

メタボリックGPRを標的にしたがん・糖尿病新規治療法の開発

杏林大学医学部 肉眼解剖学教室

講師 大石 篤郎

(共同研究者)

国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科

外来医長 後藤 悌

国立がん研究センター研究所

分野長 吉見 昭秀

はじめに

「肥満・糖尿病」と「がん」は先進国の中高年・高齢者特有の最たる疾病であり、2017年の日本における糖尿病とがんの医療費はそれぞれ1兆2000億円、4兆3千億円で総医療費の2割以上を占める。本研究は最新の発光技術を用いたオリジナルバイオセンサーを用いて、がんと糖代謝に関与する生体内新規物質の発見を通じ、糖尿病・がん双方の全く新しい治療薬・バイオマーカーの創生を目指す。

G蛋白質共役型受容体（GPCR）はヒトゲノム中最大の膜蛋白ファミリーで約400ある非嗅覚GPCRのうち、およそ100のGPCRが未だリガンド（受容体に特異的に結合する物質）が見つかっていないオーファン受容体である。現在日米で承認されている薬の約30%はGPCRが標的で、オーファン受容体のリガンド発見は直接的な創薬につながりうるが、近年新たなリガンド発見の報告は乏しい科学的難題である。

多くのオーファンGPCRはそのリガンドが未知のため、生理的役割などがよくわかっておらず、オーファンGPCRとそのリガンドの異常がまだわかっていない病気の原因となっている可能性が考えられる。

本課題では、オーファンGPCRの中で糖代謝に関与すると考えられる受容体の抽出とクローニング、次いでそれらの活性化を検出するプラットフォームの基盤形成を行った。

結 果

①オーファン受容体はリガンドが未知のため機能が不明なものが多い中、ノックアウトマウスの表現型解析等から9つのオーファンGPCRが糖代謝に強く関わる可能性が高いことを見出した（論文1）。これらをメタボリックGPRと分類し、これらのリガンド発見は新たな糖尿病の予防・治療に貢献することが期待される。

②更に我々はこれらメタボリックGPRが正常に比べ高発現するがんを見出した。これらメタボリックGPRのリガンドが新たながん治療の鍵となる可能性が期待できるため、9つのメ

タボリック GPR のリガンド探索を行うため、独自のリガンドスクリーニングプラットフォームの基盤形成を行った。

③メタボリック GPR のリガンド探索のため、我々は独自のスクリーニングプラットフォームの構築を行った。これら 9 個の GPR をクローニングし、発光ナノビットテクノロジーを利用するため、SmallBit タグを各 GPR の C 末に付加した。バイオセンサーとしては β アレスチンなど GPCR との会合が期待できる蛋白に LargeBit フラグメントを付加したバイオセンサーを作成し (図 1)、ポジティブコントロール受容体で良好な反応を得た (図 2)。

図1 結合発光システム

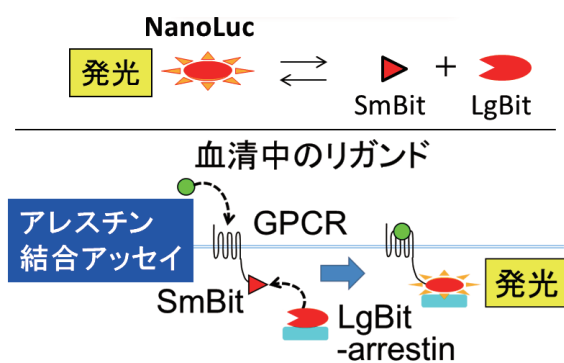
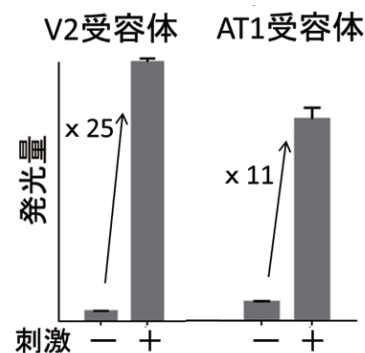
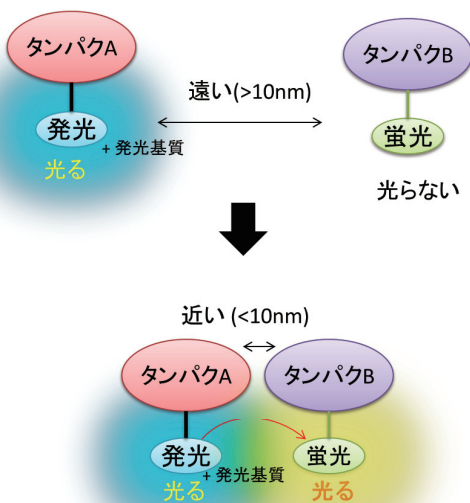


図2 新規バイオセンサー反応の一例



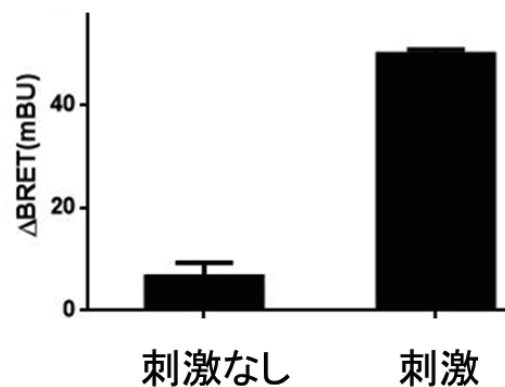
また、発光蛋白と蛍光蛋白を組み合わせた BRET (Bioluminescence Resonance Energy Transfer) 技術を用いたバイオセンサーも作成した (図 3)。これら受容体とバイオセンサーを用いて、リガンドスクリーニングを行っている。

図3 BRETの概要



文献2より一部改変

BRETセンサーの反応例



考 察

臨床で現在のところオーファンGPCRを標的とした薬剤は臨床で使用されておらず、その原因として ①リガンドが未知のためオーファンGPCRの生理的機能がよくわかっておらず、受容体の活性化・不活化というstrategyでの治療目標が定めにくい ②オーファンGPCRまたはリガンドの異常による疾患がわかっていない、という2点があげられる。オーファンGPCRと糖代謝異常のつながりを強く予想させるメタボリックGPRは、今後のナチュラルリガンド(生体内に本来備わっているリガンド)やサロゲートリガンド(受容体に結合する化学合成した非天然分子など)の発見を通じた臨床応用への道筋を期待させるものである。

要 約

以上、本計画は当初の想定通り順調に進捗し、研究全体としては想定以上の進捗を得ることができた。今後は本助成の成果であるメタボリックGPRの解析プラットフォームを利用したOrphan GPCRのリガンドスクリーニングを様々なバイオリジカルサンプルやコンパウンドライブラリーを利用し、リガンドの同定や同リガンド-受容体の生理的・病理的役割を明らかにし、将来的な糖尿病・がんの創薬や腫瘍マーカー開発の根拠となるような強いエビデンスの獲得を目指して研究を進めたい。

謝 辞

本研究の共同研究者は、国立がん研究センター中央病院後藤悌先生と国立がん研究センター研究所の吉見昭秀先生です。また、本研究の遂行は大和証券ヘルス財団からの助成金により初めて可能になりました。ここに深く感謝いたします。

文 献

1. **Oishi A**, and Jockers R. Recent advances in orphan GPCRs research and therapeutic potential. *GPCRs as Therapeutic Targets* 2022, 1, 20-59, DOI; <https://doi.org/10.1002/9781119564782.ch2>
2. **Oishi A**, and Jockers R. Measuring Protein-protein interactions of Melatonin Receptors by Bioluminescence Resonance Energy Transfer (BRET) . *Methods in Molecular Biology* 2022, 2550:207-18, PMID: 36180695 DOI: 10.1007/978-1-0716-2593-4_26)