

脂肪肝を治療する新規標的分子と その阻害剤の新規スクリーニング 方法

東京工業大学 科学技術創成研究院
特任准教授 新谷 隆史

2022年11月15日

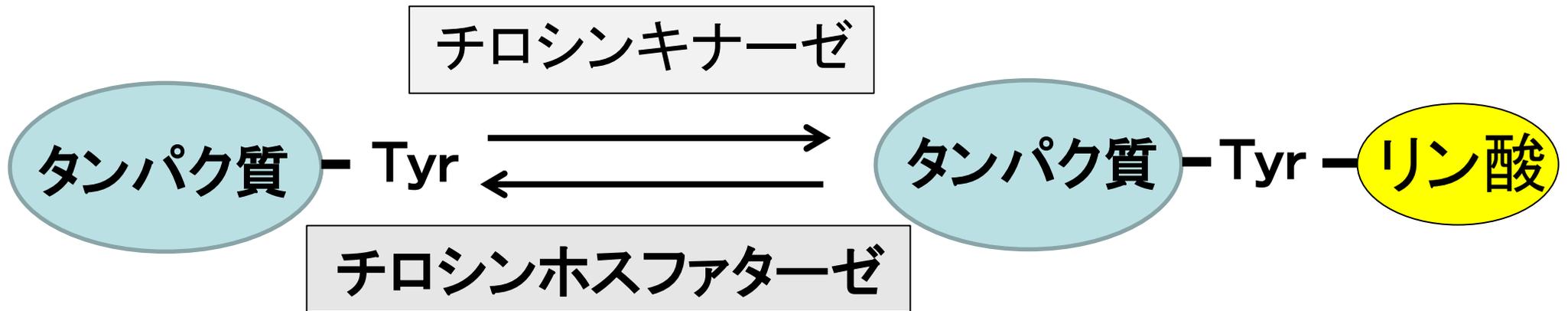
新技術の特徴

- NAFLD(非アルコール性脂肪性肝疾患)等の発症に関与するプロテインチロシンホスファターゼを明らかにした。
- 本分子の阻害剤を肥満状態のマウスに投与すると、脂肪肝、脂質異常、高血糖等が改善される。
- 本分子の阻害剤をスクリーニングする系が確立している。

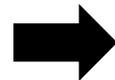
新技術の概要

プロテインチロシンホスファターゼの阻害剤を肥満状態のマウスに投与すると、脂肪肝の改善、血中脂質量の減少、耐糖能の改善、炎症反応の低下などが見られた。この結果から、本分子の阻害剤は、NAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）、脂質異常症、II型糖尿病、動脈硬化症等に対する新規の治療薬として有望であることが示唆された。

タンパク質のチロシンリン酸化の制御

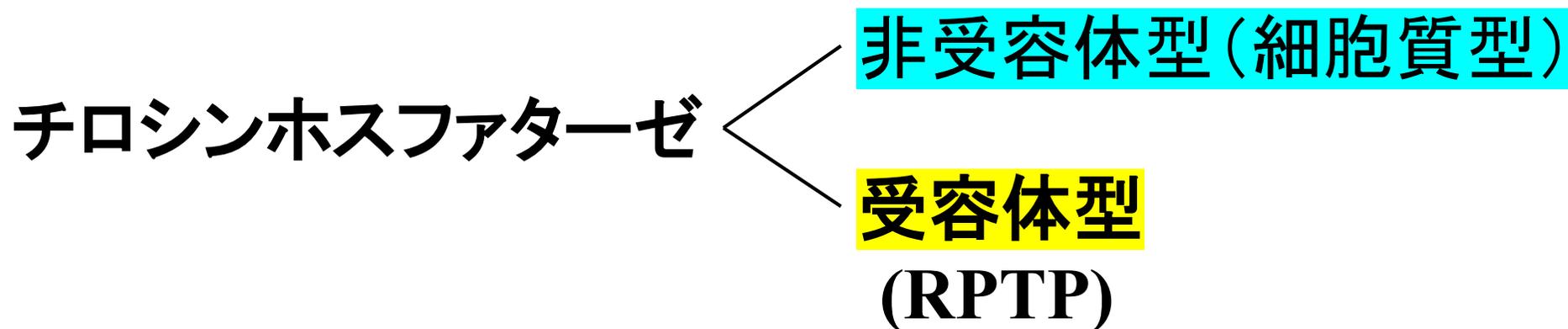


チロシンリン酸化
バランスの破たん



がん、糖尿病、免疫異常、
神経疾患などの原因

チロシンキナーゼと チロシンキナーゼの分類



受容体型チロシンホスファターゼの分類

Subfamily:

R1/R6

R2B

R2A

R4

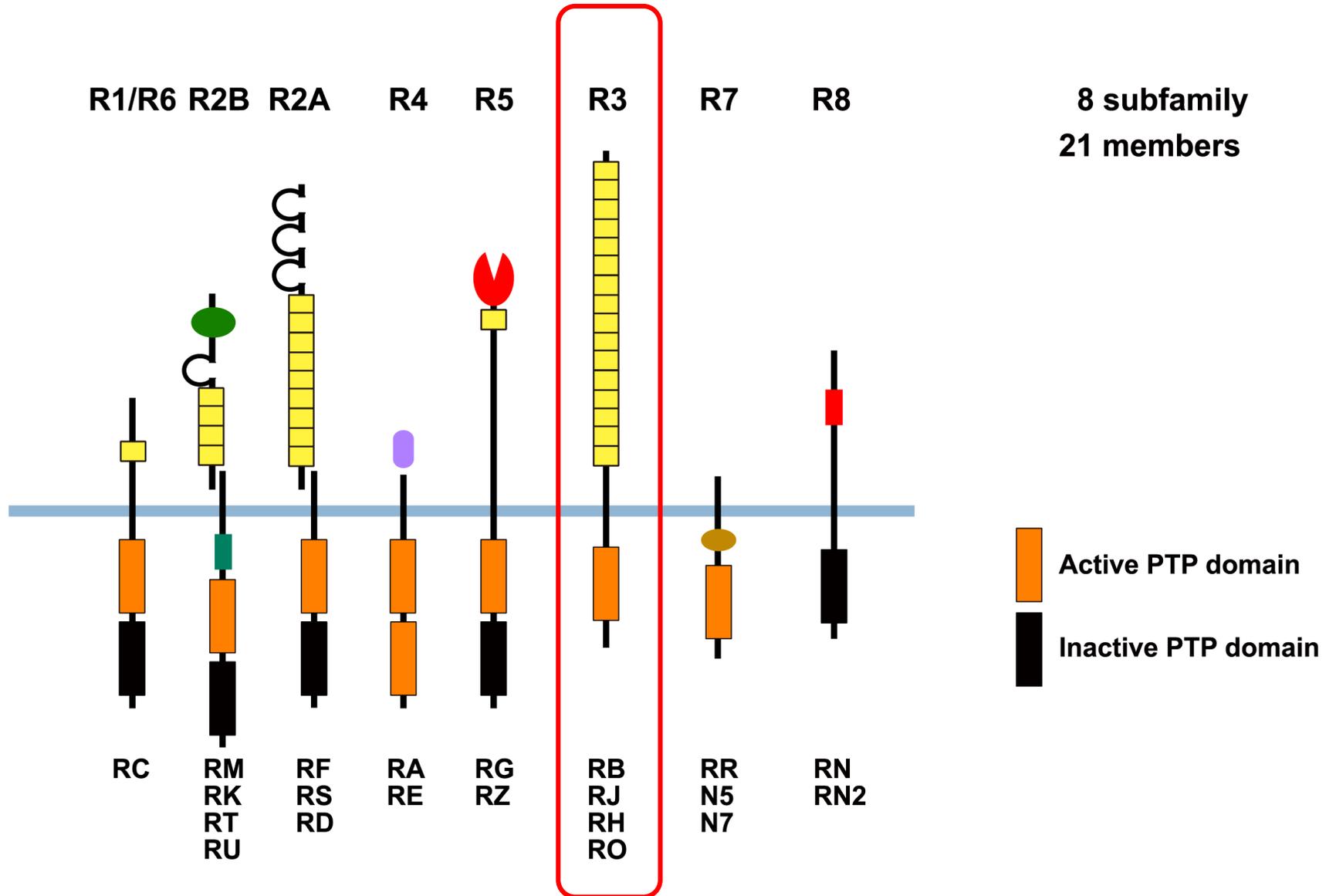
R5

R3

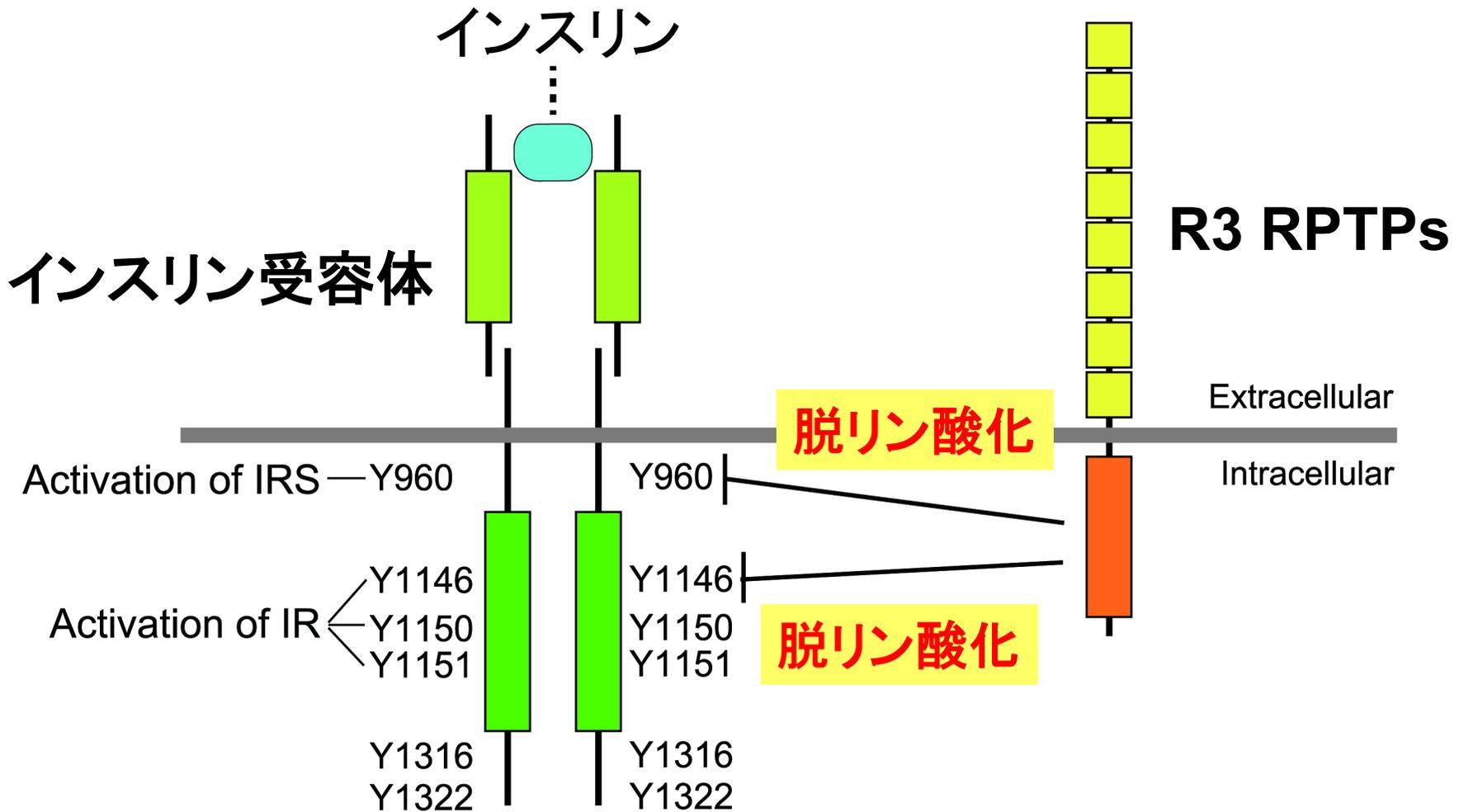
R7

R8

8 subfamily
21 members



R3 RPTPsはインスリン受容体を脱リン酸化する



R3 RPTPsの発現部位

PTPRB: 血管内皮

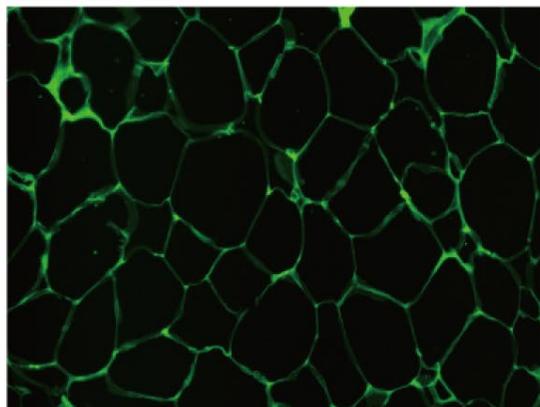
PTPRH: 小腸上皮

PTPRJ: 生体内に広く分布

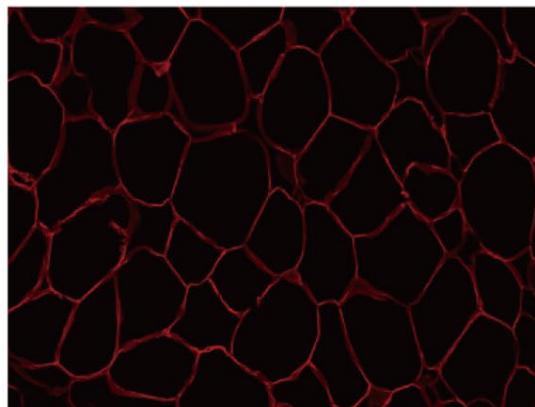
PTPRO: 脳、腎臓、脂肪組織

PTPROの脂肪組織における分布

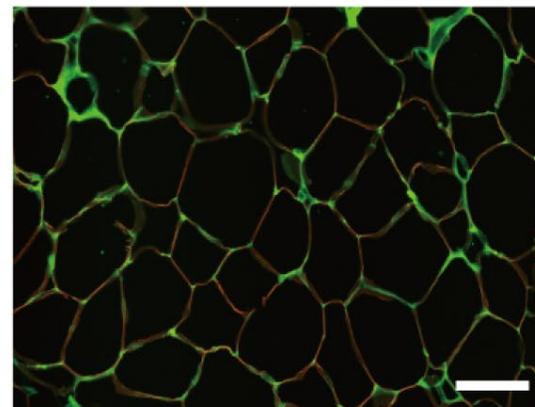
PTPRO



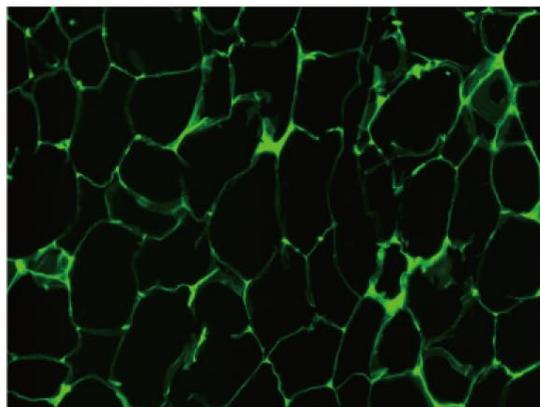
脂肪細胞



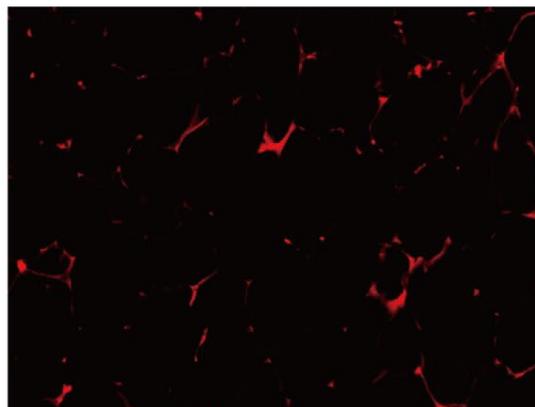
重ね合わせ



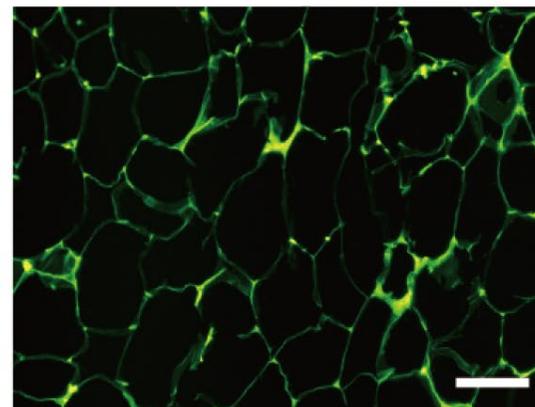
PTPRO



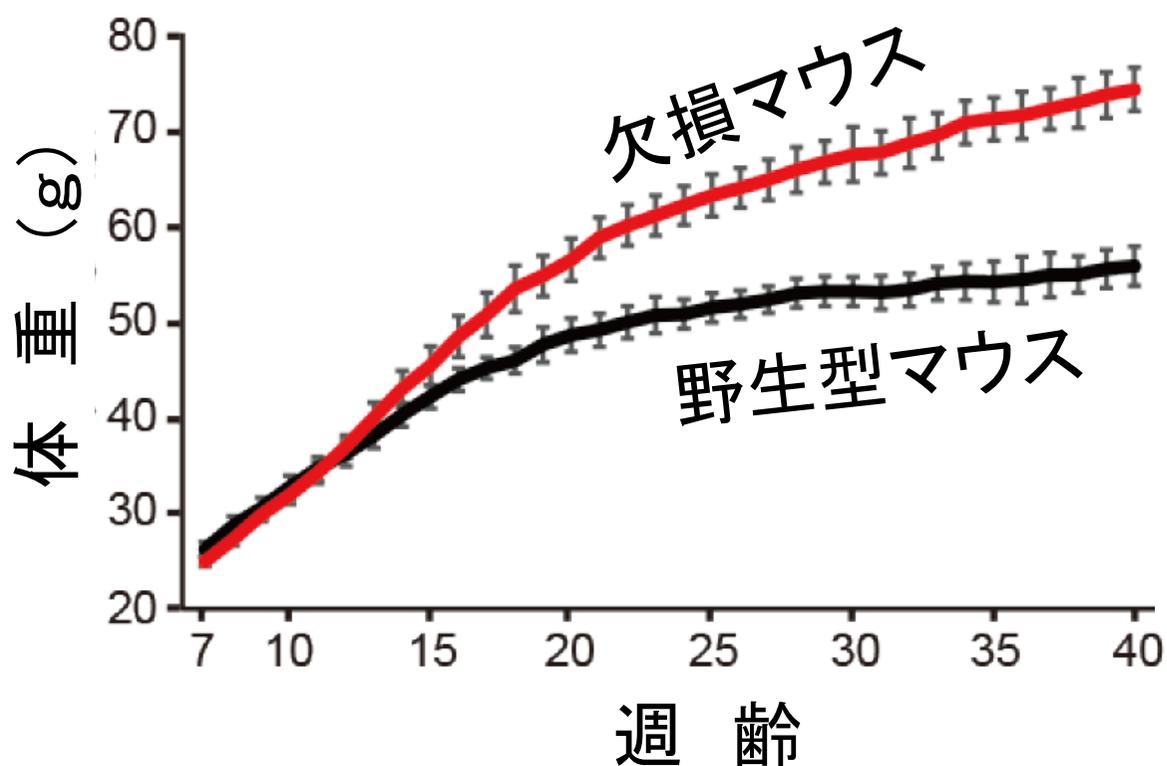
マクロファージ



重ね合わせ



高脂肪食飼育下のPTPRO欠損マウス



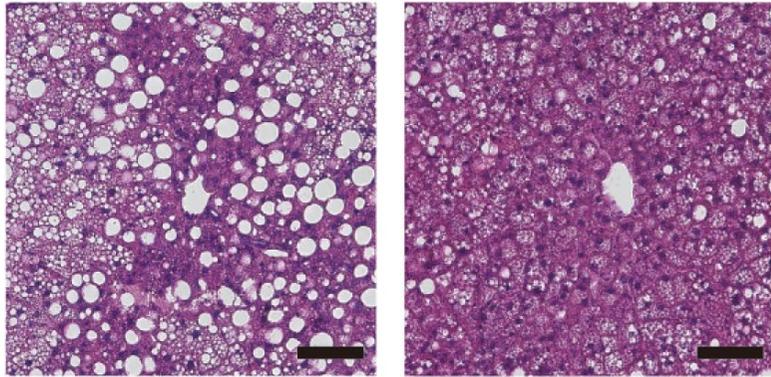
野生型マウス



欠損マウス

PTPRO欠損マウスでは脂肪肝が生じない

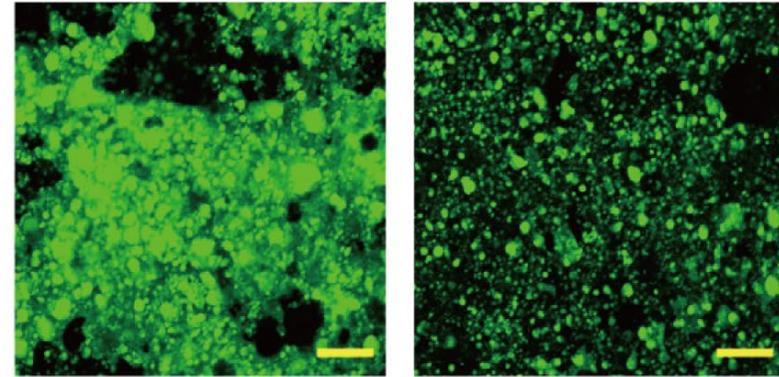
HE染色



WT

Ptpro-KO

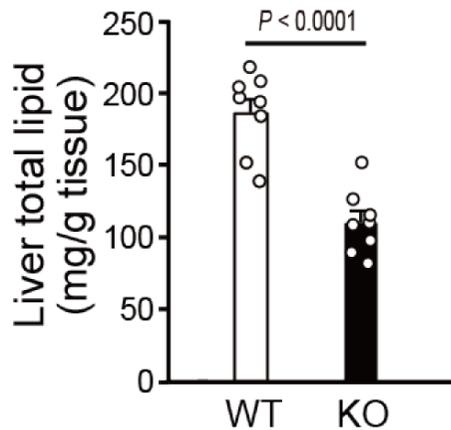
Bodipy染色



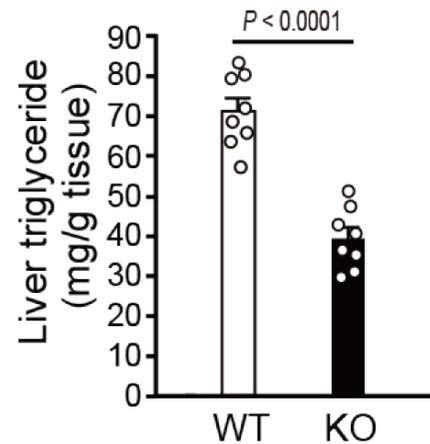
WT

Ptpro-KO

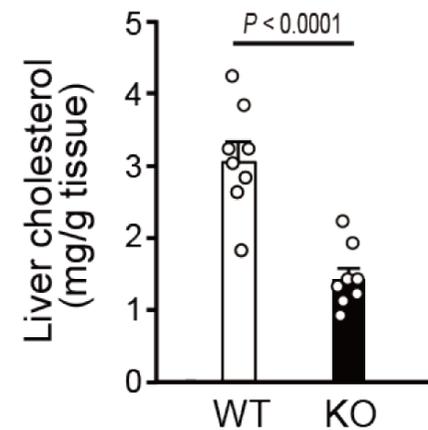
肝臓総脂質量



トリグリセリド

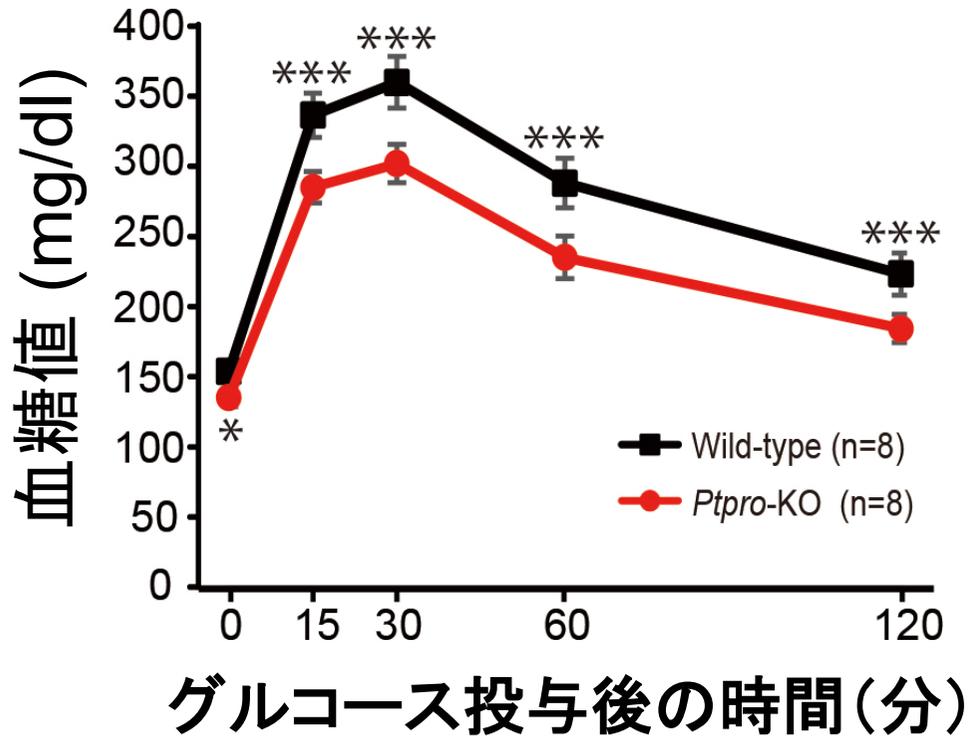


コレステロール

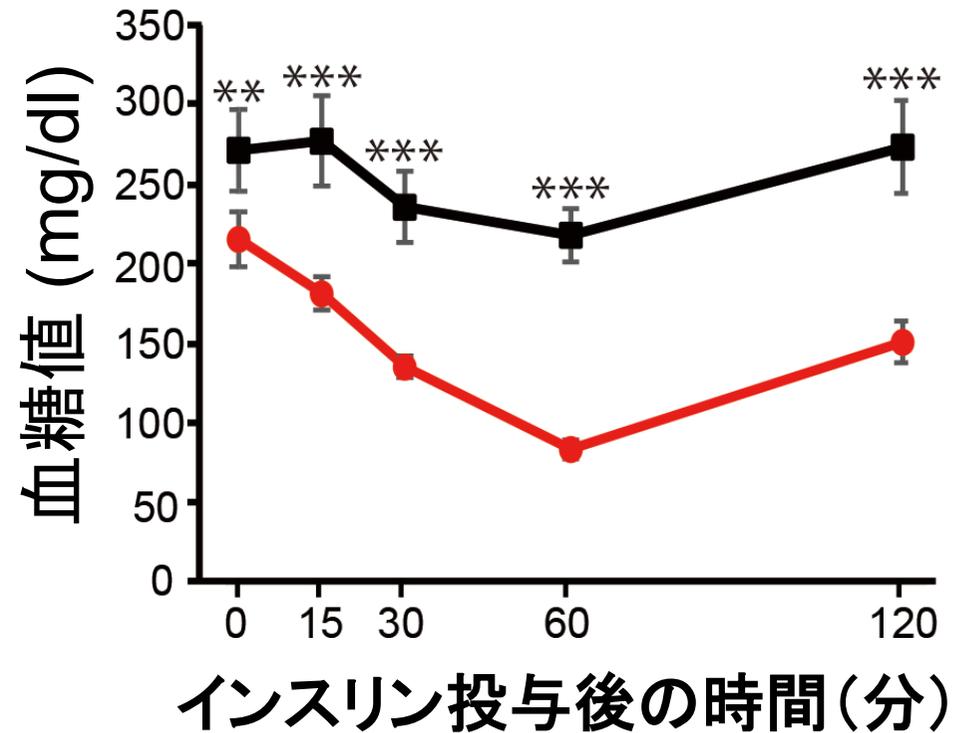


PTPRO欠損マウスでは 血糖値の制御能が亢進している

グルコース耐性テスト



インスリン耐性テスト

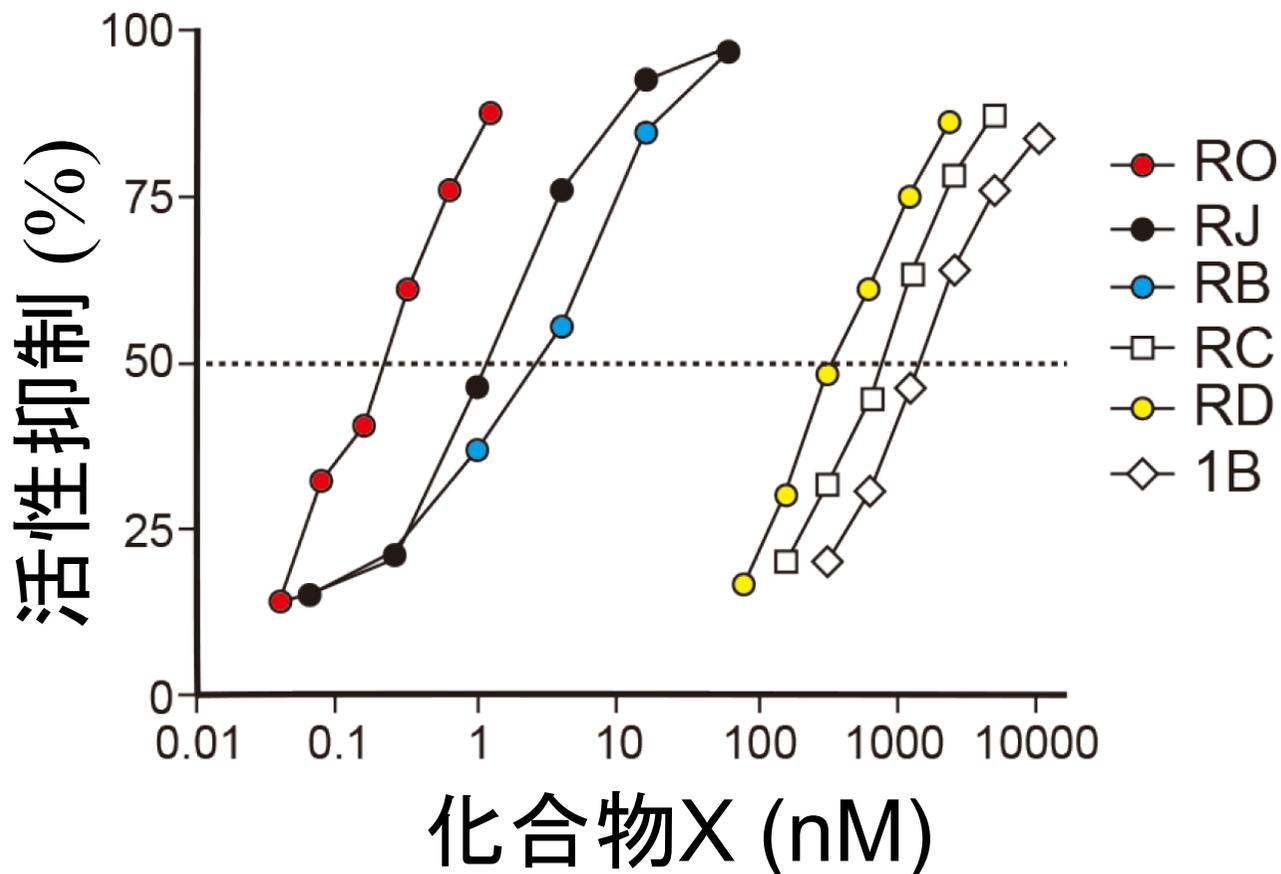


高脂肪食飼育下のPTPRO欠損マウスの形質のまとめ

- 脂肪肝の改善
- 耐糖能の改善
- インスリン感受性の改善
- 血中脂質量の減少
- 脂肪組織の拡大と炎症反応の低下

PTPROは脂肪肝等を治療するための新規標的分子となるか？

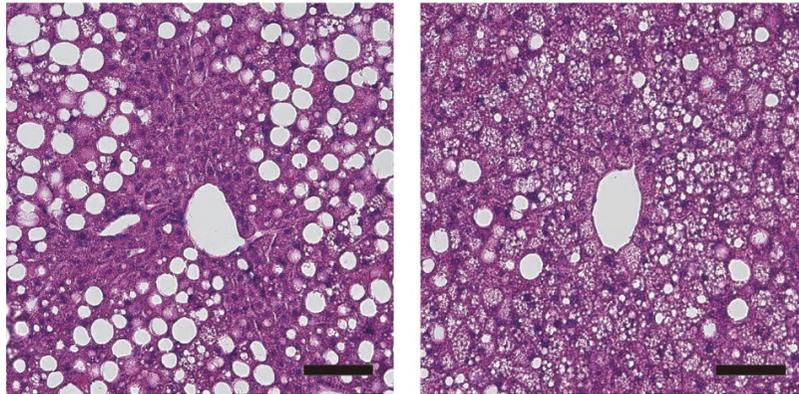
化合物XはPTPROの活性を強く抑制する



肥満モデルの*ob/ob*マウスに1カ月間投与

化合物Xの投与によって脂肪肝が改善する

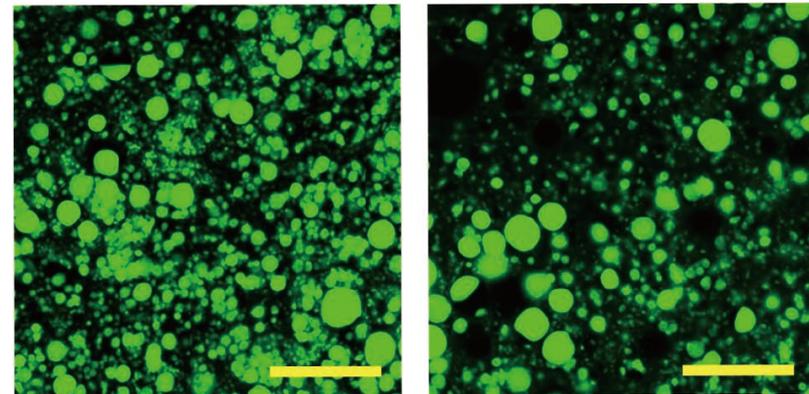
HE染色



Vehicle

Compound X

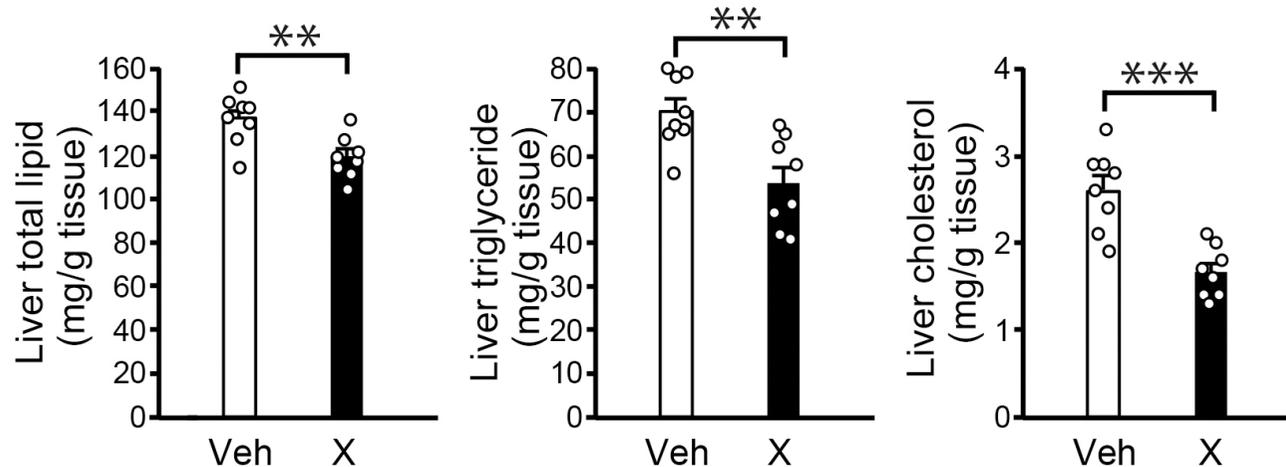
Bodipy染色



Vehicle

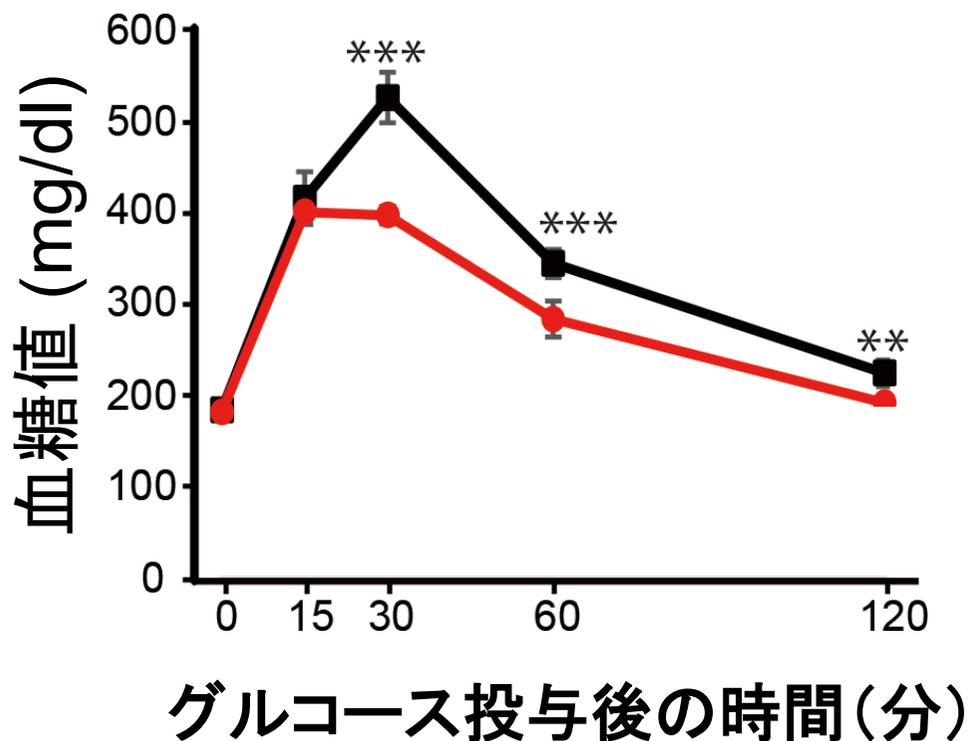
Compound X

肝臓総脂質量 トリグリセリド コレステロール

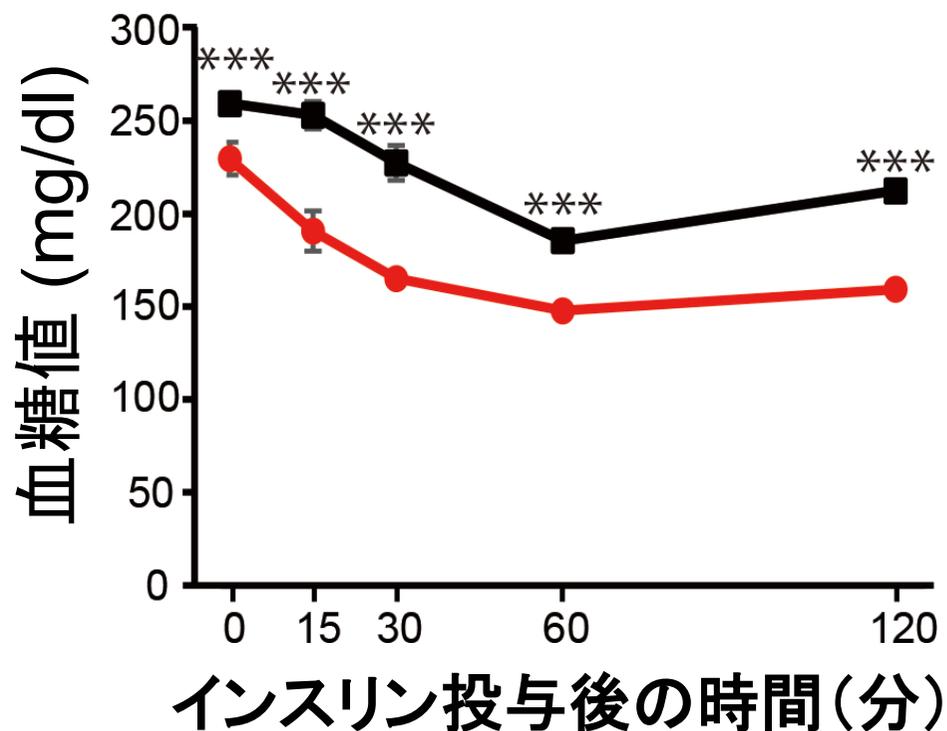


化合物Xを投与によって 血糖値の制御能力が亢進する

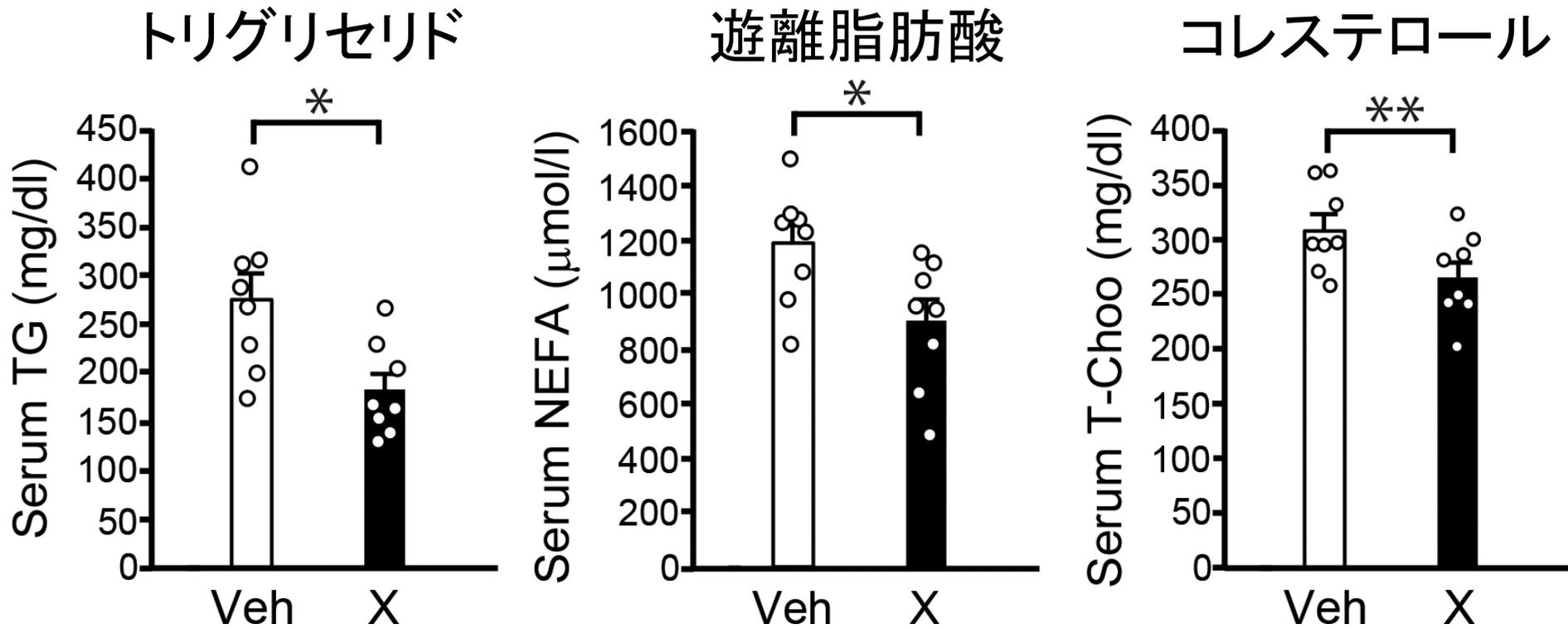
グルコース耐性テスト



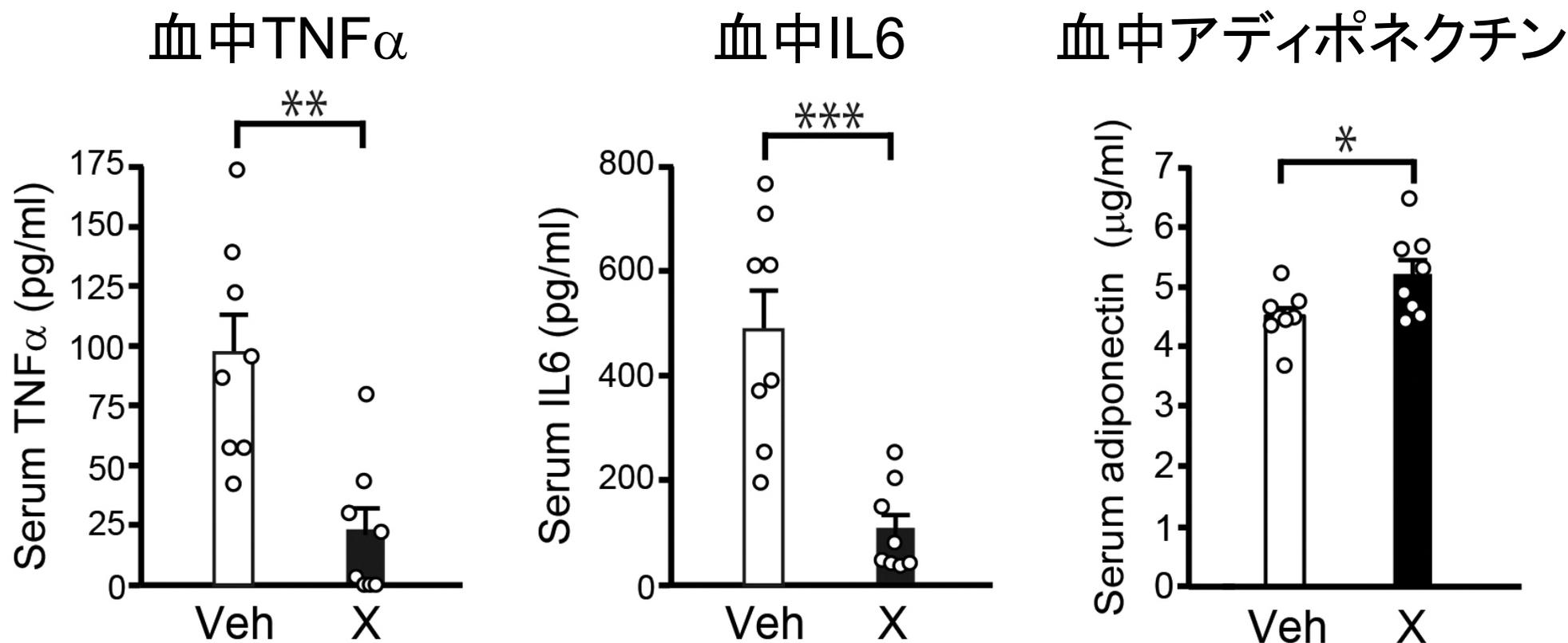
インスリン耐性テスト



化合物Xの投与によって 血中脂質量が減少する

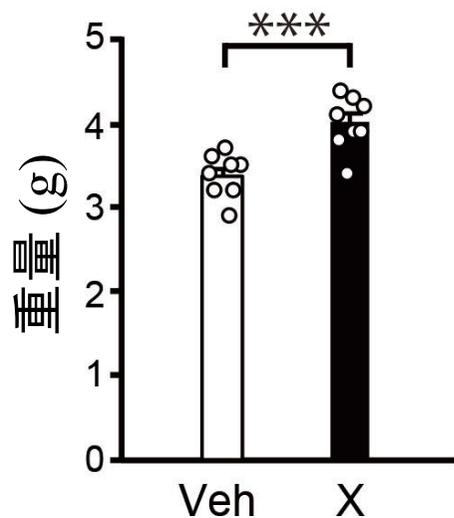


化合物Xの投与によって炎症が改善する

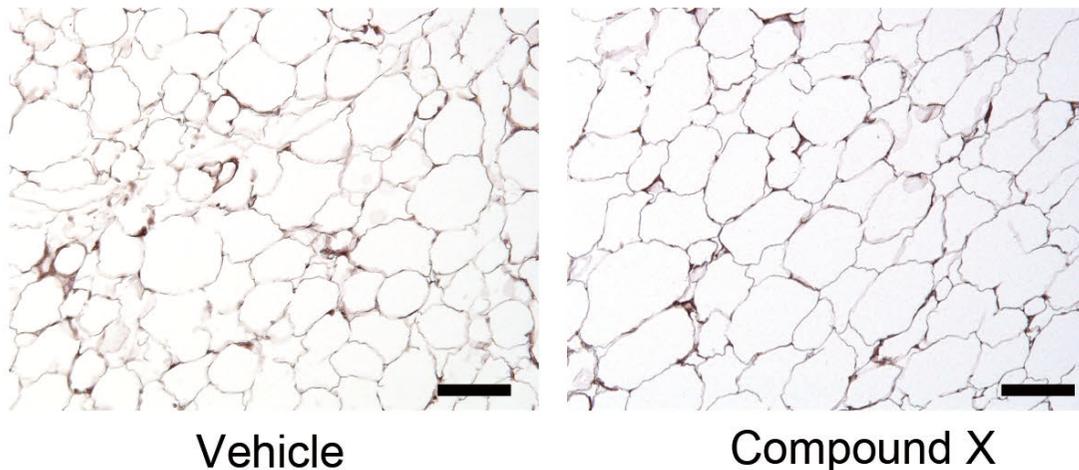


化合物Xの投与によって脂肪肝が改善する

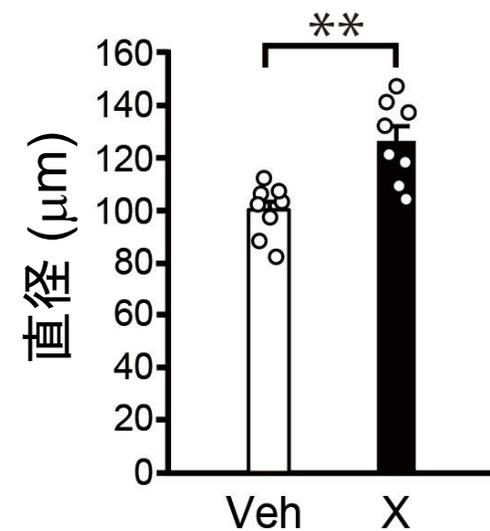
脂肪組織の重量



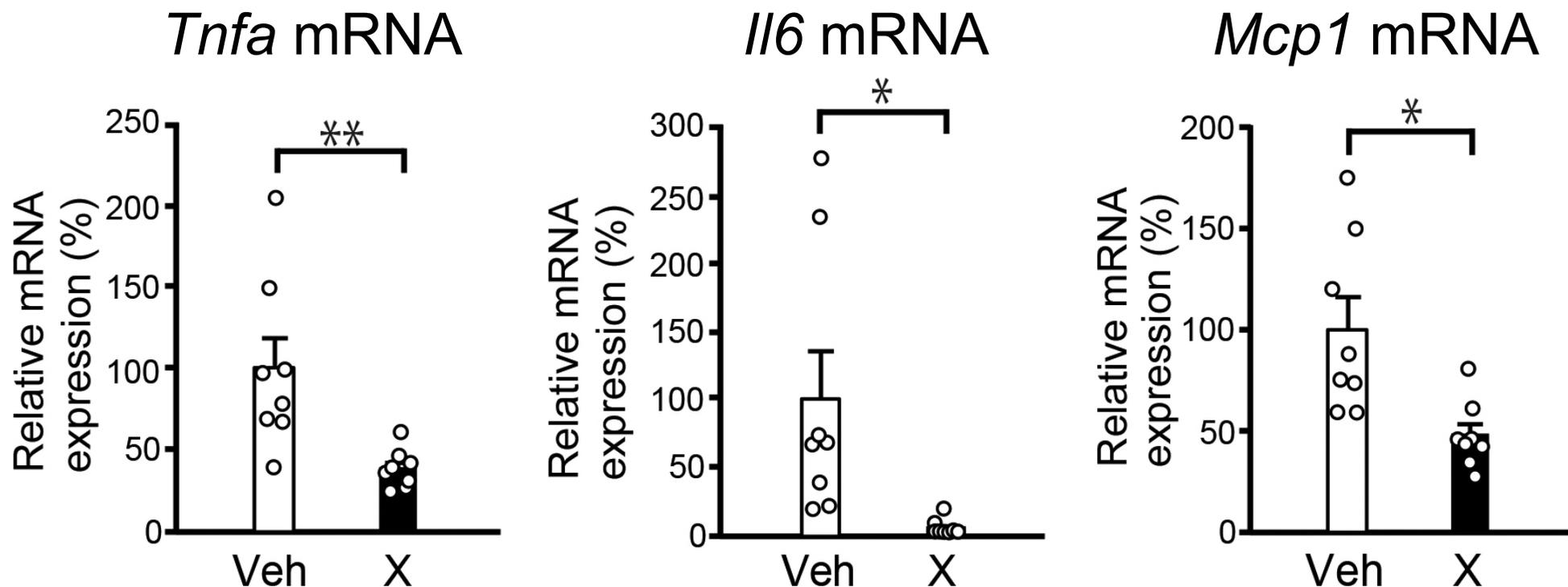
脂肪組織のHE染色



脂肪細胞の直径

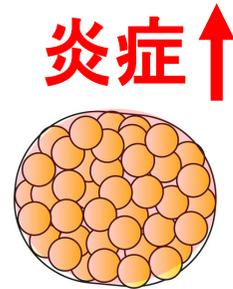


化合物Xの投与によって脂肪組織の 炎症が改善する



実験結果の要約

野生型マウス
対象マウス



食事



脂質



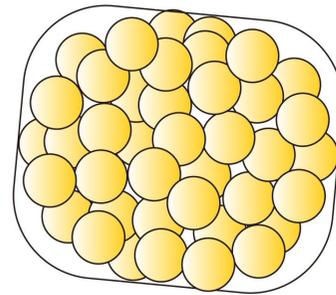
脂肪肝



脂肪組織

肝臓

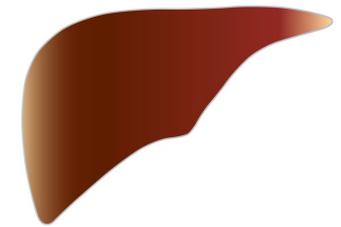
PTPRO欠損マウス
化合物X投与マウス



脂質



食事



従来技術との関係

これまでに、脂肪肝等の発症に関与するいくつかの分子に対する薬剤が開発されてきた。PTPROは新規の分子機構によって、NAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）等の発症に関与することが明らかになった。このホスファターゼを標的とすることで、新しい作用機序を有する薬剤を開発できる可能性がある。

想定される用途

NAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）、
脂質異常症、Ⅱ型糖尿病、動脈硬化症等
を改善する新規薬剤の開発

実用化に向けた課題

- 化合物Xの効果にPTPRO以外のR3 RPTPsの抑制も関与している可能性がある。
- PTPRO欠損マウスに見られた体重増加の機構については不明。

企業への期待

- PTPROを阻害する新規化合物のスクリーニング。
- 得られた新規化合物の薬理効果を明らかにする共同研究。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 脂肪肝治療剤、医薬組成物、
治療方法、及びスクリーニング方法
- 出願番号 : 特願2021-195744
- 出願人 : 東京工業大学
- 発明者 : 新谷隆史、野田昌晴

お問い合わせ先

東京工業大学

研究・産学連携本部

TEL 03-5734-2445

FAX 03-5734-2482

e-mail sangaku@sangaku.titech.ac.jp