(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2007 年12 月6 日 (06.12.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/139232 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/061493

(22) 国際出願日: 2007 年5 月31 日 (31.05.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
60/803,531 2006 年5 月31 日 (31.05.2006) US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 学校法人慶應義塾 (KEIO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1088345 東京都港区三田二丁目１５番４５号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 末松誠 (SUEMATSU, Makoto) [JP/JP]; 〒1608582 東京都新宿区信濃町３５番地慶應義塾大学医学部内 Tokyo (JP). 足立健 (ADACHI, Takeshi) [JP/JP]; 〒1608582 東京都新宿区信濃町３５番地慶應義塾大学医学部内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 小林浩, 外(KOBAYASHI, Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目８番７号福岡ビル９階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

WO 2007/139232 A1

(54) **Title:** INSULIN SENSITIVITY ENHANCER

(54) 発明の名称: インスリン感受性増強剤

(57) **Abstract:** Disclosed are: a therapeutic agent for metabolic syndrome, insulin resistance or atherosclerosis; and an insulin sensitivity enhancer comprising CO or a molecule capable of releasing CO.

(57) 要約: 本発明は、メタボリック・シンドローム、インスリン耐性またはアテローム性動脈硬化症のための治療剤、およびCOまたはCO放出分子を含有するインスリン感受性増強剤に関する。

明 細 書

インスリン感受性増強剤

技術分野

本発明は、一酸化炭素（CO）によるインスリン感受性増強剤に関する。より詳細には、本発明は、CO または CO 放出分子を含有する、種々のインスリン抵抗性関連疾患（例えば、メタボリック・シンドローム、高血圧、アテローム性動脈硬化症など）の治療剤、および上記治療剤を用いた疾患の処置方法に関する。

背景技術

メタボリック・シンドロームは、肥満、高脂血症、高血圧および高血糖症の組み合わせによって特徴付けられる疾患の総称であり、アテローム性動脈硬化症および心臓血管事象を引き起こす。

インスリン抵抗性は、メタボリック・シンドロームにおける最も重要な特徴の１つである。しかし、インスリン抵抗性を引き起こす明確なメカニズムは知られていない。インスリンシグナル伝達研究の最近の進歩から、インスリンの代謝を制御するためのインスリンによる Akt 活性化の重要性が明らかになってきている。Akt／プロテイン・キナーゼＢは、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼであり、ホスホイノシトール３リン酸キナーゼ（PI3-K）によって生成されるホスホイノシトール３リン酸によって活性化される。Akt は、グルコーストランスポーター－４（Glut-4）を、骨格筋、心臓および脂肪組織の形質膜に移動させ、これによってグルコースの細胞への取り込みが増加し、血中グルコースレベルが低下する。Akt は、グリコゲン合成キナーゼ－３（GSK-3）を阻害する。この事は、グリコゲンシンターゼ活性のアップレギュレーションをもたらす。従って、Akt の下流分子は、血中グルコースレベル、グリコゲン合成、およびインスリンの他の代謝効果の調節因子の中心となり得る。インス

リンによるAktのリン酸化および活性化は、イン・ビトロおよびイン・ビボでのインスリン抵抗性状態を改善する。これに対し、Akt リン酸化の低下は、メタボリック・シンドロームにおけるインスリン抵抗性の主要な原因である。

内皮の機能障害は、メタボリック・シンドロームの別の主要な特徴であるため、血管系でのインスリン抵抗性は、アテローム性動脈硬化症の発症に対する別の重要な因子となり得る。インスリンはまた、内皮細胞において（この細胞においてGlu-4はわずかしか発現していない）PIK-3／Akt経路を活性化する。GSK-3と同様に、インスリン／PIK-3／Akt も、Bad および内皮一酸化窒素合成酵素（eNOS）を標的にする。従って、Akt に媒介されるこのプロセスは、NO の抗アポトーシス効果および血管拡張につながり、血管ホメオスタシスの維持に寄与する。従って、インスリンによるAktリン酸化に障害があると、メタボリック・シンドロームにおいて、インスリンのアテローム性動脈硬化保護効果が障害される。メタボリック・シンドロームおよびインスリン抵抗性改善薬剤は、医療の市場において大きな影響力を有し、実際にインスリン感受性増強薬物（例えば、メトホルミン、ペルオキシソーム増殖剤活性化レセプターγ（PPAR-γ）アゴニスト、およびHMG-CoAインヒビター）の使用が増加している。これらの薬剤は、少なくも部分的に、種々の細胞型においてインスリンによるAktのリン酸化を回復する（M.F. White (2003) Insulin signaling in health and disease. Science 302, 1710-1711）。従って、インスリンによるAktリン酸化の活性剤は、インスリン感受性増強薬物として利用できる可能性がある。

一酸化炭素（CO）は、気体メディエーターであって、特異的な酵素ヘムオキシゲナーゼ－1およびヘムオキシゲナーゼ－2（HO-1、HO-2）から内因的に発生する。COは、もともとは、神経伝達物質（A. Verma, D.J. Hirsh, C.E. Gratt, G.V. Ronnett, S.H. Snyder (1994) Carbon monoxide: A putative neural messenger. Science 263 (5093), 381-384）または血管拡張薬（M. Suematsu, N. Goda, T. Sato, S. Kashiwagi, T. Egawa, Y. Shinoda, Y. Ishimaru (1995) Carbon monoxide: An exogenous modulator of sinusoidal tone in the

perfused rat liver. J Clin Invest, 96(5): 2131-2139）として知られているが、最近では、抗アポトーシス、細胞周期調節因子、またはフリーラジカル発生の抑制因子などの CO の多面発現的効果も報告されている。CO は、細胞内代謝も調節する。しかし、インスリンシグナル伝達に対する CO の効果は、まだ報告されていない。

発明の開示

本発明は、このような状況に鑑みてなされたものであり、その解決する課題は、CO によるインスリン感受性増強のメカニズムを利用した種々のインスリン抵抗性関連疾患（例えば、メタボリック・シンドローム、高血圧、インスリン抵抗性およびアテローム性動脈硬化症など）に対する治療剤を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を解決するため、鋭意検討を重ねた結果、CO 放出分子であるトリカルボニルジクロロルテニウム（ＩＩ）ダイマー（Rt-CO）が、インスリン誘導型の Akt リン酸を増大させ、培養ブタ大動脈内皮細胞において、Akt の下流のシグナル伝達を生じさせることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、以下に関する。

（１）CO または CO 放出分子を含有する、インスリン感受性増強剤。

（２）インスリン抵抗性関連疾患を処置するためのものである、（１）に記載の増強剤。

（３）前記インスリン抵抗性関連疾患が、メタボリック・シンドローム、インスリン抵抗性およびアテローム性動脈硬化症からなる群より選択される少なくとも１つの疾患である、（２）に記載の増強剤。

（４）CO または CO 放出分子を含有する、インスリン抵抗性関連疾患を処置するための医薬組成物。

（５）前記インスリン抵抗性関連疾患が、メタボリック・シンドローム、イン

スリン抵抗性およびアテローム性動脈硬化症からなる群より選択される少なくとも１つの疾患である、（４）に記載の医薬組成物。

（６）被験体においてインスリン抵抗性関連疾患を処置するための医薬の製造における、COまたはCO放出分子の使用。

（７）前記インスリン抵抗性関連疾患が、メタボリック・シンドローム、インスリン抵抗性およびアテローム性動脈硬化症からなる群より選択される少なくとも１つの疾患である、（６）に記載の使用。

COは、新規のインスリン感受性増強気体分子として役立ち、そしてインスリン抵抗性およびアテローム性硬化症の発症から保護し、これによってメタボリック・シンドロームを制御する重要な可能性のある戦略として役立つことが示される。

上記のとおり、Aktリン酸化の低下は、メタボリック・シンドロームにおけるインスリン抵抗性の主要な原因である。一方、本発明者はCOまたはCO放出分子がインスリン誘導型のAktリン酸を増大させることを見出した。したがって、COまたはCO放出分子によりAktリン酸化を活性化することによって、メタボリック・シンドロームなどのインスリン抵抗性関連疾患を治療することが可能である。

図面の簡単な説明

図１は、PAEC中のインスリンリン酸化されたAktおよびGSK-3を示す。左：インスリン(100nM)によるAktおよびGSK-3のリン酸化の時間経過。右：インスリンは、用量依存的な様式でAktをリン酸化する。

図２は、インスリンが誘導するAktリン酸化に対するRt-CO（50μM、6時間）の効果を示す。上：Rt-COの投与（50μM、6時間）は、インスリン誘導型のAktリン酸化を増強した。

図３は、Rt-COが、Akt、GSK-3およびeNOSのリン酸化を用量依存的な様式で増大することを示す。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の実施の形態について説明する。以下の実施形態は、本発明を説明するための単なる例示であって、本発明をこの実施形態にのみ限定することは意図されない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、様々な形態で実施することが可能である。

なお、本明細書において引用した全ての刊行物、例えば、先行技術文献および公開公報、特許公報その他の特許文献は、その全体が本明細書において参照として組み込まれる。本明細書は、本願優先権主張の基礎をなる米国仮特許出願 60/803,531 号明細書の内容を包含する。

1．インスリン感受性増強

本明細書で使用される場合、用語「インスリン感受性増強」とは、筋肉や細胞が、内因性および外因性のインスリンに対して正常に反応できない状態にある対象（被験体、組織および細胞など）において、インスリンに対する感受性が高まる現象をさす。また、用語「インスリン感受性増強剤」は、被験体に投与された場合に、上記のインスリン感受性増強を達成し得る薬剤を意味し、その形態は、固体でも液体でも気体でもよい。

本発明のインスリン感受性増強剤は、CO または CO 放出分子を含有する。「CO 放出分子」とは、被験体に投与された場合に、被験体内で種々の代謝プロセス（酵素的プロセス、生化学的プロセスまたは物理的プロセスが挙げられる）に供されて、CO を発生することができる分子をさす。この CO 放出分子としては、例えば、一酸化炭素含有錯体、ドーパミン、アルファー・リポ酸（HO-1 inducer）が挙げられるが、これらに限定されない。

本発明のインスリン感受性増強剤を投与することにより、一酸化炭素の濃度を生理的濃度の範囲で人為的かつ有効に上昇させ、インスリン感受性増強を誘導することができる。

本明細書で使用される場合、用語「インスリン抵抗性関連疾患」とは、筋肉

および細胞のインスリンに対する感受性の低下（すなわち、インスリンに対する反応の低下）によって特徴付けられる疾患をさす。この疾患としては、例えば、糖尿病、肥満、高脂血症、高血圧および高血糖症を含むメタボリック・シンドローム、インスリン抵抗性およびアテローム性動脈硬化症が挙げられるが、これらに限定されない。

１つの実施形態において、上記インスリン抵抗性関連疾患は、本発明のインスリン感受性増強剤によってインスリン感受性増強を誘導することによって処置することができる。また別の実施形態において、本発明は、インスリン抵抗性関連疾患を処置するための医薬を製造する際の、CO または CO 放出分子の使用を提供する。

本発明のインスリン感受性増強剤を被験体に投与するためには、例えば、以下のように実施することができる。

(i) 10ppm以上250ppm以下の濃度の一酸化炭素を含む雰囲気の吸入により行う。

(ii) 一酸化炭素含有錯体、またはcytochrome P450で代謝されてCOを体内で生成するarylhydrocarbonなどの化合物（CO放出分子）を生体内に投与する。

(iii)赤血球、修飾ヘモグロビン及びリポソーム内包ヘモグロビンからなる群から選ばれる少なくとも１つに一酸化炭素を結合させて投与する。

一酸化炭素の投与を、一酸化炭素を含む雰囲気の吸入により行う場合、その濃度は一酸化炭素中毒を引き起こさない濃度、例えば250ppm以下、好ましくは100ppm以下と低濃度にすることが好ましい。

「一酸化炭素含有錯体」としては、CORM-1、CORM-2 ($[Ru(CO)_3Cl_2]_2$) (Ozawa N, Goda N, Makino N, Yamaguchi T, Yoshimura Y, Suematsu M (2002) Leydig cell-derived heme oxygenase-1 regulates apoptosis of premeiotic germ cells in response to stress. J Clin Invest 109: 457-467.))、CORM-3、CORM-A1、CORM-F3などのCO releasing moleculeを挙げることができる。それぞれ中心金属は、マンガン（CORM-1）、ルテニウム（CORM-2、-3）、ホ

ウ素（CORM-A1）及び鉄（CORM-F3）である。

錯体の形態では、使用し得る一酸化炭素濃度（又は錯体の量）は、1μM-1mM、好ましくは10μM-100μMである。

また、一酸化炭素を、赤血球、修飾ヘモグロビン、及びリポソーム内包ヘモグロビンからなる群から選ばれる少なくとも１つに結合させて投与する場合、生体内への投与は、例えば、一酸化炭素を結合させた赤血球等の「修飾型一酸化炭素」を血管内に投与すればよい。赤血球は、自己血、輸血用血液、非ヒト動物の血液を問わず、あらゆる赤血球源からのものを使用することができる。リポソーム内包ヘモグロビンの作製方法は公知である（H.Sakai et al., J. Biochem., 131, 611-617 (2002)；J.G.Riess, Chem.Rev., 101, 2797-2919 (2001)）。

２．医薬組成物

本発明の１つの実施形態において、CO または CO 放出分子を含有する、インスリン抵抗性関連疾患を処置するための医薬組成物が提供される。被験体にこの組成物を投与することによって、インスリン感受性増強を誘導してインスリン抵抗性関連疾患を治療することができる。従って、本発明は、本発明の医薬組成物の有効量をインスリン抵抗性関連疾患に罹患する被験体に投与する工程を包含するインスリン抵抗性関連疾患の治療方法も提供する。

本発明の医薬組成物が投与される被験体としては、ヒトおよび非ヒト哺乳動物が挙げられる。この非ヒト哺乳動物としては、例えば、マウス、ラット、モルモット、ウシ、ネコ、ウサギ、ウマ、ヒツジ、サル、イヌが挙げられる。

上記医薬組成物中に含まれる CO または CO 放出成分は、単独で使用してもよいし、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせた形態として使用することもできる。

薬学的に受容可能なキャリアとしては、例えば、通常医薬において使用される、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、潤滑剤、乳化剤、着色剤、矯味矯臭剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張剤、安定化剤、緩衝剤、抗酸化剤な

どを挙げることができる。

製剤としては、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤などの経口剤、坐剤、軟膏剤、点眼剤、パップ剤などの外用剤、又は注射剤を挙げることができる。

上記注射剤は、点滴、筋注、皮下注、静注などの方法で使用することができる。注射剤は、上記の薬学的に受容可能なキャリアを適宜組み合わせて、リポソーム製剤として製剤化してもよい。

賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロースなどが、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカなどが、着色剤としては、医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末などが使用される。これらの錠剤、顆粒剤は、必要により、糖、ゼラチンなどでコーティングされ得る。

注射剤を調製する場合は、ｐＨ調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張剤、保存剤などを必要により添加し、常法によって静脈、皮下、筋肉内への注射剤とすることができる。その場合、必要により、常法によって凍結乾燥物とすることもできる。

懸濁化剤としては、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート８０、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、チラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソリベート８０、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げることができる。

また、安定化剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウ

ムなどを、保存剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることができる。

本発明の医薬組成物の投与量は、年齢、性別、症状、投与経路、投与回数、剤形によって異なる。

気体の一酸化炭素の場合は、成人（60kg）では、好ましくは 10～250ppm、より好ましくは 100ppm の濃度で 30 分～3 時間、好ましくは 1～2 時間、吸入投与する。吸入は、一酸化炭素源（例えば、一酸化炭素ボンベ又は濃縮装置）に接続したマスク、鼻カテーテル、鼻カニューレを用いて行うことができる。一酸化炭素の飽和溶液（生理食塩水など）を血管内に投与することもできる。

また、一酸化炭素含有錯体、又は赤血球、修飾ヘモグロビン及びリポソーム内包ヘモグロビン等に結合した一酸化炭素（修飾型一酸化炭素）の場合は、成人1日当たりの投与量は、臨床医によって適宜選択される。

実施例

以下に、具体的な例をもって本発明を示すが、本発明がこれらに限定されることは意図されない。

［実施例 1　免疫ブロッティング］

＜方法＞

薬物および抗体：ポリクローナル抗ホスホ－Akt (Ser473)、抗ホスホ－eNOS (Ser1179)、抗ホスホ－GSK－3、および抗トータル Akt 抗体は Cell Signaling (Beverly, MA) から入手した。モノクローナル抗 eNOS 抗体は Transduction Laboratories (Lexington, KY) から入手した。Bradford タンパク質アッセイキットは Bio-Rad (Hercules, CA) から入手し、ポリビニリデンジフルオライド (PVDF) メンブレン、および免疫ブロッティングのための他の試薬は GE Healthcare (Piscataway, NJ) から入手した。塩化ルテニウム(III)(Rt-Cl)およびトリカルボニルジクロロルテニウム(II)ダイマー(Rt-CO)は Sigma-Aldrich

(St. Louis, MO) から得た。

細胞培養および免疫ブロッティング：PAEC (Porcine aortic endothelial cell:ブタ大動脈内皮細胞)は、公知例に従って培養した(M. Ishikawa, M. Kajimura, T. Adachi, K. Maruyama, N. Makino, N. Goda, T. Yamaguchi, E. Sekizuka, M. Suematsu (2005) Carbon monoxide from heme oxygenase-2 is a tonic regulator against nitric oxide-dependent vasodilatation in the adult rat cerebral microcirculation. Circ Res, 97 (12): e104-e114)。4～10代継代したPAECを1%ペニシリン／ストレプトマイシンを含むM199+10% FBSで培養した。血清を含まないM199培地で24時間細胞を静止状態にした後、M199中で6時間、Rt-ClまたはRt-COと共にPAECをインキュベートした。インスリン(100nM)投与の30分後に、溶解緩衝液（トリスHCl 20mM pH7.5,NaCl 150mM,Na_2EDTA 1mM,EGTA 1mM,1% Triton,ピロリン酸ナトリウム 2.5mM,β-グリセリンリン酸 1mM,$NaVO_4$ 1mM,PMSF 1mM,ロイペプチン 1μM）で細胞を剥がし、そして15,000rpm、4℃で10分間遠心分離をして、上清を収集した。Bradford法によってタンパク質濃度を決定した。免疫ブロッティングについての標準的方法は、以前に報告したように(M. Ishikawa, et al.、前出）使用した。

＜結果＞

インスリン(100nM)は、15分でAktをリン酸化し、そのリン酸化は60分間維持された。グリコゲン合成、血管新生、アポトーシスの調節についてAktの重要な下流であるGSK-3もまた、同様の時間経過でインスリンによってリン酸化された。インスリン(10~1000nM)は、用量依存的にAktをリン酸化した(図1)。

COがインスリンによってAktリン酸化を増大させるかどうかを試験するために、PAECをM199中で6時間、Rt-ClまたはRt-COと共にインキュベートした。その後、インスリン（100nM、30分）を添加して、免疫ブロッティングによりAktリン酸化を検出した。Rt-CO自体はAktリン酸化を殆ど変えないが、Rt-COはインスリン誘導型のAktリン酸化を著しく増大させた。Rt-CO

は、用量依存性にインスリン誘導型のAktリン酸化を増大し、その効果の最小濃度は10μM未満であった（図２）。

インスリンシグナル伝達における代謝効果の大部分は、Aktの種々の下流分子によって媒介される。そこで、本発明者らは、次に、インスリン誘導型のGSK-3およびeNOSのリン酸化に対するRt-COの効果を試験した。GSK-3およびeNOSは、PAEC中のAktの典型的な下流標的である。その結果、Rt-CO（25~50μM)はインスリンによるGSK-3およびeNOSのリン酸化を高めた(図３)。この結果から、COがインスリン誘導型のAktリン酸化を増大し、このことがPAECで細胞内代謝を制御する下流分子の調節につながることが示された。

＜考察＞

本発明により、Rt-COがインスリンによるAktリン酸化を増大することが示された。本発明者らはRt-Clをコントロールとして使用したので、Rt-COの効果はCOガスの放出に依存する。Rt-COの効果は用量依存的であり、その最小用量は、10μM未満である。本発明者らは、インスリンによるAktリン酸化の増大についてのRt-COインキュベーションの持続期間を評価した。最大の増大には３時間以上が必要とされる。Rt-COはまた、インスリン誘導型のGSK-3およびeNOSのリン酸化も増大させ、このことから、COガスもインスリンが関連するグルコース取り込み、グリコゲン合成、または細胞生存の下流効果を増強することが示唆される。これらのデータは、明らかに、大動脈内皮細胞におけるインスリン感受性増強のためのCOの新規な効果を示した。

産業上の利用可能性

本発明のインスリン感受性増強剤は、種々のインスリン抵抗性関連疾患の治療剤として有用である。

請 求 の 範 囲

1．COまたはCO放出分子を含有する、インスリン感受性増強剤。

2．インスリン抵抗性関連疾患を処置するためのものである、請求項1に記載の増強剤。

3．前記インスリン抵抗性関連疾患が、メタボリック・シンドローム、インスリン抵抗性およびアテローム性動脈硬化症からなる群より選択される少なくとも1つの疾患である、請求項2に記載の増強剤。

4．COまたはCO放出分子を含有する、インスリン抵抗性関連疾患を処置するための医薬組成物。

5．前記インスリン抵抗性関連疾患が、メタボリック・シンドローム、インスリン抵抗性およびアテローム性動脈硬化症からなる群より選択される少なくとも1つの疾患である、請求項4に記載の医薬組成物。

6．被験体においてインスリン抵抗性関連疾患を処置するための医薬の製造における、COまたはCO放出分子の使用。

7．前記インスリン抵抗性関連疾患が、メタボリック・シンドローム、インスリン抵抗性およびアテローム性動脈硬化症からなる群より選択される少なくとも1つの疾患である、請求項6に記載の使用。

図1

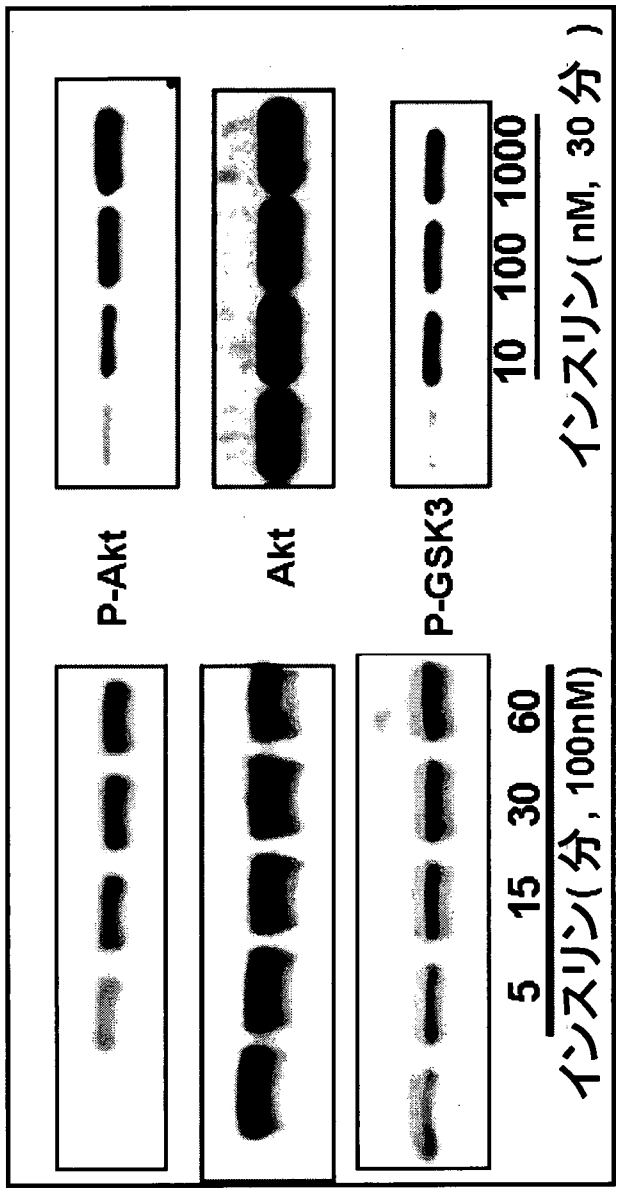


図2

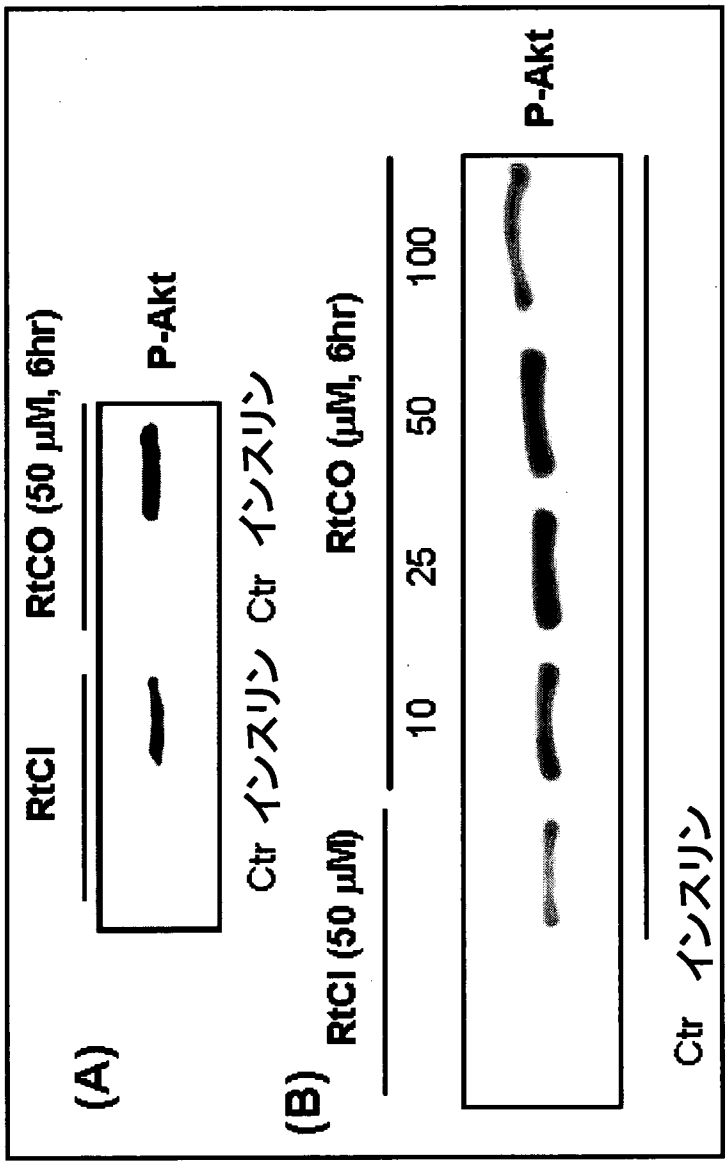
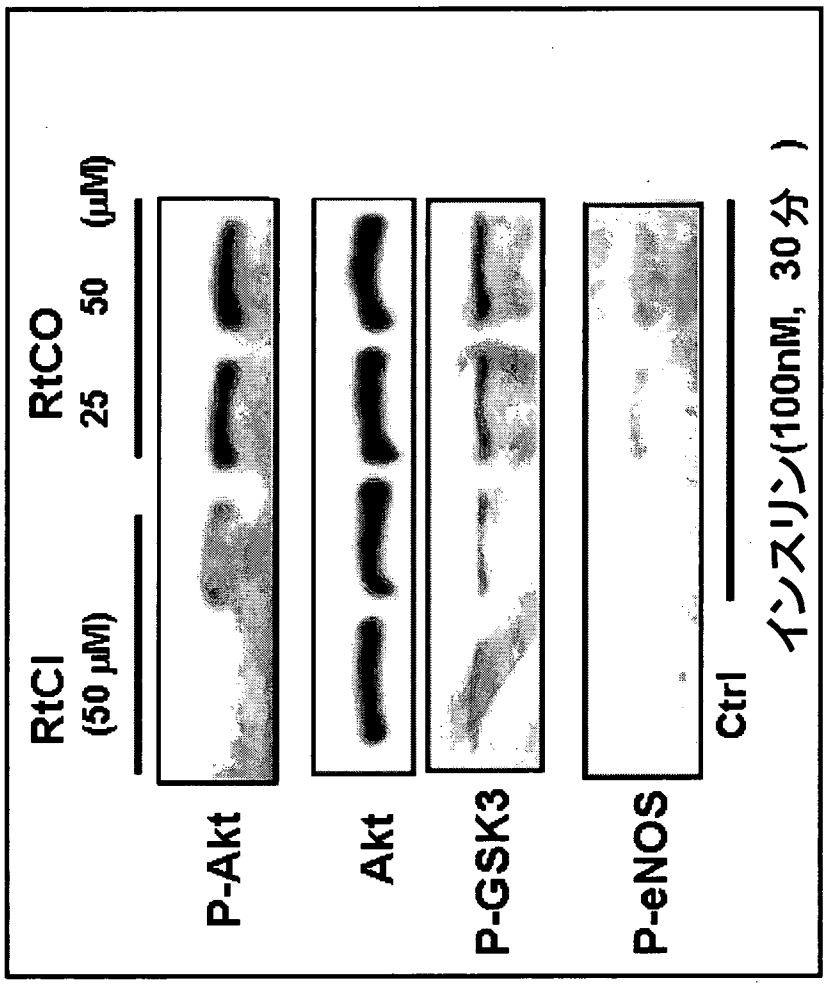

(A)
RtCI
RtCO (50 μM, 6hr)
P-Akt
Ctr
インスリン
Ctr
インスリン
(B)
RtCI (50 μM)
RtCO (μM, 6hr)
10
25
50
100
P-Akt
Ctr
インスリン

図3


RtCI
(50 μM)
RtCO
25
50
(μM)
P-Akt
Akt
P-GSK3
P-eNOS
Ctrl
インスリン(100nM, 30分)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/061493

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K45/00(2006.01)i, *A61P3/04*(2006.01)i, *A61P9/10*(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K45/00, A61P3/04, A61P9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2), JSTPlus(JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FUJIMOTO, H. et al, Carbon monoxide protects against cardiac ischemia- reperfusion injury in vivo via MAPK and Akt--eNOS pathways, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, Vol.24, No.10, p.1848-53	1-7
A	ZHANG, X. et al, Carbon monoxide differentially modulates STAT1 and STAT3 and inhibits apoptosis via a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and p38 kinase-dependent STAT3 pathway during anoxia-reoxygenation injury, J Biol Chem, 2005, Vol.280, No.10, p.8714-21	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 June, 2007 (28.06.07)	10 July, 2007 (10.07.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/061493

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KITAMURA, T. et al, Requirement for activation of the serine-threonine kinase Akt (protein kinase B) in insulin stimulation of protein synthesis but not of glucose transport, Mol Cell Biol, 1998, Vol.18, No.7, p.3708-17	1-7

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６１４９３

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K45/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K45/00, A61P3/04, A61P9/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００７年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2), JSTPlus(JDream2)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	FUJIMOTO,H. et al, Carbon monoxide protects against cardiac ischemia- reperfusion injury in vivo via MAPK and Akt--eNOS pathways, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, Vol.24, No.10, p.1848-53	1-7

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー

「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
２８．０６．２００７	１０．０７．２００７

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｃ	３０３７
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	佐久　敬 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２		

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	ZHANG,X. et al, Carbon monoxide differentially modulates STAT1 and STAT3 and inhibits apoptosis via a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and p38 kinase-dependent STAT3 pathway during anoxia-reoxygenation injury, J Biol Chem, 2005, Vol.280, No.10, p.8714-21	1-7
A	KITAMURA,T. et al, Requirement for activation of the serine-threonine kinase Akt (protein kinase B) in insulin stimulation of protein synthesis but not of glucose transport, Mol Cell Biol, 1998, Vol.18, No.7, p.3708-17	1-7