

### 3. 抗肥満薬—ゲノム創薬の戦略

藤澤 幸夫\*

2003年4月、ヒトゲノム配列の完全解読がなされ、膨大な生命科学情報が生み出されている。創薬研究においては、ゲノム情報はとりわけ初期段階の創薬ターゲット探索に有用であり、創薬ターゲット分子を自前で発見することが可能になってきた。

既存薬の分子ターゲットの約45%が受容体であり、その大部分がGタンパク質共役型受容体(GPCR)であることから、新規GPCRリガンドを機能解明することによって創薬ターゲットを探索する研究に関心が集まっている。武田薬品・開拓研究所では数年来、オーファンGPCRリガンドを解明し、そこから新規創薬ターゲットを発見する研究に注力してきた。本稿では、肥満に関連するオーファンGPCRリガンドであるメラニン凝集ホルモン(MCH)およびオーファン受容体GPR40リガンドと同一とされた遊離脂肪酸の作用について言及する。

オーファンGPCRであるSLC-1のリガンドをラット脳抽出液から精製した結果、MCHであると同一とされた。その後の研究から、MCHは摂食ペプチドと考えられたため、MCH受容体アンタゴニストを探索した。得られた化合物はMCH投与によって誘導される摂食促進を有意に阻害することが証明された。

オーファン受容体GPR40に対するリガンドを探索した結果、遊離脂肪酸であることが分かった。GPR40は膵臓β細胞で極めて特異的に高発現していた。機能解析の結果、遊離脂肪酸はβ細胞のGPR40を介してβ細胞からのグルコース応答性インスリン分泌を促進させることが明らかになった。GPR40作用薬は、糖尿病に対する新しい作用機序を有する薬物の創出につながるものと期待される。

---

#### Anti-obesity drug : Strategy for genomic drug discovery

YUKIO FUJISAWA Drug Discovery Laboratories, Pharmaceutical Research Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.

---



\*ふじさわ・ゆきお：武田薬品工業株式会社医薬研究本部副本部長兼開拓研究所長。昭和44年京都大学大学院農学研究科修了。同年武田薬品工業株式会社。昭和54年米国ウィスコンシン大学医学部薬理学科留学。平成9年武田薬品工業株式会社薬理研究所長。平成13年現職。主研究領域/創薬。ワクチン。

---

#### Key words

MCH  
遊離脂肪酸  
肥満症  
糖尿病

## はじめに

G蛋白質共役型受容体 (G-protein-coupled receptor: GPCR) は細胞膜に存在し、外からの情報を受けて、細胞機能の調節に重要な役割を果たしている。ホルモンや神経伝達物質などの生理活性物質や、臭いの成分の多くがGPCRを介して作用している。ヒトゲノム解析の結果、GPCRは約700種類からなる大きなファミリーを形成していることが分かり、臭いの受容体を除くと約350のGPCRが各種生理機能の調節に関与していると予想されている。これらの受容体のうち、本来のリガンドが未知な、いわゆる「オーファン受容体」は、現時点でまだ100以上残されている。現在市販されている医薬品の半数近くが受容体に作用する薬物であり、そのほとんどがGPCRに作用するものであることから、オーファンGPCRに対応する内因性リガンドの同定や機能解析は創薬に直結する研究として注目を集めている。

本稿では、われわれのグループによって行われたオーファン受容体SLC-1およびオーファン受容体GPCR40のリガンド同定研究を例に挙げ、それぞれ抗肥満薬と抗糖尿病薬への展開を紹介する。

## 1. MCH受容体

オーファン受容体SLC-1 (somatostatin-like receptor 1, GPR24) の内在性リガンドは、MCH (melanin-concentrating hormone;メラニン凝集ホルモン) であることが判明した。この結果とMCHが摂食やエネルギー代謝に関与するペプチドであるとの他グループの研究結果とを合わせて考えると、SLC-1は抗肥満薬の有望なターゲット分子と期待される。

1) SLC-1受容体の内在性リガンドの探索  
SLC-1は、ヒトゲノムより degenerated

PCRによってオーファン受容体として取得された<sup>1)</sup>。SLC-1のアミノ酸配列は、ソマトスタチン受容体やオピオイド受容体におよそ40%の相同性を示したが、ソマトスタチンやオピオイドに対しては応答せず、その内在性リガンドは不明のままであった。下村ら<sup>2)</sup>は、SLC-1の構造的特徴やmRNAの発現が脳の各部位に多いことに着目し、SLC-1の内在性リガンドはペプチド性のものであると予想した。そこで、SLC-1遺伝子を発現させたCHO細胞に対して動物組織抽出液のペプチド画分を添加し、CHO細胞の反応性を検討した。その結果、ラット全脳あるいはブタ視床下部抽出物に強いcAMP産生抑制活性およびアラキドン酸代謝物遊離活性が認められた。なお、当初報告されていたヒトSLC-1遺伝子配列を導入した細胞では活性が検出されなかったが、これはこの遺伝子(不活性型)にイントロン配列が含まれていたためであることが分かった。活性の検出には、ラット脳cDNAからクローニングし直したSLC-1遺伝子を導入したCHO細胞を用いる必要があった。これは、クローニングでは必ずしも機能を有する正しい配列が得られるとは限らないことを示す一例であった。

ラット全脳抽出液を出発材料に用いて5段階の精製過程を経て活性画分を単離し、活性物質の本体がMCHであることを明らかにした(図1)。ヒト脳cDNAから取得したイントロンを含まないヒトSLC-1遺伝子が発現させたCHO細胞でも同様の活性が認められ、SLC-1受容体の内在性リガンドはMCHであることが確定した。同様の結果が、われわれのグループ<sup>2)</sup>を含めて同時期に5つのグループから報告され、この分野の研究が大変熾烈であることを物語っている。

### 2) MCHの摂食行動に対する役割

SLC-1遺伝子は、大脳皮質、線条体、海馬、扁桃、視床などの脳内の各部位で発現してい

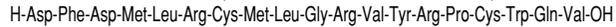


図1 メラニン凝集ホルモン (melanin-concentrating hormone, MCH) のアミノ酸配列 (ヒト, ラット, マウス)

るが、特に摂食に関与する視床下部の特定領域(弓状核, 腹内側核, 背内側核, 室傍核)や報酬系にかかわるとされる側坐核に強く発現していた。

その後、第二のMCH受容体であるSLT (MCH-R2, MCH2) 遺伝子のクローニングが、森らのグループ<sup>3)</sup>を含む複数のグループからあいついで報告された。SLT 遺伝子は視床下部での発現が低いため、摂食ではなく情動や記憶などに関与している可能性が示唆される。

MCH ノックアウトマウスおよびトランスジェニックマウスの実験結果から、それまで混沌としていたMCHの摂食行動への関与が明確になった。MCH 遺伝子欠損マウスは、摂食量の減少および代謝の増加によって顕著な体重減少が観察された<sup>4)</sup>。一方、MCHを過剰産生するトランスジェニックマウスは肥満の表現型を示し、インスリン抵抗性を呈することが報告された<sup>5)</sup>。これらの結果は、MCHが摂食を刺激し、かつエネルギー代謝においても重要な機能を担っていることを意味している。

### 3) MCH 受容体アンタゴニスト

動物実験の結果からMCHが摂食行動において促進的に働く重要な調節因子であることが明らかになり、MCHの作用を抑制する新規作用メカニズムを有する抗肥満薬の研究開発の可能性が考えられた。そこで竹河ら<sup>6)</sup>は、SLC-1受容体に対するアンタゴニストのスクリーニングを実施し、MCHの結合を特異的に阻害するピフェニルアミド誘導体T-

226296を見いだした(図2)。T-226296をラットに経口投与すると、MCHの側脳室内投与で惹起される摂食量の増加が顕著に抑制された。

上記のように、T-226296は経口投与が可能で脳移行性を示す初めての化合物であり、抗肥満薬のリード化合物として、またMCHの摂食行動やエネルギー代謝の研究のケミカルプローブとして役立つものと考えられる。

## 2. 遊離脂肪酸受容体

FFA (free fatty acid; 遊離脂肪酸)は、これまで栄養学的な見地から報告されたものが多かったが、最近FFAに対する特異的受容体(GPR40)の存在することが明らかにされた。また、GPR40遺伝子が膵臓β細胞で特異的に発現し、FFAの刺激でインスリン分泌が促進されることから、GPR40は抗糖尿病薬の格好のターゲット分子と期待される。

### 1) 脂肪酸について

脂肪は、蛋白質、核酸、炭水化物などと並ぶ代表的な生体内物質として、古くから生命科学の研究対象となってきたが、FFAは効率よいエネルギー物質であったためにその情報伝達物質としての役割についてあまり研究は進んでいなかった。血中の主要なFFAとしては、パルミチン酸(C 16:0; 炭素数16:二重結合数0)からエイコサペンタエン酸(EPA, C 20:5)まで存在し、特にオレイン酸(C 18:1)とリノール酸(C 18:2)の割合が大きい。分子量の異なるこれらのFFAを広く認識で



ファン受容体として1997年に報告され<sup>7)</sup>, 2002年に同受容体は膵臓で発現し, その内在性リガンドが脂肪酸であることが初めて報告された<sup>8)</sup>. しかし, GPR40の機能については依然不明のままであった. 同時期, 伊藤ら<sup>9)</sup>もオーファン受容体GPR40の内在性リガンドがFFAであることを同定し, 加えてGPR40が創薬研究の観点から大変興味深い受容体であることを明らかにした. GPR40は膵臓β細胞でのみ高発現していることが大きな特徴であり, β細胞の機能調節に深く関与していることが示唆された(図3).

ヒトGPR40を発現させたCHO細胞の細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇活性を指標にして, 各種の生体内低分子化合物に対する応答性を検討した. その結果, オレイン酸, リノール酸, EPA, DHAなどの生体内に普遍的に存在するFFAが特異的に反応することが判明した. さらに, ヒト, マウス, ラットのGPR40の性質もおおむね共通していることから, 動物種間で共通の働きをしているものと考えられた(表). リガンドとなり得るFFAは脂肪組織や食物から供給され, 血中に通常存在する分子種であるため, GPR40はFFAのセンサーとして好都合なリガンド特異性を持っていると考えられる.

### 3) GPR40の機能解析

FFAは以前から, 膵臓からの正常なグルコース応答性インスリン分泌に必要な不可欠であることが, 動物実験や正常人ボランティアを対象とする試験で示されていたが, その詳しいメカニズムは不明のままであった<sup>10)</sup>. マウスβ細胞株MIN6を用いてインスリン分泌活性におよぼすFFAの作用を調べた結果, GPR40アゴニスト活性を有したFFAは, インスリン分泌をグルコース濃度依存的に促進

表 ヒト, マウス, ラットGPR40に対する各種遊離脂肪酸のEC<sub>50</sub>値

FFA	(EC <sub>50</sub> , μM)		
	ヒト	マウス	ラット
酪酸 (C4)	Inactive	Inactive	Inactive
カプロン酸 (C6)	Inactive	Inactive	> 300
カプリル科酸 (C8)	> 300	Inactive	> 300
カプリン酸 (C10)	43	> 100	> 100
ラウリン酸 (C12)	5.7	5.6	13
ミリスチン酸 (C14)	7.7	6.0	7.3
パルミチン酸 (C16)	6.8	4.6	6.6
ステアリン酸 (C18)	> 300	> 300	> 300
オレイン酸 (C18:1)	2.0	2.7	3.4
リノール酸 (C18:2)	1.8	2.9	4.1
リノール酸メチル ML	Inactive	Inactive	Inactive
リノレン酸 (C18:3)	2.0	3.6	4.0
アラキドン酸 (C20:4)	2.4	5.4	8.0
EPA (C20:5)	2.3	4.9	9.8
DHA (C22:6)	1.1	16	13

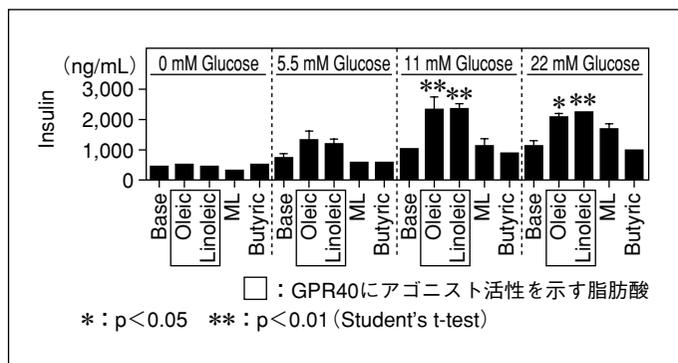


図4 脂肪酸によるMIN6細胞株からのインスリン分泌促進 (グルコース濃度依存的インスリン分泌促進作用)

させることが明らかになった(図4)。これらのFFAの効果はGPR40特異的なsiRNAで打ち消されることから、FFAはβ細胞のGPR40を介してグルコース応答性インスリン分泌を促進させていると判断された。したがって、これまで知られていたFFAによるインスリン分泌促進作用の少なくとも一部は、GPR40を介した作用であることが明らかになった。

以上のことから、GPR40に特異的に作用する化合物(アゴニストやアンタゴニスト)はβ細胞からのインスリン分泌を調節できる可能性が考えられ、糖尿病に対する新しい作用メカニズムを有する薬物の創出につながるものと期待される。

## おわりに

肥満症や糖尿病などの生活習慣病は社会的に大きな問題として取り上げられ、その対策が叫ばれているものの、患者数は年々増加し一層深刻化してきているのが実情である。現在、抗肥満薬としては中枢神経抑制薬やリパーゼ阻害薬、また抗糖尿病薬としてはビッグアナイド薬、αグルコシダーゼ阻害薬、スルフォニルウレア薬やインスリン抵抗性改善薬が使われているが、今後はヒトゲノム解析で加速したライフサイエンス研究から新規な創薬ターゲット分子が発見され、新規作用メカニズムを持つ画期的新薬の研究開発が進展するものと期待される。とりわけ、GPCRは最も有望な創薬ターゲット分子であると認識されており、本稿で紹介したMCH受容体SLC-1や、FFA受容体GPR40のような研究を通して、近い将来に「ゲノム創薬」が実現化するものと念願している。

### 〔文献〕

1) Kolakowski Jr LF, Jung BP, Nguyen T, *et al* : Charac-

terization of a human gene related to genes encoding somatostatin receptors. *FEBS Lett* 1996 ; 398 : 253—258.

- 2) Shimomura Y, Mori M, Sugo T, *et al* : Isolation and identification of melanin-concentrating hormone as the endogenous ligand of the SLC-1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 261 : 622—626.
- 3) Mori M, Harada M, Terao Y, *et al* : Cloning of a novel G protein-coupled receptor, SLT, a subtype of the melanin-concentrating hormone receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 ; 283 : 1013—1018.
- 4) Shimada M, Tritos NA, Lowell BB, *et al* : Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature* 1998 ; 396 : 670—674.
- 5) Ludwig DS, Tritos NA, Mastaitis JW, *et al* : Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2001 ; 107 : 379—386.
- 6) Takekawa S, Asami A, Ishihara Y, *et al* : T-226296 : a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 2002 ; 438 : 129—135.
- 7) Sawzdargo M, George SR, Nguyen T, *et al* : A cluster of four novel human G protein-coupled receptor genes occurring in close proximity to CD22 gene on chromosome 19q13.1. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 ; 239 : 543—547.
- 8) Briscoe CP, Tadayyon M, Andrews JL, *et al* : The orphan G protein-coupled receptor GPR40 is activated by medium and long chain fatty acids. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 11303—11311.
- 9) Itoh Y, Kawamata Y, Harada M, *et al* : Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic beta cells through GPR40. *Nature* 2003 ; 422 : 173—176.
- 10) Dobbins RL, Chester MW, Stevenson BE, *et al* : A fatty acid-dependent step is critically important for both glucose- and non-glucose-stimulated insulin secretion. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 2370—2376.

## 質 疑 応 答

座長(門脇) 藤澤先生に大変踏み込んだところまでお話しいただきました。ありがとうございました。ご質問、ご討論をお願いします。

岸本忠三(日本医学会副会長) たくさんのオーファンレセプター、リガンドを見つけれ

れて、生理作用を明らかにされるというのは、1,000人の研究員を持つ武田でなければできないような見事な仕事だと思えますが、それがなかなか薬にはつながらない。それは最初に言われたようにライブラリーをスクリーニングしてリード化合物を見つけ、そして毒性と効果が非常に大きく開いているものを見つけ、それを臨床に持っていくとなると、成功率は低くなる。

見方を変えて最近の抗体薬を見ますと、受容体やリガンドに対する乳癌のハーセプチンやB細胞リンパ腫の抗CD20、リウマチの抗TNF、あるいはわれわれの抗IL-6受容体など、非常に特異的であって、理屈に応じたドラマチックな効果を発揮している。研究開発のリーダーとしての観点から見て、全部ゲノムがわかってくると、レセプターをすべてノックアウトするか、RNA interferenceかで機能を明らかにする。そしてもし病気につながるようなファンクションを持っていることがわかったら、アゴニスティックかアンタゴニスティックかの抗体をつくる。これから先の創薬としてそのように持っていけばよいのではないか。

しかし、それは普通のラインでは難しいかも知れないので、厚生労働省の基盤技術の研究所でそのようなことをしたらどうかと考えています。そういうアプローチでたくさんのおファン受容体を見つけ、リガンドを見つけてというように、すべてのレセプター、リガンドをそういう仕組みに持ち込んでいたら、薬がうまくできてくるのではないかという考え方は実用的にいけるものなのでしょうか。

**藤澤** これは武田の研究所の抗体に対する経験、知識がないものもありますが、低分子の場合のほうが大量にできるし、安くできるということが一つあります。その夢がなかなか捨て切れないわけです。いま世界で1,000億

円以上売れる製品が4つあります。そういうものがほしいと経営者は期待します。しかし現実にはなかなか難しい。

いま先生がおっしゃったように、私も抗体薬品は非常におもしろいと思っています。武田も以前はやっていたのですが、米国の大手の製薬企業もそうですが、自前の技術がない。米国のベンチャーの3カ所ほどがヒト抗体をつくる基本的な技術を握っています。最近武田もキリンと一緒にやることになって、キリンはそうしたベンチャーとクロスライセンスして、抗体製造が可能になっています。ただ、抗体の場合に一つ気になるのは、製造原価が高くなるので、薬価が高くなってしまいます。しかし低分子でどうしても難しいものは、抗体がよいのかなと思っていますし、それはやりたいと思っています。

**井村裕夫**(日本医学会幹事) 大変おもしろい話をありがとうございました。一つのスペシフィックな質問と、もう一つジェネラルな質問をしたいと思います。

インスリン分泌に関してはブドウ糖、アミノ酸が促進することは非常に早くわかりました。当然もう一つの栄養素である脂肪も促進するのではないかということで、さまざまな実験がなされましたし、私どもも若干行いましたが、なかなかきれいな結果が出なかった。そういう意味でレセプターのサイドから見つけてきたというのは非常におもしろいと思います。

結局うまくいかなかった一つの理由は、脂肪酸がアルブミンにくっついてしまって、少々のことでは有効に働かなかったからではないかという気がします。私の質問はMIN6という腫瘍化した細胞ではなく、正常のβ細胞でたとえば灌流実験などを行い、脂肪酸がインスリンを出すのかどうか。それからブドウ糖との間に促進作用が実際に証明できるのか。そのあたりを行っておられたらどうか

がほしいと思います。

しかしブドウ糖が膵ラ氏島からのインスリン分泌の主役になることは間違いないことで、この場合にも MIN6 でグルコース依存性であるというのは見つかっています。そうするといままでいくつかのシステムがインスリン分泌を促進することがわかっている、その相対的な重要性がなかなかわからない。ですからこのシステムがどのくらい重要であると考えておられるのか、その点をお尋ねしたいと思います。

**藤澤** いまの実験からでは相対的な効果がどれくらいなのかはよくわかりません。まだ予備的な段階ですが、低分子の化合物が見つかっていまして、それがグルコース依存的にインスリンを分泌する。プリミティブな段階ですが、モデル動物での実験は非常に順調にしています。そういう意味ではグルコース依存性は化合物でもきちんと発揮されているのは確認していますので、私自身は非常に期待しています。先生がおっしゃっていました、オレイン酸をイヌに灌流するとインスリンを分泌するというのは、30年ぐらい前にわかっていました。その一つの説明になるのではないかなと思っています。

**井村** もう一つ、もう少しジェネラルな質問ですが、頭の中で考えると、これだけゲノムの情報が出てきたので、それを利用して化合物ライブラリーとの間で薬を見つけていくというのは、おっしゃったように一つの王道になるかもしれないと思います。また、化合物はいろいろな副作用もあって非常に難しい問題がある。さっき岸本先生が言われたことと非常に関係があります。実際問題として化合物ライブラリーはどれほどの種類の化合物をお持ちになっているのか。それは今後ともどんどん増えていくのか。そういった方法で薬まで行きそうなものがすでに出てきているか。そのことをお尋ねしたいと思います。

**藤澤** 欧米の大手の会社は、コンビナトリアルケミストリーができたものですから数だけ増えて、数百万あるかもしれません。武田はその数分の1ですが、でも数としては十分な数だと考えています。コンビナトリアルケミストリーでできた化合物は Lipinski のモデルとって、薬になりそうなのはこういう化合物ですというルールを出してくれています。そういうものに当てはまらない化合物が多いのと、初めから細胞毒性が強いような化合物がありますので、いまはどこ会社もライブラリーを整理しているところだと思います。量ではなく質です。

われわれも先ほどちょっと言いましたが、GPCR のリガンドを探すのに、GPCR の化合物のライブラリーをつくっています。これはいままでさまざまな GPCR に作用する化合物がわかっていたので、それをベースにして誘導体をつくったわけです。

**井村** コンビナトリアルケミストリーでは非常にたくさんあるということなので、スクリーニングだけでもお金がかかってどうにもならない、その意味でこのアプローチもなかなか厳しいところがあると思ったわけです。ある程度整理できればよいでしょうが、それでも相当な数になるでしょうね。

**藤澤** 化合物は、いかに整理するかがポイントになってくると思います。お金ばかりかかって、一つも薬が出ないことをみんな心配しています。

**森 亘**(日本医学会長) 大変よいお話をありがとうございました。摂食行動と色素細胞内でのメラニン顆粒の運動とを同列に論ずることはできないと承知していますが、そのうえで質問させていただきます。

私は MCH というホルモンについてはよく知りませんが、系統発生的に考えても、そのホルモンがもっている一番大切な作用に関して、比較的似たようなもので反対の作用を

もっているのはMSHではないかと考えます。また同じような意味で、そのような物差しから言えば、私たちの実生活に一番縁の深いものはカフェインだと思います。

そこで質問を二つさせていただきます。MSHの場合には人間の腫瘍でもたまたまMSHを産生するようなものが見つかっていて、一部研究にも使われていると思いますが、MCH産生腫瘍というものが人間にあるかどうか。もう一つは、カフェインもさまざまな作用をもっているようですが、摂食や食欲、あるいは満腹感といったことに関して、カフェインが何か作用をもっているのかどうか、データでもあれば教えていただきたいと思っています。

**藤澤** MCHの腫瘍というのは、私は聞いたことがありません。先生方がもしご存じでしたら教えてください。カフェインは、私もコーヒーをよく飲んでいますが、少なくとも肥満に悪いほうではない。どちらかというところエネルギー代謝亢進のほうにつながりますから、抗肥満効果を発揮するのではないかと思います。

**松澤佑次**(住友病院) 岸本先生、井村先生の質問とも関係ありますが、GoldsteinとBrownが1997年、JCIに“The Clinical Investigator: Bewitched, Bothered, and Bewildered—But Still Beloved”を書きました。いまの米国ではクリニカルインベスターは研究費も来ないし、元気がない。遺伝子が毎日見つかっていくけれども、1年に1個ぐらいしかよい薬ができない。ペイシェント・オリエンテッド・リサーチ (POR) とディジーズ・オリエンテッド・リサーチ (DOR) が両方から密接に結びつかないといけないのではないかといった提言だったと思います。

私どもはクリニカルインベスターとしてのスタンスで病気を分析し、どういう病態である、特に生活習慣病はよいか悪いかは

神のみぞ知るというので、周りの状況で行っています。ゲノムからのものは武田でしかできないので、それはやるとして、疾患遺伝子の動きから薬を見つけるときに、どの程度クリニカルな、本当に質の高い分析と一致しているのか。

たとえば疾患である分子が上がったり下がったりしても、それが原因なのか、結果なのか、それが防御しているのか、非常にわかりにくい。私たちも関係して、ストレスをかけて血管で上がった分子は動脈硬化で多いと言ったとしても、それは適応的によいことをしていることもある。そのあたりを武田としてはどのように展開をしているのか。われわれのところは共同研究をあまり行ったことがないのですが、クリニカルインベスターの機構はどうなっているのでしょうか。そのあたりは非常に大事ではないかと思ます。

**藤澤** 最後から3番目ぐらいのスライドで簡単に触れましたが、病態の組織やモデル動物でどういう遺伝子が変動しているかをみた実験があります。今日は疾患の領域が違うのでお話ししませんでした。マウスの喘息モデルで行いました。それはgob-5で、喘息のときにゴブレット細胞で発現が50倍から100倍に上がります。それはカルシウム依存性のクロライドチャンネルでした。

変動する遺伝子は簡単に1,000ぐらい出てきます。そこで分類し、先ほど言った創薬のターゲットになりそうなGPCRがないか、酵素がないか、チャンネルがないかという見方をして絞り込んでいったら、それがチャンネルでしたので、それでいま行っています。それはヒトの喘息患者でも発現が亢進しているのは、臨床サンプルで確認していますので、そういう攻め方も一つかなと思います。あと癌も標品が手に入りやすいので、癌で変動する遺伝子も力を入れて行っています。

**松澤** もう一つ FFA のレセプターを教えてください。私は非常に感激したのですが、血中ではほとんどアルブミンと結合していますね。free fatty acid といっても基本的には free free fatty acid, FFA のフリーのものが効くとしたら、*in vivo* ではどんな状態で効いているのか。アルブミンと結合していたら、それほどフリーのものは血中にないのに、どうということなのか。実験系では FFA をかけられますが、それが気になっています。

**藤澤** 普通の状態では、あのレセプターはインスリン分泌にはそれほど使われていないだろうと予想しています。薬を考えるときにはあのレセプターがあるので、FFA ではない低分子化合物で、そこに作用すればインスリンが分泌してくる。そういうように単純に考えています。通常では働いていないだろうと思います。

**山内敏正**(東京大) 井村先生の質問と少し関係がありますが、一般論として膵β細胞からのインスリン分泌について、脂肪酸は急性的には分泌促進のほうに働き、慢性的には分泌を抑制するほうに働くのではないかと考えているかという考え方があるかと思います。先生がお示しになった GPR 40 は長期の脂肪酸のインスリン分泌抑制の効果には関係ないと考えてよろしいかどうか。膵β細胞において GPR 40 特異的な Si RNA でその発現を低下させると、長期のインスリン分泌抑制の効果は認められなくなるのか。もしくはリード化合物を慢性的に投与されたときにインスリン分泌の促進作用が持続するかどうか。もし情報がありましたら教えていただきたいと思います。

**藤澤** 化合物の効果は持続するような感じがしています。GPR 40 は通常はほとんど使われていないのだろうと思います。しかし、そこに強制的に大量のオレイン酸を注入したときにはインスリンが出るというのは、初めはイヌで、その後ヒトでも確認されています。

脂肪酸は急性的にはインスリン分泌に働いているのだろうと思います。

**中尾一和**(京都大) 戦略的に GPCR を解析してターゲットが絞られてきたときに、アゴニスト、アンタゴニスト、ミックスド・アゴニスト・アンタゴニスト、GPCR の種類による構造活性相関は個々のものの特徴がありますか。アゴニスト、アンタゴニスト、アゴニスト・アンタゴニストの開発と戦略は、GPCR の固有の性格でどちらがしやすいか、どれがよいかという法則性に関してはいかがでしょうか。

**藤澤** これは難しいですね。一般的にはアンタゴニストのほうがよく見つかります。

**中尾** それは一般に言われています。ところが、特定のものに関してはアゴニストのほうがしやすいということもときどき言われます。われわれが多く学ぶのはアドレノレセプターで、アドレノレセプターはアンタゴニストも、アゴニスト・アンタゴニストも、アゴニストも比較的たくさん開発されています。あれは例外なのか、そうでないのか。そのあたりのフィーリングはどうでしょうか。

**藤澤** 構造だけでははっきり言ってわかりません。いまの GPR40 は最初にアゴニストが取れてきましたが、最近ではアンタゴニストも取れてきています。スクリーニングを丹念に行えば、どちらも見つかると思っています。こういう配列があったからアゴニスト、アンタゴニスト、どちらかが取りやすいというようにはなかなか言えません。

**中尾** アゴニスト、アンタゴニスト、アゴニスト・アンタゴニスト、すべて揃えているのですか。どちらが臨床的に有効かはわからないですね。

**藤澤** スクリーニングするときには両方取っておきます。

**座長** 藤澤先生、大変すばらしい話をありがとうございました。