

整理番号

15大-7

育成試験の名称	オーファン核内受容体をターゲットとした新規医薬品シーズの探索
実施機関及び担当者	大阪大学 大学院 薬学研究科 助教授 西川 淳一
育成試験の目的	
<p>核内受容体は、リガンド依存性の転写調節因子であり、脂溶性低分子生理活性物質の作用発現に重要な役割を果たしている。ヒトゲノム上には、核内受容体ファミリーの遺伝子は48種類存在するが、この中にはリガンド不明のいわゆるオーファン受容体も数多く存在する。これらオーファン受容体に結合する物質の探索は、これまで知られていない新たな生理活性物質の発見につながるだけでなく、新規医薬品シーズの発掘にとって重要である。そこで、本育成試験においては、オーファン受容体のリガンド探索のためのハイスループット型アッセイ系を構築し、それを用いて新規医薬品シーズのスクリーニングを行った。</p>	
試験方法	
試験項目	内 容
アッセイ系の構築	ヒト臓器由来 RNA より、RT-PCR で各種核内受容体を増幅し、取得した DNA を大腸菌用発現ベクターに組み込み、核内受容体タンパク質の大量発現系を構築する。得られたタンパク質を用いてアッセイ系を作る。
化合物ライブラリーのスクリーニング	構築した核内受容体リガンドアッセイ系を用い、市販の脂質ライブラリーをスクリーニングし、核内受容体に結合する物質を探索する。
予算額	200万円
試験結果	
<p>ヒト核内受容体48種類のうち、TlxとPNR除く46種類の受容体遺伝子のクローニングに成功した。これらを、大腸菌用発現ベクターに組み込み、大量発現の検討を行った結果、22種類の受容体タンパク質については、大腸菌での発現及び精製に成功した。しかし、残りの受容体については、発現はするものの不溶性タンパク質となり、精製することが出来なかった。得られたタンパク質を用いて、リガンドアッセイ系を構築し、約200種類の脂質を含む化合物ライブラリーをスクリーニングした結果、脂肪細胞の分化に重要な役割を果たしていることが知られている核内受容体PPARについて、いくつかの化合物が陽性反応を示した。</p>	
現在の状況及び今後の展開方策	
<p>種々の核内受容体リガンドに対する環境ホルモンの影響を調べるためのキットが試作されている。 企業が来年度本格的な製造・販売を計画しているため、成果育成プログラムBに応募すべく調整する。</p>	