

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	FFA2 受容体機能解明と過敏性腸症候群(IBS)治療を目指した FFA2 モジュレーターの研究				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	岩本 憲人
	研究分担者	所属・職名	UCLA (USA), Professor	氏名	Yasutada Akiba
		所属・職名	UCLA (USA), Professor	氏名	JonathanD.Kaunitz
		所属・職名	山形大学・客員研究員	氏名	桑原 厚和
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	岩本 憲人

講演題目	過敏性腸症候群(IBS)治療を目指した短鎖脂肪酸受容体 FFA2 モジュレーターの研究
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>腸内細菌の主要代謝産物である短鎖脂肪酸(SCFA)の受容体(free fatty acid receptors; FFARs)の中でも、FFA2 (GPR43)、 FFA3 (GPR41)は、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸をリガンドとする FFARs であり、これら FFARs は、炎症性ならびに代謝性疾患の治療標的として近年注目されている。薬物標的としてのこれら受容体の可能性をさらに明確にするためには、強力かつ選択的な受容体モジュレーターの存在が前提条件となる。</p> <p>腸内細菌の主要代謝産物である短鎖脂肪酸(SCFA)の受容体(free fatty acid receptors; FFARs)の1つである FFA2 の機能解明を進めてきた中で、管腔内 SCFA の増加が EC cell 上の FFA2 活性化を介して過剰な 5-HT 放出を促進し、5-HT₃ 受容体を過剰刺激することで過敏性腸症候群(IBS)の病態が生じている可能性を明らかにしてきた。この事実は、FFA2 受容体を標的とするモジュレーターによる IBS 治療への可能性を示唆している。IBS は、日本における有症率が 10-20%と報告されており、社会の複雑化、ストレスの増加に伴い、今後ますます問題化されていく疾病であると考えられ、その治療薬の開発が期待されている。そこで、FFA2 受容体のさらなる受容体機能解明と、IBS 治療への応用を目的として、FFA2 モジュレーターの研究を行った。</p> <p>今回、FFA2 のアロステリックアゴニストであり、PA-1 として知られる 4-クロロ-α-(1-メチルエチル)-N-2-チアゾリルベンゼンアセトアミド、オルソステリックアゴニストである 3-ベンジル-4-(シクロプロピル-(4-(2,5-ジクロロフェニル)-チアゾール-2-イル)アミノ)-4-オキソブタン酸(CTBA、ラセミ型)、ならびにアンタゴニストとして知られる GLPG0974 を合成した。これらを用いた Ussing チャンバー法による実験を行った結果、この 5-HT 放出は、EC cell の管腔側に発現する FFA2 の刺激によるものではなく、基底外側膜に発現する FFA2 受容体の刺激によるものであることが明らかとなった。以上のことより、腸管吸収性の FFA2 阻害剤の開発が、IBS の治療薬に繋がる可能性を見いだした。</p> <p>現在、IBS の主症状である吐気、上腹部痛、下痢は、現在、5-HT₃ 受容体アンタゴニストによって治療されている。すなわち、IBS 治療には、5-HT 放出の制御が重要である。今回、研究対象とした IBS 治療薬候補は、その放出源をターゲットとするものであり、これまでにない着眼点であることを特徴とする。今後さらに、活性の向上を目指して研究を進めていく予定である。</p>