

# 海藻由来の新規排卵阻害剤

静岡大学 創造科学技術大学院  
バイオサイエンス専攻

教授 徳元 俊伸

2024年2月8日

- ・本技術の物質は、**プロゲステロン膜受容体の拮抗薬**に関するものである。

従来の避妊薬はステロイド類似化合物なのでステロイドの広範な作用、体内残留性の高さから副作用(出血、吐き気、悪心、乳房の張り、むくみ、体重増加、気分変調、頭痛、肌荒れ、眠気等)が発生するという重大な課題があった。

- ・本技術の物質は、ステロイド膜受容体新規拮抗薬(アンタゴニスト)であり、**非ステロイド性構造物質**であることから副作用の大幅な低減を可能としたものである。また、高度な水溶性物質という大きな特徴を持つ。

- ・発表の概要

- ・背景(メカニズム)

  - ステロイドホルモンの誘発するノンゲノミック反応

  - ノンゲノミック反応の受容体:プロゲスチン膜受容体

  - プロゲスチン膜受容体が介在する生理反応:卵成熟

- ・有効成分

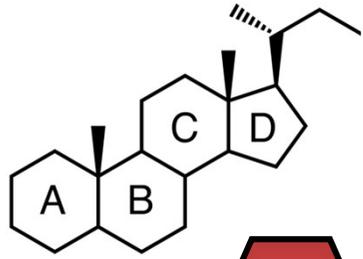
  - 本技術の物質を産生する海藻:ウミウチワ

  - 本技術の物質2-HPAの同定

- ・効果の確認

  - 2-HPAの生理作用の検証

# ステロイドホルモンの新規作用経路： ノンゲノミック反応経路



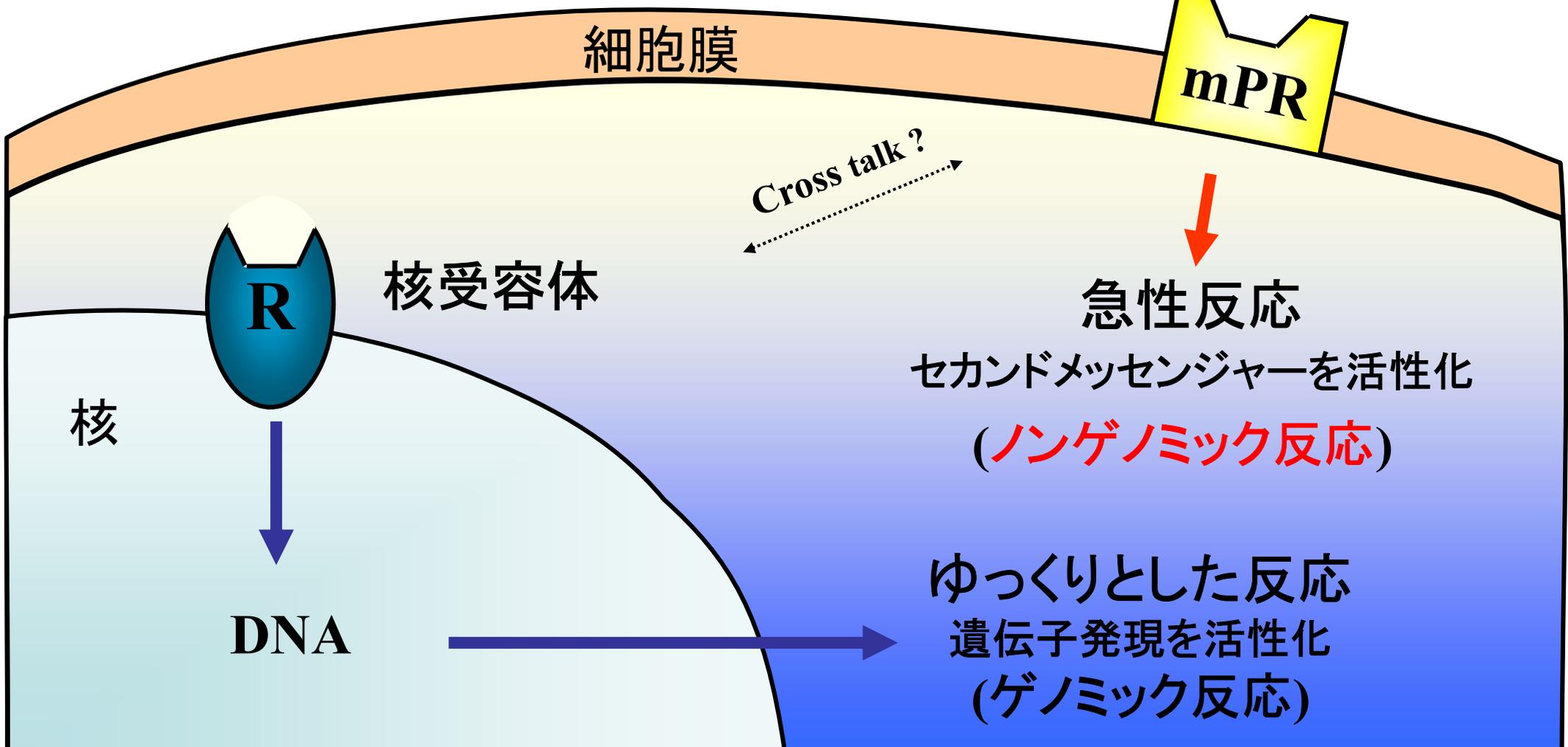
①



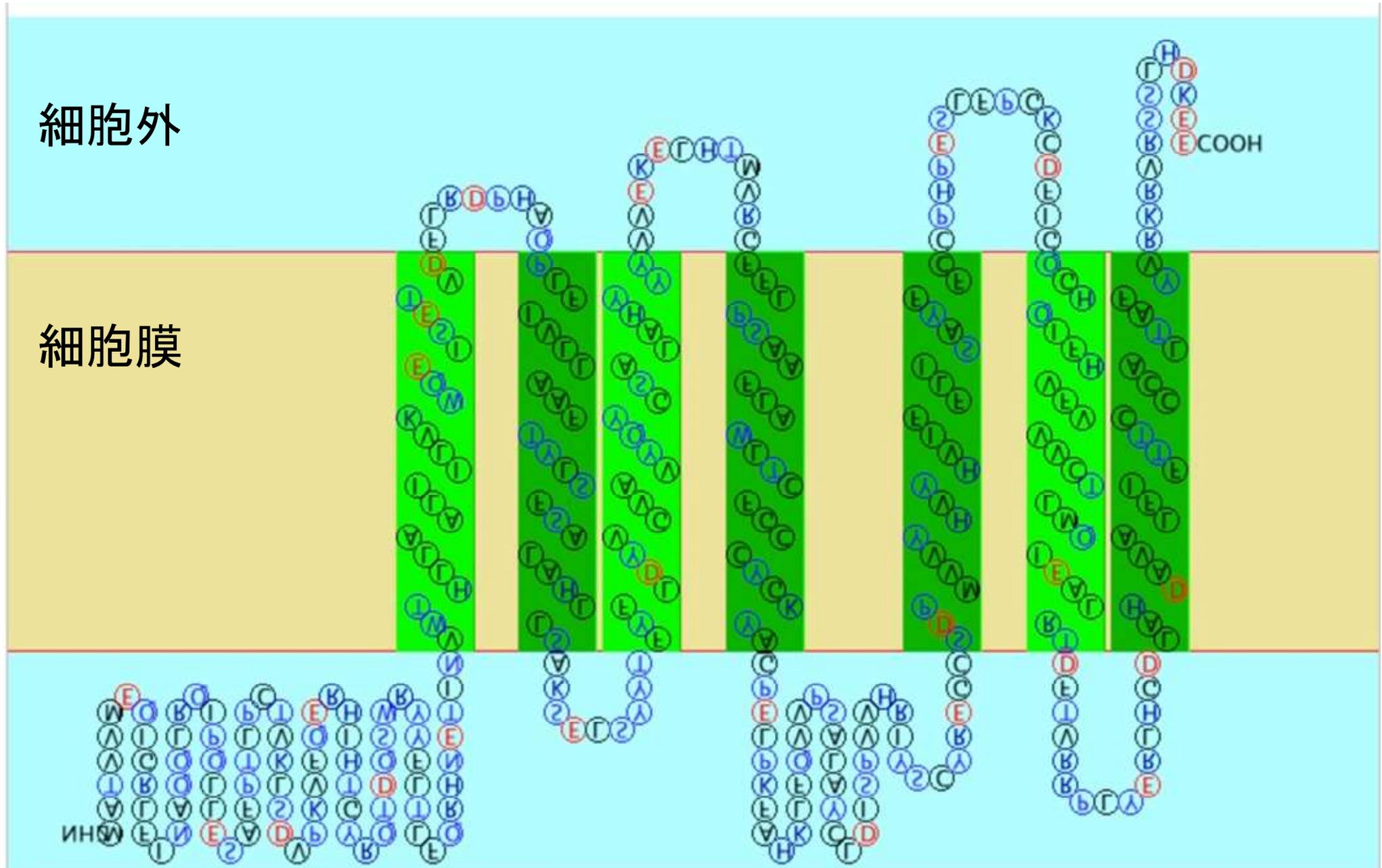
ステロイド

ステロイド膜受容体

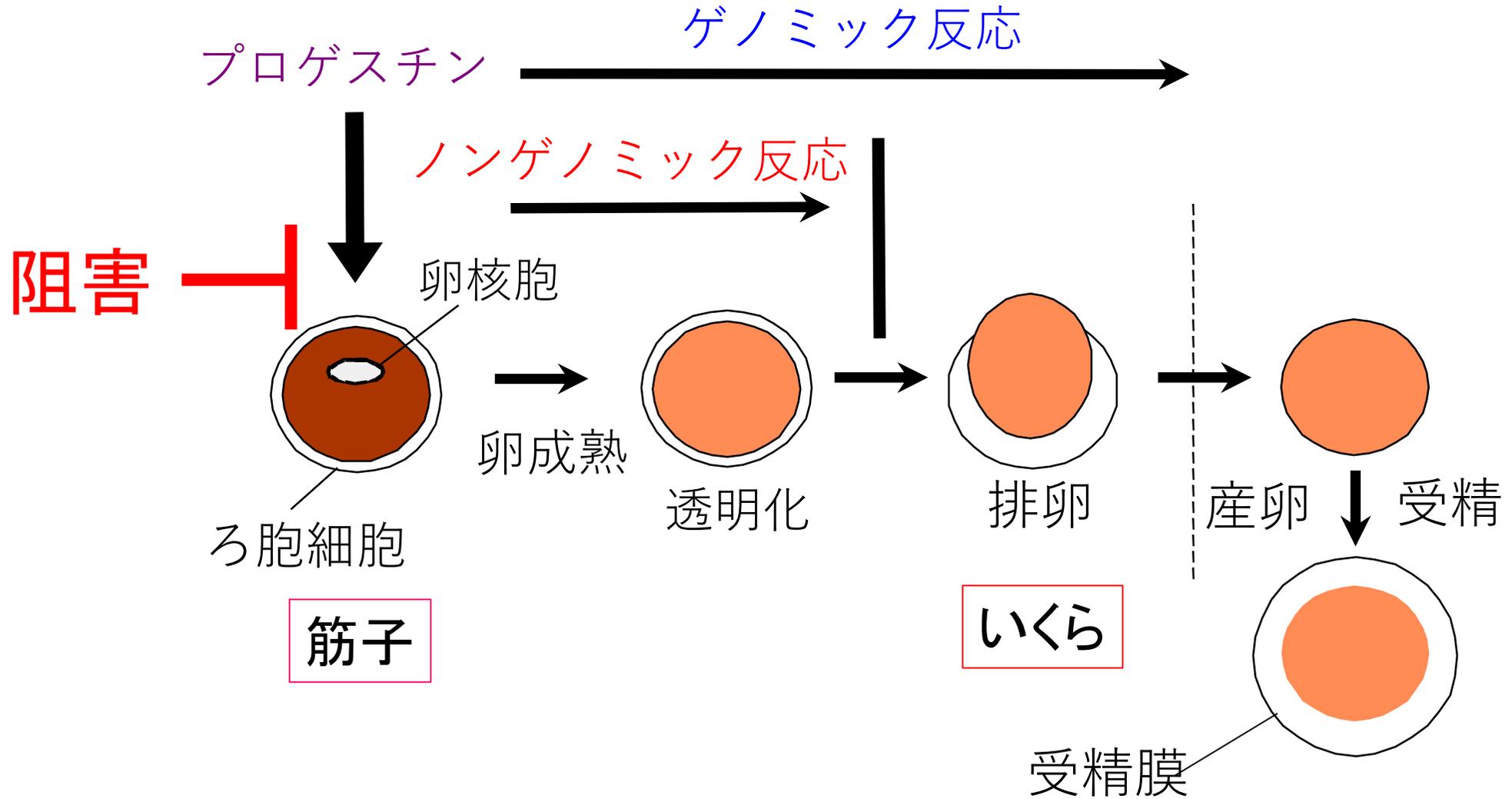
②



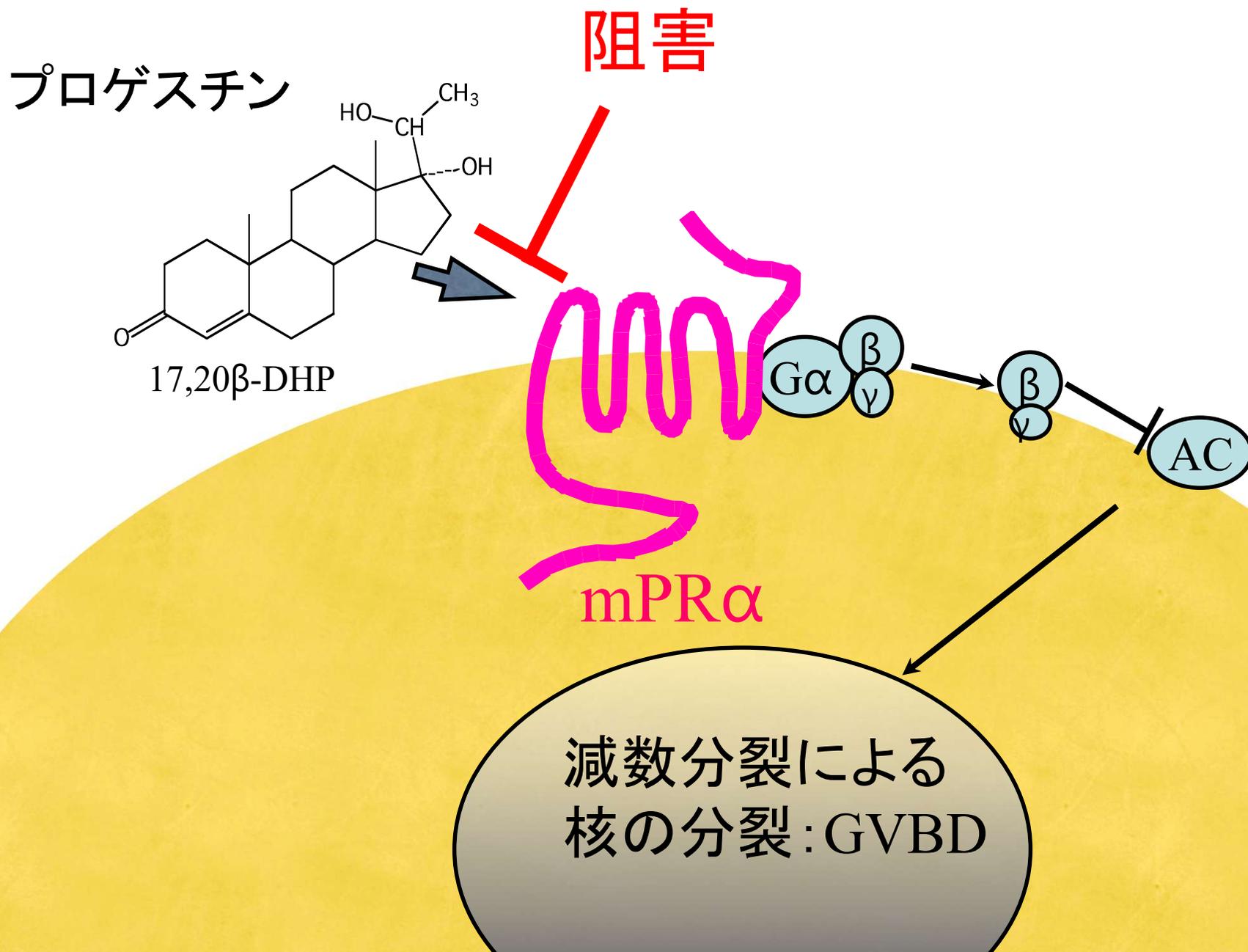
# ハンゲノミック経路の受容体： プロゲスチン(プロゲステロン)膜受容体mPR



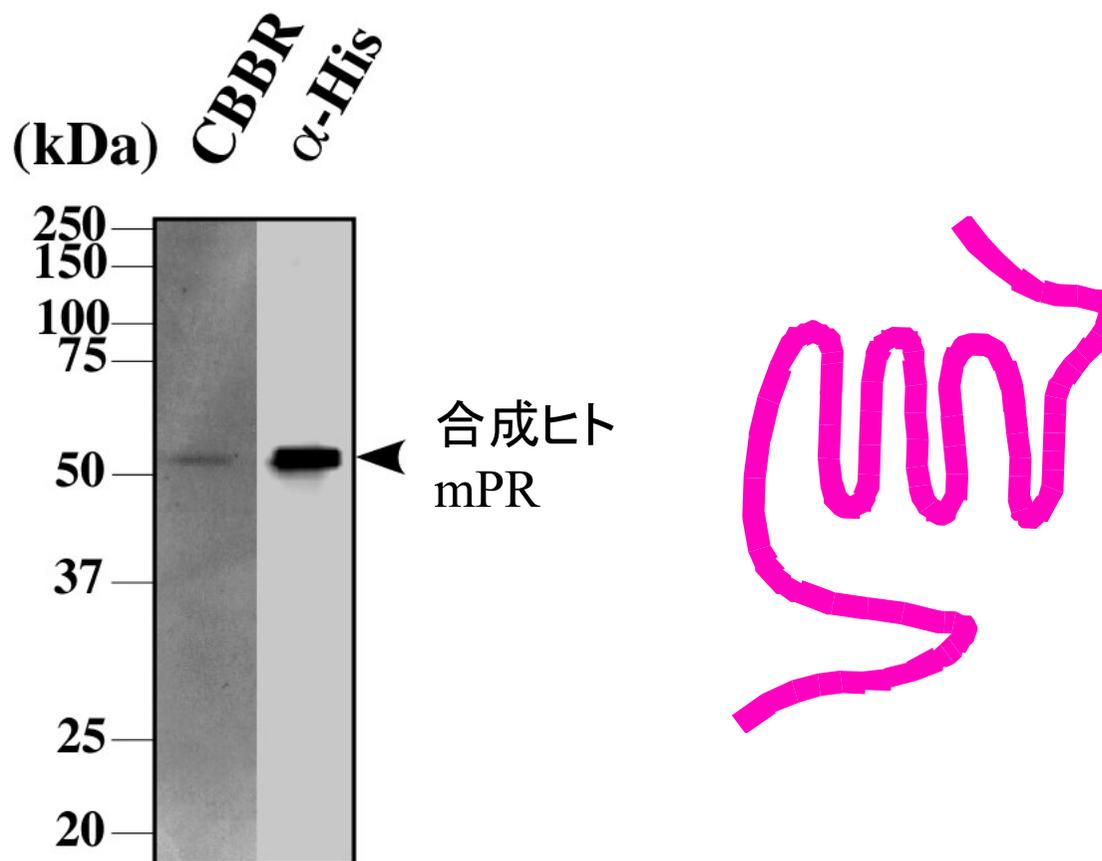
# プロゲステロン(プロゲステロン)膜受容体mPRの 介在する生理反応:卵成熟(卵の減数分裂)の阻害



# プロゲスチン(プロゲステロン)膜受容体mPRの 介在する生理反応: 卵成熟(卵の減数分裂)の阻害

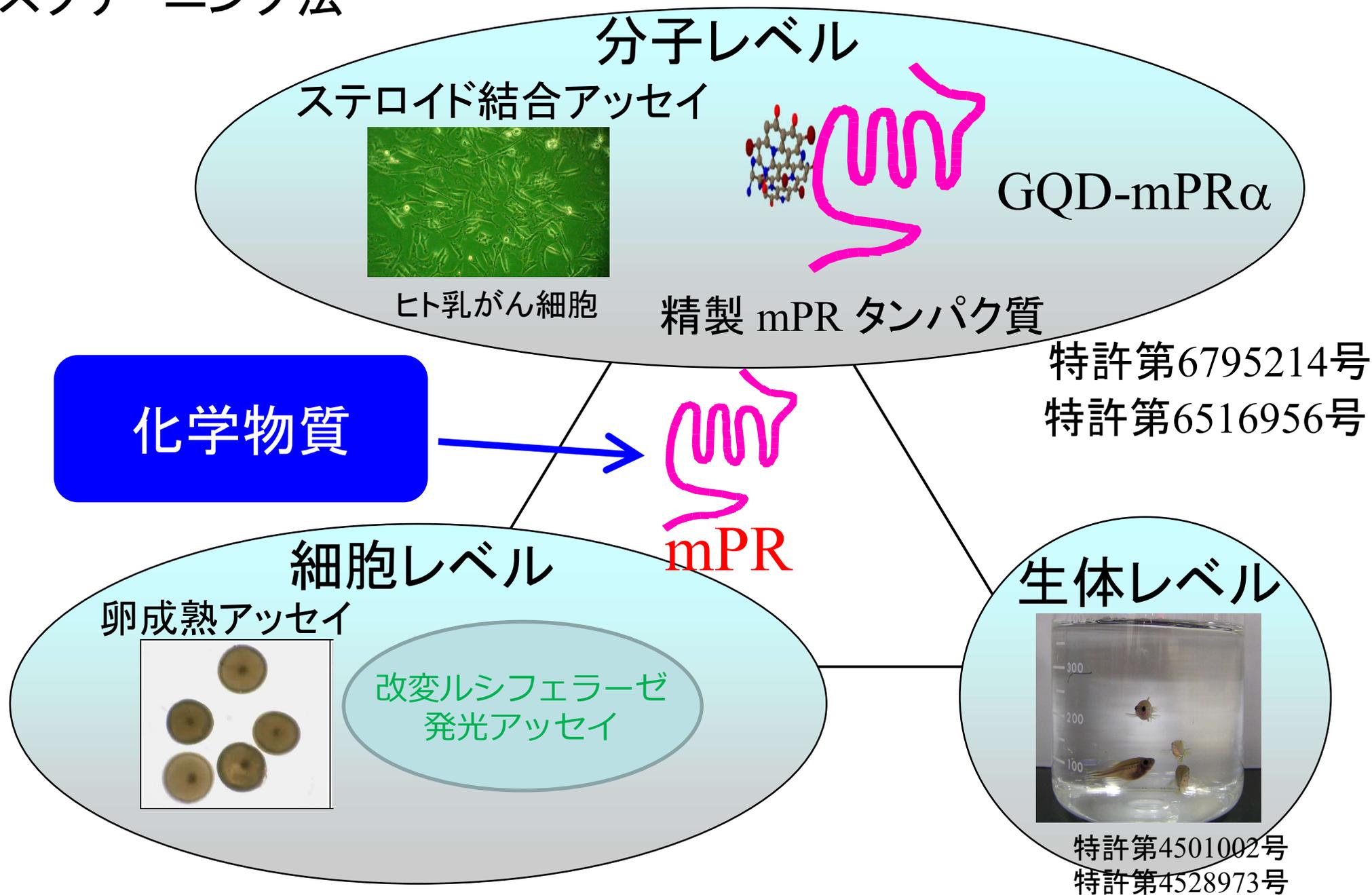


# キングヨのmPRタンパク質の合成に続き ヒトmPRタンパク質の合成と精製に成功



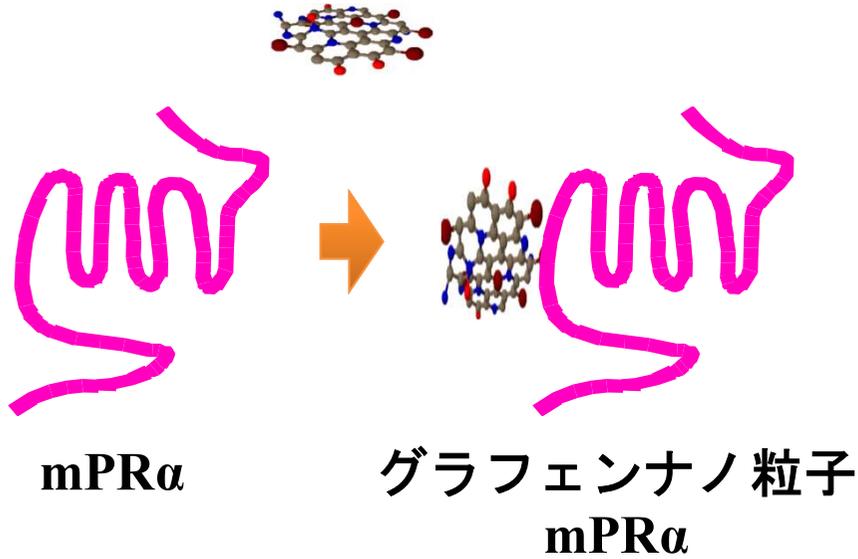
特許6516956号

# その他のプロゲステン(プロゲステロン)膜受容体mPRの反応物質のスクリーニング法

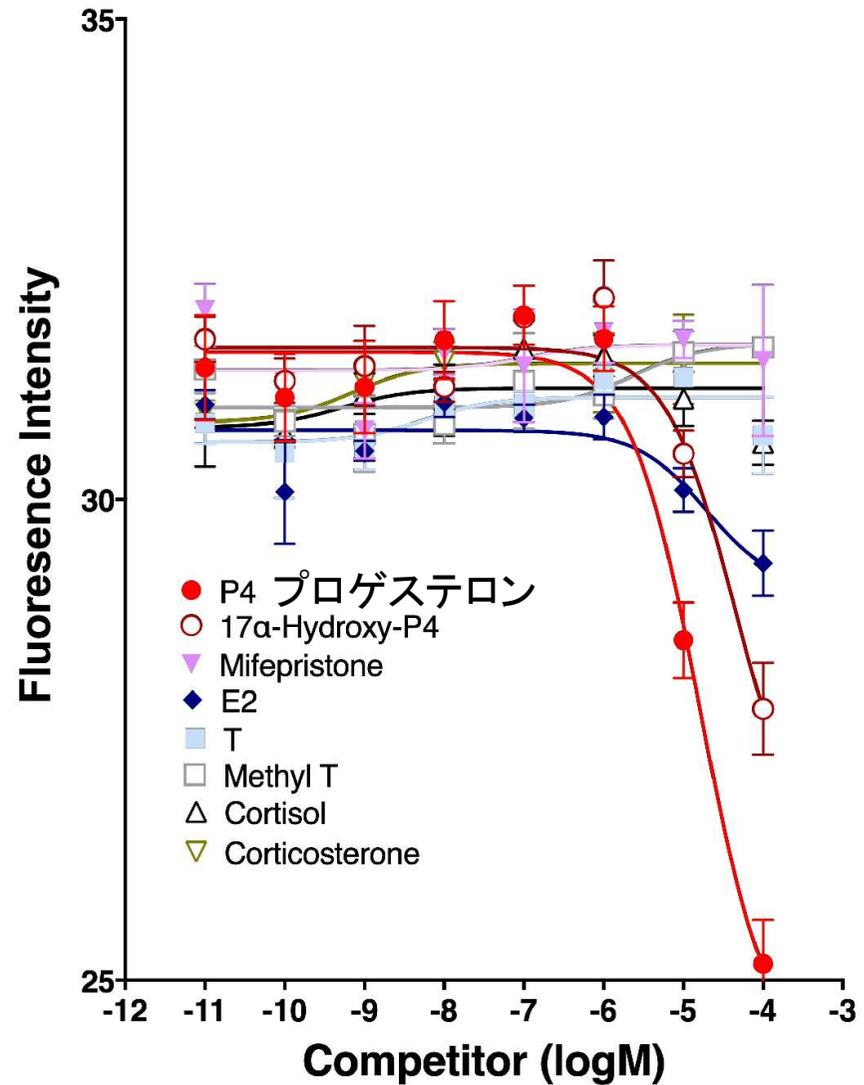


# グラフェンナノ粒子を用いた プロゲスチン(プロゲステロン)膜受容体mPRの反応物質の スクリーニング法

## グラフェンナノ粒子



蛍光ラベルステロイド  
との結合実験



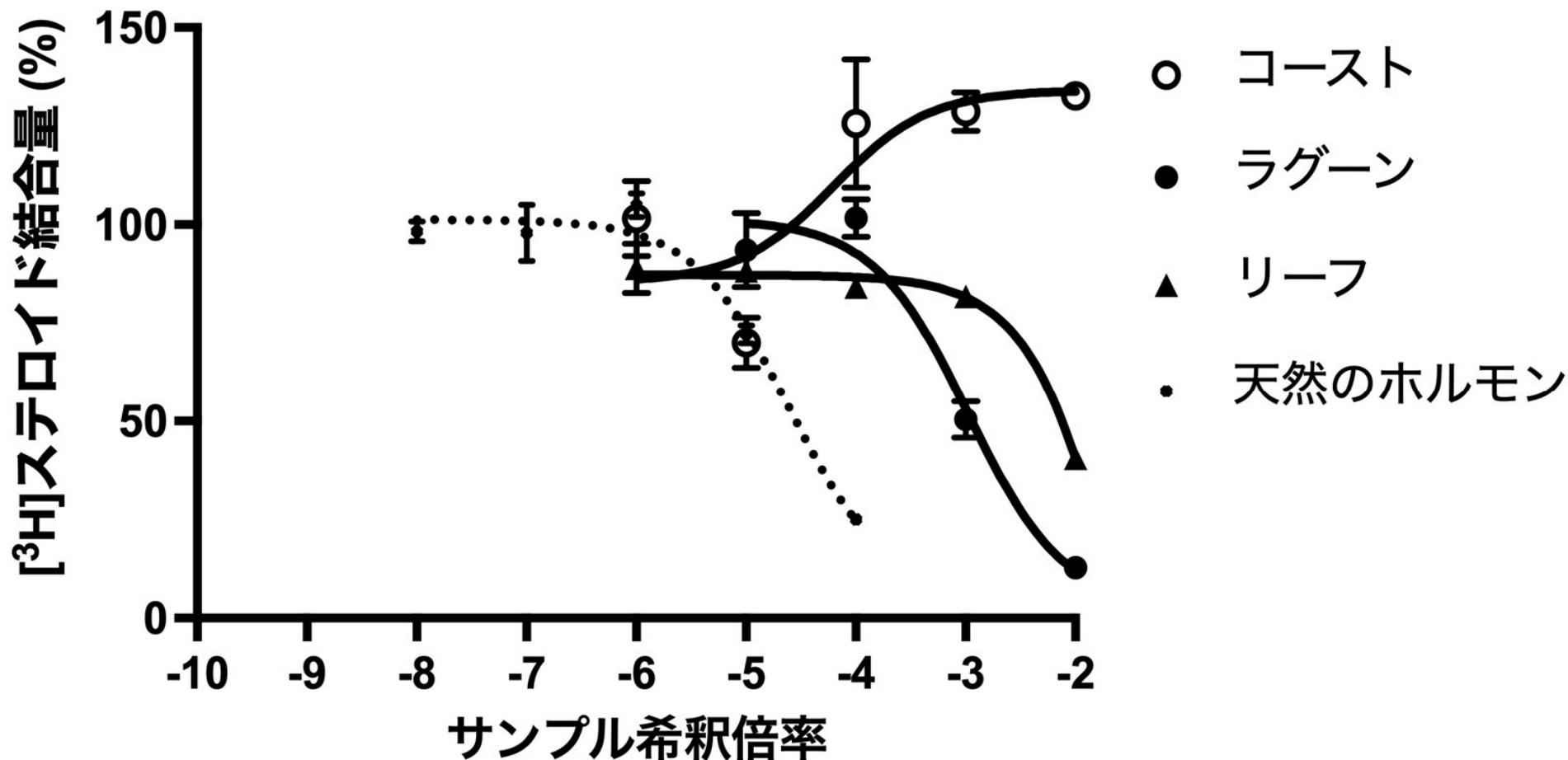
Jothey T., et al., 2022 BBRC.

- ・発表の概要
- ・背景(メカニズム)
  - ステロイドホルモンの誘発するノンゲノミック反応
  - ノンゲノミック反応の受容体:プロゲステロン膜受容体
  - プロゲステロン膜受容体が介在する生理反応:卵成熟
- ・有効成分
  - 本技術の物質を産生する海藻:ウミウチワ
  - 本技術の物質2-HPAの同定
- ・効果の確認
  - 2-HPAの生理作用の検証

# サンゴ礁海中に存在するステロイド膜受容体mPR 反応性物質の検出: 科研費(海外学術研究B)

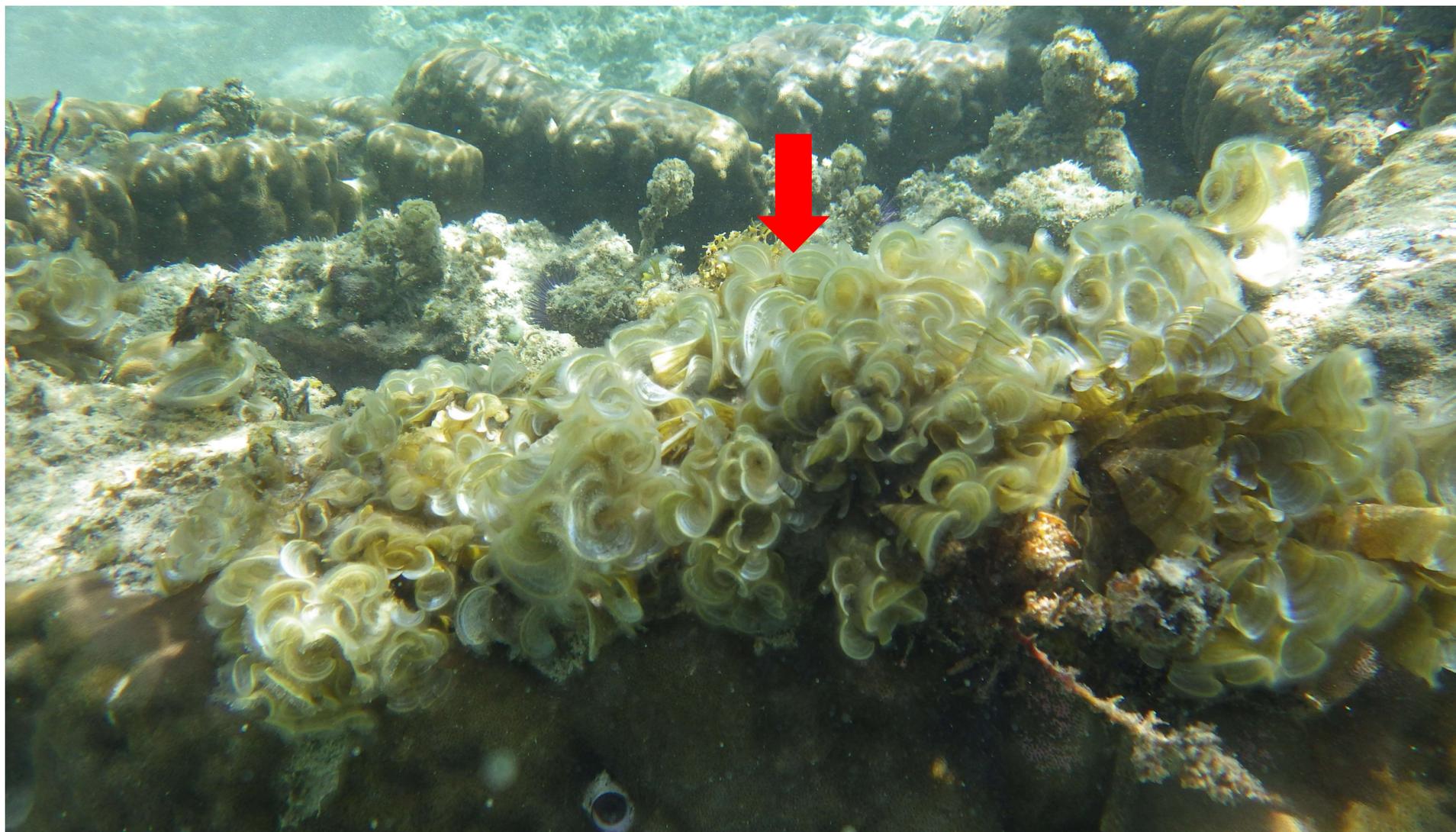


## サンゴ礁中央部の海水中に ステロイド膜受容体結合性物質が検出された



Tokumoto T., et al., 2017 WIOMA Special Issue 1, 77-84.

# 海藻ウミウチワ(*Padina*属)がmPR反応生物質を分泌



# 海藻ウミウチワの分泌するmPR反応生物質を同定



日本のウミウチワを水槽内で生育→  
活性物質をカラムまたはフィルターに濃縮

# 海藻ウミウチワ分泌物の濃縮、精製

ウミウチワ



*Padina arborescens*



海水



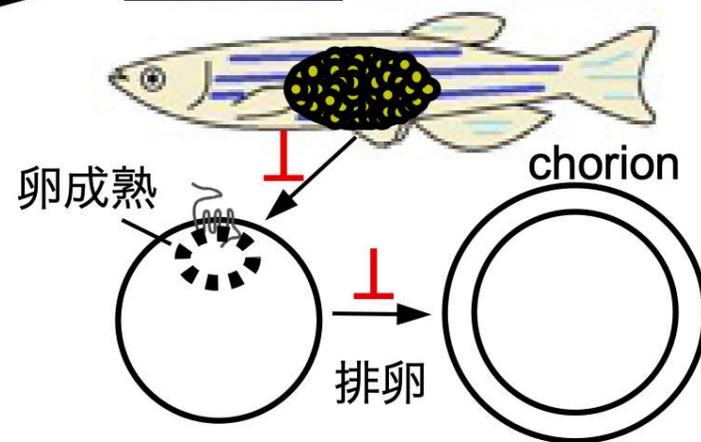
有機物  
濃縮用  
カートリッジ

mPR $\alpha$ 反応実験



生理活性の検証

ゼブラフィッシュ  
産卵実験

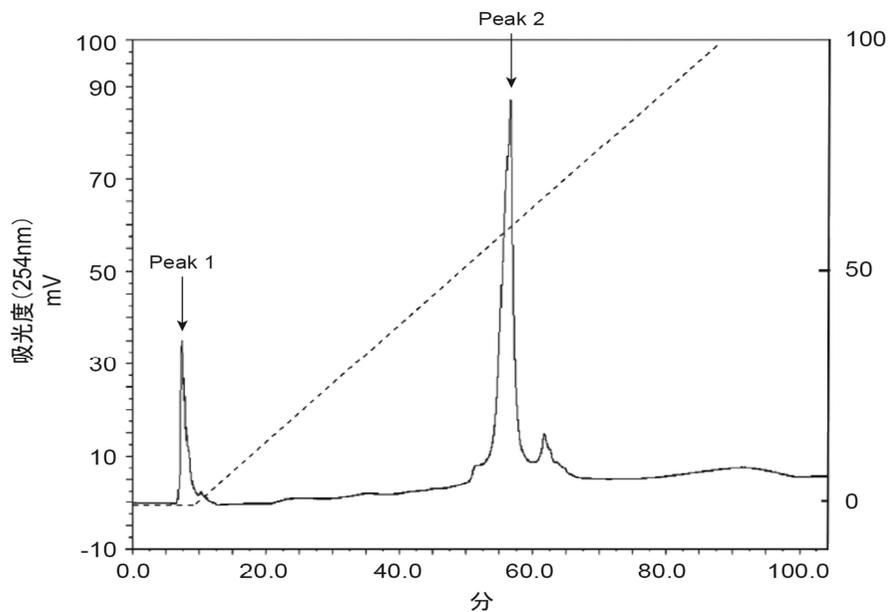


マウスの排卵阻害実験

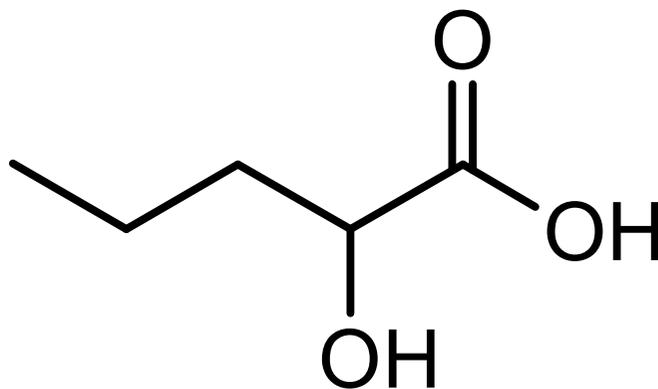
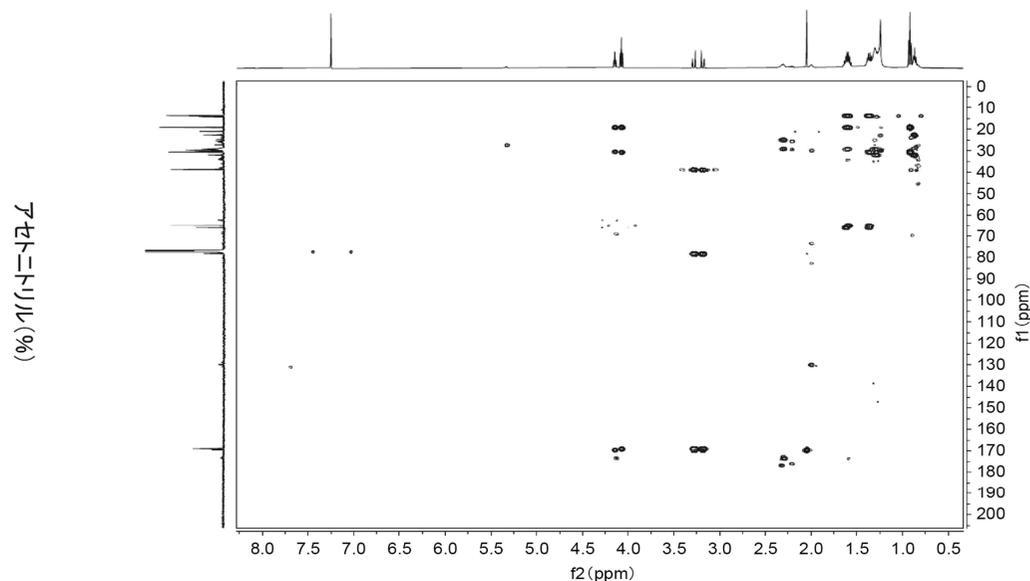
HPLC精製  
NMRによる同定

# 海藻ウミウチワの分泌するmPR反応性物質を2-HPAと同定

## HPLC精製



## NMR解析で構造決定



2-ヒドロキシペンタン酸 (2-hydroxypentanoic acid, 2-HPA)

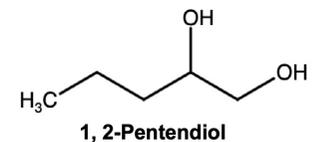
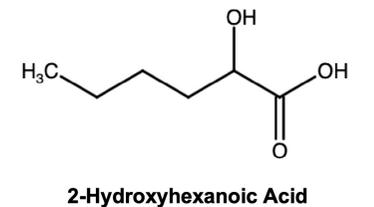
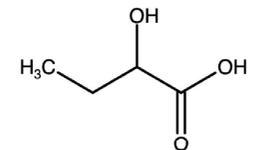
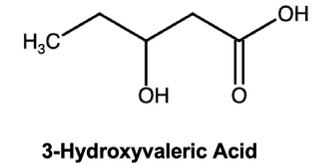
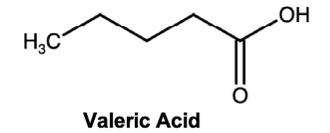
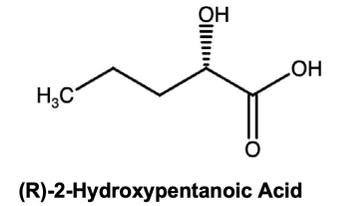
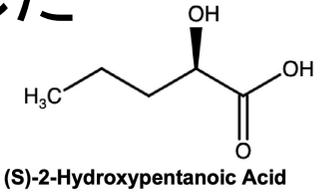
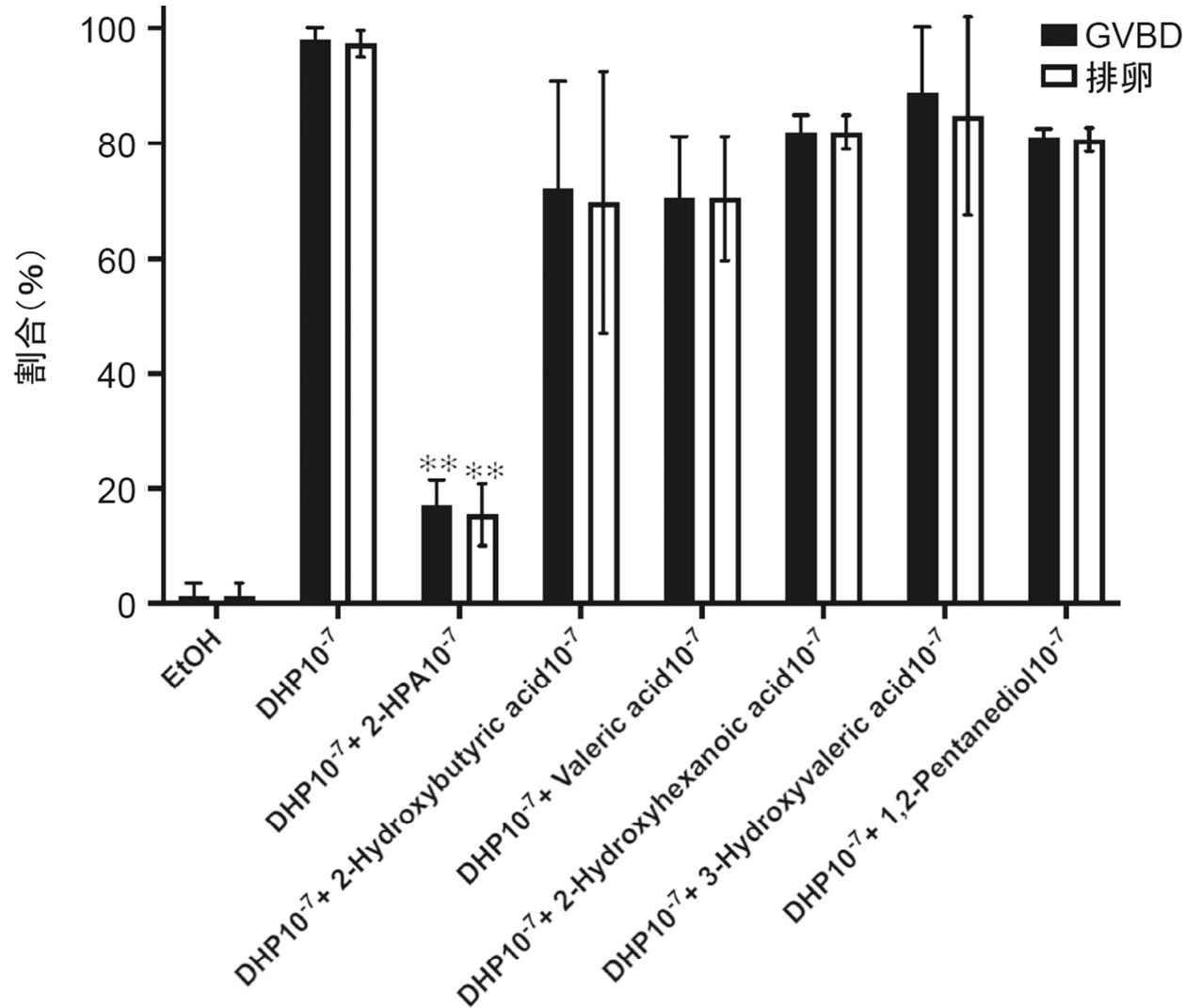
- 発表の概要
- 背景(メカニズム)
  - ステロイドホルモンの誘発するノンゲノミック反応
  - ノンゲノミック反応の受容体:プロゲステロン膜受容体
  - プロゲステロン膜受容体が介在する生理反応:卵成熟
- 有効成分
  - 本技術の物質を産生する海藻:ウミウチワ
  - 本技術の物質2-HPAの同定
- 効果の確認
  - 2-HPAの生理作用の検証

# 2-HPAが魚類(ゼブラフィッシュ)の排卵阻害効果を示した

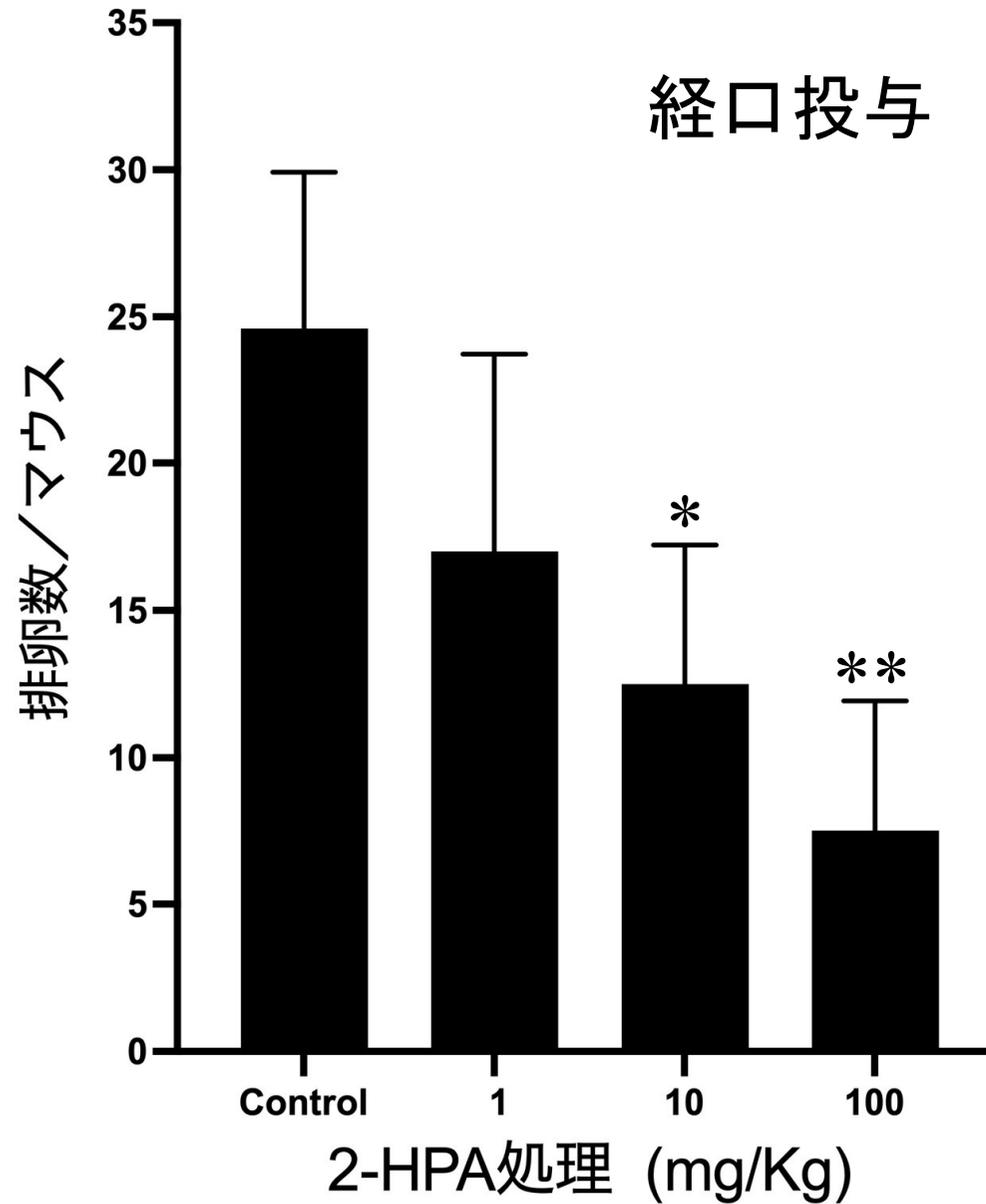
ホルモン  
試験物質



特許第4501002号  
特許第4528973号



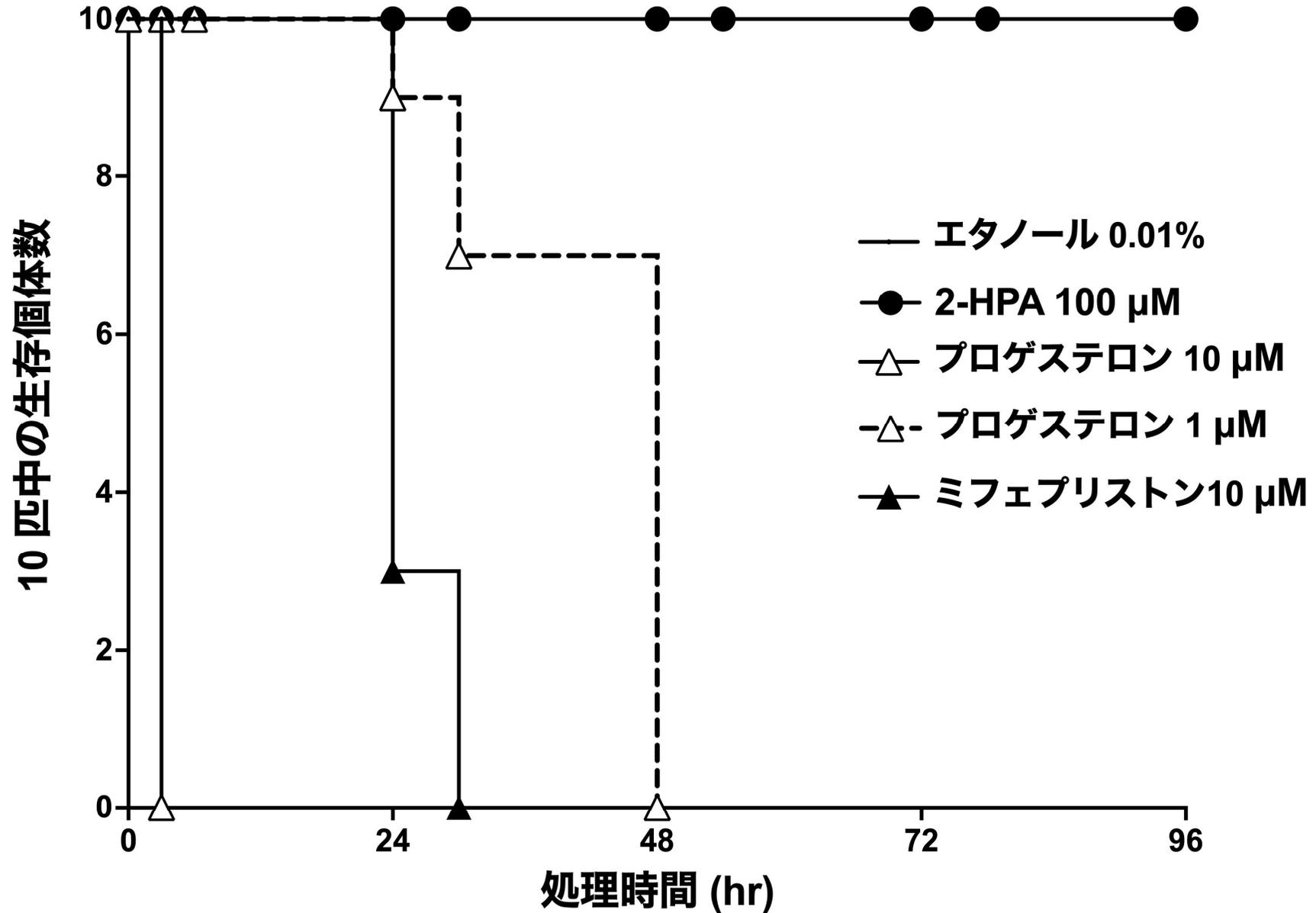
## 2-HPAは哺乳類(マウス)の排卵阻害効果も示した



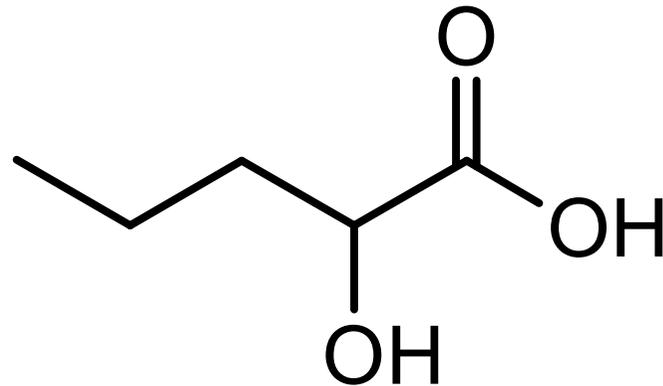
ICR

n=4

## ゼブラフィッシュを用いた急性毒性試験



## 世界初のmPRの拮抗阻害剤(アンタゴニスト)



2-ヒドロキシペンタン酸(2-hydroxypentanoic acid, 2-HPA)

魚類、哺乳類の排卵阻害活性を有することを生体内実験で証明

## 従来技術とその問題点

既に実用化されているものには、  
ステロイド類似物質があるが、

全身に渡り存在する複数種のステロイド受容体への広範な作用に起因する副作用が発生  
(不正出血、吐き気、悪心、乳房の張り、むくみ、体重増加、気分変調、頭痛、肌荒れ、眠気等) する問題がある。

## 新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術の問題点であったステロイド骨格を持たない作用物質を発見した。
- 従来のステロイド系作用薬は副作用の問題があったが、本物質は単純な構造のため副作用の大幅な軽減が期待される。
- 本物質は、高い水溶性のため高濃度での適用が期待できる。さらに代謝速度も高いと期待されるため体内における残留時間も短く、この点でも副作用が軽減されることが期待される。

## 想定される用途

- 本技術の特徴を生かすためには、経口避妊薬に適用することで副作用軽減のメリットが大きいと考えられる。
- 上記以外に、プロゲステロンが原因となる卵巣癌の抗癌作用が得られることも期待される。
- また、mPRが脊椎動物に保存されている分子であることに着目すると、猫や犬といった動物の避妊に利用することも可能と思われる。

## 実用化に向けた課題

- 現在、魚類と哺乳類について生理活性を検証済み。しかし、ヒトを含めた大型動物における活性検証と安全性の検証が未解決である。
- 今後、大型動物について実験データを取得し、経口避妊薬に適用していく場合の条件設定を行っていく。
- 実用化に向けて、安全性の試験をする必要がある。

## 企業への期待

- 動物を含めた医薬品開発の技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- また、新規医薬品を開発中の企業、フエムテック分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

## 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : プロゲスチン膜受容体の拮抗薬
- 出願番号 : 特願2023-079187
- 出願人 : 静岡大学
- 発明者 : 徳元 俊伸

# お問い合わせ先

静岡大学

イノベーション社会連携推進機構

TEL 054-238-4630

FAX 054-238-3018

e-mail [sangakucd@adb.shizuoka.ac.jp](mailto:sangakucd@adb.shizuoka.ac.jp)