

KRASは低分子GTP結合タンパクであり、EGFR(上皮成長因子受容体)からの増殖シグナルを下流に伝達する。しかし、大腸癌の約40%でKRAS変異が認められており、これまでに数々の抗EGFR抗体、EGFR阻害剤が開発されているが効果は十分でない。このような背景からRAS阻害剤の研究が世界中で試みられているが未だ成功には至っていない。我々は、KRASを標的とするスクレアーゼ耐性miR-143を合成し、KRASの発現低下のみならずKRASの発現過程をも阻害する合成miR-143を見出した。さらにKRAS変異細胞株においてEGFRに対する分子標的薬の阻害を回復させる併用薬として機能することが示された。

研究内容

Carcinogenesis (癌化;がんの病態)

• Driver mutation—(plural) 癌腫、個人でも
がん関連遺伝子の発現profileが異なる
(どのDriver分子がそのがんにとって決定的に
重要なのか)

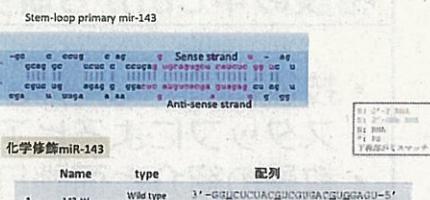
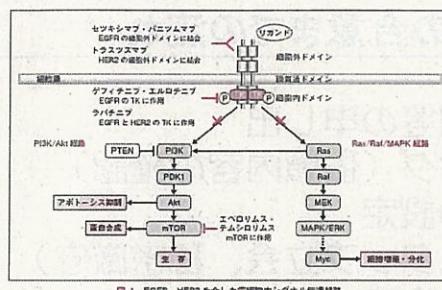
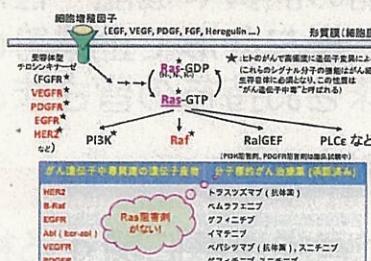
• Passenger mutation

RASの変異は様々ながら最も頻度が高い

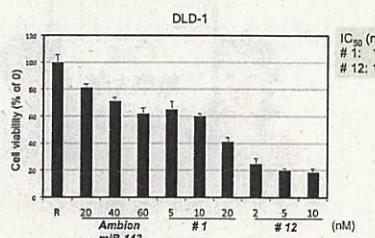
	KRAS	HRAS	NRAS	Total
Primary tissue	%	%	%	%
Pancreas	61	0	2	63
Colon	43	1	9	42
Endometrium	21	<1	3	22
Lung adenocarcinoma	26	<1	1	27
Multiple myeloma	<1	<1	17	19
Skin	3	6	18	27
AML	4	9	7	19

NOTE: Data were compiled from the TumorPortal (from TCGA datasets; ref. 41) and from Prior and colleagues (17).

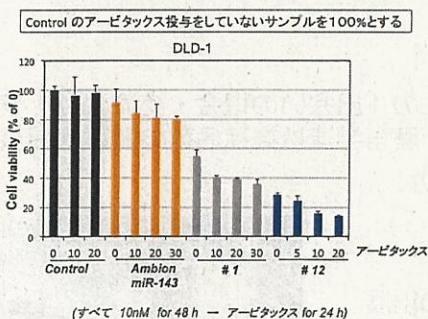
Clin Cancer Res. 2015 McCormick F et al



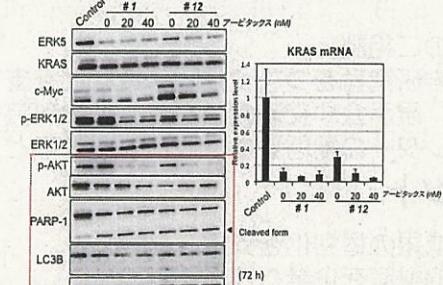
Growth inhibition by synthetic miR-143s



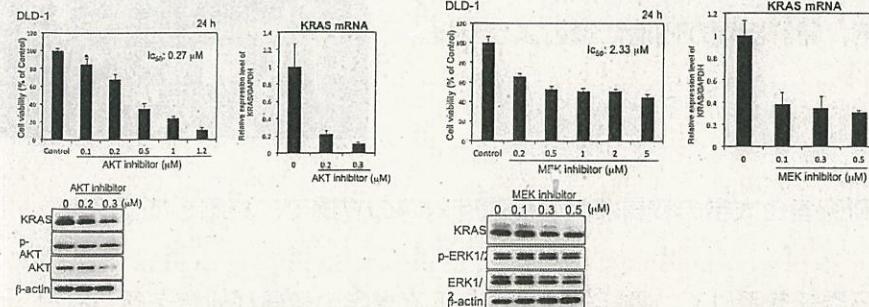
Mir-143を導入すると 抗EGFR抗体が有効になる



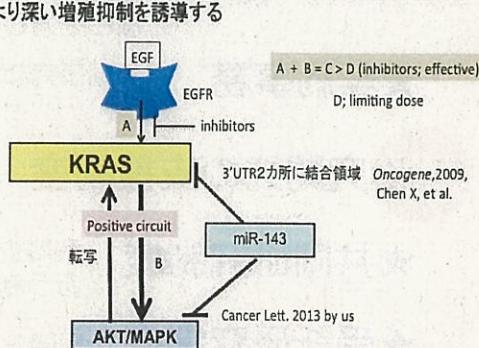
Biochemical study by western blot analysis



Mir-143はKRASのみならずその遺伝子の発現過程も抑制することでより深い増殖抑制を誘導する



結語: 化学修飾miR-143 #12はIC50, 1.5 nMであり単独でKRASの発現を抑制するばかりでなくEGFRを抑制する様々なinhibitorの活性を回復させる。今後、併用薬として期待される。我々は今年度、次世代がんプロジェクトにおいて新規なDDSを用いてin vivoで検証し、その可能性を追求する。



～産官学連携でつかむ新たなビジネスチャンス～

概要

新事業立上げ、新商品開発の技術的支援、生産工程改善の技術的助言、製品の品質や機能・性能の科学的評価などから気軽な技術相談に至るまで、様々な形で企業等の皆様に岐阜大学を活用していただいています。興味をお持ちの皆さま、お気軽にご相談ください。

進め方

産官学連携に関する相談の流れ



相談の申し出から研究等の合意までの流れ

- ・技術相談・知的財産活用等の申し出
- ・スタッフによるヒアリング（依頼内容の確認）
- ・教員の紹介と面談日時の設定
- ・両者による相談開始（スタッフ立会、秘密厳守）
- ・共同研究、受託研究等の合意

提供するサービスの内容

★産官学連携

- ・技術課題のご相談。
- ・企業と大学研究者をつなぐ共同研究などを支援。
- ・セミナー、展示会や交流会などで、大学研究者との「出会いの機会・交流の場」を提供。
- ・ニュースレターの配信やキャラバン活動などで、産官学連携推進活動の情報を提供。

★知的財産マネジメント

- ・共同研究成果の権利化を支援。
- ・大学の知的財産を企業へ技術移転。
- ・セミナーや新技術説明会の開催、技術展示会への出展などを通じて、知的財産の理解と活用を促進。

★契約事務

- ・共同研究などの契約、特許出願が円滑に進むよう支援。



研究開発の支援制度

★共同研究制度

民間企業等の研究者と大学の教員が共通課題を対等の立場で、共同して研究を行う制度

★受託研究制度

民間企業等から委託を受けて、委託先の意思の下で大学の教員が研究を行う制度

★寄附金制度

教育・研究の奨励を目的として、寄附金を受け入れる制度。

本件に関する詳しい
お問合せはこちら >>

〒501-1193 岐阜市柳戸1番1 Tel: 058-293-2025/Fax: 058-293-2022
E-mail: sangaku@gifu-u.ac.jp

天然甘味料メープルシロップを 用いた大腸癌治療法の開発

近畿大学 薬学部 医療薬学科
病態分子解析学研究室
山本 哲志、多賀 淳

- 天然甘味料であるメープルシロップは、世界中の人々に使用されている。
- メープルシロップには、血糖値上昇抑制効果、抗酸化作用、抗腫瘍効果など様々な機能があることが報告されている。
- メープルシロップは、色、香り、味の違いにより5つのグレード(AA, A, B, C, D)に分類されている
- メープルシロップのグレードと抗酸化作用には相関性がある(Legault et al., J Med Food, 2010)

背景

- 大腸癌は、罹患率及び死亡率が年々増加傾向にある疾患である。部位別死亡数において女性では第1位、男性で第3位となっている。
- 発見が早期であれば外科的治療によって完治させることが可能であるが、多くの患者では、大腸癌と診断された時には、すでに進行した状態であることが多い

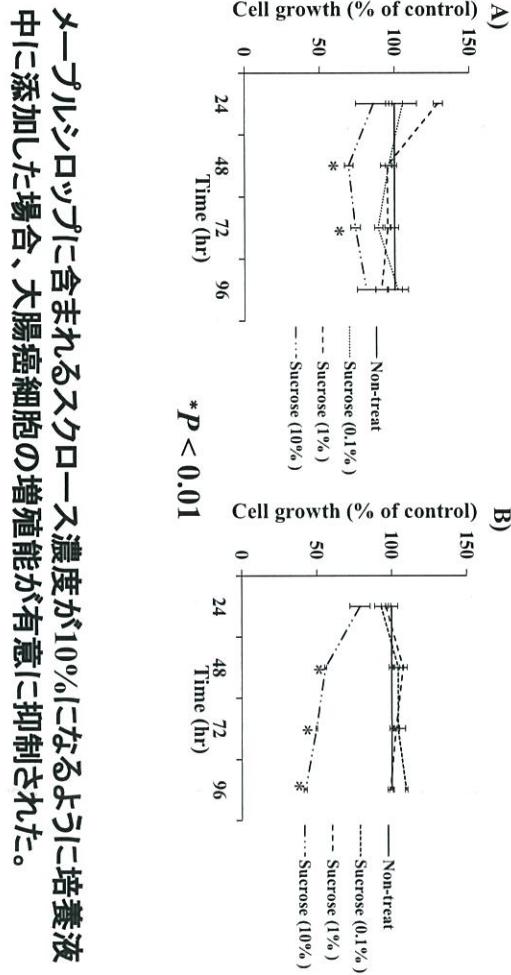
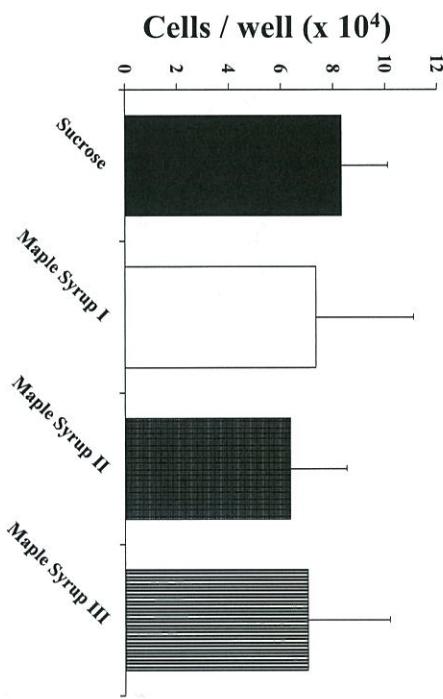


有用な治療薬の開発が期待されている

検討に用いたメープルシロップ

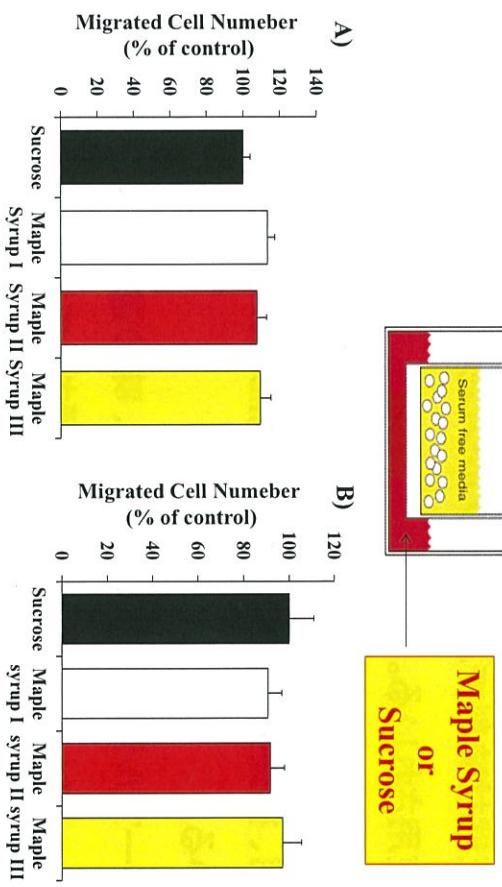
	Sucrose (g/100ml)	色調
Maple Syrup I	60.01	金色
Maple Syrup II	62.89	琥珀色
Maple Syrup III	54.72	暗褐色

メープルシロップ中スクロースが細胞増殖に与える影響



メープルシロップに含まれるスクロース濃度が10%になると、培養液中に添加した場合、大腸癌細胞の増殖能が有意に抑制された。

メープルシロップによる大腸正常細胞の増殖能への影響



比色法と細胞数計測により増殖抑制効果を検討した所、いずれの大腸癌細胞もMaple Syrup III投与により細胞増殖能が抑制された。

メープルシロップによる大腸癌細胞の遊走能への影響

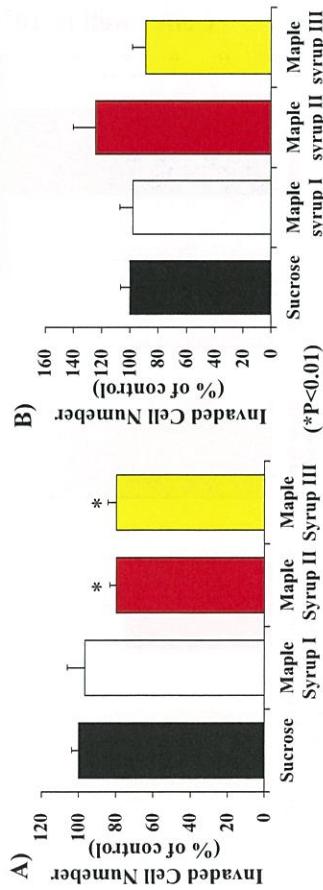
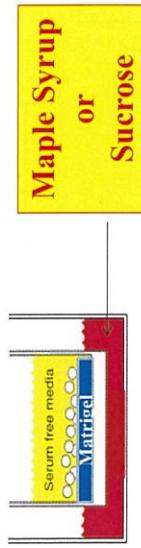
メープルシロップ投与による正常細胞増殖能への影響は認められなかった。

細胞の遊走能への影響をボイデンチャンバー法を用いて検討した所、メープルシロップ投与による影響は認められなかった。

メープルシロップによる大腸癌細胞の増殖抑制効果の検討

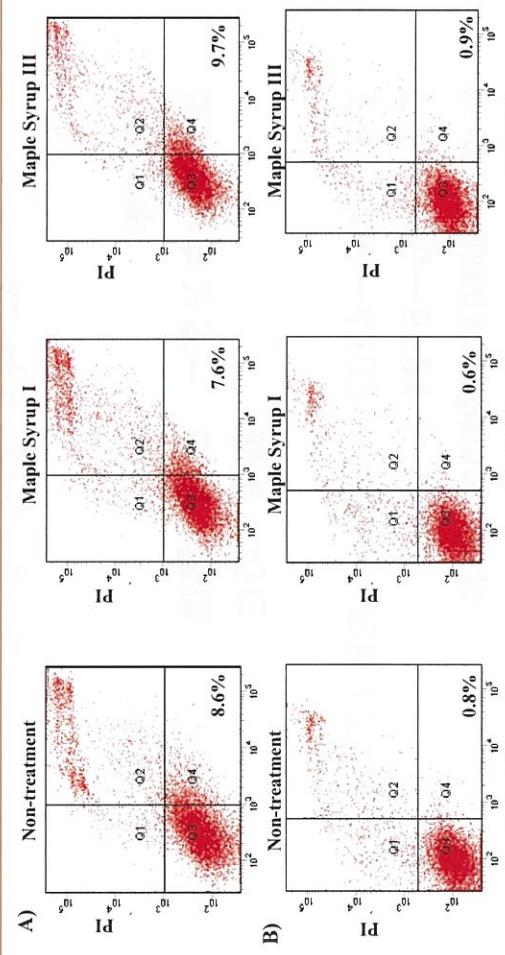
検討

メープルシロップによる大腸癌細胞への影響



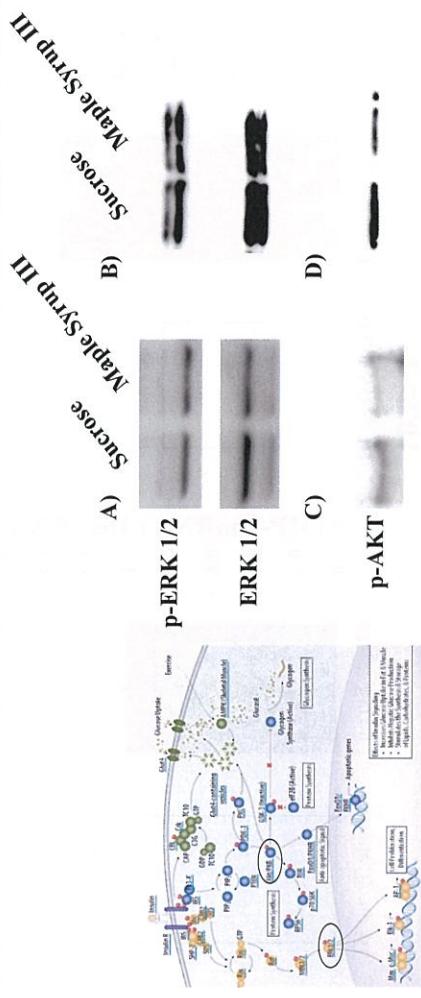
マトリケルコーティングしたインサートを用いて細胞浸潤能への影響を検討した所、DLD-1細胞の細胞浸潤能がMaple Syrup III投与により抑制された。
SE480細胞への浸潤能の抑制効果はほとんど認められなかつた。

メープルシロップによる大腸癌細胞アポトーシスへの影響



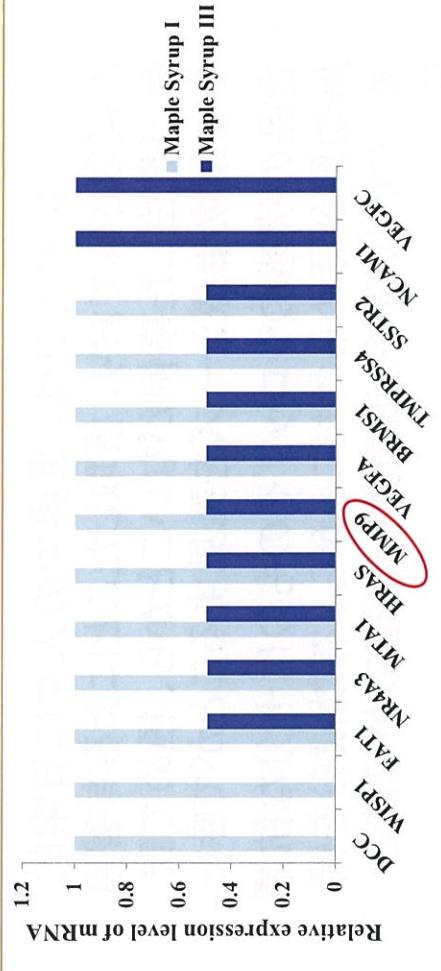
メープルシロップ投与による大腸癌細胞アポトーシスへの影響は認められなかつた。

メープルシロップによる細胞内シグナル伝達経路への影響



メープルシロップ投与により、ERKの活性への影響は認められなかつたが、AKTの活性が顕著に抑制された。

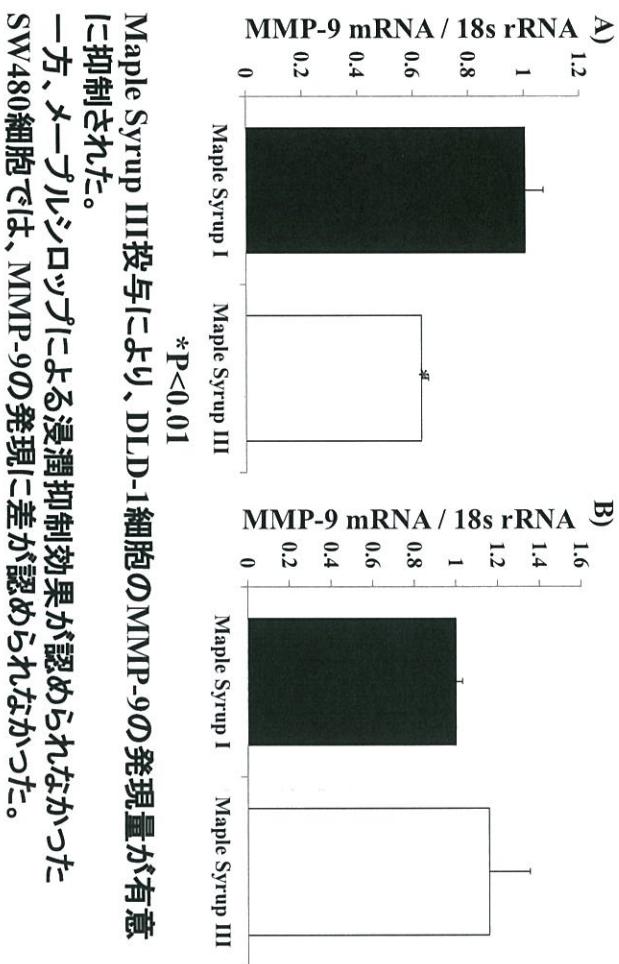
メープルシロップ投与による浸潤能関連遺伝子の発現変化



DLD-1細胞にMaple Syrup III投与した結果、Maple Syrup Iを投与したものと比較して13の遺伝子発現が2倍以上変動していた。その中には、細胞の浸潤に重要な役割を果たしているMMP-9が含まれていた。

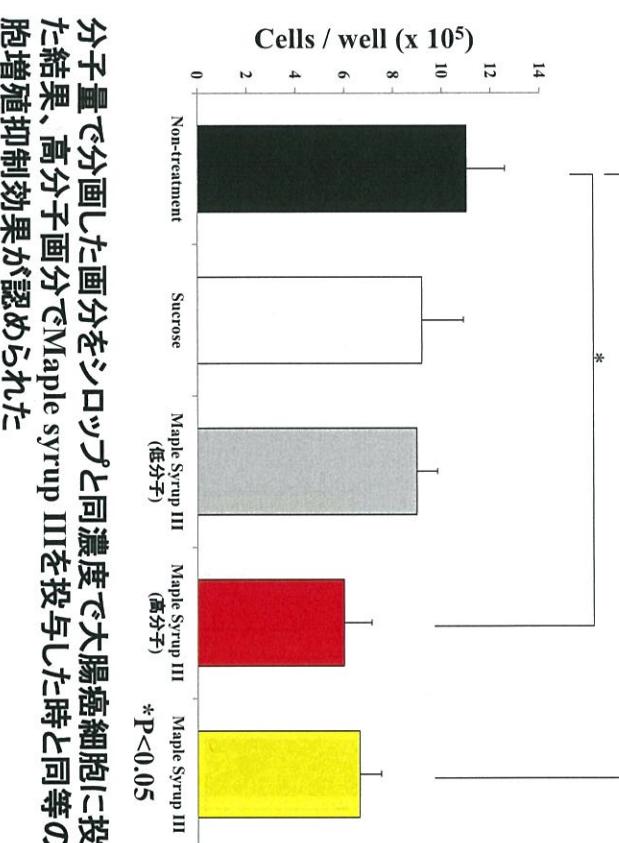
メープルシロップ投与によるMMP-9の発現変化

メープルシロップ中有効成分の探索



Maple Syrup III投与により、DLD-1細胞のMMP-9の発現量が有意に抑制された。
一方、メープルシロップによる浸潤抑制効果が認められなかつたSW480細胞では、MMP-9の発現に差が認められなかつた。

13



分子量で分画した画分をシロップと同濃度で大腸癌細胞に投与した結果、高分子画分でMaple syrup IIIを投与した時と同等の細胞増殖抑制効果が認められた

14

お問い合わせ先

近畿大学
リエゾンセンター

武田 和也
豊吉 巧也

TEL 06-4307-3099 (内線2058、2809)
FAX 06-6721-2356
e-mail takedakaz@kindai.ac.jp

toyoshi@kindai.ac.jp

15

2016.5.11~13
東京
ビッグサイト



岡山大学
OKAYAMA UNIV.

総称 ライフサイエンス ワールド 2016

第13回 アカデミック フォーラム

ライフサイエンス ワールド2016 第13回アカデミック フォーラム

岡山大学では、医療、創薬、生命医用工学など幅広い分野のバイオ関連研究に取組んでいます。この展示会では、その中から以下に示す8つの研究成果について展示・発表を行います。是非ご来場ください。

Okayama University is working on many research programs in the fields of medical care, drug discovery, medical bioengineering and etc. In this forum, we will present the following eight achievements from the latest research activities.

プレゼンテーションの日程(発表者と概要)

Presentation's Schedule, Speaker, Title and Abstract

5月11日(水) 13:00~13:30 会場: ACA-5



大原 利章
Toshiaki Ohara

【所属／職名】 大学院医歯薬学総合研究科 病理学(免疫病理) / 助教

Department of Pathology & Experimental Medicine, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University / Assistant Professor

【題目】 臨床病態に近い幹細胞性を持つ腫瘍モデルと鉄制御がん幹細胞治療法の開発

New tumor model with stemness and iron control therapy for cancer stem cell

【講演概要】 癌治療抵抗性の主要な原因として、幹細胞性を持つ癌幹細胞が考えられている。岡山大学では2012年に妹尾らによりiPS細胞から癌幹細胞を誘導する事に成功した。私達はこの癌幹細胞モデルを用いて、通常の癌細胞株と共に培養を行う事で、臨床病態に近い腫瘍モデルを作成した。また私達は以前から鉄を制御する癌治療法の開発を行っており、鉄を制御する事で、特異的に幹細胞性を制御できる事をこれらのモデルで明らかにした。

Cancer stem cell (CSCs) is thought to be a reason of resistance for cancer therapy. Recently, new CSCs model, miPS-LLCcm, was epigenetically established from miPS cells by Dr. Seno in Okayama University. We developed a new CSCs tumor model with clinical features by using co-culture technique. Moreover we revealed that iron control could suppress the function of CSCs in these models.

5月11日(水) 14:30~15:00 会場: ACA-4



森田 瑞樹
Mizuki Morita

【所属／職名】 大学院医歯薬学総合研究科 クリニカルバイオバンクネットワーキング事業化研究講座 / 准教授

Department of Biorepository Research and Networking, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University / Associate Professor

【題目】 岡山大学病院バイオバンク(岡大バイオバンク)がみなさんのお役に立てること
Okayama University Hospital Biobank (Okadai Biobank)

【講演概要】岡山大学病院バイオバンク(以下、岡大バイオバンク)は、ヒト生体試料(血液、尿、組織など)を対象としたバイオバンクで、次の特徴があります: 1) 生体試料の質が管理されている(採取から保管までの時間を短く保っている)、2) 付随する臨床情報が豊富に利用できる(電子カルテと連携している)、3) 民間企業に利用していただくことを前提に設計されている(民間企業への提供を前提とした同意を取得している)。

Okayama University Hospital Biobank (Okadai Biobank) is collecting human samples (such as blood, urine, and tissues) and is characterized by the following features: 1) qualities of samples are controlled, 2) abundant clinical information associated with the sample is available, and 3) it is possible to provide samples to private companies.

5月11日(水) 16:45~17:15 会場: ACA-6



森田 英利
Hidetoshi Morita

【所属／職名】 大学院環境生命科学研究科 生命科学専攻 / 教授

Division of Agricultural and Life Science, Graduate School of Environmental and Life Science, Okayama University / Professor

【題目】 ヒトマイクロバイオームによる俯瞰的ヒト健康評価法

Evaluation system of human healthy by its microbiome

【講演概要】

「ヒトマイクロバイオーム」の研究の概要を紹介し、現在取り組んでいるトップアスリートの腸内細菌叢解析の内容について報告します。また、糞便と唾液は非侵襲的かつ自宅でも採取できることから自身での健康チェックに貢献できる可能性について報告します。

I introduce the summary of the study of "human microbiome" and gut microbiota of top athletes as our research. In addition, I present the possibility that it contributes to healthy check by oneself, because of noninvasively sampling feces and saliva at home.

5月12日(木) 10:45~11:15 会場: ACA-3



飛松 孝正
Takamasa Tobimatsu

【所属／職名】 大学院自然科学研究科 生命医用工学専攻 / 准教授

Division of Medical Bioengineering, Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University / Associate Professor

【題目】 自己集合ペプチドタグとNon-カラムタンパク質精製等への応用

Peptide Tags That can Control Association and The application to the non-column protein purification

【講演概要】比較的低塩濃度の領域で解離会合を調節できるペプチドタグを見出している。この会合タグを付加した可溶性蛋白質はタグを介して解離会合させることができる。この解離会合タグを用いると、可溶性蛋白質をカラムなしで精製できる。会合した蛋白質を遠心分離すると蛋白質は活性を保ったまま沈殿画分に得られ、その沈殿画分を洗浄後に低塩濃度にてタグを解離せると高純度の酵素を高回収率で精製できる。

We identified peptide tags which we can control their associations under a relatively-low salt condition. The tags enable non-chromatographic purification of soluble proteins. Associated proteins are obtained in a precipitant fraction. After washing the fraction, the active homogenous protein is solubilized in a low-ion buffer, at high yield and purity.



5月12日(木) 12:15~12:45 会場: ACA-5



妹尾 昌治
Masaharu Seno

【所属／職名】 大学院自然科学研究科 生命医用工学専攻 / 教授

Division of Medical Bioengineering, Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University / Professor

【題目】 iPS細胞から樹立する「がん幹細胞コレクション」と診断・治療への展望

Introduction to the Cancer Stem Cell Collection from iPSCs and the prospects for cancer therapy

【講演概要】

iPS細胞は、その万能性により再生医療から病態モデルまで幅広い応用が大きく期待されている。がん研究への応用もその重要なひとつである。私達はiPS細胞からがん幹細胞を誘導できることを示し、このようながん幹細胞は腺がんや肉腫など複数種を作成できることも示してきた。これは、近い将来、肺がん、胃がん、肝臓がん、膵臓がんといった具合に、すべてのがん幹細胞をコレクションできる可能性を示している。

iPSCs are currently expected as powerful resources for wide range of applications including cancer research. We have demonstrated the potential of iPSCs converting into CSCs developing into various types. The effort to prepare different types of CSCs will lead to a collection of all types of CSCs, which will be a quite new and powerful platform for the development of novel cancer therapy.

5月12日(木) 14:30~15:00 会場: ACA-3



加来田 博貴
Hiroki Kakuta

【所属／職名】 大学院医歯薬学総合研究科 創薬生命科学専攻 / 准教授

Division of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University / Associate professor

【題目】 医薬ならびに機能性食品探索のためのレチノイドX受容体リガンド探索ツール

Retinoid X receptor ligand screening system for drug or functional food discovery

【講演概要】

本シーズは、レチノイドX受容体(RXR)を標的とする医薬分子もしくは機能性食品の探索ツールです。RXRの活性化薬は皮膚がんの治療薬にも利用され、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、認知症、パーキンソン病の治療効果が動物実験で確認されています。今回創出した探索ツールは蛍光性のRXR結合物質を用いた方法で、放射性同位体などを用いたこれまでの方法に比べ作業も時間も要しません。

This is a screening tool of drug or functional food candidates targeting retinoid X receptors (RXRs). RXR activators are reported to show therapeutic effects on type 2 diabetes, metabolic syndrome, dementia, and the Parkinson's disease in animal experimental models. Our method using fluorescent RXR ligands will not take the time compared to previous methods using a radioactive isotope.

5月13日(金) 12:30~13:00 会場: ACA-5



平木 隆夫
Takao Hiraki

【所属／職名】 岡山大学病院 放射線科 / 講師

Department of Radiology, Okayama University Hospital / Senior Assistant Professor

【題目】 CT ガイド下IVR 用ロボットの開発: 術者被ばくのない手技へ

Development of Robot for CT-guided IR : Free physicians from Radiation

【講演概要】

CT画像をしながら病変部に針を刺入することにより行われるIVR(画像下治療)には、生検、ラジオ波治療、凍結療法など多数のものがある。針を刺入するのみで施行可能であるため、患者への侵襲が軽度であり、ニーズが高い。しかし、術者はCTガントリーの近くで手技を行うため、被ばくする。本研究は、術者の被ばく低減のためにマスター・コントローラーで遠隔操作可能なCTガイド下の針穿刺用ロボットを開発することである。

CT-guided interventional radiology includes biopsy, radiofrequency ablation, cryoablation, etc, which may be performed by inserting a specific needle to the lesion. The procedure is minimally invasive and thereby popular. However, a major limitation may be radiation exposure to physician. The purpose of this study is to develop a remotely controllable robot to overcome the limitation.

5月13日(金) 14:00~14:30 会場: ACA-5



狩野 光伸
Mitsunobu Kano

【所属／職名】 大学院医歯薬学総合研究科 医薬品臨床評価学 / 教授

Department of Pharmaceutical Biomedicine, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University / Professor

【題目】 ナノ病態生理学: 病巣組織による薬の到達阻害と難治状態

Nano-pathophysiology: Intractability due to structure of disease foci limiting drug delivery

【講演概要】

これまで、疾患における標的細胞の制御に焦点を絞った観点で、難治の病態に対する各種の薬剤は開発されてきた。しかしながら、難治の原因は標的細胞そのものだけではなく、薬剤の到達経路にもありうることを、膵がんなどを例にし、ナノ薬剤を用いることで示してきた。このコンセプトによる新しい視点から新たな疾患メカニズム解明及びそれを応用した創薬の在り方を考えることが可能になる。

Tumor cell autonomous mechanisms have been focused in development of pharmaceuticals to treat devastating tumors. However components around, such as vessels or fibrotic tissue, can also be a reason for intractability because they inhibit drug delivery. We proved this concept by using nanoparticle in models of pancreatic cancer, which will be applicable to other tumors having similar structure.

【お問合せ先】 ご質問は、ブース内の説明員か、下記までお問合せください。If you have any inquiry, please contact us.

国立大学法人 岡山大学 研究推進産官連携機構 (Organization for Research Promotion & Collaboration, Okayama University)

住所: 〒700-8530 岡山市北区津島中1-1-1 (1-1-1, Tsushima-Naka, Kitaku, Okayama 700-8530, Japan)

TEL: 086-251-7112 FAX: 086-251-8467 Email: s-renkei@adm.okayama-u.ac.jp URL: http://www.okayama-u.net/renkei/

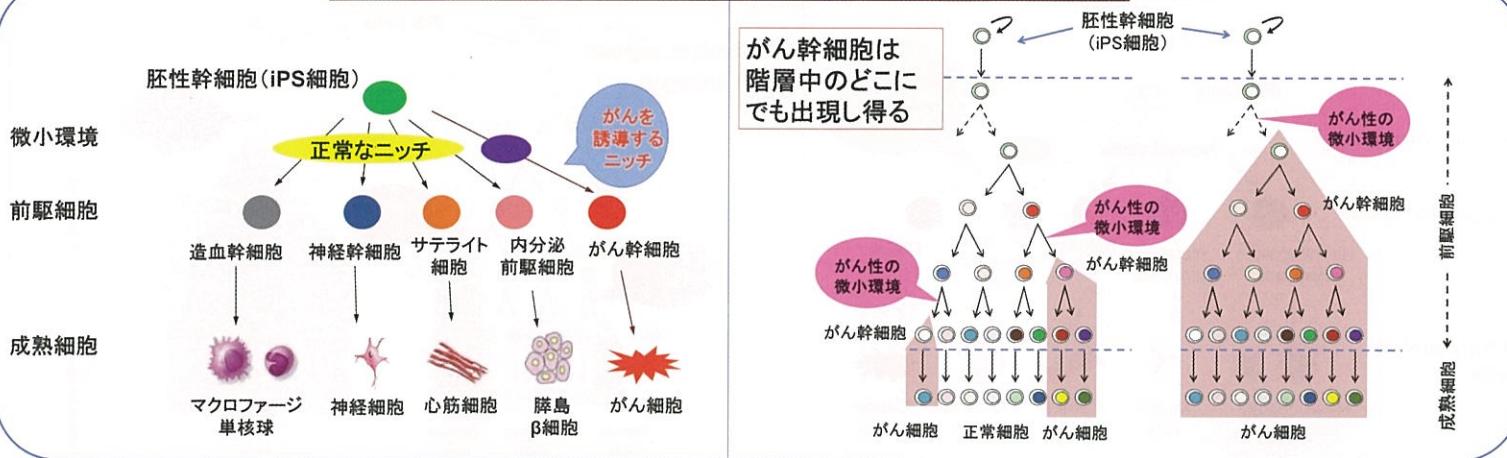
iPS細胞から樹立する

「がん幹細胞コレクション」と診断・治療への展望

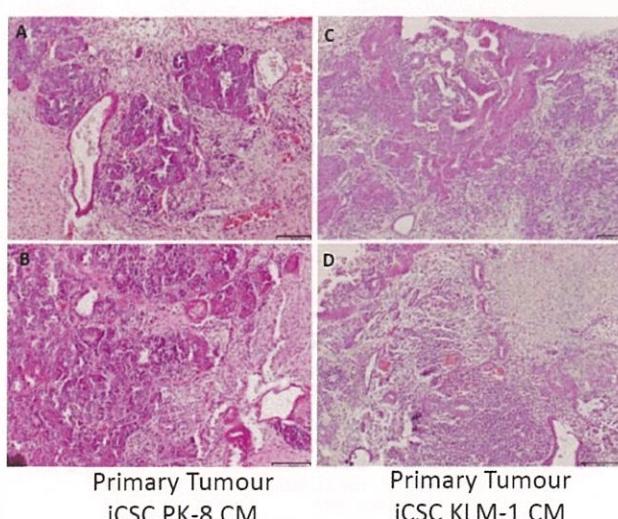
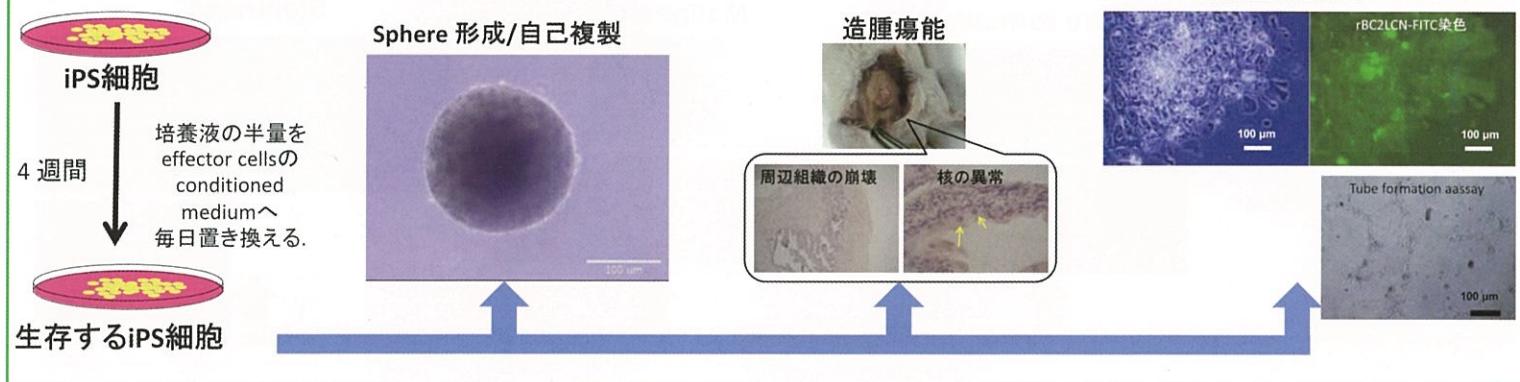
Introduction to the Cancer Stem Cell Collection from iPSCs and the prospects for cancer therapy

岡山大学大学院自然科学研究科 生命医用工学専攻 妹尾 昌治・笠井 智成

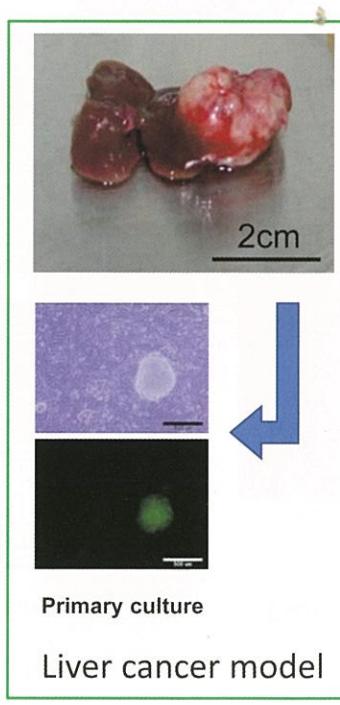
胚性幹細胞(iPS細胞)と微小環境



iPS細胞のがん幹細胞化



Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC) model



掲載誌

- J Cancer. 2014 Jul 5;5(7):572-84. doi: 10.7150/jca.8865. eCollection 2014.
 J Stem Cells Regen Med. 2010;2-7, 2014.
 Am J Cancer Res. 2014 Jan 15;4(1):80-8. eCollection 2014.
 Int J Cancer. 2013 Dec 3. doi: 10.1002/ijc.28648.
 PLoS One. 2012;7(4):e33544. doi: 10.1371/journal.pone.0033544.
 月刊「化学」(化学同人社) Vol.69, No.3, 70-71, 2014.
 細胞工学(秀潤社) Vol.32 (No.3) 2013年3月号 pp.330-337.

特許

- 特願2014-246457
 特願2013-067058
 特願2013-082671
 PCT出願:PCT/JP2014/057572
 PCT出願:PCT/JP2016/060309

新聞掲載

- 日刊工業新聞 平成28年3月28日
 シティリビング 平成26年7月4日
 日刊工業新聞 平成26年7月8日
 日経産業新聞 平成26年7月11日
 山陽新聞 平成26年8月2日
 日本経済新聞 平成26年9月30日
 日刊工業新聞 平成26年9月30日
 朝日新聞 平成26年10月2日 (10月1日夕刊)
 科学新聞 平成26年10月10日
 日刊工業新聞 平成26年10月16日
 読売新聞 平成26年10月29日
 每日新聞 平成26年10月30日

本成果の一部は
橋渡し研究加速ネットワークプログラム
健康寿命の延伸を目指した次世代医療橋渡し研究支援拠点
の支援を受けています。

【お問合せ先】岡山大学大学院自然科学研究科 妹尾 昌治

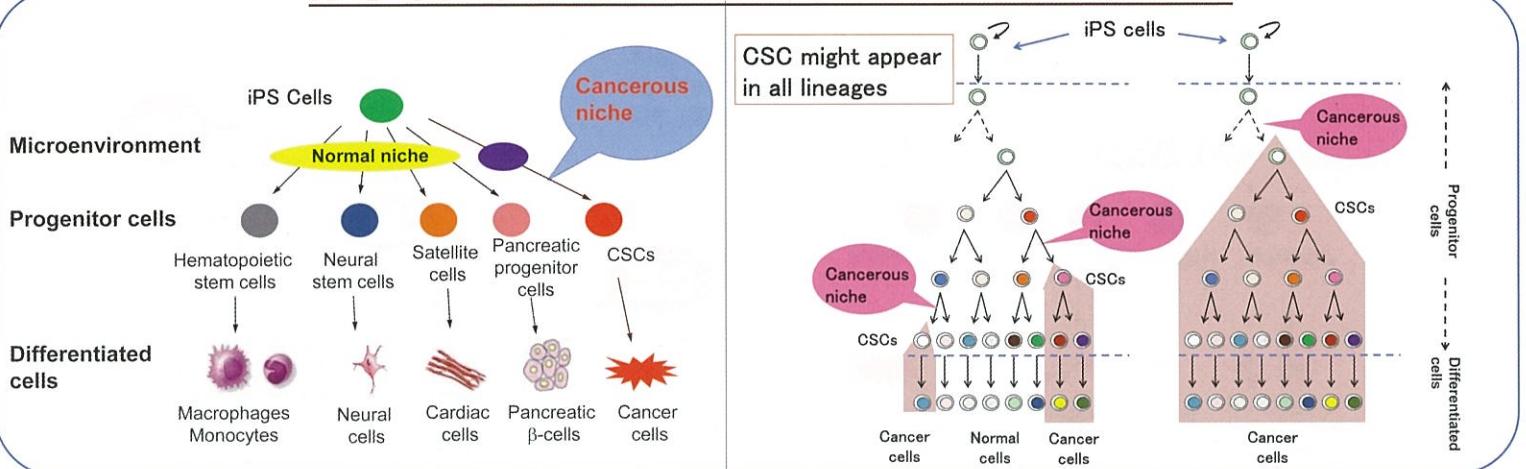
Tel : 086-251-8216 E-mail : mseno@okayama-u.ac.jp

Introduction to the Cancer Stem Cell Collection from iPSCs and the prospects for cancer therapy

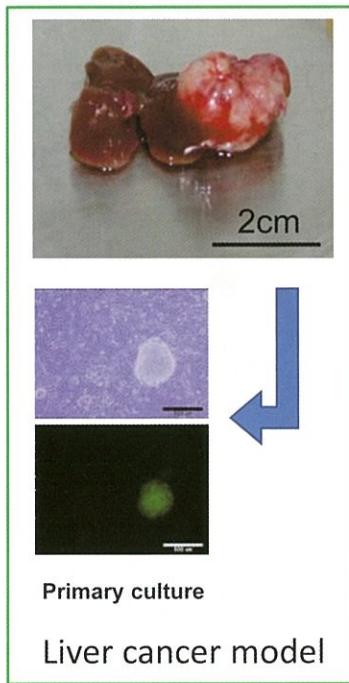
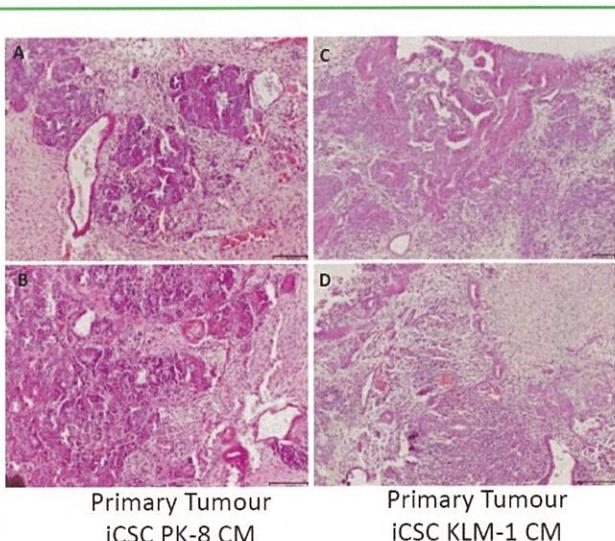
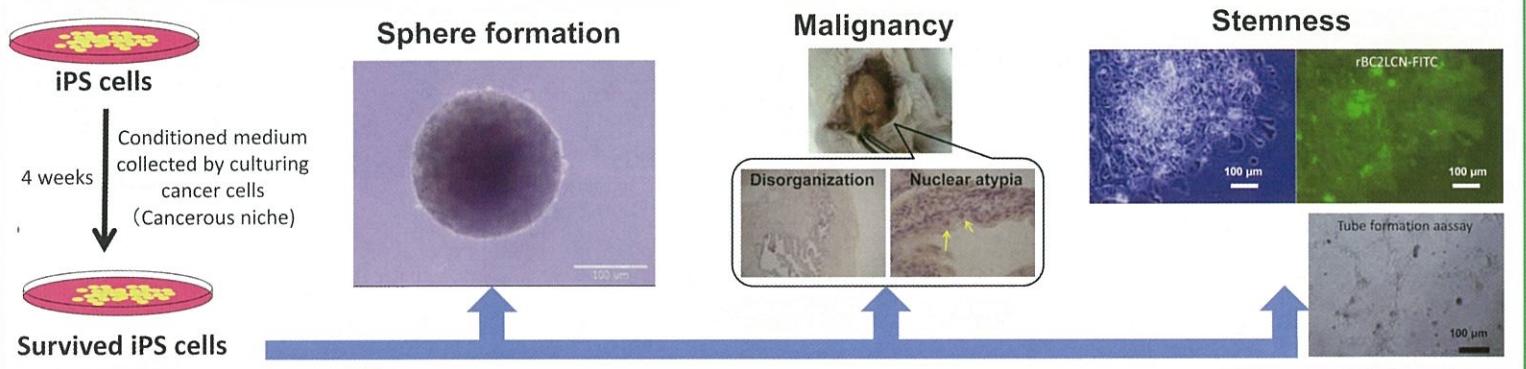
Masaharu Seno, Tomonari Kasai

Division of Medical Bioengineering, Graduate School
of Natural Science and Technology, Okayama University

iPS cells and role of microenvironment



Conversion of iPS cells into CSCs



Publications

- J Cancer. 2014 Jul 5;5(7):572-84. doi: 10.7150/jca.8865. eCollection 2014.
J Stem Cells Regen Med.10(1):2-7, 2014.
Am J Cancer Res. 2014 Jan 15;4(1):80-8. eCollection 2014.
Int J Cancer. 2013 Dec 3. doi: 10.1002/ijc.28648.
PLoS One. 2012;7(4):e33544. doi: 10.1371/journal.pone.0033544.
Gekkan "Kagaku", Kagaku Dojin, Vol.69, No.3,70-71, 2014.
Saibokougaku, Shujyunsya, Vol.32 (No.3) March, 2013. pp.330-337.

Patents

- JP No. 2014-246457
JP No. 2013-067058
JP No. 2013- 082671
PCT出願:PCT/JP2014/057572
PCT出願:PCT/JP2016/060309

News Releases

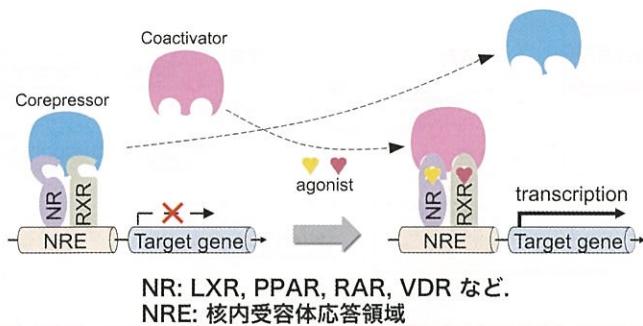
- Nikkan kogyo. March, 28, 2016
City living. July, 4, 2014
Nikkan kogyo. July, 8, 2014
Nikkan kogyo. July, 11, 2014
Sanyo. August ,2, 2014
Nihon Keizai. September, 30, 2014
Nikkan kogyo. September, 30, 2014
Asahi. October, 2, 2014
Kagaku. October, 10, 2014
Nikkan kogyo . October, 16, 2014
Yomiuri. October, 29, 2014
Mainichi. October, 30, 2014

医薬ならびに機能性食品探索のための レチノイドX受容体リガンド探索ツール

Retinoid X receptor ligand screening system for drug or functional food discovery

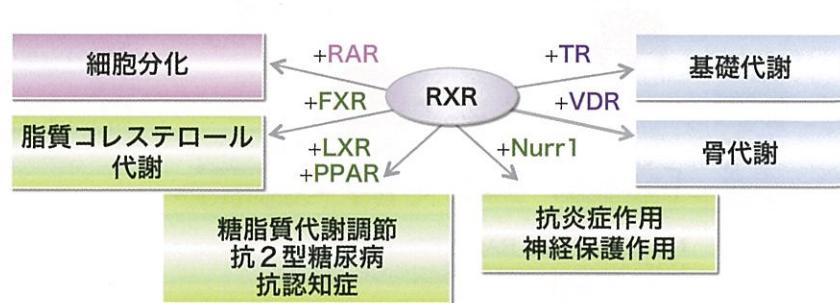
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 創薬生命科学専攻 加来田 博貴

Retinoid X receptors (RXRs) は、
遺伝子発現を制御する核内受容体の1つ。
RXR/RXRに加えて、
RXR/LXR, LXR/RXR, Nurr1/RXRなどは、
RXR作動薬単独で活性化される（パーミッシュ効果）。

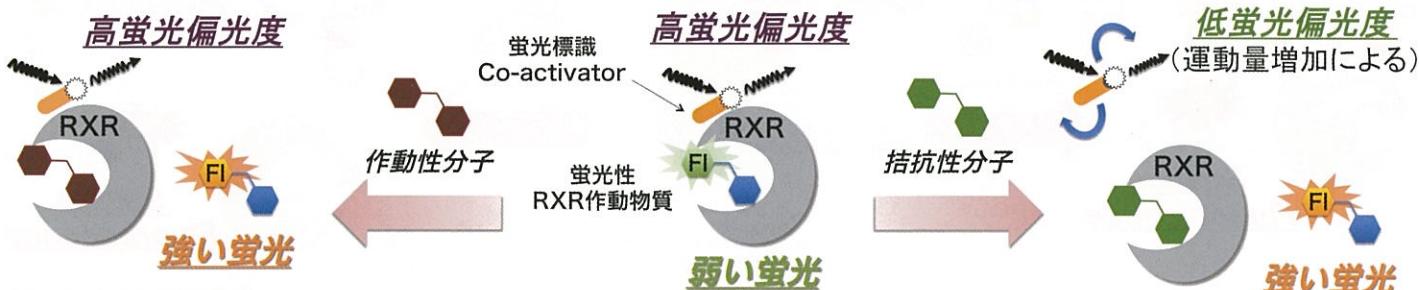


RXRを標的とした治療効果

- ・がん
- ・免疫疾患
- ・脂質異常
- ・アレルギー疾患
- ・糖尿病
- ・アルツハイマー病
- ・動脈硬化
- ・パーキンソン病 etc.



本技術 RXRとの結合状態により蛍光強度が変化する分子を創出
これと蛍光偏光プレートリーダーを用いることで、
測定試料とRXRとの結合、さらにRXRに対する活性化能を
同時に、網羅的に、短時間に、容易に測定できる



他の核内受容体にも利用できる
原理である

特願2015-237017
出願日：2015年12月3日

既存のRXR結合分子の探索技術とその利点および欠点

既存のRXR結合分子探索技術	原理	利点	欠点	所要時間 (化合物4種の評価を想定)
レポーター ジーンアッセイ	培養細胞を用いて試験化合物の転写活性化能を評価	試験化合物の転写活性化能が評価できる	アッセイに長時間を要する	(2-3時間の作業)×(3-4日)
時間分解FRET法	試験化合物によるRXRの活性化構造への変化を評価	試験化合物のRXR作動性を示唆するデータが短時間で得られる	時間分解FRET法に対応したプレートリーダーが必要	数時間
放射性同位体 (RI) 標識分子を用いた結合試験	試験化合物によるRI標識化合物の追い出しを評価	試験化合物とRXRとの結合を高感度に評価できる	特別な施設が必要 煩雑な操作も伴う (B/F分離の必要性) (Bはbond(結合), Fはfree(遊離))	(4-5時間の作業)×(2日)
表面プラズモン共鳴装置 を用いた結合試験	金チップに固定したRXRへの試験化合物の結合を検出	試験化合物とRXRとの結合を直接評価できる	装置が高価 検体処理速度が遅い	数時間-数日

【お問合せ先】岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 加来田 博貴

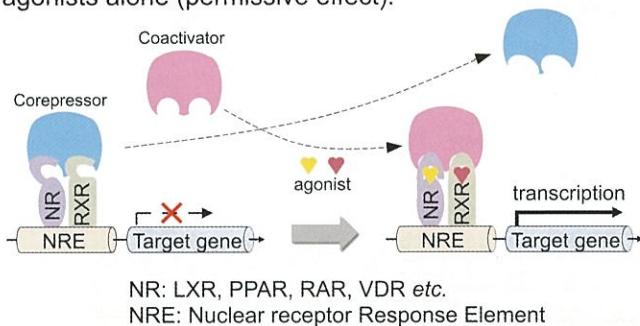
Tel : 086-251-7963 E-mail : kakuta-h@cc.okayama-u.ac.jp

Retinoid X receptor ligand screening system for drug or functional food discovery

Hiroki Kakuta

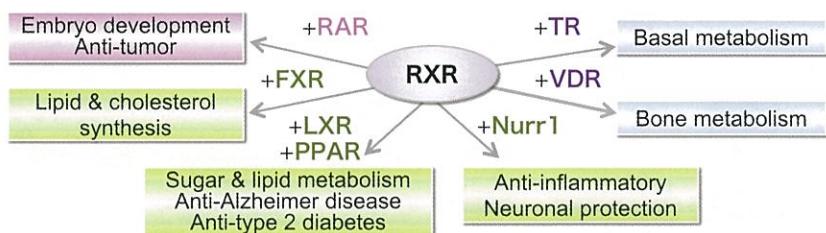
Division of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Retinoid X receptors (RXRs) are nuclear receptors that function as homodimers or heterodimers with other nuclear receptors. Permissive heterodimers, such as LXR/RXR and PPAR/RXR, can be activated by RXR agonists alone (permissive effect).

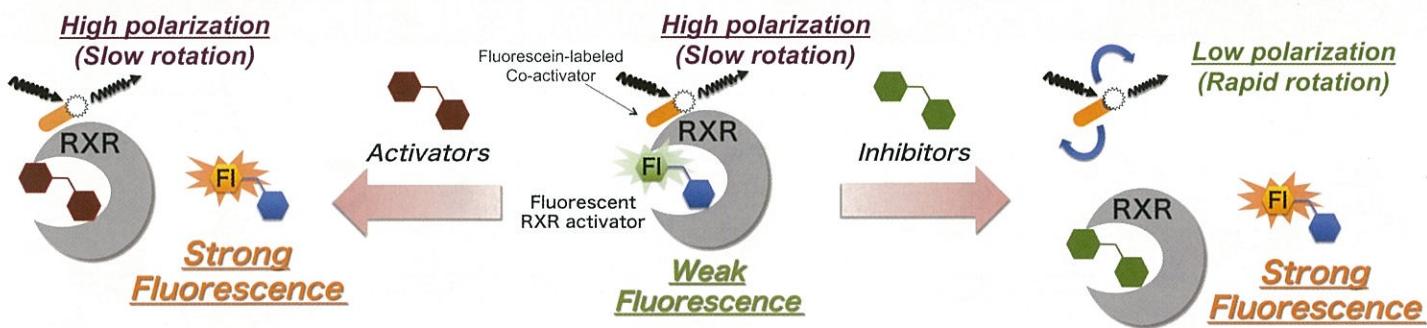


RXRs as therapeutic drug targets

- Anti-dyslipidemia
- Anti-atherosclerosis
- Anti-diabetes
- Anti-cancer
- Anti-autoimmune disease
- Anti-allergy
- Anti-Alzheimer's disease
- Anti-Parkinson's disease etc



Our Method Using a Fluorescent Polarization Microplate Reader, **Simultaneous** and **Short Time** Measurement of Binding and Function of Test Compounds toward RXR are Available!



JP Patent 2015-237017

This principle is applicable to other nuclear receptors.

Acknowledgement

This research is supported by Japan Society for the Promotion of Science (JSPS), Okayama Foundation for Science and Technology. And the microplate reader was supported by Wako Junyaku Inc.

Current RXR Screening Techniques

Current techniques	Principle	Advantages	Disadvantages	Required time
Reporter Gene Assay	Evaluating transcriptional activity of test compounds using living cells	Transcriptional activity measurable	Many hours required	(Several hours)×(3–4 days)
Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer (TR-FRET)	Detecting co-activator recruitment	Data suggesting RXR agonist activity are obtainable	TR-FRET msicroplate Reader required	Several hours
Binding Assay using Radioactive Compounds	Detecting competition reaction with RI-labeled compound	High sensitivity	Special facility and legal regulation (in Japan), Complicated operation requested B/F separation required (B: bond, F: free)	(4–5 hours)×(2 days)
Surface Plasmon Resonance (SPR) (Biacore®)	Detecting changes in refractive index at the surface of a sensor	ka (on-rate) and kd (off-rate) calculatable	Expensive instrument required Low through-put	Several hours – Several days