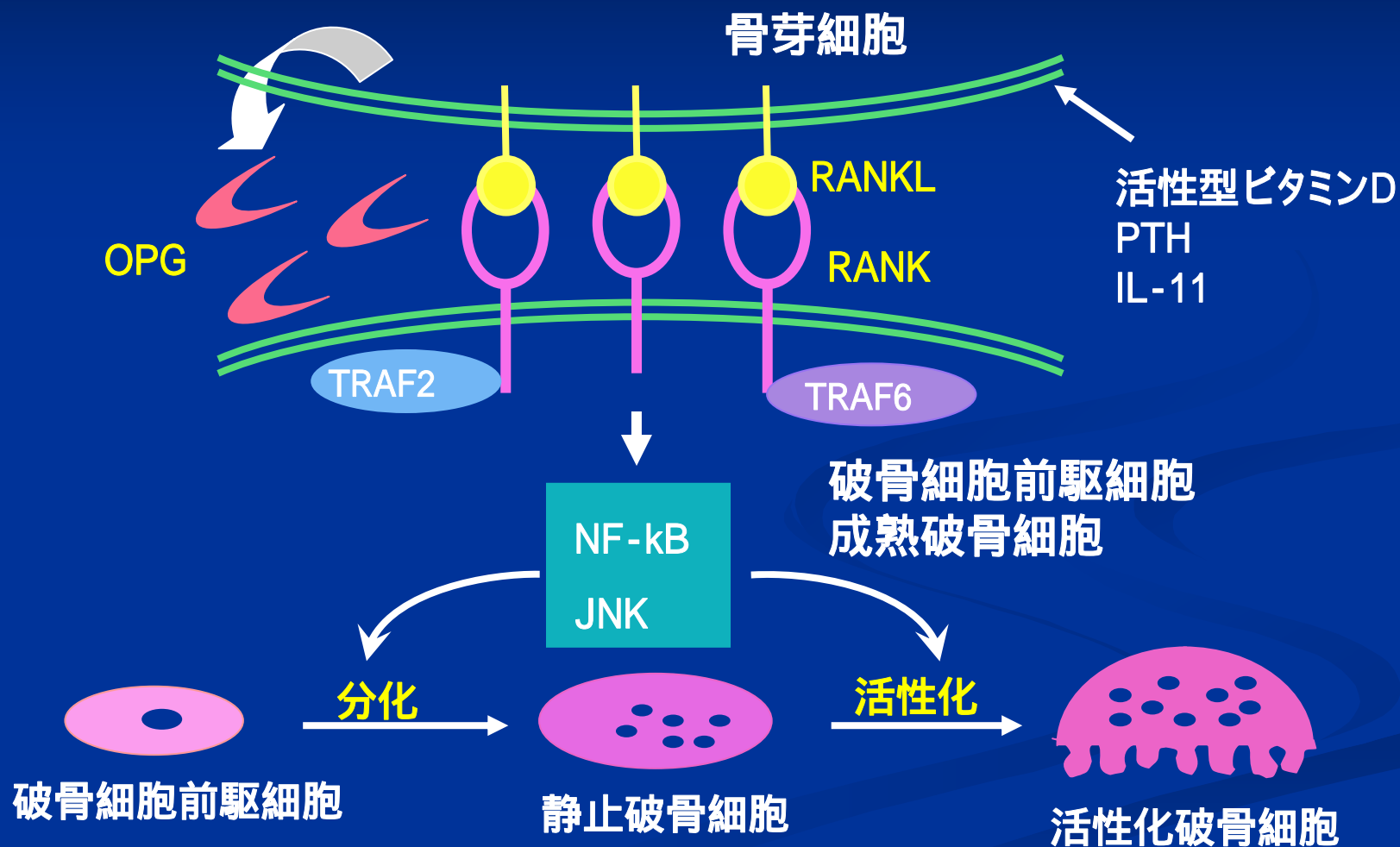
骨粗鬆症



齒周疾患

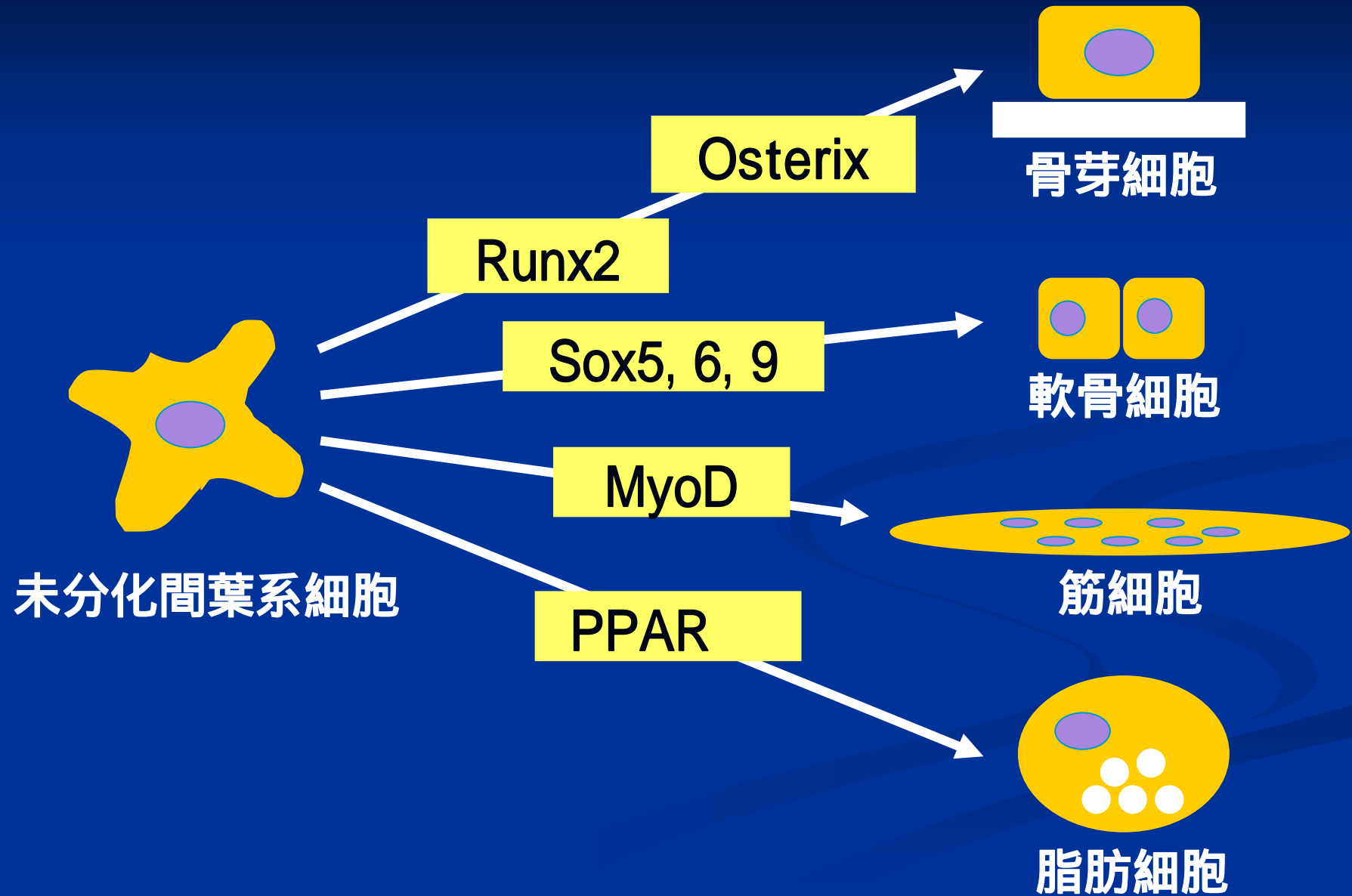


破骨細胞形成の分子機構

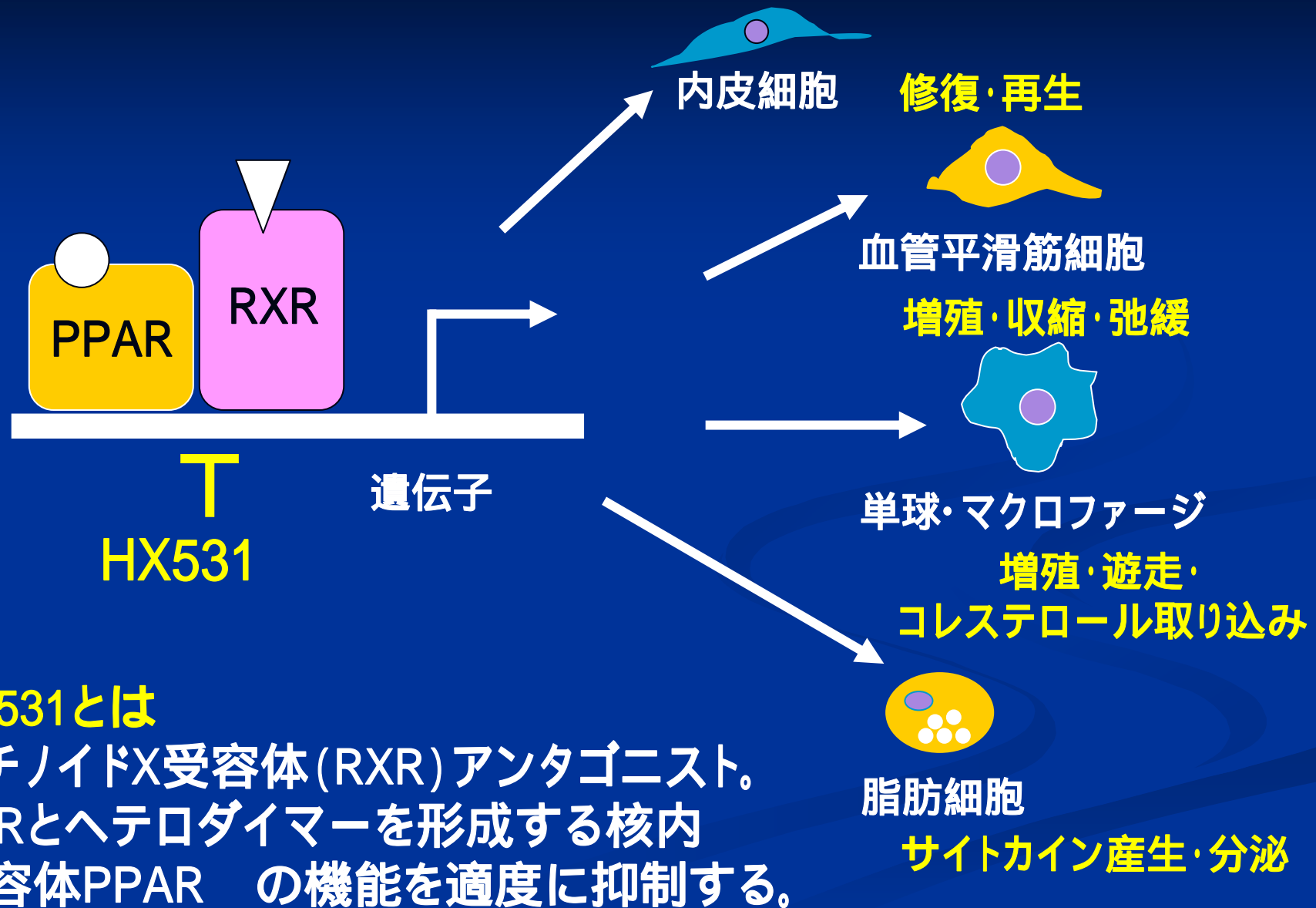


新技術の基となる研究成果・技術

未分化間葉系細胞の分化とそれを制御する転写因子



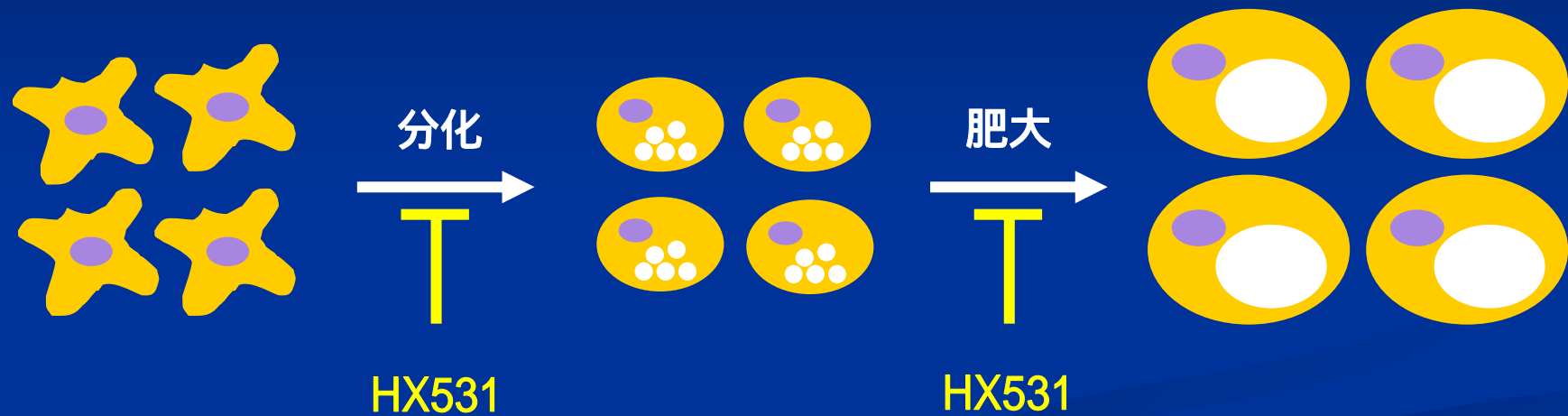
各種細胞における様々な機能を制御するPPAR



HX531とは

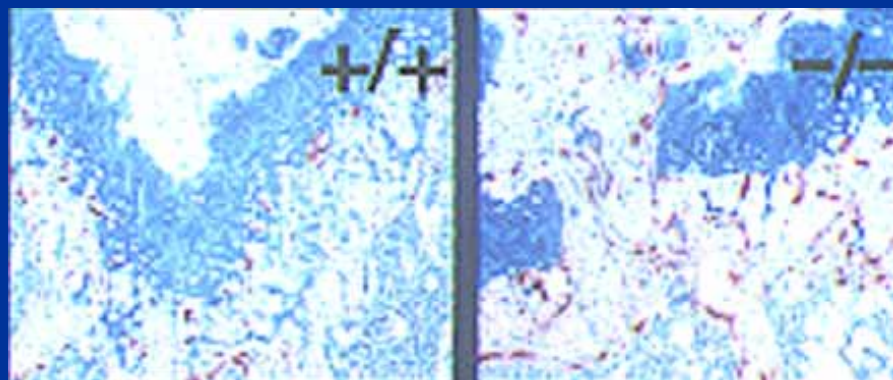
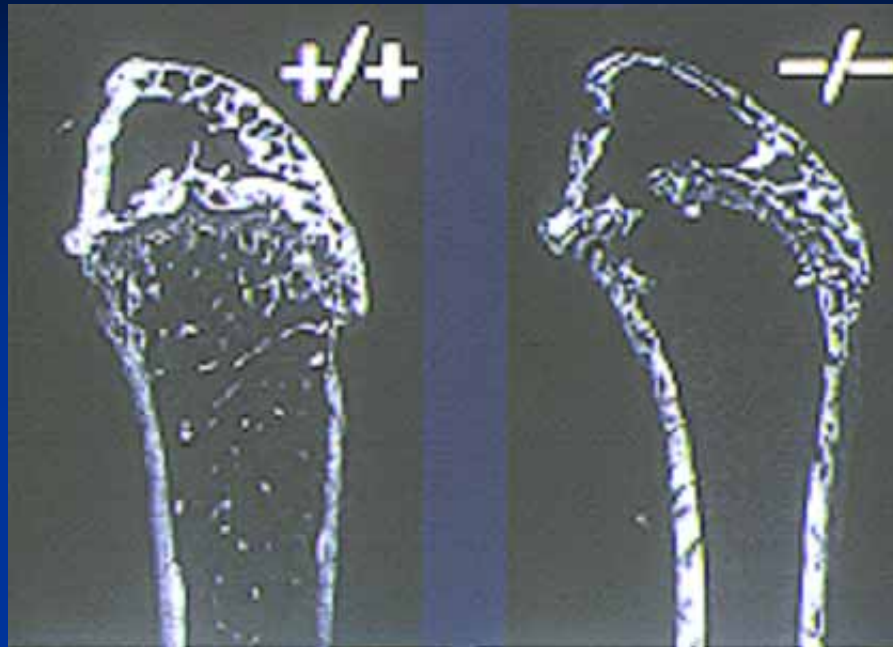
レチノイドX受容体 (RXR) アンタゴニスト。
RXRとヘテロダイマーを形成する核内
受容体PPAR の機能を適度に抑制する。

HX531投与は脂肪細胞の分化を阻害し 抗肥満・抗糖尿病作用を呈する



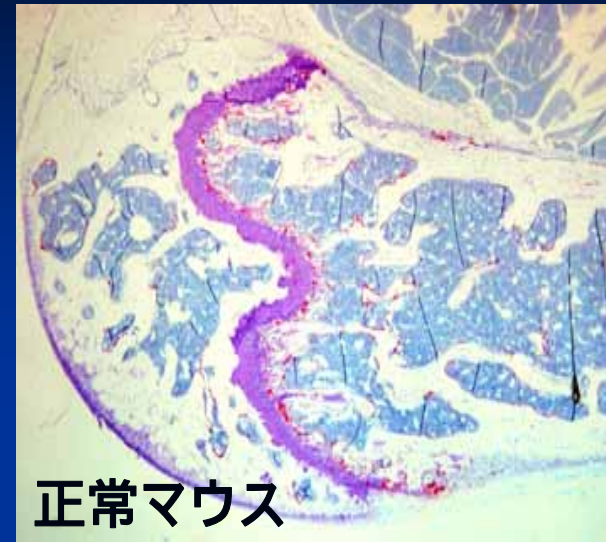
糖尿病モデルマウスにおける体重増加・高血糖・高インシュリン血症は、HX531の投与によりほぼ正常化される。抗糖尿病薬・抗肥満薬に展開しうる活性を持つ。

OPG 遺伝子欠損マウスは著しい骨粗鬆症を呈する

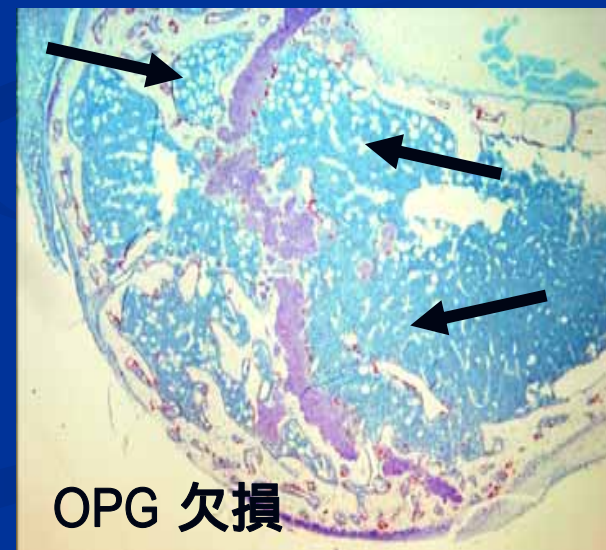


正常マウス

OPG 欠損



正常マウス



OPG 欠損

Mizuno *et al.* BBRC 247 : 610, 1998

Nakamura *et al.* Endoc 144 : 5441, 2003

実験

前提：骨粗鬆症を呈するOPG KOマウスの骨髄は脂肪髄である。
HX531は、脂肪細胞の分化を抑制する作用を有している。

仮説：HX531をOPG KOマウスに投与したら、脂肪髄が改善され、
骨量が増加するのではないか？

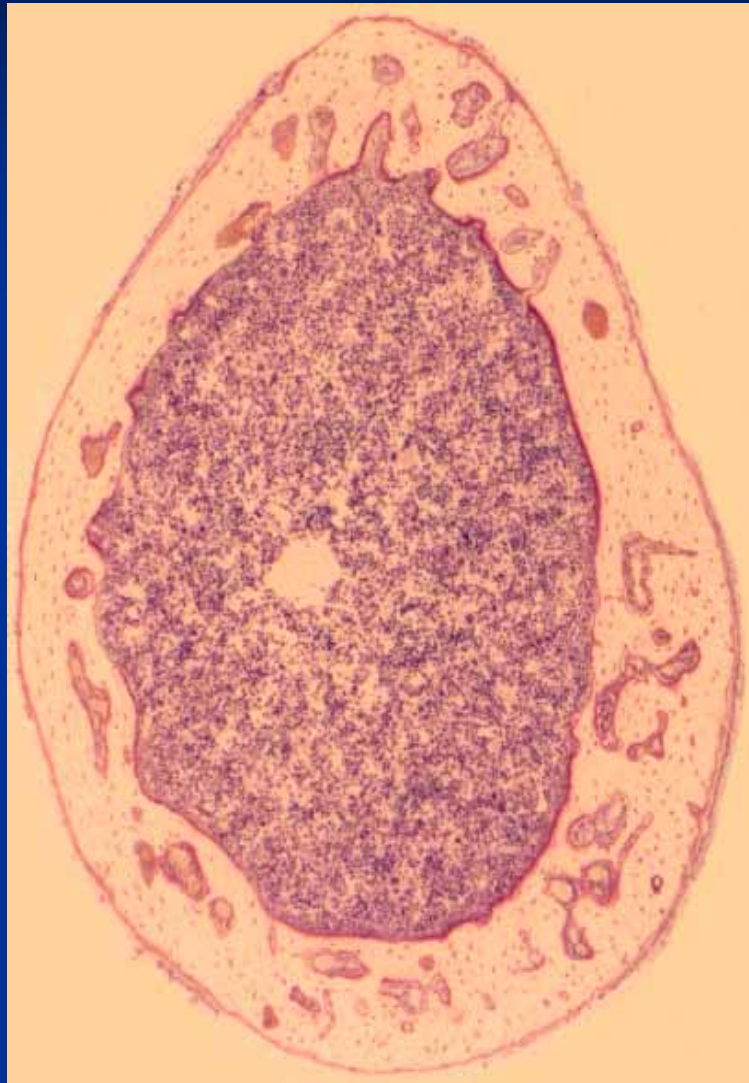
OPG 遺伝子欠損マウスに対するHX531の投与

14週齢雄のOPG 欠損マウスに、滅菌固形飼料に
HX531 (0.003% : 重量) を混和した練り餌を
1匹あたり毎日3g、28日間与えた。

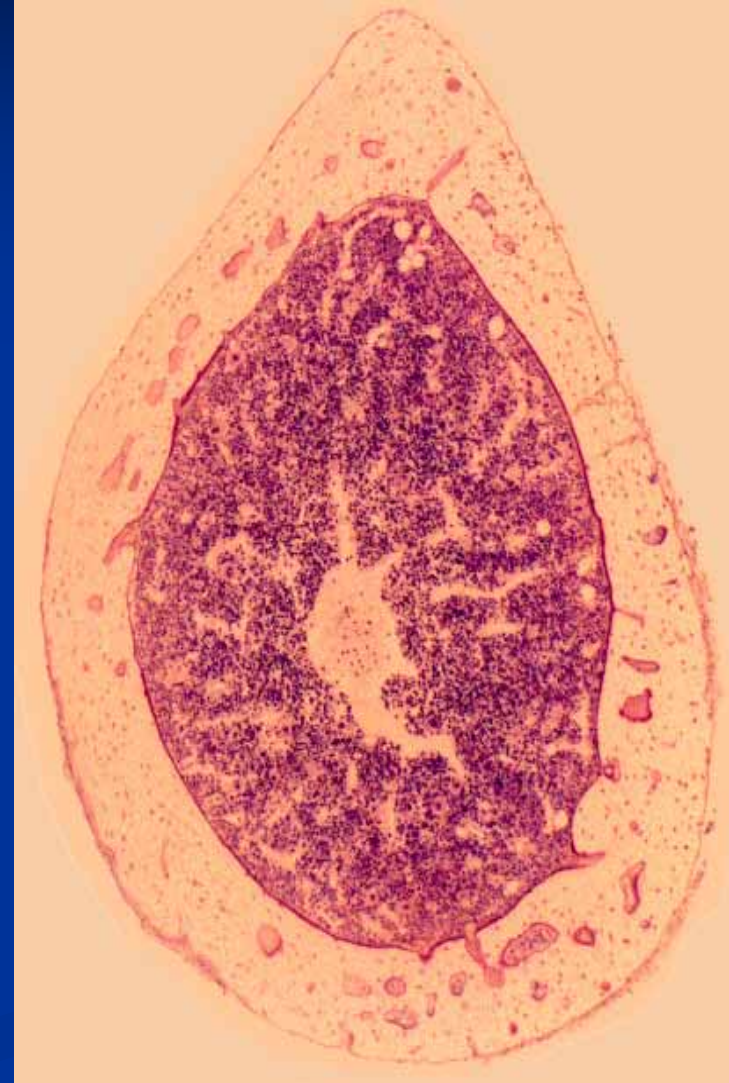
骨形態計測および形態学的観察

HX531投与はOPG 欠損マウスの骨粗鬆化を改善する

Cont



+ HX531

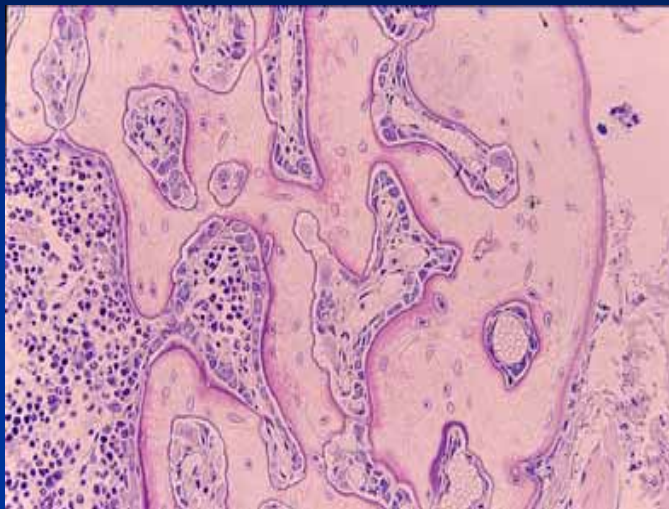


ピラバネ・ボーン染色 (大腿骨中央横断面)

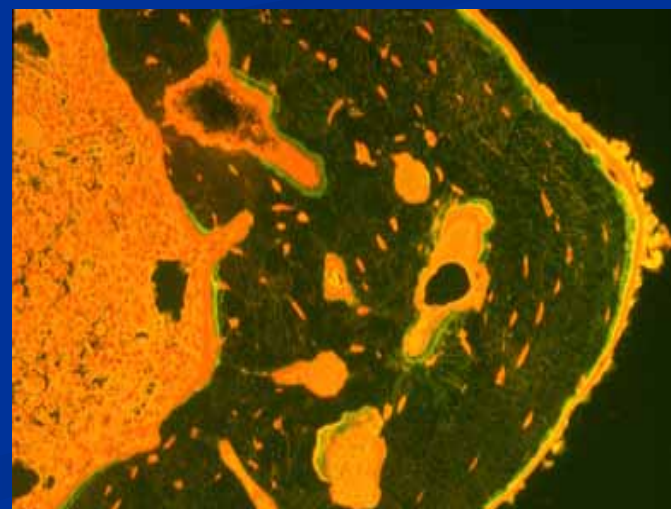
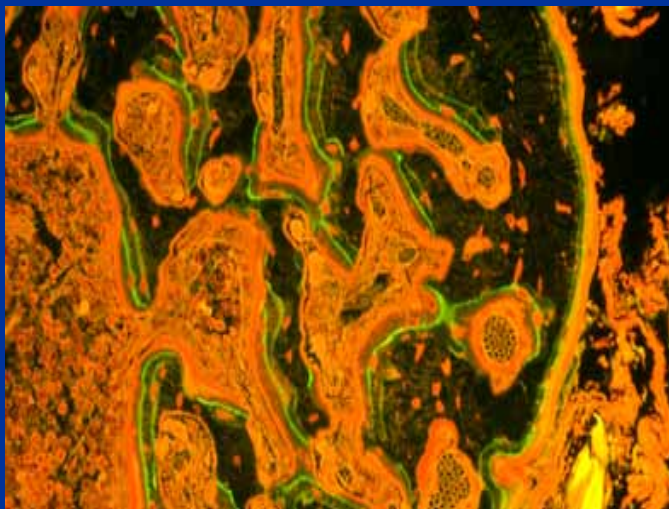
HX531投与はOPG 欠損マウスの骨粗鬆化を改善する

Cont

+ HX531



蛍光像



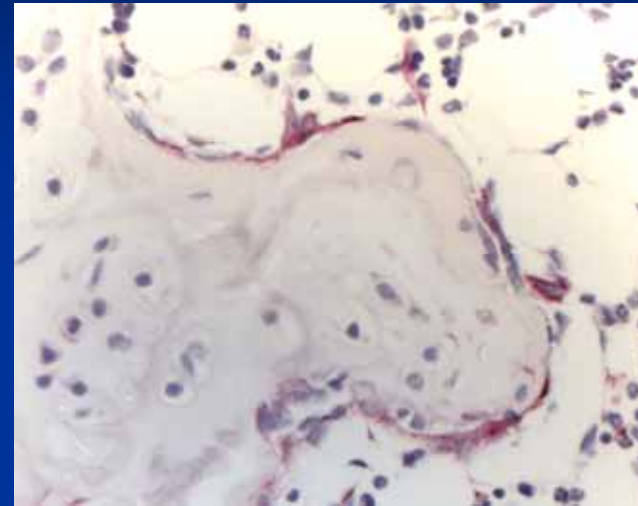
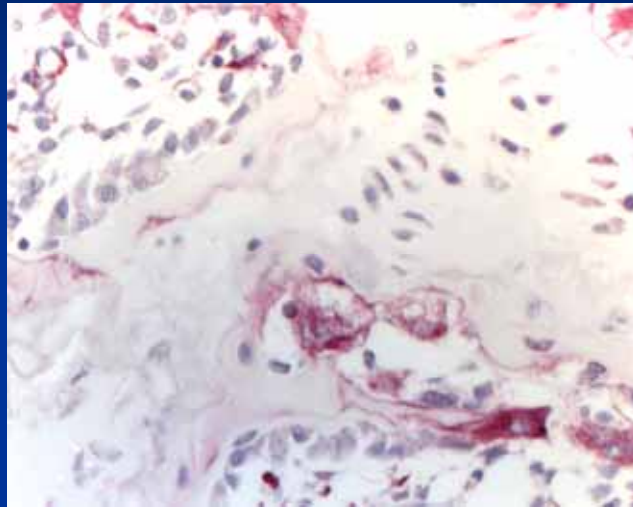
ピラバネ・ボーン染色 (大腿骨中央横断面)

HX531投与はOPG 欠損マウスにおいて増大している 破骨細胞数を著しく減少させる

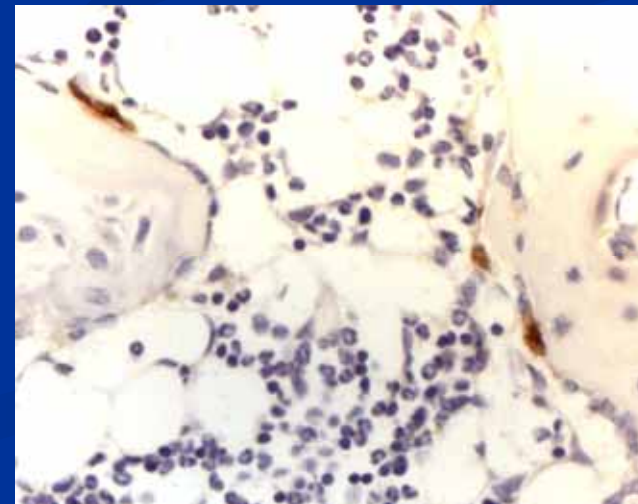
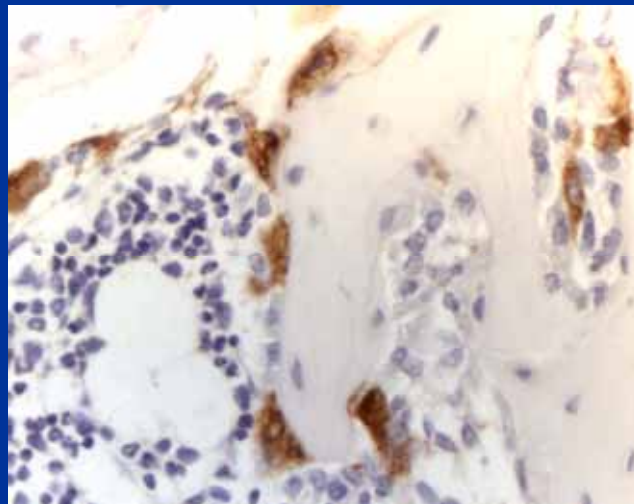
Cont

+ HX531

TRAP染色

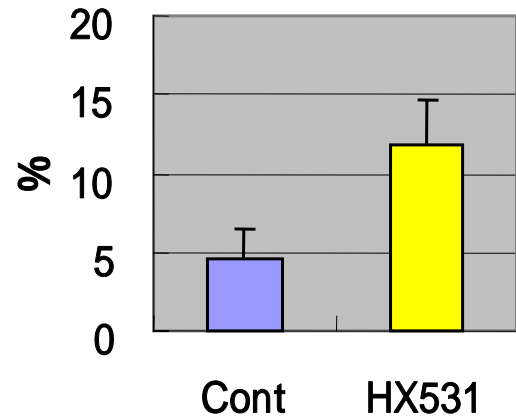


Cathepsin K
免疫染色

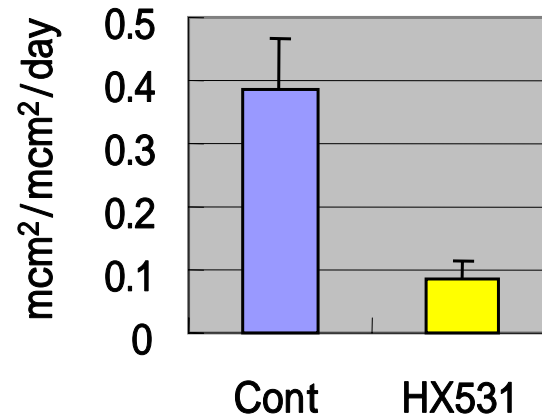


腰椎海綿骨部における骨形態計測

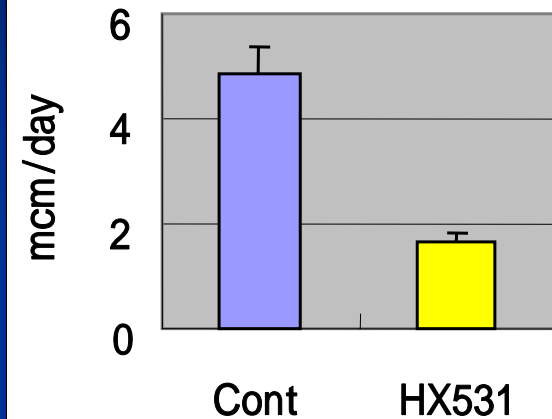
骨量



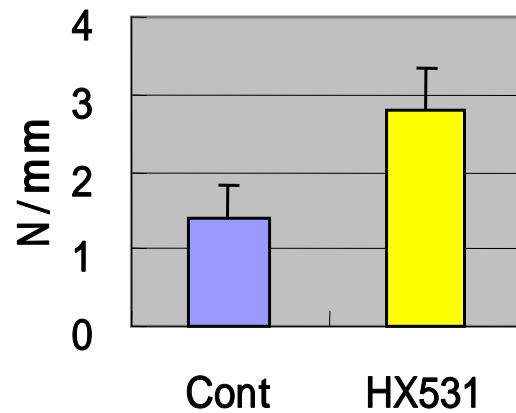
骨吸収速度



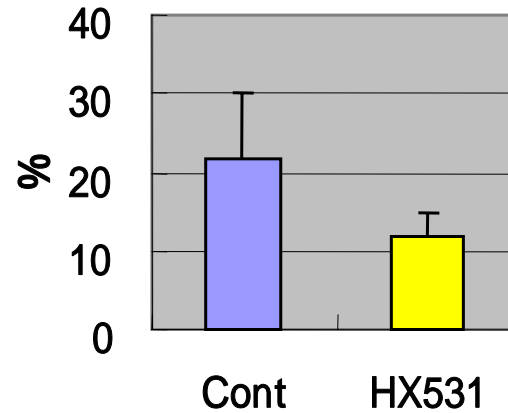
骨石灰化速度



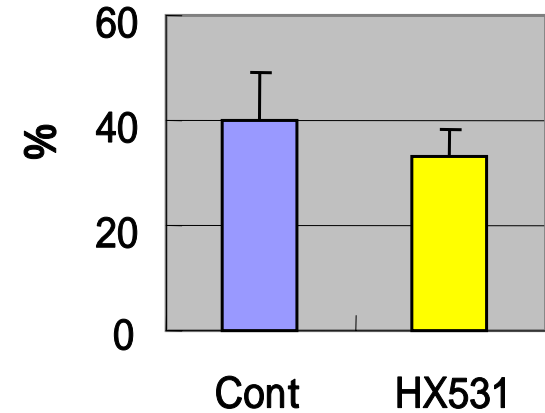
骨梁数



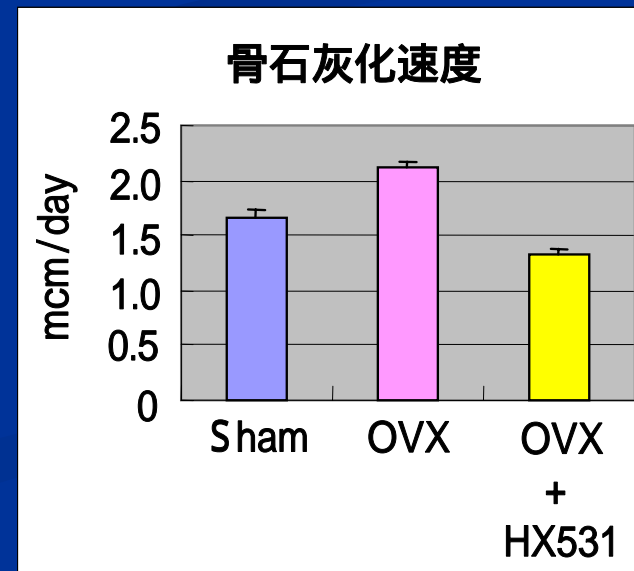
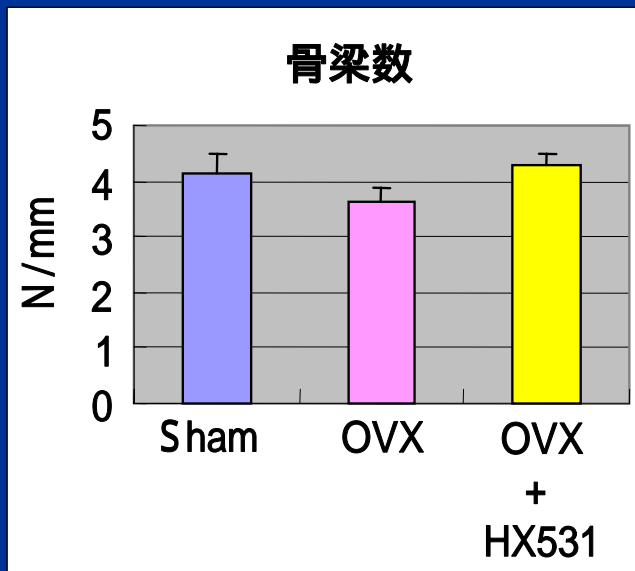
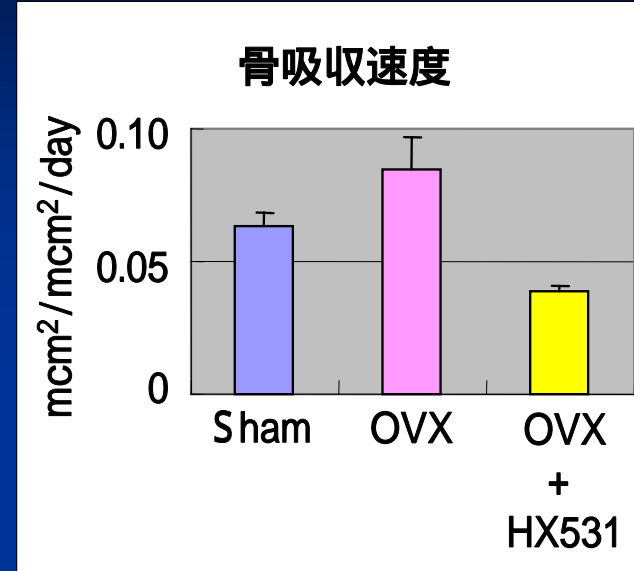
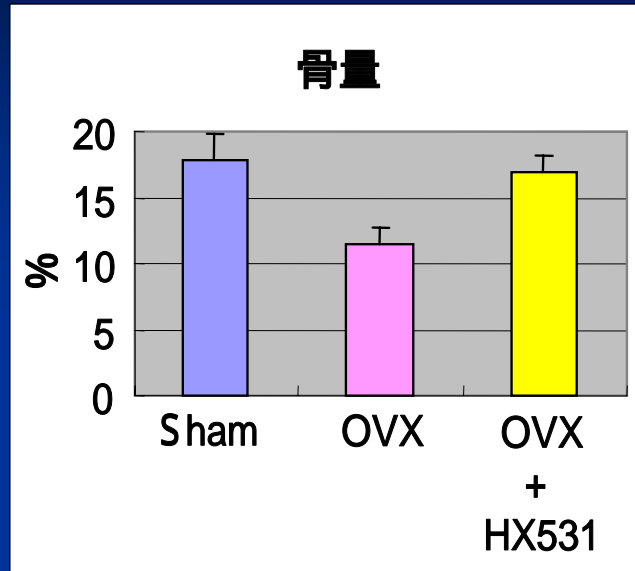
破骨細胞面



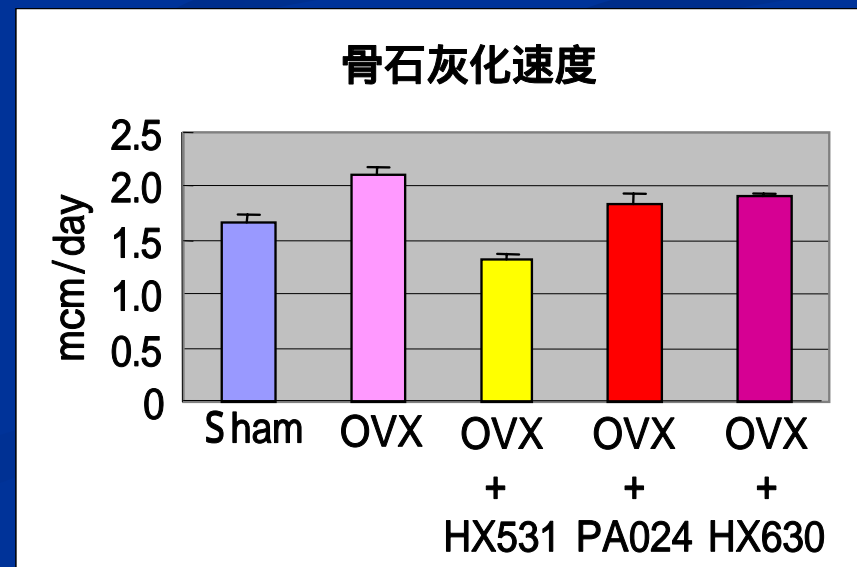
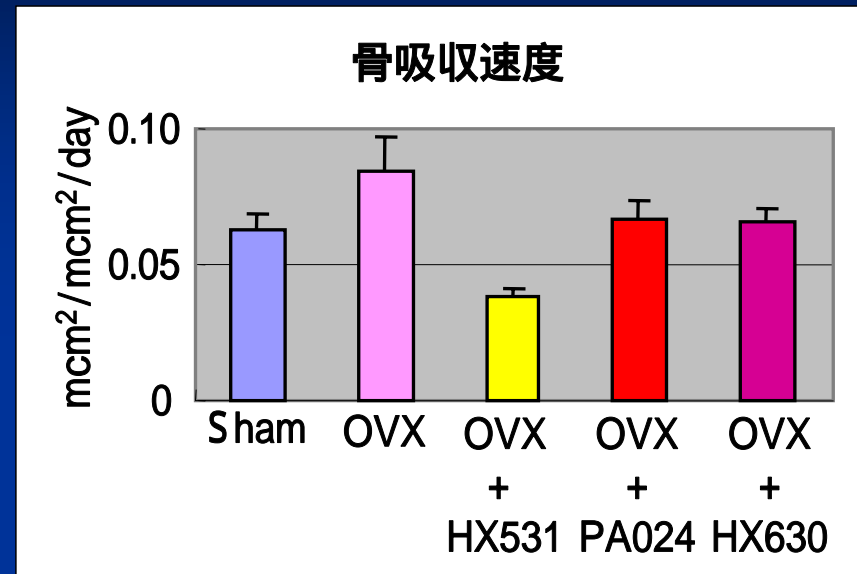
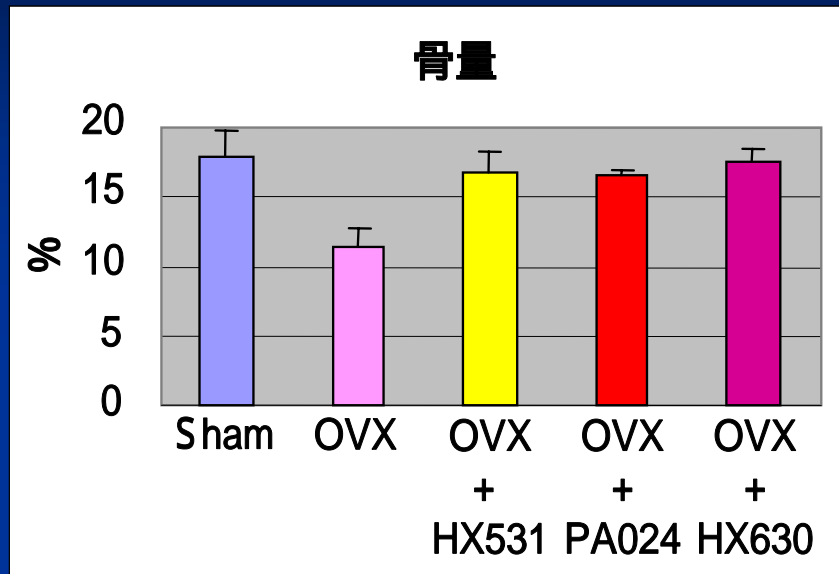
骨芽細胞面



HX531投与は卵巣摘出(OVX)マウスにおける骨量減少を回復する



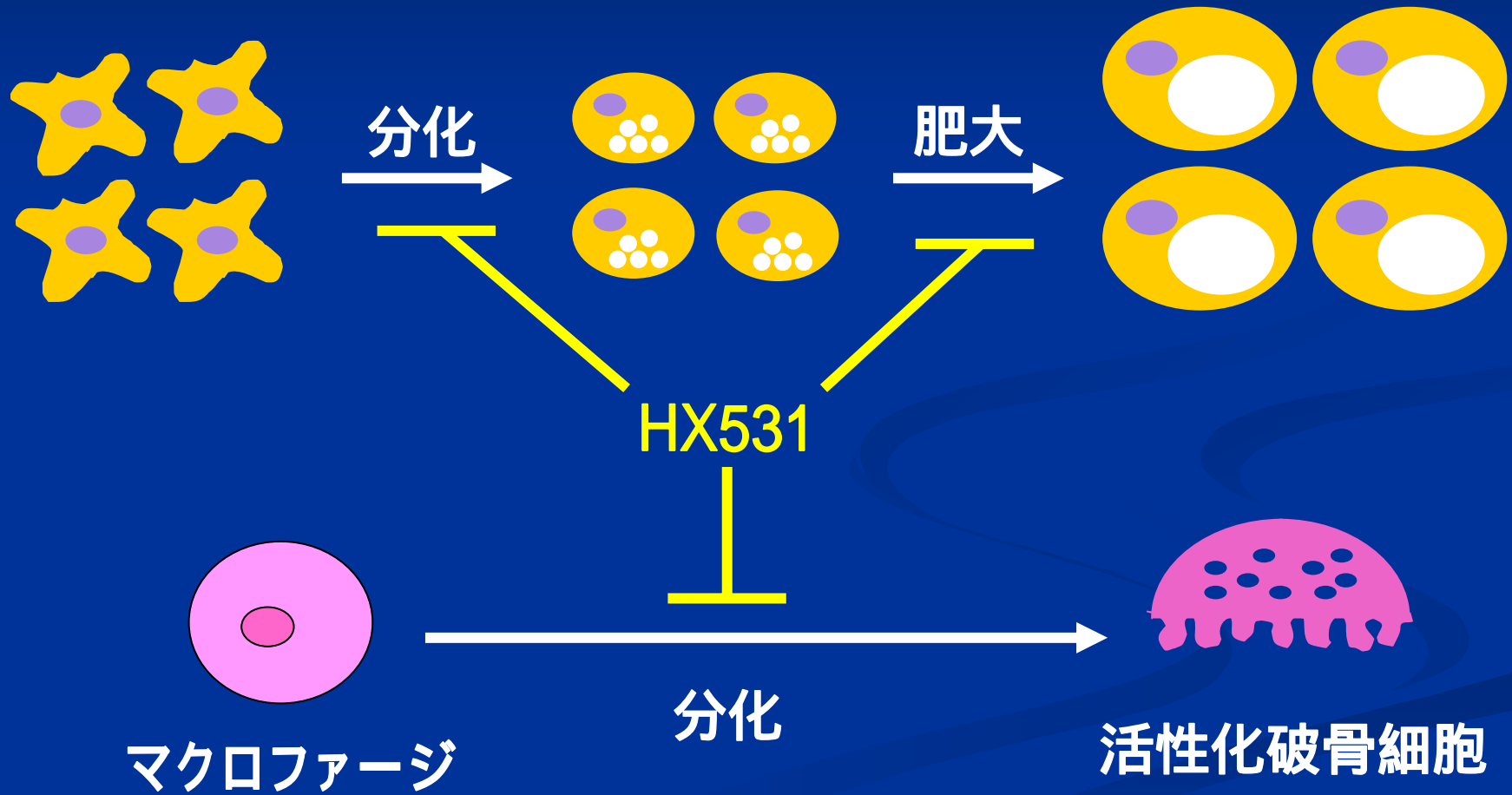
RXRアンタゴニスト(HX531)のみならず、RXRアゴニスト(PA024、HX630)投与はOVXマウスにおける骨量減少を回復する



実験結果まとめ

- (1) OPG欠損マウスとOVXマウスの2種類の骨粗鬆症モデルマウスに対するHX531投与は、皮質骨および海綿骨における骨量の増加を著明に示した。
- (2) HX531の骨量増加作用は、破骨細胞による骨吸収の阻害による可能性が示された。
- (3) RXRアンタゴニスト(HX531)のみならずRXRアゴニスト(PA024、HX630)投与においても骨量増加作用が認められた。

HX531投与は破骨細胞の分化を抑制し 骨量を増加させる



新技術の特徴・従来技術との比較 (1)

脂肪細胞の分化を抑制する作用を有しているレチノイドX受容体 (RXR) 関連化合物であるHX531を骨粗鬆症モデルマウスに投与することにより、脂肪髄が改善され骨量増加作用が認められることを見い出した。

新技術の特徴・従来技術との比較(2)

レチノイドX (RXR)受容体関連化合物を全身性の骨代謝改善薬としてのみならず、歯周疾患や癌の骨転移などに対する局所性骨吸収阻害薬として、既存の骨吸収抑制薬と比較して安全に使用できる可能性がある。

想定される用途と業界

骨粗鬆症治療薬

歯周病治療薬

癌の骨転移抑制薬

細胞生物学および動物実験試薬



製薬企業および薬剤開発研究施設

実用化に向けた課題と企業への期待

レチノイドX (RXR)受容体関連化合物骨吸収阻害薬としての作用メカニズムの解明

薬剤開発のための毒性実験などの基礎実験および臨床治験の遂行

本技術に関する知的財産権

発明の名称:

レチノイドX受容体関連化合物を用いた骨粗鬆症の治療剤

出願番号: 2005年 第258480号

公開番号: 2007年 第070281号

出願人: 松本歯科大学

発明者: 宇田川信之 中村美どり 影近弘之

お問い合わせ先

松本歯科大学総務課 早川大輔

TEL 0263 - 51 - 2188

FAX 0263 - 53 - 3456

E-mail hayakawa@po.mdu.ac.jp