

遊離脂肪酸をリガンドとする GPCR の創薬ターゲットとしての可能性

森 正明

武田薬品工業（株）医薬研究本部生物研究所

1990 年頃から全ヒトゲノム解析プロジェクトなどの成果によって多くの新規遺伝子が見出された。これらの遺伝子の多くは機能未知であったが、魅力的な創薬ターゲットとしての可能性が期待された。特に GPCR ファミリーに属する遺伝子（オーファン GPCR）は創薬におけるポテンシャルが高いことが予想されたことから、その機能解析の出発点としてリガンド探索（脱オーファン化）が多くの研究機関で実施された。その結果、旧来の概念での生理活性物質であるペプチドなどが多く見出されたが、一方でそれらとは異なる一次代謝産物もまたリガンドとして同定された。その一つである遊離脂肪酸は、従来は栄養素として考えられてきたが、いくつかの GPCR の内在性リガンドであることが解明された。即ち、長鎖脂肪酸が GPR40 および GPR120 のリガンドとして、また、短鎖脂肪酸が GPR41 および GPR43 のリガンドとして同定された（表 1）。GPR41 および GPR43 に関しては栄養センサーとしての機能などが示唆されているが、その機能解明はまだ十分ではない。GPR120 は腸管に発現して食餌刺激による GLP-1 分泌に関与していることが示されており、その作動薬は糖尿病治療薬あるいは抗肥満薬としての可能性を有している。

GPR40 は当社およびその他のグループから長鎖脂肪酸がリガンドであることが報告されたが、膵β細胞に局在して発現することから脂肪酸刺激による insulin 分泌に関与していることが考えられ、その作動薬が糖尿病治療薬のポテンシャルを有していることが期待された。当社では作動薬のスクリーニングを実施して見出したリード化合物から薬効および安全性の高い化合物の創製に成功し、臨床試験においても有効であることを明らかにした。本講演では、GPR40 作動薬の創薬プロセスを中心として創薬ターゲットとしての遊離脂肪酸をリガンドとする GPCR の可能性について概説する。

表 1 遊離脂肪酸をリガンドする GPCR

	GPR41	GPR42	GPR40	GPR120
リガンド	短鎖脂肪酸	短鎖脂肪酸	長鎖脂肪酸	長鎖脂肪酸
共役 G 蛋白質	Gi/o	Gq/11、Gi/o	Gq/11	Gq/11
発現	脂肪組織		膵β細胞	腸管
生理作用			Insulin 分泌	GLP-1 分泌