

抗肥満薬リードの開発

神奈川大学 天然医薬リード探索研究所
特別招聘教授 上村 大輔

天然医薬リード探索研究所;
<https://www.sci.kanagawa-u.ac.jp/chem/uemura/>

2020年1月21日

肥満が原因となる生活習慣病



平成27年 国民健康栄養調査(厚生労働省)
BMI (kg/m²): 25以上

肥満者 男性 29.5 %
女性 19.2 %

肥満: 体重のみならず、体脂肪の過剰な蓄積
内臓脂肪型肥満
皮下脂肪型肥満

抗肥満薬の現状と問題点

医療用抗肥満薬

サノレックス 食欲を抑制／厚生労働省認可
摂食中枢に効果：マジンドール

2、2.5ヶ月で耐性

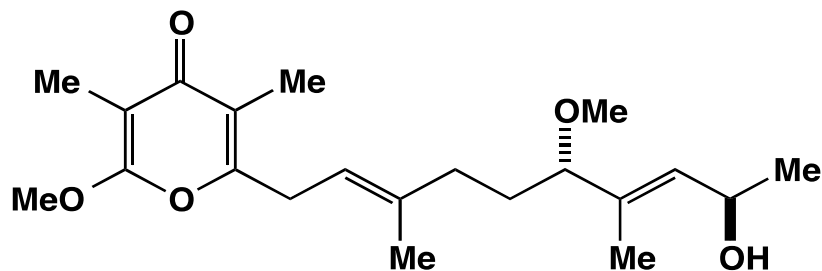
便秘、抑うつ、不眠など

ゼニカル 脂肪の吸収抑制／FDA認可
脂肪分解酵素リパーゼの阻害

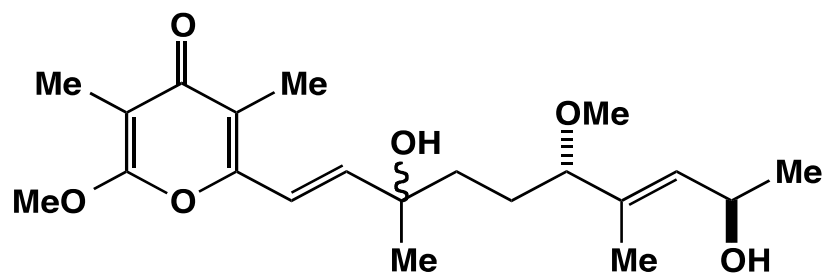
:オルリドール

下痢、便失禁、脂肪便

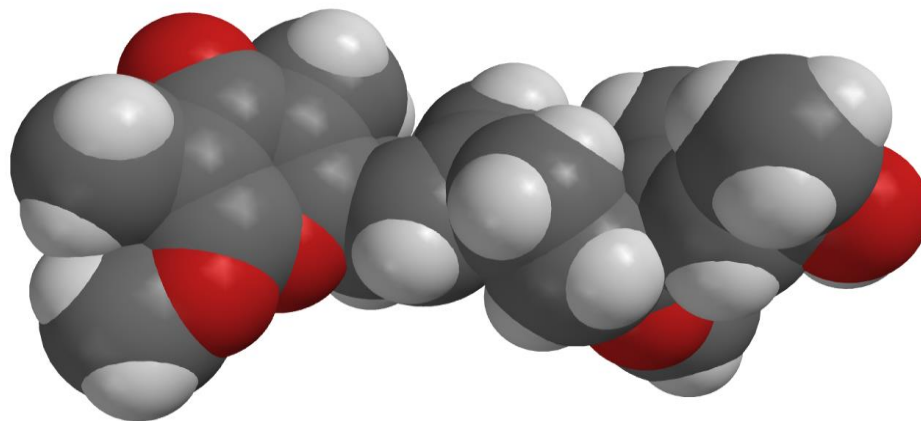
Yoshinone類の化学構造



yoshinone A



Yoshinones B₁, B₂



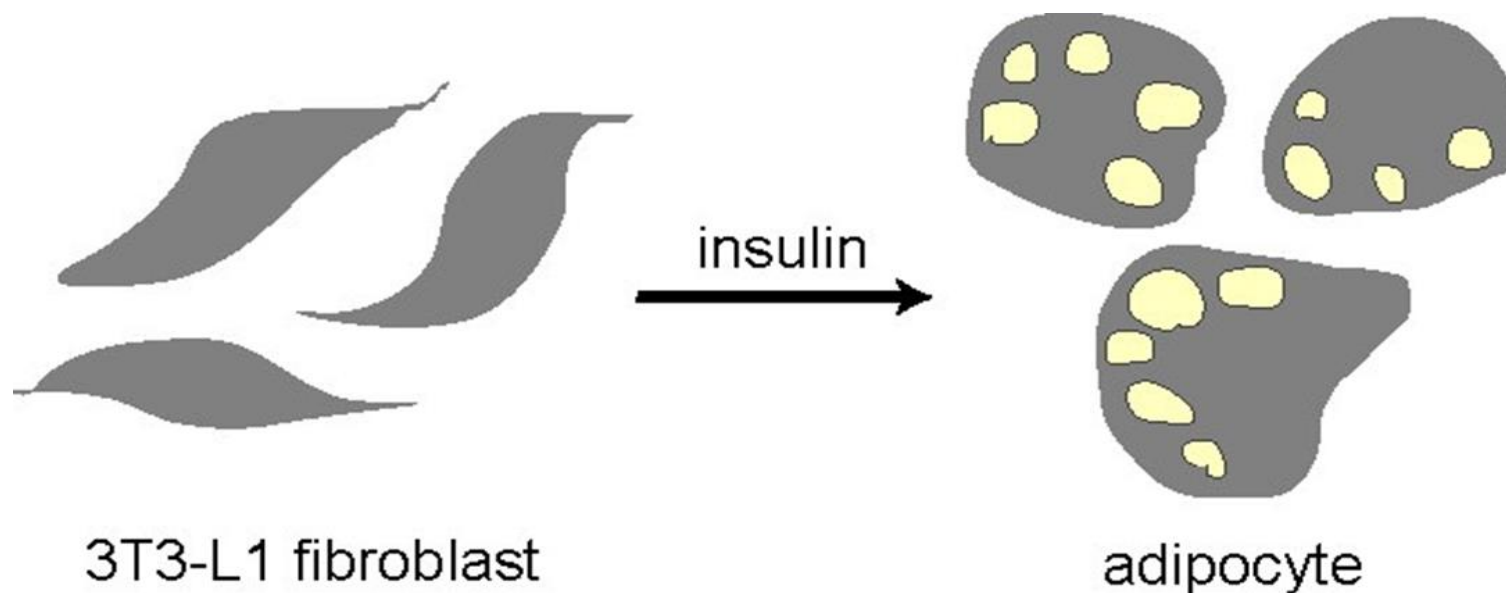
Leptolyngbya sp.

石垣島の藍藻類

新規抗肥満薬リードの特徴と従来医薬との比較

- ①従来抗肥満薬とは異なる機構で働く。
- ②副作用のない抗肥満薬として期待できる。
- ③大量合成の道を開いた。

生物活性試験法



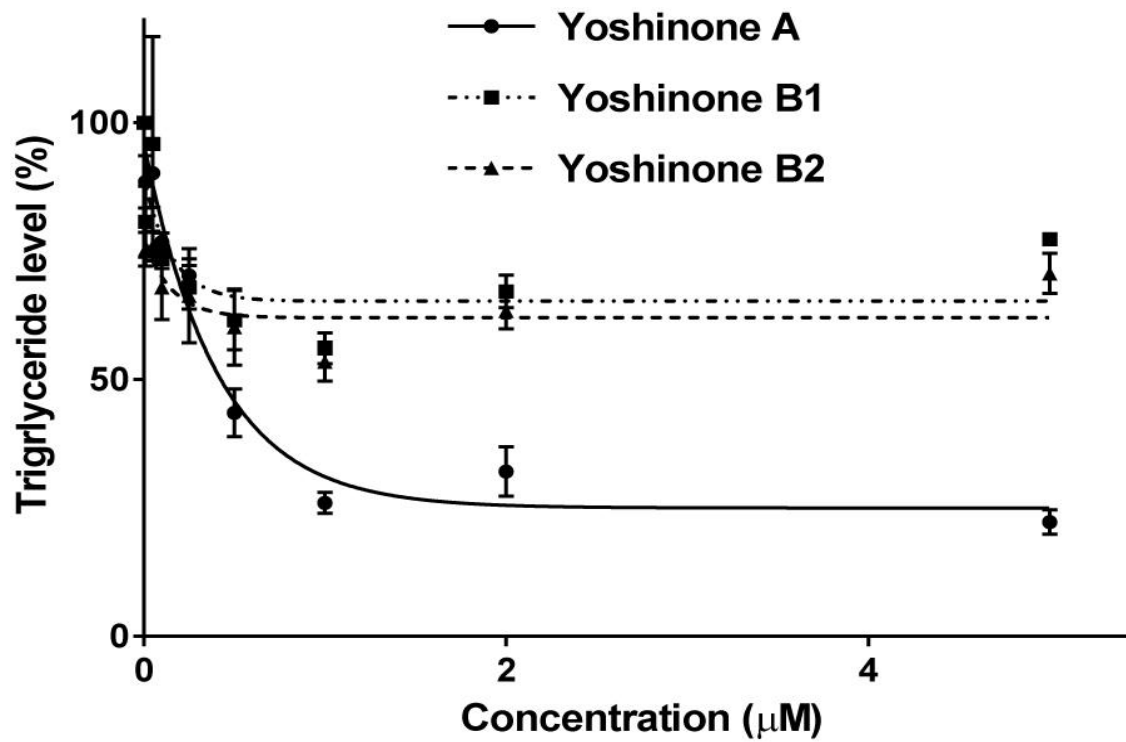
3T3-L1 fibroblast

adipocyte

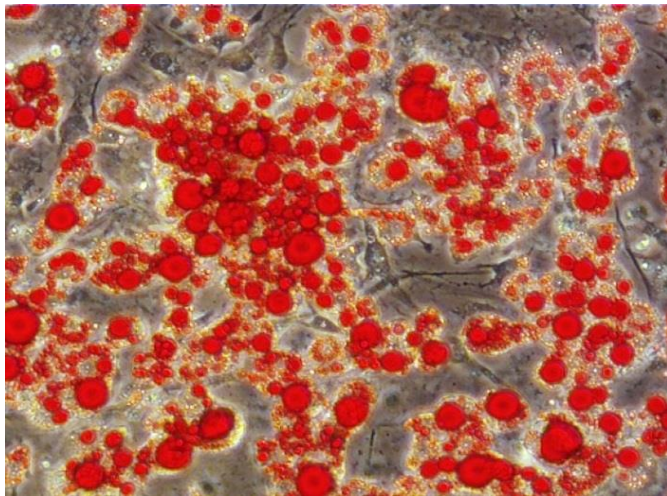
マウス線維芽細胞

白色脂肪細胞

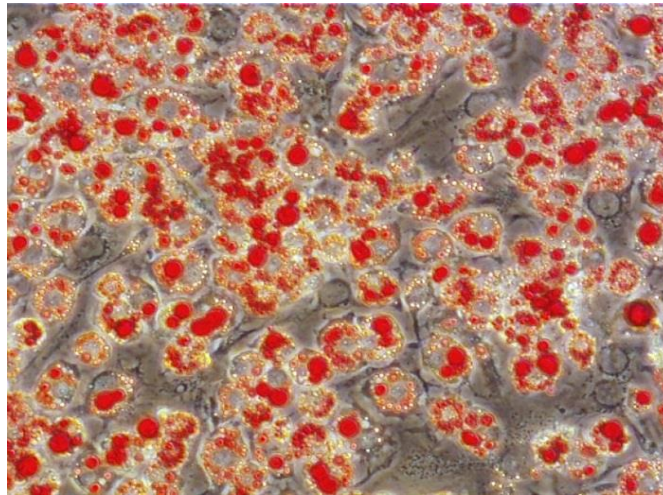
3T3-L1細胞に対する脂肪細胞分化阻害試験



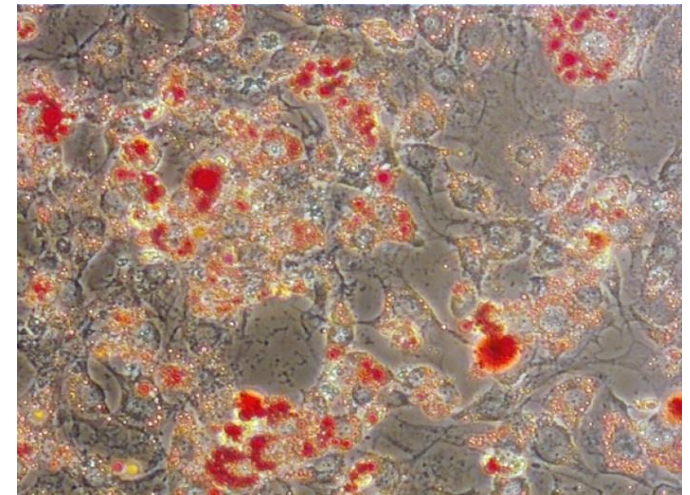
完全に分化した3T3-L1脂肪細胞に対するヨシノンの効果



DMSO



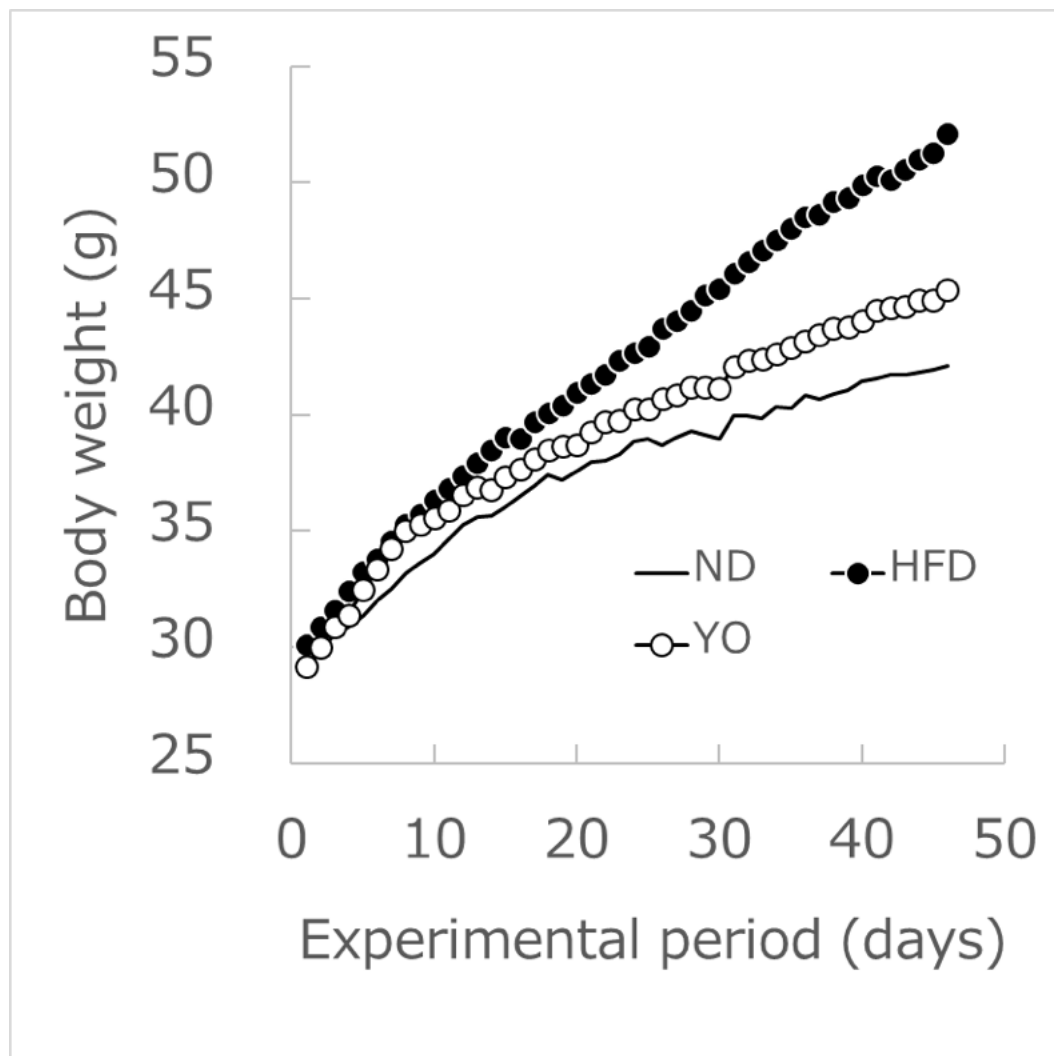
10 nM



100 nM

TBS 「夢の扉」, 2015年1月11日(日)18:30, OA

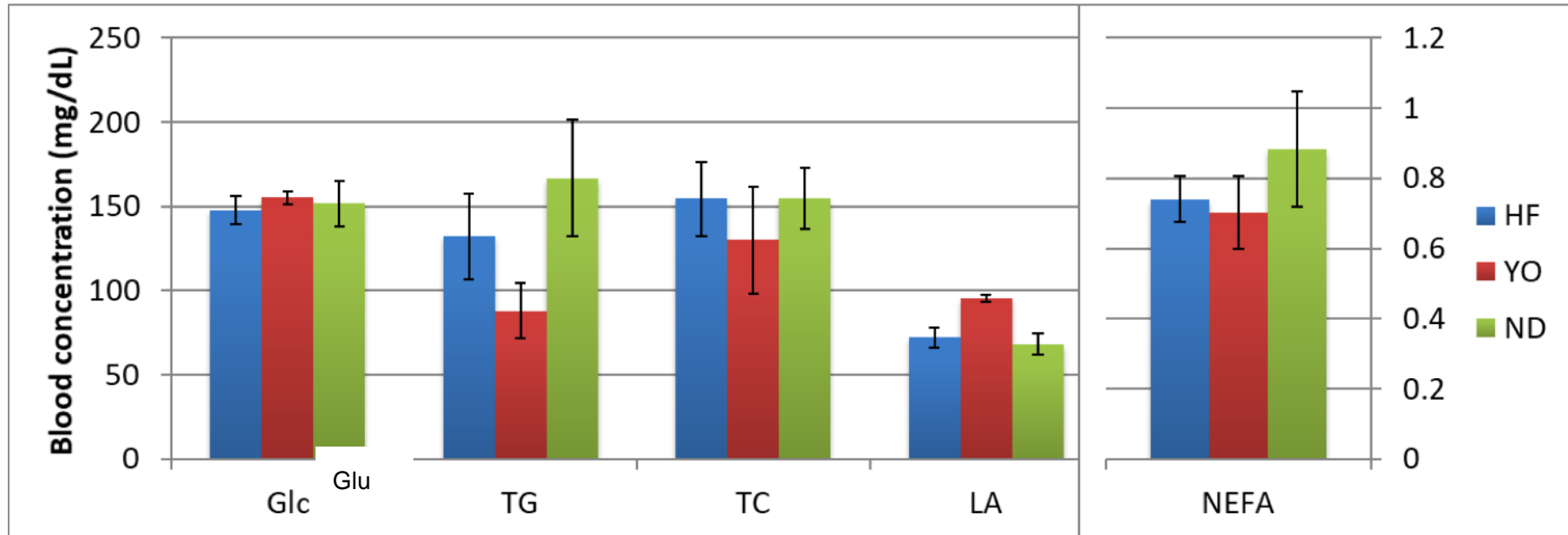
ヨシノン Aの肥満マウスに対する抗肥満効果



ND: Normal Diet
HFD: High Fat Diet
YO: HFD + yoshinone A

(5 mg/kg/day)

血液中の各代謝産物の濃度



Glu: glucose

TG: triglyceride

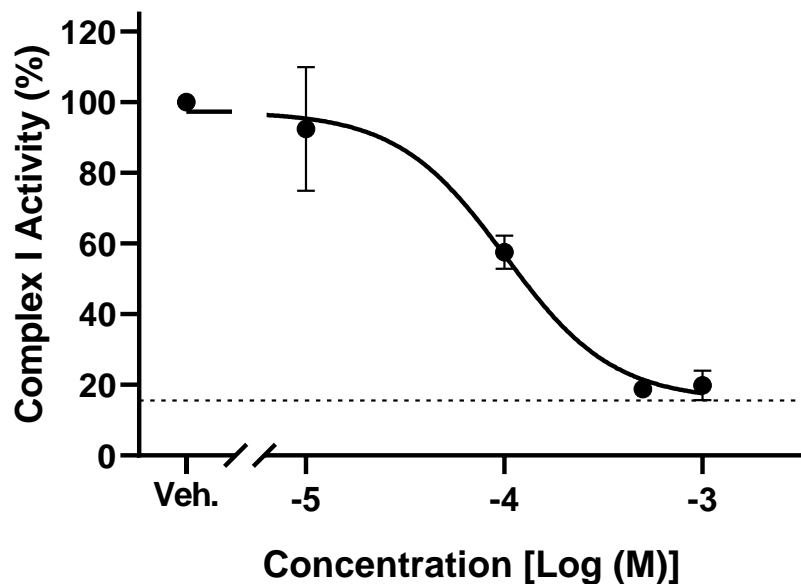
TC: total cholesterol

LA: lactic acid

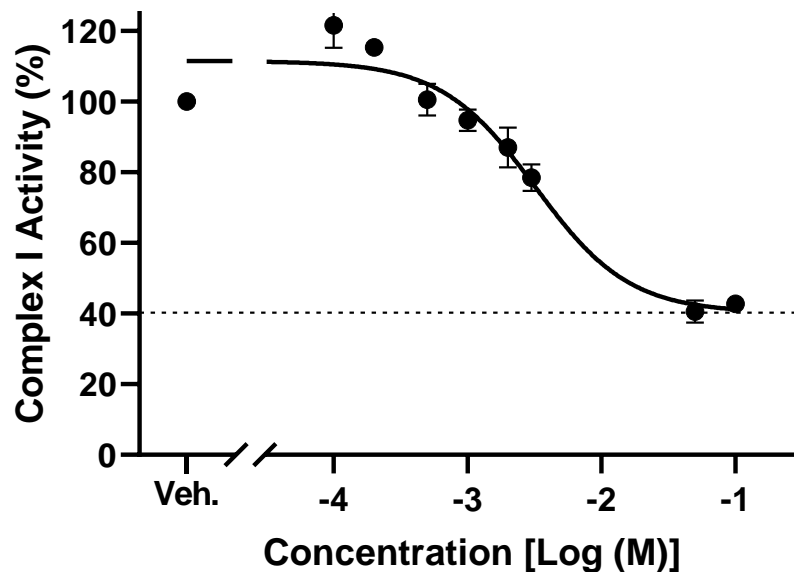
NEFA: non-esterified fatty acid (free fatty acid)

ヨシノン Aの複合体Iへの作用

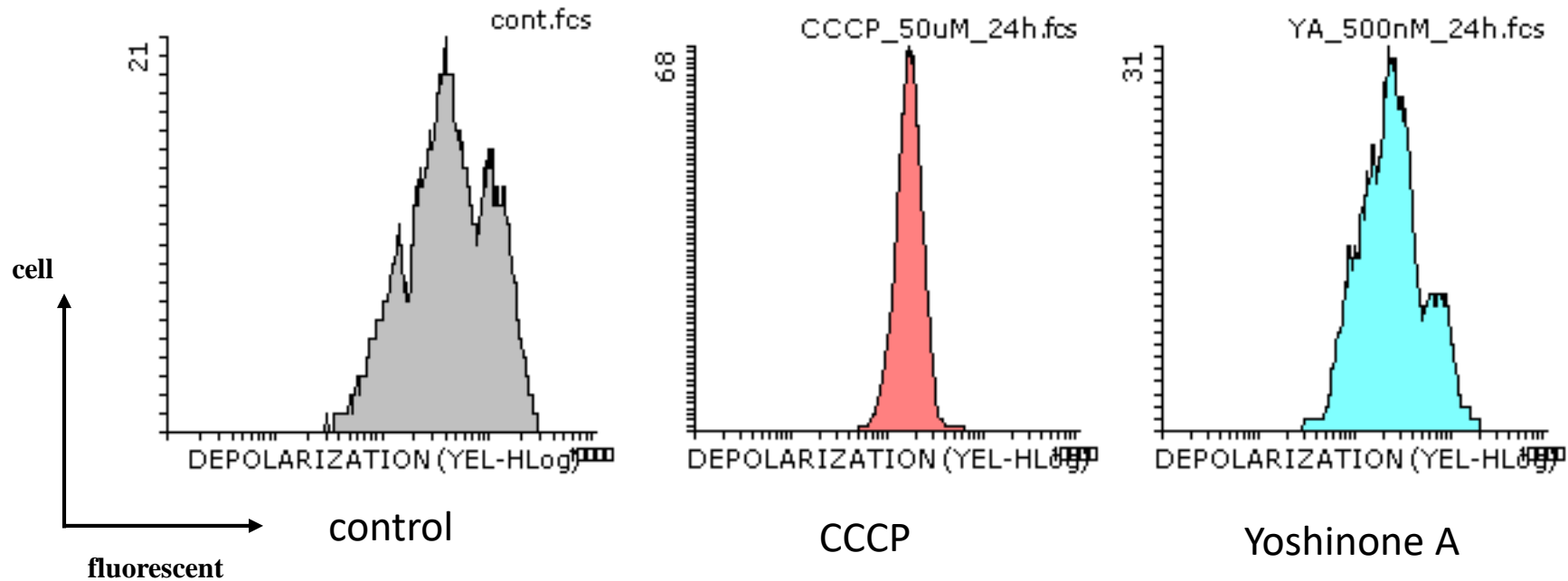
Rotenone



Yoshinone A



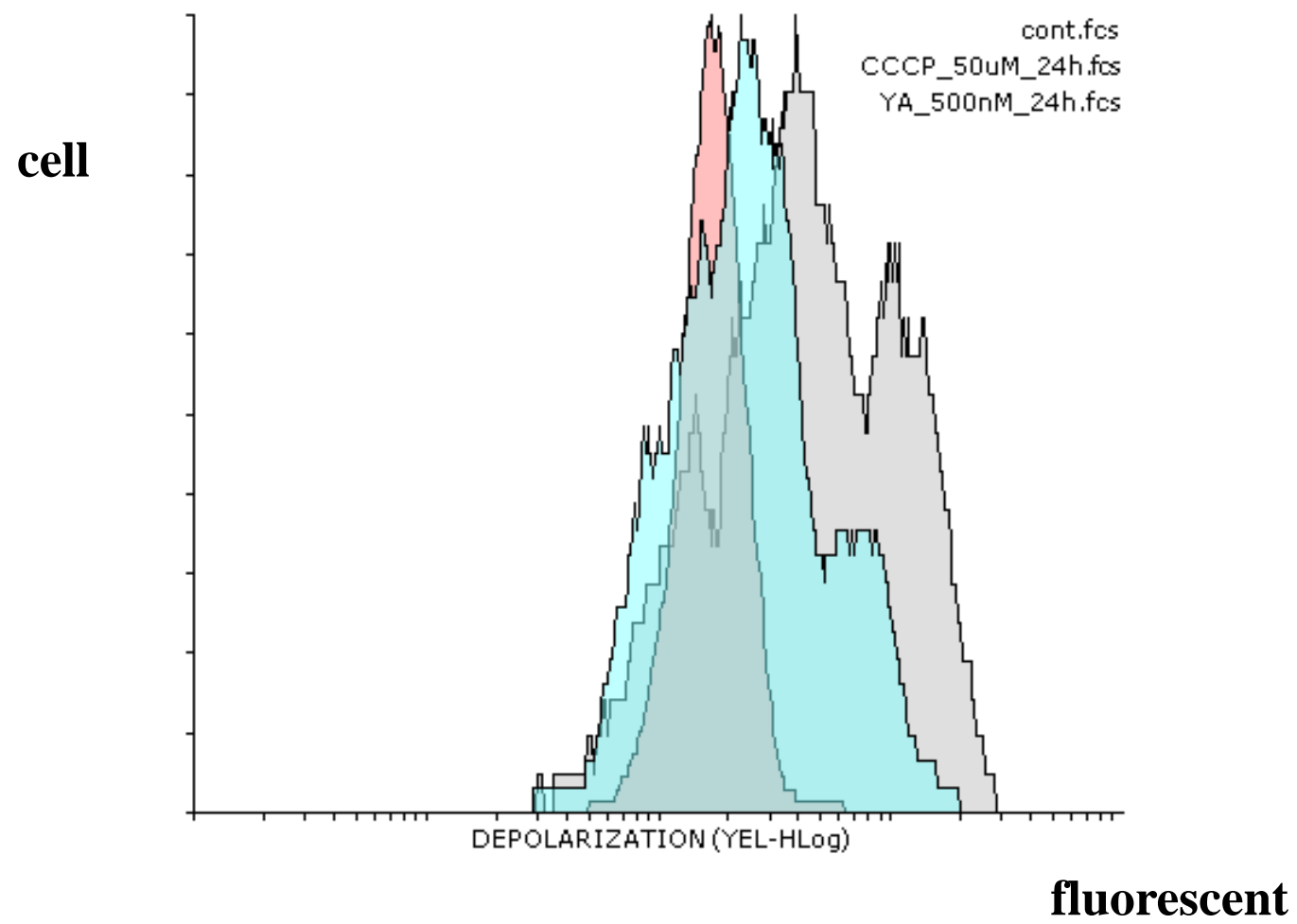
フローサイトメータで測定したミトコンドリア膜電位(1)



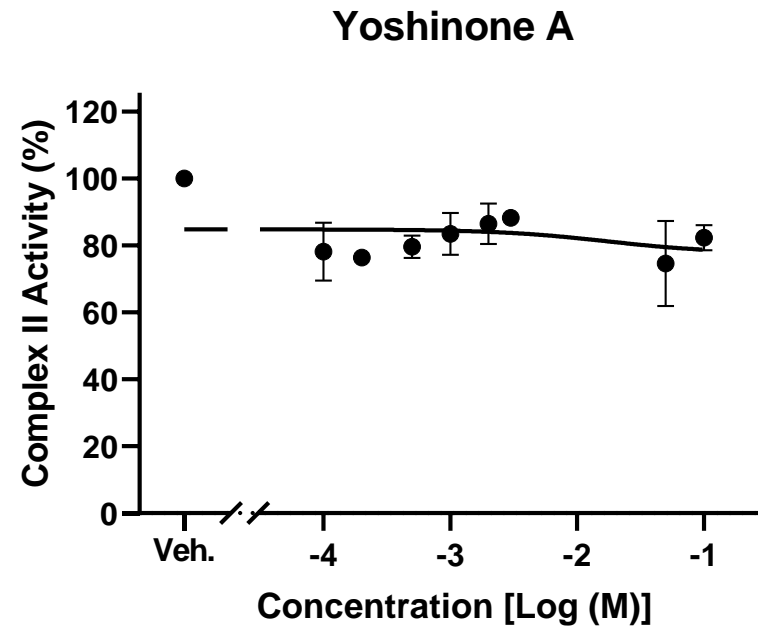
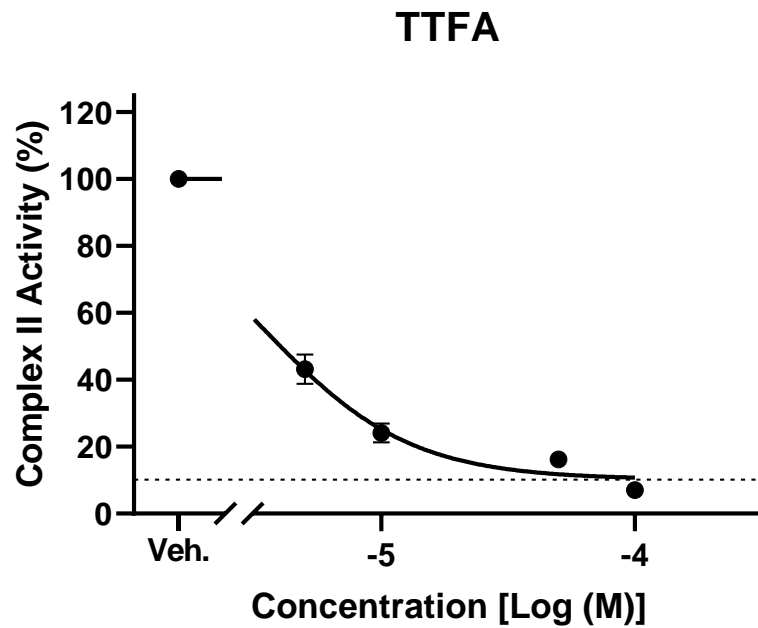
(CCCP: Carbonyl cyanide *m*-chlorophenyl hydrazine, uncoupler)

Mitochondrial membrane potential was measured using membrane potential-dependent fluorescent dye.

フローサイトメータで測定したミトコンドリア膜電位(2)



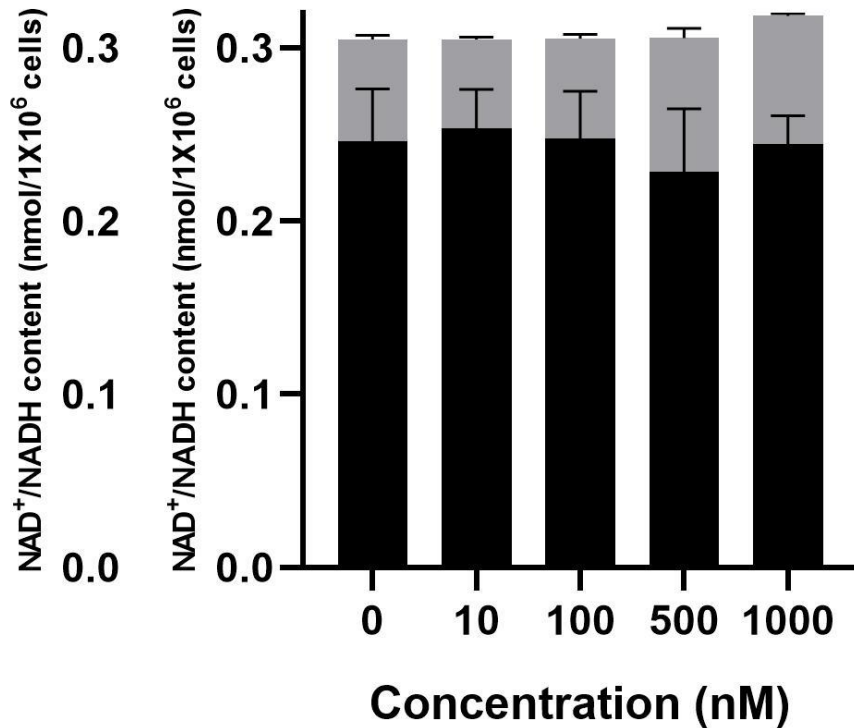
ヨシノンAの複合体IIへの作用



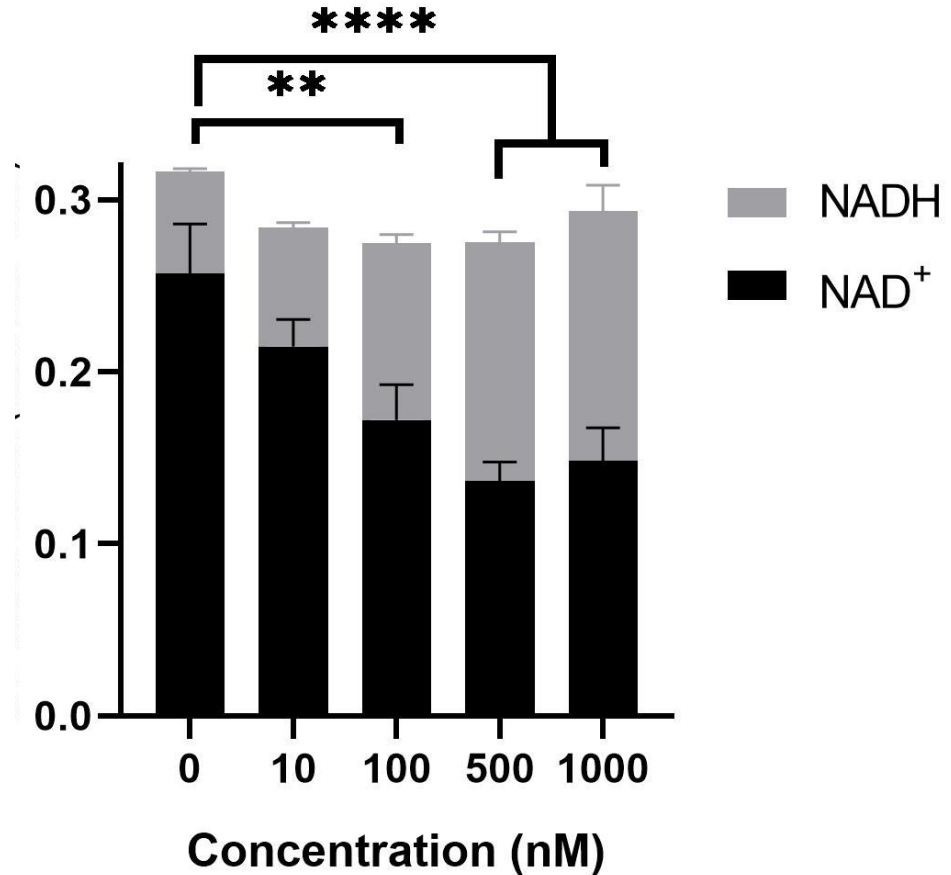
TTFA: 2-Thenoyltrifluoroacetone
Complex II specific inhibitor

ヨシノンAによる細胞内NAD⁺の減少効果

4 hours treatment

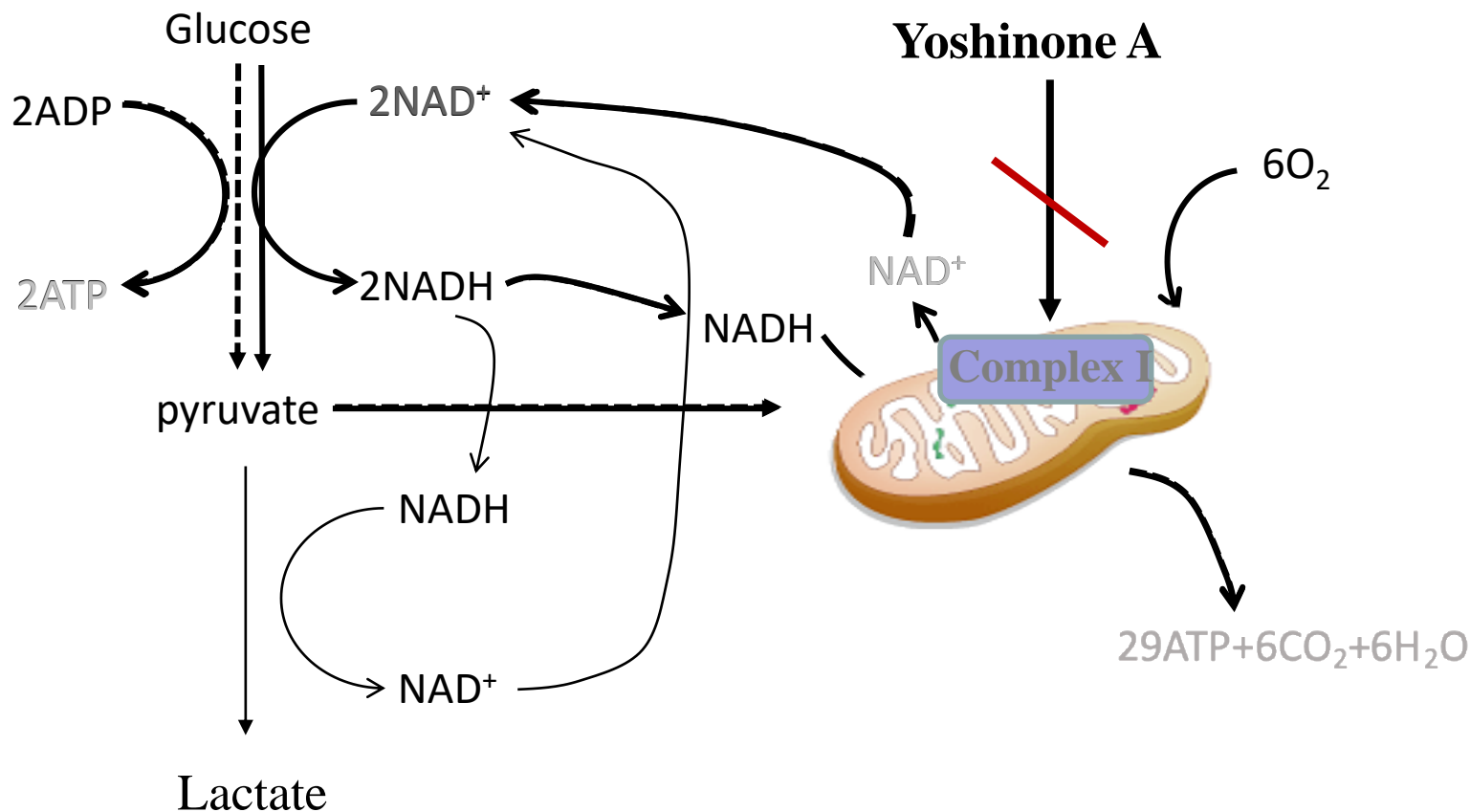


24 hours treatment



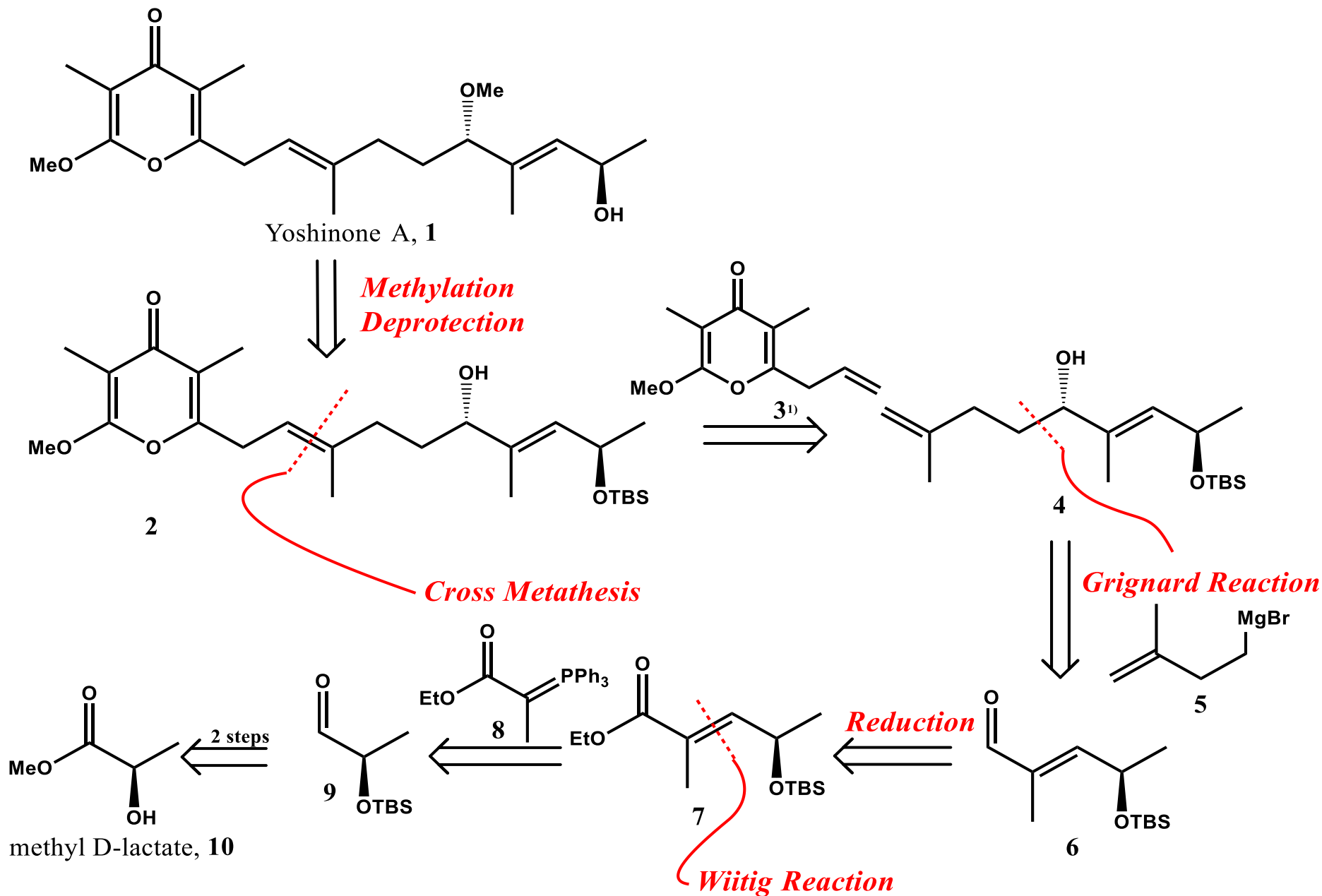
(NADH; **:p=0.0091, ****: P<0.0001)

ヨシノンAのミトコンドリア作用機構の提案



細胞内の酸性度の異常な上昇を抑えるため、エネルギー再生産としての脂質の利用量が増大

ヨシノンAのグラムスケール合成


 1) M. De Paolis, H. Rosso, M. Henrot, C. Prandi, F. Herouville, J. Maddaluno, *Chem. Eur. J.* **16**, 11229 (2010)

現在の共同研究

- 大型動物での抗肥満活性の確認（肥満ラット）
— 東京海洋大との共同研究（特に内臓肥満との関係）
- 作用機序の解明— 佐賀大学との共同研究

想定される用途

- 従来の抗肥満薬とは異なる機構で働き、副作用の少ない抗肥満薬。
- 動物に対する抗肥満薬。
- 脂肪分解に関係する機能的タンパク質の発見ができる。
- 新しい作用機序の解明で、新生物機能の発見ができる。

実用化に向けた課題

- 動物実験でのさらなる検証
- 活性発現機序の解明
- 大量合成での不純物の解析
- 投与方法の改良

企業への期待

実施化に向けての共同開発

- ・動物実験の実施
- ・製剤検討
- ・体内動態の解析
- ・ヨシノンAの毒性試験
- ・ヨシノンAの催奇形性実験
- ・大量合成

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：抗肥満薬
- 特許番号：特許第6292619
- 出願人：神奈川県
- 発明者：上村大輔、川添嘉徳、丸範人、山本啓太

お問い合わせ先

神奈川大学 産官学連携推進課

TEL 045-481-5661 (内4818)

FAX 045-481-6077

e-mail sakangaku-renkei@kanagawa-u.ac.jp