

---

第 365 回松本歯科大学大学院セミナー

日 時: 2017 年 11 月 17 日(金) 17 時 30 分～19 時 00 分

場 所: 実習館 2 階研究所 セミナー室

演 者: 田村 達也 氏 (中外製薬株式会社・渉外調査部副部長)

タイトル: PTH1 型受容体に作用する経口低分子アゴニストと持続型 PTH  
ペプチドアナログの創製、並びに副甲状腺機能低下症への適応

副甲状腺ホルモン(PTH)は血清カルシウム(Ca)濃度の恒常性維持に不可欠なホルモンである。現在、PTH[PTH(1-34)もしくは PTH(1-84)]が骨粗鬆症や副甲状腺機能低下症の治療薬として用いられているが、ペプチド医薬のため、連日の皮下注射が必要である。我々はより利便性の高い PTH 薬を目指して、PTH1R に作用する経口投与可能な低分子アゴニストの創製に挑んだ。

PTH の作用は、クラス B の G タンパク質共役型受容体 (G-protein-coupled receptor ; GPCR) に属する PTH1 型受容体 (PTH1R) を介して発現される。しかし、PTH1R の構造情報は未だ解明されておらず、また、in vivo でクラス B の GPCR に作用する低分子化合物もほとんど知られていない。PTH1R 強制発現細胞を用いたハイスループットスクリーニングからのヒット化合物を構造最適化することにより見いだされた PCO371 は、in vitro の評価系において PTH 同様、フルアゴニストとして作用し、甲状腺副甲状腺摘除ラットへの経口投与で血清 Ca を上昇させた (Nat Commun 7:13384, 2016)。本講演では、PCO371 の発見の経緯とその薬理活性を中心に概説したい。加えて、我々の別プロジェクトで創製された、PTH1R に対して PTH よりも持続的に薬効を発現する持続型 PTH アナログ (Long-Acting PTH : LA-PTH) (J Bone Miner Res 31:1405-1412, 2016) についても紹介し、PTH1R の活性化構造 (G タンパク結合/非結合型) に対する結合様式と薬理作用の関係についても考察したい。なお、持続型 PTH アナログ (LA-PTH) に関しては、この開発に携わった清水 勝氏 (中外製薬) よりお話をいただく予定である。

*Matsumoto Dental University  
Graduate School of Oral Medicine*

1780 Gobara, Hirooka, Shiojiri,  
Nagano 399-0781, Japan

略 歴

田村 達也 Tatsuya Tamura

中外製薬株式会社 渉外調査部 副部長

1986年 東京薬科大学院薬学研究科修士課程修了

1986年～中外製薬株式会社入社 薬理担当として探索・創薬研究に従事

1990年～1991年 昭和大学歯学部口腔生化学教室へ派遣

1994年 東京薬科大学薬学博士取得

1995年～1996年 英国 Strangeways Research Laboratory へ派遣

2008年～東京農工大学工学府非常勤講師

2015年～日本医療研究開発機構

2015年より現職

清水 勝 Masaru Shimizu

中外製薬株式会社創薬薬理研究部 プリンシパルサイエンティスト

1995年 東京工業大学生命理学部バイオサイエンス専攻修士課程修了

1995年 中外製薬株式会社入社 薬理担当として探索・創薬研究に従事

1998年～2000年 米国 Massachusetts General Hospital (Endocrine Unit)へ  
派遣

2015年 東京農工大学生命科学博士取得

2014年より現職

担当:硬組織疾患制御再建学講座 高橋 直之