

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5808797号
(P5808797)

(45) 発行日 平成27年11月10日 (2015.11.10)

(24) 登録日 平成27年9月18日 (2015.9.18)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/56 (2006.01) A 6 1 K 31/56
A 6 1 P 21/00 (2006.01) A 6 1 P 21/00

請求項の数 20 (全 246 頁)

(21) 出願番号 特願2013-511368 (P2013-511368)
 (86) (22) 出願日 平成23年5月19日 (2011.5.19)
 (65) 公表番号 特表2013-526580 (P2013-526580A)
 (43) 公表日 平成25年6月24日 (2013.6.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/037238
 (87) 国際公開番号 W02011/146768
 (87) 国際公開日 平成23年11月24日 (2011.11.24)
 審査請求日 平成26年5月16日 (2014.5.16)
 (31) 優先権主張番号 61/445,488
 (32) 優先日 平成23年2月22日 (2011.2.22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/346,813
 (32) 優先日 平成22年5月20日 (2010.5.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 512299163
 ユニバーシティ オブ アイオワ リサー
 チ ファウンデーション
 アメリカ合衆国 アイオワ州 5 2 2 4 2
 - 5 5 0 0 アイオワ シティ ユニバー
 シティ キャピトル センター 2 6 6 0
 アイオワ センターズ フォー エンタ
 ープライズ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 筋萎縮を阻害するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

動物における骨格筋量を増加させるための医薬の製造のための、ウルソル酸、又は、その薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物若しくは多型体の使用。

【請求項 2】

前記ウルソル酸、又は、その薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物若しくは多型体が、200 mg / 日より多くの量にて前記動物に投与される、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

前記動物が、哺乳動物である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

前記動物が、ヒトである、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

前記動物が、家畜化された動物である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 6】

前記動物が、家畜、家畜化された魚、又は、家禽である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 7】

前記ウルソル酸が、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第二又は第一）、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（第二又は第一）、カリウム、ナトリウム又は亜鉛から由来する塩、一級、二級及び三級アミンの塩、並びに、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミ

ン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、セオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン又はトロメタミンから由来する塩、から選択される薬学的に許容可能な塩として存在する、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 8】

ウルソル酸、又は、その薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物若しくは多型体と、薬学的に許容可能な担体とを含む、動物における骨格筋量を増加させるための薬学的組成物。

10

【請求項 9】

前記ウルソル酸、又は、その薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物若しくは多型体が、少なくとも 50 mg の量で前記組成物中に存在する、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記組成物が、0.1 ~ 50 mg / kg / 日の投与量で投与されるように調製される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記ウルソル酸が、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第二又は第一）、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（第二又は第一）、カリウム、ナトリウム又は亜鉛から由来する塩、一級、二級及び三級アミンの塩、並びに、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、セオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン又はトロメタミンから由来する塩、から選択される薬学的に許容可能な塩として存在する、請求項 8 に記載の組成物。

20

【請求項 12】

前記組成物が、1.0 ~ 1000 mg のウルソル酸、又は、その薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物若しくは多型体を含む錠剤の形態である、請求項 8 に記載の組成物。

30

【請求項 13】

前記ウルソル酸、又は、その薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物若しくは多型体が、1000 mg / 日より多くの量にて投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記組成物が、希釈剤、緩衝液、香味料、結合剤、界面活性剤、増粘剤、潤滑剤若しくは保存剤、又は、それらの組み合わせを含む、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 15】

ウルソル酸、又は、その薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物若しくは多型体を、少なくとも 100 mg の量で経口投薬形態中に含む、動物における骨格筋量を増加させるための薬学的組成物。

40

【請求項 16】

前記経口投薬形態が、少なくとも 150 mg の前記ウルソル酸、又は、その薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物若しくは多型体を含む、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記経口投薬形態が、粉末、カプセル、カシュウ及び錠剤から選択される、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 18】

1 つ又はそれ以上の薬学的に許容可能な担体、治療薬、又は、アジュバントをさらに含

50

む、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記組成物が、0.1～50mg/kg/日の投与量で投与されるように調製される、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記組成物が、1.0～1000mgのウルソル酸、又は、その薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物若しくは多型体を含む、請求項 15 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

関連出願の相互参照

本明細書は、参考によってすべてが組み込まれている、2010年5月20日に申請された米国特許第61/346,813号明細書および2011年2月22日に申請された米国特許第61/445,488号明細書の利益を請求する。

連邦政府支援研究に関する声明

【0002】

本発明は、Christopher M. Adamsに対する、助成金VA Career Development Award - 2下での政府支援、およびSteven D. Kunkelに対するVA Research Enhancement Award Programからの支援で実施された。米国政府は本発明において特定の権利を有する。

20

【背景技術】

【0003】

骨格筋萎縮は、飢餓および加齢の一般的影響の特徴である。それはまた、がん、慢性腎不全、鬱血性心不全、慢性呼吸器疾患、インスリン欠損、急性重症疾患、HIV/AIDSのような慢性感染、筋肉脱神経、および筋肉の利用を制限する多くの医学的および外科状態を含む、重度のヒト疾患のほぼ普遍的な結果でもある。しかしながら、ヒト患者における骨格筋萎縮を予防する、または逆転させる医学的治療は存在しない。結果として、数百万人が、衰弱、落下、骨折、日和見呼吸器感染および自立性の喪失を含む、筋肉萎縮の後遺症を受ける。骨格筋萎縮が個人、それらの家族、および一般的に社会にのこる重荷は非常に大きい。

30

【0004】

骨格筋萎縮の病因はよくわかってない。それにもかかわらず、重要な進展がなされてきた。例えば、インスリン/IGF1シグナル伝達が、筋肉肥大を促進し、筋萎縮を阻害することがすでに記述されたが、しかし絶食または筋肉脱神経のような萎縮誘導ストレスによって減少する(Bodine SC, et al. (2001) Nat Cell Biol 3(11):1014-1019; Sandri M, et al, (2004) Cell 117(3):399-4121; Stitt TN, et al. (2004) Mol Cell 14(3):395-403; Hu Z, et al. (2009) The Journal of clinical investigation 119(10):3059-3069; Dobrowolny G, et al. (2005) The Journal of cell biology 168(2):193-199; Kandarian SC & Jackman RW (2006) Muscle & nerve 33(2):155-165; Hirose M, et al. (2001) Metabolism: clinical and experimental 50(2):216-222; Pallafacina G, et al. (2002) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 99(14):9213-9218)。インスリン/IGF1シグナル伝達の異常肥大および抗萎縮効果は、Aktおよびラパマイシ

40

50

ン複合体1の哺乳動物標的(mTORC1)を含む、ホスホイノシチド3-キナーゼ(P I 3 K)とその下流エフェクターの活性の増加を介して、少なくとも部分的に仲介される。Sandri M (2008) Physiology (Bethesda) 23:160-170; Glass DJ (2005) The international journal of biochemistry & cell biology 37(10):1974-1984)。

【0005】

齧歯動物の筋肉を萎縮させるマイクロアレイ研究により他の重要な進展があった(L e c k e r S H、et al. (2004) Faseb J 18(1):39-51; Sacheck JM、et al. (2007) Faseb J 21(1):140-155; Jagoe RT、et al. Faseb J 16(13):1697-1712)。これらの研究により、(絶食、筋肉脱神経および重度の全身病を含む)種々の外見上異質の萎縮誘導ストレスが、骨格筋mRNA発現において多くの共通の変化を発生することが示された。これらの萎縮関連変化のいくつかは、マウスにおける筋萎縮を促進し、これらには、アトロジンI/MAFbxおよびMuRF1(タンパク質分解事象を触媒する2つのE3ユビキチンリガーゼ)をコードしているmRNAの誘導と、PGC-1(筋萎縮を阻害する転写共アクティベーター)をコードしているmRNAの抑制が含まれる(Sandri M、et al. (2006) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 103(44):16260-16265;Wenz T、et al. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 106(48):20405-20410;Bodine SC、et al. (2001) Science(New York、N.Y 294(5547):1704-1708;Lagirand-Cantaloube J、et al. (2008) The EMBO journal 27(8):1266-1276;Cohen S、et al. (2009) The Journal of cell biology 185(6):1083-1095;Adams V、et al. (2008) Journal of molecular biology 384(1):48-59)。しかしながら、齧歯類筋肉を萎縮させることにおいて増加または減少する多くの他のmRNAの役割はまだ同定されていない。アトロジン-1およびMuRF1が関与する可能性が高いけれども、ヒト筋萎縮の機構におけるデータもまたさらに限られている(Leger B、et al. (2006) Faseb J 20(3):583-585;Doucet M、et al. (2007) American journal of respiratory and critical care medicine 176(3):261-269;Levine S、et al. (2008) The New England journal of medicine 358(13):1327-1335)。

【0006】

筋萎縮の生理学および病態生理学の理解の進展にもかかわらず、強力、効果的かつ選択的両方である筋発達のモジュレーターであり、また筋萎縮関連、筋萎縮または筋肉量を増加させるために必要なものが関与する疾患の処置において効果的である化合物はまだほとんど存在しない。これらの必要性および他の必要性が、本発明によって満たされる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的にしたがって、本明細書で具体的かつ広く記述したように、1つの態様において、本発明は効果的な量のそのウルソル酸またはその誘導体を、それらを必要とする対象に提供することによって、筋萎縮を阻害し、筋肉量を増加させる方法にて有用である化合物、および本方法にて使用される化合物を含む薬学的組成物に関する。

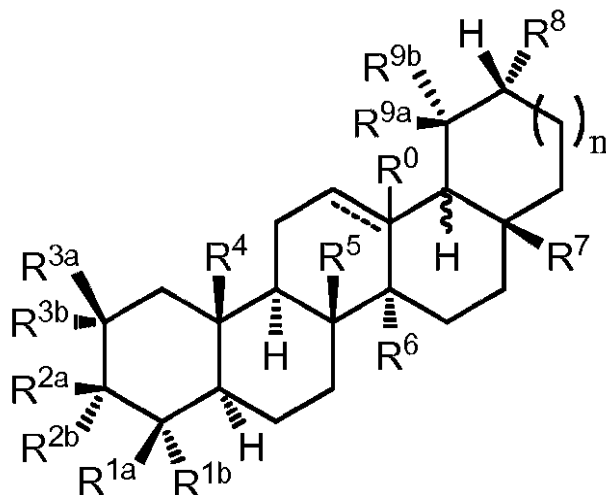
【 0 0 0 8 】

さらなる態様、本発明の目的において、本明細書で具体的かつ広く記述したように、本発明は、1つの態様において、筋成長を調節するための方法、筋萎縮を阻害し、筋肉量を増加させる方法、骨格筋肥大を誘導するための方法、組織増殖を増強するための方法にて有用な化合物、および本方法にて使用する化合物を含む、薬学的組成物に関する。

【 0 0 0 9 】

動物における筋萎縮を予防、または処置するための方法が開示され、本方法には、動物における筋萎縮を予防する、または処置するために効果的な量で、式、

【 化 1 】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物または多型体を動物に投与することが含まれ、

式中、それぞれ - - - は任意の共有結合であり、

R^0 は、任意に存在し、 n は、0または1であり、 R^0 は、存在する場合、水素であり、 R^{1a} は、C1～C6アルキルおよび-C(O)Z R^{10} から選択され、 R^{1b} は、C1～C6アルキルから選択され、または R^{1a} および R^{1b} は、共有結合しており、中間炭素とともに、任意に置換されたC3～C5シクロアルキルまたは任意に置換されたC2～C5ヘテロシクロアルキルを含み、 R^{2a} および R^{2b} は、少なくとも1つの R^{2a} および R^{2b} が-O R^{11} であるという条件で、独立して水素および-O R^{11} から選択され、または R^{2a} および R^{2b} は一緒に=Oを含み、各 R^{3a} および R^{3b} は、 R^{3a} および R^{3b} が同時にヒドロキシルではないという条件で、独立して、水素、ヒドロキシル、C1～C6アルキルおよびC1～C6アルコキシルから選択され、または R^{3a} および R^{3b} は、共有結合し、中間炭素と一緒に任意に置換されたC3～C5シクロアルキルまたは任意に置換されたC2～C5ヘテロシクロアルキルを含み、各 R^4 、 R^5 および R^6 は独立してC1～C6アルキルから選択され、 R^7 は、C1～C6アルキル、-CH₂O R^{12} および-C(O)Z R^{12} から選択され、 R^8 は水素およびC1～C6アルキルから選択され、各 R^{9a} および R^{9b} は、 R^{9a} と R^{9b} が同時に水素ではないという条件で、独立して水素およびC1～C6アルキルから選択され、または R^{9a} および R^{9b} は、共有結合しており、中間炭素とともに一緒に任意に置換されたC3～C5シクロアルキルまたは任意に置換されたC2～C5ヘテロシクロアルキルを含み、 R^{10} は水素およびC1～C6アルキルから選択され、各 R^{11} は独立して、水素、C1～C6アルキル、C1～C5ヘテロアルキル、C3～C6シクロアルキル、C4～C6ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび-C(O) R^{14} から選択され、許されるならば R^{11} は、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0～2個の基によって置換され、 R^{12} は、水素および1～20の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され、Zは-O-および-N R^{13} -から選択され、 R^{13} は、水素およびC1～C4アルキルか

10

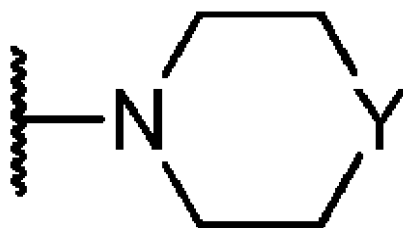
20

30

40

50

ら選択され、または Z は N であり、 R^{12} および R^{13} は共有結合し、 $-NR^{12}R^{13}$ は式
【化 2】



10

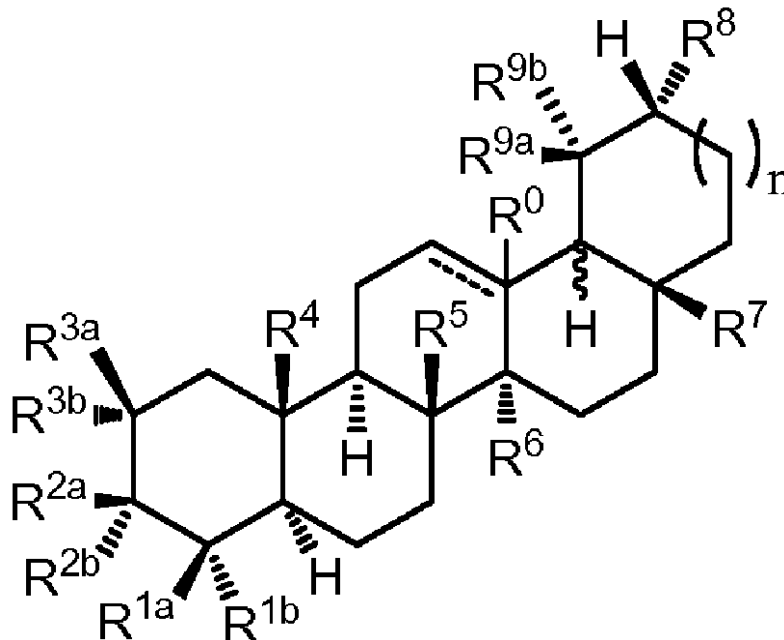
の部分(moiety)を含み、Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NCH_3-$ から選択され、 R^{14} は、 $C1 \sim C6$ アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロボキシルおよびブトキシルから選択された 0 ~ 2 個の基によって置換され、前記量が、化合物がウルソル酸、ボスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸または U A 0 7 1 3 である場合に、1000 / 日より多い。

【0010】

動物における筋肉量および / または筋肉強度を増加させるための方法がまた開示され、本方法には、動物における筋肉量および / または筋肉強度を増加させるために効果的な量で、式、

20

【化 3】



30

40

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物または多型体を動物に投与することが含まれ、

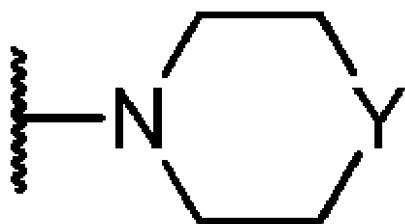
式中、それぞれ $- - -$ は任意の共有結合であり、 R^0 は、任意に存在し、 n は、0 または 1 であり、 R^0 は、存在する場合、水素であり、 R^{1a} は、 $C1 \sim C6$ アルキルおよび $-C(O)ZR^{10}$ から選択され、 R^{1b} は、 $C1 \sim C6$ アルキルから選択され、または R^{1a} および R^{1b} は、共有結合しており、中間炭素とともに、任意に置換された $C3 \sim C5$ シクロアルキルまたは任意に置換された $C2 \sim C5$ ヘテロシクロアルキルを含み、 R^{2a} および R^{2b} は、少なくとも 1 つの R^{2a} および R^{2b} が $-OR^{11}$ であるという条件で、独立して水素

50

および -OR¹¹ から選択され、または R^{2a} および R^{2b} は一緒に =O を含み、各 R^{3a} および R^{3b} は、R^{3a} および R^{3b} が同時にヒドロキシルではないという条件で、独立して、水素、ヒドロキシル、C 1 ~ C 6 アルキルおよび C 1 ~ C 6 アルコキシルから選択され、または R^{3a} および R^{3b} は、共有結合し、中間炭素と一緒に任意に置換された C 3 ~ C 5 シクロアルキルまたは任意に置換された C 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、各 R⁴、R⁵ および R⁶ は独立して C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、R⁷ は、C 1 ~ C 6 アルキル、-CH₂OR¹² および -C(O)ZR¹² から選択され、R⁸ は水素および C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各 R^{9a} および R^{9b} は、R^{9a} と R^{9b} が同時に水素ではないという条件で、独立して水素および C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、または R^{9a} および R^{9b} は、共有結合しており、中間炭素とともに一緒に任意に置換された C 3 ~ C 5 シクロアルキルまたは任意に置換された C 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、R¹⁰ は水素および C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各 R¹¹ は独立して、水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 5 ヘテロアルキル、C 3 ~ C 6 シクロアルキル、C 4 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび -C(O)R¹⁴ から選択され、許されるならば R¹¹ は、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された 0 ~ 2 個の基によって置換され、R¹² は、水素および 1 ~ 20 の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され、Z は -O- および -NR¹³- から選択され、R¹³ は、水素および C 1 ~ C 4 アルキルから選択され、または Z は N であり、R¹² および R¹³ は共有結合し、-NR¹²R¹³ は、式、
 【化 4】

10

20



30

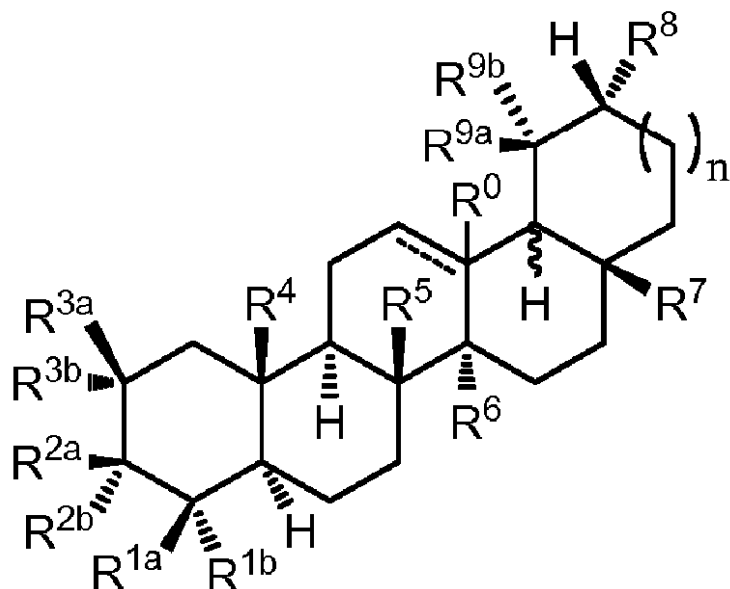
の部分を含み、Y は -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-NCH₃- から選択され、R¹⁴ は C 1 ~ C 6 アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された 0 ~ 2 個の基によって置換され、前記量が、化合物がウルソル酸、ボスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸または UA 0 7 1 3 である場合に、約 1 0 0 0 mg / 日より多い。

40

【0011】

in vitro で組織増殖を増強するための方法がまた開示され、本方法には、組織の増殖を増強するために効果的な量で、式、

【化 5】



10

20

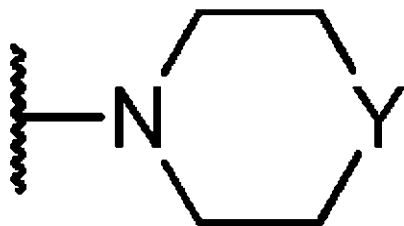
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物または多型体を組織に投与することが含まれ、

式中、それぞれ - - - は任意の共有結合であり、 R^0 は、任意に存在し、 n は、0または1であり、 R^0 は、存在する場合、水素であり、 R^{1a} は、C 1 ~ C 6 アルキルおよび - C (O) Z R^{10} から選択され、 R^{1b} は、C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、または R^{1a} および R^{1b} は、共有結合しており、中間炭素とともに、任意に置換されたC 3 ~ C 5 シクロアルキルまたは任意に置換されたC 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、 R^{2a} および R^{2b} は、少なくとも1つの R^{2a} および R^{2b} が - O R^{11} であるという条件で、独立して水素および - O R^{11} から選択され、または R^{2a} および R^{2b} は一緒に = Oを含み、各 R^{3a} および R^{3b} は、 R^{3a} および R^{3b} が同時にヒドロキシルではないという条件で、独立して、水素、ヒドロキシル、C 1 ~ C 6 アルキルおよびC 1 ~ C 6 アルコキシルから選択され、または R^{3a} および R^{3b} は、共有結合し、中間炭素と一緒に任意に置換されたC 3 ~ C 5 シクロアルキルまたは任意に置換されたC 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、各 R^4 、 R^5 および R^6 は独立してC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、 R^7 は、C 1 ~ C 6 アルキル、- C H₂ O R^{12} および - C (O) Z R^{12} から選択され、 R^8 は水素およびC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各 R^{9a} および R^{9b} は、 R^{9a} と R^{9b} が同時に水素ではないという条件で、独立して水素およびC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、または R^{9a} および R^{9b} は、共有結合しており、中間炭素とともに一緒に任意に置換されたC 3 ~ C 5 シクロアルキルまたは任意に置換されたC 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、 R^{10} は水素およびC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各 R^{11} は独立して、水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 5 ヘテロアルキル、C 3 ~ C 6 シクロアルキル、C 4 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび - C (O) R^{14} から選択され、許されるならば R^{11} は、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0 ~ 2個の基によって置換され、 R^{12} は、水素および1 ~ 20の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され、Zは - O - および - N R^{13} - から選択され、 R^{13} は、水素およびC 1 ~ C 4 アルキルから選択され、またはZはNであり、 R^{12} および R^{13} は、共有結合し、- N R^{12} R^{13} は、式、

30

40

【化 6】



10

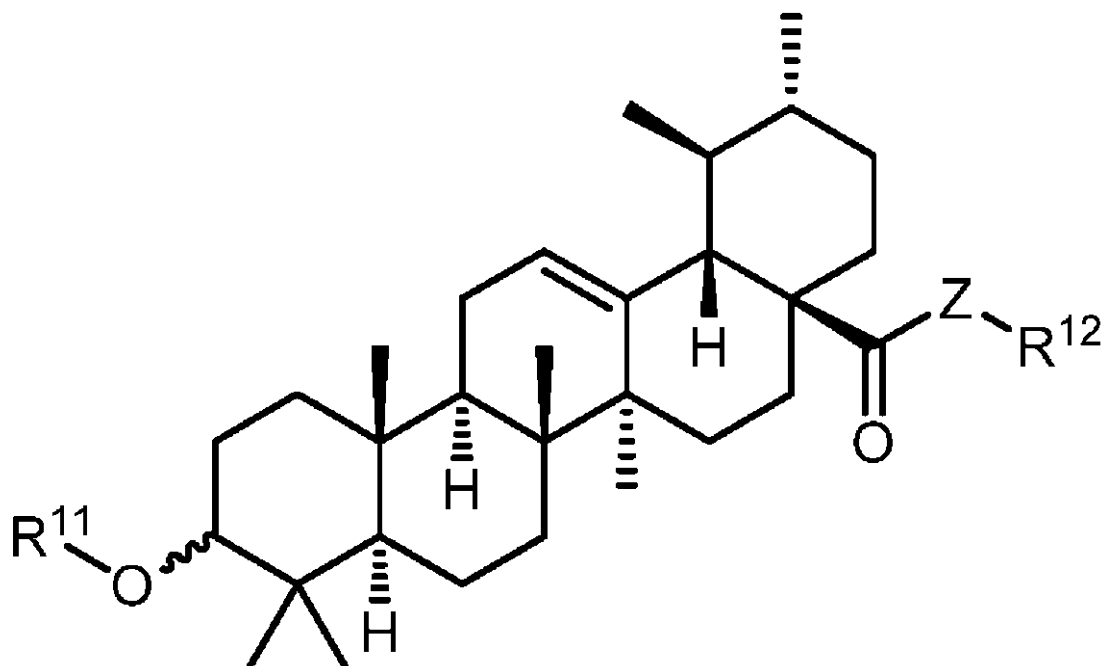
の部分を含み、Yは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NCH_3-$ から選択され、 R^{14} は、C1～C6アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0～2個の基によって置換される。

【0012】

20

哺乳動物における筋肉形成を増強するための方法がまた開示されており、この方法には、約1000mg/日より多く、哺乳動物中の筋肉形成を増強するために効果的である量で、式、

【化 7】



30

40

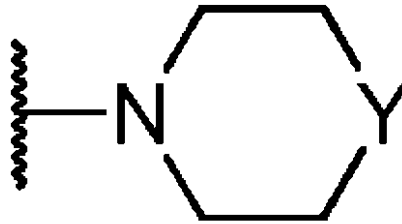
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物または多型体を哺乳動物に投与することが含まれ、

式中、 R^{11} が、水素、C1～C6アルキル、C1～C5ヘテロアルキル、C3～C6シクロアルキル、C4～C6ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび $-C(O)R^{14}$ から選択され、そこで許されるならば、 R^{11} はシアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒド

50

ロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された 0 ~ 2 個の基によって置換され、 R^{12} は、水素および 1 ~ 20 の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され、Z は、 $-O-$ および $-NR^{13}-$ から選択され、 R^{13} は、水素および C 1 ~ C 4 アルキルから選択され、または Z は N であり、 R^{12} および R^{13} は共有結合し、 $-NR^{12}R^{13}$ は式

【化 8】



10

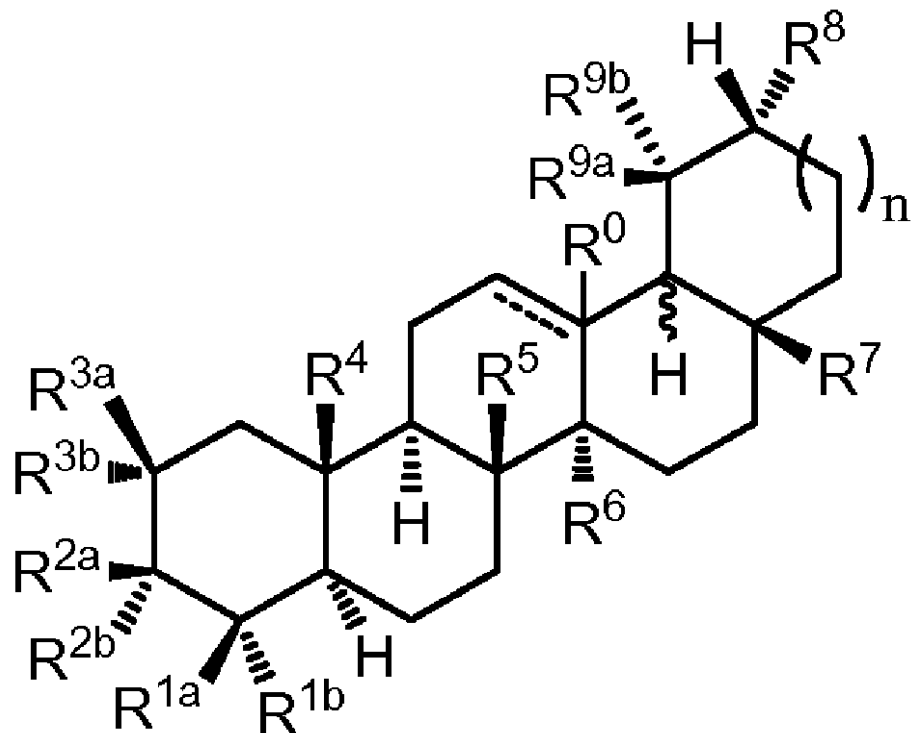
の部分を含み、Y は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NCH_3-$ から選択され、 R^{14} は、C 1 ~ C 6 アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された 0 ~ 2 個の基によって置換される。

20

【0013】

動物内でのウルソル酸類似体の利用を増強する性能に関して試験するための方法も開示されており、方法には、(a) 動物から生物学的試験試料を得ること、および (b) 超生理学的量の化合物が試験試料中に存在するかどうかを決定するために、試験試料中の式、

【化 9】



30

40

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物または多型体の量を測定す

50

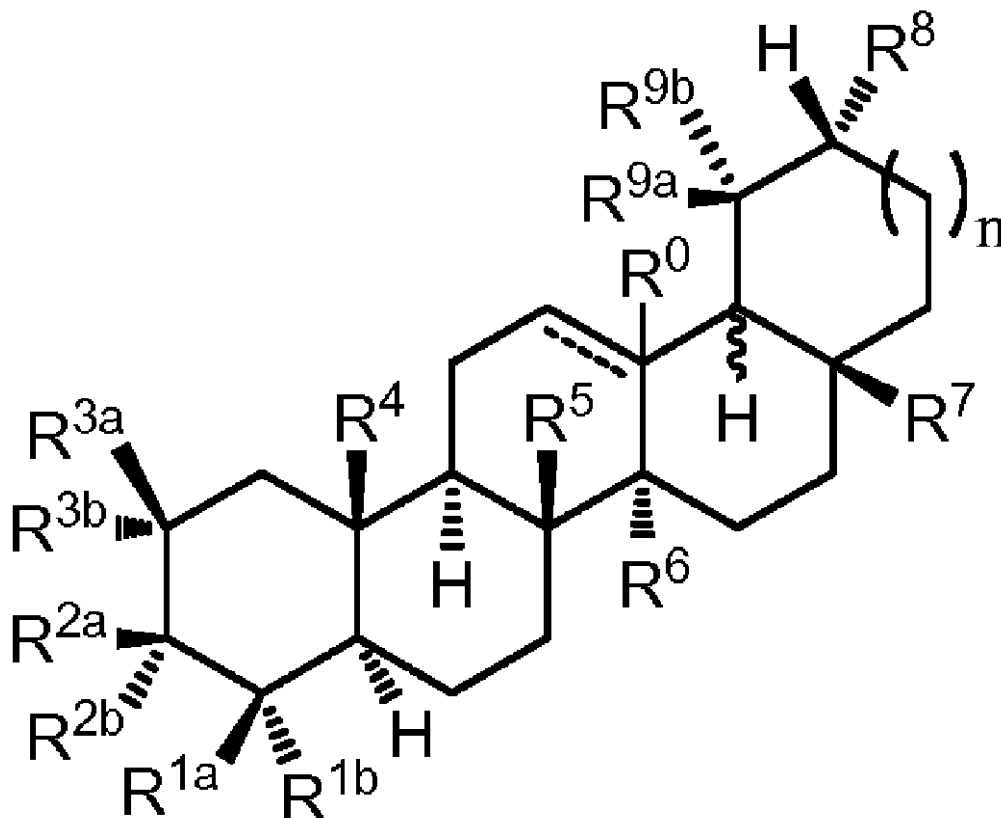
ること、が含まれ、

式中、それぞれ - - - は任意の共有結合であり、 R^0 は、任意に存在し、 n は、0または1であり、 R^0 は、存在する場合、水素であり、 R^{1a} は、C 1 ~ C 6 アルキルおよび - C (O) Z R^{10} から選択され、 R^{1b} は、C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、 R^{2a} および R^{2b} の1つが、- O R^{11} であり、他は、水素であり、各 R^{3a} および R^{3b} は、 R^{3a} および R^{3b} が同時にヒドロキシルではないという条件で、独立して、水素、ヒドロキシル、C 1 ~ C 6 アルキルおよび C 1 ~ C 6 アルコキシから選択され、各 R^4 、 R^5 および R^6 は独立して C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、 R^7 は、C 1 ~ C 6 アルキルおよび - C (O) Z R^{12} から選択され、 R^8 は、水素および C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各 R^{9a} および R^{9b} は、 R^{9a} と R^{9b} が、同時に水素ではないという条件で、独立して水素および C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、 R^{10} は、水素および C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各 R^{11} は、水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 5 ヘテロアルキル、C 3 ~ C 6 シクロアルキル、C 4 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび - C (O) R^{14} から選択され、許されるならば、 R^{11} は、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0 ~ 2個の基によって置換され、 R^{12} は、水素および1 ~ 20の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され、Zは - O - および - N R^{13} - から選択され、 R^{13} は、水素および C 1 ~ C 4 アルキルから選択され、 R^{14} は C 1 ~ C 6 アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0 ~ 2個の基によって置換され、試験試料中の前記超生理学的な量の化合物が、化合物の利用を増強させる性能の示唆である。

【0014】

動物における筋萎縮を予防または処置するために効果的な量で、薬学的に許容可能な担体と、効果的な量の、式

【化10】

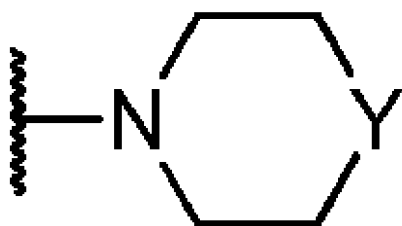


の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物または多型体を含む薬学的組成物がまた開示されており、式中、

それぞれ - - - は任意の共有結合であり、 R^0 は、任意に存在し、

n は、0または1であり、 R^0 は存在する場合、水素であり、 R^{1a} は、C 1 ~ C 6 アルキルおよび - C (O) Z R^{10} から選択され、 R^{1b} は、C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、または R^{1a} および R^{1b} は、共有結合しており、中間炭素とともに、一緒に任意に置換された C 3 ~ C 5 シクロアルキルまたは任意に置換された C 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、 R^{2a} および R^{2b} は、少なくとも1つの R^{2a} および R^{2b} が - O R^{11} であるという条件で、独立して水素および - O R^{11} から選択され、または R^{2a} および R^{2b} は、一緒に = Oを含み、各 R^{3a} および R^{3b} は、 R^{3a} および R^{3b} が同時にヒドロキシルではないという条件で、独立して、水素、ヒドロキシル、C 1 ~ C 6 アルキルおよび C 1 ~ C 6 アルコキシから選択され、または R^{3a} および R^{3b} は、共有結合し、中間炭素と一緒に任意に置換された C 3 ~ C 5 シクロアルキルまたは任意に置換された C 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、各 R^4 、 R^5 および R^6 は独立して C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、 R^7 は、C 1 ~ C 6 アルキル、- C H₂ O R^{12} および - C (O) Z R^{12} から選択され、 R^8 は水素および C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各 R^{9a} および R^{9b} は、 R^{9a} と R^{9b} が同時に水素ではないという条件で、独立して水素および C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、または R^{9a} および R^{9b} は、共有結合しており、中間炭素とともに一緒に任意に置換された C 3 ~ C 5 シクロアルキルまたは任意に置換された C 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、 R^{10} は水素および C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各 R^{11} は独立して、水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 5 ヘテロアルキル、C 3 ~ C 6 シクロアルキル、C 4 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび - C (O) R^{14} から選択され、許されるならば R^{11} は、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0 ~ 2個の基によって置換され、 R^{12} は、水素および1 ~ 20の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され、Zは - O - および - N R^{13} - から選択され、 R^{13} は、水素および C 1 ~ C 4 アルキルから選択され、または ZはNであり、 R^{12} および R^{13} は共有結合し、- N R^{12} R^{13} は式、

【化11】

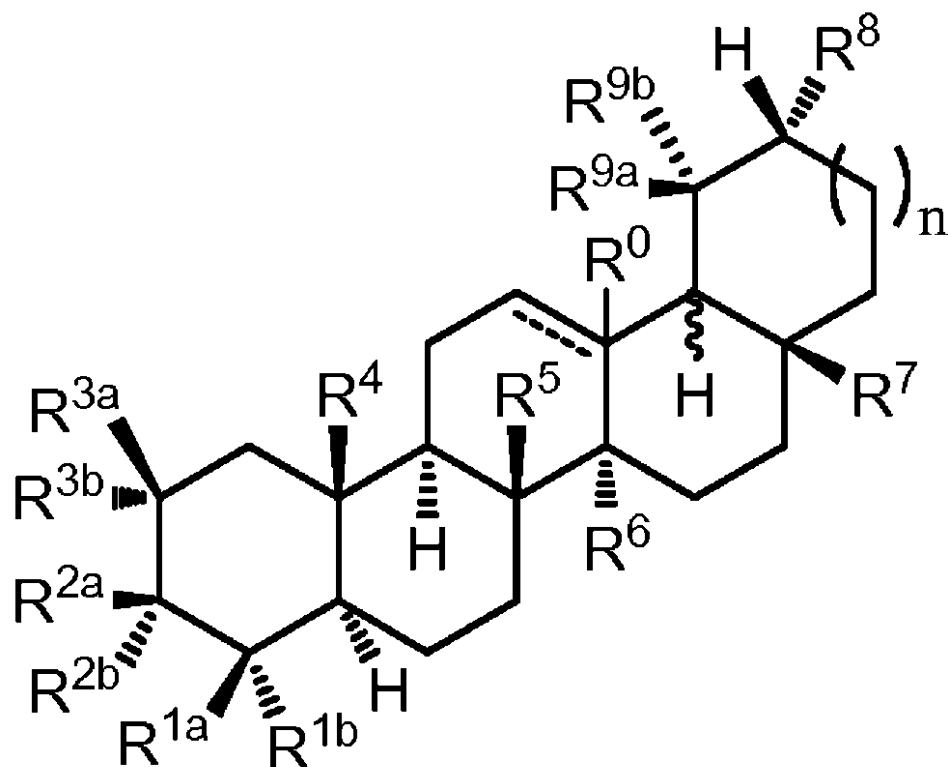


の部分を含み、Yは、- O -、- S -、- S O -、- S O₂ -、- N H -、- N C H₃ - から選択され、 R^{14} は C 1 ~ C 6 アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0 ~ 2個の基によって置換され、前記量が、化合物がウルソル酸、ボスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸またはU A 0 7 1 3である場合に、約1000mg / 日より多い。

【0015】

式、

【化 1 2】

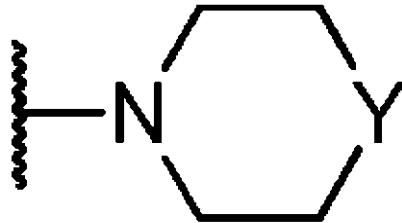


によって表される構造を持つ少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物または多型体と、1つまたはそれ以上の（a）タンパク質サプリメント、（b）同化剤、（c）異化剤、（d）栄養補助食品、（e）筋肉消耗に関連した疾病を処置すると公知の少なくとも1つの薬剤、（f）コリン作用活性と関連した疾病を処置するための手引き、または（g）筋肉量および/または筋肉強度を増加させるために、化合物を使用するための手引き、を含むキットがまた開示されており、

式中、それぞれ、- - - は任意の共有結合であり、R⁰は、任意に存在し、nは、0または1であり、R⁰は、存在する場合、水素であり、R^{1a}は、C1～C6アルキルおよび-C(O)ZR¹⁰から選択され、R^{1b}は、C1～C6アルキルから選択され、またはR^{1a}およびR^{1b}は、共有結合しており、中間炭素とともに一緒に任意に置換されたC3～C5シクロアルキルまたは任意に置換されたC2～C5ヘテロシクロアルキルを含み、R^{2a}およびR^{2b}は、少なくとも1つのR^{2a}およびR^{2b}が-OR¹¹であるという条件で、独立して水素および-OR¹¹から選択され、またはR^{2a}およびR^{2b}は一緒に=Oを含み、各R^{3a}およびR^{3b}は、R^{3a}およびR^{3b}が同時にヒドロキシルではないという条件で、独立して、水素、ヒドロキシル、C1～C6アルキルおよびC1～C6アルコキシから選択され、またはR^{3a}およびR^{3b}は、共有結合し、中間炭素と一緒に任意に置換されたC3～C5シクロアルキルまたは任意に置換されたC2～C5ヘテロシクロアルキルを含み、各R⁴、R⁵およびR⁶は独立してC1～C6アルキルから選択され、R⁷は、C1～C6アルキル、-CH₂OR¹²および-C(O)ZR¹²から選択され、R⁸は水素およびC1～C6アルキルから選択され、各R^{9a}およびR^{9b}は、R^{9a}とR^{9b}が同時に水素ではないという条件で、独立して水素およびC1～C6アルキルから選択され、またはR^{9a}およびR^{9b}は、共有結合しており、中間炭素とともに一緒に任意に置換されたC3～C5シクロアルキルまたは任意に置換されたC2～C5ヘテロシクロアルキルを含み、R¹⁰は水素およびC1～C6アルキルから選択され、各R¹¹は独立して、水素、C1～C6アルキル、C1～C5ヘテロアルキル、C3～C6シクロアルキル、C4～C6ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび-C(O)R¹⁴から選択され、許されるならばR¹¹は、シアノ、アシル

、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0～2個の基によって置換され、 R^{12} は、水素および1～20の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され、Zは-O-および-N R^{13} -から選択され、 R^{13} は、水素およびC1～C4アルキルから選択され、またはZはNであり、 R^{12} および R^{13} は、共有結合し、-N $R^{12}R^{13}$ は、式、
【化13】

10



20

の部分を含み、Yは-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-NCH₃-から選択され、 R^{14} は、C1～C6アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0～2個の基によって置換される。

【0016】

筋萎縮に関する医薬品、または少なくとも1つの開示された化合物、または少なくとも1つの開示された産物を薬学的に許容可能な担体または希釈剤と混合することを含む、筋肉量を増加させるための必需品を製造するための方法も開示されている。

30

【0017】

筋萎縮と関連する疾病の処置のための医薬品または筋肉量を増加させるための必需品の製造における、開示された化合物または開示された産物の利用も開示されている。

【0018】

本発明の態様が、システム法定クラスのような、特定の法定クラスを記述および請求可能である一方で、利便性のためのみであり、当業者は、本発明のそれぞれの態様を、任意の法定クラスにて記述および請求可能であることを理解するであろう。

【0019】

他に言及しない限り、本明細書で説明した任意の方法または態様が、その段階を特定の順番で実施する必要があると理解される意図はない。したがって、方法請求項が、段階が特定の順番に制限されるべきであると、請求項または記述で特に言及しない場合、任意の観点で、順番が推測される意図はない。これは、段階または実施フローのアレンジメントに関する論理、文法的構成または句読点から由来する平易な意味、または本明細書で記述した態様の数または型を含む、解釈のための任意の可能な非発現基準を保留する。

40

【0020】

本明細書の一部に組み込まれ、構成する、付随する図面が、本発明の原理を説明するために役立つ記述とともに、種々の態様を説明する。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】骨格筋増殖を促進し、骨格筋萎縮を阻害する薬理学的化合物を導く、探索工程の

50

概略図である。

【図2】健康ヒト成人における骨格筋mRNA発現における絶食の影響についての代表的なデータである。

【図3】ヒト骨格筋からの、代表的な絶食応答性mRNAのqPCR解析を示している。

【図4】絶食誘導骨格筋萎縮の阻害剤としての、ウルソル酸の同定における代表的データを示している。

【図5】脱神経誘導筋萎縮の阻害剤としての、ウルソル酸の同定における代表的データを示している。

【図6】筋肥大のウルソル酸仲介誘導における代表的データを示している。

【図7】マウス骨格筋特異的強縮性力における、ウルソル酸の効果における代表的データを示している。

10

【図8】筋肉増殖、萎縮性遺伝子発現、栄養遺伝子発現および骨格筋IGF-Iシグナル伝達における、ウルソル酸の効果における代表的データを示している。

【図9】IGF1遺伝子エクソンの骨格筋発現、脂肪IGF1 mRNA発現、および骨格筋インスリンシグナル伝達における、ウルソル酸の効果における代表的データを示している。

【図10】脂肪症におけるウルソル酸の効果における代表データを示している。

【図11】食物消費、肝臓重量、腎臓重量、および血漿ALT、ビリルビンおよびクレアチニン濃度における、ウルソル酸の効果における代表データを示している。

【図12】肥満および代謝性症候群のマウスモデルにおける、体重増加、白色脂肪組織重量、骨格筋重量、茶色脂肪組織重量およびエネルギー消費における、ウルソル酸の効果における代表データを示している。

20

【図13】肥満および代謝性症候群のマウスモデルにおける、肥満関連前糖尿病、糖尿病、脂肪肝疾患および高脂血症における、ウルソル酸の効果における代表データを示している。

【図14】骨格筋量における、オレアノール酸の効果における代表データを示している。

【図15】骨格筋増殖における、PTP1Bの標的化阻害の効果における代表的データを示している。

【図16】筋肉量および脂肪症におけるウルソル酸血清濃度の効果における代表的データを示している。

30

【0022】

本発明のさらなる利点が、部分的に以下に続く記述中で説明され、部分的に記述から明らかであり、または本発明の実施によって理解され得る。本発明の利点は、付随する請求項にて特に指摘された要素および組み合わせの方法によって実現し、達成される。以上の一般的な記述と、以下の詳細な記述両方が、例示的であり、説明的のみであり、請求したように、本発明の制限ではないことが理解されるべきである。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本発明は、本発明の以下の詳細な記述と、そこに含まれる実施例を参照することによって、より簡単に理解可能である。

40

【0024】

本化合物、組成物、文献、システム、デバイスおよび/または方法が開示され、記述される前に、特定しない限り特定の合成方法、または特定しない限り特定の試薬に制限されず、もちろんそれらは変化し得ることが理解されるべきである。また、本明細書で使用する語句は、特定の態様を記述する目的のためのみであり、制限の意味はないことも理解されるべきである。本明細書で記述された同様のまたは等価の任意の方法および物質が、本発明の実施において、または試験において使用可能であるけれども、典型的方法および物質を本明細書で記述する。

【0025】

本明細書で言及したすべての発行物が、その発行物が引用されたものと関連した方法お

50

よび／または物質を開示し、記述するために、参考文献によって本明細書に組み込まれている。本明細書で議論した発行物は、本発明明細書の申請日前のそれらの開示に対してのみ提供される。本明細書のいずれもが、本発明が、先行技術発明のおかげでそのような発行物に先行する権利を与えられないことの承認として解釈されるべきでない。さらに、本明細書で提供された発行物の日付は、実際の発行日とは異なり得、独立した確認が必要であり得る。

【 0 0 2 6 】

A . 定義

本明細書で使用するところの、有機化合物を含む化合物の用語体系は、用語体系に対する一般名、IUPAC、IUBMB、またはCAS推奨を用いて与えられてよい。1つまたはそれ以上の立体化学特徴が存在し、立体化学に対するCahn-Ingold-Prelogルールを用いて、立体化学優先度、E/Z特定などを指定可能である。当業者は、命名慣習を用いた化合物構造の合成全体減少によって、またはCHEMDRAW™(ケンブリッジソフト・コーポレーション、U.S.A.)のような市販されているソフトウェアによってのいずれかで、名前が与えられた場合化合物の構造を簡単に確定可能である。

【 0 0 2 7 】

本明細書および付随する請求項で使用するところの、単数形「a」、「an」および「the」には、前後関係が他に明確に特定されていない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「官能基」、「アルキル」または「残基」に対する参照には、2つまたはそれ以上のそのような官能基、アルキルまたは残基などが含まれる。

【 0 0 2 8 】

範囲は、「約」1つの特定の値から、および／または「約」他の特定の値まで、のように本明細書で表現可能である。そのような範囲を表現する時に、さらなる態様には、1つの特定の値から、および／または他の特定の値へ、が含まれる。同様に、先行詞「約」の利用によって値がおよそとして表現される場合、特定の値がさらなる態様を形成すると理解される。各範囲の末端が、他の末端に関連して、そして他の末端と独立しての両方で明らかであることがさらに理解される。本明細書で開示された多数の値が存在すること、各値が、値それ自身に加えて「約」その特定の値としても本明細書で開示されることも理解される。例えば、値「10」が開示された場合、「約10」も開示される。2つの特定のユニット間の各ユニットも開示されることも理解される。例えば、10および15が開示される場合、11、12、13および14も開示される。

【 0 0 2 9 】

組成物中の特定の要素または構成要素の重量に対する部分に関する、本明細書と終結請求項における参照は、重量に対する部分が表現される組成物または文献中の要素または構成要素と、他の任意の要素または構成要素間の重量関係を意味する。したがって、構成要素Xの体重あたり2部分と、構成要素Yの体重あたり5部分を含む化合物において、XおよびYは、2:5の重量比として存在し、さらなる構成要素が化合物に含まれるかどうかにかかわらず、そのような比で存在する。

【 0 0 3 0 】

正反対で特に言及されない限り、構成要素の重量パーセント(wt.%)は、構成要素が含まれる処方または組成物の総重量に基づく。

【 0 0 3 1 】

本明細書で使用するところの語句「任意の」または「任意に」は、それ以後記述された事象または環境が発生可能または発生不可能であること、および記述が、前記事象または環境が発生する場合、または発生しない場合を含むこと、を意味する。

【 0 0 3 2 】

本明細書で使用するところの、「ウルソル酸」は、ウルソル酸と、リンゴ、トゥルシー、ビルベリー、クランベリー、エルダーフラワー、ペパーミント、ラベンダー、オレガノ、タイム、セージ、サンサジ、ベアベリーまたはスモモのような植物からのウルソル酸を含む抽出物を意味する。

【0033】

本明細書で使用するところの、「ウルソル酸誘導体」は、コロソル酸、ベツリン酸、ヘデラゲニン、ボスウェル酸、U A 0 7 1 3、置換ウルソル酸類似物、ウルサン化合物、またはヒトを含む動物における筋萎縮を予防し、筋萎縮を減少させ、筋肉量を増加させ、筋肉強度を増加させ、A k t リン酸化を増加させ、S 6 K リン酸化を増加させ、またはA k t リン酸化またはS 6 K リン酸化を進めるまたは続くと公知の生化学的事象を刺激する任意の他のペンタ環状トリテルペン酸を意味する。例えば、限定はしないが、A k t リン酸化またはS 6 K リン酸化を進めるまたは続くと公知の生化学的事象は、インスリン受容体リン酸化、I G F - 1 受容体リン酸化、インスリン受容体基質 (I R S) タンパク質リン酸化、ホスホイノシチド - 3 キナーゼリン酸化、ホスホイノシチド - 3 キナーゼ活性化、ホスホイノシチド依存キナーゼ1 活性化、ラパマイシン複合体2 の哺乳動物標的活性化、アドレナリン受容体活性化、ヘテロトリメリックG タンパク質活性化、アデニレートシクラーゼ活性化、細胞内環状A M P 増加、A M P キナーゼ活性化、タンパク質キナーゼA 活性化、タンパク質キナーゼC 活性化、C R E B 活性化、ミトジェン活性化タンパク質キナーゼ経路活性化、ラパマイシン複合体1 の哺乳動物標的活性化、4 E - B P 1 リン酸化、4 E - B P 1 不活性化、G S K 3 リン酸化、G S K 3 不活性化、タンパク質合成増加、グルコース取込増加、F o x o 転写因子リン酸化、F o x o 転写因子不活性化、C d k n 1 a リン酸化、C d k n 1 a 不活性化、アトロジン - 1 m R N A 減少、M u R F 1 m R N A 減少、V E G F A m R N A 増加またはI G F 1 m R N A 増加のような事象であり得る。

10

20

【0034】

本明細書で使用するところの語句「対象」は、投与の対象、例えば動物を意味する。したがって、本明細書で開示された方法の対象は、哺乳動物、魚、鳥、は虫類または両生類のような脊椎動物であり得る。あるいは、本明細書で開示された方法の対象は、ヒト、非ヒト霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ネコ、モルモットまたは齧歯類であり得る。本語句は、特定の年齢または性別を意味しない。したがって、成体および新生対象、ならびに胎児は、オスであろうとメスであろうと、カバーされるように意図される。1 つの態様において、対象は哺乳動物である。患者は、疾患または疾病を患っている対象を意味する。語句「患者」には、ヒトおよび脊椎対象が含まれる。開示された方法のいくつかの態様において、対象は、投与段階の前に、1 つまたはそれ以上の筋肉疾病の処置に対する必要性であると診断された。開示された方法のいくつかの態様において、対象は、投与段階の前に、筋肉量を増加させることが必要であると診断される。開示された方法のいくつかの態様において、対象は、投与段階前に、筋肉量を増加させることが必要性であると診断される。

30

【0035】

本明細書で使用するところの語句「処置」は、疾患、病理的状态または疾病を治癒させる、緩和する、安定化させるまたは予防する意図を伴う、患者の医学的マネージメントを意味する。本語句には、能動的処置、すなわち疾患、病理的状态または疾病の改善を特に指向する処置が含まれ、また因果的処置、すなわち、関連する疾患、病理的状态または疾病の原因を取り除くことを指向する処置が含まれる。さらに、本語句には、苦痛緩和処置、すなわち疾患、病理的状态または疾病の治癒よりも、症状の緩和のためにデザインされた処置、保護処置、すなわち関連した疾患、病理的状态または疾病の発達を最小化すること、または部分的または完全に阻害することを指向する処置、サポータティブ処置、すなわち関連する疾患、病理的状态または疾病の改善を指向する他の特定の治療を補完するために使用する処置が含まれる。種々の態様において、本語句は、哺乳動物（例えばヒト）を含む対象の任意の処置をカバーし、(i) 疾患にかかりやすいが、疾患を持つと診断はされていない対象において疾患が発生することを予防すること、(i i) 疾患を阻害すること、すなわちその発達を停止すること、または(i i i) 疾患を軽減すること、すなわち疾患の退行を引き起こすこと、が含まれる。1 つの態様において、対象は、霊長類のような哺乳動物であり、さらなる態様において、対象はヒトである。語句「対象」はまた、家

40

50

畜 (domesticated) 動物 (例えばネコ、イヌなど)、家畜 (livestock) (例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギなど)、および実験室動物 (例えば、マウス、ウサギ、ラット、モルモット、ミバエなど) を含む。

【0036】

本明細書で使用するところの語句「予防する」または「予防すること」は、とりわけ前もっての操作によって、あることが発生することを、起きないようにすること、回避すること、取り除くこと、未然に防ぐこと、停止させること、または妨害することを意味する。減少する、阻害するまたは予防するが本明細書で使用される場合、他に特に示唆しない限り、他の2つの語句の利用もまた明確に開示される。

【0037】

本明細書で使用するところの語句「診断された」は、当業者、例えば医師による健康診断にかかり、本明細書で開示された化合物、組成物、または方法によって診断または処置可能である状態を持つことが発見されることを意味する。例えば、「筋萎縮疾病を診断された」は、当業者、例えば医師による健康診断にかかり、筋肉量を増加させることが可能な化合物または組成物によって診断または処置可能な状態を持つことが発見されることを意味する。さらなる例として、「筋肉量を増加させることが必要と診断された」は、当業者、例えば医師による健康診断にかかり、筋肉量の増加が当該対象に有益であり得る筋萎縮または他の疾患によって特徴付けられる状態を持つことが発見されることを意味する。そのような診断は、本明細書で議論したように、筋萎縮などのような疾病に関連し得る。

【0038】

本明細書で使用するところの表現「疾病に対する処置が必要であると同定された」などは、疾病の処置に対する必要性に基づいた対象の選別を意味する。例えば、当業者による初期診断に基づき、疾病 (例えば、筋萎縮に関連した疾病) の処置に対する必要性があると対象を同定可能であり、その後、その疾病の処置にかけることが可能である。1つの態様において、同定は、診断を実施する人とは異なる人によって実施可能であることが企図される。さらなる態様において、投与が、続いて投与を実施する人によって実施可能であることが企図される。

【0039】

本明細書で使用するところの語句「投与すること」および「投与」は、対象へ薬学的調製物を提供する任意の方法を意味する。そのような方法は、当業者に周知であり、経口投与、経皮投与、吸入による投与、経鼻投与、局所投与、直腸内投与、眼内投与、耳内投与、脳内投与、直腸投与、舌下投与、口腔投与、および静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与および皮下投与のような注射可能を含む非経口投与を含むが、これらに限定はされない。投与は連続または断続的であり得る。種々の態様において、調製物は治療的に投与可能であり、すなわち、現存する疾患または疾病を処置するために投与可能である。さらなる種々の態様において、調製物は予防的に投与可能であり、すなわち疾患または状態の予防のために投与可能である。

【0040】

本明細書で使用するところの語句「接触すること」は、化合物が、直接的、すなわち標的それ自身との相互作用によって、または間接的、すなわち他の分子、その上で標的の活性が依存する補因子、因子またはタンパク質との相互作用によってのいずれかで、標的 (例えば受容体、転写因子、細胞など) の活性に影響を与えることができるような様式で、開示された化合物および細胞、標的受容体または他の生物学的実体を一緒に運ぶことを意味する。

【0041】

本明細書で使用するところの語句「効果的量」および「効果的な量」は、望む結果を達成するため、または望まない状態に効果を持つために十分な量を意味する。例えば、「治療的に効果的な量」は、望む治療的結果を達成するために、または望まない症状において効果を持つために十分であるが、一般的に副作用を引き起こすには不十分である量を意味する。任意の特定の患者に対する特定の治療的に効果的な投与レベルは、処置している疾

10

20

30

40

50

病、疾病の重症度、使用する特定の組成物、患者の年齢、体重、一般的健康、性別および食事、投与時間、投与経路、使用する特定の化合物の排出速度、処置期間、使用する特定の化合物との組み合わせ、または同時に使用する薬物および医学領域で周知の同様の因子を含む種々の因子に依存する。例えば、望む治療効果を達成するために必要なものよりも低いレベルで、化合物の投与を開始し、望む効果が達成されるまで用量を徐々に増加させることが当業者の中で良く行われる。望むならば、効果的な毎日投与量を投与の目的で複数の用量に分割可能である。結果として、単一投与量組成物は、毎日投与量を構成するために、そのような量またはその約数を含んでよい。用量は、任意の禁忌の事象において、個々の医師によって調整され得る。用量は、変化可能であり、1日または数日にわたり、毎日1つまたはそれ以上の用量投与で投与可能である。当該クラスの薬学的産物に対する適切な用量に対して、文献中でガイドラインを見つけることが可能である。さらなる種々の態様において、調製物を、「予防的に効果的な量」にて、すなわち、疾患または状態の予防に効果的な量で投与可能である。

10

【0042】

本明細書で使用するところの「 EC_{50} 」は、タンパク質、サブユニット、オルガネラ、リボヌクレオタンパク質などを含む、生物学的工程、または工程の構成要素の50%増強または活性化のために必要な基質（例えば化合物または薬物）の濃度または用量を意味する。 EC_{50} はまた、本明細書の他でさらに定義するように、*in vivo*で50%増強または活性化のために必要な基質の濃度または用量を意味する。あるいは、 EC_{50} は、ベースラインと最大応答間の半分の応答を発揮する化合物の濃度または用量を意味することができる。応答は、対象の生物学的応答に対して便利で、適切であるように、*in vitro*または*in vivo*システムにて測定可能である。例えば、応答は、培養筋肉細胞を用いて*in vitro*で、または単離した筋肉線維を含む、*ex vivo*器官培養システムにて測定可能である。あるいは、応答は、マウスおよびラットを含む齧歯類のような適切な研究モデルを用いて、*in vivo*にて測定可能である。マウスまたはラットは、肥満または糖尿病のような対象の表現型特徴を持つ近交系種であってよい。適切に、応答は、疾患工程を再現するために、適切に、遺伝子または遺伝子類が導入されるか、ノックアウトされた、トランスジェニックまたはノックアウトマウスまたはラットにて測定可能である。

20

【0043】

本明細書で使用するところの「 IC_{50} 」は、タンパク質、サブユニット、オルガネラ、リボヌクレオタンパク質などを含む、生物学的工程、または工程の構成要素の、50%阻害または減少のために必要な基質（例えば化合物または薬物）の濃度または用量を意味する意図がある。 IC_{50} はまた、本明細書の他でさらに定義するように、*in vivo*で50%阻害または減少のために必要な基質の濃度または用量を意味する。あるいは、 IC_{50} はまた、基質の半最大（50%）阻害濃度（ IC ）または阻害用量を意味する。応答は、対象の生物学的応答に対して便利で、適切であるように、*in vitro*または*in vivo*システムにて測定可能である。応答は培養筋肉細胞を用いて*in vitro*で、または単離した筋肉線維を含む、*ex vivo*器官培養システムにて測定可能である。あるいは、応答は、マウスおよびラットを含む齧歯類のような適切な研究モデルを用いて、*in vivo*にて測定可能である。マウスまたはラットは、肥満または糖尿病のような対象の表現型特徴を持つ近交系種であってよい。適切に、応答は、疾患工程を再現するために、適切に、遺伝子または遺伝子類が導入されるか、ノックアウトされた、トランスジェニックまたはノックアウトマウスまたはラットにて測定可能である。

30

40

【0044】

語句「薬学的に許容可能」は、生物学的ではない、または望まない、すなわち許容できないレベルの望まない生物学的効果を引き起こすことなし、または有害な様式で相互作用することなしの、物質を記述する。

【0045】

本明細書で使用するところの語句「誘導体」は、親化合物（例えば本明細書で開示され

50

た化合物)の構造から誘導される構造を持ち、その構造が、本明細書で開示したものと十分の同様であり、類似性に基づき、請求した化合物と同一であるか、類似する活性および利便性を示唆し、または請求した化合物と同一であるか、または類似する活性および利便性を、前駆体として誘導することが当業者によって期待される、化合物を意味する。典型的な誘導体には、親化合物の塩、エステル、アミド、エステルまたはアミドの塩、およびN - オキシドが含まれる。

【0046】

本明細書で使用するところの語句「薬学的に許容可能な担体」は、無菌水性または非水性溶液、分散、懸濁液または乳液、ならびに使用の直前に無菌注射可能溶液または分散内に再構成するための無菌粉末を意味する。好適な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒または賦形剤の例には、水、エタノール、(グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどのような)ポリオール類、カルボキシメチルセルロースおよび好適なそれらの混合物、(オリーブ油のような)植物油およびオレイン酸エチルのような注射可能有機エステルが含まれる。適切な流動性を、レシチンのようなコーティング物質を利用することによって、懸濁液の場合、必要な粒子サイズを維持することによって、および界面活性剤を利用することによって、維持可能である。これらの組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤のような添加剤を含んでよい。微生物の活性の防止を、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などのような種々の抗生物質および抗菌剤の挿入によって確かなものにし得る。糖、塩化ナトリウムなどのような等張剤を含むことも望ましい。注射可能薬学的形態の吸収の延長を、吸収を遅延するモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンのような薬剤の封入によって引き起こすことが可能である。注射可能貯蔵形態を、薬物の微小カプセルマトリックスを、ポリラクチド - ポリグリコシド、ポリ(オルトエステル類)およびポリ(無水物類)のような生物分解性ポリマー内に形成させることによって作製する。ポリマーに対する薬物の比率、および使用する特定のポリマーの性質に依存して、薬物放出の速度を制御可能である。貯蔵注射可能処方をもた、薬物を、体組織と適合するリボソームまたはマイクロエマルジョン中に入れることによって調製する。注射可能処方、例えば、細菌残余フィルターを通した濾過によって、または利用の直前に、無菌水または他の無菌注射可能培地中に溶解または分散可能な無菌固体組成物の形態で、無菌薬剤を組み込むことによって滅菌可能である。好適な不活性担体には、ラクトースのような糖を含んでよい。望むように、活性成分の粒子の重量あたり少なくとも95%が、0.01~10マイクロメートルの範囲で、効果的な粒子サイズを持つ。

【0047】

本明細書と終結請求項にて使用されるような、化学種の残基は、部分が実際に化学種から得られるかどうかにかかわらず、特定の反応スキーム中の化学種の得られる産物、または続く処方または化学産物である部分を意味する。したがって、ポリエステル中のエチレングリコール残基は、エチレングリコールがポリエステルを調製するために使用されたかどうかにかかわらず、ポリエステル中の1つまたはそれ以上の $-OCH_2CH_2O-$ ユニットを意味する。同様に、ポリエステル中のセバシン酸残基は、ポリエステルを得るために、セバシン酸またはそのエステルを反応させることによって残基を得るかどうかにかかわらず、ポリマー中の1つまたはそれ以上の $-CO(CH_2)_8CO-$ 部分を意味する。

【0048】

本明細書で使用するところの語句「置換」は、有機化合物のすべての許容される置換基を含むことが企図される。広い態様において、許容可能な置換基には、有機化合物の非環式および環式、分岐および未分岐、炭素環式およびヘテロ環式、芳香族および非芳香族置換基が含まれる。代表的置換基には、例えば以下で記述するものが含まれる。許容可能な置換基は、適切な有機化合物に対して、1つまたはそれ以上であり、同一または異なってよい。本開示物の目的のために、窒素のようなヘテロ原子が、水素置換基、および/またはヘテロ原子の価数を満足させる、本明細書で記述した有機化合物の任意の許容可能な置換基を持ってよい。本開示物は、有機化合物の許容可能な置換基によって任意の様式で制

10

20

30

40

50

限される意図はない。また、語句「置換」または「によって置換された」には、そのような置換基が、置換された原子と置換基の許容された価数にしたがってであり、置換が結果として安定化合物、例えば再配置、環化、除外などによってのような変化を自発的に受けない化合物となるという暗黙の条件を含む。特定の態様において、反対のことを明確に指摘しない限り、個々の置換基をさらに任意に置換（すなわちさらに置換または未置換）可能であることも企図される。

【0049】

種々の語句の同定において、「 A^1 」、「 A^2 」、「 A^3 」および「 A^4 」を、種々の特定の置換基を表すための一般的シンボルとして本明細書で使用する。これらのシンボルは、任意の置換基であってよいが、本明細書に開示されたものに限定せず、1つの例で特定の置換基であると定義する場合、他の例では、他の置換基として定義可能である。

10

【0050】

本明細書で使用するところの語句「アルキル」は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*s*-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、エイコシル、テトラコシルなどのような、1～24炭素原子の分岐または未分岐飽和炭化水素基である。アルキル基は、環状または非環状であってよい。アルキル基は分岐しているか、分岐していなくてよい。アルキル基はまた飽和しているか、または飽和していなくてよい。例えば、アルキル基は、1つまたはそれ以上の本明細書で記述したような、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホ-オキシまたはチオールを含む基によって置換されてよいが、それらに限定はされない。「低級アルキル」基は、1～6（例えば1～4）炭素原子を含むアルキル基である。

20

【0051】

本明細書の至る所で、「アルキル」は一般的に、非置換アルキル基および置換アルキル基両方を意味するために使用されるが、置換アルキル基はまた、アルキル基上の特定の置換基（類）を同定することによって本明細書で特に参照される。例えば、語句「ハロゲン化アルキル」または「ハロアルキル」は特に、1つまたはそれ以上のハライド、例えばフッ素、塩素、臭素およびヨウ素で置換されたアルキル基を意味する。語句「アルコキシアルキル」は特に、以下で記述するような、1つまたはそれ以上のアルコキシ基で置換されるアルキル基を意味する。語句「アルキルアミノ」は特に、以下で記述するような1つまたはそれ以上のアミノ基などで置換されるアルキル基を意味する。「アルキル」が1つの例で使用される場合、「アルキルアルコール」のような特定の語が、他で使用され、語句「アルキル」がまた、「アルキルアルコール」などのような特定の語を引用しないことを暗示する意味はない。

30

【0052】

本実施はまた、本明細書で記述した他の基に対して使用される。すなわち、「シクロアルキル」のような語句が、非置換および置換シクロアルキル部位両方を意味する一方で、置換部位が加えて、本明細書で特に同定可能であり、例えば、特定の置換シクロアルキルが、例えば「アルキルシクロアルキル」として引用可能である。同様に、置換アルコキシが、例えば「ハロゲン化アルコキシ」として特に引用可能であり、特定の置換アルケニルが、例えば「アルケニルアルコール」であり得、その他同様である。再び、「シクロアルキル」のような一般語句、および「アルキルシクロアルキル」のような特定の語句を用いる実施は、一般語句が特定の語句も含まないことを暗示する意味はない。

40

【0053】

本明細書で使用するところの語句「シクロアルキル」は、少なくとも3つの炭素原子からなる、非芳香族炭素基礎環である。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニルなどが含まれるが、これらに限定されない。語句「ヘテロシクロアルキル」は、以上で定義したような1つの型のシクロアルキル基であり、語句「シクロアルキル」の意味内に含まれ、そこで環の炭素原子の

50

少なくとも1つが窒素、酸素、硫黄またはリンのようなヘテロ原子で置換されるが、それらに限定はされない。シクロアルキル基とヘテロシクロアルキル基は、置換されてよく、または未置換でよい。シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基は、本明細書で記述したアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、またはチオールを含むがこれらの限定はされない、1つまたはそれ以上の基によって置換可能である。

【0054】

本明細書で使用するところの語句「ポリアルキレン基」は、他に連結した、2つまたはそれ以上の CH_2 基を持つ基である。ポリアルキレン基は、式 $-(\text{CH}_2)_a-$ によって表すことが可能であり、式中「a」は2～500の整数である。

10

【0055】

本明細書で使用するところの語句「アルコキシ」および「アルコキシル」は、エーテル結合を通して結合したアルキルまたはシクロアルキル基を意味し、すなわち「アルコキシ」基は $-\text{OA}^1-$ として定義することができ、式中 A^1 は以上で定義したようなアルキルまたはシクロアルキルである。「アルコキシ」はまた、ただ記述したようなアルコキシ基のポリマーを含み、すなわち、アルコキシは、 $-\text{OA}^1-\text{OA}^2$ または $-\text{OA}^1-(\text{OA}^2)_a-\text{OA}^3$ のようなポリエーテルであってよく、式中「a」は1～200の整数であり、 A^1 、 A^2 および A^3 はアルキルおよび/またはシクロアルキル基である。

【0056】

本明細書で使用するところの語句「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を含む構造式を持つ、2～24の炭素原子の炭化水素基である。 $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$ のような非対称構造が、EおよびZ異性体両方を含むことを意図する。これは、非対称アルケンが存在する本明細書の構造式中で推測可能であり、または結合シンボル $\text{C}=\text{C}$ によって明確に示唆され得る。アルケニル基は、本明細書で記述したように、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ - オキソまたはチオールを含むが、これらに限定はされない1つまたはそれ以上の基によって置換可能である。

20

【0057】

本明細書で使用するところの語句「シクロアルケニル」は、少なくとも3つの炭素原子からなり、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合、すなわち $\text{C}=\text{C}$ を含む、非芳香族炭素基礎環である。シクロアルケニル基の例には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、ノルボルネニルなどが含まれるが、これらに限定はされない。語句「ヘテロシクロアルケニル」は、以上で定義したような、シクロアルケニル基の1つの型であり、語句「シクロアルケニル」の意味の中に含まれ、そこで環の少なくとも1つの炭素原子が、窒素、酸素、硫黄またはリンのような、しかしこれらに限定はされないヘテロ原子で置換される。シクロアルケニル基およびヘテロシクロアルケニル基は、置換されてよく、未置換であってよい。シクロアルケニル基およびヘテロシクロアルケニル基は、本明細書で記述したような、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ - オキソまたはチオールを含むが、これらの限定はされない1つまたはそれ以上の基で置換可能である。

30

40

【0058】

本明細書で使用するところの語句「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を含む構造式を持つ、2～24炭素原子の炭化水素基である。アルキニル基は、未置換であってよく、または本明細書で記述したような、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテ

50

ロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ - オキソまたはチオールを含むが、これらの限定はされない1つまたはそれ以上の基で置換可能である。

【0059】

本明細書で使用するところの語句「シクロアルキニル」は、少なくとも7つの炭素原子からなり、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を含む、非芳香族炭素基礎環である。シクロアルキニル基の例には、シクロヘプチニル、シクロオクチニル、シクロノニルなどが含まれるが、それらに限定はされない。語句「ヘテロシクロアルキニル」は、以上に定義したようなシクロアルケニル基の1つの型であり、語句「シクロアルキニル」の意味内に含まれ、そこで環の少なくとも1つの炭素原子が、窒素、酸素、硫黄またはリンのような、しかしこれらの限定はされないヘテロ原子で置換される。シクロアルキニル基およびヘテロシクロアルキニル基は、置換されてよく、または未置換であってよい。シクロアルキニル基およびヘテロシクロアルキニル基は、本明細書で記述したような、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ - オキソまたはチオールを含むが、これらの限定はされない1つまたはそれ以上の基で置換可能である。

10

【0060】

本明細書で使用するところの語句「アリール」は、ベンゼン、ナフタレン、フェニル、ピフェニル、フェノキシベンゼンなどを含むが、これらに限定はされない、任意の炭素基礎芳香族基を含む一基である。語句「アリール」はまた、「ヘテロアリール」を含み、これは、芳香族基の環内に組み込まれた少なくとも1つのヘテロ原子を持つ芳香族基を含む一基として定義される。ヘテロ原子の例には、窒素、酸素、硫黄およびリンが含まれるが、これらの限定はされない。同様に、また語句「アリール」内に含まれる、語句「非ヘテロアリール」は、ヘテロ原子を含まない芳香族基を含む一基を定義する。アリール基は、置換されてよく、または未置換であってよい。アリール基は、本明細書で記述したような、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ - オキソまたはチオールを含むが、これらの限定はされない1つまたはそれ以上の基で置換可能である。語句「ビアリール」は、アリール基の特定の型であり、「アリール」の定義に含まれる。ビアリールは、ナフタレン中のように、融合環構造を介して一緒に結合する、またはピフェニル中のように、1つまたはそれ以上の炭素 - 炭素結合を介して接続する、2つのアリール基を意味する。

20

30

【0061】

本明細書で使用するところの語句「アルデヒド」は、 $-C(O)H$ によって表される。本明細書の至る所で、「 $C(O)$ 」はカルボニル基に対する略語、すなわち $C=O$ である。

【0062】

本明細書で使用するところの語句「アミン」または「アミノ」は、式 $-NA^1A^2$ によって表され、式中 A^1 および A^2 は独立して、本明細書にて記述したような、水素またはアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリール基であり得る。

40

【0063】

本明細書で使用するところの語句「アルキルアミノ」は、式 $-NH(-アルキル)$ によって表され、そこでアルキルは本明細書で記述されたものである。代表的な例には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、(sec-ブチル)アミノ基、(tert-ブチル)アミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、(tert-ペンチル)アミノ基、ヘキシ

50

ルアミノ基などが含まれるが、これらに限定はされない。

【 0 0 6 4 】

本明細書で使用するところの語句「ジアルキルアミノ」は、式 - N (- アルキル)₂によって表され、アルキルは本明細書で記述されたものである。代表的な例には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ (s e c - ブチル) アミノ基、ジ (t e r t - ブチル) アミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジ (t e r t - ペンチル) アミノ基、ジヘキシルアミノ基、N - エチル - N - メチルアミノ基、N - メチル - N - プロピルアミノ基、N - エチル - N - プロピルアミノ基などが含まれるが、これらに限定はされない。

10

【 0 0 6 5 】

本明細書で使用するところの語句「カルボン酸」は、式 - C (O) O H によって表される。

【 0 0 6 6 】

本明細書で使用するところの語句「エステル」は、式 - O C (O) A¹または - C (O) O A¹によって表され、式中 A¹は本明細書で記述したような、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリール基であり得る。本明細書で使用するところの語句「ポリエステル」は、式 - (A¹O (O) C - A² - C (O) O)_a - または - (A¹O (O) C - A² - O C (O))_a - によって表され、式中 A¹および A²は独立して、本明細書で記述したアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリール基であり得、^aは 1 ~ 5 0 0 の整数である。「ポリエステル」は、少なくとも 2 つのカルボン酸基を持つ化合物と、少なくとも 2 つのヒドロキシ基を持つ化合物間の反応によって産出される基を記述するために使用される。

20

【 0 0 6 7 】

本明細書で使用するところの語句「エーテル」は、式 A¹O A²によって表され、式中 A¹および A²は独立して、本明細書で記述したアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリール基であり得る。本明細書で使用するところの語句「ポリエーテル」は、式 - (A¹O - A²O)_a - によって表され、式中 A¹および A²は独立して、本明細書で記述したアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリール基であり得、^aは 1 ~ 5 0 0 の整数である。ポリエーテル基の例には、酸化ポリエチレン、酸化ポリプロピレンおよび酸化ポリブチレンが含まれる。

30

【 0 0 6 8 】

本明細書で使用するところの語句「ハロゲン化物」は、ハロゲン、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

【 0 0 6 9 】

本明細書で使用するところの語句「ヘテロ環」は、環メンバーの少なくとも 1 つが炭素以外である、単環および多重環状芳香族または非芳香族環システムを意味する。ヘテロ環には、アゼチジン、ジオキサン、フラン、イミダゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、モルホリン、オキサゾール、1, 2, 3 - オキサジアゾール、1, 2, 5 - オキサジアゾールおよび 1, 3, 4 - オキサジアゾールを含むオキサゾール、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1, 2, 4, 5 - テトラジンを含むテトラジン、1, 2, 3, 4 - テトラゾールおよび 1, 2, 4, 5 - テトラゾールを含むテトラゾール、1, 2, 3 - チアジアゾール、1, 2, 5 - チアジアゾールおよび 1, 3, 4 - チアジアゾールを含むチアジアゾール、チアゾール、チオフエン、1, 3, 5 - トリアジンおよび 1, 2, 4 - トリアジンを含むトリアジン、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 3, 4 - トリアゾールを含むトリアゾールなどが含まれる。

40

【 0 0 7 0 】

50

本明細書で使用するところの語句「ヒドロキシル」は、式 - OH によって表される。

【0071】

本明細書で使用するところの語句「ケトン」は、式 $A^1C(O)A^2$ によって表され、式中 A^1 および A^2 は独立して、本明細書で記述したような、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリール基であり得る。

【0072】

本明細書で使用するところの語句「アジド」は、式 - N_3 によって表される。

【0073】

本明細書で使用するところの語句「ニトロ」は、式 - NO_2 によって表される。

10

【0074】

本明細書で使用するところの語句「ニトリル」は、式 - CN によって表される。

【0075】

本明細書で使用するところの語句「シリル」は、式 - $SiA^1A^2A^3$ によって表され、式中 A^1 、 A^2 および A^3 は独立して、水素または本明細書で記述したようなアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリール基であり得る。

【0076】

本明細書で使用するところの語句「スルホ - オキシ」は、式 - $S(O)A^1$ 、 $-S(O)_2A^1$ 、 $-OS(O)_2A^1$ または $-OS(O)_2OA^1$ によって表され、式中 A^1 は水素、または本明細書で記述したようなアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリール基であり得る。本明細書の至る所で、「 $S(O)$ 」は $S=O$ に対する略語である。語句「スルホニル」は、式 - $S(O)_2A^1$ によって表されるスルホ - オキシ基を意味するために本明細書で使われ、式中 A^1 は、水素または本明細書で記述したようなアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリール基であり得る。本明細書で使用するところの語句「スルホン」は、式 $A^1S(O)_2A^2$ によって表され、式中 A^1 および A^2 は独立して本明細書で記述したようなアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリール基であり得る。本明細書で使用するところの語句「スルホキシド」は、式 $A^1S(O)A^2$ によって表され、式中 A^1 および A^2 は独立して、本明細書で記述したようなアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリールまたはヘテロアリール基であり得る。

20

30

【0077】

本明細書で使用するところの語句「チオール」は、式 - SH によって表される。

【0078】

本明細書で使用するところの、 n が整数である、「 R^1 」、「 R^2 」、「 R^3 」、「 R^n 」は独立して、1 つまたはそれ以上の以上で列記した基を有し得る。例えば、 R^1 が直鎖アルキル基である場合、アルキル基の水素原子の 1 つは、任意にヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、ハロゲン化物などによって置換可能である。選択される基に依存して、第一基が、第二基内に組み込まれてよく、あるいは、第一基が、第二基に対してぶら下がり（すなわち接続）可能である。例えば、語句「アミノ基を含むアルキル基」によって、アミノ基が、アルキル基の骨格内に組み込まれ得る。あるいは、アミノ基をアルキル基の骨格に接続可能である。選択される基の性質は、第一基が第二基に埋め込まれるか、または接続するかどうかを決定する。

40

【0079】

本明細書で使用するように、本発明の化合物は、「任意に置換された」部位を含んでよい。一般に、語句「任意に」が先行するかまたはせずに、語句「置換された」は、指定された部位の 1 つまたはそれ以上の水素が、好適な置換基で置換されることを意味する。他に指摘しない限り、「任意に置換された」基は、基の各置換可能位置にて好適な置換基を

50

持ってよく、任意の与えられた構造中の2つ以上の位置が、特定の基から選択された2つ以上の置換基で置換され得る時に、置換基は、すべての位置にて同一か異なるかいずれかであってよい。本発明によって想定された置換基の組み合わせが、好ましくは、安定または化学的に実現可能な化合物の形成となるものである。特定の態様において、反対に明確に示唆しない限り、個々の置換基は、さらに任意に置換可能である（すなわちさらに置換されるか、または未置換であってよい）ことも企図される。

【0080】

本明細書で使用するところの語句「安定」は、それらの産出、検出、および特定の態様において、それらの回収、精製、および1つまたはそれ以上の本明細書で開示した目的のための利用を許容するための条件にかけた時に、本質的に変化しない化合物を意味する。

10

【0081】

「任意に置換された」基の置換可能炭素原子上の好適な一価置換基は独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 R° によって置換され得る $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 、 R° によって置換され得る $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 R° によって置換され得る $-CH=CHPh$ 、 R° によって置換され得る $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -ピリジル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ 、 $-C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)SR^\circ$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(O)C(O)R^\circ$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ 、 $-C(NOR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ 、 $-S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ 、 $-N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(NH)NR^\circ_2$ 、 $-P(O)_2R^\circ$ 、 $-P(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)(OR^\circ)_2$ 、 SiR°_3 、各 R° が以下で定義したように置換されてよく、独立して、水素、 C_{1-6} 脂肪族化合物、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-(5,6\text{-員ヘテロアリール環})$ 、または5-6-員飽和、部分不飽和、または窒素、酸素または硫黄から独立して選択された0-4ヘテロ原子を持つアリール環、または以上の定義にもかかわらず、 R° の2つの独立した存在が、その介在原子（類）と一緒に、以下で定義したように置換されてよい、3-12員飽和、部分不飽和、または窒素、酸素または硫黄から独立して選択された0-4のヘテロ原子を持つアリール-または二環状環である、 $-(C_{1-4}\text{直鎖または分岐アルキレン})O-N(R^\circ)_2$ または $-(C_{1-4}\text{直鎖または分岐アルキレン})C(O)O-N(R^\circ)_2$ である。

20

30

40

【0082】

R° 上（またはそれらの介在原子と一緒に）の R° の2つの独立した発生を取ることによって形成した環）上の好適な一価置換基は、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-2}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\circ)_2$ 、 $-O(CH_2)_{0-2}R^\circ$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^\circ_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\circ_3$ 、 $-OSiR^\circ_3$ 、 $-C(O)SR^\circ$ 、 $-(C_{1-4}\text{直鎖または分岐アルキレン})C(O)OR^\circ$ 、または $-SSR^\circ$ であり、各 R° は未置換であり、または「ハロ」が先立つ場合、1つまたはそれ以上のハロゲンによってのみ置換され、独立して C_{1-4} 脂肪族、 $-$

50

CH_2Ph 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、または 5 ~ 6 - 員飽和、部分不飽和、または窒素、酸素または硫黄から独立して選択された 0 ~ 4 のヘテロ原子を持つアリール環である。R^o の飽和炭素原子上の好適な二価置換基には、 $=\text{O}$ および $=\text{S}$ が含まれる。

【0083】

「任意に置換された」基の飽和炭素原子上の好適な二価置換基には、以下の、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^*_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$ 、または $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}-$ が含まれ、R^{*} の各独立した存在は、水素、以下で定義したように置換され得る C_{1-6} 脂肪酸族、または未置換 5 ~ 6 - 員飽和、部分不飽和、または窒素、酸素または硫黄から独立して選択された 0 ~ 4 のヘテロ原子を持つアリール環から選択される。「任意に置換された」基の近接置換可能炭素に結合した好適な二価置換基には、 $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2-3}\text{O}-$ が含まれ、式中、R^{*} の各独立した存在は、水素、以下で定義したように置換され得る C_{1-6} 脂肪酸族、または未置換 5 ~ 6 - 員飽和、部分不飽和、または窒素、酸素または硫黄から独立して選択された 0 ~ 4 のヘテロ原子を持つアリール環から選択される。

10

【0084】

R^{*} の脂肪酸基上の好適な置換基には、ハロゲン、 $-\text{R}$ 、 $-(\text{ハロR})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{ハロR})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、または $-\text{NO}_2$ が含まれ、式中各 R は未置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、1 つまたはそれ以上のハロゲンで置換され、独立して C_{1-4} 脂肪酸族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、または 5 ~ 6 - 員飽和、部分的な不飽和、または窒素、酸素または硫黄から独立して選択された 0 ~ 4 のヘテロ原子を持つアリール環である。

20

【0085】

「任意に置換された」基の置換可能窒素上の好適な置換基には、 $-\text{R}^+$ 、 $-\text{NR}^+_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^+_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^+_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^+_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^+)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$ が含まれ、式中各 R⁺ は独立して、水素、以下で定義したように置換され得る C_{1-6} 脂肪酸族、未置換 $-\text{OPh}$ 、または 5 ~ 6 - 員飽和、不飽和、または窒素、酸素または硫黄から独立して選択された 0 ~ 4 のヘテロ原子を持つアリール環、または以上の定義にもかかわらず、R⁺ の 2 つの独立した存在が、その介在原子(類)と一緒に、未置換 3 ~ 12 員飽和、部分不飽和、または窒素、酸素または硫黄から独立して選択された 0 ~ 4 のヘテロ原子を持つアリールーまたは二環状環を形成する。

30

【0086】

R⁺ の脂肪酸基上の好適な置換基には、独立してハロゲン、 $-\text{R}$ 、 $-(\text{ハロR})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{ハロR})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、または $-\text{NO}_2$ が含まれ、式中各 R は未置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、1 つまたはそれ以上のハロゲンのみで置換され、独立して C_{1-4} 脂肪酸族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、または 5 ~ 6 - 員飽和、部分不飽和、または窒素、酸素または硫黄から独立して選択された 0 ~ 4 のヘテロ原子を持つアリール環である。

40

【0087】

語句「脱離基」は、安定種として移すことが可能である電子吸引性能を持ち、結合電子を持つ原子(または原子の一群)を意味する。好適な脱離基の例には、トリフラート、メシレート、トシレート、プロシレートおよびハロゲン化物を含むが、これらに限定はされないハロゲン化物およびスルホン酸エステルが含まれる。

【0088】

語句「加水分解性基」および「加水分解性部位」は、例えば塩基性または酸性条件下、加水分解を受けることが可能な官能基を意味する。加水分解性残基の例には、酸ハロゲン化物、活性化カルボン酸および本技術分野で公知の種々の保護基(例えば、P r o t e c

50

tive Groups in Organic Synthesis, " T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience、1999を参照のこと)が含まれるが、これらに限定はされない。

【0089】

語句「有機残基」は、残基を含む炭素、すなわち少なくとも1つの炭素原子を含む残基を定義し、本明細書以上で定義した炭素含有基、残基、またはラジカルが含まれるが、それらに限定はされない。有機残基は、酸素、窒素、硫黄、リンなどのような、種々のヘテロ原子を含んでよく、またはヘテロ原子を通して他の分子に結合してよい。有機残基の例には、アルキルまたは置換アルキル類、アルコキシまたは置換アルコキシ、一または二置換アミノ、アミド基などが含まれるが、これらに限定はされない。有機残基は好ましくは、1～18の炭素原子、1～15炭素原子、1～12炭素原子、1～8炭素原子、1～6炭素原子または1～4炭素原子を含んでよい。さらなる態様において、有機残基は、2～18炭素原子、2～15炭素原子、2～12炭素原子、2～8炭素原子、2～4炭素原子または2～4炭素原子を含んでよい。

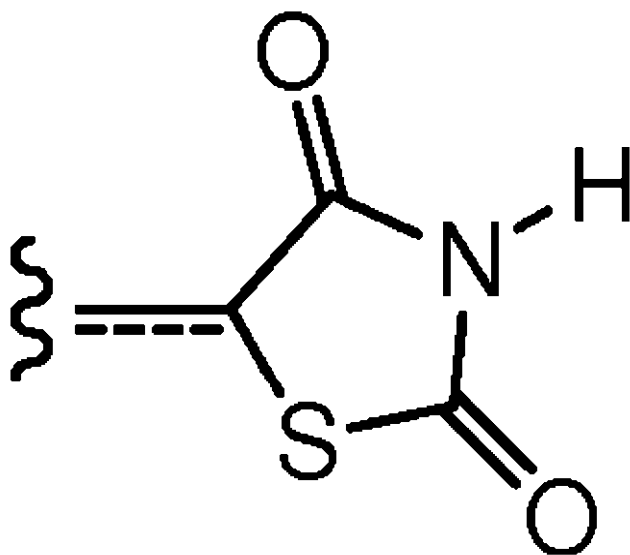
10

【0090】

語句「残基」の非常に近い類義語は、語句「ラジカル」であり、本明細書および終結請求項にて使用するよう、どのように分子が調製されたかにかかわらず、本明細書で記述した分子の断片、基または基礎を意味する。例えば、特定の化合物中の2,4-チアゾリジンジオンラジカルが、チアゾリジンジオンが化合物を調製するために使用されるかどうかにかかわらず、構造

20

【化14】



30

を持つ。いくつかの実施形態において、ラジカル（例えばアルキル）はさらに、1つまたはそれ以上の「置換ラジカル」に結合することによって、改変可能である（すなわち置換アルキル）。所与のラジカル中の原子数は、反対に本明細書他の場所で指摘しない限り、本発明に対して重大ではない。

40

【0091】

本明細書で定義し、使用する語句として「有機ラジカル」は、1つまたはそれ以上の炭素原子を含む。有機ラジカルは、例えば1～26炭素原子、1～18炭素原子、1～12炭素原子、1～8炭素原子、1～6炭素原子または1～4炭素原子を持ち得る。さらなる態様において、有機ラジカルは、2～26炭素原子、2～18炭素原子、2～12炭素原子、2～8炭素原子、2～6炭素原子、または2～4炭素原子を持ち得る。有機ラジカルはしばしば、有機ラジカルの炭素原子の少なくともいくつかに結合した水素を持つ。無機原子を含まない有機ラジカルの1つの例は、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルラジカルである。いくつかの実施形態において、有機ラジカルは、ハロゲン、酸素、硫

50

黄、窒素、リンなどを含む、それに対して、またはそこで結合した 1 ~ 10 無機ヘテロ原子を含んでよい。有機ラジカル例には、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、一置換アミノ、二置換アミノ、アシルオキシ、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキシアミド、置換アルキルカルボキシアミド、ジアルキルカルボキシアミド、置換ジアルコキシカルボキシアミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキル、チオハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環状または置換ヘテロ環状ラジカルが含まれるが、これらに限定はされず、そこで語句は本明細書他の場所で定義されている。ヘテロ原子を含む有機ラジカル例の 2 ~ 3 の非限定例には、アルコキシラジカル、トリフルオロメトキシラジカル、アセトキシラジカル、ジメチルアミノラジカルなどが含まれる。

10

【0092】

本明細書で定義し、使用する語句として「無機ラジカル」は、炭素原子を含まず、したがって炭素以外の原子のみでなる。無機ラジカルは、それらの化学的に安定な組み合わせ中で個々に、または一緒に結合して存在し得る、水素、窒素、酸素、ケイ素、リン、硫黄、セレンウム、およびフッ素、塩素、臭素およびヨウ素のようなハロゲンから選択される原子の結合組み合わせを含む。無機ラジカルは 10 以下、または好ましくは 1 ~ 6、または 1 ~ 4 の、一緒に結合した以上で列記したような無機原子を持つ。無機ラジカル例には、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、チオール、硫酸塩、リン酸塩、および同様の一般に公知の無機ラジカルが含まれるが、これらに限定はされない。無機ラジカルは、そのような金属イオンがしばしば、硫酸、リン酸のようなアニオン性無機ラジカル、または類似のアニオン性無機ラジカルに対して薬学的に許容可能なカチオンとして働き得るけれども、(アルカリ金属、アルカリ土類金属、遷移金属、ランタノイド金属またはアクチノイド金属のような) 周期表の金属性要素にそこで結合していない。無機ラジカルは、本明細書の他の場所で特に指摘しない限り、ホウ素、アルミニウム、ガリウム、ゲルマニウム、ヒ素、スズ、鉛またはテルリウムのようなメタロイド要素、または希ガス要素を含まない。

20

【0093】

本明細書で記述した化合物は、1 つまたはそれ以上の二重結合を含んでよく、したがって、潜在的に、シス/トランス (E/Z) 異性体、ならびに他の配座異性体を生じさせる。反対に言及しない限り、本発明は、すべてのそのような可能性のある異性体、ならびにそのような異性体の混合物を含む。

30

【0094】

それとは反対に記載しない限り、くさび状または点線としてではなく、実線としてのみで示した化学結合を持つ式が、各可能性ある異性体、例えば各エナンチオマーおよびジアステレオマー、ラセミまたはスケレミック混合物のような異性体の混合物を企図する。本明細書で記述した化合物は、1 つまたはそれ以上の不斉中心を含み得、したがってジアステレオマーおよび光学異性体を潜在的に生じさせる。それとは反対に記載しない限り、本発明には、すべてのそのような可能性のあるジアステレオマー、ならびにそれらのラセミ体混合物、それらの本質的に純粋な分解エナンチオマー、すべての可能性ある幾何異性体、およびそれらの薬学的許容可能な塩が含まれる。立体異性体の混合物、ならびに単離された特定の立体異性体も含まれる。そのような化合物の調製をするために使用した、または当業者に公知のラセミ化またはエピマー化手順を用いることにおける、合成手順の間、そのような手順の産物は立体異性体の混合物であり得る。

40

【0095】

多くの有機化合物が、平面偏光の平面を回転させる能力を持つ光学的に活性な形態で存在する。光学的に活性な化合物を記述する際に、接頭辞 D および L または R および S は、そのキラル中心周辺の分子の絶対配座を記述するために使用される。接頭辞 d および l または (+) および (-) は、化合物による平面偏光の回転の兆候を指定するために使用され、(-) は化合物が左旋性であることを意味する。(+) または d が接頭にある化合物

50

は右旋性である。所与の化学構造に関して、立体異性体と呼ばれるこれらの化合物は、他の重ね合わせることができないミラーイメージであることを除いて同一である。特定の立体異性体はまた、エナンチオマーと呼ばれ、そのような異性体の混合物はしばしば、エナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの50 : 50混合物がラセミ混合物と呼ばれる。本明細書で記述した多くの化合物が、1つまたはそれ以上のキラル中心を持ち、したがって、異なるエナンチオマー形態で存在可能である。望むのならば、キラル炭素は、アスタリスク(*)で指定可能である。キラル炭素への結合が、開示された式中直線で描写される場合、キラル炭素の(R)および(S)配座両方、故に両方のエナンチオマーおよびその混合物が式内に含まれる。本技術分野で使用されるように、キラル炭素周辺の絶対配座を特定することが望ましい場合、キラル炭素への結合の1つが、くさび形(平面上の原子への結合)として描写可能であり、他が、短い平行直線の連続またはくさび形(平面下の原子への結合)として描写可能である。Cahn-Ingold-Prelogシステムを、キラル炭素への(R)または(S)配座を指定するために使用可能である。

【0096】

本明細書で記述した化合物は、それらの天然の同位体存在度および非天然存在度両方で原子を含む。開示された化合物は、記述されたものと同一の、同位体的に標識化された、または同位体的に置換された化合物であり得るが、ただし、1つまたはそれ以上の原子が天然に典型的に見られる原子量または質量数からは異なる原子量または質量数を持つ原子によって置換される事実に対するものである。本発明の化合物内に組み込むことが可能なアイソトープの例には、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl のような、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素のアイソトープが含まれる。化合物はさらに、そのプロドラッグ、上記アイソトープを含む前記化合物の、または前記プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を含み、および/または他の原子の他のアイソトープが本発明の範囲内である。例えば ^3H および ^{14}C のような放射活性アイソトープがその中に組み込まれたもののような、特定の同位体的に標識化された本発明の化合物が、薬物および/または基質組織分布アッセイにて有用である。トリチウム化すなわち ^3H 、および炭素-14、すなわち ^{14}C アイソトープが、それらの調製のしやすさ、および検出性のために特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H のようなより重いアイソトープでの置換が、より大きな代謝安定性の結果である特定の治療的な利点、例えば、in vivo半減期の増加、または投与量要求の減少を提供し、したがっていくつかの環境で好ましい可能性がある。同位体的に標識された本発明の化合物およびそのプロドラッグを一般的に、以下の手順を実施することによって、簡単に入手可能な同位体的に標識された試薬を、非同位体的に標識された試薬と取り替えることによって、調製可能である。

【0097】

本発明で記述した化合物は溶媒和物として存在可能である。いくつかの場合、溶媒和物を調製するために使用する溶媒は、水性溶液であり、溶媒和物はよってしばしば、水和物と呼ばれる。化合物は水和物として存在可能であり、例えば、溶媒から、または水性溶液からの結晶化によって得ることが可能である。これに関して、1、2、3または任意の数字の溶媒和物または水分子を、本発明にしたがった化合物と組み合わせて、溶媒和物および水和物を形成可能である。それとは反対に記載しない限り、本発明には、すべてのそのような可能性のある溶媒和物が含まれる。

【0098】

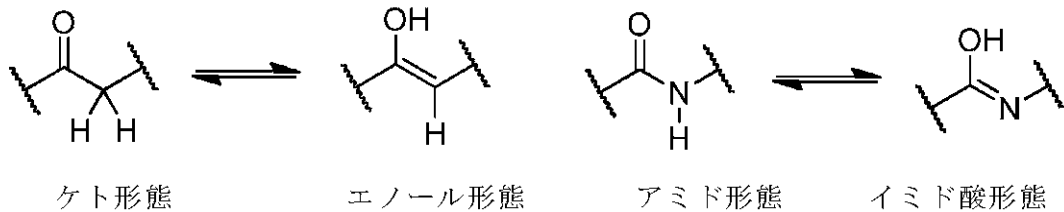
語句「共結晶」は、非共有相互作用を通してそれらの安定性を持つ2つまたはそれ以上の分子の物理的結合を意味する。本分子複合体の1つまたはそれ以上の構成要素が、結晶格子中の安定フレームワークを提供する。特定の例において、ゲスト分子が、無水物または溶媒和物として、結晶格子内に組み込まれ、例えば“Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicine”

s? ” Almarasson, O., et al., The Royal Society of Chemistry, 1889 - 1896, 2004を参照のこと。共結晶の例には、p - トルエンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸が含まれる。

【0099】

本明細書で記述された特定の化合物が、互変異性体平衡として表すことができることも評価される。例えば、 α - 水素を持つケトンが、ケト形態とエノール形態の平衡で存在可能である。

【化15】



10

同様に、N - 水素を持つアミドが、アミド形態とイミド酸形態の平衡で存在可能である。それとは反対に記載しない限り、本発明には、すべてのそのような可能性のある互変異性体が含まれる。

【0100】

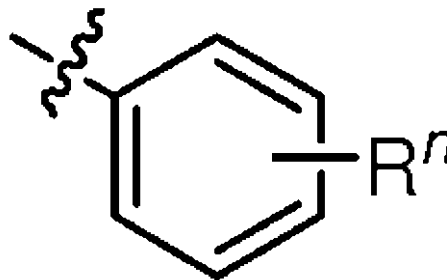
化学基質が、多型形態または変更と呼ばれる異なる秩序状態で存在する固体を形成することが公知である。多型基質の異なる変更が、それらの物理的特性を大きく変えることができる。本発明にしたがった化合物は、異なる多型形態で存在可能であり、純安定原子であるように特定の改変が可能である。それとは反対に記載しない限り、本発明はすべてのそのような可能性ある多型形態を含む。

20

【0101】

いくつかの態様において、化合物の構造は、式

【化16】

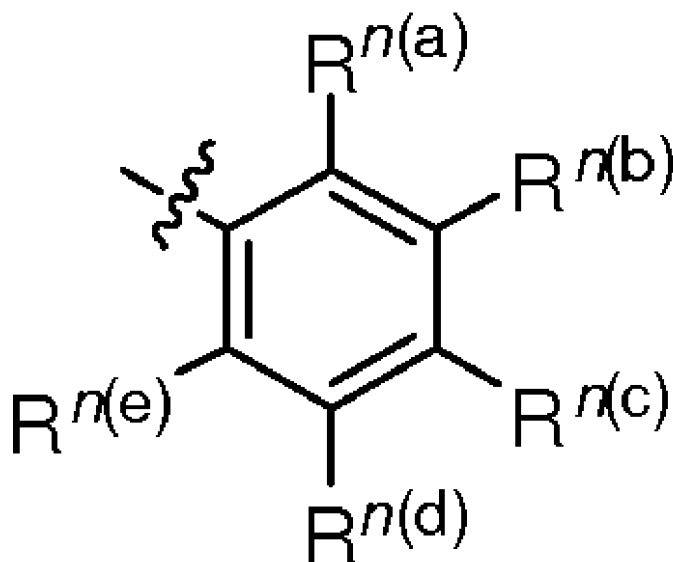


30

40

によって表すことができ、式

【化 17】



10

20

と等価であると理解され、

式中 n は典型的には整数である。すなわち R^n は5つの独立した置換基、 $R^{n(a)}$ 、 $R^{n(b)}$ 、 $R^{n(c)}$ 、 $R^{n(d)}$ 、 $R^{n(e)}$ を表すと理解される。「独立した置換基」によって、各 R 置換基が、独立して定義可能であることが意味される。例えば、1つの例で、 $R^{n(a)}$ がハロゲンである場合、 $R^{n(b)}$ はその例において、ハロゲンである必要はない。

【0102】

本明細書で開示された特定の物質、化合物、組成物および構成要素が、市販され入手可能であるか、または当業者に一般的に公知の技術を用いて簡単に合成可能である。例えば、開示された化合物および組成物を調製するために使用する開始物質および試薬は、アルドリッチ ケミカル社 (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wis.)、アクロス オーガニクス (Acros Organics, Morris Plains, N.J.)、フィッシャー サイエンティフィック (Fisher Scientific, Pittsburgh, Pa) またはシグマ (Sigma, St. Louis, Mo.) のような市販供給業者より入手可能であるか、または Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition); and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) のような参考文献にて記載された手順にしたがって当業者に公知の方法によって調製される。

30

40

【0103】

他に明確に言及しない限り、本明細書で記載した任意の方法が、その段階が、特定の順番で実施されることを必要とするように解釈されることは全く意図されていない。したがって、方法請求項は、その段階が続くような順番を実際に列挙しておらず、または段階が特定の順番に制限されると請求項または記述中で他に特に言及されない場合、任意の態様

50

において、順番が暗示されるとは全く意図されていない。これは、段階または操作フローのアレンジメントに関するロジックの問題、文法的構成または句読点から由来する単純な意味、および本明細書で記述された実施形態の数または型を含む、解釈のための任意の可能性ある非発現基礎に対して維持する。

【0104】

本発明の組成物を調製するために使用されるべき構成要素、ならびに本明細書で開示された方法内で使用されるべき組成物それ自身が開示される。これら、および他の物質が本明細書で開示され、これらの物質が組み合わせ、サブセット、相互作用、群などが、それぞれ種々の個々および共同組み合わせ、およびこれらの化合物の置換の特定の参照が、明確に開示不可能である一方で、それぞれが、本明細書で特に企図され、記述されることが開示されることが理解される。例えば、特定の化合物が開示され、議論され、当該化合物が含まれる多数の分子に対して実施可能である多数の改変が議論される場合、特にそれとは反対に指摘されない限り、可能である化合物および改変のそれぞれ、およびすべての組み合わせおよび置換が特に企図される。したがって、分子のクラス、A、BおよびCが開示され、分子のクラスD、EおよびFと、組み合わせ分子A～Dの例が開示される場合、それぞれが個々に引用されていなくても、それぞれが個々に、そして集合的に企図された意味の組み合わせ、A-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-EおよびC-Fが考慮され、開示される。同様に、これらの任意のサブセットまたは組み合わせがまた開示される。したがって、例えば、A-E、B-FおよびC-Eのサブグループが考慮されて記述される。このコンセプトは、本発明の組成物を作製し、使用方法における段階を含むが、それらに限定されない、本明細書のすべての態様に適用される。したがって、実施可能な種々のさらなる段階が存在する場合、これらのさらなる段階のそれぞれが、本発明の方法の任意の特定の実施形態、または実施形態の組み合わせで実施可能であることが理解される。

【0105】

本明細書で開示された組成物が、特定の機能を持つことが理解される。開示された機能を実施するための特定の構造的な要求が本明細書で開示され、様々な構造が、開示された構造に関連する同機能を実施可能であること、およびこれらの構造が、典型的に同一の結果を達成することが理解される。

【0106】

B. 化合物

1つの態様において、本発明は、必要としている対象に、効果的な量の、ウルソル酸またはその誘導体、および本方法で使用した化合物を含む、薬学的組成物を提供することによって、筋萎縮を阻害し、筋肉量を増加させる方法において有用な化合物に関する。さらなる態様において、本発明は、筋肉増殖を調節するための方法、筋萎縮を阻害し、および筋肉量を増加させるための方法、骨格筋肥大を誘導するための方法、組織増殖を増強するための方法において有用な化合物、およびそれらの方法にて使用される化合物を含む薬学的組成物に関する。

【0107】

1つの態様において、本発明の化合物は、筋肉疾病の処置において有用である。さらなる態様において、筋肉疾病は、栄養失調、筋肉不使用（自発的および無意識の絶対安静に続発する）、（多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、重症ニューロパシー、脊髄損傷または末梢神経損傷を含む）神経系疾病、整形外科的損傷、キャストイングおよび他の四肢固定の手術後形態、（がん、鬱血性心不全、慢性肺疾病、慢性腎不全、慢性肝疾病、糖尿病、クッシング症候群およびHIV/AIDSまたは結核のような慢性感染症を含む）慢性疾患、やけど、敗血症、機械的通気を必要とする他の疾病、（グルココルチコイド誘導ミオパシーおよびスタチン誘導ミオパシーのような）薬物誘導筋疾患、（筋ジストロフィーおよび筋硬直性ジストロフィーのような）まず骨格筋に影響を与える遺伝疾患、（多発性筋炎および皮膚筋炎のような）骨格筋に影響を与える自己免疫疾患、宇宙飛行、または加齢関連サルコペニアに続発する骨格筋萎縮であり得る。

【0108】

各開示された誘導体は、任意にさらに置換可能であることが企図される。任意の1つまたはそれ以上の誘導体が任意に本発明より除外されることも企図される。開示された化合物が、開示された方法によって提供可能であることが理解される。また開示された化合物が、開示された使用の方法にて利用可能であることも理解される。

【0109】

1. ウルソル酸誘導体

ウルソル酸は、抗がん、抗酸化、抗炎症、抗アレルギー、肝臓保護、胃保護、低脂血症、低血糖、脂肪分解抗肥満、抗動脈硬化および免疫調節効果を含む、広い範囲の生物学的効果を有する、高水溶性五環性トリテルペン酸である (Liu J (1995) Journal of ethnopharmacology 49(2):57-68; Liu J (2005) Journal of ethnopharmacology 100(1-2):92-94; Wang ZH, et al. (2010) European journal of pharmacology 628(1-3):255-260; Jang SM, et al. (2009) Int Immunopharmacol 9(1):113-119)。しかしながら、骨格筋におけるその効果は今まで知られていなかった。分子レベルにおいて、ウルソル酸は、多くの他の記述された効果の他に、STAT3活性化経路を阻害し、グルココルチコイド受容体を介したマトリックスメタロプロテイナーゼ-9発現を減少させ、タンパク質チロシンホスファターゼを阻害し、インスリン模倣剤として働き、PPARを活性化し、NF- κ B転写因子を阻害し、ホルモン感受性リパーゼを、脂肪分解を刺激するように移行させ、肝臓ポリオール経路を阻害する。骨格筋とIGF-Iシグナル伝達におけるその効果は先に知られてはいなかった。

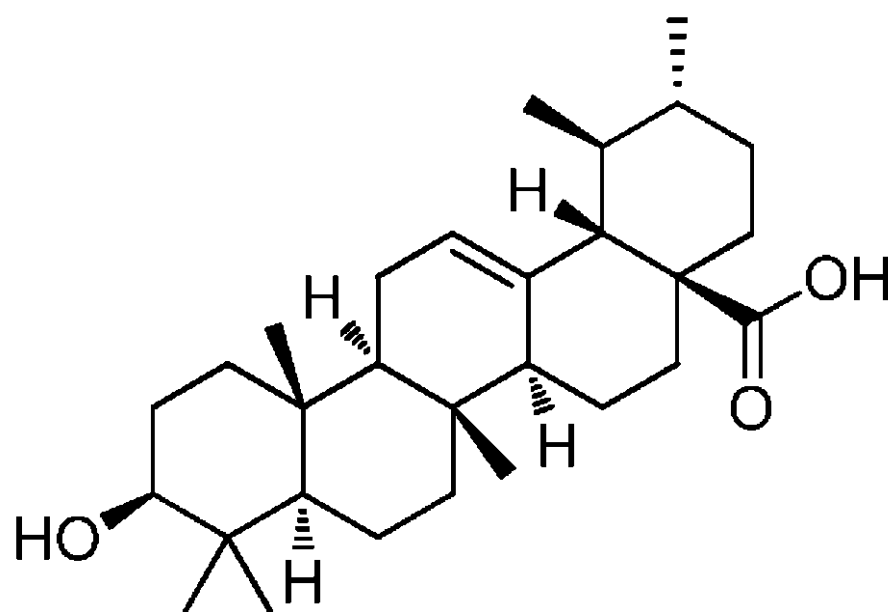
【0110】

医薬品として、ウルソル酸はよく認容性であり、局所および経口で使用可能である。ウルソル酸は、リンゴ、パジル、ビルベリー、クランベリー、エルダーフラワー、ペパーミント、ローズマリー、ラベンダー、オレガノ、タイム、サンザシ、ブルーベリーを含む多くの植物中に存在する。リンゴの皮が、リンゴの抗がん活性に寄与する、多量のウルソル酸と関連化合物を含む。ウルソル酸はまた、抗腫瘍剤のような、より強力な生物活性誘導体の合成のための、開始物質として利用可能である。

【0111】

ウルソル酸の他の名前には、3-ヒドロキシ-ウルソ-12-エン-28-酸、ウルソン、ブルノール、ミクロメロール、ウルソンおよびマロールが含まれる。構造は以下に示す。

【化 1 8】



10

20

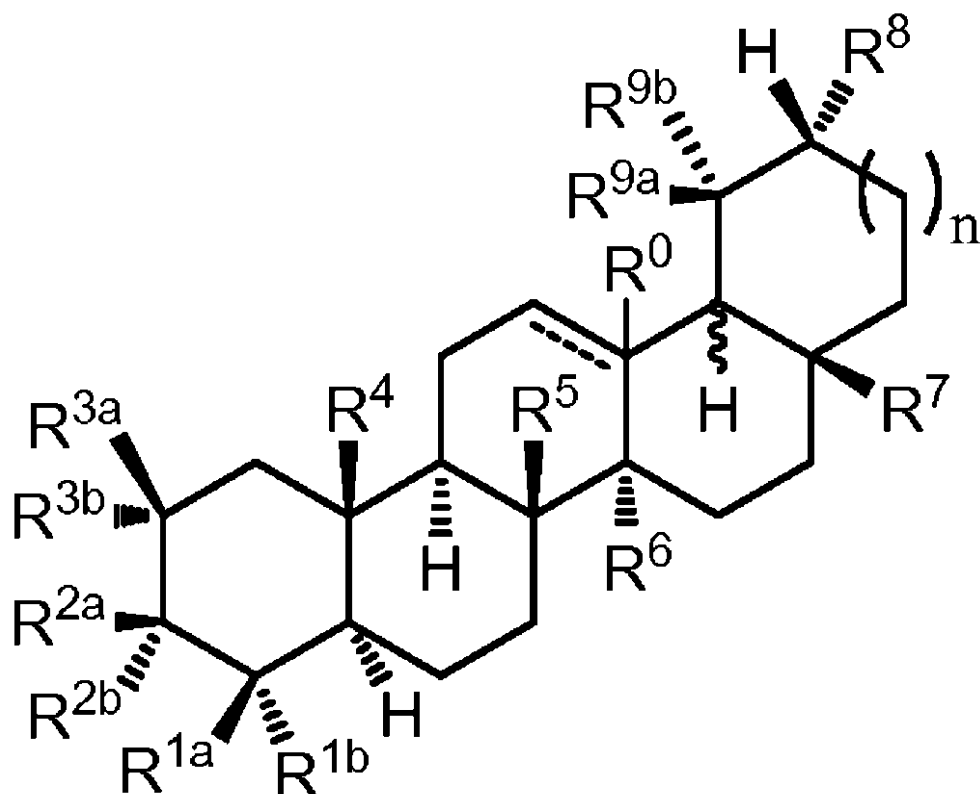
【0112】

他の近縁関係にある、インスリン感作活性を持つ五員環状トリテルペン酸には、オレアノール酸 (Wang et al, 2010)、コロソリン酸 (Sivakumar et al, 2009) および UA0713 (Zhang et al, 2006) が含まれる。

【0113】

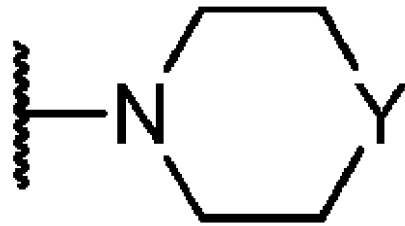
1つの態様において、本発明は、式

【化 19】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物または多型体に関し、式中
 それぞれ - - - は任意の共有結合であり、 R^0 は任意に存在し、 n は0または1であり
 、 R^0 は存在する場合、水素であり、 R^{1a} はC 1 ~ C 6 アルキルおよび - C (O) Z R^{10}
 から選択され、そこで R^{1b} はC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、または R^{1a} および R^{1b} は
 、任意に共有結合しており、中間炭素とともに、任意に置換されたC 3 ~ C 5 シクロアル
 キルまたはC 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、 R^{2a} および R^{2b} の1つが - O R^{11} で
 あり、他が水素であり、または R^{2a} および R^{2b} は一緒に = O を含み、各 R^{3a} および R^{3b} は
 、 R^{3a} および R^{3b} が同時にヒドロキシルではないという条件で、独立して、水素、ヒドロ
 キシル、C 1 ~ C 6 アルキルおよびC 1 ~ C 6 アルコキシから選択され、または R^{3a} およ
 び R^{3b} は、任意に共有結合し、中間炭素と一緒に、任意に置換されたC 3 ~ C 5 シクロアル
 キルまたはC 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、各 R^4 、 R^5 および R^6 は独立して
 C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、 R^7 は、C 1 ~ C 6 アルキル、- CH₂O R^{12} および -
 C (O) Z R^{12} から選択され、 R^8 は水素およびC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各 R^9
 a および R^9b は、 R^{9a} と R^{9b} が同時に水素ではないという条件で、独立して水素およびC
 1 ~ C 6 アルキルから選択され、または R^{9a} および R^{9b} は、共有結合しており、中間炭素
 とともに一緒に任意にC 3 ~ C 5 シクロアルキルまたはC 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキル
 を含み、 R^{10} は水素およびC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各 R^{11} は、水素、C 1 ~ C
 6 アルキル、C 1 ~ C 5 ヘテロアルキル、C 3 ~ C 6 シクロアルキル、C 4 ~ C 6 ヘテロ
 シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび - C (O) R^{14} から選択され、許され
 るならば R^{11} は、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル
 、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、
 エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0 ~ 2 個の基によって置換
 され、 R^{12} は、水素および1 ~ 20 の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され
 、Z は - O - および - N R^{13} - から選択され、 R^{13} は、水素およびC 1 ~ C 4 アルキルか
 ら選択され、またはZ はNであり、 R^{12} および R^{13} は共有結合し、- N R^{12} R^{13} は式

【化 2 0】



10

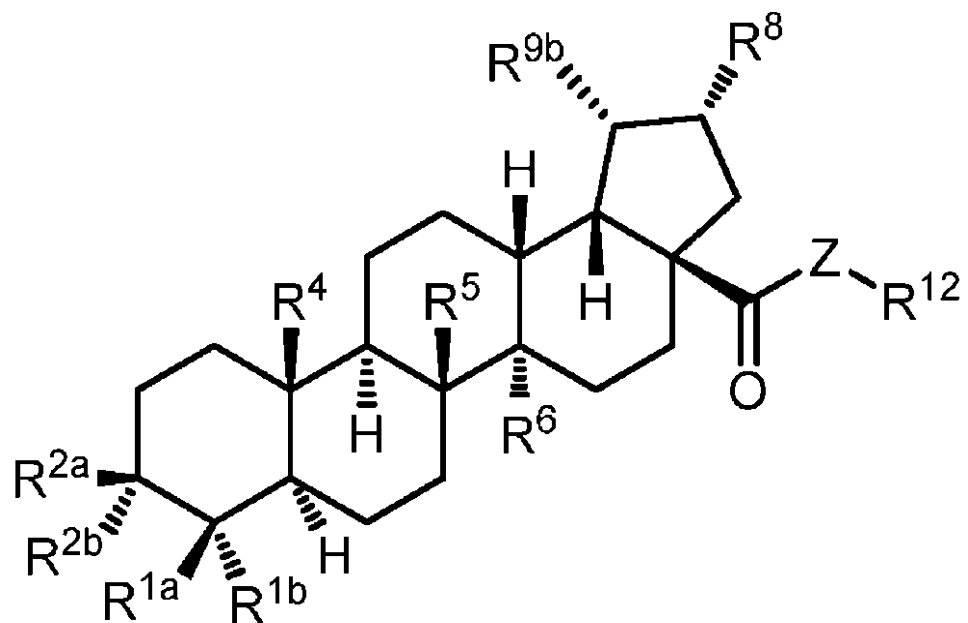
の部分を含み、Yは - O - 、 - S - 、 - SO - 、 - SO₂ - 、 - NH - 、 - NCH₃ - から選択され、R¹⁴はC 1 ~ C 6 アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0 ~ 2 個の基によって置換される。

【 0 1 1 4】

さらなる態様において、本発明は、式

20

【化 2 1】



30

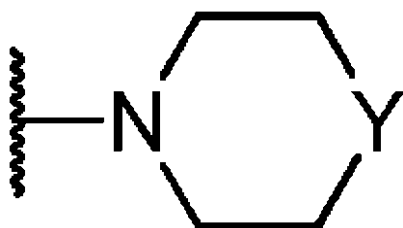
40

の化合物に関し、式中R^{1a}およびR^{1b}がC 1 ~ C 6 アルキルであり、R^{2a}およびR^{2b}の1つが - OR¹¹であり、他が水素であり、R⁴、R⁵およびR⁶のそれぞれが独立して、C 1 ~ C 6 アルキルであり、R⁸が水素およびC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、R^{9b}がC 1 ~ C 6 アルキルであり、R¹¹が、水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 5 ヘテロアルキル、C 3 ~ C 6 シクロアルキル、C 4 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび - C (O) R¹⁴から選択され、そこで許されるならば、R¹¹はシアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0 ~ 2 個の基によって置換され、R¹²は、水素および1 ~ 2 0

50

の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され、Zは - O - および - N R¹³ - から選択され、R¹³は、水素および C 1 ~ C 4 アルキルから選択され、または Z は N であり、R¹²および R¹³は共有結合し、- N R¹² R¹³は式

【化 2 2】



10

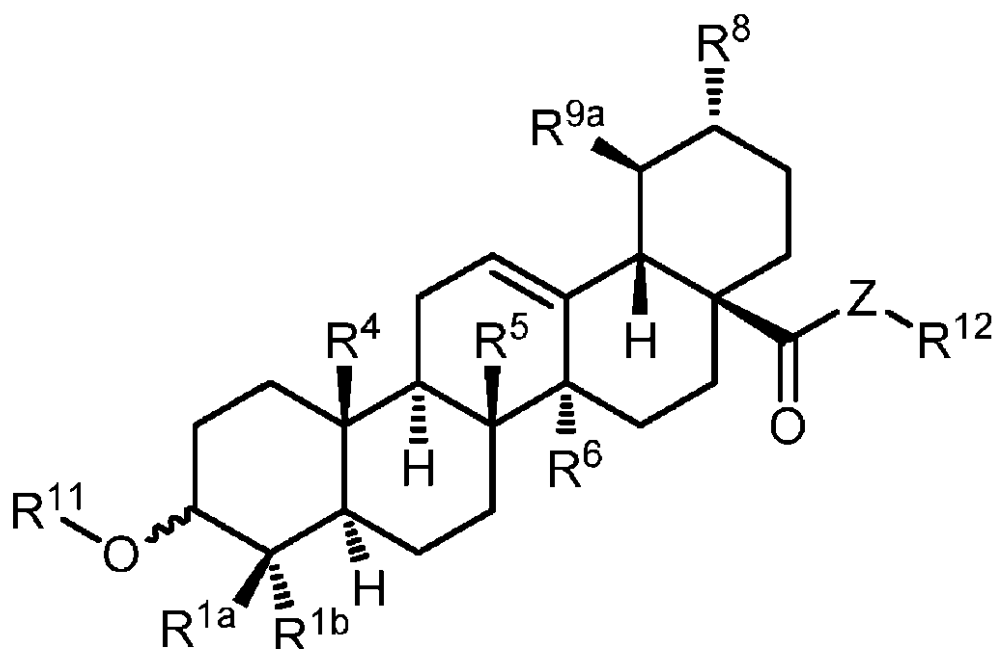
の部を含み、Yは - O - 、 - S - 、 - SO - 、 - SO₂ - 、 - NH - 、 - NCH₃ - から選択され、そして R¹⁴は C 1 ~ C 6 アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された 0 ~ 2 個の基によって置換される。

20

【0 1 1 5】

さらなる態様において、本発明は、式

【化 2 3】



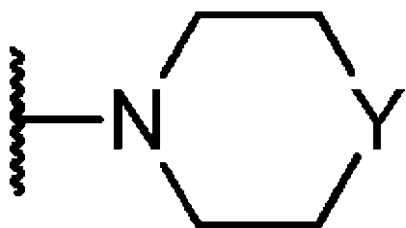
30

40

の化合物に関し、式中 R^{1a}が、C 1 ~ C 6 アルキルおよび - C (O) Z R¹⁰から選択され、R^{1b}が C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、または R^{1a}および R^{1b}が共有結合し、中間炭素と一緒に任意に置換された 3 ~ 7 員スピロシクロアルキルを含み、R⁸が C 1 ~ C 6 アルキルであり、R^{9a}が C 1 ~ C 6 アルキルであり、R¹¹が、水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 5 ヘテロアルキル、C 3 ~ C 6 シクロアルキル、C 4 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび - C (O) R¹⁴から選択され、そこで許されるならば、R¹¹はシアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキ

50

シル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された 0 ~ 2 個の基によって置換され、 R^{12} は、水素および 1 ~ 20 の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され、Z は -O- および -NR¹³- から選択され、 R^{13} は、水素および C 1 ~ C 4 アルキルから選択され、または Z は N であり、 R^{12} および R^{13} は共有結合し、-NR¹²R¹³は式【化 2 4】



10

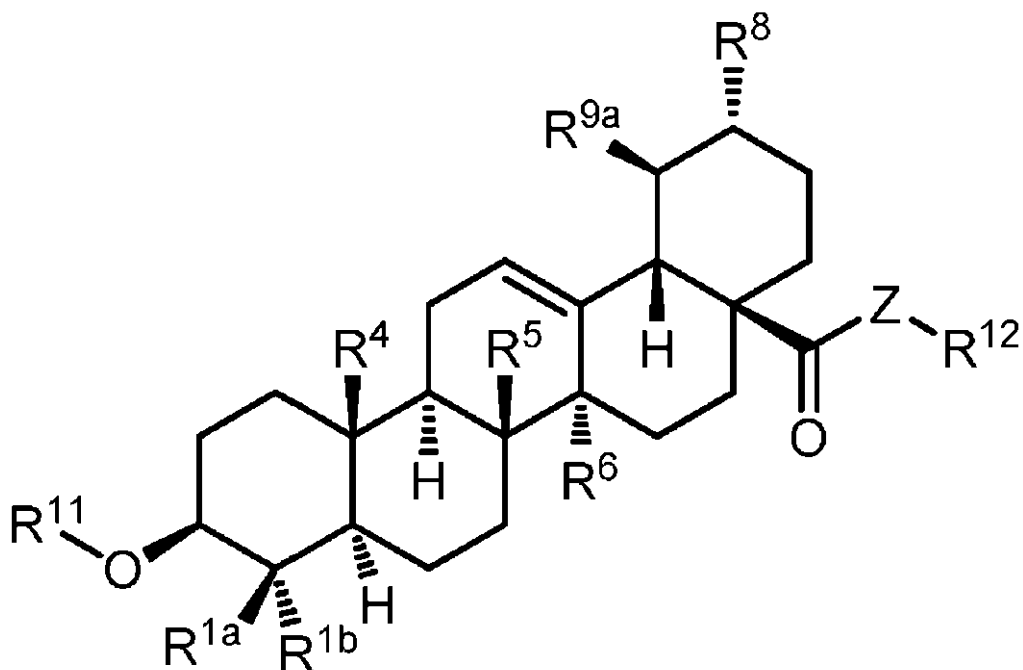
の部分を含み、Y は -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-NCH₃- から選択され、そして R^{14} は C 1 ~ C 6 アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された 0 ~ 2 個の基によって置換される。

20

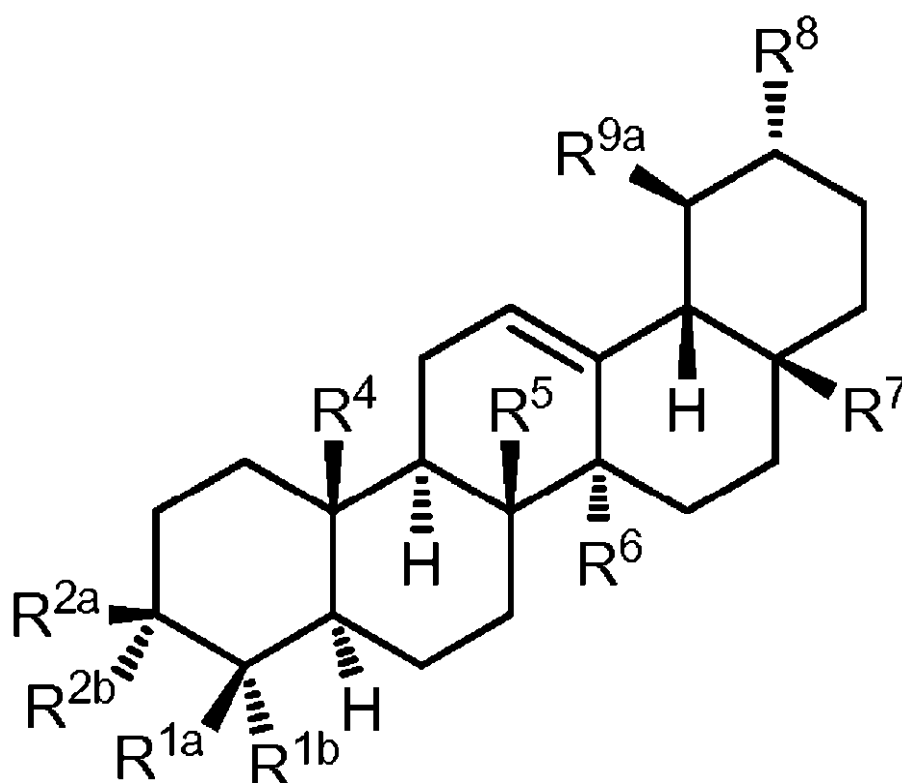
【0116】

さらなる態様において、本発明は、式

【化 2 5】

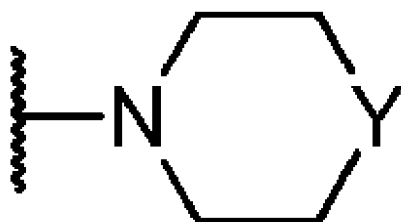


【化 2 6】



の化合物に関し、式中 R^{1a} が $-C(O)ZR^{10}$ であり、 R^{1b} が $C1 \sim C6$ アルキルであり、 R^{2a} および R^{2b} の 1 つが $-OR^{11}$ であり、他が水素であり、 R^4 、 R^5 および R^6 のそれぞれが独立して、 $C1 \sim C6$ アルキルから選択され、 R^7 が $C1 \sim C6$ アルキルから選択され、 R^8 が水素および $C1 \sim C6$ アルキルから選択され、 R^{9a} が水素および $C1 \sim C6$ アルキルから選択され、 Z が $-O-$ および $-NR^{13}-$ から選択され、 R^{10} が、水素および $C1 \sim C6$ アルキルから選択され、 R^{11} が、水素、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C5$ ヘテロアルキル、 $C3 \sim C6$ シクロアルキル、 $C4 \sim C6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、
 ヘテロアリールおよび $-C(O)R^{14}$ から選択され、そこで許されるならば、 R^{11} はシア
 ノ、アシル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、
 ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキ
 シルおよびブトキシルから選択された 0 ~ 2 個の基によって置換され、 R^{13} が水素および
 $C1 \sim C4$ アルキルから選択され、または Z が N であり、 R^{12} および R^{13} は共有結合し、
 $-NR^{12}R^{13}$ は式

【化 2 7】



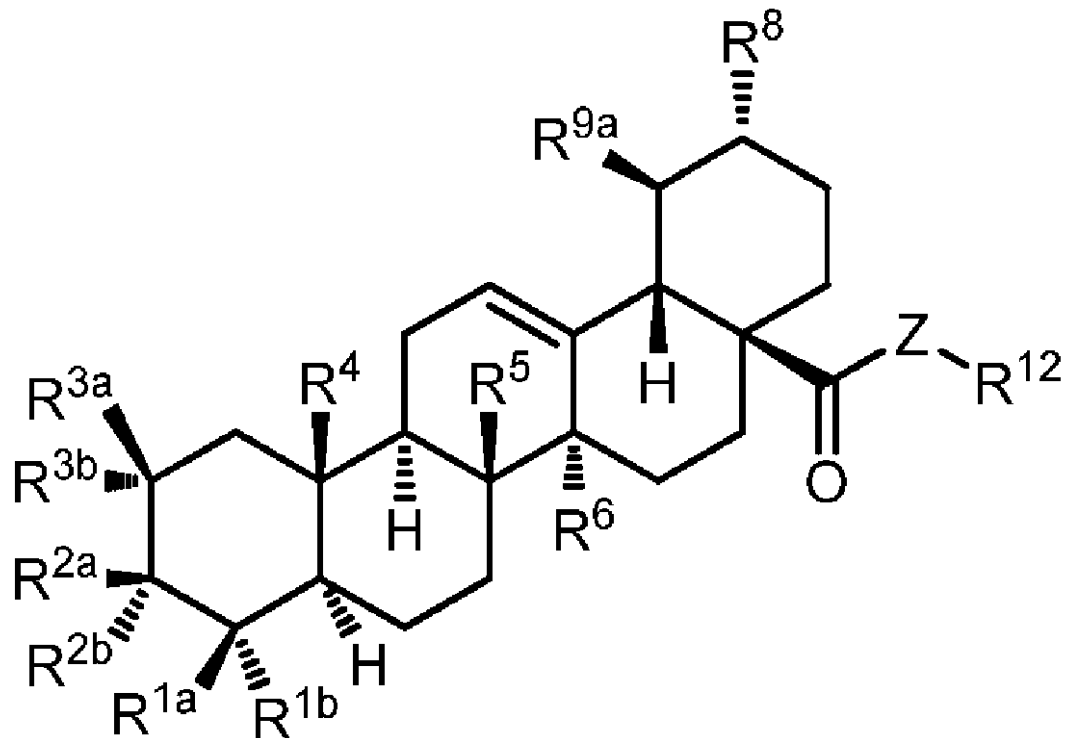
の一部を含み、 Y は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NCH_3-$ から

選択され、そして R^{14} はC 1 ~ C 6 アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0 ~ 2 個の基によって置換される。

【 0 1 1 8 】

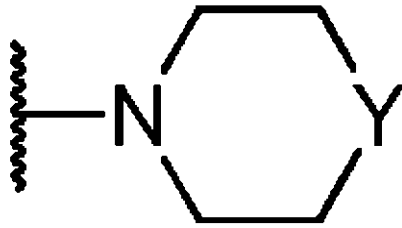
さらなる態様において、本発明は、式

【 化 2 8 】



の化合物に関し、式中各 R^{1a} および R^{1b} が独立してC 1 ~ C 6 アルキルであり、 R^{2a} および R^{2b} の1つが $-OR^{11}$ であり、他が水素であり、 R^{3a} および R^{3b} の1つが $-OR^{11}$ であり、他が水素であり、 R^4 、 R^5 および R^6 のそれぞれが独立して、C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、 R^8 がC 1 ~ C 6 アルキルであり、 R^{9a} がC 1 ~ C 6 アルキルであり、各 R^{11} が、独立して水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 5 ヘテロアルキル、C 3 ~ C 6 シクロアルキル、C 4 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび $-C(O)R^{14}$ から選択され、そこで許されるならば、 R^{11} はシアノ、アシル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0 ~ 2 個の基によって置換され、 R^{12} は、水素および1 ~ 20 の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され、Zは $-O-$ および $-NR^{13}-$ から選択され、 R^{13} は、水素およびC 1 ~ C 4 アルキルから選択され、またはZはNであり、 R^{12} および R^{13} は共有結合し、 $-NR^{12}R^{13}$ は式

【化 2 9】



10

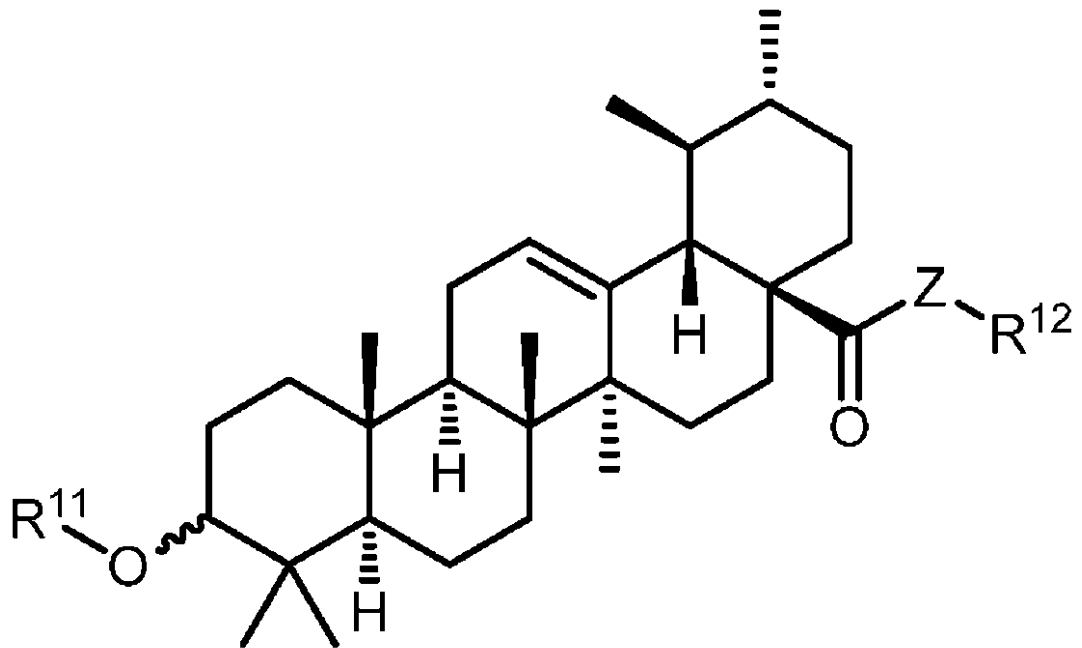
の部分を含み、Yは - O -、- S -、- SO -、- SO₂ -、- NH -、- NCH₃ - から選択され、R¹⁴はC 1 ~ C 6 アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0 ~ 2 個の基によって置換される。

【 0 1 1 9】

さらなる態様において、本発明は、式

20

【化 3 0】



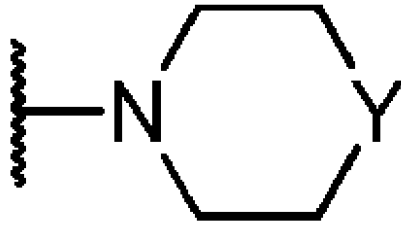
30

40

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物または多型体に関し、式中R¹¹が、水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 5 ヘテロアルキル、C 3 ~ C 6 シクロアルキル、C 4 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび - C (O) R¹⁴から選択され、許される場合R¹¹は、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0 ~ 2 個の基によって置換され、R¹²が水素、および1 ~ 2 0 炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され、Zが - O - および - NR¹³ - から選択され、R¹³が、水素およびC 1 ~ C 4 アルキルから選択され、またはZはNであり、R¹²およびR¹³が共有結合し、- NR¹²R¹³が式

50

【化 3 1】



10

の一部を含み、Yが-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-NCH₃-から選択され、そしてR¹⁴がC1～C6アルキルでありシアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0～2個の基によって置換される。

【0120】

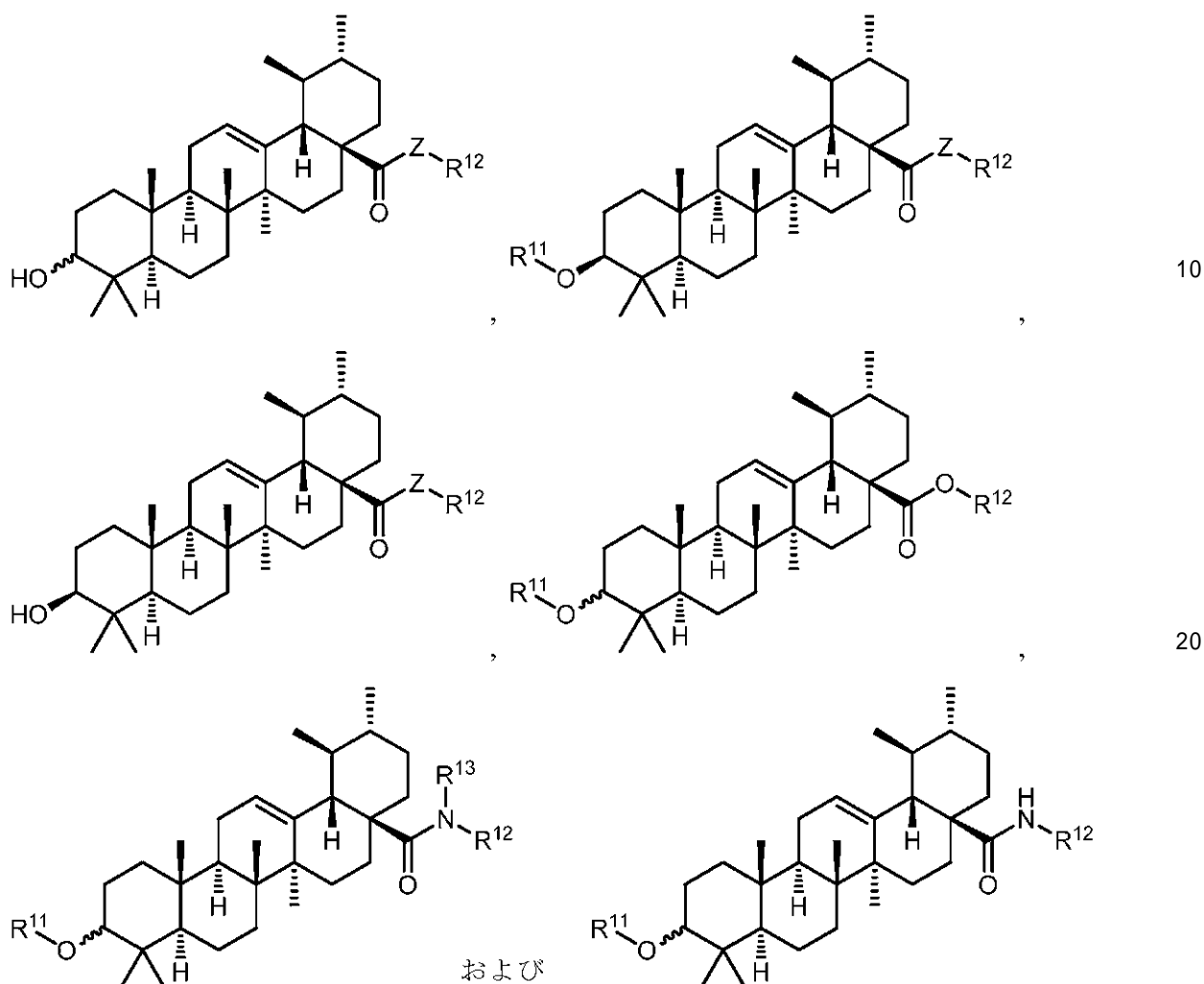
さらなる態様において、化合物は、動物における筋萎縮を予防または処置するために効果的な量で投与される。またさらなる態様において、化合物は、化合物がウルソル酸、ベータ-ボスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸またはUA0713である場合に、約1000mg/日より多くの量で投与される。またさらなる態様において、化合物は、哺乳動物内で筋肉形成を増強するのに効果的な、約1000mg/日より多くの量で投与される。

20

【0121】

さらなる態様において、本発明は、

【化 3 2】



より選択される式の化合物に関する。

【0122】

a. R⁰基と任意の結合

1つの態様において、任意の共有結合を - - - によって表すことが可能である。したがって、特定の態様において、特定の結合が存在し、それによって一重共有結合が提供される。さらなる態様において、特定の結合が存在し、それによって二重共有結合が提供される。さらなる態様において、特定の結合が存在せず、それによって二重共有結合が提供される。

【0123】

1つの態様において、R⁰は任意に存在する。すなわち、特定の態様において、R⁰は存在する。さらなる態様において、R⁰は存在しない。さらなる態様において、R⁰は、存在する場合、水素である。R⁰基および任意の結合の存在および/または不在は、隣接する化学部位の価数を満たすために働くことが理解される。

【0124】

b. R¹基

1つの態様において、R^{1a}はC1～C6アルキルおよび - C(O)Z R¹⁰から選択され、式中R^{1b}はC1～C6アルキルから選択され、またはR^{1a}およびR^{1b}は共有結合し、中間炭素とともに、一緒に任意に置換されたC3～C5シクロアルキルまたは任意に置換されたC2～C5ヘテロシクロアルキルを含む。さらなる態様において、R^{1a}は - CO₂Hである。さらなる態様において、R^{1b}はメチルである。さらなる態様において、R^{1a}およ

10

20

30

40

50

び R^{1b} は両方ともメチルである。

【0125】

1つの態様において、 R^{1a} は $-C(O)ZR^{10}$ である。さらなる態様において、 R^{1a} は $C1 \sim C6$ アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルから選択される。さらなる態様において、 R^{1b} は、 $C1 \sim C6$ アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルから選択される。

【0126】

さらなる態様において、 R^{1a} と R^{1b} は共有結合し、中間炭素とともに、一緒に任意に置換された $C3 \sim C5$ シクロアルキルまたは任意に置換された $C2 \sim C5$ ヘテロシクロアルキルを含む。

【0127】

c. R^2 基

1つの態様において、 R^{2a} および R^{2b} は独立して、少なくとも1つの R^{2a} と R^{2b} が $-OR^{11}$ という条件で、水素および $-OR^{11}$ より選択され、または R^{2a} と R^{2b} は一緒に $=O$ を含む。さらなる態様において、 R^{2a} は水素であり、 R^{2b} は $-OR^{11}$ である。さらなる態様において、 R^{2a} は $-OR^{11}$ であり、 R^{2b} が水素である。さらなる態様において、 R^{2a} および R^{2b} は一緒に $=O$ を含む。

【0128】

さらなる態様において、 R^{2a} は水素である。さらなる態様において、 R^{2a} は $-OR^{11}$ であり、式中 R^{11} は、水素、 $C1 \sim C6$ アルキルおよび $-C(O)R^{14}$ から選択され、式中 R^{14} は $C1 \sim C6$ アルキルである。さらなる態様において、 R^{2b} は $-OR^{11}$ であり、式中 R^{11} は、水素、 $C1 \sim C6$ アルキルおよび $-C(O)R^{14}$ から選択され、式中 R^{14} は $C1 \sim C6$ アルキルである。さらなる態様において、 R^{2b} は $-OR^{11}$ であり、式中 R^{11} は水素である。

【0129】

さらなる態様において、 R^{2b} は水素である。さらなる態様において、 R^{2a} は $-OR^{11}$ であり、式中 R^{11} は水素、 $C1 \sim C6$ アルキルおよび $-C(O)R^{14}$ から選択され、式中 R^{14} は $C1 \sim C6$ アルキルである。さらなる態様において、 R^{2a} は $-OR^{11}$ であり、式中 R^{11} は水素である。

【0130】

d. R^3 基

1つの態様において、各 R^{3a} および R^{3b} は独立して、 R^{3a} と R^{3b} が同時にヒドロキシルではない、という条件で、水素、ヒドロキシル、 $C1 \sim C6$ アルキルおよび $C1 \sim C6$ アルコキシから選択され、または R^{3a} および R^{3b} は共有結合し、中間炭素と一緒に、任意に置換された $C3 \sim C5$ シクロアルキルまたは任意に置換された $C2 \sim C5$ ヘテロシクロアルキルを含む。

【0131】

さらなる態様において、 R^{3a} は水素である。さらなる態様において、 R^{3b} は $-OR^{11}$ であり、式中 R^{11} は、水素、 $C1 \sim C6$ アルキルおよび $-C(O)R^{14}$ から選択され、式中 R^{14} は $C1 \sim C6$ アルキルである。

【0132】

e. R^4 基

1つの態様において、 R^4 は独立して、 $C1 \sim C6$ アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルから選択される。さらなる態様において、 R^4 はメチルである。さらなる態様において、 R^4 、 R^5 および R^6 はすべてメチルである。

【0133】

f. R^5 基

1つの態様において、 R^5 は独立して、 $C1 \sim C6$ アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルから選択される。さらなる態様において、 R^5 はメチルである。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 4 】

g . R⁶基

1つの態様において、R⁶は独立して、C 1 ~ C 6 アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルから選択される。さらなる態様において、R⁶はメチルである。

【 0 1 3 5 】

h . R⁷基

1つの態様において、R⁷は、C 1 ~ C 6 アルキル、-CH₂OR¹²、および-C(O)ZR¹²から選択される。さらなる態様において、R⁷はC 1 ~ C 6 アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルである。さらなる態様において、R⁷は-CH₂OR¹²である。さらなる態様において、R⁷は-C(O)ZR¹²である。

10

【 0 1 3 6 】

i . R⁸基

1つの態様において、R⁸は、水素およびC 1 ~ C 6 アルキルから選択される。さらなる態様において、R⁸は水素である。さらなる態様において、R⁸はC 1 ~ C 6 アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルである。

【 0 1 3 7 】

j . R⁹基

1つの態様において、各R^{9a}およびR^{9b}は独立して、R^{9a}およびR^{9b}が同時に水素ではないという条件で、水素およびC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、またはR^{9a}およびR^{9b}は共有結合し、中間炭素と一緒に、任意に置換されたC 3 ~ C 5 シクロアルキルまたは任意に置換されたC 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含む。

20

【 0 1 3 8 】

さらなる態様において、R^{9a}は水素である。さらなる態様において、R^{9a}は、C 1 ~ C 6 アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルである。さらなる態様において、R^{9b}は水素である。さらなる態様において、R^{9b}は、C 1 ~ C 6 アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルである。さらなる態様において、R^{9b}は、メチル、エチル、ビニル、n-プロピル、プロペン-2-イル、i-プロピル、2-プロペニル、n-ブチル、1-ブテン-2-イル、1-ブテン-3-イル、i-ブチル、1-ブテン-2-イル、1-ブテン-3-イル、s-ブチル、2-ブテン-1-イル、2-ブテン-2-イル、2-ブテン-3-イルおよびt-ブチルから選択される。

30

【 0 1 3 9 】

さらなる態様において、R^{9a}およびR^{9b}は共有結合し、中間炭素と一緒に、任意に置換されたC 3 ~ C 5 シクロアルキルまたは任意に置換されたC 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含む。

【 0 1 4 0 】

k . R¹⁰基

1つの態様において、R¹⁰は、水素およびC 1 ~ C 6 アルキルから選択される。さらなる態様において、R¹⁰は水素である。さらなる態様において、R¹⁰は、C 1 ~ C 6 アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルである。

40

【 0 1 4 1 】

l . R¹¹基

1つの態様において、R¹¹は水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 5 ヘテロアルキル、C 3 ~ C 6 シクロアルキル、C 4 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび-C(O)R¹⁴から選択され、そこで許されるならば、R¹¹はシアノ、アシル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロボキシルおよびブトキシルから選択された0~2個の基によって置換される。

【 0 1 4 2 】

50

さらなる態様において、 R^{11} は水素である。さらなる態様において、 R^{11} は、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C5$ ヘテロアルキル、 $C3 \sim C6$ シクロアルキル、 $C4 \sim C6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび $-C(O)R^{14}$ から選択される。さらなる態様において、 R^{11} は $C1 \sim C6$ アルキルである。さらなる態様において、 R^{11} は、 $C1 \sim C5$ ヘテロアルキルである。さらなる態様において、 R^{11} は、 $C3 \sim C6$ シクロアルキルである。さらなる態様において、 R^{11} は、 $C4 \sim C6$ ヘテロシクロアルキルである。さらなる態様において、 R^{11} は、フェニルである。さらなる態様において、 R^{11} は、ヘテロアリールである。さらなる態様において、 R^{11} は、 $-C(O)R^{14}$ である。

【0143】

さらなる態様において、 R^{11} は置換されていない。さらなる態様において、 R^{11} は、許容されるならば、0～2つの基によって置換される。さらなる態様において、 R^{11} は、許容されるならば、1つの基によって置換される。さらなる態様において、 R^{11} は、許容されるならば、2つの基によって置換される。

【0144】

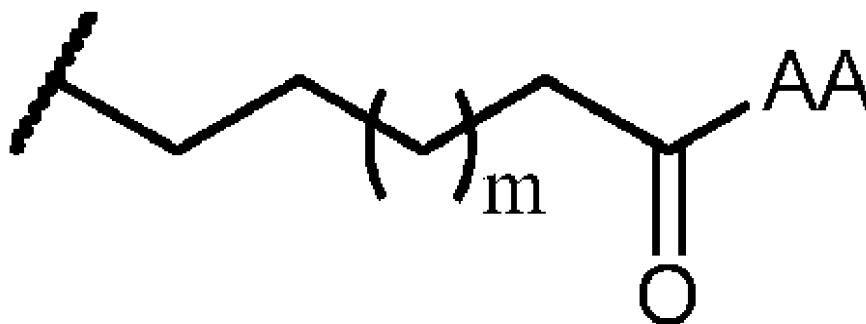
m, R^{12} 基

1つの態様において、 R^{12} は、水素および1～20の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択される。さらなる態様において、 R^{12} は水素である。さらなる態様において、 R^{12} は1～20の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択される。さらなる態様において、 R^{12} は3～12の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択される。

【0145】

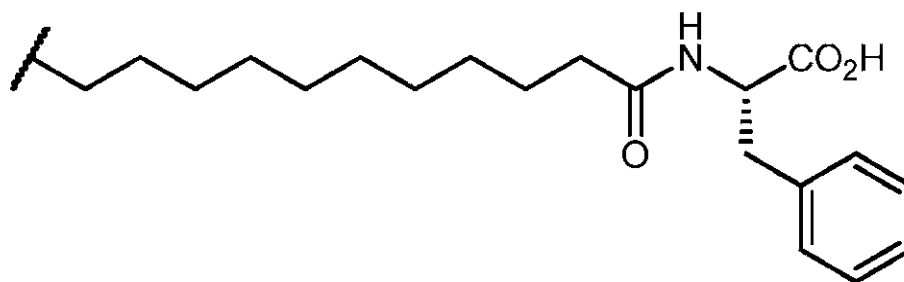
さらなる態様において、 R^{12} は水素である。さらなる態様において、 R^{12} はアルキルである。さらなる態様において、 R^{12} はヘテロアルキルである。さらなる態様において、 R^{12} はシクロアルキルである。さらなる態様において、 R^{12} はヘテロシクロアルキルである。さらなる態様において、 R^{12} はアリールである。さらなる態様において、 R^{12} はヘテロアリールである。さらなる態様において、 R^{12} はシアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロボキシルおよびブトキシルから選択された0～2個の基によって置換される。さらなる態様において、 R^{12} は、式

【化33】



を持つ群を含み、式中mは0～10（例えば0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10）の整数であり、AAはアミノ酸残基を表す。さらなる態様において、 R^{12} は、AAはフェニルアラニン残基である。さらなる態様において、 R^{12} は式

【化 3 4】



10

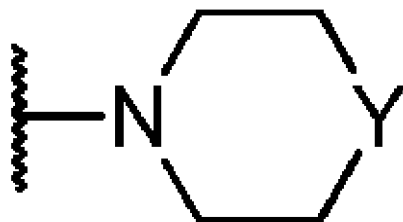
を持つ群を含む。

【 0 1 4 6】

n . R¹³基

1つの態様において、R¹³は、水素およびC 1 ~ C 4 アルキルから選択され、またはZがNであり、R¹²およびR¹³は共有結合し、-NR¹²R¹³が式

【化 3 5】



20

30

の部分を含み、

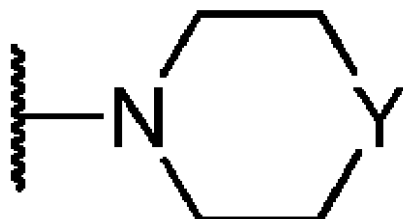
【 0 1 4 7】

Yは - O - 、 - S - 、 - SO - 、 - SO₂ - 、 - NH - 、 - NCH₃ - から選択される。

【 0 1 4 8】

さらなる態様において、R¹³は水素である。さらなる態様において、R¹³はC 1 ~ C 4 アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。さらなる態様において、ZはNであり、-NR¹²R¹³が式

【化 3 6】



40

の部分を含む。

【 0 1 4 9】

50

o. R^{14} 基

1つの態様において、 R^{14} はC 1 ~ C 6 アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0 ~ 2個の基によって置換される。

【0150】

さらなる態様において、 R^{14} はC 1 ~ C 6 アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルである。さらなる態様において、 R^{14} は置換されない。さらなる態様において、許容されるのならば、 R^{14} は0 ~ 2個の基によって置換される。さらなる態様において、許容されるならば、 R^{14} は1基によって置換される。さらなる態様において、許容されるならば、 R^{14} は2基によって置換される。

10

【0151】

p. AA基

1つの態様において、AAはアミノ酸残基、例えばフェニルアラニンを表す。

【0152】

q. Y基

1つの態様において、Yは-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、および-NCH₃-から選択される。

【0153】

r. Z基

1つの態様において、Zは-O-および-NR¹³-から選択される。さらなる態様において、Zは-O-である。さらなる態様において、Zは-NR¹³-であり、式中R¹³は水素である。さらなる態様において、Zは-NR¹³-であり、式中R¹³はC 1 ~ C 4 アルキルである。

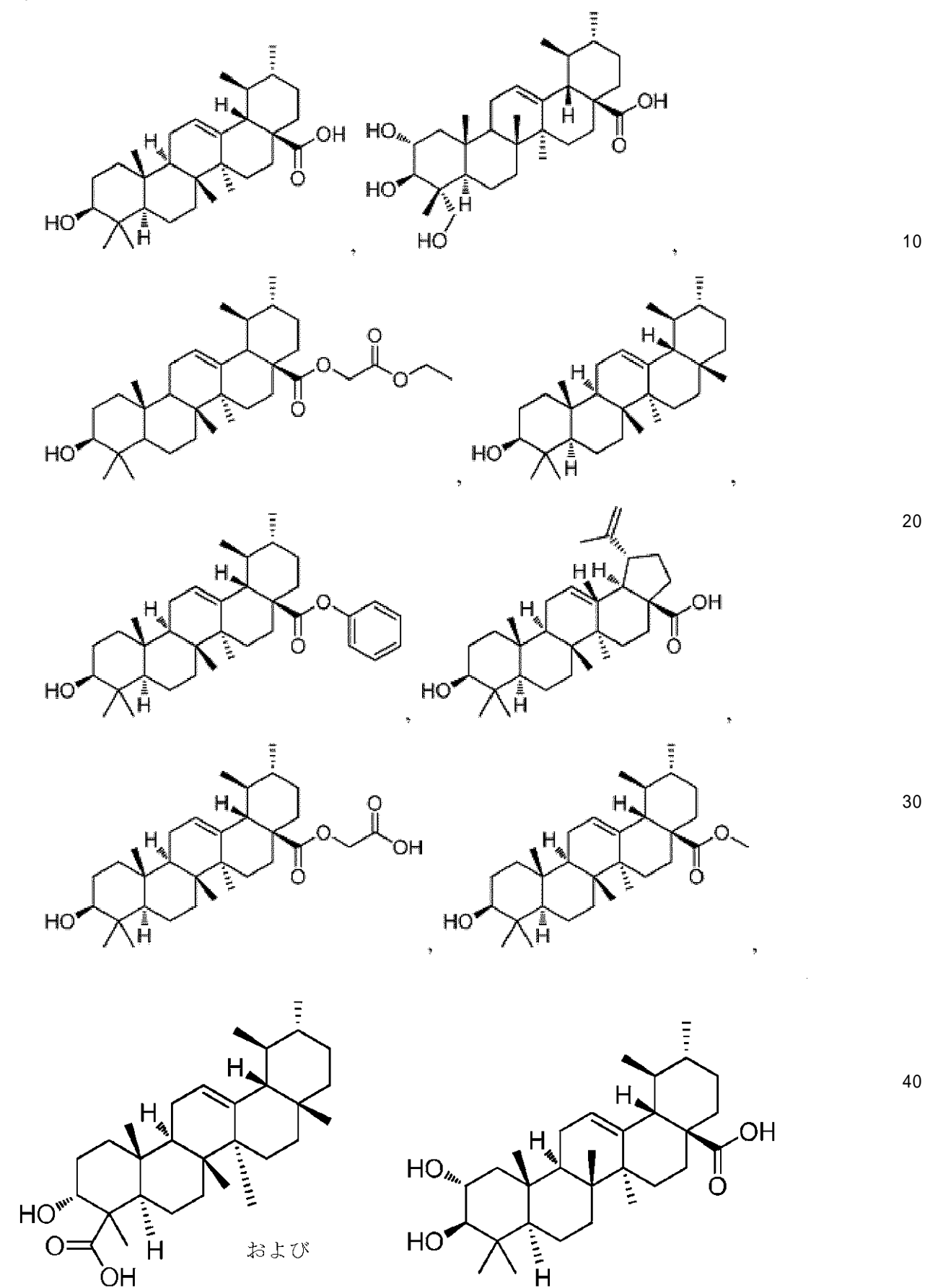
20

【0154】

2. 例示化合物

1つの実施形態において、化合物は、1つまたはそれ以上の以下の構造として存在可能である。

【化 3 7】

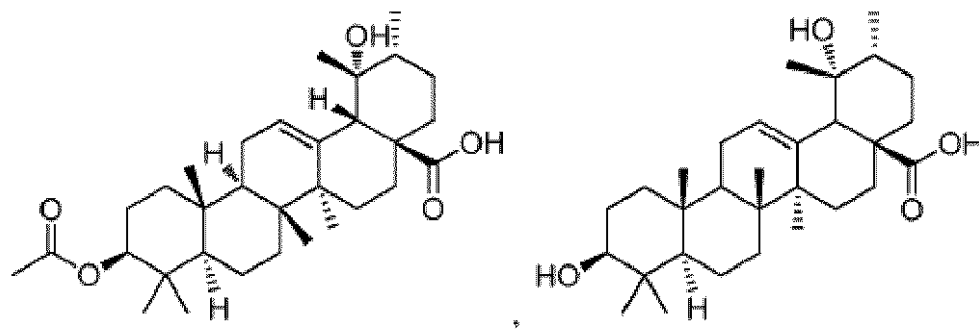


【 0 1 5 5 】

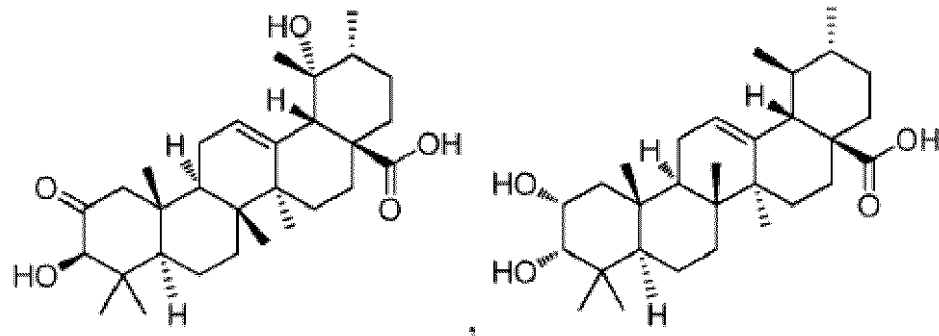
さらなる態様において、化合物は、1つまたはそれ以上の以下の構造として存在可能で

ある。

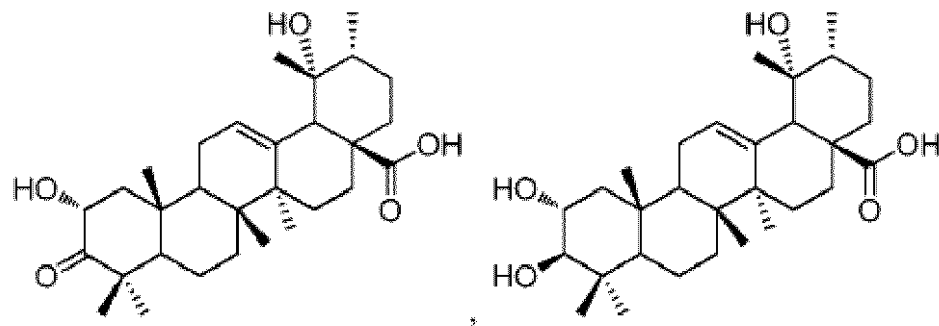
【化 3 8】



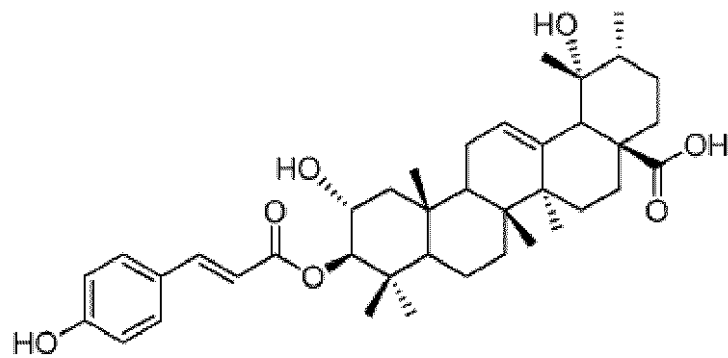
10



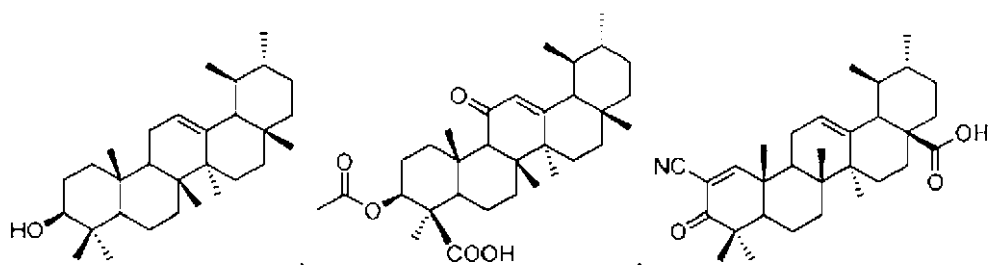
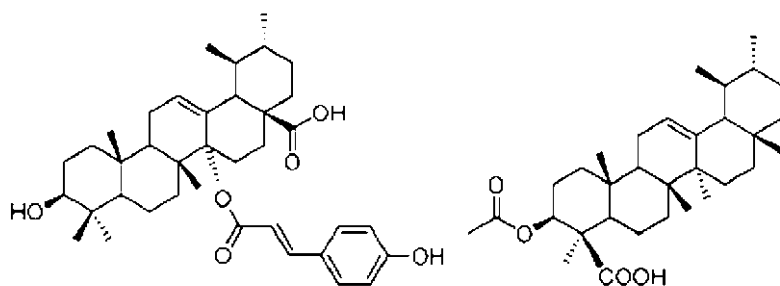
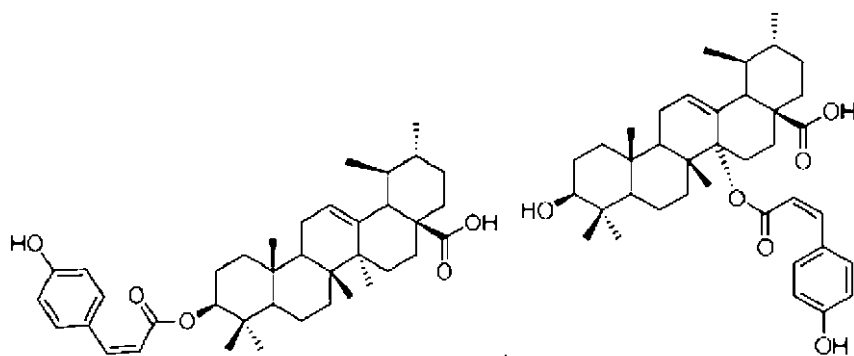
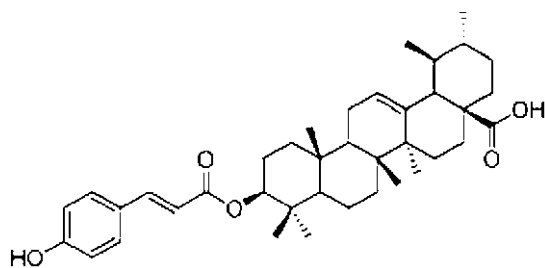
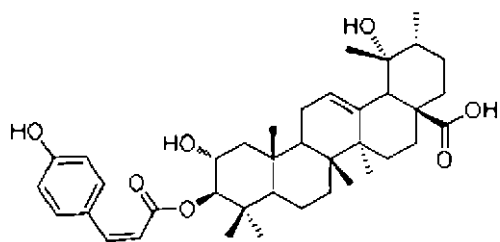
20



30



40



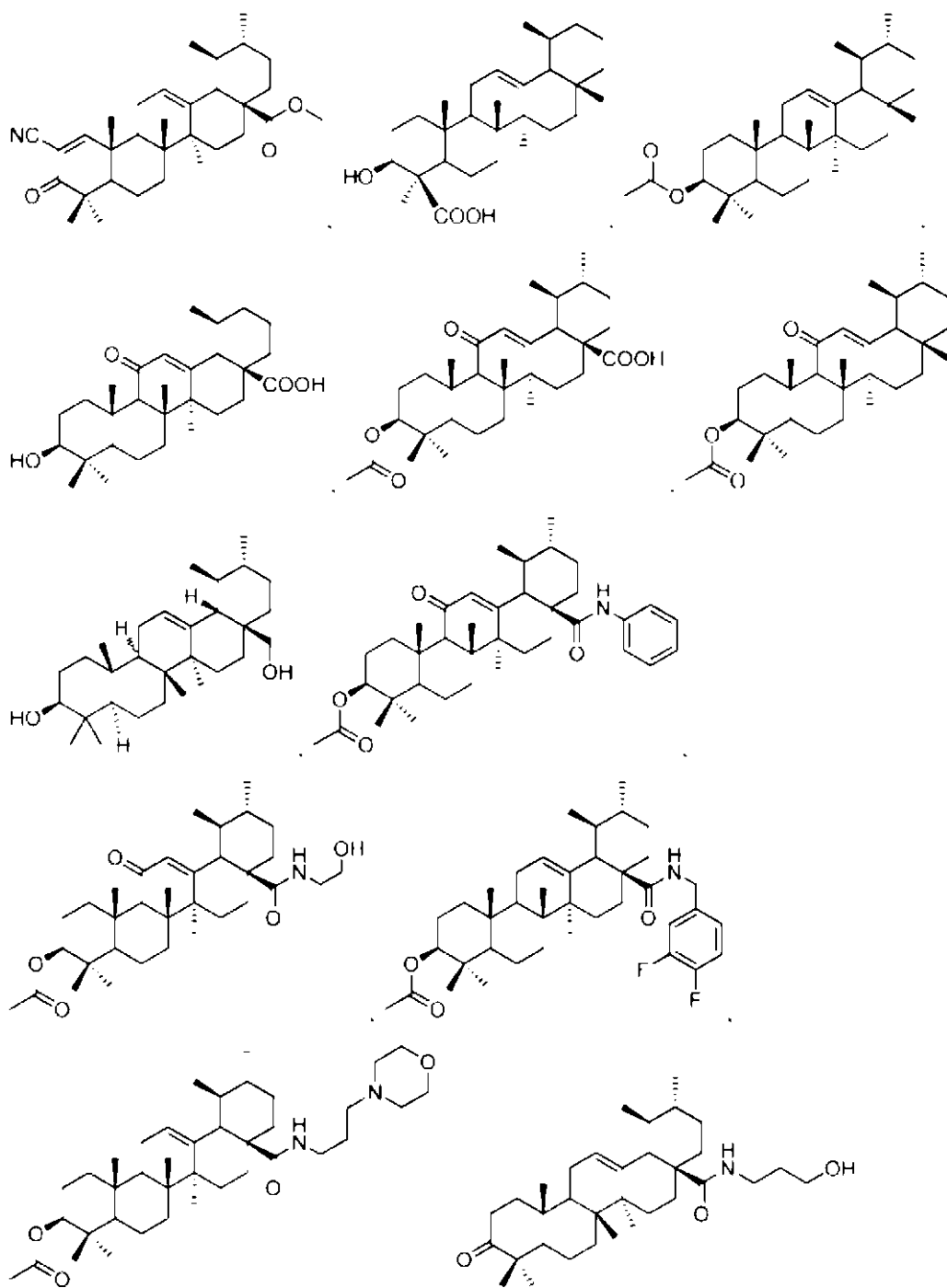
5

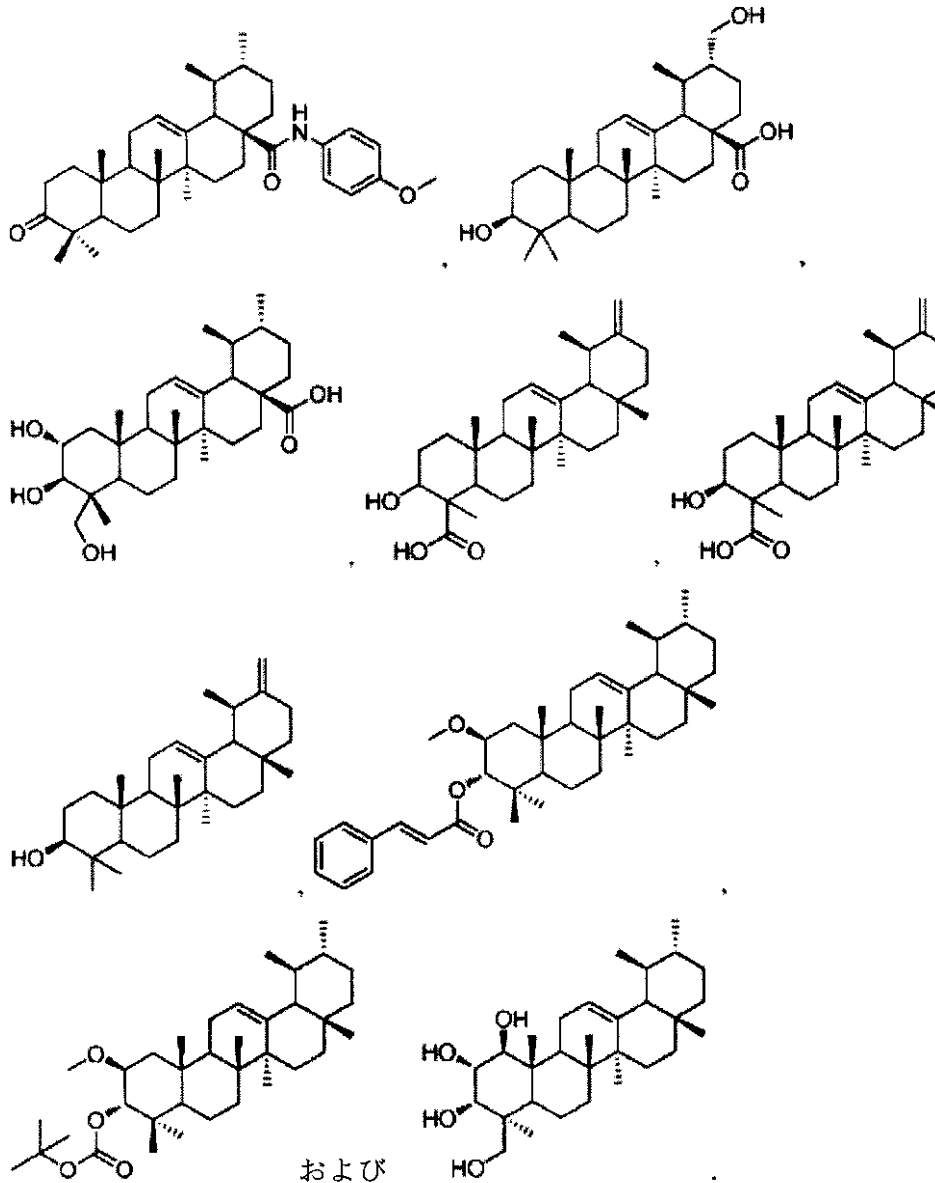
10

20

30

40





【 0 1 5 6 】

3. 筋萎縮の阻害および筋肥大の誘導

1つの態様において、開示された化合物は、筋萎縮を阻害する。さらなる態様において、開示された化合物は筋肉量を増加させる。またさらなる態様において、開示された化合物は筋肥大を誘導する。またさらなる態様において、開示された化合物は筋萎縮を阻害し、筋肉量を増加させる。またさらなる態様において、開示された化合物は、筋萎縮を阻害し、筋肥大を誘導する。さらなる態様において、筋萎縮の阻害は、動物においてである。またさらなる態様において、筋肉量の増加は動物においてである。またさらなる態様において、動物は哺乳動物である。またさらなる態様において、動物はヒトである。さらなる態様において、哺乳動物はマウスである。またさらなる態様において、哺乳動物は齧歯類である。

【 0 1 5 7 】

さらなる態様において、開示された化合物は、ヒトにおいて、約200mg/日より多くの経口投与量にて投与された時に、筋萎縮を阻害する。またさらなる態様において、開示された化合物は、ヒトにおいて、約300mg/日より多くの経口投与量にて投与された時に、筋萎縮を阻害する。またさらなる態様において、開示された化合物は、ヒトにお

いて、約 400 mg / 日より多くの経口投与量にて投与された時に、筋萎縮を阻害する。またさらなる態様において、開示された化合物は、ヒトにおいて、約 500 mg / 日より多くの経口投与量にて投与された時に、筋萎縮を阻害する。またさらなる態様において、開示された化合物は、ヒトにおいて、約 750 mg / 日より多くの経口投与量にて投与された時に、筋萎縮を阻害する。またさらなる態様において、開示された化合物は、ヒトにおいて、約 1000 mg / 日より多くの経口投与量にて投与された時に、筋萎縮を阻害する。またさらなる態様において、開示された化合物は、ヒトにおいて、約 mg / 日より多くの経口投与量にて投与された時に、筋萎縮を阻害する。またさらなる態様において、開示された化合物は、ヒトにおいて、約 2000 mg / 日より多くの経口投与量にて投与された時に、筋萎縮を阻害する。

10

【0158】

さらなる態様において、開示された化合物は、ヒトにおいて、約 200 mg / 日より多くの経口投与量にて投与された時に、筋肉量を増加させる。またさらなる態様において、開示された化合物は、ヒトにおいて、約 300 mg / 日より多くの経口投与量にて投与された時に、筋肉量を増加させる。またさらなる態様において、開示された化合物は、ヒトにおいて、約 400 mg / 日より多くの経口投与量にて投与された時に、筋肉量を増加させる。またさらなる態様において、開示された化合物は、ヒトにおいて、約 500 mg / 日より多くの経口投与量にて投与された時に、筋肉量を増加させる。またさらなる態様において、開示された化合物は、ヒトにおいて、約 750 mg / 日より多くの経口投与量にて投与された時に、筋肉量を増加させる。またさらなる態様において、開示された化合物は、ヒトにおいて、約 1000 mg / 日より多くの経口投与量にて投与された時に、筋肉量を増加させる。またさらなる態様において、開示された化合物は、ヒトにおいて、約 mg / 日より多くの経口投与量にて投与された時に、筋肉量を増加させる。またさらなる態様において、開示された化合物は、ヒトにおいて、約 2000 mg / 日より多くの経口投与量にて投与された時に、筋肉量を増加させる。

20

【0159】

1つまたはそれ以上の化合物を、開示された本発明から任意に除外可能であることが企図される。

【0160】

C. 化合物を作製する方法

1つの態様において、開示された化合物は、本明細書で記述された合成方法の産物を含む。さらなる態様において、開示された化合物は、本明細書で記述された合成方法によって産出された化合物を含む。またさらなる態様において、本発明は、治療的に効果的な量の、開示された方法の産物およびその薬学的に許容可能な担体を含む、薬学的組成物を含む。またさらなる態様において、本発明は、任意の開示された化合物の少なくとも1つの化合物または開示された方法の少なくとも1つの化合物を、薬学的に許容可能な担体または希釈剤と混合することを含む、医薬品を製造するための方法を含む。

30

【0161】

1つの態様において、本発明は、筋萎縮を阻害し、筋肉量を増加させる方法において有用な、官能化されたウルサン化合物を作製する方法に関する。そのような化合物は、筋肉消費に関連する種々の疾患の処置において有用であり、筋肉量および/または筋肉強度を増加させるために有用であり、ならびに筋肉形成および/または筋肉性能を増強することにおいて有用であり得る。本発明の化合物は、文献中で公知であり、実験項目において例証され、当業者により明確である、他の標準操作に加えて、以下のスキームにて示したような反応を利用することによって調製可能である。明確化のために、単一の置換基を持つ実施例が示されているが、多数の置換基が、本明細書で開示されている定義の下、許容される。以下の実施例は、本発明がさらに完全に理解されるように提供され、例示のみであり、制限と解釈されるべきではない。

40

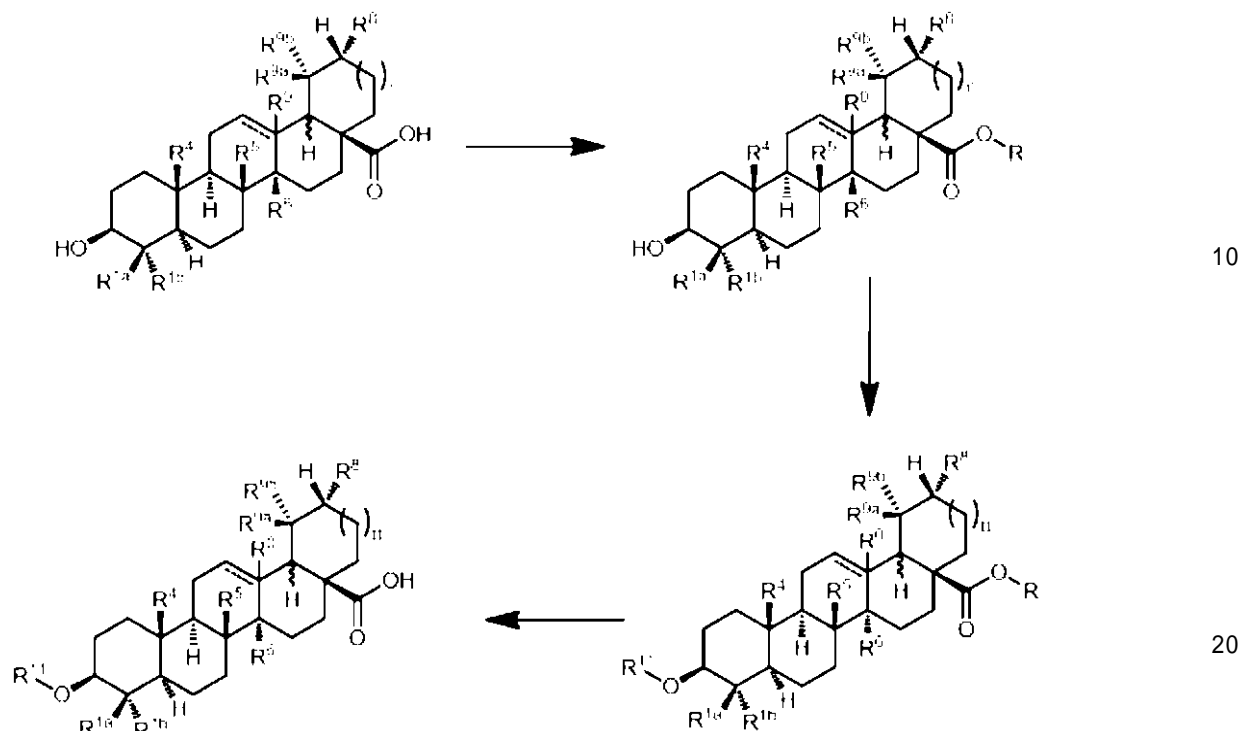
【0162】

1. 経路1: アルキルエーテル化

50

1つの態様において、本発明の官能化ウルサン化合物は、一般的に以下に示したように調製可能である。

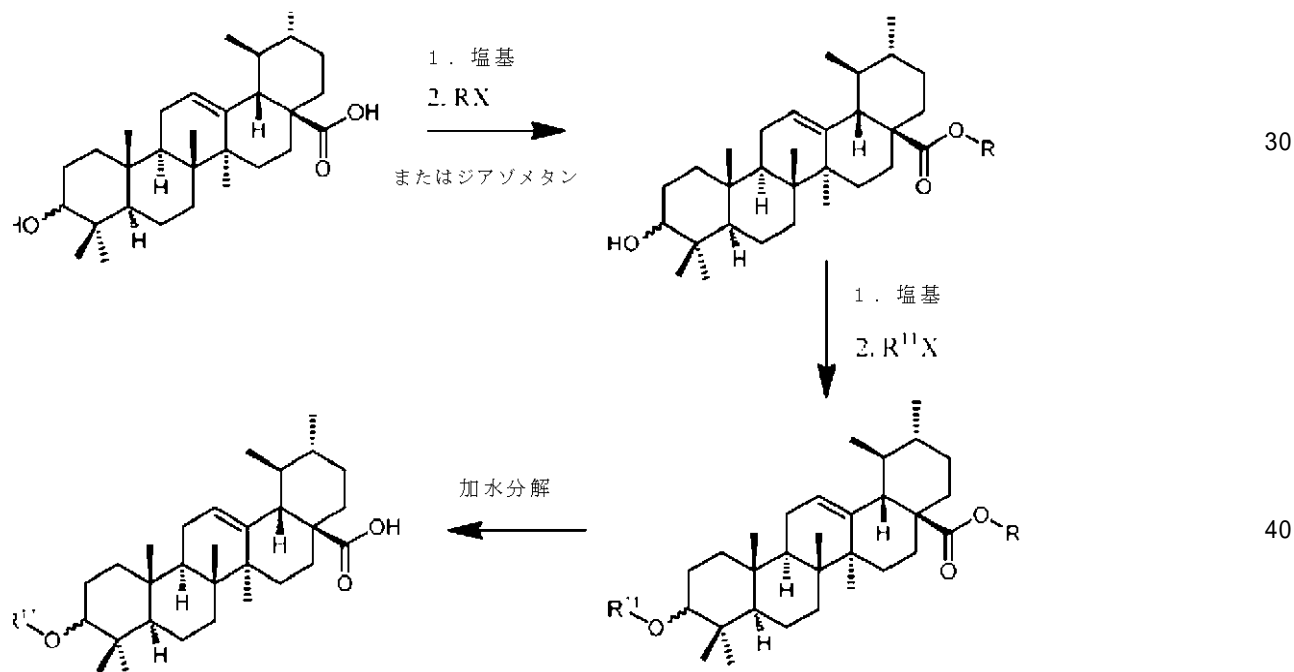
【化39】



【0163】

化合物は、一般的形態で示され、置換基は、本明細書の他の場所での化合物の記述中で言及されたものである。より特定の実施例を以下に明記する。

【化40】



【0164】

1つの態様において、経路1段階1は、遊離酸より開始する。適切な溶媒中、カルボン酸を脱プロトン化するのに十分な強度であるが、アルコールは脱プロトン化しない塩基（例えば K_2CO_3 、 $NaOH$ ）を加え、反応を、カルボン酸の脱プロトン化を確かにするのに効果的な温度にて、効果的な時間、実施する。適切なハロゲン化アルキルまたはハロゲ

ン化等価物を反応混合液に加え、反応を、カルボキシル基のアルキル化を確かにするのに効果的な温度、効果的な時間で実施する。さらなる態様において、他の経路１段階１をまた、遊離カルボン酸より開始する。ジアゾメタンを加え、反応を確かにするのに効果的な温度、効果的な時間で、反応を実施する。

【 0 1 6 5 】

さらなる態様において、経路１段階２で、アルキルエステルを、無水反応条件下、適切な乾燥溶媒中に溶解する。塩基を加え、反応を、脱プロトン化を確かにするのに効果的な温度、効果的な時間、実施する。ついで、適切なアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルまたはハロゲン化ヘテロシクロアルキル、またはハロゲン化等価物（例えば $R^{11}X$ ）を反応混合液に加える。反応完了するのを確かにするのに効果的な温度、効果的な時間で実施する。

10

【 0 1 6 6 】

さらなる態様において、経路１段階３にて、O - アルキル化ウルサン化合物アルキルエステルを、反応を確かにするのに効果的な温度、効果的な時間で、適切な有機 - 水性混合溶媒システム中、 $LiOH$ のような適切な塩基で加水分解する。ついで、反応混合液を、反応を確かにするのに十分な濃度の適切な水性酸にて、効果的な温度、効果的な時間で、好適な pH に酸性化可能である。

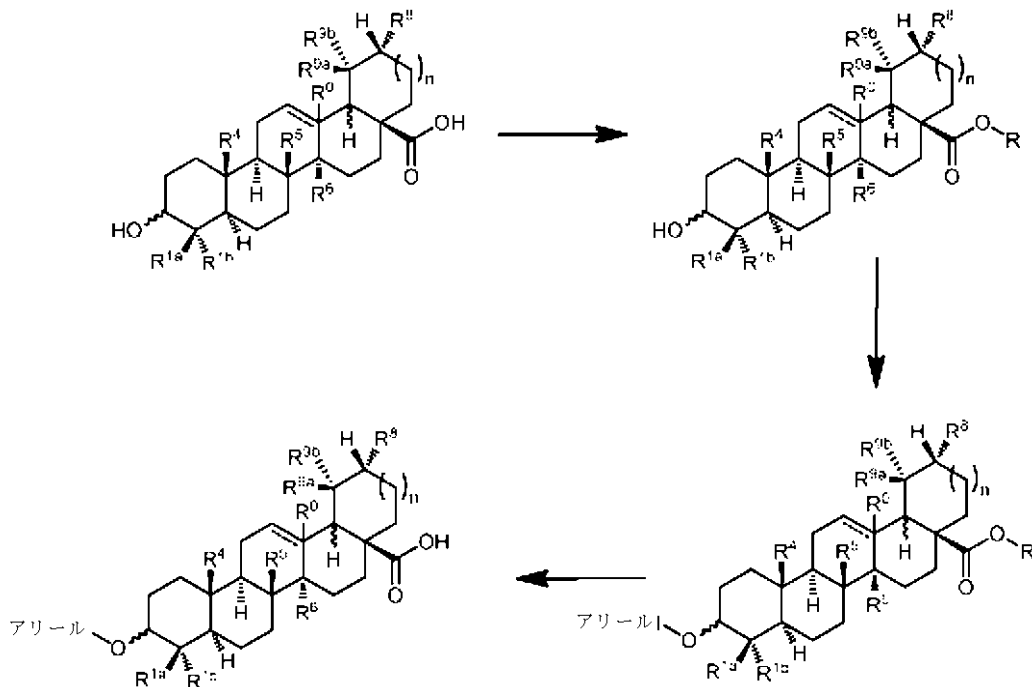
【 0 1 6 7 】

2 . 経路 2 : アリールエーテル化

1 つの態様において、本発明の官能化ウルサン化合物を、一般的に以下で示したように調製可能である。

20

【 化 4 1 】



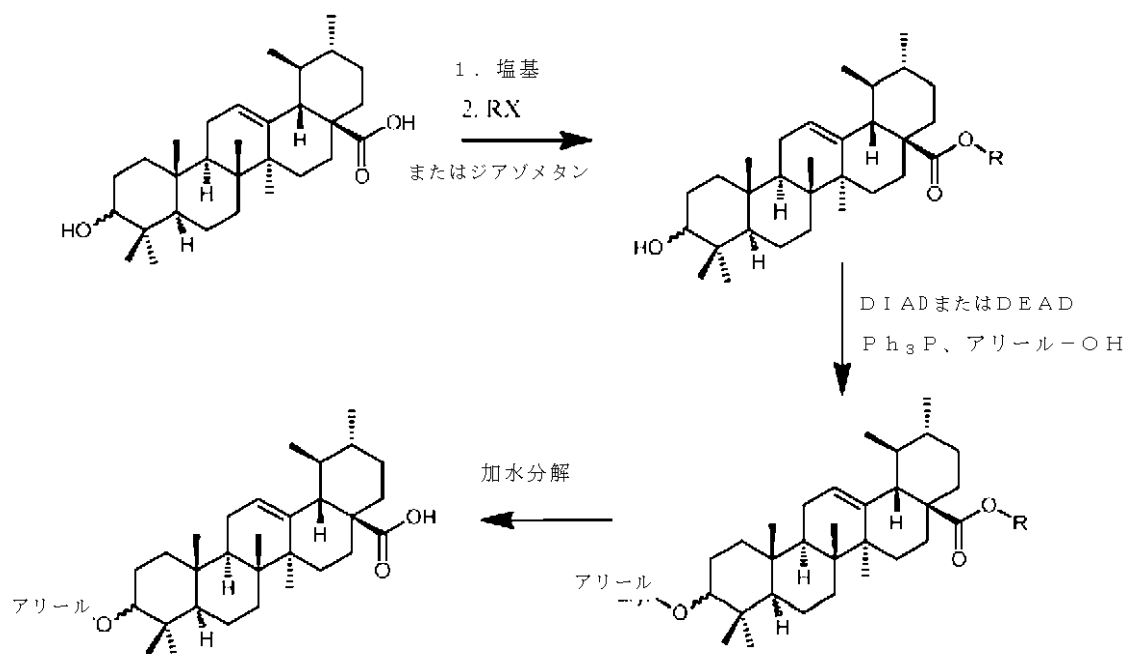
30

40

【 0 1 6 8 】

化合物は、一般的形態で示され、置換基は、本明細書の他の場所での化合物の記述中で言及されたものである。より特定の実施例を以下に明記する。

【化 4 2】



10

20

【0169】

1つの態様において、経路2段階1を、ウルサン化合物遊離カルボン酸で開始する。適切な溶媒中、カルボン酸を脱プロトン化するのに十分強力であるが、アルコール基は脱プロトン化しない塩基（例えば K_2CO_3 、 $NaOH$ ）を添加し、反応を、脱プロトン化を確かにするのに効果的な温度、効果的な時間で実施する。ついで、適切なハロゲン化アルキルまたはハロゲン化等価物を反応混合液に加え、反応を、カルボキシル基のアルキル化を確かにするのに効果的な温度、効果的な時間で実施する。さらなる態様において、他の経路2段階1を、適切な溶媒中、ウルサン化合物遊離カルボン酸で開始する。ジアゾメタンを添加し、反応を確かにするのに十分な温度、十分な時間で、反応を実施する。

【0170】

さらなる態様において、経路2段階2にて、ウルサン化合物アルキルエステルを適切な、乾燥溶媒に、フェノール、アリーールアルコール、または適切なヘテロアリーールアルコールと一緒に、無水反応条件下で溶解し、続いてトリフェニルホスフィンを加える。反応を、効果的な温度および効果的な時間で実施する。ついで、DIADまたはDEADのような適切なカップリング剤を加え、反応を確かにするのに効果的な温度、効果的な時間で反応を実施する。さらなる態様において、経路2段階3にて、O-アリーール化またはヘテロアリーール化ウルサン化合物アルキルエステルを、反応を完了することを確かにするのに効果的な温度、効果的な時間で、適切な有機-水性混合溶媒システム中、 $LiOH$ のような適切な塩基で処置する。反応混合液をついで好適なpHまで酸性化することができる。

【0171】

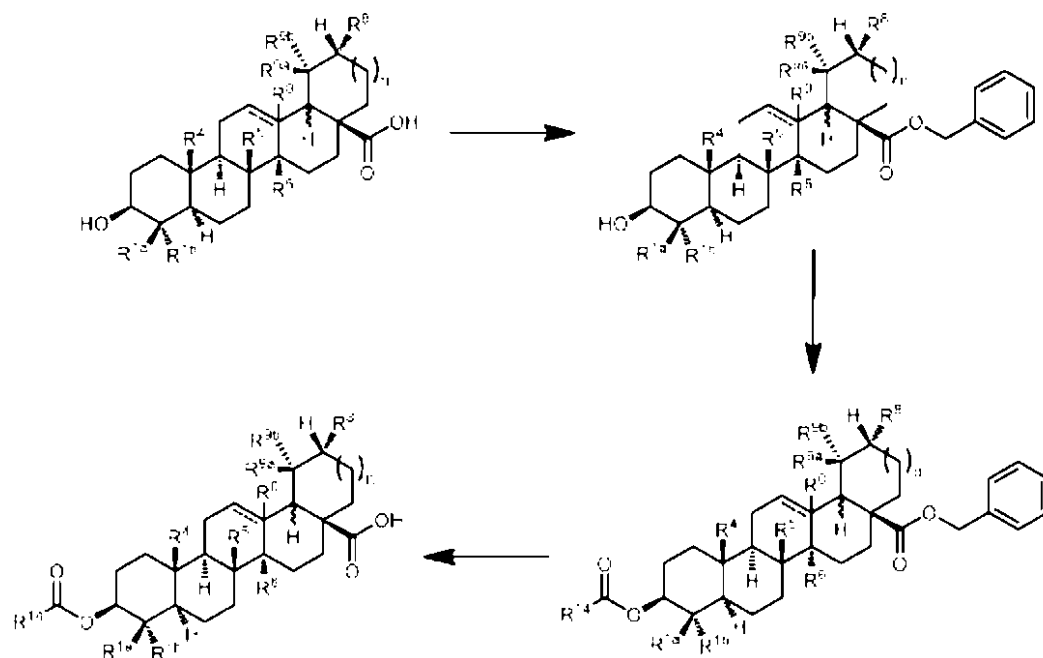
3. 経路3：アシル化

1つの態様において、本発明の官能化ウルサン化合物を、一般的に以下で示したように調製可能である。

30

40

【化 4 3】



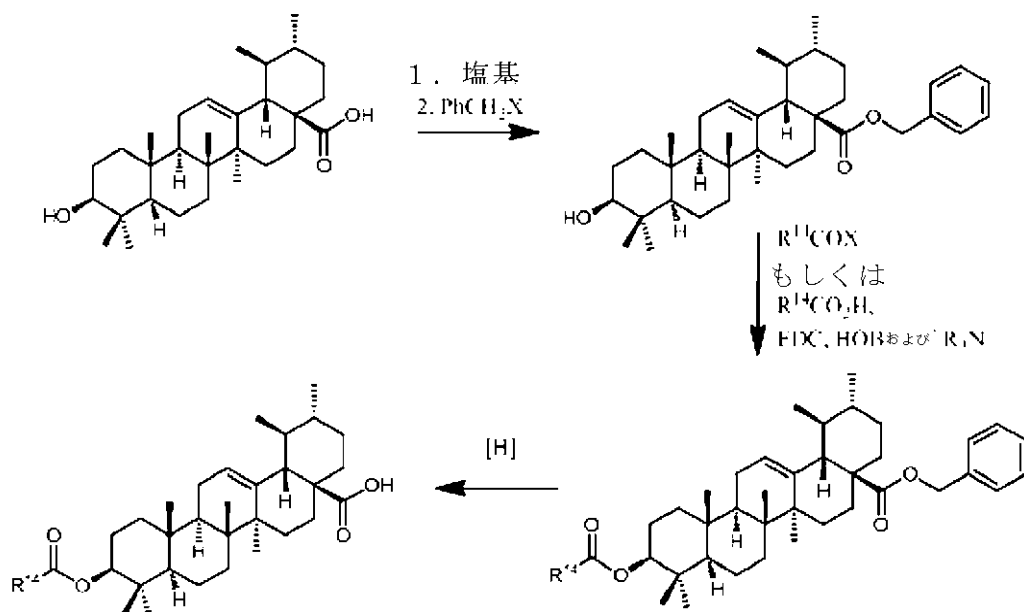
10

【 0 1 7 2 】

化合物は、一般的形態で示され、置換基は、本明細書の他の場所での化合物の記述中で言及されたものである。より特定の実施例を以下に明記する。

20

【化 4 4】



30

40

【 0 1 7 3 】

1つの態様において、経路3段階1を、ウルソン化合物遊離カルボン酸で開始する。適切な溶媒中、カルボン酸を脱プロトン化するのに十分強力であるが、アルコール基は脱プロトン化しない塩基（例えば K_2CO_3 、 $NaOH$ ）を添加し、反応を、カルボン酸脱プロトン化を確かにするのに効果的な温度、効果的な時間で進行させる。ついで、適切なハロゲン化ベンジルまたはハロゲン化等価物を反応混合液に加え、反応を、カルボキシル基の保護を確かにするために効果的な温度、効果的な時間で実施する。

【 0 1 7 4 】

経路3段階2にて、ウルサン化合物ベンジルエステルを、無水反応条件下、適切な乾燥

50

溶媒中に溶解させ、続いて適切な酸スカベンジャー（弱塩基、例えば K_2CO_3 またはDIEA）を添加する。ハロゲン化アシル（例えば $R^{14}COX$ ）または等価アシル化試薬をついで加える。反応を確かにするのに効果的な温度、効果的な時間で反応を実施する。さらなる態様において、他の経路3段階2にてウルサン化合物ベンジルエステルと好適なカルボン酸（例えば $R^{14}CO_2H$ ）を、無水反応条件下、適切な乾燥溶媒中に溶解させる。塩酸エチル-（ N' ， N' -ジメチルアミノ）プロピルカルボジイミド（EDC）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）およびトリアルキルアミン（ R_3N ）をついで加え、反応を確かにするのに十分な温度、十分な時間で反応を実施する。

【0175】

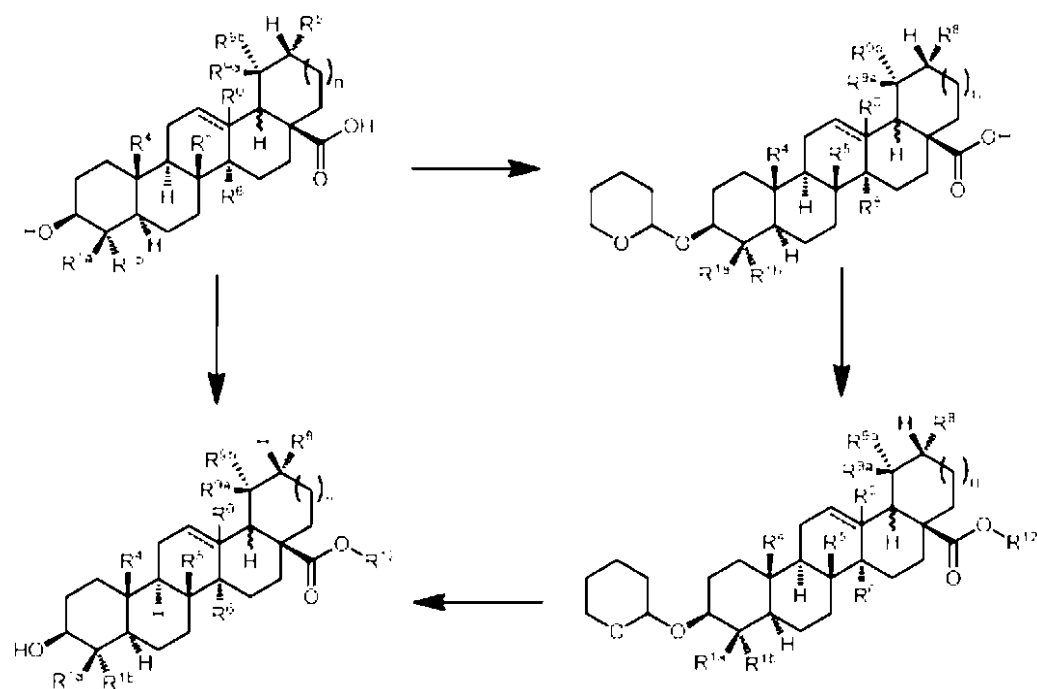
経路3段階3において、アシル化ウルサン化合物ベンジルエステルを、標準条件（例えば好適なパラジウム触媒の存在下、水素ガスでの水素化）下で還元し、それによってウルサン化合物遊離カルボン酸を遊離させる。

【0176】

4．経路4：エステル化

1つの態様において、本発明の官能化ウルサン化合物を、一般的に以下で示したように調製可能である。

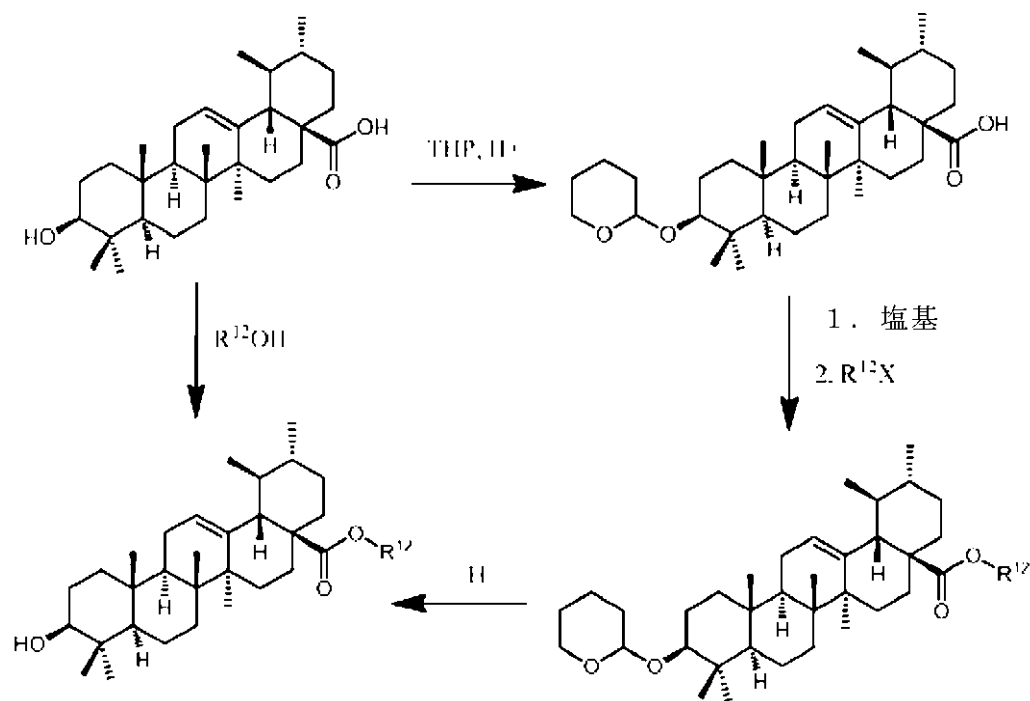
【化45】



【0177】

化合物は、一般的形態で示され、置換基は、本明細書の他の場所での化合物の記述中で言及されたものである。より特定の実施例を以下に明記する。

【化 4 6】



【 0 1 7 8 】

1つの態様において、経路4段階1を、ウルサン化合物遊離カルボン酸で開始する。適切なアルコール（例えば $R^{12}OH$ ）を添加し、反応を確かにするのに効果的な温度、効果的な時間で、反応を実施する。

【 0 1 7 9 】

他の合成におけるさらなる態様において、経路4段階1を、乾燥反応条件下、乾燥溶媒中のウルサン化合物遊離カルボン酸で開始する。テトラヒドロピラン（THP）を、酸触媒（例えば $pTsOH$ ）とともに、添加する。反応を、ヒドロキシル基の保護を確かにするの
 ついで、無水反応条件下、乾燥溶媒中で、THP-保護ウルサン化合物遊離カルボン酸に加える。反応を、カルボン酸脱プロトン化を確かにするの
 ついで、適切なハロゲン化アルキル（すなわち $R^{12}X$ ）または等価物を、反応混合物に加え、反応を、カルボキシル基のアルキル化を確かにするの
 ついで、適切なアルコール溶媒中の、THP-保護ウルサン化合物アルキルエステルで開始する。酸触媒（例えば $pTsOH$ ）を加え、反応を、脱プロトン化を確かにするの
 ついで、適切な温度、効果的な時間で実施する。

30

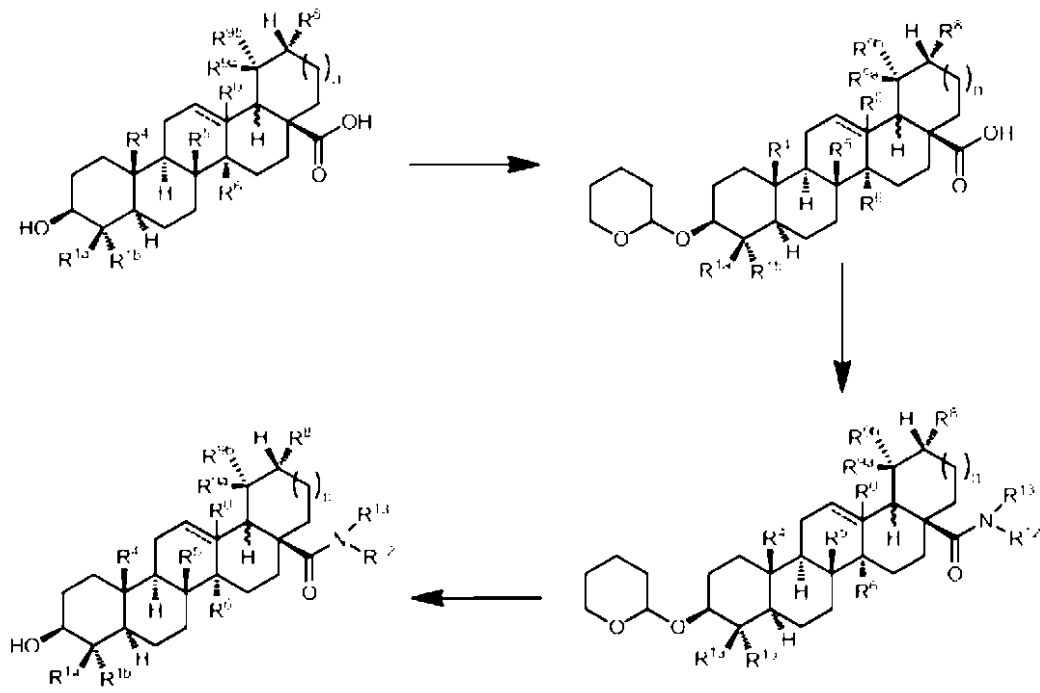
【 0 1 8 0 】

5. 経路5：アミド形成

1つの態様において、本発明の官能化ウルサン化合物を、一般的に以下で示したように調製可能である。

40

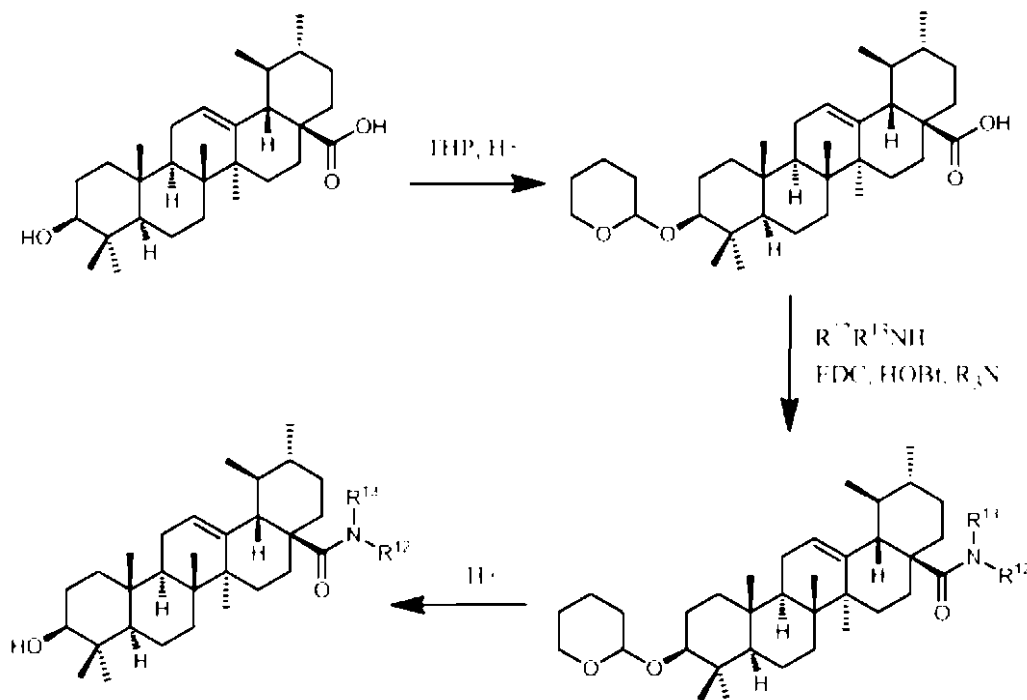
【化 4 7】



【 0 1 8 1】

化合物は、一般的形態で示され、置換基は、本明細書の他の場所での化合物の記述中で言及されたものである。より特定の実施例を以下に明記する。

【化 4 8】



【 0 1 8 2】

1つの態様において、経路5段階1を、乾燥溶媒中、ウルサン化合物遊離カルボン酸で開始する。乾燥反応条件下、テトラヒドロピラン（THP）と酸触媒（例えば pTsOH ）を加える。ついで、反応を、ヒドロキシル基の保護を確かにするのに効果的な温度、効果的な時間で実施する。経路5段階2において、THP-保護ウルサン化合物遊離カルボン酸を、適切な乾燥溶媒中に溶解する。無水反応条件下、好適なアミン（例えば $\text{R}^{12}\text{R}^{13}$

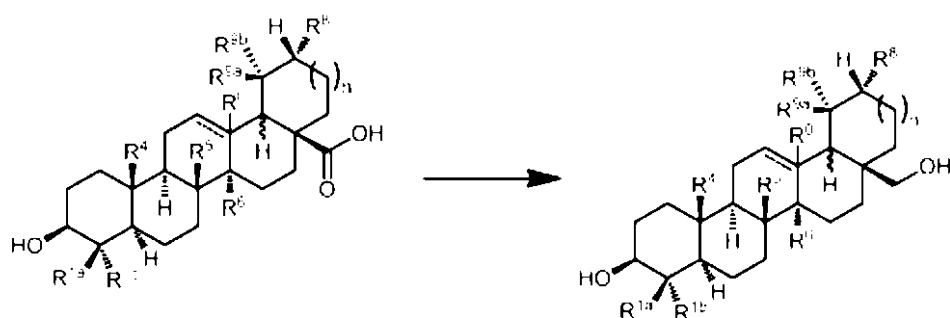
NH)を、塩酸エチル-(N', N'-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド(EDC)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、およびトリアルキルアミン(R_3N)と一緒に添加し、反応を完了させるのを確かにするのに効果的な温度、効果的な時間で反応を実施する。経路5段階3にて、THP-保護ウルサン化合物アミドについて、酸触媒(例えばpTsoH)の添加によって脱保護可能であり、反応を確かにするのに効果的な温度、効果的な量で反応を実施する。

【0183】

6. 経路6: アルコールへの還元

1つの態様において、本発明の官能化ウルサン化合物を、一般的に以下で示したように調製可能である。

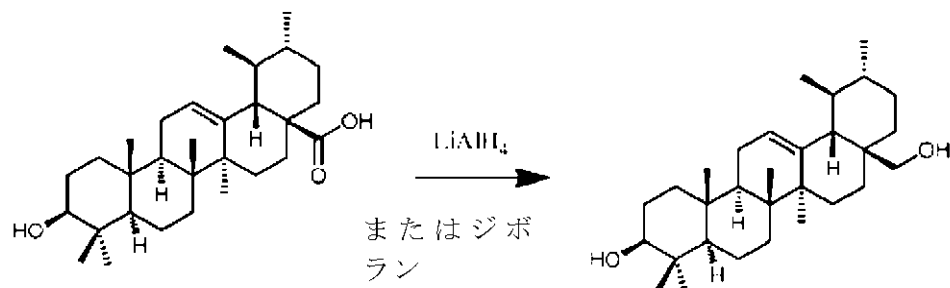
【化49】



【0184】

化合物は、一般的形態で示され、置換基は、本明細書の他の場所での化合物の記述で言及されたものである。より特定の実施例を以下に明記する。

【化50】



【0185】

1つの態様において、乾燥溶媒中のウルサン化合物遊離カルボン酸を、乾燥反応条件下、リチウムアルミニウムヒドリド($LiAlH_4$)と反応させて、相当する一級アルコールを得ることが可能である。あるいは、乾燥溶媒中のウルサン化合物遊離カルボン酸を、乾燥反応条件下にて、ジボラン(B_2H_6)と反応させて、相当する一級アルコールを得ることが可能である。必要であれば、保護基化学反応を使用して、これらの反応段階の間、敏感な遠位官能性を保護することが可能であることが理解される。

【0186】

7. 経路7: ヒドロキシル反転

1つの態様において、本発明の官能化ウルサン化合物を、一般的に以下で示したように調製可能である。

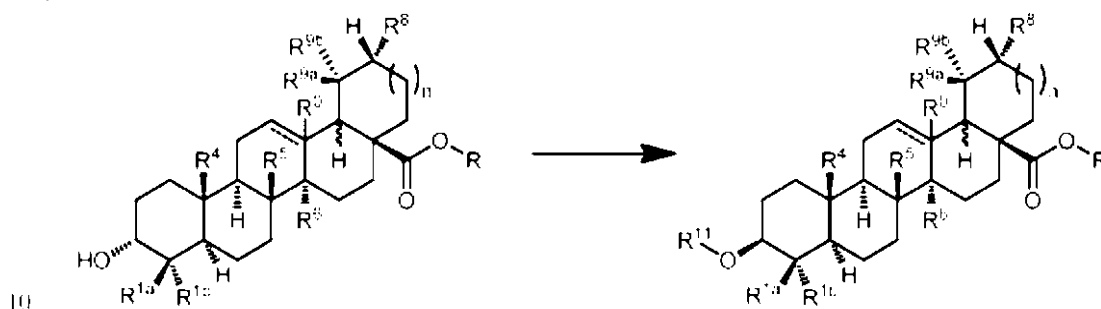
10

20

30

40

【化 5 1】

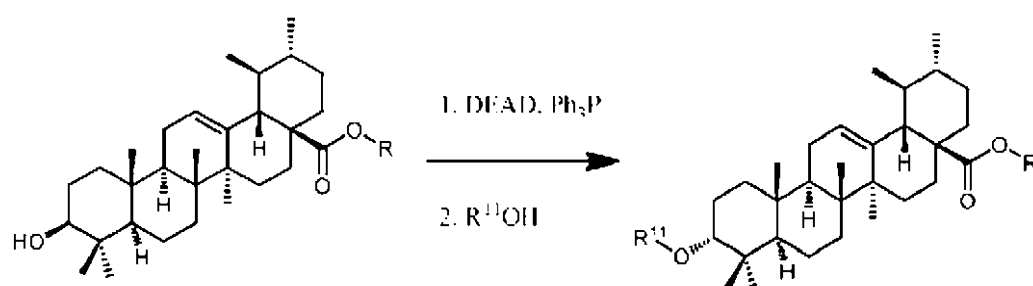


10

【 0 1 8 7 】

化合物は、一般的形態で示され、置換基は、本明細書の他の場所での化合物の記述中で言及されたものである。より特定の実施例を以下に明記する。

【化 5 2】



20

【 0 1 8 8 】

1つの態様において、光延反応条件下、ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) およびトリフェニルホスフィンの存在のもと、適切なプロトン求核試薬との反応によって、隣接する炭素での立体化学を反転させる一方で、ヒドロキシル官能性を、他の基 (例えばアルコキシル、アシル、アミノなど) で置換可能である。-OR¹¹を示す一方で、さらなる部位 (例えばアセトキシル、アミノなど) をプロトン求核試薬 (例えば酢酸、アンモニアなど) の適切な選択によって、その部位で置換可能である。

30

【 0 1 8 9 】

8. ウルソ酸誘導体の植物供給源

以上で記述した合成方法におけるウルソ酸誘導体に対する合成前駆体として有用な多くの五員環状酸トリテルペンを、植物または植物から由来した物質のような、天然の供給源より単離および精製してよい。あるいは、ウルソ酸誘導体の調製において有用な特定の公知の合成前駆体をしばしば、商用供給源より得ることが可能である。ウルソ酸は、特定の開示された化合物を調製するために、合成前駆体として使用可能なウルソ酸誘導体に対する、有用な公知の合成前駆体である。例えば、ウルソ酸は、ホリーバジル (*Ocimum sanctum* L.), ペパーミント葉 (*Mentha piperita* L.), ラベンダー (*Lavandula angustifolia* Mill.), オレガノ (*Origanum vulgare* L.), タイム (*Thymus vulgaris* L.), サンザシ (*Crataegus laevigata* (Poir) DC), セイヨウバクチノキ葉 (*Prunus laurocerasus* L.), ビワ葉 (*Eriobotrya japonica* L.), 光沢イボタノキ葉 (*Ligustrum lucidum* Ait. L.), ビルベリー (*Vaccinium myrtillus* L.), デビルズクロウ (*Harpagophytum procumbens* DC), エルダーフラワーズ (European var.; *Sambucus nigra* L.) およびツルニチニチソウ (*Vinca minor* L.) のような植物から単離可能である。

40

【 0 1 9 0 】

50

種々の方法が、ウルソル酸およびウルソル酸誘導体を精製するために一般的に適用可能である。例えば、Nishimura, et al. (J. Nat. Prod. 1999, 62, 1061-1064) は、2, 3 - ジヒドロキシ - 24 - ノル - ウルス - 4 (23)、12 - ジエン - 28 - 酸および23 - ヒドロキシウルソル酸の同定を記述した。Nishimura は、これらの化合物を単離するための手順を記述した。本明細書で記述した手順は、これらの化合物を、実施例にて記述したように、フラッシュクロマトグラフィー画分3 (FCF3) 中に含めることを記述している。本明細書で記述した同様のHPLC手順を使用して、それぞれ移動相AおよびB、0.05% TFA 含有水と、0.05% TFA 含有アセトニトリルの勾配、C18 BetaMax Neutral カラム (250 x 8 mm; 5 μm) を用いることを含み、これらの化合物をさらに精製可能である。勾配は、5分間の40% 定組成、ついで30分間およそ40% ~ 70% のBからなってよい。当業者は、Nishimura et al. にて記述された方法の、ウルソル酸、ウルソル酸誘導体または構造的に関連する五員環状酸トリテルペン類いずれかを、種々の植物から効果的に単離するための一般的適応性を認識し得る。

【0191】

ウルソル酸およびウルソル酸誘導体を精製するために一般的に適用可能な他の典型的方法がまた公知である。例えば、Chaturvedula, et al. (J. Nat. Prod. 2004, 67, p. 899-901) は、3 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシウルソル酸、3 - (p - コウマロイル) ウルソル酸、および2, 3 - ジアセトキシウルソル酸の単離を記述している。Adnyana, et al. (J. Nat. Prod. 2001, 64, p. 360-363) は、2, 3, 6, 19 - テトラヒドロキシオレアノール酸、2, 3, 19 - トリヒドロキシオレアノール酸、2, 3, 19, 23 - テトラヒドロキシウルソル酸、および2, 3, 23 - トリヒドロキシオレアノール酸の単離を記述している。Iluta, et al. (J. Nat. Prod. 2003, 66, p. 1051-1054) は、2, 3 - ジヒドロキシウルス - 12 - エン - 11 - オン - 28 - 酸および2, 3 - ジヒドロキシ - 11 - メトキシウルス - 12 - エン - 28 酸の単離を記述している。例えば、米国特許第7, 612, 045号明細書にて記述されたもののような、同様のHPLC手順を、C18 BetaMax Neutral カラム (250 x 8 mm, 5 μm) にて、それぞれ移動相AおよびB、0.05% TFA 含有水と0.05% TFA 含有アセトニトリルでの勾配を用いることを含む、これらの化合物をさらに精製するために使用可能である。勾配は、5分間の40% 定組成、ついで30分間およそ40% ~ 70% のBからなってよい。

【0192】

最後に、ウルソル酸誘導体を調製するために、以上で記述した合成方法において有用な公知の合成前駆体の他の供給源は、商業的供給源または供給業者である。コロソル酸、ウルソル酸、オレアノール酸、マデカシ酸、アジア酸、ピジェニ酸 (A、BまたはC)、カウロフィロゲニンおよびエチノシス酸の精製形態が、商業的供給業者から得ることができる。例えば、ウルソル酸およびオレアノール酸は、シグマ - アルドリッチ ケミカル社 (Sigma - Aldrich Chemical Company) (St. Louis, Mo., USA) から購入可能であり、コロソル酸、アジア酸、マデカシ酸、ピジェニ酸 (A、BまたはC)、カウロフィロゲニンおよびエチノシス酸は、クロマデックス (Chromadex) (Santa Ana, Calif., USA) から購入可能である。商業的供給源から得た化合物を、必要に応じて、本明細書で記述したカラムクロマトグラフィー、高圧液体クロマトグラフィー (HPLC)、および/または再結晶のような方法を用いて、さらに分離および精製してよい。前駆体の単離のさらなる方法が、米国特許第7, 612, 045号明細書、米国特許出願第10/355, 201号明細書、米国特許出願第10/445, 943号明細書にて記述されている。

【0193】

本発明の化合物を、直接合成によって得ることが可能であることがさらに見込まれる。直接合成には、総合成または半合成いずれかが含まれてよい。これらの化合物を得るため

10

20

30

40

50

の典型的な合成方法は以上に記述している。ウルソル酸誘導体の調製において有用なさらなる合成手順が、米国特許第3,903,089号明細書、米国特許第7,612,045明細書、米国特許出願第10/445,943号明細書、米国特許出願第10/355,201号明細書に記述されている。ウルソル酸誘導体の調製において有用なさらなる合成方法は、Meng, Y., et al. (2010) *Molecules* 15:4033-4040; Gao, Y., et al. (2010) *Molecules* 15:4439-4449; Sporn, M.B., et al. (2011) *Journal of Natural Products* 74:537-545; Chadalapaka, G., et al. (2008) *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 18(8):2633-2639; および Sun, H., et al. (2006) *Botanical Studies* 47:339-368である。

【0194】

各開示された方法はさらに、追加の段階、操作および/または構成要素を含んでよいことが企図される。また、任意の1つまたはそれ以上の段階、操作および/または構成要素を、任意の本発明より削除可能であることも企図される。開示された方法は、開示された化合物を提供するために使用可能であることが理解される。また、開示された方法の産物を、開示された使用方法にて利用可能であることも理解される。

【0195】

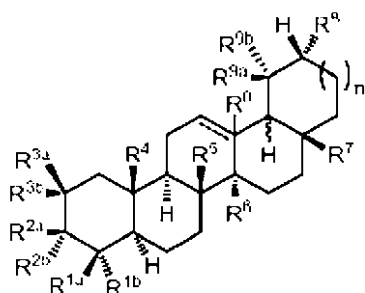
D. 薬学的組成物

1つの態様において、本発明は、開示された化合物を含む薬学的組成物に関する。すなわち、薬学的組成物は、治療的に効果的な量の、少なくとも1つの開示された化合物、または少なくとも1つの開示された方法の産物と、薬学的に許容可能な担体を含んで提供され得る。

【0196】

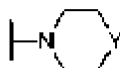
1つの態様において、本発明は、動物において、筋萎縮を予防するまたは処置するために効果的な量で、薬学的に許容可能な担体と、効果的な量の、式

【化53】



C(O)Z R¹²から選択され、R⁸は水素およびC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各R^{9a}およびR^{9b}は、R^{9a}とR^{9b}が同時に水素ではないという条件で、独立して水素およびC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、またはR^{9a}およびR^{9b}は、共有結合しており、中間炭素とともに一緒に任意に置換されたC 3 ~ C 5 シクロアルキルまたはC 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、R¹⁰は水素およびC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各R¹¹は独立して、水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 5 ヘテロアルキル、C 3 ~ C 6 シクロアルキル、C 4 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび-C(O)R¹⁴から選択され、許されるならばR¹¹は、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロボキシルおよびブトキシルから選択された0 ~ 2 個の基によって置換され、R¹²は、水素および1 ~ 20 の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され、Zは-O-および-NR¹³-から選択され、R¹³は、水素およびC 1 ~ C 4 アルキルから選択され、またはZはNであり、R¹²およびR¹³は共有結合し、-NR¹²R¹³は式

【化54】



の部分を含み、Yは-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-NCH₃-から選択され、R¹⁴はC 1 ~ C 6 アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロボキシルおよびブトキシルから選択された0 ~ 2 個の基によって置換され、前記量が、化合物がウルソル酸、ボスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸またはUA0713である場合に、約1000mg/日より多い。

【0197】

1つの態様において、動物は動物である。さらなる態様において、動物は哺乳動物である。またさらなる態様において、哺乳動物は霊長類である。またさらなる態様において、哺乳動物はヒトである。またさらなる態様において、ヒトは患者である。

【0198】

さらなる態様において、動物は家畜化された動物である。またさらなる態様において、家畜化された動物は、家畜化された魚、家畜化された甲殻類、家畜化された軟体動物である。またさらなる態様において、家畜化された動物は家禽である。またさらなる態様において、家禽は、ニワトリ、シチメンチョウ、カモおよびガチョウから選択される。またさらなる態様において、家畜化された動物は家畜(livestock)である。またさらなる態様において、家畜動物は、ブタ、ウシ、ウマ、ヤギ、パイソンおよびヒツジより選択される。

【0199】

さらなる態様において、効果的な量は、治療的に効果的な量である。またさらなる態様において、効果的な量は、予防的に効果的な量である。またさらなる態様において、筋肉疾病は筋萎縮である。またさらなる態様において、筋肉疾病は、筋肉量の増加が必要となる状態である。またさらなる態様において、効果的な量は、化合物がウルソル酸、ベータ-ボスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸またはUA0713である場合に、約1000mg/日より多い。

【0200】

さらなる態様において、薬学的組成物は、筋萎縮の処置が必要な哺乳動物の同定に続いて投与される。またさらなる態様において、薬学的組成物は、筋萎縮の予防が必要な哺乳動物の同定に続いて投与される。またさらなる態様において、哺乳動物は、投与段階の前

【0201】

さらなる態様において、化合物は、ウルソル酸、ベータ-ボスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸またはUA0713ではない。またさらなる態様において、化合物は、ウルソ

10

20

30

40

50

ル酸、ベータ - ポスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸またはU A 0 7 1 3である。

【 0 2 0 2 】

特定の態様において、開示された薬学的組成物には、活性成分として（その薬学的に許容可能な塩（類）を含む）開示された化合物、薬学的に許容可能な担体、および任意の他の治療成分またはアジュバントが含まれる。任意の所与の場合にもっとも好適な経路は、特定の宿主、および活性成分が投与されている状態の性質および重度に依存するけれども、即時組成物には、経口、直腸、局所および（皮下、筋肉内および静脈内を含む）非経口投与のために好適なものが含まれる。薬学的組成物は、ユニット投与量形態で都合よく存在し、薬学分野で周知の任意の方法によって調製可能である。

【 0 2 0 3 】

本明細書で使用するところの語句「薬学的に許容可能な塩」は、薬学的に許容可能な非毒性塩基または酸から調製される塩を意味する。本発明の化合物が酸性である場合、相当する塩は、無機塩基および有機塩基を含む、薬学的に許容可能な非毒性塩基から都合よく調製可能である。そのような無機塩基から由来する塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第二および第一）、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（第二および第一）、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩が含まれる。特に好ましいのは、アンモニア、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩である。薬学的に許容可能な有機非毒性塩基から由来する塩には、一級、二級および三級アミン類、ならびに環状アミン類、天然に存在するか、合成置換アミンのような置換アミンの塩が含まれる。それより塩を形成可能な他の薬学的に許容可能な有機非毒性塩基には、例えば

【 0 2 0 4 】

本明細書で使用するところの語句「薬学的に許容可能な非毒性酸」には、無機酸、有機酸、およびそれらから調製された塩、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カン

【 0 2 0 5 】

実施において、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、従来の薬学的配合技術にしたがって、薬学的担体との親密な混合物中の活性成分として組み合わせることが可能である。担体は、投与に対して望ましい調製の形態、例えば経口または（静脈内を含む）非経口に依存して、広く種々の形態を取りうる。したがって、本発明の薬学的組成物を、先に決定された量の活性成分をそれぞれ含むカプセル、カシェーまたは錠剤のような経口投与に好適な個別のユニットとして存在可能である。さらに、組成物は、粉末として、顆粒として、溶液として、水性液体中の懸濁液として、非水性液体として、水中油エマルジョンとして、油中水液体エマルジョンとして存在可能である。以上で説明した一般的な投与形態に加えて、本発明の化合物、および／またはそれらの薬学的に許容可能な塩（類）をまた、徐放方法および／または伝達デバイスによって投与も可能である。組成物は任意の調剤学的方法によって調製可能である。一般に、そのような方法には、活性成分を、1つまたはそれ以上の必要な成分を構築する担体との結合に持つて行く段階が含まれる。一般に、組成物は、活性成分を、液体担体または微細に分割された固体担体または両方と、均一かつ緊密に混合することによって調製される。産物をついで、望む形に都合よく

成形可能である。

【0206】

したがって、本発明の薬学的組成物には、薬学的に許容可能な担体および本発明の化合物、または薬学的に許容可能な塩を含み得る。本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩はまた、1つまたはそれ以上の他の治療的に活性な化合物との組み合わせで、薬学的組成物中に含まれてよい。

【0207】

使用される薬学的な担体は例えば、固体、液体または気体であり得る。固体担体の例には、ラクトース、テラアルバ、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸が含まれる。液体担体の例は、シュガーシロップ、ピーナッツ油、オリーブ油および水である。気体担体の例には、二酸化炭素および窒素が含まれる。

【0208】

経口投与形態のための組成物を調製することにおいて、任意の従来の薬学的培地を使用可能である。例えば、水、グリコール、油、アルコール、香味料、保存剤、着色料などを、懸濁液、エリキシルおよび溶液のような経口液体調製物を形成するために使用可能であり、一方で、デンプン、糖、微晶質性セルロース、希釈剤、顆粒剤、潤滑油、結合剤、崩壊剤などのような担体を、粉末、カプセルおよび錠剤のような経口固体調製物を形成するために使用可能である。それらの投与の簡便さにより、錠剤およびカプセルが、好ましい経口投与ユニットであり、それによって固体薬学的担体が使用される。任意の、錠剤を、標準の水性または非水性技術によってコート可能である。

【0209】

本発明の組成物を含む錠剤を、任意に1つまたはそれ以上のアクセサリ成分またはアジュバントとともに、加圧または成形することによって調製可能である。加圧錠剤を、好適な機械の中で、任意に結合剤、潤滑油、不活性希釈剤、界面活性剤または崩壊剤を混合した、粉末または顆粒のようなフリーフロー形態中で、活性成分を加圧することによって調製可能である。成形した錠剤を、好適な機械の中で、不活性液体希釈剤にて湿らせた粉末化合物の混合物を成形することによって作製可能である。

【0210】

本発明の薬学的組成物は、活性成分として本発明の化合物（またはその薬学的に許容可能な塩）、薬学的に許容可能な担体、および任意に1つまたはそれ以上のさらなる治療薬剤またはアジュバントを含む。任意の所与の場合にもっとも好適な経路は、特定の宿主、および活性成分が投与されている状態の性質および重度に依存するけれども、即時組成物には、経口、直腸、局所および（皮下、筋肉内および静脈内を含む）非経口投与のために好適なものが含まれる。薬学的組成物は、ユニット投与量形態で都合よく存在し、薬学分野に周知の任意の方法によって調製可能である。

【0211】

非経口投与に対して好適な本発明の薬学的組成物は、水中の活性化合物の溶液または懸濁液として調製可能である。例えばヒドロキシプロピルセルロースのような好適な界面活性剤が含まれ得る。分散液をまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、および油中のそれらの混合液中に調製も可能である。さらに、保存剤を、微生物の有害な増殖を防止するために含めてよい。

【0212】

注射可能利用のために好適な本発明の薬学的組成物には、無菌水溶液または分散液が含まれる。さらに、組成物は、そのような無菌注射可能溶液または分散液の準備なしの調製のための無菌粉末の形態であり得る。すべての場合において、最終注射可能形態は、無菌でなければならず、簡単にシリンジに添加するために、効果的に流体でなければならない。薬学的組成物は、製造および保管の条件下で安定でなければならず、したがって、好ましくは、細菌および真菌のような微生物の共雑活性に対して防止されるべきである。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール

および液体ポリエチレングリコール)、植物油および好適なこれらの混合物を含む、溶媒または分散培地であり得る。

【0213】

本発明の薬学的組成物は、例えばエアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、散布剤、マウスウォッシュ、うがい薬などのような、局所利用のために好適な形態であり得る。さらに、組成物は、経皮デバイスでの使用に好適な形態であり得る。これらの処方、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、従来の処理方法を介して利用することによって調製可能である。例として、クリームまたは軟膏を、望む濃度を持つクリームまたは軟膏を産出するために、約5wt%～約10wt%の化合物と一緒に、親水性物質と水を混合することによって調製する。

10

【0214】

本発明の薬学的組成物は、担体が固体である、直腸投与のために好適な形態であり得る。混合物が、ユニット投与坐薬を形成することが好ましい。好適な担体には、ココアバター、および本技術分野で一般的に使用される他の物質が含まれる。坐薬は、まず組成物を、軟化または融解担体と混合し、続いて冷却して、鋳型中で成形することによって都合よく形成可能である。

【0215】

以上の担体成分に加えて、以上で記述した薬学的処方には、必要に応じて、希釈剤、緩衝液、香味料、結合剤、界面活性剤、増粘剤、潤滑剤、(抗酸化剤を含む)保存剤などのような、1つまたはそれ以上のさらなる担体成分を含み得る。さらに、他のアジュバントを、処方を意図するレシピエントの血液と等張とするために、含めることが可能である。本発明の化合物および/またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物をまた、粉末または液体濃縮形態中に調製可能である。

20

【0216】

筋成長に関する細胞機能の調節が要求される処置条件において、適切な投与レベルは一般的に、約0.01～500mg/kg患者体重/日であり、単一または多重投与量にて投与可能である。好ましくは、投与レベルは、約0.1～約250mg/kg/日、より好ましくは、0.5～100mg/kg/日である。好適な投与レベルは、約0.01～250mg/kg/日、約0.05～100mg/kg/日、または約0.1～50mg/kg/日である。この範囲内で、投与量は、0.05～0.5、0.5～5.0または5.0～50mg/kg/日である。経口投与のために、組成物は、処置されるべき患者の投与量の症状調節のために、1.0～1000ミリグラムの活性成分、とりわけ1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900および1000ミリグラムの活性成分を含む錠剤の形態で好ましく提供される。化合物は、1～4回/日、好ましくは1～2回/日のレジメで投与可能である。この投与レジメは、最適な治療応答を提供するように調節可能である。

30

【0217】

しかしながら、任意の特定の患者に対する特定の投与レベルが、種々の要素に依存することが理解される。そのような要素には、患者の年齢、体重、一般的な健康、性別および食事が含まれる。他の因子には、投与時間および経路、排出速度、薬物の組み合わせ、治療を行っている特定の疾患の型と重度が含まれる。

40

【0218】

本発明はさらに、1つまたはそれ以上の開示された化合物、産物または薬学的に許容可能な担体または希釈剤との組み合わせを含む、哺乳動物(例えばヒト)での筋成長に関連する細胞活性を調節する(例えば、筋不全または萎縮に関連した1つまたはそれ以上の疾病の処置)ための医薬品の製造の方法を指向する。したがって、1つの態様において、本発明は、少なくとも1つの開示された化合物または少なくとも1つの開示された産物を、薬学的に許容可能な担体または希釈剤と混合することを含む、医薬品の製造のための方法に関する。

50

【 0 2 1 9 】

開示された薬学的組成物はさらに、上述した病理学的状態の処置にて通常適用される、他の治療的に活性な化合物を含み得る。

【 0 2 2 0 】

開示された組成物は、開示された化合物から調製可能であることが理解される。開示された組成物が、開示された利用の方法にて使用可能であることも理解される。

【 0 2 2 1 】

E . 化合物および組成物を利用する方法

1 . 筋萎縮

筋萎縮は、筋肉の量の減少として定義され、筋肉の部分的または完全な消費であり得る。筋萎縮の場合、力を発揮する能力は量に関連するので、筋肉の弱化を導く。筋萎縮は、種々の一般的な疾患の併存疾病であり、これらの疾患状況での「悪疫質」を持つ患者の予後が悪い。

10

【 0 2 2 2 】

筋萎縮はまた、栄養失調、加齢、（自発的および無意識の絶対安静、（多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、重症ニューロパシー、脊髄損傷または末梢神経損傷のような）神経系疾病、四肢または関節に対する損傷、キャストイング、他の四肢固定の手術後形態または宇宙飛行のような）筋肉不使用、（がん、鬱血性心不全、慢性肺疾病、慢性腎不全、慢性肝疾病、糖尿病、グルココルチコイド過剰分泌およびH I V / A I D Sまたは結核のような慢性感染症のような）慢性疾患、やけど、敗血症、機械的通気を必要とする他の疾病、（グルココルチコイド誘導ミオパシーおよびスタチン誘導ミオパシーのような）薬物誘導筋疾患、（筋ジストロフィーおよび筋硬直性ジストロフィーのような）まず骨格筋に影響を与える遺伝疾患、（多発性筋炎および皮膚筋炎のような）骨格筋に影響を与える自己免疫疾患によって引き起こされる骨格筋欠損または弱化でもあり得る。

20

【 0 2 2 3 】

栄養失調、（自発的および無意識の絶対安静、（多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、重症ニューロパシー、脊髄損傷または末梢神経損傷を含む）神経系疾病、整形外科的損傷、キャストイングおよび他の四肢固定の手術後形態に続発する）筋肉不使用、（がん、鬱血性心不全、慢性肺疾病、慢性腎不全、慢性肝疾病、糖尿病、クッシング症候群およびH I V / A I D Sまたは結核のような慢性感染症を含む）慢性疾患、やけど、敗血症、機械的通気を必要とする他の疾病、（グルココルチコイド誘導ミオパシーおよびスタチン誘導ミオパシーのような）薬物誘導筋疾患、（筋ジストロフィーおよび筋硬直性ジストロフィーのような）まず骨格筋に影響を与える遺伝疾患、（多発性筋炎および皮膚筋炎のような）骨格筋に影響を与える自己免疫疾患、宇宙飛行、および加齢を含む、筋萎縮を引き起こす多くの疾患および状態が存在する。

30

【 0 2 2 4 】

筋萎縮は、タンパク質合成とタンパク質分解の間の正常のバランスにおける変化によって発生する。萎縮の間、タンパク質合成経路のダウンレギュレーションと、タンパク質分解経路の活性化が存在する。萎縮を受けている筋肉にて見られる多くの筋肉欠損に関与するとみられる特定のタンパク質分解経路は、A T P - 依存、ユビキチン/プロテアソーム経路である。本システムにおいて、特定のタンパク質が、基質タンパク質上へ、ユビキチンと呼ばれる小さなペプチドの少なくとも4つのコピーのライゲーションによる破壊に対して標的化される。基質がしたがって、「ポリ-ユビキチン化」される場合、プロテアソームによる破壊に対して標的化される。ユビキチン/プロテアソーム経路における特定の酵素が、ユビキチン化を、いくつかのタンパク質を指向するように許容するが、他にはせず、特に、「E 3 ユビキチンリガーゼ」に標的化タンパク質を連結することによって得られる。各E 3 ユビキチンリガーゼが、特定の一組の基質に結合し、それらのユビキチン化を引き起こす。例えば、骨格筋において、E 3 ユビキチンリガーゼアトロジン - 1 およびM u R F 1 が、タンパク質分解と筋萎縮において重要な役割を果たすことが公知である。

40

【 0 2 2 5 】

50

筋萎縮は、筋肥大を誘導するシグナル伝達経路、または筋肉サイズの増加によって対抗可能である。したがって、運動が、筋肉量の増加を誘導する1つの方向が、反対の効果を持つ経路をダウンレギュレートするものである。筋萎縮に対する1つの重要なリハビリテーションツールには、下半身不随患者のリハビリテーションにてその成功が制限されてきた、筋肉を刺激するための、機能的電気刺激の利用が含まれる。

【0226】

ウルソル酸またはウルソル酸誘導体を、疾患関連および加齢関連筋萎縮のための治療として使用可能である。単独治療として、またはミオスタチン阻害 (Zhou, X., et al. (2010) Cell 142 (4): 531-543) のような、考慮されてきた他の戦略との組み合わせで有用であり得る。脂肪症、空腹時血糖および血症脂質レベルを減少させるその能力を考えると、ウルソル酸またはウルソル酸誘導体をまた、肥満、代謝性疾患および2型糖尿病に対する治療としても使用可能である。

10

【0227】

開示された化合物を、単独試薬として、または1つまたはそれ以上の薬物との組み合わせで、一緒に薬物の組み合わせが、いずれかの薬物のみよりもより安全で、より効果的であり、式Iの化合物または他の薬物が有用である、上記疾患、疾病および状態の処置、予防、制御、緩和またはリスクの減少において使用可能である。他の薬物(類)を、開示された薬物と同時に、または連続して、一般に使用される経路によって、そして量で投与可能である。開示された化合物が、1つまたはそれ以上の他の薬物と一緒に使用される場合、そのような薬物と開示化合物が含まれるユニット用量形態での薬学的組成物が好ましい。しかしながら、組み合わせ治療はまた、重なり合ったスケジュールにて投与可能である。1つまたはそれ以上の活性成分と、開示された化合物の組み合わせが、単独試薬としていずれかよりも、より効果的であることも想定される。

20

【0228】

(非経口注射による、または経口消費による)ウルソル酸の全身投与を、四肢および隔膜の筋肉を含む、すべての筋肉における筋肉成長を促進し、筋萎縮を減少させるために使用可能である。(局所経路または局在注射による)ウルソル酸の局所投与を、続いて局所の傷害または手術を必要とし得るように、局所筋肉増殖を促進するために使用可能である。

【0229】

1つの態様において、対象化合物を、インスリン、インスリン類似体、インスリン様増殖因子1、メタホルミン、チアゾラジンジオン類、スルホニルウレア類、メグリチニド類、レプチン、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、チロシン-タンパク質ホスファターゼ非1型受容体 (PTPN1a, k, a, PTP1B) 阻害剤、ミオスタチンシグナル伝達阻害剤、クレンプテロール、およびテストステロンおよび5-デヒドロエピアンドロステロンを含むアンドロゲンを含む、インスリンシグナル伝達、IGF1シグナル伝達および/または筋肉増殖を刺激する薬剤と併用可能である。誘導体は、ウルソル酸、UA0713、または他の五員環トリテルペン酸であり得る。ウルソル酸、その誘導体または塩を、経口、筋肉内、静脈内または経動脈で投与可能である。ウルソル酸、その誘導体または塩は、本質的に純粋であり得る。ウルソル酸、その誘導体または塩を、約10mg/日~10g/日で投与可能である。

30

40

【0230】

他の態様において、対象化合物を、インスリン、インスリン類似体、インスリン様増殖因子1、メタホルミン、チアゾラジンジオン類、スルホニルウレア類、メグリチニド類、レプチン、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、チロシン-タンパク質ホスファターゼ非1型受容体 (PTPN1a, k, a, PTP1B) 阻害剤、ミオスタチンシグナル伝達阻害剤、クレンプテロール、およびテストステロンおよび5-デヒドロエピアンドロステロンを含むアンドロゲンを含む、インスリンシグナル伝達、IGF1シグナル伝達および/または筋肉増殖を刺激する薬剤との組み合わせで投与可能である。誘導体は、ウルソル酸、UA0713、または他の五員環トリテルペ

50

ン酸であり得る。ウルソル酸、その誘導体または塩を、経口、筋肉内、静脈内または経動脈で投与可能である。ウルソル酸、その誘導体または塩は、本質的に純粋であり得る。ウルソル酸、その誘導体または塩を、約 10 mg / 日 ~ 10 g / 日で投与可能である。

【0231】

本発明の薬学的組成物および方法はさらに、上記病理学的状態の処置において通常適用される、本明細書で述べた他の治療的に活性な化合物をさらに含み得る。

【0232】

2. 処置方法

本明細書で開示された化合物は、種々の筋肉疾病を処置する、予防する、緩和する、リスクを制御するまたは減少させるために有用である。そのような筋肉疾病の例には、栄養失調、筋肉不使用（自発的および無意識の絶対安静に続発する）、（多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、重症ニューロパシー、脊髄損傷または末梢神経損傷を含む）神経系疾病、整形外科的損傷、キャストリングおよび他の四肢固定の手術後形態、（がん、鬱血性心不全、慢性肺疾病、慢性腎不全、慢性肝疾病、糖尿病、クッシング症候群および HIV / AIDS または結核のような慢性感染症を含む）慢性疾患、やけど、敗血症、機械的通気を必要とする他の疾病、（グルココルチコイド誘導ミオパシーおよびスタチン誘導ミオパシーのような）薬物誘導筋疾患、（筋ジストロフィーおよび筋硬直性ジストロフィーのような）まず骨格筋に影響を与える遺伝疾患、（多発性筋炎および皮膚筋炎のような）骨格筋に影響を与える自己免疫疾患、宇宙飛行、または加齢関連サルコペニアに続発する骨格筋萎縮が含まれるが、これらの限定はされない。

【0233】

したがって、対象に、少なくとも 1 つの開示された化合物、少なくとも 1 つの開示された薬学的組成物、および / または少なくとも 1 つの開示された産物を、対象中の疾病を処置するために効果的な投与量および量で投与すること、を含む筋萎縮を処置すること、または予防することのための方法が提供される。

【0234】

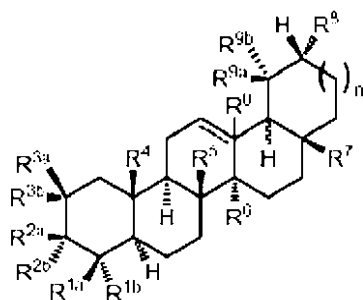
また、対象に、少なくとも 1 つの開示された化合物、少なくとも 1 つの開示された薬学的組成物、および / または少なくとも 1 つの開示された産物を、対象中の疾病を処置するために効果的な投与量および量で投与すること、を含む筋肉量を増加させるための方法も提供される。

【0235】

a. 筋萎縮の予防または処置

1 つの態様において、本発明は、動物における筋萎縮を予防する、または処置するための方法に関し、動物中の筋萎縮を予防するまたは処置するために効果的な量で、式

【化 55】

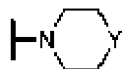


の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物または多型体を動物に投与することを含む方法に関し、

式中それぞれ - - - は任意の共有結合であり、 R^0 は任意に存在し、 n は 0 または 1 であり、 R^0 は存在する場合、水素であり、 R^{1a} は C 1 ~ C 6 アルキルおよび - C (O) Z R^{10} から選択され、そこで R^{1b} は C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、または R^{1a} および R^{1b} は、共有結合しており、中間炭素とともに、任意に置換された C 3 ~ C 5 シクロアルキ

ルまたは任意に置換された C 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、 R^{2a} および R^{2b} の 1 つは -OR¹¹であり、他は水素であり、または R^{2a} および R^{2b} は一緒に=Oを含み、各 R^{3a} および R^{3b} は、 R^{3a} および R^{3b} が同時にヒドロキシルではないという条件で、独立して、水素、ヒドロキシル、C 1 ~ C 6 アルキルおよびC 1 ~ C 6 アルコキシルから選択され、または R^{3a} および R^{3b} は、任意に共有結合し、中間炭素と一緒に任意に置換された C 3 ~ C 5 シクロアルキルまたはC 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、各 R^4 、 R^5 および R^6 は独立してC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、 R^7 は、C 1 ~ C 6 アルキル、-CH₂OR¹²および-C(O)ZR¹²から選択され、 R^8 は水素およびC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各 R^{9a} および R^{9b} は、 R^{9a} と R^{9b} が同時に水素ではないという条件で、独立して水素およびC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、または R^{9a} および R^{9b} は、共有結合して
10
おり、中間炭素とともに一緒に任意に置換された C 3 ~ C 5 シクロアルキルまたはC 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、 R^{10} は水素およびC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各 R^{11} は、水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 5 ヘテロアルキル、C 3 ~ C 6 シクロアルキル、C 4 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび-C(O)R¹⁴から選択され、許されるならば R^{11} は、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された 0 ~ 2 個の基によって置換され、 R^{12} は、水素および 1 ~ 20 の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され、Z は -O- および -NR¹³- から選択され、 R^{13} は、水素およびC 1 ~ C 4 アルキルから選択され、またはZはNであり、 R^{12} および R^{13} は共有結合し
20
、-NR¹²R¹³は式

【化 5 6】



の部分を含み、Y は -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-NCH₃- から選択され、 R^{14} はC 1 ~ C 6 アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された
30
0 ~ 2 個の基によって置換され、前記量が、化合物がウルソル酸、ベータ - ポスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸またはUA0713である場合に、約 1000 mg / 日より多い。

【0 2 3 6】

さらなる態様において、投与される化合物は、開示された化合物、または化合物を作製する開示された方法の産物である。

【0 2 3 7】

さらなる態様において、動物は哺乳動物である。またさらなる態様において、哺乳動物は霊長類である。またさらなる態様において、哺乳動物はヒトである。またさらなる態様において、ヒトは患者である。
40

【0 2 3 8】

さらなる態様において、動物は家畜化された動物である。またさらなる態様において、家畜化された動物は、家畜化された魚、家畜化された甲殻類、家畜化された軟体動物である。またさらなる態様において、家畜化された動物は家禽である。またさらなる態様において、家禽は、ニワトリ、シチメンチョウ、カモおよびガチョウから選択される。またさらなる態様において、家畜化された動物は家畜である。またさらなる態様において、家畜動物は、ブタ、ウシ、ウマ、ヤギ、バイソンおよびヒツジより選択される。

【0 2 3 9】

さらなる態様において、効果的な量は、治療的に効果的な量である。またさらなる態様において、効果的な量は、予防的に効果的な量である。またさらなる態様において、筋萎
50

縮が、化合物の投与によって予防される。またさらなる態様において、筋萎縮が、化合物の投与によって処置される。またさらなる態様において、方法にはさらに、筋萎縮の処置が必要な動物を同定する段階が含まれる。またさらなる態様において、方法にはさらに、筋萎縮の予防を必要とする哺乳動物を同定する段階が含まれる。またさらなる態様において、哺乳動物は、投与段階の前に、筋萎縮の処置を必要とすると診断される。

【0240】

さらなる態様において、化合物は、ウルソル酸、ベータ - ポスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸またはUA0713ではない。またさらなる態様において、化合物は、ウルソル酸、ベータ - ポスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸またはUA0713である。またさらなる態様において、化合物は、食品として投与されない。

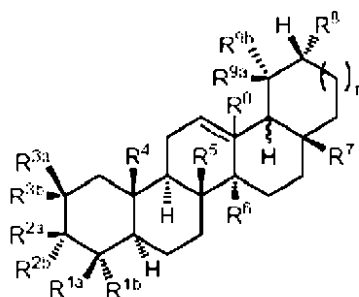
10

【0241】

b. 筋肉量および/または強度の増加

1つの態様において、本発明は、動物における筋肉量および/または筋肉強度を増加させるための方法に関し、動物中の筋萎縮を予防するまたは処置するために効果的な量で、

【化57】



20

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物または多型体を動物に投与することを含む方法に関し、

式中それぞれ - - - は任意の共有結合であり、 R^0 は任意に存在し、 n は0または1であり、 R^0 は存在する場合、水素であり、 R^{1a} はC1～C6アルキルおよび - C(O)Z R^{10} から選択され、そこで R^{1b} はC1～C6アルキルから選択され、または R^{1a} および R^{1b} は、共有結合しており、中間炭素とともに、任意に置換されたC3～C5シクロアルキルまたは任意に置換されたC2～C5ヘテロシクロアルキルを含み、 R^{2a} および R^{2b} の1つは - OR¹¹であり、他は水素であり、または R^{2a} および R^{2b} は一緒に = Oを含み、各 R^{3a} および R^{3b} は、 R^{3a} および R^{3b} が同時にヒドロキシルではないという条件で、独立して、水素、ヒドロキシル、C1～C6アルキルおよびC1～C6アルコキシから選択され、または R^{3a} および R^{3b} は、共有結合し、中間炭素と一緒に任意に置換されたC3～C5シクロアルキルまたはC2～C5ヘテロシクロアルキルを含み、各 R^4 、 R^5 および R^6 は独立してC1～C6アルキルから選択され、 R^7 は、C1～C6アルキル、 - CH₂OR¹²および - C(O)ZR¹²から選択され、 R^8 は水素およびC1～C6アルキルから選択され、各 R^{9a} および R^{9b} は、 R^{9a} と R^{9b} が同時に水素ではないという条件で、独立して水素およびC1～C6アルキルから選択され、または R^{9a} および R^{9b} は、共有結合しており、中間炭素とともに一緒にC3～C5シクロアルキルまたはC2～C5ヘテロシクロアルキルを含み、 R^{10} は水素およびC1～C6アルキルから選択され、 R^{11} は、水素、C1～C6アルキル、C1～C5ヘテロアルキル、C3～C6シクロアルキル、C4～C6ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび - C(O)R¹⁴から選択され、許されるならば R^{11} は、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0～2個の基によって置換され、 R^{12} は、水素および1～20の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され、Z

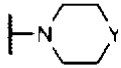
30

40

50

は - O - および - N R¹³ - から選択され、R¹³は、水素および C 1 ~ C 4 アルキルから選択され、または Z は N であり、R¹²および R¹³は共有結合し、- N R¹² R¹³は式

【化 5 8】



の部分を含み、Y は - O - 、 - S - 、 - S O - 、 - S O₂ - 、 - N H - 、 - N C H₃ - から選択され、R¹⁴は C 1 ~ C 6 アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された 0 ~ 2 個の基によって置換され、前記量が、化合物がウルソル酸、ベータ - ポスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸または U A 0 7 1 3 である場合に、約 1 0 0 0 m g / 日より多い。さらなる実施態様において、投与される化合物は、開示された化合物または化合物を作製する開示された方法の産物である。

10

【0 2 4 2】

さらなる態様において、投与される化合物は、開示された化合物、または化合物を作製する開示された方法の産物である。

【0 2 4 3】

さらなる態様において、動物は哺乳動物である。またさらなる態様において、哺乳動物は霊長類である。またさらなる態様において、哺乳動物はヒトである。またさらなる態様において、ヒトは患者である。

20

【0 2 4 4】

さらなる態様において、動物は家畜化された動物である。またさらなる態様において、家畜化された動物は、家畜化された魚、家畜化された甲殻類、家畜化された軟体動物である。またさらなる態様において、家畜化された動物は家禽である。またさらなる態様において、家禽は、ニワトリ、シチメンチョウ、カモおよびガチョウから選択される。またさらなる態様において、家畜化された動物は家畜である。またさらなる態様において、家畜動物は、ブタ、ウシ、ウマ、ヤギ、バイソンおよびヒツジより選択される。

【0 2 4 5】

さらなる態様において、効果的な量は、治療的に効果的な量である。またさらなる態様において、効果的な量は、予防的に効果的な量である。またさらなる態様において、筋萎縮が、化合物の投与によって予防される。またさらなる態様において、筋萎縮が、化合物の投与によって処置される。またさらなる態様において、方法にはさらに、筋萎縮の処置が必要な動物を同定する段階が含まれる。またさらなる態様において、方法にはさらに、筋萎縮の予防を必要とする哺乳動物を同定する段階が含まれる。またさらなる態様において、哺乳動物は、投与段階の前に、筋萎縮の処置を必要とすると診断される。

30

【0 2 4 6】

さらなる態様において、化合物は、ウルソル酸、ベータ - ポスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸または U A 0 7 1 3 ではない。またさらなる態様において、化合物は、ウルソル酸、ベータ - ポスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸または U A 0 7 1 3 である。またさらなる態様において、化合物は、食品として投与されない。

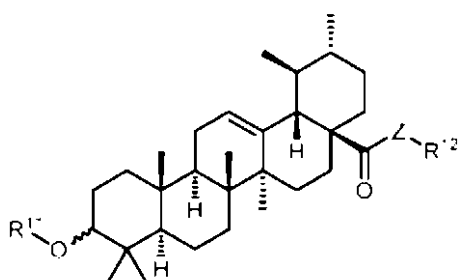
40

【0 2 4 7】

c . 筋肉形成の増強

1 つの態様において、本発明は、動物における筋肉形成を増強する方法に関し、哺乳動物中の筋肉形成を増強するために効果的な、少なくとも約 2 0 0 m g / k g の量で、式

【化 5 9】



10

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物または多型体を哺乳動物に投与することを含む方法に関し、

式中 R^{11} は、水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 5 ヘテロアルキル、C 3 ~ C 6 シクロアルキル、C 4 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび - C (O) R^{14} から選択され、許されるならば R^{11} は、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロボキシルおよびブトキシルから選択された 0 ~ 2 個の基によって置換され、 R^{12} は、水素および 1 ~ 20 の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され、Z は - O - および - N R^{13} - から選択され、 R^{13} は、水素および C 1 ~ C 4 アルキルから選択され、または R^{12} および R^{13} は存在する場合共有結合し、- N R^{12} R^{13} は式

20

【化 6 0】



の部分を含み、X は O、S、SO、SO₂、NH、および NCH₃ から選択され、 R^{14} は C 1 ~ C 6 アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロボキシルおよびブトキシルから選択された 0 ~ 2 個の基によって置換される。

30

【0 2 4 8】

さらなる態様において、投与される化合物は、開示された化合物、または化合物を作製する開示された方法の産物である。

【0 2 4 9】

さらなる態様において、哺乳動物はヒトである。またさらなる態様において、ヒトは患者である。またさらなる態様において、化合物の投与は、哺乳動物における筋萎縮を予防する。またさらなる態様において、化合物の投与は、哺乳動物における筋萎縮を処置する。またさらなる態様において、化合物の投与は、哺乳動物における筋肉量を増加させる。またさらなる態様において、化合物の投与は、哺乳動物における筋肉強度を増加させる。

40

【0 2 5 0】

さらなる態様において、効果的な量は、治療的に効果的な量である。またさらなる態様において、効果的な量は、治療的に効果的な量である。またさらなる態様において、効果的な量は、予防的に効果的な量である。またさらなる態様において、筋疾患が、化合物の投与によって予防される。またさらなる態様において、方法にはさらに、筋萎縮の処置が必要な動物を同定する段階が含まれる。またさらなる態様において、方法にはさらに、筋萎縮の予防を必要とする哺乳動物を同定する段階が含まれる。またさらなる態様において、哺乳動物は、投与段階の前に、筋萎縮の処置を必要とすると診断される。

【0 2 5 1】

さらなる態様において、動物は家畜化された動物である。またさらなる態様において、

50

家畜化された動物は家畜である。またさらなる態様において、家畜動物は、ブタ、ウシ、ウマ、ヤギ、パイソンおよびヒツジより選択される。

【0252】

さらなる態様において、化合物はウルソル酸ではない。またさらなる態様において、化合物はウルソル酸である。さらなる態様において、化合物は、ウルソル酸、ベータ - ポスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸またはU A 0 7 1 3ではない。またさらなる態様において、化合物は、ウルソル酸、ベータ - ポスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸またはU A 0 7 1 3である。またさらなる態様において、化合物は、食品として投与されない。

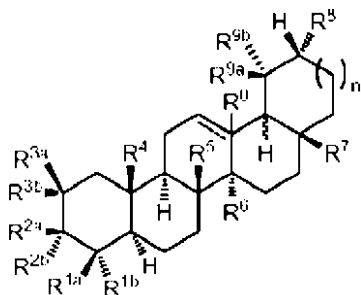
【0253】

3. *in vitro*での組織増殖の増強

10

1つの態様において、本発明は、*in vitro*にて組織増殖を増強する方法に関し、組織の増殖を増強するために効果的な量で、式

【化61】



20

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物または多型体を組織に投与することを含む方法に関し、

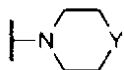
式中それぞれ - - - は任意の共有結合であり、 R^0 は任意に存在し、 n は0または1であり、 R^0 は存在する場合、水素であり、 R^{1a} はC 1 ~ C 6 アルキルおよび - C (O) Z R^{10} から選択され、そこで R^{1b} はC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、または R^{1a} および R^{1b} は、共有結合しており、中間炭素とともに、任意に置換されたC 3 ~ C 5 シクロアルキルまたは任意に置換されたC 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、 R^{2a} および R^{2b} の1つは - O R^{11} であり、他は水素であり、または R^{2a} および R^{2b} は一緒に = O を含み、各 R^{3a} および R^{3b} は、 R^{3a} および R^{3b} が同時にヒドロキシルではないという条件で、独立して、水素、ヒドロキシル、C 1 ~ C 6 アルキルおよびC 1 ~ C 6 アルコキシから選択され、または R^{3a} および R^{3b} は、共有結合し、中間炭素と一緒に任意に置換されたC 3 ~ C 5 シクロアルキルまたはC 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、各 R^4 、 R^5 および R^6 は独立してC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、 R^7 は、C 1 ~ C 6 アルキル、- C H₂ O R^{12} および - C (O) Z R^{12} から選択され、 R^8 は水素およびC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各 R^{9a} および R^{9b} は、 R^{9a} と R^{9b} が同時に水素ではないという条件で、独立して水素およびC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、または R^{9a} および R^{9b} は、共有結合しており、中間炭素とともに一緒に任意に置換されたC 3 ~ C 5 シクロアルキルまたはC 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、 R^{10} は水素およびC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各 R^{11} は、水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 5 ヘテロアルキル、C 3 ~ C 6 シクロアルキル、C 4 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび - C (O) R^{14} から選択され、許されるならば R^{11} は、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された0 ~ 2個の基によって置換され、 R^{12} は、水素および1 ~ 20の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され、Zは - O - および - N R^{13} - から選択され、 R^{13} は、水素およびC 1 ~ C 4 アルキルから選択され、またはZはNであり、 R^{12} および R^{13} は共有結合し、- N R^{12} R^{13} は式

30

40

50

【化 6 2】



の部分を含み、Yは - O - 、 - S - 、 - SO - 、 - SO₂ - 、 - NH - 、 - NCH₃ - から選択され、R¹⁴はC 1 ~ C 6 アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロボキシルおよびブトキシルから選択された0 ~ 2 個の基によって置換される。

10

【0 2 5 4】

さらなる態様において、投与される化合物は、開示された化合物、または化合物を作製する開示された方法の産物である。

【0 2 5 5】

さらなる態様において、組織には動物細胞が含まれる。またさらなる態様において、動物細胞は筋肉細胞である。またさらなる態様において、筋肉細胞は、筋衛星細胞である。またさらなる態様において、筋衛星細胞は、足場上で増殖する。

【0 2 5 6】

4 . 医薬品の製造

1 つの態様において、本発明は、治療的に効果的な量の開示された化合物、または開示された方法の産物を、薬学的に許容可能な担体または希釈剤と混合することを含む、哺乳動物中の筋萎縮を阻害するため、および筋肉量を増加させるための、医薬品の製造のための方法に関する。

20

【0 2 5 7】

さらなる態様において、医薬品は、筋肉増殖を調節する。またさらなる態様において、医薬品は、筋萎縮を阻害する。またさらなる態様において、医薬品は筋肉量を増加させる。またさらなる態様において、医薬品は、骨格筋肥大を誘導する。

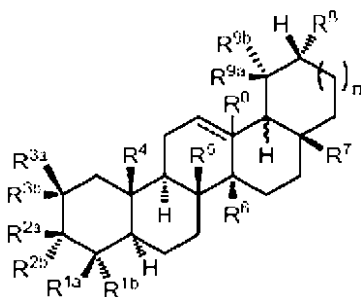
【0 2 5 8】

5 . 性能増強利用のための試験方法

1 つの態様において、本発明は、動物におけるウルソル酸類似体の利用を増強する性能のための試験の方法に関し、超生理学的量の化合物が試験試料中に存在するかどうかを決定するために、(a) 動物より生物学的試験試料を得ること、および(b) 式

30

【化 6 3】



40

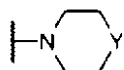
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物または多型体の量を測定することを含む方法に関し、

式中それぞれ - - - は任意の共有結合であり、R⁰は任意に存在し、nは0または1であり、R⁰は存在する場合、水素であり、R^{1a}はC 1 ~ C 6 アルキルおよび - C (O) Z R¹⁰から選択され、そこでR^{1b}はC 1 ~ C 6 アルキルから選択され、またはR^{1a}およびR^{1b}は、任意に共有結合しており、中間炭素とともに、任意に置換されたC 3 ~ C 5 シクロ

50

アルキルまたは任意に置換された C 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、 R^{2a} および R^{2b} の 1 つは - O R^{11} であり、他は水素であり、または R^{2a} および R^{2b} は一緒に = O を含み、各 R^{3a} および R^{3b} は、 R^{3a} および R^{3b} が同時にヒドロキシルではないという条件で、独立して、水素、ヒドロキシル、C 1 ~ C 6 アルキルおよび C 1 ~ C 6 アルコキシから選択され、または R^{3a} および R^{3b} は、共有結合し、中間炭素と一緒に任意に置換された C 3 ~ C 5 シクロアルキルまたは C 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、各 R^4 、 R^5 および R^6 は独立して C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、 R^7 は、C 1 ~ C 6 アルキル、- CH₂O R^{12} および - C (O) Z R^{12} から選択され、 R^8 は水素および C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各 R^{9a} および R^{9b} は、 R^{9a} と R^{9b} が同時に水素ではないという条件で、独立して水素および C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、または R^{9a} および R^{9b} は、共有結合してあり、中間炭素とともに一緒に任意に置換された C 3 ~ C 5 シクロアルキルまたは C 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、 R^{10} は水素および C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各 R^{11} は、水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 5 ヘテロアルキル、C 3 ~ C 6 シクロアルキル、C 4 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび - C (O) R^{14} から選択され、許されるならば R^{11} は、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された 0 ~ 2 個の基によって置換され、 R^{12} は、水素および 1 ~ 20 の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され、Z は - O - および - N R^{13} - から選択され、 R^{13} は、水素および C 1 ~ C 4 アルキルから選択され、または Z は N であり、 R^{12} および R^{13} は共有結合し、
- N R^{12} R^{13} は式

【化 6 4】



の部分を含み、Y は - O - 、 - S - 、 - SO - 、 - SO₂ - 、 - NH - 、 - NCH₃ - から選択され、 R^{14} は C 1 ~ C 6 アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロポキシルおよびブトキシルから選択された 0 ~ 2 個の基によって置換され、生物学的試験試料中の超生理学的量の化合物が、化合物の利用を増強する性能の示唆である。

【0259】

さらなる態様において、超生理学的量は、約 1000 mg / 日のレベルでの投与からのピーク濃度よりも大きい。またさらなる態様において、超生理学的量は、200 mg / 日より大きなレベルでの化合物の投与からの結果である量である。またさらなる態様において、超生理学的量は、200 mg / 日より大きなレベルでの化合物の投与からの結果である量である。またさらなる態様において、生物学的試験試料は、化合物の投与後約 12 時間 ~ 約 96 時間で得られる。

【0260】

さらなる態様において、動物は哺乳動物である。またさらなる態様において、動物は家畜化された動物である。またさらなる態様において、哺乳動物はヒトである。

【0261】

さらなる態様において、生物学的試料は血液、尿、唾液、毛、筋肉、皮膚、脂肪または息である。

【0262】

6. 化合物の利用

1 つの態様において、本発明は、哺乳動物における筋肉量を増加させるための化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物または多型体の利用に関し、化合物は、式

10

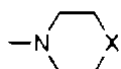
20

30

40

50

【化 6 6】



さらなる態様において、利用は哺乳動物の処置である。またさらなる態様において、哺乳動物はヒトである。またさらなる態様において、ヒトは患者である。またさらなる態様において、利用は、筋萎縮を予防するための、哺乳動物への化合物の投与である。またさ

らなる態様において、利用は、哺乳動物における筋肉強度を増加させるための化合物の投与である。またさらなる態様において、哺乳動物は家畜化された動物である。またさらなる態様において、家畜化された動物は家畜である。またさらなる態様において、家畜動物は、ブタ、ウシ、ウマ、ヤギ、バイソンおよびヒツジより選択される。

【0264】

さらなる態様において、利用は効果的な量での化合物の投与である。さらなる態様において、効果的な量は、治療的に効果的な量である。またさらなる態様において、効果的な量は、予防的に効果的な量である。またさらなる態様において、使用の前に筋萎縮の処置が必要な哺乳動物を同定する。またさらなる態様において、使用の前に筋萎縮の予防が必要な哺乳動物を同定する。またさらなる態様において、哺乳動物は、投与段階の前に、筋萎縮の処置を必要とすると診断される。

10

【0265】

さらなる態様において、化合物はウルソル酸ではない。またさらなる態様において、化合物はウルソル酸である。さらなる態様において、化合物は、ウルソル酸、ベータ - ポスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸またはUA0713ではない。またさらなる態様において、化合物は、ウルソル酸、ベータ - ポスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸またはUA0713である。またさらなる態様において、化合物は、食品として投与されない。またさらなる態様において、化合物がウルソル酸、ベータ - ポスウェル酸、コロソル酸、ベツリン酸またはUA0713である場合に、化合物は、約1000mg/日より多い量で利用される。

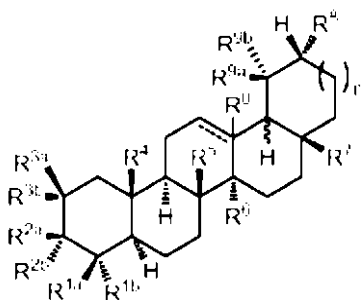
20

【0266】

7. キット

1つの実施形態において、本発明は、式

【化67】



30

によって表される構造を持つ少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物または多型体と、1つまたはそれ以上の、(a)タンパク質サプリメント、(b)同化剤、(c)異化剤、(d)栄養補助食品、(e)少なくとも1つの、筋肉消費に関連した疾病を処置することが公知の薬剤、(f)コリン活性に関連した疾病を処置するための指示、または(g)筋肉量および/または筋肉強度を増加させるための化合物の利用のための指示を含むキットに関し、

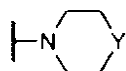
40

式中それぞれ - - - は任意の共有結合であり、R⁰は任意に存在し、nは0または1であり、R⁰は存在する場合、水素であり、R^{1a}はC1～C6アルキルおよび-C(O)Z R¹⁰から選択され、そこでR^{1a}はC1～C6アルキルから選択され、またはR^{1a}およびR^{1b}は、共有結合しており、中間炭素とともに、任意に置換されたC3～C5シクロアルキルまたは任意に置換されたC2～C5ヘテロシクロアルキルを含み、R^{2a}およびR^{2b}は、少なくとも1つのR^{1a}およびR^{2b}が-OR¹¹であるという条件で、独立して水素および-OR¹¹から選択され、またはR^{2a}およびR^{2b}は一緒に=Oを含み、各R^{3a}およびR^{3b}は、R^{3a}およびR^{3b}が同時にヒドロキシルではないという条件で、独立して、水素、ヒドロキシル、C1～C6アルキルおよびC1～C6アルコキシルから選択され、またはR^{3a}およびR^{3b}は、共有結合し、中間炭素と一緒に任意に置換されたC3～C5シクロアルキルま

50

たは任意に置換された C 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、各 R⁴、R⁵および R⁶は独立して C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、R⁷は、C 1 ~ C 6 アルキル、-CH₂OR¹² および -C(O)ZR¹² から選択され、R⁸は水素および C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各 R^{9a}および R^{9b}は、R^{9a}と R^{9b}が同時に水素ではないという条件で、独立して水素および C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、または R^{9a}および R^{9b}は、共有結合しており、中間炭素とともに一緒に任意に置換された C 3 ~ C 5 シクロアルキルまたは任意に置換された C 2 ~ C 5 ヘテロシクロアルキルを含み、R¹⁰は水素および C 1 ~ C 6 アルキルから選択され、各 R¹¹は独立して、水素、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 5 ヘテロアルキル、C 3 ~ C 6 シクロアルキル、C 4 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよび -C(O)R¹⁴ から選択され、許されるならば R¹¹は、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロボキシルおよびブトキシルから選択された 0 ~ 2 個の基によって置換され、R¹²は、水素および 1 ~ 20 の炭素を持つ任意に置換された有機残基から選択され、Z は -O- および -NR¹³- から選択され、R¹³は、水素および C 1 ~ C 4 アルキルから選択され、または Z は N であり、R¹²および R¹³は共有結合し、-NR¹²R¹³は式

【化 6 8】



の部分を含み、Y は -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-NCH₃- から選択され、R¹⁴は C 1 ~ C 6 アルキルであり、シアノ、アシル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシル、アセトキシル、メトキシル、エトキシル、プロボキシルおよびブトキシルから選択された 0 ~ 2 個の基によって置換される。

【0 2 6 7】

さらなる態様において、キットは、開示された化合物または開示された方法の産物を含む。

【0 2 6 8】

さらなる態様において、少なくとも 1 つの化合物および少なくとも 1 つの薬剤を、共処方する。さらなる態様において、少なくとも 1 つの化合物および少なくとも 1 つの薬剤と一緒にパッケージする。

【0 2 6 9】

キットにはまた、他の構成要素と一緒にパッケージされる、共処方される、および / または一緒に伝達される化合物および / または産物を含むことができる。例えば、薬物製造業者、薬物再販売業者、医師、調合店、または薬剤師が、開示された化合物および / または産物、および患者への伝達のための他の構成要素を含むキットを提供可能である。

【0 2 7 0】

開示されたキットを、開示された作製方法、開示された利用方法および / または開示された組成物に関連して使用可能であることが企図される。

【0 2 7 1】

8 . 非医用利用

ネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラットおよびマウスのような実験動物中の、筋肥大の調節物、または筋萎縮関連活性の阻害剤の効果の評価のために、*in vitro* および *in vivo* 試験システムの開発と標準化における薬理学的ツールとして、筋肉量を増加させるおよび / または筋肥大を阻害する新規治療薬剤の探索の一部として、開示された化合物および産物の利用も提供される。

【0 2 7 2】

F . 実験

以下の実施例は、本明細書で請求される化合物、組成物、記事、デバイスおよび/または方法がどのように作製され、評価されるか、の完全な開示および記述を当業者に提供するために提出され、本発明者等が、なにを発明者等の発明と見なしているかの範囲を制限する意図はない。しかしながら、当業者は、本開示物に関して、開示され、本発明の精神および範囲から逸脱することなしに、類似のまたは同様の結果を得る、特定の実施例において多くの変化を行うことが可能であることを理解すべきである。

【0273】

数字（例えば量、温度など）に関連して正確さを確かにする努力が行われて来たが、いくつかの間違いおよび偏差が考慮されるべきである。他に指摘しない限り、部分は重量部であり、温度は、であるか、大気温度であり、圧力は大気圧であるか、その近辺である。

10

【0274】

特定の物質、試薬およびキットを、以下で示すような特定の業者より得、適切に業者カタログ、物品を特定する部分または他の数字を示す。以下に指摘した業者は、次のようなものである。「Ambion」はライフ テクノロジーズ社 (Life Technologies Corporation) Austin, Texas USAの一部門であるアンビオンである。「Applied Biosystems」は、ライフ テクノロジーズ社 (Life Technologies Corporation) Carlsbad, California, USAの一部門である、アプライド バイオシステムズである。「Boehringer Mannheim」は、ベーリンガー マンハイム社 (Boehringer Mannheim Corporation)、Indianapolis, Indiana, USAである。「Cardinal Health」はカーディナル ヘルス社 (Cardinal Health, Inc.)、Dublin, Ohio, USAである。「Cell Signaling」はセル シグナリング テクノロジー社 (Cell Signaling Technology Inc.)、Beverly, Massachusetts, USAである。「Columbus Instruments International」はコロンブス インストゥルメンツ インターナショナル (Columbus Instruments International)、Columbus, Ohio, USAである。「Harlan」はハーラン ラボラトリーズ (Harlan Laboratories) Indianapolis, Indiana, USAである。「Instrumedics」はインストゥルメディクス社 (Instrumedics, Inc.)、Richmond, Illinois, USAである。「Invitrogen」は、インビトロジェン社 (Invitrogen Corporation)、Carlsbad, California, USAである。「Micom」は、サーモ フィッシャー サイエнтиフィック社 (Thermo Fisher Scientific Inc.) Rockford, Illinois, USAのミクロム部門 (Waldorf, Germany) である。「Millipore」は、ミリポア社 (Millipore Corporation)、Billerica, Massachusetts, USA、メルク KGaA (Merck KGaA)、Darmstadt, Germanyの一部門である。「Ortho」は、オルソ クリニカル ダイアグノスティックス (Ortho Clinical Diagnostics) Rochester, New York, USAである。「Pierce」は、ピアス バイオテクノロジー社 (Pierce Biotechnology, Inc.)、Milwaukee, Wisconsin, USA、サーモ フィッシャー サイエнтиフィック社の一部門である。「R&Dシステムズ」は、R&Dシステムズ社 (R&D Systems Inc.)、Minneapolis, Minnesota, USAである。「Roche Diagnostics」は、ロッシュ ダイアグノスティックス社 (Roche Diagnostics Corporation)、Indianapolis, Indiana, USAである。「Sakura」は、サクラ ファインテック USA社 (Sakura Finetek USA, Inc.)、Torrance, Californ

20

30

40

50

ia, USAである。「Santa Cruz」は、サンタクルズバイオテクノロジー社(Santa Cruz Biotechnology Inc.), Santa Cruz, California, USAである。「Sigma」はシグマ-アルドリッチ社(Sigma-Aldrich Corporation), Saint Louis, Missouri, USAである。

【0275】

1. 一般法

a. ヒト対象プロトコール

本明細書で引用した研究は、the Institutional Review Board at the University of Iowaによって許可され、参加前にインフォームドコンセントを取った7人の健康成人が参加した。絶食研究の1週間前に、対象を、身体測定、各対象の通常食物摂取および食物の好みを確認するための食事インタビュー、およびBM/Hitachi 911アナライザー(Boehringer Mannheim)を用いた、血液ヘモグロビン(「Hb」)A1c比濁免疫阻害のベースメント測定、Elec Sys(登録商標)System(Roche Diagnostics)を用いる、電気化学発光免疫アッセイによる、血漿トリグリセリドおよび血漿遊離T4およびTSH、Roche Cobas Integra(登録商標)高感度アッセイ(Roche Diagnostics)を用いる、免疫比濁アッセイによる血漿CRP、およびQuantikine(登録商標)Kit(R&D Systems)を用いる血漿TNF- α レベルのために、Clinical Research Unit(「CRU」)に1回訪問させた。対象が、絶食試験の前にその通常の食事を取ることを確かにするために、対象は、絶食試験前48時間、(食事インタビューに基づき)CRU栄養士によって準備された食事のみを食した。絶食試験を、 $t = 0$ 時間で開始し、対象がCRUに収容され、絶食が開始された。絶食の間、対象はCRUに滞在し、その通常の運動を維持するように奨励された。水は自由裁量で与えられたが、カロリー摂取は許可されなかった。約40時間の時点で、超音波ガイダンス下、Temno(登録商標)Biopsy Needle(Cardinal Health; Cat番号T1420)を用いて、外側広筋より経皮的生検をとった。ついで対象は、CRU-調製混合食をとり、 $t = 46$ 時間で、筋肉生検を、反対側の外側広筋よりとった。血漿グルコースおよびインスリンレベルを、 $t = 36$ 、 40 、 42 および 46 時間で測定し、Elec Sys(登録商標)システムを使用して、血漿インスリンを定量した。脊髄損傷を伴うヒトの本発明者らのプロトコールは先に記述されている(Adams CM, et al. (2011) Muscle Nerve. 43(1): 65-75)。

【0276】

b. ヒト骨格筋mRNAレベルのマイクロアレイ解析

回収後、骨格筋試料をすぐにRNAlater(Ambion)に配置し、さらなる利用まで -80°C で保存した。総RNAをTRIzol溶液(Invitrogen)を用いて抽出し、マイクロアレイハイブリダイゼーションを、先に記述された(Lamb J, et al. (2006) Science (New York, N.Y. 313(5795): 1929-1935)のようにアイオワ大学DNAの研究所で実施した。本明細書で示したように、 \log_2 ハイブリダイゼーションシグナルが、個々のmRNAに特異的なすべてのエクソプローブの平均シグナル強度を反映する。どのヒト骨格筋mRNAが有意に絶食によって変化するか($P < 0.02$)を決定するために、対となる t -検定を使用して、絶食および食事 \log_2 シグナルを比較した。そのマウス骨格筋mRNAが有意にウルソル酸によって変化するか($P < 0.005$)を決定するために、対でない t -検定を使用して、対照餌、またはウルソル酸を加えた餌を給餌されたマウス中の \log_2 シグナルを比較した。高く発現しているmRNAsを、 \log_2 シグナル > 8 から抑制するかまたは誘導された有意に変化したmRNAとして定義した。ヒトおよびマウスからのこれらの生のマイクロアレイデータを、NCBIのGene Expression Omnibus(「GEO」)中に預け、それぞれ、GEO Series登録番号GSE

28016およびGSE28017をとしてアクセス可能である。マウス骨格筋における絶食の効果、およびヒト骨格筋の脊髄損傷の効果のエクソソレイ研究が、すでに記述されている(Adams CM, et al. (2011) Muscle & nerve 43(1): 65-75; Ebert SM, et al. (2010) Molecular Endocrinology 24(4): 790-799)。

【0277】

c. 定量リアルタイムRT-PCR (QPCR)

TRIzol - 抽出mRNAを、Turbo DNAフリーキット(Ambion)を用いて、DNase Iで処理した。ヒトmRNAおよびマウスIGF-I mRNAのqPCR解析を、TaqMan Gene Expression Assays (Applied Biosystems)を用いて実施した。第一鎖cDNAを、High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, 番号4368814)を用いて、2 µgのRNAから合成した。リアルタイムPCRは、最終用量20 µlで、20 ngの逆転写RNA、1 µlの20× TaqMan Gene Expression Assayおよび10 µlのTaqMan Fast Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, パート番号4352042)を含んだ。qPCRを、9600懸濁液モードにて、7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems)を用いて実施した。マウスアストロジン-1およびMuRF1 mRNAレベルのqPCR解析を、先に記述された(Ebert SM, et al. (2010) Molecular Endocrinology 24(4): 790-799)ように実施した。すべてのqPCR反応を、三重で実施し、サイクル閾値(Ct)値を、最終結果を得るために平均化した。データを解析するために、Ct法を使用し、不変対照として、36B4 mRNAのレベルを使用した。

【0278】

d. マウスプロトコール

オスC57BL/6マウス、6~8週齢を、NCIより得て、12時間明/12時間暗サイクルでコロニーケージ内で飼育、それぞれの到着から3週間以内に実験に使用した。他に指摘しない限り、マウスを、標準食事(Harlan; Teklad Diet, Formula 7013、NIH-31 Modified Open Formula Mouse/Rat Sterilizable Diet)で維持した。メトフォルミン(Sigma)を0.9% NaCl中に、250 mg/mlの濃度で溶解させた。ウルソル酸(Enzo Life Sciences)を、200 mg/ml(i.p. 注射のため)の濃度でトウモロコシ油中で溶解させ、あるいはウルソル酸を、カスタマイズ食事として標準食事(Harlan; Teklad Diet, Formula 7013)または標準高脂食(Harlan; Teklad Diet, Formula TD.93075)に直接加えた。オレアノール酸(Sigma)を、200 mg/mlの濃度でトウモロコシ油中に溶解させた。マウスを、24時間食物を取り除くことで絶食させたが、水は与えた。絶食血液グルコースレベルを、ACCU-CHECK(登録商標)Avivaグルコースメーター(Roche Diagnostics)で、尾静脈より得た。片側後肢筋脱神経を、麻酔下で、座骨神経を切断することによって実施し、続いて、ウルソル酸(200 mg/kg)または賦形剤のみ(トウモロコシ油)を、1日2回、7日間、i.p. 注射を介して投与した。Forelimbグリップ強度を、三角形プルバー(Columbus Inst.)を備えたグリップ強度メーターを用いて測定した。各マウスを、ピーク値を得るために、5連続試験にかけた。血漿IGF-Iレプチンレベルを、Vanderbilt University Hormone Assay Core Facilityにて、RIAによって測定した。血漿コレステロール、トリグリセリド、クレアチニン、ビリルビンおよびALTを、VITROS(登録商標)350 Chemistry System(Ortho)を用いて測定した。すべての動

物手順は、the Institutional Animal Care and Use Committee of the University of Iowaによって許可された。

【0279】

e. 組織学的研究

回収に続いて、組織をすぐに、液体N₂にて-160℃まで冷却したイソペンタン中に配置した。筋肉を、組織凍結培地中に埋め込み、中腹から10μm切片を、CryoJane切断システムを備えたMicrom HM505Eクリオスタット(Instrumentedics)を用いて調製した。脂肪組織を10%中性緩衝ホルマリンで固定し、パラフィン中に埋め込み、ついでMicrom HM355 S電動マイクローム(Microm)を用いて4μm切片を調製した。ヘマトキシリンとエオシン染色を、DRS-601自動化スライド染色器(Sakura)を用いて実施し、DP-70カメラを備えたOlympus IX-71顕微鏡上で試験した。イメージ解析を、ImageJソフトウェア(パブリックドメイン、National Institutes of Health, USAより入手可能)を用いて実施した。筋線維直径を、他で記述された(Dubowitz V, et al. (2007) Muscle biopsy: a practical approach (Saunders Elsevier, Philadelphia) 3rd Ed ppXIII, 611s)ように、レーザー直径法を用いて測定した。

【0280】

f. IGF-Iおよびインスリン-仲介タンパク質リン酸化の解析

マウス大腿四頭筋を、液体N₂中で即時凍結し、Triton-X100可溶性タンパク質抽出物を先に記述されたように(Ebert SM, et al. (2010) Molecular endocrinology 24(4):790-799)調製した。マウスC2C12筋芽細胞をAmerican Type Culture Collection(「ATCC」)より得、抗生物質(100ユニット/mlペニシリン、100μg/ml硫酸ストレプトマイシン)および10%(v/v)ウシ胎児血清(FBS)を含むダルベッコ改変イーグル培地(DMEM; ATCC#30-2002)中で維持した。0日に、筋芽細胞を2.5×10⁵細胞/ウェルの密度で、6-ウェルプレート中に設定した。2日に、筋管への分化を、2%ウマ血清で10%FBSを置換することによって誘導した。7日に、筋管を、リン酸緩衝食塩水で2回洗浄することによって血清をなくし、ついで新鮮な血清を含まない培地に加えた。血清をなくした16時間後に、(DMSO中に調製した10mMストックからの)10μMウルソル酸、または等量のDMSOを、10nMマウスIGF-I(Sigma、カタログ番号I8779)または10nMウシインスリン(Sigma、カタログ番号I6634)あり、またはなしで直接培地に加えた。Akt、S6K、ERKおよびFoxOリン酸化の解析のために、筋管を、ウルソル酸、IGF-Iおよび/またはインスリンの存在下、または存在しないところで、20分間インキュベートし、ついでSDS溶解緩衝液(10mM Tris-HCl、pH7.6、100mM NaCl、1%(w/v)SDS、1μg/mlペプスタチンA、2μg/mlアプロトニン、10μg/mlロイペプチン、200μMフッ化フェニルメチルスルホニルおよびホスファターゼ阻害剤カクテル3(Sigma)の1:100希釈液内に回収した。各筋肉抽出物または細胞溶解物の分液を、0.25容量の試料緩衝液(250mM Tris-HCl、pH6.8、10%SDS、25%グリセロール、0.2%(w/v)プロモフェノールブルーおよび5%(w/v)2-メルカプトエタノール)と混合し、95℃にて5分間熱し、一方で異なる分液を、BCAキット(Pierce)によって、タンパク質濃度を決定するために使用した。試料(25μg)を、8%SDS-PAGEにかけ、ついでHybond-Cエクストラニトロセルロースフィルター(Millipore)に移した。免疫プロットを、総Akt、ホスホ-Akt(Ser473)、総S6K、ホスホ-S6K(T421/S424)、総ERK1/2、ホスホ-ERK(T202/Y204)、FoxO3aまたはホスホ-FoxO1(T24)

/FoxO3a (T32) (Cell signaling)を検出する抗体の1:2000希釈液を用いて、4 にて16時間実施した。IGF-1受容体またはインスリン受容体リン酸化の解析のために、筋管を、ウルソル酸、IGF-1および/またはインスリンの存在下、または存在しない状態で2分間インキュベートし、ついで、RIPA緩衝液(10mM Tris-HCl、pH7.4、150mM NaCl、0.1%(w/v) SDS、1%(w/v) Triton X-100、1% Naデオキシコレート、5mM EDTA、1mM NaF、1mM Naオルソバナデート、1μg/ml ペプスタチンA、2μg/ml アプロトニン、10μg/ml ロイペプチン、200μM フッ化フェニルメチルスルホニル、ホスファターゼ阻害剤カクテル2 (Sigma)の1:100希釈液およびホスファターゼ阻害剤カクテル3 (Sigma)の1:100希釈液内に回収した。タンパク質濃度を、BCAキットを用いて測定し、その後、抽出物を、RIPA緩衝液(最終容量500μl)中の1mg/mlの濃度まで希釈した。ついで、2μg抗-IGF-1受容体 抗体(Cell Signaling)または2μg抗-インスリン受容体 抗体(Santa Cruz)を、50μlタンパク質Gプラスセファロースビーズ(Santa Cruz)とともに加え、ついで試料を4 にて16時間回転させた。免疫沈殿物を、1ml RIPA緩衝液にて20分間、3回洗浄し、ついで100μl試料緩衝液(50mM Tris-HCl (pH6.8)、2% SDS、5% グリセロール、0.04%(w/v) プロモフェノールブルーおよび5%(w/v) 2-メルカプトエタノール)と混合し、ついで5分間煮沸した。免疫沈殿物を、8% SDS-PAGEにかけた。総IGF-1受容体、ホスホ-インスリン受容体および総インスリン受容体の解析のために、タンパク質をHybond-Cエクストラニトロセルロースフィルター(Millipore)に移した。ホスホ-IGF-1受容体の解析のために、タンパク質をPVDF膜(Bio-Rad)に移した。免疫プロットを、抗IGF-1受容体 抗体の1:2000希釈液、マウス抗-ホスホ-チロシン4G10モノクローナル抗体(Millipore)の1:5000希釈液、抗インスリン受容体 の1:2000希釈液、または抗-ホスホ-インスリン受容体 (Y1162/1163) (Santa Cruz)の1:2000希釈液を用いて室温で実施した。

【0281】

g. RNA干渉を介したPTP1B阻害

プラスミドpCMV-miR-PTP1B #1とpCMV-miR-PTP1B #2を、PTPN1-特異的オリゴヌクレオチド二本鎖(Invitrogen)を、遺伝工学的に改変したプレmiRNAとEmGFPの共シストロン発現を駆動しているCMVプロモーターを含む、pcDNA6.2GW/EmGFP miRプラスミド(Invitrogen)内にライゲーションすることによって作製した。pCMV-miR-対照は、pcDNA6.2GW/EmGFP miRプラスミド内に、非標的化プレ-miRNAヘアピン配列(miR-neg対照; Invitrogen)をコードしている。オスC57BL/6マウスを、6~8週齢にてNCIより得、その到着から3週間以内に実験に使用した。マウス前脛骨筋の電気泳動と、骨格筋RNAの単離を、先に記述されたように実施した(Ebert SM, et al. (2010) Molecular endocrinology 24(4):790-799)。第一鎖cDNAを、2μgのRNA、ランダムヘキサマープライマー、およびHigh Capacity cDNA逆転写キット(Applied Biosystems)の構成要素を含む、20μl反応液中で合成した。PTPN1 mRNAレベルのqPCR解析を、先に記述された(Ebert SM, et al. (2010) Molecular endocrinology 24(4):790-799)ように、Taqman発現アッセイを用いて実施した。qPCRを、7500 Fast Real-Time PCR System(Applied Biosystems)を用いて実施した。すべてのqPCR反応を三重で実施し、サイクル閾値(Ct)を平均化して最終結果を得た。ホールド変化をCt法によって決定し、36B4 mRNAのレベルを、不変対照として使用した。骨格筋切片を調製し、トランスフェクトした(EmGFP-陽性)筋線維を、先に記述されたよう

10

20

30

40

50

に同定し、測定した (Ebert SM, et al. (2010) *Molecular endocrinology* 24 (4) : 790 - 799)。

【0282】

h. 血清ウルソル酸レベルの測定

ウルソル酸を、ヘキサン：プロパノールの10：1混合液（回収>90%）を用いて血清より抽出し、ついでそのカルボン酸基を介して、TUVと蛍光検出を増強する部分である、2-（2,3-ナフタリイミノ）エチルトリフルオロメタンスルホン酸（Invitrogen; Ne-OTf）に共役させた。誘導された試料をついで、1.8 μmビーズ（Waters Part No. 186003533）とTUV検出器を持つ100×2.1mm C18 HSSカラムを備えるWaters Acquity UPLC上で解析した。

10

【0283】

2. 筋萎縮を措置するための治療の同定

骨格筋萎縮は、薬理学的治療を欠く、一般的で消耗性の状態である。この病理学的状態に対する新規の治療アプローチを同定するために（図1）、低分子、遺伝子および疾患を連結する遺伝子発現シグナチャーを使用するアプローチが使用された。簡単に記すと、63のmRNAを、ヒトおよびマウス筋肉両方で絶食によって制御されたとして同定し、29のmRNAが、ヒト筋肉中、絶食および脊髄損傷両方によって制御されたとして同定した。筋萎縮のこれらの2つのバイアスのかかっていないmRNA発現シグナチャーを使用して、Connectivity Map、筋萎縮の遺伝子シグナチャーデータセットを低分子、遺伝子、疾患間の関係を見つけ出すために使用可能にするアルゴリズムにクエリーを行う。

20

【0284】

ヒトおよびマウスにおける骨格筋mRNAレベルのグローバル萎縮関連変化を特徴付けるための3つの無料の試験が実施された。これらの3つの研究は、A) ヒト骨格筋mRNAレベルにおける絶食、B) ヒト骨格筋mRNAレベルにおける脊髄損傷（「SCI」）（Adams CM, et al. (2011) *Muscle & nerve* 43 (1) : 65 - 75）、C) マウス骨格筋mRNAレベルにおける絶食（Ebert SM, et al. (2010) *Molecular endocrinology* 24 (4) : 790 - 799）の効果を決定した。各試験において、エクソン発現アレイを使用して、16,000 mRNAレベル未満を定量した。各試験において多くの有意な変化が存在したが、解析はそのレベルが、少なくとも2つの萎縮モデルにて同様に変化したmRNAに焦点を当てた。したがって、ヒトおよびマウス骨格筋における絶食の効果を比較することによって、2つの組のmRNAが同定された。a) 両方の種において、絶食によって増加した31 mRNA、およびb) 両方の種で絶食によって減少した32 mRNA。これらの進化的保存、絶食制御骨格筋mRNAを、「萎縮シグナチャー - 1」と命名した。次に、ヒト骨格筋における絶食およびSCIの効果を測定し、2つの組のmRNAを同定した。a) 絶食およびSCIによって増加した18 mRNA、およびb) 絶食およびSCIにより減少した17 mRNA。この第二の群のmRNAを「萎縮シグナチャー - 2」と名付けた。萎縮シグナチャー - 1および - 2におけるほとんどすべてのmRNAは、通常のまたは萎縮骨格筋において、すでに特徴付けられてはいない役割を持つ。ついで、細胞mRNAレベルにおけるそれらの効果が、萎縮シグナチャー - 1および - 2とは反対である薬学的化合物が、骨格筋萎縮を阻害し得ると仮定した。候補化合物を同定するために、Connectivity Map（Lamb J, et al. (2006) *Science* (New York, N.Y. 313 (5795) : 1929 - 1935）を使用して、萎縮シグナチャー - 1および - 2を、>1300生物活性低分子のmRNA発現シグナチャーと比較した。これらの結果は、ウルソル酸を含む、ヒト骨格筋萎縮の種々の予想される阻害剤を同定した。本明細書で記述した萎縮シグナチャー - 1および - 2の利用のプルーフオブコンセプトとして、ウルソル酸の効果をマウスで査定し、驚くべきことに、ウルソル酸が、筋萎縮を阻害し、筋肥大を促進したことが発見された。

30

40

50

【0285】

3. ヒトにおける骨格筋mRNA発現における絶食の効果

長期絶食が筋萎縮を誘導するが、ヒト骨格筋中のグローバルmRNA発現におけるその効果は今まで公知ではなかった。グローバルmRNA発現とヒト骨格筋状態間の関係を決定するために、25～69歳（平均＝46歳）範囲の年齢の7人の大人健康人ボランティア（3人の男性、4人の女性）を試験した。総研究デザインを図2Aにて示している。これらの対象の平均体重指数（ \pm SEM）は 25 ± 1 であった。彼らの平均体重は、 69.4 ± 4.8 kgであった。ヘモグロビンA1c（HbA1c）、トリグリセリド（TG）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、遊離チロキシン（遊離T4）、C-応答性タンパク質（CRP）および腫瘍壊死因子-（TNF-）の基線循環レベルは、平均制限内であった（図2A）。表（図2A、挿入）は、基線循環代謝および炎症マーカーを示している。グラフは、血漿グルコースおよびインスリンレベルを示している（図2A）。データは、7人の研究対象からの平均値 \pm SEMである。いくつかの場合、エラーバーは小さすぎて見えない。University of Iowa Clinical Research Unitに滞在する間、対象は食事を与えず40時間絶食してもらい、ただし水は与えた。絶食の間の平均体重減少は、 1.7 ± 0.1 kg（初期体重の $3 \pm 0\%$ ）であった。

10

【0286】

40時間の絶食の後、筋肉生検を、対象の外側広筋（VL）から得た。筋肉生検直後に、混合食を与えた。5時間後（第一生検から6時間後）、彼らの反対側のVLから第二筋肉生検を得た。したがって各対象より、絶食および非絶食状態下の筋肉生検を得た。予想したように、血漿グルコースおよびインスリンレベルは、40時間の絶食の終了時点で低く、食事の後上昇し、第二生検の時点までに、基線まで戻った（図2A）。これらのデータは、第一（絶食）および第二（非絶食）筋肉生検の時点での、血漿グルコースおよびインスリンの同等のレベルを示唆している。

20

【0287】

骨格筋mRNA発現における絶食の効果を決するため、RNAを、対となる筋肉生検より単離し、エクソン発現アレイで解析した。統計学的有意差に対する基準として（対となるt-検定による） $P = 0.02$ を用いて、281のmRNAが絶食状態でより高く、277がより低かったことが発見された（測定した $> 17,000$ mRNAのうち、図2Bを参照のこと）。これらの絶食応答性mRNAの完全リストを表1中以下で示している（「変化」は、絶食および食事状態間での \log_2 変化または差を意味する）。表1中のデータは、そのレベルが、絶食によって増加または減少した、本研究におけるすべてのmRNAに対してである（対となるt-検定によって $P = 0.02$ ）。

30

【0288】

代表的な絶食応答性ヒト骨格筋mRNA、およびAffymetrix Human Exon 1.0STアレイによって査定されたような、それらの \log_2 ハイブリッド形成シグナルにおける絶食の効果、図2Bにて示している。各対象において、絶食シグナルを、同一の対象からの非絶食シグナルに対して標準化した。データは、7人の対象からの平均値 \pm SEMである。示したすべてのmRNAに対する対となるt-検定による P

40

0.02 。458の絶食応答性mRNAの完全組を表1にて示している。絶食によって変化したと特定された、ほとんどが異なって発現したmRNAは、驚くべきことに、筋萎縮において先に公知である役割を持たなかった。しかしながら、絶食が、脂肪酸化、逆コレステロール輸送、熱発生、タンパク質合成の阻害、自食作用、ユビキチン仲介タンパク質分解、グルタミン輸送およびヘモ異化のような、異化作用工程における公知の役割を持つタンパク質をコードしている種々のmRNAを増加させた（図2B）。これらのうち、アトロジン-1、MuRF1およびZFAND5 mRNAが、マウスにおける骨格筋萎縮に必要であろうと公知のタンパク質をコードしている（Bodine SC, et al. (2001) Science (New York, N.Y. 294 (5547): 1704-1708; Hishiyama A, et al. (2006) The EMBO

50

journal 25(3):554-564)。反対に絶食は、グリコーゲン合成、脂質合成および取込、ポリアミン合成、鉄取込、血管新生およびミトコンドリア生合成のような同化工程において公知の役割を持つタンパク質をコードしている種々のRNAを有意に減少させた(図2B)。これらのうち、PGC-1 mRNAは、マウスにおける、萎縮関連遺伝子発現と、骨格筋萎縮を阻害するタンパク質をコードしている(Sandri M、et al.(2006) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 103(44):16260-16265)。

【0289】

結果をさらに、qPCRを用いて立証し、7人の健康ヒト対象からの対の絶食および食事骨格筋生検試料からのRNAを解析した(図3を参照のこと。データは、平均値±SEMである。*対となるt-検定によって $P=0.01$)。各対象において、絶食mRNAレベルを、1と設定した、非絶食レベルに対して標準化した。ミオスタチンをコードしているmRNA(MSTN)は、エクソン発現アレイによって査定されたように、そのレベルが絶食によって変化しなかった対照転写物である。総合すれば、これらのデータにより、ヒト骨格筋における絶食のmRNA発現シグナチャーを確立した。

【0290】

【表 1】

表 1. 絶食応答性ヒト mRNA s

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
30620 82	<i>PDK4</i>	NM_002612 // PDK4 // ピルビン酸 デヒドロゲナーゼ キナーゼ アイソ ザイム 4 // 7q21.3 // 5166	NM_002 612	2.15	0. 34	0. 00 0
23193 40	<i>SLC25A 33</i>	NM_032315 // SLC25A33 // 溶質担体フ ァミリー25、メ ンバー33 // 1p36.22 // 84275	NM_032 315	1.42	0. 41	0. 00 7
31659 57	<i>IFNK</i>	NM_020124 // IFNK // インターフ ェロン、カッパ// --- // 56832 /// ENST00000 276943 // IF	NM_020 124	0.96	0. 28	0. 00 7
34241 58	<i>MYF6</i>	NM_002469 // MYF6 // 筋原性因子 6 (ヘルクリン) // 12q21 // 4618 /// ENST00000	NM_002 469	0.95	0. 12	0. 00 0
34221 44	<i>LGR5</i>	NM_00366 7 // LGR 5 // ロイシ ン-リッチ反復含 有共役受容体 5	NM_003 667	0.88	0. 12	0. 00 0

【0291】

【表 2】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
23561 15	<i>TXNIP</i>	NM_006472 // TXNIP // チオ レドキシン相互 作用タンパク質 1q21.1 // 10628 /// ENS	NM_006472	0.85	0.22	0.004
32336 05	<i>PFKFB3</i>	NM_004566 // PFKFB3 // 6- ホスホフルクト -2-キナーゼ/ フルクトース- 2,6-ビスホス ファターゼ3 //	NM_004566	0.84	0.18	0.002
31516 07	<i>FBXO32</i>	NM_058229 // FBXO32 // F- boxタンパク 質32// 8q 24.13 // 114907 // NM_14 8177 // FB	NM_058229	0.82	0.19	0.002
27455 47	<i>GAB1</i>	NM_207123 // GAB1 // GRB 2-関連結合タン パク質1 // 4q31.21 // 2549 /// NM	NM_207123	0.71	0.08	0.000
31734 79	<i>FOXD4L3</i>	NM_199135 // FOXD4L3 // フォークヘッドボ ックスD4-様3 // 9q13 // 28638 0 /// NM _012184 //	NM_199135	0.68	0.25	0.017

【表 3】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
31995 00	CER1	NM_005454 // CER1 // ケルベロス1、シス テインノットスーパ ーファミリー、相同 物(Xenopus lae	NM_005 454	0.64	0. 24	0. 01 9
34443 09	TAS2R9	NM_02391 7 // TAS 2R9 // 味覚 受容体、2型、メ ンバー9 // 12p13 // 50835 // / EN	NM_023 917	0.63	0. 22	0. 01 5
34523 23	SLC38A 2	NM_01897 6 // SLC 38A2 // 溶質担体ファミリ ー38、メンバー 2 // 12q // 54407 /// E	NM_018 976	0.62	0. 13	0. 00 1
33818 43	UCP3	NM_00335 6 // UCP 3 // 脱共役 タンパク質3 (ミ トコンドリア、プ ロトン担体) // 11q	NM_003 356	0.59	0. 04	0. 00 0
31475 08	KLF10	NM_00565 5 // KLF 10 // Kr uppel-様因 子10 // 8 q22.2 // 7071 // NM_00103 2282	NM_005 655	0.58	0. 11	0. 00 1

【0293】

【表 4】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食事)	SE M	P
39825 34	<i>LPAR4</i>	NM_005296 // LPAR4 // リソ ホスファチジル酸 受容体4 // X q13-q21.1 // 2846 //	NM_005296	0.57	0.17	0.008
33843 21	<i>RAB30</i>	NM_014488 // RAB30 // RA B30、メンバー 0、RAS がん 遺伝子ファミリー // 11q12-q14 // 27314 //	NM_014488	0.56	0.21	0.019
32561 92	<i>C10orf116</i>	NM_006829 // C10orf116 // クロモソーム 10オープンリー ディングフレーム 116 // 10q23.2 // 109	NM_006829	0.55	0.19	0.013
27056 90	<i>GHSR</i>	NM_198407 // GHSR // 成長ホル モン分泌促進物 受容体 // 3q26.31 // 2693 //	NM_198407	0.54	0.20	0.016
33269 38	<i>LOC100130104</i>	AF274942 // LOC100130104 // PNAS-17 // 11p13 // 100130104	AF274942	0.53	0.16	0.009

【0294】

【表 5】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
23186 56	PER3	NM_016831 // PER3 // ピリオド相同物 3 (Drosophi la) // 1p36.23 // 8863 /// ENST00	NM_016 831	0.52	0. 16	0. 00 9
32096 23	ZFAND5	NM_001110 2420 // ZFAND5 // // 亜鉛フィンガ ー、AN1-型ド メイン5// 9 q13-q21 // 7763 ///	NM_001 102420	0.51	0. 13	0. 00 5
37413 00	OR1D4	NM_00355 2 // OR1 D4 // オル ファクトリー受容 体、ファミリー1、 サブファミリー D、メンバー4 // 17p	NM_003 552	0.50	0. 19	0. 01 9
28991 76	HIST1H 2BD	NM_13872 0 // HIS T1H2BD // // ヒストンクラ スター1、H2b d // 6p2 1.3 // 3 017 /// NM_02106	NM_138 720	0.49	0. 16	0. 01 0
34392 56	RPS11	ENST0000 0270625 // RPS11 // リボソーム タンパク質 S1 1 // 19q 13.3 // 6205 /// BC10002	ENST00 000270 625	0.49	0. 11	0. 00 2

【表 6】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
29732 32	KI AA04 08	NM_014702 // KI AA0408 // KI AA0408 // 6q22.33 // 9729 /// NM_001012 279 // C6orf17	NM_014 702	0.49	0. 14	0. 00 6
32911 51	RHOBTB 1	NM_01483 6 // RHO BTB1 // Rho-関連BT Bドメイン含有1 // 10q2 1.2 // 9 886 /	NM_014 836	0.48	0. 09	0. 00 1
23581 36	C1orf5 1	BC027999 // C1orf 51 // クロ モソーム1オー ンリーディングフ レーム51 // 1q21.2 / / 148523 //	BC0279 99	0.48	0. 17	0. 01 6
39489 36		---	---	0.47	0. 18	0. 02 0
39441 29	HMOX1	NM_00213 3 // HMO X1 // ヘモ オキシゲナーゼ (脱環化) 1 // 22q12 22q13.1 // 3162 ///	NM_002 133	0.46	0. 13	0. 00 6

【0296】

【表 7】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
29686 52	SESNI	NM_01445 4 // SES N1 // セス トリン1 // 6 q 2 1 // 2 7 2 4 4 // / ENST00 00030207 1 // SES N1 //	NM_014 454	0.46	0. 12	0. 00 4
29518 81	PXT1	NM_15299 0 // PXT 1 // ペルオ キシソーム、 睾丸特異的1 // 6 p 2 1. 3 1 // 2 2 2 6 5 9 /// EN S	NM_152 990	0.45	0. 14	0. 00 8
28197 47	POLR3G	NM_00646 7 // POL R3G // ポ リメラーゼ (RN A) III (DN A指向) ポリペプ チドG (32k D)	NM_006 467	0.45	0. 13	0. 00 7
29573 84	GSTA2	NM_00084 6 // GST A2 // グル タチオンS-トラ ンスフェラーゼA 2 // 6 p 1 2. 1 // 2 9 3 9 /// NM_1536	NM_000 846	0.44	0. 10	0. 00 2
40143 87	RPSA	NM_00229 5 // RPS A // リボソ ームタンパク質S A // 3 p 2 2. 2 // 3 9 2 1 /// NM_00101 2321 //	NM_002 295	0.44	0. 16	0. 01 8

【表 8】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
30211 58	<i>C7orf5</i> 8	NM_024913 // C7orf58 // クロモソーム7オープンリーディングフレーム58 // 7q31.31 // 79974 /	NM_024913	0.44	0.07	0.000
29761 55	<i>OLIG3</i>	NM_175747 // OLIG3 // オリゴデンドロサイト転写因子3 // 6q23.3 // 167826	NM_175747	0.44	0.12	0.006
32618 86	<i>C10orf26</i>	NM_017787 // C10orf26 // クロモソーム10オープンリーディングフレーム26 // 10q24.32 // 5483	NM_017787	0.44	0.17	0.019
24891 69		---	---	0.42	0.12	0.006
27900 62	<i>TMEM154</i>	NM_152680 // TMEM154 // 膜貫通タンパク質154 // 4q31.3 // 201799 // ENST00	NM_152680	0.42	0.14	0.012
37926 56	<i>CCDC102B</i>	NM_024781 // CCDC102B // コイルドコイルドメイン含有102B // 18q22.1 // 79839	NM_024781	0.42	0.12	0.007

【表 9】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
35542 82	<i>INF2</i>	NM_022489 // INF2 // 逆ホルミン、FH2 およびWH2ドメイン含有 // 14q32.33	NM_022489	0.41	0.14	0.012
26141 42	<i>NR1D2</i>	NM_005126 // NR1D2 // 核受容体スーパーファミリ1、D群、メンバー2 // 3p24.2	NM_005126	0.39	0.15	0.019
34046 36	<i>GABARA PL1</i>	NM_031412 // GABARAPL1 // GABA(A)受容体-関連タンパク質様1 // 12p13.2	NM_031412	0.39	0.10	0.004
30638 56	<i>tcag7. 1177</i>	ENST00000292369 // tcag7.1177 // 反対鎖転写ユニットSTAG3 //	ENST00000292369	0.39	0.09	0.003
34619 81	<i>TSPAN8</i>	NM_004616 // TSPAN8 // テトラスパニン8 // 12q14.1-q21.1 // 7103 // ENST0000039333	NM_004616	0.39	0.14	0.015

【0299】

【表 10】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
29081 54	<i>C6orf206</i>	BC029519 // C6orf 206 // ク ロモソーム6、オ ープンリーディン グフレーム 20 6 // 6p2 1.1 // 2 21421	BC0295 19	0.39	0. 09	0. 00 3
34150 46	<i>FLJ33996</i>	AK091315 // FLJ33 996 // 仮 説タンパク質 F LJ33996 // 12q1 3.13 // 283401 // //	AK0913 15	0.39	0. 15	0. 01 9
33264 00	<i>CAT</i>	NM_001752 // CAT // カタラーゼ // 11p13 // 847 /// ENST00000 241052 // CAT // catal	NM_001 752	0.39	0. 09	0. 00 3
23903 22	<i>OR2M5</i>	NM_001004 690 // OR2M5 // オルファクトリー 受容体、ファミリ ー 2、サブファミ リー M、メンバー 5 //	NM_001 004690	0.38	0. 12	0. 01 1
24025 36	<i>TRI M63</i>	NM_03258 8 // TRI M63 // 三 部分モチーフ含 有 63 // 1p34-p33 // 84676 /// E	NM_032 588	0.38	0. 12	0. 00 9

【0300】

【表 1 1】

アフィメト リック ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
29767 68	<i>CITED2</i>	NM_006079 // CITED2 // Cbp/p300- 相互作用トランス 活性化因子、Glu /Aspリッチ ca	NM_006079	0.37	0.10	0.005
32185 28	<i>ABCA1</i>	NM_005502 // ABCA1 // ATP-結合カセッ ト、サブファミリ ー A (ABC1)、メン バ ー 1 // 9q3	NM_005502	0.37	0.14	0.016
33778 61	<i>DKFZp761E198</i>	NM_138368 // DKFZp761E198 // DKFZp761E198 タンパク質 // 11q13.1 // 91056 /// BC1091	NM_138368	0.37	0.06	0.000
29613 47	<i>FILIP1</i>	NM_015687 // FILIP1 // フィラミンA 相互 作用 タンパク質 1 // 6q14.1 // 27145 /// EN	NM_015687	0.37	0.10	0.005

【0301】

10

20

30

40

【表 1 2】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
30975 80	<i>C8orf2</i> 2	NM_001007 176 // C8orf22 // クロモソ ム 8 オープ ンリーディングフレ ーム 22 // 8q11 // 492307	NM_001 007176	0.37	0. 08	0. 00 2
37556 55	<i>FBXL20</i>	NM_03287 5 // FBX L20 // F -box および ロイシンリッチ反 復タンパク質 2 0 // 17q 12 // 84 96	NM_032 875	0.35	0. 08	0. 00 2
30575 05	<i>CCL26</i>	NM_00607 2 // CCL 26 // ケモ カイン (C-C モチーフ) リガ ンド 26 // 7q11.23 // 10344 /// EN	NM_006 072	0.35	0. 12	0. 01 2
33077 95	<i>C10orf</i> 118	NM_018017 // C10orf118 // クロモソ ム 10 オープ ンリーディングフ レーム 118 // 10q25.3 // 550	NM_018 017	0.35	0. 13	0. 02 0

【0302】

【表 1 3】

アフィメト リック ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食事)	SE M	P
36546 99	NUPR1	NM_001042 483 // NUPR1 // 核タンパク質 1 // 16p11.2 // 26471 /// NM_012385 //	NM_001 042483	0.35	0. 10	0.0 07
37782 52	ANKRD1 2	NM_01520 8 // ANK RD12 // アンキリン反復ド メイン12 // 18p11.22 // 23253 /// NM_0 01	NM_015 208	0.34	0. 08	0. 00 2
26625 60	C3orf2 4	NM_173472 // C3orf24 // クロモソ ム3 オープン リーディングフレ ーム24 // 3p25.3 // 115795 /	NM_173 472	0.34	0. 08	0. 00 2
38963 70	RP5-10 22P6.2	NM_019593 // RP5-1022P 6.2 // 仮説 タンパク質 KIAA1434 // 20p12.3 // 56261 /	NM_019 593	0.34	0. 10	0. 00 7

【0303】

【表 1 4】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
33895 66	<i>KBTBD3</i>	NM_198439 // KBTBD3 // kelch 反復およびBTB (POZ) ドメイ ン含有 3 // 11q22.3	NM_198 439	0.34	0. 08	0. 00 3
32478 18	<i>FAM133 B</i>	NM_15278 9 // FAM 133B // 配列相同性13 3、メンバー B 持もつファミリー // 7q21. 2	NM_152 789	0.34	0. 11	0. 01 0
24579 88	<i>ZNF706</i>	AF275802 // ZNF706 // 亜鉛フィン ガー タンパク質 706 // 8q22.3 // 51123 /// BC015925 //	AF2758 02	0.34	0. 12	0. 01 6
35252 34	<i>IRS2</i>	NM_00374 9 // IRS 2 // インス リン受容体基質 2 // 13q 34 // 86 60 /// NST00000	NM_003 749	0.34	0. 09	0. 00 4
27302 81	<i>ODAM</i>	NM_01785 5 // ODA M // 歯性エ ナメル芽細胞関連 // 4q13. 3 // 549 59 ///	NM_017 855	0.34	0. 12	0. 01 6

【0304】

【表 15】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
37689 69	ABCA5	NM_018672 // ABCA5 // ATP-結合カセッ ト、サブファミリ ー A (ABC1)、メン バ ー 5 // 17q	NM_018 672	0.33	0. 10	0. 00 8
36874 94	MAPK3	NM_001040 056 // MAPK3 // 分裂促進因子-活性 化 タンパク質 キナーゼ 3 // 16p11.2 // 5595 /	NM_001 040056	0.33	0. 09	0. 00 4
34053 96	CREBL2	NM_00131 0 // CRE BL2 // c AMP 応答性要 素結合 タンパク 質-様 2 // 12p13 /	NM_001 310	0.33	0. 07	0. 00 2
36475 04	PMM2	NM_000303 // PMM2 // ホスホマンノムター ゼ2 // 16p13.3-p 13.2 // 5373 /// ENST00000	NM_000 303	0.33	0. 10	0. 00 8
33928 40	BUD13	NM_032725 // BUD13 // BUD13 相同物 (S. cerevisia e) // 11q23.3 // 84811 /// ENST	NM_032 725	0.33	0. 07	0. 00 2

【0305】

【表 16】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
34538 37	TUBA1A	NM_006009 // TUBA1A // チューブリン、アルファ1a // 12q12-q14.3 // 7846 // ENST0000301	NM_006009	0.33	0.07	0.002
24093 10	ELOVL1	NM_022821 // ELOVL1 // 超長鎖脂肪酸の伸長 (FEN1/EI o2、SUR	NM_022821	0.32	0.09	0.005
38377 07	ZNF114	NM_153608 // ZNF114 // 亜鉛フィンガータンパク質 114 // 19q13.32 // 163071 // ENST000	NM_153608	0.31	0.09	0.007
35044 34	XPO4	NM_022459 // XPO4 // エクスポーチン4 // 13q11 // 64328 // / ENST0000025530 5 // XPO4 //	NM_022459	0.31	0.10	0.009
24318 77		---	---	0.31	0.11	0.017

【0306】

【表 17】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
38378 36	PSCD2	NM_017457 // PSCD2 // プレクストリンー相同、Sec7 およびコイルドコイルドメイン 2 (cyto h	NM_017457	0.31	0.05	0.000
38693 96	ZNF432	NM_014650 // ZNF432 // 亜鉛フィンガー タンパク質 432 // 19q13.33 // 9668 /// ENST00000	NM_014650	0.31	0.09	0.006
39811 20	OGT	NM_181672 // OGT // O-結合N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) トランスフェラーゼ (UDP-N-a c e	NM_181672	0.31	0.10	0.013
26226 07	SLC38A3	NM_006841 // SLC38A3 // 溶質担体ファミリー 38、メンバー 3 // 3p21.3 // 10991 //	NM_006841	0.30	0.11	0.016
39788 12	FOXR2	NM_198451 // FOXR2 // フォークヘッド ボックス R2 // Xp11.21 // 139628 /// ENST00000339140 /	NM_198451	0.30	0.09	0.008

【表 18】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
35719 04	<i>NPC2</i>	NM_006432 2 // NPC 2 // ニーマン・ピック病2型 // 14q24.3 // 1 0577 // NM_00	NM_006432	0.30	0.10	0.011
24179 45	<i>PTGER3</i>	NM_198715 5 // PTGER3 // プロスタグランジンE受容体3 (サブタイプ EP3) // 1p31.2 // 573	NM_198715	0.30	0.11	0.017
30593 93	<i>SEMA3E</i>	NM_012431 // SEMA3E // sema ドメイン、イムノグロブリン ドメイン (Ig)、短基礎ドメイン	NM_012431	0.30	0.09	0.009
23364 56	<i>MGC52498</i>	NM_001042693 // MGC52498 // 仮説タンパク質 MGC52498 // 1p32.3 // 348378 //	NM_001042693	0.30	0.10	0.011
37267 72	<i>CROP</i>	NM_016424 4 // CROP // シスプラチン耐性-関連過剰発現タンパク質 // 17	NM_016424	0.30	0.11	0.016

【0308】

【表 19】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
27842 65	IL2	NM_000586 // IL2 // インターロイキン 2 // 4q26-q27 // 3558 /// ENST00000 226730 // IL2	NM_000 586	0.29	0. 11	0. 01 9
24957 82	LIP1	NM_14519 7 // LIP T1 // リポ イルトランスフェ ラーゼ1 // 2 q11.2 // 51601 // / NM_145 198 // L I	NM_145 197	0.29	0. 10	0. 01 2
23770 94	PFKFB2	NM_00621 2 // PFK FB2 // 6 -ホスホフルクト -2-キナーゼ/ フルクトース- 2, 6-ビスホスフ ァターゼ 2 / /	NM_006 212	0.29	0. 10	0. 01 2
24692 13	KLF11	NM_003597 // KLF11 // Kruppel-様 因子11 // 2p25 // 8462 /// ENST00000 305883	NM_003 597	0.29	0. 10	0. 01 1
36623 87	HERPUD 1	NM_01468 5 // HER PUD1 // ホモシステイン- 誘導小胞体網状組 織ストレス誘導	NM_014 685	0.29	0. 07	0. 00 3

【表 20】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
37712 15	ACOX1	NM_004035 // ACOX1 // アシル コエンザイム A オキシダーゼ 1、パルミトイル // 17q24 -q25 17q 25.1	NM_004035	0.29	0.10	0.013
32031 35	TOPORS	NM_005802 // TOPORS // ト ポイソメラーゼI 結合、アルギニン /セリン-リッチ // 9p21 //	NM_005802	0.28	0.11	0.018
28054 82		---	---	0.28	0.09	0.008
32477 57	UBE2D1	NM_003338 // UBE2D1 // ユ ビキチン-共役酵 素 E2D1 (UBC4/5 相同体、酵母	NM_003338	0.28	0.08	0.007
34441 47	KLRC1	NM_002259 // KLRC1 // キラ-細胞レクチン -様 受容体 サ ブファミリー C、 メンバー 1 //	NM_002259	0.28	0.10	0.015
33488 91	C11orf57	NM_018195 // C11orf57 // クロモソーム 11 オープ ンリーディングフ レーム 57 // 11q23.1 // 55216	NM_018195	0.28	0.09	0.011

【表 2 1】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食事)	SE M	P
39069 42	<i>SERINC3</i>	NM_006811 // SERINC3 // セリンインコーポ レーター3 // 20q13.1-q 13.3 // 10955 /// NM_1	NM_006 811	0.28	0. 07	0. 00 3
29304 18	<i>UST</i>	NM_005715 // UST // ウロニル-2-スル ホトランスフェラー ゼ // 6q25.1 // 10090 /// ENST00000 36	NM_005 715	0.28	0. 06	0. 00 2
31882 00	<i>OR1L1</i>	NM_001005 236 // OR1L1 // オルファクトリー 受容体、ファミリ ー 1、サブファミ リー L、メンバー 1 //	NM_001 005236	0.28	0. 09	0. 01 1
38560 75	<i>ZNF682</i>	NM_033196 // ZNF682 // 亜鉛フィン ガー タンパク質 682 // 19p12 // 91120 /// NM_001077 34	NM_033 196	0.28	0. 10	0. 01 7

【0311】

10

20

30

40

【表 2 2】

アフィメ リックス I D	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
33859 51	NOX4	NM_016931 // NOX4 // NADPH オキシダーゼ 4 // 11q14.2-q 21 // 50507 /// ENST00000 263317	NM_016 931	0.28	0. 06	0. 00 2
35238 81	KDEL C1	NM_024089 // KDEL C1 // KDEL (Lys-Asp- Glu-Leu) 含有 1 // 13q33 // 79070 ///	NM_024 089	0.28	0. 06	0. 00 2
26327 78	EPHA6	NM_001080 448 // EPHA6 // EPH 受容体 A6 // 3q11.2 // 285220 /// ENST00000 389672	NM_001 080448	0.28	0. 09	0. 01 0
33732 72	OR5W2	NM_001001 960 // OR5W2 // オルファクトリー 受容体、ファミリ ー 5、サブファミ リー W、メンバー 2 //	NM_001 001960	0.28	0. 10	0. 01 5
40176 94	IRS4	NM_003604 // IRS4 // インスリン 受容体 基質 4 // Xq22.3 // 8471 /// ENST0000	NM_003 604	0.28	0. 10	0. 01 6

【0312】

【表 2 3】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
35453 11	KI AA17 37	NM_033426 // KI AA1737 // KI AA1737 // 14q24.3 // 85457 /// ENST00000 361786 // KI A	NM_033 426	0.28	0. 07	0. 00 3
37538 60	CCL5	NM_002985 // CCL5 // ケモカイン (C-C モチー フ) リガンド 5 // 17q11.2-q 12 // 6352 /// E	NM_002 985	0.28	0. 05	0. 00 1
36173 12	SLC12A 6	NM_001042 496 // SLC12A6 // 溶質担体 ファミリー 12 (カリウム/塩素ト ランスポーター	NM_001 042496	0.27	0. 07	0. 00 5
33513 15	UBE4A	NM_00478 8 // UBE 4A // ユビ キチン化因子 E 4A (UFD2 相同体、酵母) / / 11q23. 3	NM_004 788	0.27	0. 07	0. 00 4
37553 96	CCDC49	NM_017748 // CCDC49 // コイルドコ イル ドメイン 含有 49 // 17q12 // 54883 /// EN	NM_017 748	0.27	0. 09	0. 01 3

【表 2 4】

アフィメト リックス I D	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
28708 89	<i>C5orf13</i>	NM_004772 // C5orf13 // クロモソ ム 5 オープ ンリーディングフレ ーム 13 // 5q22.1 // 9315 ///	NM_004 772	0.27	0. 09	0. 01 0
27752 59	<i>RASGEF1B</i>	NM_152545 // RASGEF1B // RasGEF ドメイン ファミ リー、メンバー 1B // 4q21.21-q 21.22 // 15	NM_152 545	0.27	0. 10	0. 01 5
31656 24		---	---	0.27	0. 06	0. 00 3
27716 54	<i>CENPC1</i>	NM_001812 // CEN PC1 // セ ントロマータンパ ク質 C 1 / / 4q12-q 13.3 // 1060 /// ENST0000	NM_001 812	0.27	0. 09	0. 01 3
37846 70	<i>C18orf21</i>	NM_031446 // C18orf21 // クロモソ ム 18 オープ ンリーディングフ レーム 21 // 18q12.2 // 83608	NM_031 446	0.27	0. 08	0. 00 8

【0314】

【表 25】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
23642 31	DDR2	NM_001014 796 // DDR2 // ディスコイジンドメ イン受容体 チロシンキナーゼ 2 // 1q23.3 //	NM_001 014796	0.26	0. 10	0. 01 8
39214 42	SH3BGR	NM_00734 1 // SH3 BGR // S H3 ドメイン 結合グルタミン酸 -リッチタンパク 質 // 21q 22.3	NM_007 341	0.26	0. 08	0. 00 7
26273 68	C3orf4 9	BC015210 // C3orf49 // クロモソ ム 3 オープン リーディングフレ ーム 49 // 3p14.1 // 132200	BC0152 10	0.26	0. 06	0. 00 3
32506 99	EIF4EB P2	NM_00409 6 // EIF 4EBP2 // 真核細胞翻訳開始 因子4E結合タン パク質	NM_004 096	0.26	0. 10	0. 01 8
32377 88	PLXDC2	NM_032812 // PLXDC2 // プレキシンド メイン含有 2 // 10p12.32- p12.31 // 84898 //	NM_032 812	0.26	0. 09	0. 01 3

【0315】

【表 2 6】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
32859 26	ZNF33B	NM_006955 // ZNF33B // 亜鉛フィン ガー タンパク質 33B // 10q11.2 // 7582 /// ENST000003	NM_006 955	0.26	0. 10	0. 01 8
33044 75	ARL3	NM_004311 // ARL3 // ADP-リボシル化 因子-様 3 // 10q23.3 // 403 /// ENST00	NM_004 311	0.26	0. 08	0. 00 8
33643 06	SOX6	NM_017508 // SOX6 // SRY (性決定領域 Y)-box 6 // 11p15.3 // 55553 //	NM_017 508	0.26	0. 08	0. 01 0
31854 98	SLC31A 2	NM_001860 // SLC31A2 // 溶質担体 ファミリー 31 (銅トランスポー ター)、メンバー 2	NM_001 860	0.25	0. 09	0. 01 5
39987 66	KAL1	NM_000216 // KAL 1 // カルマ ン症候群1配列 // Xp22. 32 // 37 30 /// E NST000	NM_000 216	0.25	0. 07	0. 00 6

【0316】

【表 27】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
31432 66	PSKH2	NM_033126 // PSKH2 // タンパク質 セリンキナーゼ H2 // 8q21.2 // 85481 /// ENST000002	NM_033126	0.25	0.07	0.006
34589 11	CTDSP2	NM_005730 // CTDSP2 // CTD (カルボキ シー末端ドメイ ン、RNAポリメ ラーゼII、ポリ ペプチド	NM_005730	0.25	0.06	0.003
31950 34	PTGDS	NM_000954 // PTGDS // プロ スタグランジンD 2シンターゼ 2 1kDa (脳) // 9q34.2-q34.3 //	NM_000954	0.25	0.08	0.010
38540 66	C19orf42	NM_024104 // C19orf42 // クロモソーム 19 オープンリー ディングフレーム 42 // 19p13.11 // 7908	NM_024104	0.25	0.08	0.010

【0317】

10

20

30

40

【表 28】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化		
				(絶食-食 事)	SE M	P
38194 74	ANGPTL 4	NM_139314 // ANGPTL4 // アンジオポエチン- 様 4 // 19p13.3 // 51129 /// NM_001039 667	NM_139 314	0.25	0. 06	0. 00 4
39440 84	TOM1	NM_00548 8 // TOM 1 // myb 1 (ニワトリ) の標的 // 2 2q13.1 / / 10043 /// ENST 000003	NM_005 488	0.25	0. 07	0. 00 6
38482 43	INSR	NM_000208 // INSR // インスリン 受容体 // 19p13.3-p 13.2 // 3643 /// NM_001079 817	NM_000 208	0.24	0. 09	0. 01 4
31684 15	CLTA	NM_00709 6 // CLT A // クラス リン、軽鎖 (Lc a) // 9p 13 // 12 11 /// N M_001076 67	NM_007 096	0.24	0. 08	0. 00 9

【0318】

【表 29】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
26094 62	CAV3	NM_033333 7 // CAV 3 // カベオ リン3 // 3 p25 // 8 59 /// N M_001234 // CAV3 // カベオリン	NM_033 337	0.24	0. 07	0. 00 7
33938 34	C11orf 60	BC022856 // C11orf60 // クロモソ ム 11 オープ ンリーディングフ レーム 60 // 11q23.3 // 56912	BC0228 56	0.24	0. 06	0. 00 3
37556 14	STAC2	NM_198993 // STAC2 // SH3 およびシステインリ ッチドメイン 2 // 17q12 // 342667 /// ENST	NM_198 993	0.24	0. 07	0. 00 9
36273 63	NARG2	NM_024611 // NARG2 // NMDA 受 容体調節 2 // 15q22.2 // 79664 /// NM_00101	NM_024 611	0.24	0. 06	0. 00 3
32129 76	ZCCHC6	NM_024617 // ZCCHC6 // 亜鉛フィン ガー、CCHC ド メイン 含有 6 // 9q21 // 79670 //	NM_024 617	0.24	0. 08	0. 01 4

【表 30】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
32759 22	<i>PRKCQ</i>	NM_006257 // PRKCQ // タンパク質 キナーゼ C、 theta // 10p15 // 5588 /// ENST00000 2631	NM_006 257	0.24	0. 05	0. 00 2
30238 25	<i>C7orf4 5</i>	BC017587 // C7orf45 // クロモソ ム 7 オープ ンリーディングフレ ーム 45 // 7q32.2 // 136263 //	BC0175 87	0.23	0. 09	0. 02 0
38329 06	<i>IL29</i>	NM_172140 // IL29 // インターロ イキン 29 (インターフェロン、 ラムダ1) // 19q13.13 // 282618	NM_172 140	0.23	0. 08	0. 01 5
35291 56	<i>NGDN</i>	NM_01551 4 // NGD N // ニュー ロゲイジン、E1 F4E 結合 タ ンパク質 // 14q11.2 // 25983 ///	NM_015 514	0.23	0. 08	0. 01 2
26204 48	<i>CLEC3B</i>	NM_003278 // CLEC3B // C-型 レクチンドメイン ファミリー 3、メ ンバー B // 3p22-p21. 3 //	NM_003 278	0.23	0. 08	0. 01 4

【表 3 1】

アフィメト リックス I D	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
34812 96	SGCG	NM_000231 1 // SGC G // サルコ グリカン、ガンマ (35 kDa ジ ストロフィン-関 連糖タンパク質	NM_000 231	0.23	0. 09	0. 01 9
31351 84	RB1CC1	NM_014781 // RB1CC1 // RB1-誘導 コイルドコイル 1 // 8q11 // 9821 /// NM_001083	NM_014 781	0.23	0. 07	0. 00 8
24218 43	GBP3	NM_018284 // GBP3 // グアニル酸 結 合 タンパク質 3 // 1p22.2 // 2635 /// ENST00000	NM_018 284	0.23	0. 06	0. 00 4
33850 03	CREBZF	NM_001039 618 // CREBZF // / CREB/A TF bZIP 転写因子 // 11q14 // 58487 /	NM_001 039618	0.23	0. 09	0. 02 0
36108 04	IGF1R	NM_000875 5 // IGF 1R // イン スリン様 増殖 因子 1 受容体 // 15q2 6.3 // 3 480 /	NM_000 875	0.23	0. 08	0. 01 3

【0321】

【表 3 2】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
36063 04	AKAP13	NM_006738 // AKA P13 // A キナーゼ (PR KA) アンカー タンパク質 13 // 15q24 -q25 // 11214 //	NM_006 738	0.23	0. 04	0. 00 0
25655 79	ANKRD3 9	NM_016466 // ANKRD39 // アンキリン 反 復 ドメイン 39 // 2q11.2 // 51239 /// ENST0000	NM_016 466	0.23	0. 05	0. 00 3
27221 51	RBPJ	NM_005349 // RBP J // イムノ グロブリンカップ に対する組換えシグ ナル結合 タンパ ク質	NM_005 349	0.22	0. 07	0. 00 8
30315 33	GI MAP4	NM_018326 // GI MAP4 // GTPase、 I MAP ファミリ ー メンバー 4 // 7q36.1 // 55303 /// ENST0	NM_018 326	0.22	0. 08	0. 01 7
37254 81	UBE2Z	NM_023079 // UBE 2Z // ユビ キチン-共役酵素 E2Z // 1 7q21.32 // 65264 ///	NM_023 079	0.22	0. 06	0. 00 4

10

20

30

40

【0322】

【表 3 3】

アフィメ ト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化		
				(絶食-食 事)	SE M	P
35495 75	<i>IFI27</i>	NM_005532 // IFI27 // インターフ ェ ロ ン 、 アルファ誘導タンパ ク 質 27 // 14q32 // 3429 //	NM_005 532	0.22	0. 08	0. 01 6
37250 35	<i>NFE2L1</i>	NM_003204 // NFE2L1 // 核 因子(赤血球誘導2)-様 1 // 17q21.3 //	NM_003 204	0.22	0. 07	0. 01 1
33487 48	<i>C11orf 1</i>	NM_022761 // C11orf1 // クロモソ ム 11 オープ ンリーディングフ レーム 1 // 11q13-q22 // 64776	NM_022 761	0.22	0. 07	0. 00 8
37220 39	<i>RAMP2</i>	NM_00585 4 // RAM P2 // 受容 体 (G タンパ ク質-共役) 活 性改変タンパク質 2	NM_005 854	0.22	0. 05	0. 00 3
38867 04	<i>STK4</i>	NM_006282 // STK4 // セリン/スレオニン キナーゼ 4 // 20q11.2-q 13.2 // 6789 /// ENST	NM_006 282	0.22	0. 07	0. 01 2

【0323】

【表 3 4】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
36459 01	FLJ141 54	NM_024845 // FLJ14154 // 仮説 タン パク質 FLJ14154 // 16p13.3 // 79903 /// N	NM_024 845	0.22	0. 06	0. 00 5
33676 73	MPPED2	NM_00158 4 // MPP ED2 // メ タロホスホエステ ラーゼドメイン 含有 2 // 11p13 // 74	NM_001 584	0.22	0. 08	0. 01 7
32198 85	PTPN3	NM_002829 // PTPN3 // タンパク質 チロシンホスファ ターゼ、非-受容体 型3 // 9q31	NM_002 829	0.22	0. 05	0. 00 3
37914 66		---	---	0.22	0. 06	0. 00 7
37176 35	ZNF207	NM_001098 507 // ZNF207 // 亜鉛フィンガー タンパク質 207 // 17q11.2 // 7756 /// NM_0034	NM_001 098507	0.22	0. 08	0. 01 5

【0324】

【表 3 5】

アフィメ リックス I D	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
26481 41	MBNL1	NM_021038 // MBNL1 // 筋ブラインドー 様 (Drosophi la) // 3q25 // 4154 /// NM_20729	NM_021 038	0.22	0. 07	0. 00 9
24369 38	PBXIP1	NM_020524 // PBXIP1 // pre-B-細胞白 血病ホメオボックス 相互作用 タンパ ク 質 1 // 1q2	NM_020 524	0.21	0. 05	0. 00 2
32997 05	PANK1	NM_148977 // PANK1 // パントテン酸 キナーゼ 1 // 10q23.31 // 53354 /// NM_148978 /	NM_148 977	0.21	0. 06	0. 00 7
36289 23	FAM96A	NM_032231 // FAM 96A // 配 列類似性96持も つファミリー、メ ンバー A // 15q22.31	NM_032 231	0.21	0. 05	0. 00 3
23536 69	CD2	NM_001767 // CD2 // CD2 分子 // 1p13 // 914 /// ENST00000 369478 // CD2 // CD	NM_001 767	0.21	0. 06	0. 00 6

【0325】

【表 3 6】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食事)	SE M	P
34744 50	<i>PLA2G1B</i>	NM_000928 // PLA2G1B // ホスホリパーゼA2、 群 B (脾臓) // 12q23-q24 .1 //	NM_000 928	0.21	0. 08	0. 01 6
37224 17	<i>NBR1</i>	NM_031858 // NBR 1 // BRC A1 遺伝子1の近 接物 // 17 q21.31 / / 4077 / // NM_00 5899	NM_031 858	0.21	0. 08	0. 01 7
32347 60	<i>CUGBP2</i>	NM_001025 077 // CUGBP2 // CUG 三重反復、 RNA 結合 タン パク質 2 // 10p13 //	NM_001 025077	0.21	0. 06	0. 00 4
36274 22	<i>RORA</i>	NM_134260 // RORA // RAR-関連オーフ ァン 受容体 A // 15q21-q22 // 6095 /// NM_0	NM_134 260	0.21	0. 06	0. 00 6
33820 61	<i>XRRA1</i>	NM_182969 // XRR A1 // X- 線照射抵抗性関連 1 // 11q 13.4 // 1435	NM_182 969	0.21	0. 08	0. 01 7

【0326】

【表 3 7】

アフィメ ト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
30153 38	STAG3	NM_012447 // STAG3 // 間質抗原3 // 7q22.1 // 10734 /// ENST00000 317296 /	NM_012 447	0.21	0. 06	0. 00 7
26657 20	ZNF385 D	NM_024697 // ZNF385D // 亜鉛フィン ガー タンパク質 385D // 3p24.3 // 79750 /// ENST0000	NM_024 697	0.21	0. 07	0. 01 3
31541 85	TMEM71	NM_144649 // TMEM71 // 膜貫通 タ ンパク質 71 // 8q24.22 // 137835 /// ENST000	NM_144 649	0.21	0. 06	0. 00 9
37899 47	NEDD4L	NM_01527 7 // NED D4L // 神 経前駆体細胞発 現、発達において ダウンレギュレー ト	NM_015 277	0.21	0. 08	0. 01 6
26889 33	CD200R 2	ENST00000 383679 // CD200R2 // CD200 細胞表面糖タンパク 質 受容体 アイソフォーム 2	ENST00 000383 679	0.21	0. 08	0. 01 6

【0327】

【表 3 8】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
33796 44	CPT1A	NM_001876 // CPT1A // カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1A (肝臓) // 11q13.1-q13.2	NM_001876	0.21	0.04	0.001
36777 95	CREBBP	NM_004380 // CREBBP // CREB 結合タンパク質 (Rubinstein-Taybi 症候群) // 16p13	NM_004380	0.21	0.05	0.004
23583 20	TARS2	NM_025150 // TARS2 // スレオニル-tRNA シンセターゼ2、ミトコンドリア (推定) // 1q	NM_025150	0.21	0.06	0.007
32283 73	TSC1	NM_000368 // TSC1 // 結節硬化症 1 // 9q34 // 7248 // NM_001008567 // TS	NM_000368	0.20	0.06	0.006
33627 95	RNF141	NM_016422 // RNF141 // 環フィンガータンパク質 141 // 11p15.4 // 50862 // ENST00000	NM_016422	0.20	0.08	0.019

【0328】

【表 3 9】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
36736 84	CDT1	NM_030928 // CDT1 // クロマチンライセンシングおよびDNA複製因子 1 // 16q24.3	NM_030928	0.20	0.07	0.015
30428 81	HOXA7	NM_006896 // HOXA7 // ホメオボックス A7 // 7p15-p14 // 3204 // ENST00000396347 // HOX	NM_006896	0.20	0.02	0.000
33818 17	UCP2	NM_003355 // UCP2 // 脱共役タンパク質 2 (ミトコンドリア、タンパク質担体) // 11q	NM_003355	0.20	0.05	0.005
34150 68	ANKRD3 3	NM_182608 // ANKRD33 // アンキリン反復ドメイン 33 // 12q13.13 // 341405 // ENST0	NM_182608	0.20	0.06	0.006
36334 03	SIN3A	NM_015477 // SIN3A // SIN3 相同体A、転写調節物 (酵母) // 15q24.2	NM_015477	0.20	0.07	0.014

10

20

30

40

【0329】

【表 4 0】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
33809 01	NUMA1	NM_006185 // NUMA1 // 核 分裂装置 タンパク質 1 // 11q13 // 4926 /// E	NM_006 185	0.19	0. 04	0. 00 2
25980 99	BARD1	NM_000465 // BARD1 // BRCA1 関連RING ドメ イン 1 // 2q34-q35 // 580 /// ENST	NM_000 465	0.19	0. 07	0. 01 5
31397 22	NCOA2	NM_006540 // NCOA2 // 核 受容体 共活性物2 // 8q13.3 // 10499 /// ENST	NM_006 540	0.19	0. 06	0. 01 0
36418 71	LINS1	NM_018148 // LINS1 // ラインズ相同体1 (Drosophi la) // 15q26.3 // 55180 /// NM_00	NM_018 148	0.19	0. 06	0. 01 3
34012 17	TULP3	NM_003324 // TULP3 // ふとっちょ様 タンパク質 3 // 12p13.3 // 7289 /// ENST00000 22824	NM_003 324	0.19	0. 06	0. 00 8

【0330】

【表 4 1】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
37419 97	ANKFY1	NM_016376 // ANKFY1 // アンキリン 反 復 および FYVE ドメイン 含有 1 // 17p13.3 //	NM_016 376	0.19	0. 06	0. 00 8
26227 42	C3orf4 5	BC028000 // C3orf45 // クロモソー ム 3 オープン リーディングフレ ーム 45 // 3p21.31 // 132228 /	BC0280 00	0.19	0. 06	0. 01 3
38453 52	UQCR	NM_006830 // UQC R // ユビキ ノールーシトクロ ームcリダクター ゼ、6.4kDa サブユニット / / 19p13. 3	NM_006 830	0.19	0. 06	0. 01 4
39603 56	BAIAP2 L2	NM_025045 // BAIAP2L2 // BAI1-関連タン パク質 2-様 2 // 22q13.1 // 80115 //	NM_025 045	0.19	0. 07	0. 01 8
36459 47	CLUAP1	NM_015041 // CLUAP1 // クラスタリン関連 タ ンパク質 1 // 16p13.3 // 23059 /// NM	NM_015 041	0.19	0. 06	0. 01 2

【表 4 2】

アフィメ リック ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
38355 44	<i>ZNF227</i>	NM_182490 // ZNF227 // 亜鉛フィン ガー タンパク質 227 // --- // 7770 /// ENST00000 31304	NM_182 490	0.18	0. 06	0. 01 1
33687 48	<i>FBXO3</i>	NM_033406 // FBXO3 // F-box タンパク質 3 // 11p13 // 26273 /// NM_012175 // FBXO3 /	NM_033 406	0.18	0. 07	0. 02 0
36216 23	<i>ELL3</i>	NM_025165 // ELL3 // 伸長因子 RNA ポリメラーゼII - 様 3 // 15q15.3 // 80	NM_025 165	0.18	0. 05	0. 00 5
34305 52	<i>PWP1</i>	NM_007062 // PWP1 // PWP1 相同体 (S. cerevisia e) // 12q23.3 // 11137 /// ENST00	NM_007 062	0.18	0. 07	0. 01 6

【0332】

10

20

30

40

【表 4 3】

アフィメ トックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
28449 08	<i>BTNL9</i>	NM_152547 // BTNL9 // ブチロフィリン様 9 // 5q35.3 // 153579 /// ENST00000 32770	NM_152 547	0.18	0. 05	0. 00 5
40215 08	<i>ZNF280 C</i>	NM_017666 // ZNF280C // 亜鉛フィン ガー タンパク質 280C // Xq25 // 55609 /// ENST00000 3	NM_017 666	0.18	0. 07	0. 01 8
24890 71	<i>TET3</i>	NM_144993 // TET3 // tet がん遺伝子ファミリ ー メンバー 3 // 2p13.1 // 200424 /// ENST00	NM_144 993	0.18	0. 04	0. 00 3
25168 79	<i>HOXD8</i>	NM_019558 // HOXD8 // ホメオボッ クス D8 // 2q31.1 // 3234 /// ENST00000 313173 // HOXD8	NM_019 558	0.18	0. 06	0. 01 5

【 0 3 3 3 】

【表 4 4】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
37407 04	SMYD4	NM_052928 // SMYD4 // SET およびMYND ド メイン 含有 4 // 17p13.3 // 114826 ///	NM_052 928	0.18	0. 06	0. 01 2
39754 67	UTX	NM_02114 0 // UTX // 偏在的転写 テトラトリコペプ チド反復、X ク ロモソーム	NM_021 140	0.18	0. 06	0. 01 3
36990 44	RFWD3	NM_018124 // RFWD3 // 環フィンガーおよび WD 反復 ドメ イ ン 3 // 16q22.3 // 55159 ///	NM_018 124	0.18	0. 06	0. 01 1
34730 83	MED13L	NM_01533 5 // MED 13L // 調 節物複合体サブユ ニット13一様 // 12q2 4.21 // 23389 // /	NM_015 335	0.18	0. 02	0. 00 0
23327 11	PPIH	NM_00634 7 // PPI H // ペプチ ジルプロリルイソ メラーゼH (シク ロフィリン H) // 1p34. 1 // 104	NM_006 347	0.17	0. 06	0. 01 7

【0334】

【表 4 5】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
35569 90	<i>JUB</i>	NM_032876 // JUB // jub、ajuba 相同体 (<i>Xenopus</i> <i>laevis</i>) // 14q11.2 // 84962 ///	NM_032 876	0.17	0. 04	0. 00 4
27801 43	<i>BDH2</i>	NM_020139 // BDH 2 // 3-ヒ ドロキシブチレ ート デヒドロゲナ ーゼ、 2型// 4q24 // 56898 //	NM_020 139	0.17	0. 05	0. 00 6
38994 95	<i>C20orf 12</i>	NM_001099 407 // C20orf12 // クロモソ ム 20 オープ ンリーディングフ レーム 12 // 20p11.23 // 5	NM_001 099407	0.17	0. 05	0. 00 8
32908 75	<i>ANK3</i>	NM_020987 // ANK 3 // アンキ リン 3、Ran vierのノード (アンキリン G) // 10 q21 // 2 88 ///	NM_020 987	0.17	0. 03	0. 00 1

【0335】

10

20

30

40

【表 4 6】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食事)	SE M	P
35760 14	<i>C14orf102</i>	NM_017970 // C14orf102 // クロモソ ム 14 オープ ンリーディングフ レーム 102 // 14q32.11 // 55	NM_017 970	0.17	0. 04	0. 00 2
36448 87	<i>ATP6V0C</i>	NM_001694 // ATP 6V0C // ATPase、H + 輸送、リソソ ーム 16kDa、V0 サブユ ニットc /	NM_001 694	0.17	0. 06	0. 01 7
26483 78	<i>RAP2B</i>	NM_002886 // RAP 2B // R AS がん遺伝子 ファミリーの RAP2B、メンバ ー // 3q2 5.2 // 5 912 ///	NM_002 886	0.17	0. 06	0. 01 7
23628 92	<i>ATP1A2</i>	NM_000702 // ATP 1A2 // A TPase、Na +/K+ 輸送、 アルファ 2 (+) ポリペプ チド // 1	NM_000 702	0.16	0. 06	0. 01 5
23614 88	<i>RHBG</i>	NM_020407 // RHBG // Rh ファミ リー、B 糖タンパ ク 質 // 1q21.3 // 57127 /// ENST00000 3	NM_020 407	0.16	0. 06	0. 01 4

【表 47】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
34159 15	<i>PFDN5</i>	NM_002624 // PFDN5 // プレホルジン サブユニット5 // 12q12 // 5204 // NM_145897 // PFDN	NM_002624	0.16	0.05	0.011
34337 96	<i>PEBP1</i>	NM_002567 // PEBP1 // ホスファチジルエタノールアミン結合タンパク質 1 // 12q24.23 //	NM_002567	0.16	0.04	0.004
37883 02	<i>SMAD4</i>	NM_005359 // SMAD4 // SMADファミリー メンバー4 // 18q21.1 // 4089 // ENST0000039841	NM_005359	0.16	0.05	0.012
34362 36	<i>ZNF664</i>	NM_152437 // ZNF664 // 亜鉛フィンガー タンパク質664 // 12q24.31 // 144348 // ENST000	NM_152437	0.16	0.06	0.016

【0337】

【表 4 8】

アフィメ リックス I D	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
34415 42	<i>TMEM16 B</i>	NM_020373 // TMEM16B // 膜貫通 タ ンパク質 16B // 12p13.3 // 57101 /// ENST00	NM_020 373	0.16	0. 06	0. 01 8
34563 53	<i>CALCOC 01</i>	NM_020898 // CALCOCO1 // カルシウム 結 合およびコイルド コイル ドメイン 1 // 12q13.13 //	NM_020 898	0.16	0. 05	0. 01 0
38887 21	<i>PTPN1</i>	NM_002827 // PTPN1 // タンパク質 チロシンホスファタ ーゼ、非-受容体 1型 // 20q13	NM_002 827	0.16	0. 06	0. 02 0
31382 04	<i>CYP7B1</i>	NM_004820 // CYP7B1 // シトクロ ム P450、ファ ミリー 7、サブフ ァミリー B、 ポリペプチド1 //	NM_004 820	0.15	0. 05	0. 01 4
32784 01	<i>FRMD4A</i>	NM_018027 // FRMD4A // FERM ド メイン 含有 4A // 10p13 // 55691 /// ENST00000	NM_018 027	0.15	0. 05	0. 00 9

【0338】

【表 49】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
39042 26	<i>RBM39</i>	NM_184234 // RBM39 // RNA 結合 モチーフ タンパ ク 質 39 // 20q11.22 // 9584 /// NM_00	NM_184 234	0.15	0. 05	0. 01 5
37918 50	<i>SERPIN B13</i>	NM_01239 7 // SER PINB13 / /セルピンペプチ ダーゼ阻害剤、ク レードB (オバル ブミン)、メンバー	NM_012 397	0.15	0. 04	0. 00 5
36656 03	<i>CTCF</i>	NM_00656 5 // CTC F // CCC TC-結合因子 (亜鉛フィンガー タンパク質) / / 16q21- q22.3 /	NM_006 565	0.15	0. 04	0. 00 4
39698 02	<i>BMX</i>	NM_203281 // BMX // BMX 非-受容体 チロシン キナー ゼ // Xp22.2 // 660 /// NM_001	NM_203 281	0.15	0. 05	0. 01 6
36212 76	<i>HISPPD 2A</i>	NM_01465 9 // HIS PPD2A // ヒスチジン酸ホス ファターゼドメイ ン 含有 2A // 15q1	NM_014 659	0.14	0. 04	0. 00 5

【0339】

【表 5 0】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
23251 13	<i>C1orf2</i> 13	NM_138479 // C1orf213 // クロモソ ム 1 オープ ンリーディ ングフレ ーム 213 // 1p36.12 // 14889	NM_138 479	0.14	0. 05	0. 01 2
36819 56	<i>KIAA04</i> 30	NM_014647 // KIAA0430 // KIAA0430 // 16p13.11 // 9665 /// ENST00000 396368 // KIA	NM_014 647	0.14	0. 05	0. 01 8
34151 93	<i>GRASP</i>	NM_18171 1 // GRA SP // GR P1 (ホスホ イノシチド1に対 する一般受容体 1) -関連	NM_181 711	0.14	0. 05	0. 01 9
32493 69	<i>LRRTM3</i>	NM_178011 // LRRTM3 // ロイシンリッチ反 復膜貫通神経3 // 10q21.3 /	NM_178 011	0.14	0. 05	0. 01 1
38740 23	<i>PTPRA</i>	NM_002836 // PTPRA // タンパク質 チロシンホスフ ァターゼ、受容体 型、A // 20p13 //	NM_002 836	0.14	0. 04	0. 00 4

10

20

30

40

【表 5 1】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
38096 21	FECH	NM_00101 2515 // FECH // フェロケラターゼ (プロトポルフィ リア) // 1 8q21.3 // // 2235 // // N	NM_001 012515	0.14	0. 04	0. 00 9
33513 85	MLL	NM_00593 3 // MLL // 甲状腺/リ ンパまたは混合系 統白血病 (トリ ソラックス 相同 体	NM_005 933	0.14	0. 05	0. 01 6
32887 07	ERCC6	NM_000124 // ERCC6 // 除去修復交差一相補 鋸歯類修復欠如	NM_000 124	0.14	0. 05	0. 01 6
36246 07	MYO5A	NM_000259 // MYO5A // ミオシン VA (重鎖12、 ミオキシン) // 15q21 // 4644 /// EN	NM_000 259	0.14	0. 04	0. 00 6
33538 59	OR4D5	NM_001001 965 // OR4D5 // オルファクトリー 受容体、ファミリ ー 4、サブファミ リー D、メンバー 5 //	NM_001 001965	0.14	0. 05	0. 01 7
28237 97	TSLP	NM_033035 // TSLP // 胸腺間質リンフォ エチン // 5q22.1 // 85480 /// NM_1385	NM_033 035	0.14	0. 05	0. 01 3

【表 5 2】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
24143 66	PPAP2B	NM_003713 // PPAP2B // ホスファチ ジル酸 ホスファ ターゼ 2B型 // 1pter-p22 .1 // 8	NM_003 713	0.13	0. 04	0. 00 7
38783 08	CSRP2B P	NM_020536 // CSRP2BP // CSRP2 結合 タンパク質 // 20p11.23 // 57325 /// NM_177926	NM_020 536	0.13	0. 05	0. 01 9
40257 71	CD99L2	NM_031462 // CD99L2 // CD99 分子-様 2 // Xq28 // 83692 /// NM_134446 // CD	NM_031 462	0.13	0. 04	0. 00 7
34147 76	LETMD1	NM_015416 // LETMD1 // LETM1 ドメイン 含有 1 // 12q13.13 // 25875 /// NM_001	NM_015 416	0.13	0. 05	0. 01 4
36452 53	SRRM2	NM_016333 // SRRM2 // セリン/アルギニン 反復マトリックス2 // 16p13.3 // 23524 //	NM_016 333	0.13	0. 04	0. 00 7

【表 5 3】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
24407 00	ADAMTS 4	NM_005099 9 // ADA MTS4 // トロンボスポンジ ン1型モチーフを 持つADAM メ タロペプチダーゼ	NM_005 099	0.13	0. 03	0. 00 5
26098 70	BRPF1	NM_001003 694 // BRPF1 // プロモドメイン およびPHD フィ ンガー 含有、1 // 3p26-p25 //	NM_001 003694	0.13	0. 04	0. 01 2
36322 98	ADPGK	NM_031284 // ADPGK // ADP-依存グルコ キナーゼ // 15q24.1 // 83440 /// ENST0000	NM_031 284	0.13	0. 04	0. 00 7
31849 40	GNG10	NM_00101 7998 // GNG10 // グアニンヌクレオ チド結合 タンパ ク質 (G タン パク質)、ガンマ1	NM_001 017998	0.13	0. 04	0. 01 1
32237 76	C5	NM_001735 // C5 // 補体成分 5 // 9q33-q34 // 727 /// ENST00000 223642	NM_001 735	0.13	0. 04	0. 00 8

【0343】

【表 5 4】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食事)	SE M	P
39221 00	<i>MX1</i>	NM_002462 // MX1 // ミクソウイルス (インフルエンザウ イルス) 耐性1、イ ンターフェロン -inducib	NM_002 462	0.12	0. 04	0. 01 5
39604 78	<i>CSNK1E</i>	NM_001894 // CSNK1E // カゼイン キ ナーゼ 1、 イプシロン // 22q13.1 // 1454 /// NM_152221 NM_001894	NM_ 001894	0.12	0. 04	0.0 18
37157 03	<i>SUPT6H</i>	NM_00317 0 // SUP T6H // T y 6 相同体の サプレッサー (S. cere visiae) // 17q1 1.2 //	NM_003 170	0.11	0. 03	0. 00 5
23228 18	<i>PADI3</i>	NM_01623 3 // PAD I3 // ペプ チジルアルギニン デイミナーゼ、I II型 // 1 p36.13 / / 51702	NM_016 233	0.11	0. 03	0. 00 6

【0344】

【表 5 5】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
23937 40	KI AA05 62	NM_014704 // KI AA0562 // KI AA0562 // 1p36.32 // 9731 /// ENST00000 378230 // KI AA	NM_014 704	0.11	0. 03	0. 00 9
37845 09	ZNF271	NM_001112 663 // ZNF271 // 亜鉛フィンガー タンパク質 271 // 18q12 // 10778 /// NM_00662	NM_001 112663	0.11	0. 04	0. 02 0
33722 53	CUGBP1	NM_006560 // CUGBP1 // CUG 三重 反復、RNA 結合 タンパク質 1 // 11p11 // 106	NM_006 560	0.11	0. 04	0. 01 1
29482 59	TRI M26	NM_003449 // TRI M26 // 三部分モチー フ含有 26 // 6p21.3 // 7726 /// ENST	NM_003 449	0.11	0. 03	0. 00 6
31919 00	NUP214	NM_005085 // NUP214 // ヌクレオポリン21 4kDa // 9q34.1 // 8021 /// ENST00000 359428	NM_005 085	0.11	0. 03	0. 00 3

【0345】

【表 5 6】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食事)	SE M	P
31055 81	CA3	NM_005181 // CA3 // 炭酸アンヒ ドラーゼ II I、筋肉特異的 // 8q13- q22 // 7 61 //	NM_005181	0.11	0. 03	0. 00 3
38324 57	RXR1	NM_000540 // RXR 1 // リアノ ジン 受容体 1 (骨格) // 19q13.1 // 6261 //// NM_0	NM_000540	0.11	0. 03	0. 00 6
39362 56	BCL2L1 3	NM_015367 // BCL2L13 // BCL2-様 13 (アポトーシス促進 剤) // 22q11 // 23786 //	NM_015367	0.10	0. 02	0. 00 2
35992 80	PIAS1	NM_016166 // PIA S1 // 活性 化STAT, 1の タンパク質 阻害 剤 // 15q // 8554 ////	NM_016166	0.10	0. 04	0. 01 7
37559 76	MED24	NM_014815 // MED24 // メディエーター複 合体サブユニット 24 // 17 q21.1 // 9862 //// NM_0010	NM_014815	0.10	0. 04	0. 01 9

【0346】

【表 5 7】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
36564 18	<i>SRCAP</i>	NM_006662 // SRCAP // Snf 2-関連CR EBBP 活性化物 タンパク質 // 16p11.2 // 10847	NM_006 662	0.10	0. 04	0. 01 7
39431 01	<i>DEPDC5</i>	NM_014662 // DEPDC5 // DEP ドメ イン 含有 5 // 22q12.3 // 9681 /// NM_001007 1	NM_014 662	0.09	0. 01	0. 00 0
39606 85	<i>DMC1</i>	NM_007068 8 // DMC 1 // DMC 1 mck1 相同 体、減数分裂-特 異的相同体の用量 サプレッサー	NM_007 068	0.09	0. 03	0. 01 3
24347 76	<i>CDC42S E1</i>	NM_001038 707 // CDC42SE1 // CDC42 小EF因子 1 // 1q21.2 // 56882 /// NM_020	NM_001 038707	0.08	0. 03	0. 01 4
34384 17	<i>SFRS8</i>	NM_004592 2 // SFR S8 // スプ ライシング因子、 アルギニン/セリ ン-リッチ 8 (whi のサプレ ッサー	NM_004 592	0.08	0. 03	0. 01 6

【0347】

【表 58】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
34576 96	PAN2	NM_014871 // PAN 2 // PAN 2 ポリA特異的 リボスクレアーゼ サブユニット相同 体 (S. cer evi	NM_014 871	0.08	0. 02	0. 00 8
25346 15	SCLY	NM_016510 // SCLY // セレノシステイン リアーゼ // 2q37.3 // 51540 /// ENST00000 254663	NM_016 510	0.08	0. 02	0. 00 4
27658 65	RELL1	NM_001085 400 // RELL1 // RELT-様 1 // 4p14 // 768211 /// NM_001085 399 // RELL1	NM_001 085400	0.07	0. 02	0. 00 2
37656 42	INTS2	NM_020748 // INT S2 // 積分 複合体サブユニッ ト 2 // 1 7q23.2 / / 57508 /// ENST 0	NM_020 748	0.05	0. 01	0. 00 5
29066 07	NFYA	NM_002505 // NFYA // 核 転写因子Y、アルファ // 6p21.3 // 4800 ///	NM_002 505	-0.07	0. 02	0. 01 1

【表 59】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
31681 02	CREB3	NM_006368 // CREB3 // cAMP 応答要素結合 タン パク質 3 // 9pter-p22 .1 /	NM_006 368	-0.07	0. 02	0. 01 0
39393 65	SMARCB 1	NM_003073 // SMARCB1 // SW /SNF 関連 マトリックス 関 連、アクチン依存 制御	NM_003 073	-0.07	0. 02	0. 01 3
34152 29	NR4A1	NM_002135 // NR4A1 // 核 受容体 サブファミリー 4、群A、メンバー 1 // 12q13 /	NM_002 135	-0.07	0. 03	0. 01 5
24378 01	ARHGEF 2	NM_00472 3 // ARH GEF2 // rho/rac グアニンヌクレオ チド交換因子 (G EF) 2 // 1q	NM_004 723	-0.09	0. 02	0. 00 2
36455 65	THOC6	NM_024339 // THOC6 // THO 複合体 6 相同体 (Drosophi la) // 16p13.3 // 79228 ///	NM_024 339	-0.10	0. 04	0. 01 8

【0349】

【表 6 0】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
24067 66	MRPS15	NM_031280 // MRPS15 // ミトコンドリアリボ ソームタンパク質 S15 // 1p35-p34. 1 // 6496	NM_031 280	-0.11	0. 03	0. 00 3
35531 41	KIAA03 29	NM_014844 // KIAA0329 // KIAA0329 // 14q32.31 // 9895 /// ENST00000 359520 // KIA	NM_014 844	-0.11	0. 04	0. 01 8
32976 66	DYDC1	NM_138812 // DYDC1 // DPY30 ドメイン含有 1 // 10q23.1 // 143241 /// ENST000	NM_138 812	-0.11	0. 02	0. 00 0
36256 74	RFXDC2	NM_022841 // RFXDC2 // 制御因子X ドメイン 含有 2 // 15q21.3 // 648	NM_022 841	-0.12	0. 04	0. 01 2
29269 69	PDE7B	NM_01894 5 // PDE 7B // ホス ホジエステラーゼ 7B // 6q 23-q24 / / 27115 /// ENST 00000308	NM_018 945	-0.12	0. 04	0. 01 3

【表 6 1】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
35253 13	COL4A1	NM_001845 // COL4A1 // I V 型コラーゲン、 アルファ 1 // 13q34 // 1282 /// ENST 00000	NM_001845	-0.12	0.04	0.014
24388 92	FCRL5	NM_031281 // FCRL5 // Fc 受容体 - 様 5 // 1q21 // 83416 /// ENST00000 361835	NM_031281	-0.12	0.04	0.009
32208 46	SUSD1	NM_022486 // SUSD1 // スシドメイン 含 有 1 // 9q31.3-q3 3.1 // 64420 /// ENS	NM_022486	-0.12	0.03	0.006
35984 30	SLC24A1	NM_004727 // SLC24A1 // 溶質担体 ファミ リー 24 (ナ トリウム/カリウ ム/カルシウム交 換	NM_004727	-0.12	0.05	0.019
35064 31	RNF6	NM_005977 // RNF6 // 環フィン ガー タンパク 質 (C3H2C 3 型) 6 // 13q12 2 // 604 9	NM_005977	-0.12	0.04	0.011

【0351】

【表 6 2】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
36960 57	SLC12A 4	NM_005072 // SLC 12A4 // 溶質担体 ファミ リー 12 (カ リウム/塩素トラ ンスポーター	NM_005 072	-0.12	0. 02	0. 00 1
25195 77	COL3A1	NM_000090 // COL 3A1 // コ ラーゲン、III 型、アルファ 1 (エーラー ダン ロス症候群型	NM_000 090	-0.12	0. 04	0. 01 2
37344 79	TMEM10 4	NM_017728 // TMEM104 // 膜貫通 タ ンパク質 104 // 17q25.1 // 54868 /// ENST00	NM_017 728	-0.13	0. 04	0. 01 5
33451 57	PIWL4	NM_152431 // PIW IL4 // p iwi-様 4 (Drosoph ila) // 11q21 // 143689 // // ENST0 0000	NM_152 431	-0.13	0. 05	0. 01 5
29494 71	NEU1	NM_000434 // NEU1 // シアリダーゼ1 (リソソームシアリ ダーゼ) // 6p21.3 // 4758 /// ENS	NM_000 434	-0.13	0. 04	0. 01 3

【表 6 3】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
25996 70	CRYBA2	NM_057093 // CRYBA2 // クリスタリン、 ベータA2 // 2q34-q36 // 1412 /// NM_005209 //	NM_057 093	-0.13	0. 04	0. 01 4
39224 44	ABCG1	NM_207628 // ABCG1 // ATP-結合 カセット、サブファ ミリーG (WHITE)、メ ンバー1 // 21	NM_207 628	-0.13	0. 03	0. 00 3
27603 71	WDR1	NM_017491 // WDR1 // WD 反復 ドメイン1 // 4p16.1 // 9948 /// NM_005112 // WDR1	NM_017 491	-0.14	0. 05	0. 01 9
28354 40	TCOF1	NM_001000 8656 // TCOF1 // トレチャー コリ ンズ-フランシス 症候群1 // 5q32-q3 3.1	NM_001 008656	-0.14	0. 04	0. 00 7
24515 44	MYOG	NM_002479 // MYO G // ミオジ ニン(筋原性因 子4) // 1 q31-q41 // 4656 /// ENST 00	NM_002 479	-0.14	0. 05	0. 01 8

【0353】

【表 6 4】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
37455 04	SCO1	NM_00458 9 // SCO 1 // SCO シトクロームオキ シダーゼ欠損相当 体 1 (酵母) // 17p12	NM_004 589	-0.14	0. 03	0. 00 3
28352 13	PPARGC 1B	NM_13326 3 // PPA RGC1B // ペルオキシソーム増 殖剤-活性化 受 容体ガンマ、協働	NM_133 263	-0.14	0. 04	0. 00 6
37045 67	CBFA2T 3	NM_005187 // CBFA2T3 // コア-結 合 因子、ラントドメイ ン 、 アルファサブユニッ ト 2: トランス	NM_005 187	-0.14	0. 05	0. 02 0
28935 62	RREB1	NM_002955 // RREB1 // ras 応答要素 結 合 タ ンパク質 1 // 6p25 // 6239 /	NM_002 955	-0.14	0. 04	0. 00 6
26727 12	SCAP	NM_01223 5 // SCA P // SRE BFチャペロン // 3p21. 31 // 22 937 // // ENST0000 0265565 //	NM_012 235	-0.14	0. 04	0. 00 9

【0354】

【表 6 5】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)		
				SE	M	P
27681 97	CORIN	NM_006587 // CORIN // コリン、セリンペプチダーゼ // 4 p13 - p12 // 10699 /// ENST 00000	NM_006587	-0.14	0.05	0.011
24952 79	VWA3B	NM_144992 // VWA3B // フォン・ヴィレブランド因子 A ドメイン 含有 3B // 2q11.2 //	NM_144992	-0.14	0.04	0.006
29035 88	PFDN6	NM_014260 // PFDN6 // プレホルジン サブユニット 6 // 6 p21.3 // 10471 /// ENST 00000399112	NM_014260	-0.14	0.05	0.014
30313 83	REPIN1	NM_013400 // REPIN1 // 複製開始物 1 // 7q36.1 // 29803 /// NM_014374	NM_013400	-0.15	0.05	0.018
37544 69	ACACA	NM_198839 // ACACA // アセチル-CoA カルボキシラーゼ アルファ // 17q21 // 31 // NM_	NM_198839	-0.15	0.05	0.010

【0355】

【表 6 6】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
37674 80	AXIN2	NM_004655 // AXIN2 // アキシン 2 (コン ダクチン、アキシル) // 17q23-q24 // 8313 /// ENST 0000	NM_004655	-0.15	0.05	0.013
29545 06	CRI P3	NM_206922 // CRI P3 // システイン-リッチ タンパク質 3 // 6p21.1 // 401262 /// ENST000003	NM_206922	-0.15	0.06	0.018
38452 63	ADAMTS L5	NM_213604 // ADAMTS L5 // ADAMTS-様 5 // 19p13.3 // 339366 /// ENST00000330475	NM_213604	-0.15	0.06	0.016
25651 43	STARD7	NM_020151 // STARD7 // St AR-関連脂質 伝達 (START) ドメイン 含有 7 /	NM_020151	-0.15	0.06	0.016

【 0 3 5 6 】

【表 6 7】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
23219 60	<i>PLEKHM</i> 2	NM_015164 // PLEKHM2 // プレクスト リン相同体 ドメ イン 含有、ファ ミ リ ー M (with RU	NM_015 164	-0.16	0. 05	0. 00 9
38291 74	<i>GPATCH</i> 1	NM_018025 // GPATCH1 // G パッチ ド メイン 含有 1 // 19q13.11 // 55094 /// ENS	NM_018 025	-0.16	0. 03	0. 00 1
27985 86	<i>AHRR</i>	NM_020731 // AHRR // アリールー炭化水素 受 容 体 レプレッサー // 5p15.3 // 57491 ///	NM_020 731	-0.16	0. 05	0. 01 1
23629 91	<i>CASQ1</i>	NM_00123 1 // CAS Q1 // カル セクエストリン1 (速収縮、骨格筋) // 1q21 //	NM_001 231	-0.16	0. 06	0. 01 5
39545 25	<i>ZNF280</i> B	NM_080764 // ZNF280B // 亜鉛フィン ガー タンパク質 280B // 22q11.22 // 140883 /// ENST0	NM_080 764	-0.16	0. 04	0. 00 5

【0357】

【表 6 8】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
40209 91	ACTRT1	NM_138289 // ACTRT1 // アクチン関連 タンパク質 T1 // Xq25 // 139741 /// ENST000003	NM_138 289	-0.16	0. 05	0. 00 7
39829 75	POU3F4	NM_000307 // POU3F4 // POU クラス3 ホメオボ ックス 4 // Xq21.1 // 5456 /// ENST00000373	NM_000 307	-0.16	0. 05	0. 01 3
39639 90	PKDREJ	NM_006071 // PKD REJ // 多 囊性腎臓病 (多 囊性) および R EJ 相同体 (s	NM_006 071	-0.16	0. 03	0. 00 1
24364 01	JTB	NM_006694 // JTB // 跳躍転座ブレイクポ イント// 1q21 // 10899 /// NM_002	NM_006 694	-0.16	0. 06	0. 01 4
27596 54	ABLIM2	NM_032432 // ABLIM2 // アクチン結合 LIM タンパク 質 ファミリー、 メンバー 2 // 4p16-p15 //	NM_032 432	-0.16	0. 05	0. 00 7

【0358】

【表 6 9】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
24373 29	CLK2	NM_003993 CLK CDC 様キナーゼ 2 1q21 1196 NR_002711 CLK2P	NM_003993	-0.16	0.06	0.016
34011 19	ITFG2	NM_018463 ITFG2 インテグリンアル FG-GAP 反復含有 2 12p13.33 5	NM_018463	-0.16	0.04	0.004
35997 09	GLCE	NM_015554 GLC E グルク ロン酸エピメラー ゼ 15q 23 26 035 ENST0000026	NM_015554	-0.16	0.06	0.014
38824 13	C20orf114	NM_033197 C20orf114 クロモソーム 20 オープンリーディング フレーム 114 20q11.21 92	NM_033197	-0.16	0.06	0.020
37129 22	C17orf39	NM_024052 C17orf39 クロモソーム 17 オープンリーディング フレーム 39 17p11.2 79018	NM_024052	-0.16	0.06	0.017

【0359】

【表 70】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
24733 76	<i>EFR3B</i>	BC049384 // EFR3B // EFR3 相同体B (S. cerevisiae) // 2p23.3 // 22979 /// ENST0	BC0493 84	-0.17	0. 05	0. 00 9
26072 62	<i>STK25</i>	NM_006374 // STK25 // セリン/スレオニン キナーゼ 25 (STE20 相同体、酵母) // 2q37.	NM_006 374	-0.17	0. 06	0. 01 5
37555 80	<i>CACNB1</i>	NM_19924 7 // CAC NB1 // カ ルシウムチャネル 電圧-依存ベータ 1サブユニット/ 17q	NM_199 247	-0.17	0. 06	0. 01 3
34021 50	<i>NTF3</i>	NM_00110 2654 // NTF3 // ニューロトロフィ ン3 // 12 p13 // 4 908 /// NM_00252 7 // NTF 3 //	NM_001 102654	-0.17	0. 06	0. 02 0
30147 14	<i>ARPC1B</i>	NM_00572 0 // ARP C1B // ア クチン関連タンパ ク質 2/3 複 合体、サブユニッ ト 1B、41k Da // 7	NM_005 720	-0.17	0. 06	0. 02 0

【0360】

【表 7 1】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
37230 71	<i>DBF4B</i>	NM_145663 // DBF4B // DBF4 相同体B (S. cerevisiae) // 17q21.31 17q21 // 80174	NM_145 663	-0.17	0. 04	0. 00 2
23712 55	<i>SMG7</i>	NM_173156 // SMG7 // Smg-7 相同体、ノンセンス 伸介mRNA崩壊因 子 (C. eleg	NM_173 156	-0.17	0. 06	0. 01 4
32174 87	<i>ALG2</i>	NM_033087 // ALG2 // アスパ ラギン-結合糖付 加2相同体 (S. cerevisiae、a	NM_033 087	-0.17	0. 06	0. 01 1
33521 59	<i>LOC100 130353</i>	AK130019 // LOC100130 353 // 仮説 タンパク質 LOC100130 353 // 11q23.3 // 1001	AK1300 19	-0.17	0. 06	0. 01 8
34012 59	<i>TEAD4</i>	NM_003213 // TEAD4 // TEA ドメ イン ファミリー メンバー 4 // 12p13.3-p 13.2 // 7004 /// NM	NM_003 213	-0.17	0. 07	0. 02 0

【0361】

【表 7 2】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
31146 18	<i>RNF139</i>	NM_007218 // RNF139 // 環フィンガ ー タンパク質 139 // 8q24 // 11236 /// ENST00000 303	NM_007 218	-0.17	0. 06	0. 01 5
29911 50	<i>TSPAN1 3</i>	NM_01439 9 // TSP AN13 // テトラスパニン 13 // 7p 21.1 // 27075 // / ENST00 00026206 7 //	NM_014 399	-0.18	0. 05	0. 00 6
28751 93	<i>P4HA2</i>	NM_004199 // P4HA2 // プロコラーゲン-プ ロリン、2-オキシ グルタル酸4-ジオ キシゲナーゼ(プロ リン	NM_004 199	-0.18	0. 05	0. 00 7
40117 43	<i>SLC7A3</i>	NM_032803 // SLC7A3 // 溶質担体 ファミリー 7 (カチオン性アミノ 酸トランスポーター 、	NM_032 803	-0.18	0. 06	0. 00 9
31940 15	<i>LCN9</i>	NM_001001 676 // LCN9 // リボカリン9 // 9q34.3 // 392399 /// ENST00000 277526 // L	NM_001 001676	-0.18	0. 06	0. 01 1

【表 7 3】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食事)	SE M	P
37410 40	MNT	NM_020310 // MNT // MAX 結合 タン パク質 // 17p13.3 // 4335 /// ENST00000 174618 /	NM_020 310	-0.18	0. 04	0. 00 3
39018 51	ABHD12	NM_00104 2472 // ABHD12 / / アブヒドロラ ーゼドメイン 含 有 12 // 20p11.21 // 26090	NM_001 042472	-0.18	0. 05	0. 00 4
23249 19	EPHB2	NM_017449 // EPHB2 // EPH 受容 体 B2 // 1p36.1-p3 5 // 2048 /// NM_004442 // EPH	NM_017 449	-0.18	0. 06	0. 01 0
31859 76	COL27A 1	NM_03288 8 // COL 27A1 // コラーゲン、XX VII型、アルフ ア1 // 9q 32 // 85 301 /// ENST0	NM_032 888	-0.18	0. 06	0. 00 9
28554 34	C5orf3 9	NM_001014 279 // C5orf39 // クロモソー ム 5 オープン リーディングフレ ーム 39 // 5p12 // 389289	NM_001 014279	-0.18	0. 05	0. 00 7

【表 7 4】

アフィメト リックス I D	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
23344 76	MAST2	NM_015112 // MAST2 // 微小管関連セリン/スレオニンキナーゼ 2 // 1 p 34.1	NM_015112	-0.18	0.02	0.000
39627 34	TTL1	NM_001008572 // TTL1 // チューブリンチロシンリガーゼ様ファミリー、メンバー 1 // 22 q 13.	NM_001008572	-0.18	0.03	0.001
40175 38	COL4A6	NM_033641 // COL4A6 // コラーゲン、I V型、アルファ 6 // Xq22 // 1288 // NM_001847	NM_033641	-0.18	0.03	0.000
31415 89	IL7	NM_000880 // IL7 // インターロイキン7 // 8 q 12-q 13 // 3574 // ENST00000263851 // IL7	NM_000880	-0.19	0.05	0.006
24368 26	KCNN3	NM_002249 // KCNN3 // カリウム中間体/小伝導性カルシウム-活性化	NM_002249	-0.19	0.06	0.008

【 0 3 6 4 】

【表 7 5】

アフィメト リックス I D	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
35211 74	ABCC4	NM_005845 // ABCC4 // ATP-結 合 カセット、サブファ ミ リ - C (CFTR/MRP)、メンバー 4 //	NM_005 845	-0.19	0. 07	0. 01 7
37682 80	C17orf 58	NM_181656 // C17orf58 // クロモソー ム 17 オープ ンリーディングフ レーム 58 // 17q24.2 // 28401	NM_181 656	-0.19	0. 07	0. 01 7
23637 84	HSPA6	NM_00215 5 // HSP A6 // ヒー トショック 70 kDa タンパク 質 6 (HSP 70B') // 1q23 // 3310 /// E	NM_002 155	-0.19	0. 06	0. 01 1
39282 11	GRIK1	NM_175611 // GRIK1 // グルタミン酸 受 容 体 、 イオチャネル型、 カニン酸1 // 21q22.11 // 2	NM_175 611	-0.19	0. 06	0. 01 1
27589 78	EVC2	NM_14712 7 // EVC 2 // エリ ス・ファン・クレ フェルト症候群 2 (リンビン) // 4p16. 2-p16.1 // 13	NM_147 127	-0.19	0. 06	0. 01 2

【表 7 6】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
37406 64	<i>C17orf 91</i>	NM_032895 // C17orf91 // クロモソ ム 17 オープ ンリーディングフ レーム 91 // 17p13.3 // 84981	NM_032 895	-0.19	0. 07	0. 01 5
27822 67	<i>NEUROG 2</i>	NM_024019 // NEUROG2 // ニューロジェニン2 // 4q25 // 63973 /// ENST00000 313341 // NEU	NM_024 019	-0.20	0. 06	0. 01 0
38265 42	<i>ZNF738</i>	BC034499 // ZNF738 // 亜鉛フィン ガー タンパク質 738 // 19p12 // 148203 /// AK291002 //	BC0344 99	-0.20	0. 05	0. 00 3
39660 00	<i>TYMP</i>	NM_00111 3756 // TYMP // チミジンホスホリ ラーゼ // 2 2q13 22q 13.33 // 1890 /// NM	NM_001 113756	-0.20	0. 05	0. 00 3

10

20

30

40

【0366】

【表 77】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
36074 47	ABHD2	NM_007011 // ABHD2 // アドヒドローゼ ド メイン 含有 2 // 15q26.1 // 11057 /// NM	NM_007 011	-0.20	0. 05	0. 00 5
32364 48	SUV39H 2	NM_02467 0 // SUV 39H2 // 多様3~9相同体 9のサプレッサー (Drosoph ila) //	NM_024 670	-0.20	0. 07	0. 01 1
25285 04	SPEG	NM_00587 6 // SPE G // SPE G複合体遺伝子座 // 2q35 // 10290 /// ENST 00000312 358 //	NM_005 876	-0.20	0. 06	0. 00 9
27307 46	SLC4A4	NM_001098 484 // SLC4A4 // 溶質担体 ファミ リー 4、重炭酸ナ トリウム共輸送体	NM_001 098484	-0.20	0. 06	0. 00 7
25446 62	DNMT3A	NM_175629 // DNMT3A // DNA (シトシン-5-) ーメチルトランスフ アーゼ3アルファ // 2p23 // 17	NM_175 629	-0.20	0. 06	0. 00 7

【0367】

【表 7 8】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
29376 25	<i>C6orf208</i>	BC101251 // C6orf208 // クロモソーム 6 オープンリーディングフレーム 208 // 6q27 // 80069 ///	BC101251	-0.20	0.06	0.007
32331 57	<i>UCN3</i>	NM_053049 // UCN3 // ウロコルチン 3 (ストレス対処) // 10p15.1 // 114131 /// ENST0000	NM_053049	-0.20	0.08	0.017
25481 72	<i>FEZ2</i>	NM_001042548 // FEZ2 // タンパク質 ゼータ 2 の線維束性収縮および伸長 (ザイジンII) /	NM_001042548	-0.21	0.03	0.000
38778 09	<i>OTOR</i>	NM_020157 // OTO R // オトラ プリン // 2 0p12.1-p 11.23 // 56914 // / ENST00 00024608 1 //	NM_020157	-0.21	0.08	0.019
38394 00	<i>C19orf63</i>	NM_175063 // C19orf63 // クロモソーム 19 オープンリーディングフレーム 63 // 19q13.33 // 2843	NM_175063	-0.21	0.04	0.002

【表 79】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
38751 08	<i>C20orf 196</i>	AK292708 // C20orf196 // クロモソ ム 20 オープ ンリーディングフ レーム 196 // 20p12.3 // 1498	AK2927 08	-0.21	0. 06	0. 00 6
29709 85	<i>TSPYL4</i>	NM_021648 // TSPYL4 // TSPY-様 4 // 6q22.1 // 23270 /// ENST00000 368611 // TSP	NM_021 648	-0.21	0. 07	0.0 11
31895 80	<i>ZBTB43</i>	NM_014007 // ZBTB43 // 亜鉛フィン ガー および BTB ドメイン 含有 43 // 9q33-q34 // 2	NM_014 007	-0.21	0. 08	0. 01 7
34079 26	<i>CMAS</i>	NM_01868 6 // CMA S // シチジ ン-リン酸N-ア セチルノイラミン 酸シンセターゼ	NM_018 686	-0.21	0. 03	0. 00 0
32498 86	<i>TET1</i>	NM_030625 // TET1 // tet がん 遺伝子 1 // 10q21 // 80312 /// ENST00000 373644 // TET	NM_030 625	-0.21	0. 06	0. 00 7

【0369】

【表 80】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
31519 70	MTSS1	NM_014751 MTSS1 転移 サプレッサー1 8p22 9788 ENST 00000325 06	NM_014751	-0.21	0.07	0.009
39371 83	DGCR8	NM_022720 DGCR8 ディ ジョージ症候群重 要領域遺伝子8 22q1 1.2 544 NM_022720	NM_022720	-0.21	0.06	0.008
39582 53	C22orf28	BC016707 C22orf28 クロモソーム 22 オープ ンリーディングフ レーム 28 22q12 51493	BC016707	-0.22	0.08	0.019
36075 03	ABHD2	NM_007011 ABHD2 アブヒドロラーゼ ドメイン 含有 2 15q26.1 11057 NM	NM_007011	-0.22	0.07	0.010
27990 30	SLC6A19	NM_001003841 SLC6A19 溶質担体 ファミリー 6 (中性アミノ酸輸送 体)	NM_001003841	-0.22	0.06	0.007

【表 8 1】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
38706 11	LILRB3	NM_00108 1450 // LILRB3 // 白血球イムノ グロブリン様 受容体、サブファ ミリー B (w	NM_001 081450	-0.22	0. 08	0. 01 6
38578 11	C19orf 12	NM_031448 // C19orf12 // クロモソー ム 19 オープ ンリーディングフ レーム 12 // 19q12 // 83636 //	NM_031 448	-0.22	0. 08	0. 01 9
25006 67	FBLN7	NM_153214 // FBLN7 // フィブリン7 // 2q13 // 129804 /// ENST00000 331203 // FBLN7 //	NM_153 214	-0.22	0. 08	0. 01 9
35231 56	TMTC4	NM_032813 // TMTC4 // 膜貫通 およびテトラトリコ ペプチド反復配列含 有 4 //	NM_032 813	-0.22	0. 07	0. 01 0
26123 71	EAF1	NM_033083 // EAF1 // ELL 関連因子1 // 3p24.3 // 85403 /// ENST00000 396	NM_033 083	-0.22	0. 07	0. 00 8

【0371】

【表 8 2】

アフィメ トックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化		
				(絶食-食 事)	SE M	P
39886 38	LONRF3	NM_001031 855 // LONRF3 // LON ペプチダーゼ N-末端ドメイン および環フィンガ ー 3 // X	NM_001 031855	-0.23	0. 08	0. 01 2
31142 40	C8orf3 2	BC008781 // C8orf32 // クロモソ ム 8 オープ ンリーディングフレ ーム 32 // 8q24.13 // 55093 //	BC0087 81	-0.23	0. 08	0. 01 6
24603 68	TTC13	NM_024525 // TTC13 // テトラトリコ ペプチド反復ド メイン 13 // 1q42.2 // 79573 ///	NM_024 525	-0.23	0. 08	0. 01 4
24284 25	PPM1J	NM_005167 // PPM1J // タンパク質 ホスファターゼ 1J (PP2C ドメイン 含有) // 1p13.2	NM_005 167	-0.23	0. 06	0. 00 3
31949 86	LCN12	NM_178536 // LCN12 // リボカリン 12 // 9q34.3 // 286256 /// ENST00000 371633 // LC	NM_178 536	-0.23	0. 06	0. 00 4

【0372】

【表 8 3】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
36428 75	<i>RAB11F IP3</i>	NM_014700 // RAB11FIP3 // RAB11 ファミリー 相互 作用 タンパク質 3 (クラス II) // 16p13	NM_014 700	-0.23	0. 07	0. 01 0
25323 78	<i>CHRND</i>	NM_000751 // CHRND // コリン作用性 受 容 体 、 ニコチン作用性 、 デルタ // 2q33-q34 // 1144	NM_000 751	-0.23	0. 08	0. 01 8
29956 67	<i>ADCYAP 1R1</i>	NM_00111 8 // ADC YAP1R1 / / アデニル酸シ クラーゼ活性化ポ リペプチド1 (下垂体)	NM_001 118	-0.23	0. 05	0. 00 2
33906 41	<i>ARHGAP 20</i>	NM_020809 // ARHGAP20 // Rho GTPase 活性化タンパク質 20 // 11q22.3-q 23.1 // 57	NM_020 809	-0.23	0. 05	0. 00 3
28304 65	<i>MYOT</i>	NM_006790 // MYOT // ミオチリン // 5q31 // 9499 // ENST00000 239926 // MYOT // myo	NM_006 790	-0.23	0. 07	0. 00 7

【表 8 4】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
24520 69	<i>PIK3C2 B</i>	NM_002646 // PIK3C2B // ホスホイノシチド -3-キナーゼ、 クラス2、ベータ ポリペプチド // /	NM_002646	-0.23	0.02	0.000
37441 27	<i>HES7</i>	NM_032580 // HES7 // スプリット7の有毛およ びエンハンサー (<i>Drosophila</i>) // 17p13.1 // 84	NM_032580	-0.23	0.09	0.019
33270 57	<i>FLJ14213</i>	NM_024841 // FLJ14213 // protor-2 // 11p13-p12 // 79899 /// ENST00000378867 // F	NM_024841	-0.23	0.07	0.007
26643 32	<i>COLQ</i>	NM_005677 // COLQ // コラーゲン様 テール サブユニット (ホモトリマーの 単一鎖) of	NM_005677	-0.23	0.07	0.006
38291 60	<i>C19orf40</i>	NM_152266 // C19orf40 // クロモソーム 19 オープ ンリーディングフ レーム 40 // 19q13.11 // 9144	NM_152266	-0.23	0.08	0.012

【0374】

【表 8 5】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
37087 98	SENP3	NM_015670 0 // SEN P3 // SU MO1/セントリ ン/SMT3特異 的ペプチダーゼ 3 // 17p 13 // 26 168	NM_015 670	-0.2 3	0. 06	0. 00 5
23587 00	MGC298 91	NM_144618 // MGC29891 // 仮説 タン パ ク 質 MGC29891 // 1q21.2 // 126626 /// E	NM_144 618	-0.23	0. 09	0. 01 9
27551 11	KLKB1	NM_000892 2 // KLK B1 // カリ クレインB、血漿 (フレッチャー因 子) 1 // 4q34-q35 // 38	NM_000 892	-0.24	0. 08	0. 01 2
25689 68	UXS1	NM_025076 6 // UXS 1 // UDP -グルクロン酸デ カルボキシラーゼ 1 // 2q1 2.2 // 8 0146 /// BC00	NM_025 076	-0.24	0. 08	0. 01 1
27489 23	GUCY1B 3	NM_000857 7 // GUC Y1B3 // グアニル酸シクラ ーゼ、可溶性、ベ ータ 3 // 4q31.3-q 33 // 29	NM_000 857	-0.24	0. 07	0. 00 7

【表 8 6】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
38165 09	GADD45 B	NM_015675 // GADD45B // 増殖停止およびDN A-損傷-誘導、ペ ータ // 19p13.3	NM_015 675	-0.24	0. 09	0. 01 6
33764 10	SLC22A 24	BC034394 // SLC22A24 // 溶質担体 ファミリー 22、 メンバー 24 // 11q12.3 // 283238	BC0343 94	-0.24	0. 07	0. 00 7
32863 93	ZNF32	NM_006973 // ZNF32 // 亜鉛フィン ガー タンパク質 32 // 10q22-q25 // 7580 /// NM_001005 3	NM_006 973	-0.24	0. 08	0. 01 0
25401 57	ODC1	NM_00253 9 // ODC 1 // オルニ チンデカルボキシ ラーゼ1 // 2p25 // 4953 /// ENST0000 02341	NM_002 539	-0.24	0. 09	0. 02 0
29948 35	CHN2	NM_00406 7 // CHN 2 // キメリ ン(キマエリン) 2 // 7p1 5.3 // 1 124 /// NM_00103 9936 /	NM_004 067	-0.24	0. 09	0. 01 7

【0376】

【表 87】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
36031 99	IDH3A	NM_005530 // IDH3A // イソクエン酸デヒドロゲナーゼ3 (NAD+) アルファ // 15q25.1-q25.2 //	NM_005530	-0.24	0.05	0.001
30404 54	TWSTNB	NM_001002926 // TWSTNB // TWST 近接物 // 7p15.3 // 221830 // ENST0000022256	NM_001002926	-0.24	0.09	0.017
24973 01	TMEM182	NM_144632 // TMEM182 // 膜貫通タンパク質 182 // 2q12.1 // 130827 // ENST00	NM_144632	-0.24	0.07	0.007
37667 16	TEX2	NM_018469 // TEX2 // 睾丸発現 2 // 17q23.3 // 55852 // ENST00000258991	NM_018469	-0.25	0.07	0.007

【0377】

【表 8 8】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
34588 19	CYP27B 1	NM_000785 // CYP 27B1 // シトクローム P 450、ファミリ ー 27、サブフ ァミリー B、ポ リペプチド 1 /	NM_000 785	-0.25	0. 08	0. 00 9
33689 40	ABTB2	NM_145804 // ABTB2 // アンキリン 反 復 およびBTB (POZ) ドメイ ン 含有 2 // 11p13	NM_145 804	-0.25	0. 08	0. 01 0
32989 24	MMRN2	NM_024756 // MMRN2 // マルチメリン2 // 10q23.2 // 79812 /// ENST00000 372027 // MM	NM_024 756	-0.25	0. 07	0. 00 6
35299 51	KI AA13 05	NM_025081 // KI AA1305 // KI AA1305 // 14q12 // 57523 /// BC008219 // KI AA1305 //	NM_025 081	-0.25	0. 08	0. 01 1

【0378】

【表 8 9】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
30065 72	AUTS2	NM_015570 AUTS2 自閉 症感受性候補 7q11.22 26053	NM_015570	-0.25	0.09	0.017
30255 00	BPGM	NM_001724 BPGM 2,3- ビスホスホグリ セリン酸ムターゼ 7q31-q34 669 NM_19	NM_001724	-0.25	0.10	0.018
24947 09	CNNM4	NM_020184 CNNM4 サイ クリン M4 2p12-p11.2 26504 ENST0000037707 5 CN	NM_020184	-0.26	0.09	0.016
33299 83	PTPRJ	NM_002843 PTPRJ タンパク質 チロシン ホスフ ァターゼ、受容体 型、J 11p11.2	NM_002843	-0.26	0.08	0.010
27693 46	LNK1	NM_032622 LNK1 num b-タンパク質 X1のリガンド 4q12 84708 ENST0000030	NM_032622	-0.26	0.09	0.015

【0379】

【表 90】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
38671 95	FAM83E	NM_017708 8 // FAM 83E // 配 列類似性83を持 つファミリー、メ ンバー E // 19q13.32 -	NM_017 708	-0.26	0. 09	0. 01 3
37905 29	GRP	NM_002091 1 // GRP // ガストリン -放出ペプチド // 18q2 1.1-q21. 32 // 29 22 /// N M_0	NM_002 091	-0.26	0. 05	0. 00 1
39870 29	TMEM16 4	NM_032227 // TMEM164 // 膜貫通 タ ンパク質 164 // Xq22.3 // 84187 /// ENST000	NM_032 227	-0.26	0. 10	0. 01 8
35264 54	GRTP1	NM_024719 9 // GRT P1 // 成長 ホルモン制御 T BC タンパク質 1 // 13q 34 // 79 774 /	NM_024 719	-0.26	0. 09	0. 01 5
24383 44	GPATCH 4	NM_182679 // GPATCH4 // G パッチ ド メイン 含有 4 // 1q22 // 54865 /// NM_0155	NM_182 679	-0.2 6	0. 07	0.0 06

【0380】

【表 9 1】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
31329 27	NKX6-3	NM_152568 // NKX6-3 // NK6 ホメ オボックス 3 // 8p11.21 // 157848 /// ENST00000 343444 /	NM_152 568	-0.27	0. 09	0. 01 4
26723 76	TESSP2	NM_18270 2 // TES SP2 // 壱 丸セリンプロテア ーゼ 2 // 3p21.31 // 33990 6 /// EN ST000	NM_182 702	-0.27	0. 09	0. 01 3
27303 47	C4orf3 5	NM_033122 // C4orf35 // クロモソー ム 4 オープン リーディングフレ ーム 35 // 4q13.3 // 85438 //	NM_033 122	-0.27	0. 10	0. 01 9
39210 68	ETS2	NM_00523 9 // ETS 2 // v-e ts 赤芽球ウイ ルスE26 がん 遺伝子相同体 2 (avian)	NM_005 239	-0.27	0. 03	0. 00 0
25328 94	DGKD	NM_15287 9 // DGK D // ジアシ ルグリセロールキ ナーゼ、デルタ 130kDa / / 2q37.1 // 8527 /// N	NM_152 879	-0.27	0. 07	0. 00 3

【表 9 2】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)		
				SE	M	P
40184 54	AMOT	NM_133265 // AMOT // アンジオモチン // Xq23 // 154796 /// NM_001113 490 // AMOT // an	NM_133 265	-0.27	0. 09	0. 01 2
30705 07	RNF148	NM_198085 // RNF148 // 環フィンガ ー タンパク質 148 // 7q31.33 // 378925 /// BC029264	NM_198 085	-0.27	0. 10	0. 01 7
38322 56	SPI NT2	NM_02110 2 // SPI NT2 // セ リンペプチダーゼ 阻害剤、Kuni tz 型、2 // 19q13.1 //	NM_021 102	-0.27	0. 10	0. 01 7
33712 25	CHST1	NM_00365 4 // CHS T1 // 炭化 水素（硫酸ケラタ ン Gal-6） スルホトランスフ ェラーゼ 1 / /	NM_003 654	-0.27	0. 07	0. 00 5
38704 94	TFPT	NM_01334 2 // TFP T // TCF 3 (E2A) 融 合パートナー（小 児白血病中） / / 19q13	NM_013 342	-0.27	0. 09	0. 01 0

【表 9 3】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
38638 11	PSG9	NM_002784 // PSG9 // 妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質 // 19q13.2 // 5678	NM_002784	-0.28	0.09	0.011
31601 75	VLDLR	NM_003383 // VLDLR // 超低密度リポタンパク質受容体 // 9p24 // 7436	NM_003383	-0.28	0.08	0.007
27947 04	ASB5	NM_080874 // ASB5 // アンキリン 反復および SOCS box-含有 // 4q34.2 // 14045	NM_080874	-0.28	0.11	0.019
39089 01	KCNB1	NM_004975 // KCNB1 // カリウム電圧ゲートチャネル、Shab 関連サブファミリー、m	NM_004975	-0.28	0.09	0.009
33908 52	FLJ45803	NM_207429 // FLJ45803 // FLJ45803 タンパク質 // 11q23.1 // 399948 // ENST000003554	NM_207429	-0.28	0.10	0.015

【0383】

【表 9 4】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
26006 89	EPHA4	NM_004438 // EPHA4 // EPH 受容 体 A4 // 2q36.1 // 2043 /// ENST00000 281821 // E	NM_004 438	-0.29	0. 07	0. 00 3
34695 97	NUAK1	NM_01484 0 // NUA K1 // NU AK ファミリ ー、SNF1-様 キナーゼ、1 // 12q23. 3 // 989 1 /// EN	NM_014 840	-0.29	0. 09	0. 00 9
36072 32	ISG20L 1	NM_02276 7 // ISG 20L1 // インターフェロン 刺激エキソヌクレ アーゼ遺伝子 2 0kDa-様 1 // 1	NM_022 767	-0.29	0. 10	0. 01 5
23584 26	ADAMTS L4	AK023606 // ADAMTSL4 // ADAMTS- 様 4 // 1q21.2 // 54507	AK023 606	-0.2 9	0. 11	0.0 16
38536 09	CYP4F2	NM_001082 // CYP4F2 // シトクロ ム P450、ファ ミリー 4、サブ ファミリー F、 ポリペプチド2 //	NM_001 082	-0.29	0. 11	0. 01 6

【0384】

【表 9 5】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食事)	SE M	P
29369 71	KIF25	NM_030615 // KIF25 // キネシンファ ミリーメンバー 25 // 6q27 // 3834 /// NM_005355 //	NM_030 615	-0.30	0. 09	0. 00 8
29972 72	EEPD1	NM_030636 // EEP D1 // エン ドヌクレアーゼ/ エキソヌクレアー ゼ/ホスファター ゼ ファミリー ドメイン 含有	NM_030 636	-0.30	0. 09	0. 01 0
39612 53	RPS19B P1	NM_194326 // RPS19BP1 // リボソーム タンパク質 S19 結合タン パク質 1 // 22q13.1 // 9	NM_194 326	-0.30	0. 10	0. 01 3
30823 73	VIPR2	NM_003382 // VIPR2 // 血管作動 腸ペプチド受容体 2 // 7q36.3 // 7434	NM_003 382	-0.30	0. 10	0. 01 1
23409 61	IL12RB 2	NM_001559 // IL12RB2 // インターロ イキン 12 受 容体、ベータ 2 // 1p31.3-p3 1.2 // 3595	NM_001 559	-0.30	0. 08	0. 00 5

【0385】

【表 9 6】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食事)	SE M	P
27364 62	<i>BMPR1B</i>	NM_001203 // BMPR1B // 骨形態形成タンパク質受容体、IIB型 // 4q22-q24	NM_001203	-0.30	0.08	0.004
37745 04		---	---	-0.30	0.11	0.016
33959 58	<i>OR8B4</i>	NM_001005196 // OR8B4 // オルファクトリー受容体、ファミリー8、サブファミリーB、メンバー4 //	NM_001005196	-0.30	0.11	0.018
28062 31	<i>BXDC2</i>	NM_018321 // BXDC2 // brixdメイン含有2 // 5p13.2 // 55299 /// ENST000003	NM_018321	-0.31	0.10	0.013
23968 58	<i>NPPB</i>	NM_002521 // NPPB // ナトリウム利尿ペプチド前駆体B // 1p36.2 // 4879 // ENST0	NM_002521	-0.31	0.11	0.016
32333 22	<i>C10orf18</i>	NM_017782 // C10orf18 // クロモソーム10オープンリーディングフレーム18 // 10p15.1 // 54906	NM_017782	-0.31	0.06	0.001

【表 97】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
24391 01	FCRL1	NM_052938 // FCRL1 // Fc 受容体 - 様 1 // 1q21-q22 // 115350 /// ENST00000 3681	NM_052 938	-0.31	0. 06	0. 00 1
24139 07	DHCR24	NM_01476 2 // DHC R24 // 2 4-でヒドロコレ ステロールリダク ターゼ // 1 p33-p31. 1 // 171 8 ///	NM_014 762	-0.31	0. 11	0. 01 4
32311 86	C9orf3 7	NM_032937 // C9orf37 // クロモソー ム 9 オープン リーディングフレ ーム 37 // 9q34.3 // 85026 //	NM_032 937	-0.31	0. 09	0. 00 8
26699 55	XIRP1	NM_194293 // XIRP1 // シンアクチン-結合 反復 含有 1 // 3p22.2 // 165904	NM_194 293	-0.32	0. 11	0. 01 3
33452 22	AMOTL1	NM_130847 // AMOTL1 // アンジオモチン 様 1 // 11q14.3 // 154810 /// ENST00000 31782	NM_130 847	-0.32	0. 11	0. 01 2

【表 9 8】

アフィメ リックス I D	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
25733 26	FLJ148 16	BC112205 // FLJ14816 // 仮説 タン パ ク 質 FLJ14816 // 2q14.2 // 84931 /// BC1	BC1122 05	-0.32	0. 11	0. 01 6
33494 37	UNQ255 0	AY358815 // UNQ2550 // SFVP2550 // 11q23.1 // 100130653	AY3588 15	-0.32	0. 09	0. 00 5
39511 17	ACR	NM_001097 // ACR // アクロシン // 22q13-qt e r 22q13.3 3 // 49 /// ENST00000 216139 //	NM_001 097	-0.32	0. 12	0. 01 7
24891 40		---	---	-0.32	0. 07	0. 00 2
25621 15	LSM3	CR457185 // LSM3 // LSM3 相同体、U6 小核 RNA 関連(S. cerevisia e	CR4571 85	-0.32	0. 11	0. 01 1

【 0 3 8 8 】

【表 9 9】

アフィメ ト リックス I D	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
35729 75	<i>NGB</i>	NM_021257 // NGB // ニューログロビン // 14q24.3 // 58157 /// ENST00000 298352 // NGB /	NM_021 257	-0.33	0. 09	0. 00 4
24393 50	<i>OR6N1</i>	NM_001005 185 // OR6N1 // オルファクトリー 受容体、ファミリ ー 6、サブファミ リー N、メンバー 1 //	NM_001 005185	-0.33	0. 10	0. 00 9
35902 75	<i>CHAC1</i>	NM_02411 1 // CHA C1 // Ch aC、カチオン輸 送制御相同体 1 (大腸菌) // 15	NM_024 111	-0.33	0. 12	0. 01 4
23978 98	<i>HSPB7</i>	NM_01442 4 // HSP B7 // ヒー トショック 27 kDa タンパク 質 ファミリー、 メンバー 7 (心血管)	NM_014 424	-0.33	0. 12	0. 01 5
23646 77	<i>PBX1</i>	NM_00258 5 // PBX 1 // 前-B -細胞白血病 ホ メオボックス 1 // 1q23 // 5087 /// ENST 0000	NM_002 585	-0.34	0. 07	0. 00 1

【0389】

【表 100】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
24744 09	<i>DNAJC5</i> G	NM_173650 // DNAJC5G // DnaJ (Hsp40) 相同体、サブファミ リー C、メンバー 5 ガンマ // 2p2	NM_173 650	-0.34	0. 09	0. 00 4
35813 73		---	---	-0.34	0. 12	0. 01 4
35083 30	<i>HSPH1</i>	NM_006644 // HSPH1 // ヒートショ ック 105kDa/11 0kDa タンパク 質 1 // 13q12.3 // 10808 ///	NM_006 644	-0.34	0. 13	0. 01 9
37511 64	<i>DHRS13</i>	NM_144683 // DHR S13 // デ ヒドロゲナーゼ/ リダクターゼ (S DR ファミ リー) メン バー 13 // 17 q11.2	NM_144 683	-0.35	0. 10	0. 00 6
29081 79	<i>VEGFA</i>	NM_001025 366 // VEGFA // 血管内皮増殖因子 A // 6p1 2 // 742 2 //	NM_001 025366	-0.35	0. 13	0. 01 6

【0390】

【表 101】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
39624 48	<i>dJ222E</i> 13.2	NR_00218 4 // dJ2 22E13.2 // CGI-9 6と類似 // 22q13.2 // 91695 /// BC07 3834 //	NR_002 184	-0.35	0. 12	0. 01 4
37476 38	<i>LOC201</i> 164	BC031263 // LOC20 1164 // CG12314遺 伝子産物と類似 // 17p1 1.2 // 2 01164 //	BC0312 63	-0.35	0. 09	0. 00 4
28219 81	<i>TMEM15</i> 7	NM_198507 // TMEM157 // 膜貫通 タ ンパク質 157 // 5q21.1 // 345757 /// ENST00	NM_198 507	-0.35	0. 12	0. 01 5
31236 75	<i>PPP1R3</i> B	NM_02460 7 // PPP 1R3B // タンパク質 ホス ファターゼ 1調 節物、(阻害剤) サブユニット 3 B	NM_024 607	-0.35	0. 12	0. 01 4
26568 37	<i>ST6GAL</i> 1	NM_17321 6 // ST6 GAL1 // ST6 ベーター ガラクトサミド アルファ-2,6 -シアリルトラン スフェラーゼ 1 // 3	NM_173 216	-0.35	0. 13	0. 01 6

【表 102】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
37465 74	PMP22	NM_000304 // PMP22 // 末梢ミエリン タンパク質 22 // 17p12-p11 . 2 // 5376 /// NM	NM_000 304	-0.36	0. 09	0. 00 4
27713 42	EPHA5	NM_004439 // EPHA5 // EPH 受容 体 A5 // 4q13.1 // 2044 /// NM_182472 // EPHA5 /	NM_004 439	-0.36	0. 09	0. 00 3
28886 74	MXD3	NM_031300 // MXD3 // MAX 二重化タンパク質 3 // 5q35.3 // 83463 /// ENST00000	NM_031 300	-0.36	0. 12	0. 01 2
23534 77	ATP1A1	NM_000701 // ATP 1A1 // A TPase、Na +/K+ 輸送、 アルファ1ポリペ プチド、// 1 p21	NM_000 701	-0.36	0. 11	0. 00 7
39569 84	ZMAT5	NM_019103 // ZMAT5 // 亜鉛フィン ガー、マトリン型 5 // 22cen-q12 . 3 // 55954 /// NM_	NM_019 103	-0.36	0. 11	0. 00 9

【0392】

【表 103】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
25516 51	ATP6V1 E2	NM_080653 // ATP6V1E2 // ATPase、H ⁺ 輸送、リソソーム 31kDa、V1 サブユニットE2	NM_080653	-0.37	0.13	0.017
35780 69	C14orf 139	BC008299 // C14orf139 // クロモソーム 14 オープンリーディングフレーム 139 // 14q32.13 // 796	BC008299	-0.37	0.13	0.016
24285 01	SLC16A 1	NM_003051 // SLC16A1 // 溶質担体ファミリー 16、メンバー 1 (モノカルボン酸	NM_003051	-0.37	0.14	0.018
30616 21	TFPI2	NM_006528 // TFP12 // 組織因子経路阻害剤 2 // 7q22 // 7980 // ENST	NM_006528	-0.37	0.09	0.002
37055 16	LOC100 131454	AF229804 // LOC100131454 // hCG1646635と同様 // 17p13.3 // 100131454 // EN	AF229804	-0.38	0.11	0.008

【0393】

【表 104】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食事)	SE M	P
33062 99	<i>XPNPEP</i> 1	NM_020383 // XPN PEP1 // X-プロリルアミ ノペプチダーゼ (アミノペプチダ ーゼ P) 1、 可溶性 //	NM_020 383	-0.38	0. 14	0. 01 8
27635 50	<i>PPARGC</i> 1A	NM_013261 // PPA RGC1A // ペルオキシソーム 増殖剤-活性化- 受容体 ガンマ、 coact	NM_013 261	-0.38	0. 13	0. 01 2
27690 63	<i>USP46</i>	NM_022832 // USP 46 // ユビ キチン特異的ペプ チダーゼ 46 // 4q12 // 64854 /// ENST 0	NM_02 2832	-0.3 8	0. 13	0.0 13
38064 59	<i>ST8SIA</i> 5	NM_013305 // ST8 SIA5 // ST8 アルファ -N-アセチル ニューラミニド アルファー2, 8 -シアリルトラン スフェラーゼ	NM_013 305	-0.38	0. 10	0. 00 4
31901 51	<i>SLC25A</i> 25	NM_001006 641 // SLC25A25 // 溶質担体 ファミリー 25 (ミトコンドリア担 体; pho	NM_001 006641	-0.39	0. 09	0. 00 3

10

20

30

40

【0394】

【表 105】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
24891 72	<i>MTHFD2</i>	NM_00104 0409 // MTHFD2 // メチレンテトラ ヒドロフォレート デヒドロゲナーゼ (NADP+ 依 存	NM_001 040409	-0.39	0. 05	0. 00 0
29520 65	<i>PPI L1</i>	NM_01605 9 // PPI L1 // ペプ チジルプロリルイ ソメラーゼ (サイ クロフィリン) - 様 1 // 6 p21.1 //	NM_016 059	-0.39	0. 10	0. 00 5
33820 15	<i>CHRD L2</i>	NM_015424 // CHRD L2 // コルジソン 様 2 // 11q14 // 25884 /// ENST00000 263671 // C	NM_015 424	-0.39	0. 10	0. 00 3
27111 39	<i>ATP13A 5</i>	NM_198505 // ATP13A5 // ATPase 型13A5 // 3q29 // 344905 /// ENST00000 342358 /	NM_198 505	-0.40	0. 11	0. 00 5
26339 17	<i>RG9MTD 1</i>	NM_017819 // RG9MTD1 // RNA (グアニン-9-) メチルトランスフェ ラーゼ ドメイン 含有 1 /	NM_017 819	-0.41	0. 14	0. 01 3

【表 106】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
29746 71	<i>C6orf192</i>	NM_052831 // C6orf192 // クロモソ ム 6 オープ ンリーディングフレ ーム 192 // 6q22.3-q2 3.3 //	NM_052 831	-0.41	0. 15	0. 01 8
29822 70	<i>FLJ27255</i>	ENST00000 355047 // FLJ27255 // 仮 説 LOC401281 // 6q25.3 // 401281 /// AK	ENST00 000355 047	-0.41	0. 12	0. 00 7
27782 73	<i>PGDS</i>	NM_01448 5 // PGD S // プロ タグランジンD2 シンターゼ、造血 // 4q22. 3 // 273 06	NM_014 485	-0.41	0. 08	0. 00 1
30053 32	<i>RCP9</i>	NM_01447 8 // RCP 9 // カルシ トニン遺伝子-関 連ペプチド-受容 体成分タンパク質	NM_014 478	-0.41	0. 14	0. 01 3
26503 93	<i>PPM1L</i>	NM_13924 5 // PPM 1L // タン パク質 ホスファ ターゼ 1 (ホ ルメルリ 2C) -様 // 3q2 6.1 // 1 517	NM_139 245	-0.42	0. 12	0. 00 6

【0396】

【表 107】

アフィメト リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食事)	SE M	P
34630 56	CSRP2	NM_001321 // CSR P2 // シス テインおよびグリ シンリッチタンパ ク質 2 // 12q21.1 // 1466 ///	NM_001 321	-0.42	0. 11	0. 00 5
24594 05		---	---	-0.43	0. 10	0. 00 3
25702 38	NPHP1	NM_000272 // NPHP1 // ネフロン癆 1 (幼年) // 2q13 // 4867 /// NM_20718	NM_000 272	-0.43	0. 06	0. 00 0
28406 16	NPM1	NM_002520 // NPM 1 // ヌクレ オホスミン(核小 体ホスホタンパク 質 B23、ヌマ トリン) // 5	NM_002 520	-0.43	0. 14	0. 01 0
36010 51	NEO1	NM_002499 // NEO 1 // ネオジ エニン相同体 1 (ニワトリ) / / 15q22. 3-q23 // 4756 /// ENS	NM_002 499	-0.43	0. 09	0. 00 2

【0397】

【表 108】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
39365 15	TUBA8	NM_018943 // TUBA8 // チューブリン、アル ファ 8 // 22q11.1 // 51807 /// ENST00000 330423 /	NM_018 943	-0.43	0. 10	0. 00 2
27250 13	UCHL1	NM_004181 // UCH L1 // ユビ キチンカルボキシ ル末端エステラ ーゼ L1 (ユ ビキチンチオレー ゼ	NM_004 181	-0.44	0. 11	0. 00 4
23805 90	TGFB2	NM_003238 // TGFB2 // 形質転換増殖 因子、ベータ 2 // 1q41 // 7042 /// ENS	NM_003 238	-0.44	0. 16	0. 01 7
24963 82	NPAS2	NM_002518 // NPAS2 // ニューロン PAS ドメイン タンパク質 2 // 2q11.2 // 4862 /// ENST00	NM_002 518	-0.46	0. 10	0. 00 2
38415 74	LILRB1	NM_006669 // LILRB1 // 白血球免疫 グロブリン様受容 体サブファミリー B (NM_006 669	-0.46	0. 16	0. 01 5

【0398】

【表 109】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
37269 60	NME2	NM_001018 137 // NME2 // 非 転移細胞2、タン パク質 (NM23 B) にて発現//	NM_001 018137	-0.47	0. 16	0. 01 3
26493 67	PTX3	NM_002852 // PTX3 // ペントラキ シンー関連遺伝 子、IL-1ベータ によって迅速に 誘導される// 3q2	NM_002 852	-0.47	0. 11	0. 00 2
29094 83	GPR111	NM_153839 // GPR111 // Gタンパク 質共役受容体11 1 // 6p12.3 // 222611 /// EN	NM_153 839	-0.47	0. 13	0. 00 6
28819 50	SLC36A 2	NM_181776 // SLC36A2 // 溶質担体フ ァミリー036 (プロトン/アミ ノ酸共輸送体	NM_181 776	-0.48	0. 12	0. 00 4
34411 90	FGF6	NM_020996 // 線維F6 // 線維芽細胞 増殖因子6// 12p13 // 2251 /// ENST00000 22	NM_020 996	-0.48	0. 12	0. 00 4

【0399】

【表 110】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
30289 11	<i>C7orf34</i>	NM_178829 // C7orf34 // クロモソ ム7オープンリー ディングフレーム 34 // 7q34 // 135927 ///	NM_178 829	-0.49	0. 18	0. 01 9
28308 61	<i>EGR1</i>	NM_001964 // EGR1 // 早期増殖応 答 1 // 5q31.1 // 1958 /// ENST00000 2399	NM_001 964	-0.49	0. 19	0. 02 0
33238 91	<i>GAS2</i>	NM_177553 // GAS2 // 増殖停止特 異的 2 // 11p14.3-p 15.2 // 2620 /// NM_00	NM_177 553	-0.49	0. 16	0. 01 1
24972 52	<i>SLC9A2</i>	NM_003048 // SLC9A2 // 溶質担体フ ァミリー9 (ナト リウム/水素エク スチェンジャー) メンバー	NM_003 048	-0.50	0. 11	0. 00 2
30184 84	<i>GPR22</i>	NM_005295 // GPR 22 // Gタン パク質-共役受容 体22 // 7q 22-q31.1 // 2845 /// EN	NM_005 295	-0.51	0. 15	0. 00 8

【0400】

【表 1 1 1】

アフィメ リックス I D	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
27126 32	TFRC	NM_003234 // TFRC // トランスフ ェリン受容体 (p90、CD71) // 3q29 // 7037 /// ENST00	NM_003 234	-0.51	0. 12	0. 00 3
32144 51	NFIL3	NM_005384 // NFIL3 // 核因子、イン ターロイキン3調 節 // 9q22 // 4783 //	NM_005 384	-0.53	0. 14	0. 00 4
24359 81	S100A1 2	NM_005621 // S100A12 // S100 カ ルシウム結合タン パク質A12 // 1q21 // 6283 /// ENS	NM_005 621	-0.54	0. 19	0. 01 4
33206 75	RIG	U32331 // RIG // グリ オーマ中で調節 // 11p15.1 // 10530	U32331	-0.54	0. 10	0. 00 1
32907 46	SLC16A 9	NM_194298 // SLC16A9 // 溶質担体フ ァミリー16、メ ンバー9 (モノカ ルボン酸)	NM_194 298	-0.54	0. 15	0. 00 6

【0401】

【表 1 1 2】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
30557 03	NSUN5C	NM_032158 // NSUN5C // NOL1/NOP2 /Sun ドメイン ファミリー、メン バー 5 C // 7q11.23 // 2602	NM_032 158	-0.57	0. 17	0. 00 8
32654 94	TRUB1	NM_13916 9 // TRU B1 // Tr uB シュードウ リジン (psi) シンターゼ相同体 1 (大腸菌) // 1	NM_139 169	-0.57	0. 17	0. 00 8
33742 13	OR1S2	NM_001004 459 // OR1S2 // オルファクトリー 受容体、ファミリ ー1、サブファミ リーS、メンバー 2 //	NM_001 004459	-0.58	0. 20	0. 01 3
33182 53	OR51L1	NM_00100 4755 // OR51L1 / / オルファクト リー受容体、ファ ミリー51、サブ ファミリーL、メ ンバー1 /	NM_001 004755	-0.59	0. 18	0. 00 9
32942 80	DNAJC 9	NM_015190 // DNAJC9 // DnaJ (Hsp40) 相 同物、サブファミ リーC、メンバー 9 // 10q22.2 //	NM_015 190	-0.59	0. 22	0. 01 8

【0 4 0 2】

【表 1 1 3】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食-食 事)	SE M	P
28990 95	HI ST1H 4A	NM_003538 // HI ST1H4A // ヒストンク ラスター1、H4 a // 6p21.3 // 8359 /// ENST00000 3	NM_003 538	-0.60	0. 16	0. 00 5
23780 68	GOS2	NM_015714 // GOS2 // G0/G1スイッチ 2 // 1q32.2-q4 1 // 50486 /// ENST00000 367029 //	NM_015 714	-0.63	0. 22	0. 01 6
37376 77	LOC100 129503	AF218021 // LOC100129 503 // 仮説 タンパク質 LOC100129 503 // 17q25.3 // 1001	AF2180 21	-0.64	0. 19	0. 00 7
33001 15	PPP1R3 C	NM_005398 // PPP1R3C //タンパク質ホ スファターゼ1、 調節(阻害)サブ ユニット3C	NM_005 398	-0.69	0. 26	0. 02 0
32790 58	ACBD7	NM_00103 9844 // ACBD7 // アシル-Coエンザ イムA結合ドメイ ン含有7// 1 0p13 //	NM_001 039844	-0.69	0. 13	0. 00 1

【0403】

【表 1 1 4】

アフィメ リックス ID	mRNA	遺伝子割当	登録番号	変化 (絶食一食 事)	SE M	P
40311 56	<i>RPS4Y2</i>	NM_001039 567 // RPS4Y2 // リボソームタンパ ク質S4、Y-結合 2 // Yq11.223 // 140032	NM_001 039567	-0.71	0. 17	0. 00 3
29792 46	<i>RAET1L</i>	NM_130900 // RAET1L //レチノイン酸 早期転写物1L // 6q25.1 // 154064 ///	NM_130 900	-0.75	0. 26	0. 01 3
33211 50	<i>ARNTL</i>	NM_001178 // ARNTL // アリール炭 化水素受容体核ト ランスロケーター 様// 11p	NM_001 178	-0.80	0. 20	0. 00 4
38628 73	<i>CYP2A6</i>	NM_000762 // CYP2A6 // シトクロ ムP450、ファミ リー2、サブファ ミリーA、ポリペ プチド6//	NM_000 762	-1.12	0. 34	0. 00 9

【0404】

4. 絶食誘導筋萎縮の阻害剤としてのウルソル酸の同定

Connectivity Mapは、種々の培養細胞系におけるグローバルmRNA発現における>1300の生物活性低分子の効果を記述しており、化合物特異的mRNA発現シグナチャーと、対象のmRNA発現シグナチャー間の比較を許容するサーチアルゴリズムを含む(Lamb J, et al. (2006) Science (New York, N.Y. 313(5795):1929-1935)。本明細書で、絶食のmRNA発現シグナチャー(萎縮シグナチャー-1)でのConnectivity Mapのクエリングが、萎縮関連遺伝子発現の阻害剤を同定し、したがって、筋萎縮の潜在的阻害剤を同定すると仮定した。また、クエリーの特異性の増加が、アウトプットを増強することが、本明細書で理由付けされた。この目的を達成するために、本明細書で記述したように、絶食の進化的に保存されたmRNA発現シグナチャーを、ヒト骨格筋における絶食の効果を、マウス骨格筋における24時間絶食の効果と比較することによって探索した。マウス研究を、先に記述されたように実施した(Ebert SM, et al. (2010) Molecular endocrinology 24(4):790-799)。完全に、絶食によって増加した35のmRNAと、絶食によって減少した40のmRNAが、ヒトおよびマウス骨格筋両方で同定された(表2;「変化」とラベルされたカラ

10

20

30

40

50

ム中のデータが、指摘された種に対する、絶食および食事状態間の \log_2 ハイブリッド形成シグナルにおける平均変化を示し、[絶食に対する平均 \log_2 mRNA レベル] - [非絶食における平均 \log_2 mRNA レベル]、p - 値は対となる t - 検定にて決定した)。表 2 にて示したデータには、そのレベルが、ヒト筋肉 (P 0.02) およびマウス筋肉 (P 0.05) において、絶食によって増加したすべての mRNA と、ヒト筋肉 (P 0.02) およびマウス筋肉 (P 0.05) において、絶食によって減少したすべての mRNA が含まれる。表 2 で示した mRNA のうち、63 の mRNA が、Connectivity Map 中で使用した HG - U133A アレイ上で表されている (図 4A)。これらの mRNA (31 が絶食により増加、32 が絶食により減少) を使用して、筋萎縮の候補低分子阻害剤に対して、Connectivity Map に対してクエリーした。

10

【0405】

【表 1 1 5】

表 2. ヒトおよびマウス骨格筋に対して共通な、絶食制御 mRNA

mRNA	タンパク質	ヒト		マウス	
		平均 Log 2 変化 (絶食-食事)	P	平均 Log 2 変化 (絶食-食事)	P
<i>PDK4</i>	ピルビン酸デヒドロゲナーゼ キナーゼ、アイソザイム 4	2.15	0.000	1.91	0.000
<i>TXNIP</i>	チオレドキシン相互作用タンパク質	0.85	0.004	0.60	0.038
<i>FBXO32</i>	F-boxタンパク質 32	0.82	0.002	2.13	0.000
<i>SLC38A2</i>	溶質担体ファミリー 38、メンバー 2	0.62	0.001	0.33	0.036
<i>UCP3</i>	未結合タンパク質 3 (ミトコンドリア、プロトン担体)	0.59	0.000	1.02	0.001
<i>ZFAND5</i>	亜鉛フィンガー、A/N1-型ドメイン 5	0.51	0.005	0.57	0.001
<i>HMOX1</i>	ヘモオキシゲナーゼ 1 (デサイクリング)	0.46	0.006	0.17	0.035
<i>SESN1</i>	セストリン 1	0.46	0.004	1.51	0.001

【表 1 1 6】

mRNA	タンパク質	ヒト		マウス	
		平均 Log 2 変化 (絶食-食事)	P	平均 Log 2 変化 (絶食-食事)	P
<i>GABA RAPL 1</i>	GABA (A) 受容 体関連タンパク質様 1	0.39	0.0 04	1.18	0.0 00
<i>CAT</i>	カタラーゼ	0.39	0.0 03	0.85	0.0 01
<i>CITE D2</i>	Cbp/p300相 互作用トランスアク ティベーター、Glu/A sp-リッチ なカルボキシ末端ド メインを有する	0.37	0.0 05	0.29	0.0 10
<i>ABCA 1</i>	ATP結合カセット、 サブファミリー A (ABC1)、メン バー1	0.37	0.0 16	0.26	0.0 18
<i>FBXL 20</i>	F-boxおよびロ イシン-リッチ反復 タンパク質20	0.35	0.0 02	0.46	0.0 01
<i>XPO4</i>	エクスポルチン4	0.31	0.0 09	0.22	0.0 22

10

20

30

40

【表 1 1 7】

mRNA	タンパク質	ヒト		マウス	
		平均 Log 2 変化	変化	平均 Log 2 変化	変化
		(絶食-食事)	P	(絶食-食事)	P
<i>HERPUD1</i>	ホモシステイン-誘導可能、小胞体ストレス誘導可能、ユビキチン様ドメイン1	0.29	0.003	0.27	0.029
<i>ACOX1</i>	アシル-補酵素Aオキシダーゼ1、パルミトイル	0.29	0.013	0.53	0.006
<i>NOX4</i>	NADPHオキシダーゼ4	0.28	0.002	0.41	0.018
<i>UBE4A</i>	ユビキチン化因子E4A (UFD2相同体酵母)	0.27	0.004	1.08	0.010
<i>INSR</i>	インスリン受容体	0.24	0.014	0.58	0.003
<i>IGF1R</i>	インスリン様増殖因子1受容体	0.23	0.013	0.40	0.001
<i>PANK1</i>	パントテン酸キナーゼ1	0.21	0.007	0.78	0.000
<i>NBR1</i>	BRCA1遺伝子1の隣接物	0.21	0.017	0.39	0.009

10

20

30

40

【表 1 1 8】

mRNA	タンパク質	ヒト		マウス	
		平均 Log 2 変化 (絶食-食事)	P	平均 Log 2 変化 (絶食-食事)	P
<i>RORA</i>	RAR-関連オファ ン受容体A	0.21	0.006	0.39	0.006
<i>TMEM71</i>	膜貫通タンパク質71	0.21	0.009	0.40	0.008
<i>CPT1A</i>	カルニチンパルミ トイルトランスフェラ ーゼ1A (肝臓)	0.21	0.001	0.21	0.020
<i>UCP2</i>	未結合タンパク質2 (ミトコンドリア、 タンパク質担体)	0.20	0.005	0.33	0.024
<i>TULP3</i>	ふとっちょ様タンパ ク質3	0.19	0.008	0.22	0.008
<i>MED13L</i>	メディエーター複合 体サブユニット13 -様	0.18	0.000	0.23	0.011
<i>CALCOCO1</i>	カルシウム結合およ びコイルされたコイ ルドメイン1	0.16	0.010	0.31	0.028
<i>MYO5A</i>	ミオシンVA (重鎖 12、ミオキシン)	0.14	0.006	0.36	0.012

【表 1 1 9】

mRNA	タンパク質	ヒト		マウス	
		平均 Log 2 変化 (絶食-食事)	P	平均 Log 2 変化 (絶食-食事)	P
<i>PPAP2B</i>	ホスファチジン酸ホスファターゼ 2 B 型	0.13	0.007	0.09	0.029
<i>SRRM2</i>	セリン/アルギニン反復マトリックス 2	0.13	0.007	0.24	0.040
<i>ADPGK</i>	ADP-依存グルコキナーゼ	0.13	0.007	0.16	0.009
<i>SUPT6H</i>	Ty6 相同体のサブレッサー (S. cerevisiae)	0.11	0.005	0.26	0.036
<i>SFRS8</i>	スプライシング因子、アルギニン/セリン-リッチ 8	0.08	0.016	0.13	0.011
<i>NFYA</i>	核転写因子 Y、アルファ	-0.07	0.011	-0.31	0.045
<i>MRPS15</i>	ミトコンドリアリボソームタンパク質 S15	-0.11	0.003	-0.25	0.001
<i>PDE7B</i>	ホスホジエステラーゼ 7 B	-0.12	0.013	-0.51	0.011

【表 1 2 0】

mRNA	タンパク質	ヒト		マウス	
		平均 Log 2	変化	平均 Log 2	変化
		(絶食-食事)	P	(絶食-食事)	P
<i>WDR1</i>	WDリピートドメイン1	-0.14	0.019	-0.21	0.047
<i>ACACA</i>	アセチル-補酵素Aカルボキシラーゼアルファ	-0.15	0.010	-0.22	0.041
<i>AXIN2</i>	アキシン2 (コンダクチン、アキシル)	-0.15	0.013	-0.12	0.046
<i>CASQ1</i>	カルセクエストリン1 (速収縮骨格筋)	-0.16	0.015	-0.26	0.015
<i>ZNF280B</i>	亜鉛フィンガータンパク質280B	-0.16	0.005	-0.34	0.046
<i>JTB</i>	跳躍転座切断点	-0.16	0.014	-0.42	0.030
<i>CACNB1</i>	カルシウムチャネル、電圧依存、ベータ1サブユニット	-0.17	0.013	-0.43	0.003
<i>ALG2</i>	アスパラギン-結合糖付加2相同体	-0.17	0.011	-0.39	0.019
<i>TSPAN13</i>	テトラスパニン13	-0.18	0.006	-0.30	0.028

【0411】

【表 1 2 1】

mRNA	タンパク質	ヒト		マウス	
		平均 Log 2 変化 (絶食-食事)	P	平均 Log 2 変化 (絶食-食事)	P
<i>P4HA2</i>	プロコラーゲン-プロリン、2-オキソグルタル酸、4-ジオキシゲナーゼ、アルファ I I ポリペプチド	-0.18	0.007	-0.12	0.012
<i>TTLL1</i>	チューブリン チロシンリガーゼ様ファミリー、メンバー1	-0.18	0.001	-0.29	0.043
<i>SUV39H2</i>	多様3~9相同体2のサプレッサー (Drosophila)	-0.20	0.011	-0.26	0.014
<i>SLC4A4</i>	溶質担体ファミリー4、重炭酸ナトリウムコトランスポーター、メンバー4	-0.20	0.007	-0.69	0.003

【0 4 1 2】

【表 1 2 2】

mRNA	タンパク質	ヒト		マウス	
		平均 Log 2 変化 (絶食-食事)	P	平均 Log 2 変化 (絶食-食事)	P
<i>DNMT3A</i>	DNA (シトシン-5) -メチルトランスフェラーゼ 3 アルファ	-0.20	0.007	-0.48	0.000
<i>FEZ2</i>	収縮および伸長タンパク質ゼータ 2 (ザイジン II)	-0.21	0.000	-0.50	0.019
<i>MTSS1</i>	転移サプレッサー 1	-0.21	0.009	-0.22	0.033
<i>TMTC4</i>	膜貫通およびテトラトリコペプチド反復含有 4	-0.22	0.010	-0.17	0.035
<i>PPM1J</i>	タンパク質ホスファターゼ 1 J (PP2C ドメイン含有)	-0.23	0.003	-0.30	0.012
<i>ARHGAP20</i>	Rho GTPase 活性化タンパク質 20	-0.23	0.003	-0.22	0.013
<i>ABTB2</i>	アンキリン反復および BTB (POZ) ドメイン含有 2	-0.25	0.010	-0.18	0.005
<i>CNNM4</i>	サイクリン M4	-0.26	0.016	-0.27	0.005

【表 1 2 3】

mRNA	タンパク質	ヒト		マウス	
		平均 Log 2 変化 (絶食-食事)	P	平均 Log 2 変化 (絶食-食事)	P
<i>GRTP</i> 1	成長ホルモン制御 T BC タンパク質 1	-0.26	0.015	-0.54	0.002
<i>RNF1</i> 48	環フィンガータンパ ク質 148	-0.27	0.017	-0.35	0.014
<i>SPI N</i> T2	セリンペプチダーゼ 阻害剤、K u n i t z 型 2	-0.27	0.017	-0.23	0.026
<i>PBX1</i>	プレー B-細胞白血 病ホメオボックス 1	-0.34	0.001	-0.22	0.000
<i>HSPH</i> 1	熱ショック 105 k Da / 110 kDa タンパク質 1	-0.34	0.019	-0.20	0.043
<i>VEGF</i> A	血管内皮増殖因子 A	-0.35	0.016	-0.26	0.002
<i>PMP2</i> 2	末梢ミエリンタンパ ク質 22	-0.36	0.004	-0.13	0.012
<i>PPAR</i> <i>GC1A</i>	ペルオキシソーム増殖 活性化受容体、ガン マ、コアクティベーター 1 アルファ	-0.38	0.012	-0.39	0.030

【 0 4 1 4】

【表 1 2 4】

mRNA	タンパク質	ヒト		マウス	
		平均 Log 2 変化 (絶食-食事)	P	平均 Log 2 変化 (絶食-食事)	P
<i>ST8S1A5</i>	ST8 アルファ-N -アセチル-ニュー ロアミニドアルファ -2, 8-シアリル トランスフェラーゼ 5	-0.38	0.004	-0.48	0.011
<i>PPI1</i>	ペプチジルプロリル イソメラーゼ (シク ロフィリン) -様1	-0.39	0.005	-0.52	0.016
<i>PPM1L</i>	タンパク質ホスファ ターゼ1 (以前は2 C) -様	-0.42	0.006	-0.46	0.000
<i>NEO1</i>	ネオゲニン相同体1 (ニワトリ)	-0.43	0.002	-0.31	0.037
<i>TGFB2</i>	形質転換増殖因子、 ベータ2	-0.44	0.017	-0.30	0.003
<i>PTX3</i>	IL-1 ベータによ って迅速に誘導され たペントラキシン- 関連遺伝子	-0.47	0.002	-0.48	0.000

【表 125】

mRNA	タンパク質	ヒト		マウス	
		平均 Log 2 変化	変化	平均 Log 2 変化	変化
		(絶食-食事)	P	(絶食-食事)	P
<i>GAS2</i>	増殖停止特異的 2	-0.49	0.011	-0.23	0.044
<i>TFRC</i>	トランスフェリン受容体 (p90、CD71)	-0.51	0.003	-1.37	0.011

10

【0416】

図 4 B の左側は、骨格筋における絶食の効果に対して、もっとも有意に正の相関 ($P < 0.004$) である、10 の Connectivity Map 事例 (またはデータ組) を示している。y - 軸上に示した結合性スコアは、相関の強度の測定であり (Lamb J, et al. (2006) Science (New York, N.Y. 313 (5795): 1929 - 1935)、化合物および細胞株を、Connectivity Score を表しているバーの下に示している。これらのうち、6 つはウォルトマニンまたは LY-294002 (ホスホイノシチド 3 - キナーゼ (PI3K) の阻害剤) または ラパマイシン (ラパマイシン複合体 1 の哺乳動物標的 (mTORC1) の阻害剤) に関連した。PI3K および mTORC1 は、インスリンおよび IGF-I の効果を仲介し、インスリン / IGF-I シグナル伝達が、筋萎縮と、骨格筋 mRNA 発現における萎縮関連変化を阻害する (Bodine SC, et al. (2001) Nat Cell Biol 3 (11): 1014 - 1019; Sandri M, et al. (2004) Cell 117 (3): 399 - 412) ことから、これらの結果は、Connectivity Map が、筋萎縮の可能生ある阻害剤を同定するために使用しうることの確かさを添える。図 4 B の右側は、骨格筋における絶食の効果に対して、もっとも有意に負の相関 ($P < 0.004$) を持つ、10 の Connectivity Map 事例を示している。その培養細胞株における効果が、筋肉における絶食の効果と反対であるこれらの化合物には、メトフォルミン (2 型糖尿病を処置するために広く使用されるインスリン感受性薬剤) ならびにウルソル酸が含まれる。さらなる実験でメトフォルミンとウルソル酸に焦点を当てた。メトフォルミンとウルソル酸が、絶食誘導型筋萎縮を減少させうるといふ仮説を試験するために、それぞれの化合物、または賦形剤のみを、C57BL/6 マウスに i.p. 注射を介して投与した。ついでマウスを絶食させ、絶食の 12 時間後に、マウスに第二用量の化合物または賦形剤を与えた。24 時間の絶食後、血中グルコースを測定し、筋肉を回収した。図 4 C ~ 4 H に示したデータは、16 匹のマウスからの平均値 \pm SEM である。メトフォルミン (250 mg / kg) とウルソル酸 (200 mg / kg) 両方は、絶食血中グルコースを有意に減少させた (図 4 C および 4 D)。メトフォルミンとウルソル酸の絶食誘導筋萎縮における効果、すなわち下部後肢骨格筋 (両側前脛骨筋 (「TA 筋」)、腓腹筋、およびひらめ筋、図 4 E ~ 4 G を参照のこと) の湿重量における 24 時間絶食 (アドリブ給餌に相当) における効果もまた試験した。メトフォルミンおよびウルソル酸が存在しない場合、絶食は筋肉重量を 9 % まで減少させた (図 4 E)。メトフォルミンは絶食ラットにおける筋肉重量を変化させなかった (図 4 F) が、ウルソル酸は、 7 ± 2 % まで増加させた (図 4 G)。さらに、本明細書で記述した絶食誘導遺

20

30

40

50

伝子発現における予想された阻害効果と一致して、ウルソル酸は、絶食マウスのT A筋肉におけるアトロジン - 1およびMuRF1 mRNAレベルを減少させた(図4 H、示したデータは、1と設定した、賦形剤処理マウスにおけるレベルに対して標準化している)。図4 E ~ 4 Hにおいて、それぞれのデータ点は、1匹のマウスを表し、水平バーは平均を意味する。図4 C ~ 4 Hにおいて、P - 値は、対になっていないt - 検定を用いて決定した。したがって、ウルソル酸が絶食誘導筋萎縮を減少させたが、メトフォルミンではなかった。

【0417】

5. ウルソル酸は、脱神経誘導筋萎縮を減少させる

Connectivity Mapに、第二mRNA発現シグナチャー、萎縮シグナチャー - 2(以上で記述)でクエリーし、この筋萎縮シグナチャーが、他の化合物のうち、ウルソル酸に相関するかどうかを決定した。以上で記述したように、萎縮シグナチャー - 2は、絶食によって、また脊髄損傷(「SCI」)によって誘導されるか、抑制されたヒト骨格筋mRNAに対して、本明細書で記述したように同定されたmRNA発現シグナチャーであった。SCIの、ヒト骨格筋遺伝子発現における効果の研究はすでに記述されている(Adams CM, et al. (2011) Muscle Nerve. 43(1): 65 - 75)。本明細書で記述された筋萎縮発現シグナチャーで、このアプローチを用いて、絶食およびSCIによって増加した18のヒトmRNA、絶食およびSCIによって減少した17のヒトmRNAが存在し、表3にて示している(「変化」は、示したように、例えば「(絶食 - 食事)」と標識されたカラムに対して絶食および食事状態、または「(未訓練 - 訓練)」と標識されたカラムに対して、未訓練および訓練の対に対する、log₂ハイブリッド形成シグナルにおける平均変化を表す)。表3中のデータは、そのレベルが、絶食によって(P = 0.02)、およびSCIによって(P = 0.05)増加したすべてのmRNAと、絶食によって(P = 0.02)、およびSCIによって(P = 0.05)減少したすべてのmRNAとを含む。表3におけるP値は、対となるt - 検定で決定した。

【0418】

10

20

【表 1 2 6】

表 3. 絶食およびSCIによって誘導または抑制されたヒト骨格筋mRNA

mRNA	タンパク質	絶食の効果		SCI の効果	
		変化(絶食-食事)	P	変化(未訓練-訓練)	P
<i>OR1D4</i>	オルファクトリー受容体、ファミリー1、サブファミリーD、メンバー4	0.50	0.019	0.65	0.030
<i>RHOBTB1</i>	Rho-関連BTBドメイン含有1	0.48	0.001	0.71	0.032
<i>TSPAN8</i>	テトラスパニン8	0.39	0.015	1.79	0.023
<i>FLJ33996</i>	仮想タンパク質FLJ33996	0.39	0.019	0.68	0.020
<i>NUPR1</i>	核タンパク質1	0.35	0.007	0.65	0.030
<i>IRS2</i>	インスリン受容体基質2	0.34	0.004	0.21	0.035
<i>NPC2</i>	C2型ニーマン・ピック病	0.30	0.011	0.39	0.042
<i>KLF11</i>	クルッペル様因子11	0.29	0.011	0.22	0.034
<i>ZNF682</i>	亜鉛フィンガータンパク質682	0.28	0.017	0.72	0.013
<i>NOX4</i>	NADPHオキシダーゼ4	0.28	0.002	0.56	0.007

【表 1 2 7】

mRNA	タンパク質	絶食の効果		SCI の効果	
		変化(絶食-食事)	P	変化(未訓練-訓練)	P
<i>PLXD C2</i>	プレキシンドメイン含有2	0.26	0.013	0.38	0.022
<i>CTDS P2</i>	CTD小ホスファターゼ2	0.25	0.003	0.34	0.021
<i>CAV3</i>	カベオリン3	0.24	0.007	0.56	0.020
<i>IGF1 R</i>	インスリン様増殖因子1受容体	0.23	0.013	0.63	0.040
<i>FLJ1 4154</i>	仮想タンパク質FLJ14154	0.22	0.005	0.30	0.021
<i>CUGB P2</i>	CUG三重反復、RNA結合タンパク質2	0.21	0.004	0.14	0.034
<i>MLL</i>	骨髄/リンパまたは混合系統白血病	0.14	0.016	0.30	0.040
<i>SUPT 6H</i>	Ty6相同体のサブレッサー	0.11	0.005	0.19	0.024
<i>MRPS 15</i>	ミトコンドリアリボソームタンパク質S15	-0.11	0.003	-0.33	0.001
<i>RFXD C2</i>	調節因子Xドメイン含有2	-0.12	0.012	-0.10	0.037
<i>PDE7 B</i>	ホスホジエステラーゼ7B	-0.12	0.013	-0.39	0.011

【表 1 2 8】

mRNA	タンパク質	絶食の効果		SCI の効果	
		変化(絶食-食事)	P	変化(未訓練-訓練)	P
<i>PFD</i> <i>N6</i>	プレホルジンサブユニット6	-0.14	0.014	-0.42	0.021
<i>ZNF280B</i>	亜鉛フィンガータンパク質、280B	-0.16	0.005	-0.30	0.028
<i>TSPAN13</i>	テトラスパニン13	-0.18	0.006	-0.56	0.023
<i>TTLL1</i>	チューブリンチロシンリガーゼ様ファミリー、メンバー1	-0.18	0.001	-0.37	0.020
<i>CMAS</i>	シチジナーリン酸N-アセチルノイラミン酸シンセターゼ	-0.21	0.000	-0.22	0.025
<i>C8orf32</i>	クロモソーム8オープンリーディングフレーム32	-0.23	0.016	-0.11	0.049
<i>GUCY1B3</i>	グアニル酸シクラーゼ1、可溶性、ベータ3	-0.24	0.007	-0.24	0.008
<i>ZNF32</i>	亜鉛フィンガータンパク質32	-0.24	0.010	-0.21	0.030
<i>VLDLR</i>	超低密度リポタンパク質受容体	-0.28	0.007	-0.16	0.015

【表 1 2 9】

mRNA	タンパク質	絶食の効果		SCI の効果	
		変化(絶食-食事)	P	変化(未訓練-訓練)	P
<i>HSPB7</i>	ヒートショック 27 kDa タンパク質ファミリー、メンバー 7 (心血管)	-0.33	0.015	-0.77	0.032
<i>VEGFA</i>	血管内皮増殖因子 A	-0.35	0.016	-0.43	0.020
<i>SLC16A1</i>	溶質担体ファミリー 16、メンバー 1	-0.37	0.018	-0.94	0.015
<i>PPARGC1A</i>	ペルオキシソーム増殖活性化受容体、ガンマコアクチベータ 1 アルファ	-0.38	0.012	-0.74	0.001
<i>C6orf192</i>	クロモソーム 6 オープンリーディングフレーム 192	-0.41	0.018	-0.39	0.042

【0422】

表 3 に列記した mRNA のうち、29 が、Connectivity Map にて使用した HG-U133A アレイ上で示されているが (図 5A)、10 のみが、萎縮シグナチャー - 1 に対して上記した第一 Connectivity Map クエリーにて使用された 63 の mRNA に共通であった (IGF-IR、NOX4、SUPT6H、MRPS15、PDE7B、PGC-1a、TSPAN13、TTLL1、VEGFA および ZNF280B)。図 5A にて列記した mRNA は、ヒト筋萎縮シグナチャー - 2 を表しており、mRNA はヒト筋肉において、絶食および SCI 両方によって変化した。これらの mRNA を、上記したように、Connectivity Map をクエリーするために使用した。試験対象基準は、(t-検定によって) 絶食ヒト筋肉にて P=0.02、(t-検定によって) 未訓練、まひ筋肉に対して P=0.05、および HG-U133A アレイ上、優遇プローブの存在であった。ヒト筋肉中の絶食および SCI の効果に対するもっとも有意な正のおよび負の相関をもつ Connectivity Map 事例。すべての化合物に対して P<0.005 を図 5B で示す。結果は、第一検索の結果と部分的に重なり、

両方の検索戦略が、萎縮誘導ストレスの予測された模倣として、LY-294002、ウォルトマニンおよびラパマイシンを同定し、予測された阻害剤としてウルソル酸（メトフォルミンではない）を同定した（図5B）。

【0423】

萎縮シグナチャー-2がSCI対象からのデータを利用したので、ウルソル酸が、脱神経誘導筋萎縮を減少しうると仮設した。これを試験するために、マウスにおける左後肢筋、脱神経誘導骨格筋萎縮モデルを使用した。簡単に記すと、0日にて、C57BL/6マウスの左後肢を、左座骨神経を切断することによって脱神経した。このアプローチにより、右後肢が、対象内対照として役立つことが可能になる。ついでマウスにウルソル酸（200mg/kg）または等用量容量の賦形剤のみ（とうもろこし油）をi.p.注射によって7日間、1日2回投与した。この間、マウスに食物に対してアドリブで接触できるようにした。7日目に、筋肉組織を解析のために回収し、両方の群（ウルソル酸対賦形剤投与）における左（脱神経）および右（神経支配）後肢筋肉を比較した。ウルソル酸は有意に脱神経誘導筋肉欠損を減少させた（図5C）。図5Cにおいて、左（脱神経）下部後肢筋肉を、同一のマウスの右（神経支配）下部後肢筋肉に対して標準化した。各データ点は、1匹のマウスを示しており、水平バーは平均を意味し、P-値を、対になっていないt-検定を用いて決定した。組織学的に、ウルソル酸のこの効果は、脱神経化腓腹筋（D）およびTA（E）筋肉における、脱神経化骨格筋線維直径の大きさの増加として反映された（それぞれ図5Dおよび5E）。図5Dおよび5Eにて示したデータは、>2500筋肉線維/状態からであり、対ではないt-検定によって $P < 0.0001$ である。したがって、ウルソル酸は、脱神経誘導筋萎縮を減少させた。

【0424】

6. ウルソル酸は、骨格筋肥大を誘導する

脱神経誘導マウス筋萎縮モデルからの結果は、ウルソル酸が、筋萎縮を減少させることを示唆しており、したがって、ウルソル酸が、萎縮誘導ストレスが存在しない場合、筋肥大を促進するという仮説が合理的であった。マウスには、標準食（対照餌）または0.27%ウルソル酸を含む標準食（ウルソル酸餌）のいずれかを、グリップ強度を測定し、組織を回収する前5週間、アドリブでのアクセスを与えた。5週間後、ウルソル酸を与えたマウスは、下部後肢筋肉重量（図6A）、大腿四頭筋重量（図6B）および上部前肢筋肉（三頭筋および二頭筋）重量（図6C）を増加させた。図6A～6Cにおける各データ点は、1匹のマウスを表し、水平バーは平均値を意味する。骨格筋線維サイズ分布における、本研究でのウルソル酸の効果を図6Dに示している。各分布は、7匹の動物からの>800三頭筋線維の測定（>100測定/動物）、 $P < 0.0001$ を表している。（体重に対して標準化した）ピークグリップ強度におけるウルソル酸の効果を図6Eに示している。各データ点は、1匹のマウスを表し、水平バーは、平均を意味する。非標準化グリップ強度データは、 157 ± 9 g（対照餌）および 181 ± 6 g（ウルソル酸餌）であった（ $P = 0.04$ ）。

【0425】

さらに、食事ウルソル酸は、ex vivoで筋肉によって発生した特定の力を増加させた（図7）。簡単に記すと、6週齢オスC57BL/6マウスに、安楽死させる前に、16週間、標準食または0.27%ウルソル酸含有食いずれかを与えた。下部後肢を（大腿骨を通した中間で、上部後肢を切断することによって）除去し、95%O₂および5%CO₂で通気したKrebs溶液中に配置した。腓腹筋、ひらめ筋および前脛骨筋、ならびに脛骨および排骨の遠位半分をついで除去し、破棄し、それらのオリジンおよび挿入を持つ長趾伸筋および腓骨筋を無傷のままとした。縫合を、近位腱を通して配置し、遠位大腿骨断片に対してしっかり固定した。このex vivo調製をついで、縫合をセルボ制御レバー（上方）に接続し、中足骨をクランピング（上方）することによって、水ジャケット浴（Aurora Scientific 1200A Intact Muscle Test System、通気Krebs溶液で満たす）中で垂直にマウントした。受動筋肉力を、1gのベースラインに調節し、ついで筋肉を、100Hzにて最大上電圧

(80V)で刺激した。安楽死から、最大強縮力測定までの平均時間は10分間であった。力測定の後、筋肉を取り出し、特定のチタン力を計算するために計量した。最大強縮力および筋肉重量は、2つの群間で変わらなかった(それぞれ $P = 0.20$ および 0.26)。データは、5~6匹マウス/食事からの、平均値 \pm SEMである。 P -値を、 t -検定にて決定した。一緒に、図6および7でのデータが、ウルソル酸が骨格筋肥大を誘導した形態学的および機能的証拠を提供する。

【0426】

7.ウルソル酸は、骨格筋遺伝子発現における栄養変化を誘導する

以上の結果は、ウルソル酸が、骨格筋遺伝子発現を変化させることを示唆した。この仮説を試験するために、不偏アプローチを使用し、とくにエクソン発現アレイを使用して、ウルソル酸を欠くか、または含む食事を5日間与えられたマウスにおける、腓腹筋mRNA発現を解析した。マウスには、標準食(対照餌)または0.27%ウルソル酸を含む標準食(ウルソル酸餌)のいずれかを、腓腹筋RNAを回収し、Affymetrix Mouse Exon 1.0STアレイ($n = 4$ アレイ/餌)によって解析する前5週間、アドリブでのアクセスを与えた。各アレイは、2匹のマウスからのプールした腓腹筋RNAを査定した。厳しい基準を、mRNAレベルにおける、ウルソル酸誘導効果に対して使用し($P < 0.005$)、低レベルの発現を持つmRNAを無視した(すなわち、平均 \log_2 ハイブリッド形成シグナル 8まで増加した、または平均 \log_2 ハイブリッド形成シグナル 8から抑制された転写のみ含めた)。結果は、ウルソル酸が、(解析した $> 16,000$ mRNAのうち)18のmRNAを減少させ、51のmRNAを増加させたということであった。結果を表4に示している(「変化」は、ウルソル酸餌と対照餌における、マウス間の平均 \log_2 変化または差である、すなわち[ウルソル酸餌平均 \log_2 mRNAレベル] - [対照餌平均 \log_2 mRNAレベル])。

【0427】

10

20

【表 130】

表 4. ウルソル酸によって誘導または抑制されたマウス骨格筋 mRNA

mRNA	タンパク質	変化	P
<i>Smo x</i>	スペルミンオキシダーゼ	0.81	0.001
<i>Lyz 2</i>	リソザイム 2	0.71	0.001
<i>C3</i>	補体成分 3	0.70	0.000
<i>Tyrob p</i>	TYROタンパク質チロシンキナーゼ 結合タンパク質	0.69	0.001
<i>Lum</i>	ルミカン	0.61	0.001
<i>Igf 1</i>	インスリン様増殖因子 1	0.56	0.005
<i>Fmo 1</i>	フラビン含有モノオキシゲナーゼ 1	0.47	0.000
<i>Ost n</i>	オステオクリン	0.43	0.001
<i>Nampt</i>	ニコチンアミドホスホリボシルトラン スフェラーゼ	0.41	0.003
<i>H19</i>	H19 胎児肝臓 mRNA	0.39	0.004
<i>Hipk 2</i>	ホメオドメイン相互作用タンパク質キ ナーゼ 2	0.38	0.002
<i>Fbp 2</i>	フルクトースビスホスファターゼ 2	0.37	0.003
<i>Gpx 1</i>	グルタチオンペルオキシダーゼ 1	0.36	0.001
<i>Sepp 1</i>	セレノタンパク質 P、血漿 1	0.35	0.004
<i>Parp 3</i>	ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ ファミリー、メンバー 3	0.32	0.001
<i>Hspb 8</i>	ヒートショックタンパク質 8	0.32	0.000
<i>Musk</i>	筋肉、骨格、受容体チロシンキナーゼ	0.31	0.004
<i>Fhl 3</i>	4 半 LIM ドメイン 3	0.31	0.005

【表 1 3 1】

mRNA	タンパク質	変化	P
<i>Hsph1</i>	ヒートショック 105 kDa / 110 kDa タンパク質 1	0.30	0.00 1
<i>Arfgap2</i>	ADP-リボシル化因子 GTPase 活性化タンパク質 2	0.30	0.00 1
<i>Cd24a</i>	CD24a 抗原	0.28	0.00 2
<i>Sepx1</i>	セレノプロテイン X 1	0.28	0.00 3
<i>Hk2</i>	ヘキソキナーゼ 2	0.26	0.00 3
<i>Ggct</i>	ガンマーグルタミル シクロトランスフェラーゼ	0.24	0.00 5
<i>Tript0</i>	甲状腺ホルモン受容体インタラクタ 10	0.23	0.00 0
<i>Npc1</i>	ニーマンピック C1 型	0.22	0.00 1
<i>Asb5</i>	アンキリン反復および SOC sb ox 含有 5	0.21	0.00 1
<i>Vps29</i>	空胞タンパク質ソーティング 29 (S. pombe)	0.20	0.00 0
<i>Ahsa2</i>	AHA1、ヒートショックタンパク質 A TPase 相同物 2 のアクティベーター	0.18	0.00 1
<i>Lsm14a</i>	LSM14 相同物 A (SCD6、S. cerevisiae)	0.18	0.00 4
<i>Pdha1</i>	ピルビン酸デヒドロゲナーゼ E1 アルファ 1	0.18	0.00 1

【 0 4 2 9 】

【表 1 3 2】

mRNA	タンパク質	変化	P
<i>Trapp c 21</i>	トラフィックティングタンパク質粒子複合体 2 -様	0.16	0.004
<i>Ube 21 3</i>	ユビキチン-共役酵素 E 2 L 3	0.16	0.003
<i>Ct sb</i>	カセプシン B	0.16	0.003
<i>DOH4S 114</i>	DNA 区画、ヒト D 4 S 1 1 4	0.15	0.004
<i>Ps ma 2</i>	プロテオソーム (プロソーム、マクロパイン) サブユニット、アルファ 2 型	0.15	0.005
<i>Mr pl 4 6</i>	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L 4 6	0.15	0.001
<i>Eef 1 e 1</i>	真核細胞翻訳伸長因子 1 エプシロン 1	0.15	0.002
<i>Krr 1</i>	KRR 1、小サブユニット (SSU) プロセッソーム構成要素、相同物	0.15	0.005
<i>Ndufa f 4</i>	NADH デヒドロゲナーゼ (ユビキノ) 1 アルファサブ複合体、アセンブリ因子 4	0.14	0.005
<i>Ndufs 2</i>	NADH デヒドロゲナーゼ (ユビキノ) Fe-S タンパク質 2	0.14	0.002
<i>26105 07B11 Rik</i>	RIKEN cDNA 2610507B11 遺伝子	0.14	0.000
<i>Ssr 4</i>	シグナル配列受容体、デルタ	0.14	0.000
<i>Ndufs 4</i>	NADH デヒドロゲナーゼ (ユビキノ) Fe-S タンパク質 4	0.14	0.003

【表 1 3 3】

mRNA	タンパク質	変化	P
<i>Sqst m</i> 1	シークエストソーム 1	0.12	0.00 1
<i>Gf m1</i>	G伸長因子、ミトコンドリア 1	0.12	0.00 3
23100 16M24 <i>Ri k</i>	RI KEN cDNA 2310016M24 遺伝子	0.12	0.00 4
<i>Sod2</i>	スーパーオキシドジスムターゼ 2、ミト コンドリア	0.12	0.00 1
<i>Pr dx 5</i>	ペルオキシレドキシン 5	0.10	0.00 5
BC004 004	cDNA 配列 BC004004	0.06	0.00 1
<i>Ghi t m</i>	成長ホルモン誘導可能膜貫通タンパク 質	0.05	0.00 5
<i>Fox n3</i>	フォークヘッドボックス N3	-0.09	0.00 0
<i>Kl hl 3</i> 1	ケルヒー様 31 (Drosophil a)	-0.09	0.00 1
<i>Ac adm</i>	アシル補酵素 A デヒドロゲナーゼ、中 間鎖	-0.11	0.00 1
<i>Ei f 4g</i> 3	真核生物翻訳開始因子 4、ガンマ 3	-0.12	0.00 5
<i>Nr ap</i>	ネブリンー関連固定タンパク質	-0.14	0.00 3
<i>Gol ga</i> 4	ゴルギ自己抗原、ゴルギンサブファミリ ー a, 4	-0.14	0.00 3
<i>Pai p2</i> b	ポリ (A) 結合タンパク質相互作用タン パク質 2 B	-0.16	0.00 0
<i>Pde 4d</i> ip	ホスホジエステラーゼ 4 D 相互作用タ ンパク質 (ミオメガリン)	-0.18	0.00 1

【表 1 3 4】

mRNA	タンパク質	変化	P
<i>Sf p q</i>	スプライシング因子プロリン/グルタミンリッチ	-0.18	0.005
<i>P n n</i>	ピニン	-0.18	0.002
<i>D4 Ws u 53 e</i>	DNA区画、Chr 4、Wayne State University 53、発現	-0.18	0.003
<i>Ml e c</i>	マレクチン	-0.19	0.003
<i>Ca c n a 1 s</i>	カルシウムチャネル、電圧依存、L型、アルファ1S	-0.22	0.001
<i>Sf r s 5</i>	スプライシング因子、アルギニン/セリンリッチ5 (SRp40, HRS)	-0.22	0.005
<i>N n t</i>	ニコチンアミドヌクレオチドトランスヒドロゲナーゼ	-0.24	0.002
<i>Ad p r h 1 1</i>	ADP-リボシルヒドロラーゼ様1	-0.26	0.002
<i>D d i t 4 1</i>	DNA-損傷-誘導可能転写物4-様	-0.32	0.000
<i>F b x o 3 2</i>	F-ボックスタンパク質32 (アトロジン-1)	-0.35	0.001

【0 4 3 2】

以上で議論したように、アトロジン-1およびMuRF1は、萎縮誘導ストレスによって転写的にアップレギュレートされ(図2BおよびSachek JM, et al. (2007) Faseb J 21(1):140-155参照のこと)、これらは、筋萎縮にとって必要である(Bodine SC, et al. (2001) Science (New York, N.Y. 294(5547):1704-1708)。さらに、以上で本明細書にて記述したように、絶食マウスの研究において、ウルソル酸は、アトロジン-1およびMuRF1 mRNAを減少させた(図4H)。発見と一致して、アレイにより、餌ウルソル酸が、アトロジン-1 mRNAを減少させ、もっとも大きく抑制されたmRNAであったことが示唆された(図8A)。図8Aにて示した結果は、ウルソル酸に対する応答において、発現レベルのもっとも大きな増加または減少を持った、表

4からのmRNAのサブセットを表している。MuRF1 mRNAは、これらの実験で使用したアレイによって測定されなかったが、qPCR解析により、餌ウルソル酸が、アトロジン-1およびMuRF1 mRNA両方を抑制することが確認された(図8B、データは平均値 \pm SEM)。興味深いことに、もっとも高くアップレギュレートされた筋肉mRNAはIGF1であり(図8Aおよび8B)、インスリン様増殖因子-I(IGF-I)、局所に産出されるオートクリン/パラクリンホルモンをコードしている。IGF1 mRNAは、肥大筋肉において転写的に誘導されると知られている(Hameed M, et al. (2004) *The Journal of physiology* 555(Pt 1):231-240; Adams GR & Haddad F (1996) *J Appl Physiol* 81(6):2509-2516; Gentile MA, et al. (2010) *Journal of molecular endocrinology* 44(1):55-73)。さらに、増加した骨格筋IGF1発現は、脱神経誘導筋萎縮を減少させ(Shavlakadze T, et al. (2005) *Neuromuscul Disord* 15(2):139-146)、筋肥大を刺激する(Barton-Davis ER, et al. (1998) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95(26):15603-15607; Musaro A, et al. (2001) *Nature Genetics* 27(2):195-200)。さらに、骨格筋インスリン/IGF-Iシグナル伝達を刺激することによって、IGF-Iは、アトロジン-1およびMuRF mRNA(Sacheck JM, et al. (2004) *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287(4):E591-601; Frost RA, et al. (2009) *J Cell Biochem* 108(5):1192-1202)、ならびにDDIT4L mRNA(ibid)を抑制し、これは、アトロジン-1 mRNAの後、ウルソル酸処理マウスからの筋肉中の第二のもっとも高く抑制されたmRNAであった(図8A)。したがって、5週間のウルソル酸は、萎縮を減少させ、肥大を促進することが公知の様式で、骨格筋遺伝子発現を変化させ、筋肉特異的IGF1誘導が、おそらくウルソル酸誘導筋肥大における寄与機構として浮かび上がる。血漿IGF-Iレベルにおけるウルソル酸の効果もまた測定し、主として、成長ホルモン仲介肝臓IGF-I産出を反映する(Yakar S, et al. (1999) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96(13):7324-7329)。0.14%または0.27%ウルソル酸を含む餌が、筋肉量を増加させたけれども(以下でより詳細に記述された、図10A)、血漿IGF-Iは増加させなかった(図8C)。図8Cにおけるデータに関して、血漿IGF-Iレベルを測定する前7週間、マウスに標準食(対照餌)または示唆した濃度のウルソル酸を含む標準食いずれかに対するアドリブのアクセスを提供した。各データ点は、1匹のマウスを表し、水平バーは平均を意味する。P-値を、Dunnettの事後テストでの一方向ANOVAによって決定した。注目すべきことに、エクソン発現アレイが、ウルソル酸が、すべての測定したIGF1エクソン(エクソン2~6、図9A)のレベルを増加させたことを示唆した。図9Aにおけるデータは、表2で記述したアレイからの平均エクソン-特異的log₂ハイブリッド形成シグナルである。しかしながら、ウルソル酸は、(筋肉量を減少させる、例えばLee SJ (2004) *Annu Rev Cell Dev Biol* 20:61-86を参照のこと)ミオスタチン、または(発達の間IGF-Iによって誘導される、例えばDupont J, et al. (2001) *The Journal of biological chemistry* 276(28):26699-26707; Tureckova J, et al. (2001) *The Journal of biological chemistry* 276(42):39264-39270を参照のこと)ツイストまたはミオゲニンをコードしているmRNAのレベルを変化させなかった。さらに、ウルソル酸は、脂肪組織におけるI

10

20

30

40

50

GF1 mRNAの量を変化させなかった(図9B)。簡単に記すと、図9Bにおいて示したデータは、以下のように得た。後腹膜脂肪組織を、IGF1 mRNAのqPCR定量のために回収する前、7週間、マウスに標準食(対照餌)または0.27%ウルソル酸(ウルソル酸餌)を含む標準食いずれかに対するアドリブのアクセスを提供した。示したデータは、5匹/群からの平均値 \pm SEMである。特定の理論に制約されず、ウルソル酸仲介IGF1誘導は、骨格筋に対して局在化しうる。

【0433】

8. ウルソル酸は、骨格筋IGF-Iシグナル伝達を増強する

筋肉特異的IGF1誘導は、筋肉肥大の特徴であり、寄与するが、他の刺激によって開始された後に肥大を促進する比較的后期の事象であり得る(Adams GR, et al. (1999) J Appl Physiol 87(5):1705-1712)。特定の理論に制約されず、ウルソル酸は、インスリン/IGF-Iシグナル伝達におけるより近位の効果を持ちうる可能性がある。非筋肉細胞株の先の研究において(CHO/IRおよび3T3-L1細胞)、ウルソル酸は、インスリン仲介Akt活性化を増強した(Jung SH, et al. (2007) The Biochemical journal 403(2):243-250)。ウルソル酸が骨格筋にて同様の効果を持ちうるかどうかを決定するために、リン酸化Aktのレベルを、ウルソル酸を含まない、または含む餌を与えたマウスの大腿四頭筋にて査定した。簡単に記すと、マウスに標準食(対照餌)または0.27%ウルソル酸(ウルソル酸餌)を含む標準食いずれかに対するアドリブのアクセスを16週間、提供した。大腿四頭筋からの総タンパク質抽出物を、示唆したように、SDS-PAGE、つづいてリン酸化および総Aktに対する免疫ブロット解析にかけた。代表的免疫ブロットを図8Dにて示している。免疫ブロットデータを以下のように定量化した。各マウスにおいて、ホスホ-Aktのレベルを、総Aktのレベルに対して標準化した。これらの比をついで、対照マウスからの平均ホスホ-Akt/総Akt比に対して標準化し、結果を図8Eにて示している(データは9匹のマウス/餌からの平均値 \pm SEMである。P-値は対とならないt-検定によって決定した)。データは、大腿四頭筋において、ウルソル酸が、1.8倍までAktリン酸化を増加させたことを示している。

【0434】

Akt活性化におけるウルソル酸の効果を、よく確立された骨格筋のin vitroモデルである、C2C12骨格筋管にて試験した(Sandri M, et al. (2004) Cell 117(3):399-412; Stitt TN, et al. (2004) Mol Cell 14(3):395-403)。C2C12骨格筋管のようなin vitroシステムの利用は、非筋肉組織からの可能性ある混同効果をさけ、IGF-Iまたはインスリンが、ウルソル酸の効果に対して必要であったかどうかの決定を可能にした。後者の考慮は、循環IGF-Iおよびインスリンがいつも健康な動物中に存在するので、重要であった。in vitroシステムの利用によりまた、明らかに定義された濃度のウルソル酸(10 μ M、明確に定義されたインキュベーション時間(20分)の間、Connectivity Mapにて使用したもの(8.8 μ M)と同様)の試験を可能にした。これらの考慮は、ウルソル酸のin vivo薬物動態特性がまだ公知ではないので、重要であった。

【0435】

図8F~8Kにて示したデータに対して、血清を含まないC2C12筋管を、示唆したように、ウルソル酸(10 μ M)および/またはIGF-I(10 nM)が存在しない場合、またはする場合で処理した。IGF-I受容体の研究に対して、細胞を2分後に回収し、タンパク質抽出物を、抗IGF-I受容体抗体での免疫沈降、続いて抗-ホスホ-チロシンまたは抗-IGF-I受容体抗体での免疫ブロット解析にかけ、それぞれ、ホスホ-および総IGF-I受容体を査定した。他の研究に対して、細胞を、ウルソル酸および/またはIGF-Iの添加20分後に回収し、免疫ブロット解析を、総細胞タンパク質抽出物と、示唆したリン酸化または総タンパク質に特異的な抗体を用いて実施した。A

k t (図 8 F)、S 6 K (図 8 G) および I G F - I 受容体 (図 8 H) の I G F - I - 仲介リン酸化におけるウルソル酸の効果を示している代表的な免疫プロット。免疫プロットからのデータを以下のように定量化した。ウルソル酸と I G F - I の存在下のレベルを、1 に設定した I G F - I のみ存在下でのレベルに対して標準化し、点線によって示している。図 8 I にて示したデータは、3 実験からの平均値 \pm S E M である。

【 0 4 3 6 】

図 9 C ~ 9 F にて示したデータに関して、示唆したように、血清を含まない C 2 C 1 2 筋管を、ウルソル酸 (10 μ M)、インスリン (10 nM)、および / または I G F - I (10 nM) の存在しない場合、存在する場合で処理した。インスリン受容体の研究に関して、細胞を 2 分以降に回収し、タンパク質抽出物を、抗インスリン受容体抗体での免疫沈降、続いて抗 - ホスホ - インスリン受容体 (Y 1 1 6 2 / 1 1 6 3) または抗インスリン受容体抗体での免疫プロット解析にかけ、それぞれホスホ - および総インスリン受容体を査定した。他の研究に関して、細胞をウルソル酸、インスリンおよび / または I G F - I の添加 2 0 分後に回収し、免疫プロット解析を、総細胞タンパク質抽出物、および示唆したリン酸化または総タンパク質に対して特異的な抗体を用いて実施した。

【 0 4 3 7 】

血清を含まない筋管を、ウルソル酸のみで処理した時に、A k t リン酸化は増加しなかった (図 8 F)。しかしながら、I G F - I 存在下、ウルソル酸は、1.9 倍まで A k t リン酸化を増加させた (図 8 F および 8 I)。ウルソル酸はまた、インスリンの存在下、A k t リン酸化を増加させた (図 9 C)。したがって、ウルソル酸は、I G F - I 仲介およびインスリン - 仲介 A k t リン酸化を増強した。ウルソル酸が、i n v i v o および i n v i t r o にて筋肉 A k t 活性を増強したという発見は、ウルソル酸の m R N A 発現シグナチャーが、A k t のインスリン / I G F - I シグナル伝達上流を阻害する、L Y - 2 9 4 0 0 2 およびウォルトマニンの m R N A 発現シグナチャー (図 4 B および 5 B) と負に相関するという発見と一致した。しかしながら、ウルソル酸のシグナチャーはまた、A k t のインスリン / I G F - I シグナル伝達下流を阻害する、ラパマイシンのシグナチャーと負に相関した。

【 0 4 3 8 】

ウルソル酸のみは、S 6 K リン酸化を増加させなかったが (図 9 D)、I G F - I 仲介およびインスリン仲介 S 6 K リン酸化を増強した (図 8 G、8 I および 9 D)。機構をさらに調査するために、I G F - I 受容体におけるウルソル酸の効果を試験した。ウルソル酸は、I G F - I の存在下で I G F - I 受容体リン酸化を増加させたが、I G F - I が存在しない場合増加させなかった (図 8 H および 8 I)。同様に、ウルソル酸は、インスリンの存在下、インスリン受容体リン酸化を増加させたが、インスリンが存在しない場合増加させなかった (図 9 E)。これらの効果の両方が迅速であり、ウルソル酸と、I G F - I またはインスリンいずれかの添加後 2 分以内に発生した。I G F - I およびインスリンのレベルにおけるシグナル伝達の増強と一致して、ウルソル酸がまた、I G F - I 仲介およびインスリン仲介 E R K リン酸化を増強した (図 8 J および 9 F)。さらに、ウルソル酸は、アトロジン - 1 および M u R F 1 m R N A の転写を活性化する、F o x O 転写因子の I G F - I 仲介リン酸化 (阻害) を増強した (図 8 K、S a n d r i M, e t a l. (2004) C e l l 117 (3): 399 - 412; S t i t t T N, e t a l. (2004) M o l C e l l 14 (3): 395 - 403)。特定の理論に制約されず、ウルソル酸は、I G F - I およびインスリン受容体の活性を増加させることによって、萎縮関連遺伝子発現を抑制し、筋肥大を促進する。

【 0 4 3 9 】

9. ウルソル酸が脂肪症を減少させる

マウスに、組織を解析のために回収する前 7 週間、示唆した濃度 (食事中重量パーセント、図 10 にて示唆したように 0.14 % または 0.28 % いずれか) のウルソル酸を加えた標準食に対するアドリブのアクセスを提供した。データは、10 匹マウス / 食事からの平均値 \pm S E M である。骨格筋 (大腿四頭筋 + 三頭筋) の重量、精巢上体脂肪、腹膜後

10

20

30

40

50

脂肪および心臓の重量におけるウルソル酸の効果に対するデータを図 10 A にて示している。直線傾向に対して事後テストでの一方向 A N O V A によって決定した P - 値は、筋肉に対して < 0.001 であり、精巣上体および腹膜後脂肪に対してそれぞれ 0.01 および 0.04 、心臓に対して 0.46 であった。データは、餌ウルソル酸の 7 週間が、 0.14% ウルソル酸でピーク効果を持ち、用量依存様式で骨格筋重量を増加させたことを示している。興味深いことに、ウルソル酸が筋肉重量を増加させるけれども、総体重は増加させなかった（図 10 B、P 値は、初期および最終重量に関して、それぞれ 0.71 および 0.80 であった）。

【0440】

図 10 A で示したデータはまた、7 週間の餌ウルソル酸が、精巣上体および腹膜後脂肪貯蔵の重量を減少させ、 0.14% でピーク効果であることを示している。他の研究において、マウスに、5 週間、マウスに標準食（対照餌）または 0.27% ウルソル酸を含む標準食（ウルソル酸餌）に対するアドリブのアクセスを提供した。骨格筋重量（四頭筋、三頭筋、二頭筋、T A、腓腹筋およびひらめ筋）と、腹膜後脂肪重量間の関係を図 10 C にて示している。図 10 C における各データ点は、1 匹のマウスを表し、対ではない t - 検定により筋肉および脂肪両方に対して、 $P < 0.001$ 。データは、5 週間のウルソル酸投与（ 0.14% ）がまた、脂肪重量を減少させたことを示している。したがって、筋肉および脂肪重量は、反比例した。特定の理論に制約されず、ウルソル酸処理マウスは、部分的にウルソル酸が A k t 活性を増加させるので（図 8 および 9 を参照のこと）、ほとんど脂肪を含まず、A k t 活性における筋肉特異的増加が、筋肥大の第二の結果として、脂肪症を減少させる（L a i K M , e t a l . (2 0 0 4) M o l e c u l a r a n d c e l l u l a r b i o l o g y 2 4 (2 1) : 9 2 9 5 - 9 3 0 4 ; I z u m i y a Y , e t a l . (2 0 0 8) C e l l m e t a b o l i s m 7 (2) : 1 5 9 - 1 7 2)。

【0441】

図 10 D ~ 10 F 中のデータによって示したように、ウルソル酸は、含脂肪細胞サイズを減少させることによって、脂肪重量を減少させた。図 10 D は、示唆したように、対照データまたは 0.27% ウルソル酸を含む食事を与えた動物に対する、腹膜後脂肪の代表的な H & E 染色を示している。図 10 D 中のデータは、含脂肪細胞直径に関して、図 10 E にて定量的に示されており、データ点は 1 匹のマウスからの 125 腹膜後含脂肪細胞の平均直径を表している。腹膜後含脂肪細胞サイズ分布。各分布は、図 10 E からの組み合わせ含脂肪細胞測定（ > 1000 / 餌）を表している。

【0442】

含脂肪細胞サイズにおける変化には、脂肪重量に非常に近く相関する、血漿レプチンレベルにおける有意な減少が付随して起こる（図 10 G および 10 H を参照のこと）。図 10 G において、各データ点は、1 匹のマウスを表し、水平バーは平均を表す。P - 値は、t - 検定によって決定した。図 10 H において、各データ点は、1 匹のマウスを表す。重要なことに、ウルソル酸はまた、血漿トリグリセリド（図 10 I）およびコレステロール（図 10 J）を有意に減少させた。図 10 I および 10 J において、各データ点は、1 匹のマウスを表し、水平バーは平均を意味する。P - 値は対ではない t - 検定によって決定した。ウルソル酸がレプチンを減少させたけれども、食物取込は変えなかった（図 11 A）。この研究において、マウスには、4 週間、標準食事（対照餌）または 0.27% のウルソル酸を含む標準食事（ウルソル酸餌）いずれかに対するアドリブでのアクセスを提供した。マウスをついで包括的動物代謝モニタリングシステム（C L A M S : C o l u m b u s I n s t r u m e n t s , C o l u m b u s , O H）に写し、同一の餌に対するアドリブでのアクセスを提供した。食物消費を、48 時間測定した。データは、6 匹マウス / 群からの平均値 \pm S E M である。しかしながら、ウルソル酸は、心臓（図 10 A）、肝臓または腎臓（図 11 B および 11 C）の重量を変えず、肝臓毒性および腎臓毒性の血漿マーカー（アラニンアミノトランスフェラーゼ、ビリルビンおよびクレアチニン、図 11 D ~ 11 F を参照のこと）を上昇させなかった。図 11 B ~ 11 F におけるデータは、以

下のように得た。示唆した測定のために組織および血漿を回収する前5週間、マウスに標準食（対照餌）または0.27%ウルソル酸を含む標準食（ウルソル酸餌）に対するアドリブのアクセスを提供した。各データ点は1匹のマウスを表し、水平バーは平均値を意味する。図11に関して、P-値を対になっていないt-検定で決定した。したがって、餌ウルソル酸は、2つの主要な効果、骨格筋肥大および脂肪の減少を持った。

【0443】

10. ウルソル酸は、体重増加および白色脂肪組織を減少させる

ウルソル酸が、骨格筋を増加させ、脂肪を減少させたという発見は、ウルソル酸がエネルギー消費を増加させ、肥満耐性を導きうることを示唆した。これを試験するために、C57BL/6マウスに、0.27%のウルソル酸を含まないか、含む高脂肪餌（HFD; Teklad TD. 93075; 脂肪から55%カロリー）に対するアドリブアクセスを与えた。7週間後、各群からのマウスを、包括的研究所動物モニタリングシステム（「CLAMS」; Columbus Instruments）において、3日間研究した。CLAMSにおいて、マウスを、同一の餌で維持し、実験の開始から食べていた。CLAMSに続き、組織を解析のために回収した。高脂肪食マウスにおいて、ウルソル酸は、体重増加を劇的に減少させ、この効果は、1週間以内で明らかであった（図12A）。ウルソル酸と標準食を食べたマウスにおいて先に観察されたように（図6）、ウルソル酸は、グリップ強度と筋肉量を増加させた（図12Bおよび12C）。さらに、ウルソル酸は、腹膜後および精巢上体脂肪を減少させた（図12Dおよび12E）。興味深いことに、白色および発熱茶色脂肪の混合物を含む、肩甲脂肪パッドにおいて、ウルソル酸が白色脂肪を減少させた（図12F）が、茶色脂肪を増加させた（図12G）。重要な事に、骨格筋の増加と茶色脂肪組織は、エネルギー消費を増加させることが予想された。実際、CLAMSは、ウルソル酸が、エネルギー消費を増加させたことを明らかにし（図12H）、どのようにしてウルソル酸が脂肪症および肥満を減少させたかの説明を提供している。著しく、CLAMS解析は、ほとんど体重増加がなかったけれども（図12A）、ウルソル酸処理マウスが、より食事を消費したこと（図12I）を明らかにした。図12Aにて示したデータに関して、データは、12対照マウスおよび15処理マウスからの平均値±SEMを意味し、いくつかのエラーバーは、小さすぎて見られないことに気がつくべきである。1週間および各続く時間点で $P < 0.01$ 。図12B~12Iにおいて、各データ点は、1匹のマウスを表し、水平バーは平均値を意味する。P-値は対ではないt-検定で決定した。

【0444】

11. ウルソル酸は、肥満関連前糖尿病、糖尿病、脂肪肝疾患および高コレステロール血症を減少させる

研究を以下のように実施した。C57BL/6マウスに、0.27%ウルソル酸を含まないか、または含む高脂肪食（「HFD」、Teklad TD. 93075; 脂肪から55%カロリー）に対するアドリブでのアクセスを与えた。5週間後、尾静脈から血中グルコースを測定した後、16時間マウスを絶食させた（図13A）。正常の絶食血中グルコース： 100 mg/dl 。（B-I）7週間後、肝臓および血漿を解析のために回収した（図13B~13I）。図13Aで示したデータは、6週間ウルソル酸無しのHFDを食したほとんどのマウスが、障害のある絶食グルコース（前糖尿病）または糖尿病を発達させたことを示唆している。重要な事に、これは、ウルソル酸によって防止された（図13A）。さらに、ウルソル酸なしのHFDを食したマウスが、肝臓重量の増加でも明らかかなような脂肪肝疾患（ 1500 mg の正常マウス肝臓重量よりも $> 30\%$ 増加、図13B）、肝細胞脂質集積（図13C、 $20\times$ 倍率でのH&E染色、図13D、 $10\times$ 倍率での脂質染色オスミウム）、および血漿肝臓機能試験の上昇（図13E、AST; 13F、ALT; 13G、アルカリホスファターゼ（以後「Alk. Phos.」と表記）および13H、コレステロール）を発達させた。しかしながら、ウルソル酸は、これらの肝臓変化のすべてを予防した（図13B~13G）。さらに、ウルソル酸は、肥満関連高コレステロール血症を減少させた（図13H）。図13A、13Bおよび13E~13Hにおいて

、各データ点は、1匹のマウスを表し、水平バーは平均値を意味する。

【0445】

12. オレアノール酸は、骨格筋重量を増加させない

骨格筋重量および肝重量におけるウルソル酸の効果を、オレアノール酸およびメトフォルミンによる効果と比較した。メトフォルミンは、萎縮シグナチャー-2ではなく、萎縮シグナチャー-1より同定された化合物であった。オレアノール酸は、ウルソル酸と同様、五員環状酸トリテルペンである。これは、ウルソル酸と構造的に同様の化合物である。しかしながら、2つの化合物は異なり、オレアノール酸は、位置20で2つのメチル基を持ち、一方で、ウルソル酸は、位置19および20のそれぞれで、単一メチル基を持つ(図14Aと14Dを比較のこと)。ウルソル酸とオレアノール酸両方が血中グルコース、脂肪および肝硬変を減少させる(Wang ZH, et al. (2010) European journal of pharmacology 628(1-3):255-260; Jayaprakasam B, et al. (2006) J Agric Food Chem 54(1):243-248; de Melo CL, et al. (2010) Chem Biol Interact 185(1):59-65)。さらに、ウルソル酸とオレアノール酸両方が、タンパク質チロシンキナーゼ類のほぼ等価の阻害を含む、多数の細胞効果と生化学標的を有する(「PTP」、Zhang W, et al. (2006) Biochimica et biophysica acta 1760(10):1505-1512; Qian S, et al. (2010) J Nat Prod 73(11):1743-1750; Zhang YN, et al. (2008) Bioorg Med Chem 16(18):8697-8705を参照のこと)。しかしながら、これらの化合物の骨格筋重量における効果は知られていなかった。

【0446】

いくつかのPTPs(特にPTP1B)がインスリン受容体を脱リン酸化(不活性化)するので、PTP阻害は、インスリンシグナル伝達のウルソル酸仲介増強を説明するための、可能性のある機構を表した。したがって、オレアノール酸とウルソル酸は、PTP1Bと、in vitroで同様の効果および有効性を持つ他のPTPsを阻害するため(Qian S, et al. (2010) J Nat Prod 73(11):1743-1750; Zhang YN, et al. (2008) Bioorg Med Chem 16(18):8697-8705)、オレアノール酸の骨格筋重量における効果を試験することは、PTP阻害の潜在的役割を試験する。ウルソル酸またはオレアノール酸いずれもが、in vivoにてPTPsを阻害するとは知られておらず、これらの化合物いずれもが、IGF-Iシグナル伝達を増強するとは公知ではないことに留意すべきである。さらに、ウルソル酸の、PTPsを阻害するキャパシティーは、ウルソル酸が、培養細胞中のインスリン受容体脱リン酸化を遅延させないこと(Jung SH, et al. (2007) The Biochemical journal 403(2):243-250)、およびインスリン模倣体として働くウルソル酸のキャパシティー(Jung SH, et al. (2007) The Biochemical journal 403(2):243-250)に基づいて議論となってきた。さらに、グローバルおよび筋肉特異的PTP1Bノックアウトマウスは、筋肉量の増加を持たず、一方肥満および肥満関連疾患に対して耐性である(Delibegovic M, et al. (2007) Molecular and cellular biology 27(21):7727-7734; Klamann LD, et al. (2000) Molecular and cellular biology 20(15):5479-5489)。さらに、ウルソル酸は、おそらくその抗炎症効果を介して、膵臓ベータ細胞重量およびin vivoでの血清インスリンレベルを増加させる(Wang ZH, et al. (2010) European journal of pharmacology 628(1-3):255-260; Jayaprakasam B, et al. (2006) J Agric Food Chem 54(1):243-24

10

20

30

40

50

8 ; de Melo CL, et al. (2010) Chem Biol Interact 185 (1) : 59 - 65)。重要な事に、炎症はここで、筋萎縮、代謝症候群、肥満、脂肪肝疾患および2型糖尿病における、中心となる病因機構であると認識される。したがって、存在するデータは、ウルソル酸の *in vivo* でのインスリンシグナル伝達を増加させるためのキャパシティーを説明するための少なくとも4つの機構、PTP阻害、インスリン受容体の直接刺激、インスリン産出の増加、および炎症の減少を示唆する。これらの4つの可能性ある機構のうち、後ろの3つのみが、*in vivo* にて立証されてきた。

【0447】

ウルソル酸とオレアノール酸の、骨格筋および肝臓重量における効果を比較するために、C57BL/6マウスに、*i.p.* 注射を介して、ウルソル酸 (200 mg / kg)、オレアノール酸 (200 mg / kg) または賦形剤のみ (トウモロコシ油) を与えた。ついでマウスを絶食させ、絶食12時間後、マウスに、第二用量のウルソル酸、オレアノール酸または賦形剤を与えた。絶食の24時間後、下部後肢骨格筋および肝臓を回収し、計量した。先に示したように、ウルソル酸は、骨格筋重量を増加させたが (図14B)、肝臓重量は増加させなかった (図14C)。反対に、オレアノール酸は肝臓重量を増加させたが (図14F)、骨格筋重量は増加させなかった (図14E)。興味深いことに、メトフォルミン (250 mg / kg) は、生物学的効果において、オレアノール酸と共通点があり、肝臓重量を増加させる (図14I) が、筋肉重量は増加させなかった (図14H)。特定の理論に制約されず、ウルソル酸は、PTP阻害が関与しない経路によって、骨格筋を増加させ、筋萎縮を阻害する。

【0448】

13. PTP1Bの標的化阻害は、骨格筋肥大を誘導しない

骨格筋肥大におけるPTP1B阻害の可能性ある役割をさらに排除するために、PTP1B発現を、RNA干渉構造物を発現させるために構築したプラスミドDNAをトランスフェクトすることによって、マウス骨格筋にて特異的に減少させた。簡単に記すと、C57BL/6マウス三頭筋前部筋肉に、20 μ g pCMV-miR-対照 (左TA中にトランスフェクトした対照プラスミド)、または20 μ g pCMV-miR-PTP1B #1 (miR-PTP1B #1をコードしている、右TAにトランスフェクト)、または20 μ g pCMV-miR-PTP1B #2 (miR-PTP1B #2をコードしている、右TAにトランスフェクト) いずれかをトランスフェクトした。miR-PTP1B #1およびmiR-PTP1B #2は、PTP1B mRNAの異なる領域を標的とする2つの異なるRNA干渉 (RNAi) 構築物をコードしている。組織をトランスフェクト後10日で回収した。

【0449】

図15Aに関する注目すべきは、mRNA測定を全TA筋肉から行ったことである。エレクトロポレーションは、筋肉線維の一部のみをトランスフェクトするので、データは、トランスフェクトされた筋肉線維内のPTP1Bノックダウンを過小評価する。図15Aにおいて、右TA中のmRNAレベルを、1と設定した左TA中のレベルに対して標準化した。データは3匹のマウスからの平均値 \pm SEMである。図15Bにおいて、各TA筋肉中、>300のトランスフェクトした線維の平均直径を決定した。データは、3TA筋肉/条件からの平均値 \pm SEMである。図15Aおよび15B両方に関して、P-値は、片側対になるt-検定で決定した。

【0450】

両方のmiR-PTP1B構造物が、PTP1B mRNAを減少させた (図15A) けれど、いずれも骨格筋線維直径を増加させなかった (図15B)。これらのデータは、標的化PTP1B阻害が、筋肉線維肥大を引き起こさないことを示唆している。特定の理論に制約されず、ウルソル酸は、PTP1Bを阻害することによって骨格筋を増加させない。

【0451】

10

20

30

40

50

14. ウルソル酸血清レベルは、筋肉量の増加および脂肪症の減少に関連した

餌ウルソル酸と筋肉および脂肪重量間の用量応答性関係を決定するために、C57BL/6マウスに、7週間、種々の量のウルソル酸を含む標準食を与えた。マウスからの血清ウルソル酸レベルを上記のように測定した。図10Aですでに示したように、用量依存的様式で、ウルソル酸は、骨格筋重量を増加させ、腹膜後および精巣上体脂肪パッドの重量を減少させたが、心臓重量は変化させなかった(図16A、データは平均値±SEM)。ウルソル酸のこれらの効果は、0.035%ウルソル酸にて認識され、用量0.14%ウルソル酸で最大であった。血清をこれらの同一のマウスから、脂肪解剖の時点で回収し、ついで、超高性能液体クロマトグラフィー(UPLC)を介して、ランダム血清ウルソル酸レベルを測定した。データは、0.25~0.5 μg/mlの範囲でウルソル酸血清レベルが、筋肉量を増加させ、脂肪症を減少させるのに十分であることを示唆している(図16B、データは平均値±SEMである)。注目すべきは、0.5 μg/mlが、1.1 μMウルソル酸に等しく、上記したConnectivity Map(8.8 μM)にて、およびC2C12実験(10 μM)にて使用した用量と近かった。

【0452】

本明細書で記述したデータは、ウルソル酸がマウスにおける筋萎縮を減少させ、筋肥大を刺激したことを示唆している。重要なことに、筋肉におけるウルソル酸の効果には、脂肪症、絶食血液グルコースおよび血漿レプチン、コレステロールおよびトリグリセリドの減少、ならびに骨格筋の脂肪に対する比、茶色脂肪の量、茶色脂肪と白色脂肪の比の増加、およびエネルギー消費の増加を伴った。特定の理論に制約されず、ウルソル酸は、骨格筋IGF-I発現とIGF-Iシグナル伝達を増進させ、萎縮関連骨格筋mRNA発現を阻害することによって、筋萎縮を減少させ、筋肥大を刺激した。

【0453】

本明細書で開示し、請求したすべての組成物および/または方法を、本開示に照らして、不必要な実験なしに作製し実行可能である。当業者によって、種々の改変および変法を、本発明の範囲または精神から逸脱することなしに、本発明で実施可能であることが理解されるであろう。

【0454】

よりとりわけ、化学的および生理学的両方に関連した特定の試薬を、同一または同様の結果を達成可能である、本明細書で記述した試薬に対して置換可能である。当業者にとって明かなすべてのそのような同様の置換および改変は、付随する請求項によって定義されるように、本発明の精神、範囲およびコンセプトの範囲内と見なされる。

【0455】

本発明の他の実施形態が、本明細書で開示された本発明の明細および実施例の考慮により、当業者に理解されるであろう。明細および実施例が例示のみとして考慮され、以下の請求項によって示唆されている本発明の真の範囲および精神であることが意図される。

【0456】

G. 参考文献

本明細書で記載されたものに補助的な典型的手順または他の詳細を提供する範囲で、以下の参考文献が、参考文献にて本明細書に特に組み込まれる。

1. Bodine SC, et al. (2001) Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat Cell Biol* 3(11):1014-1019.
2. Sandri M, et al. (2004) Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* 117(3):399-412.
3. Stitt TN, et al. (2004) The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell* 14(3):395-403.
4. Hu Z, et al. (2009) Endogenous glucocorticoids and impaired insulin signaling

g are both required to stimulate muscle wasting under pathophysiological conditions in mice. *The Journal of clinical investigation* 119(10):3059-3069 .

5. Dobrowolny G, et al. (2005) Muscle expression of a local Igf-1 isoform protects motor neurons in an ALS mouse model. *The Journal of cell biology* 168(2):193-199.

6. Kandarian SC & Jackman RW (2006) Intracellular signaling during skeletal muscle atrophy. *Muscle & nerve* 33(2):155-165.

7. Hirose M, et al. (2001) Long-term denervation impairs insulin receptor substrate-1-mediated insulin signaling in skeletal muscle. *Metabolism: clinical and experimental* 50(2):216-222 .

8. Pallafacchina G, et al. (2002) A protein kinase B-dependent and rapamycin-sensitive pathway controls skeletal muscle growth but not fiber type specification . *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99(14):9213-9218.

9. Sandri M (2008) Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology (Bethesda)* 23:160-170.

10. Glass DJ (2005) Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *The international journal of biochemistry & cell biology* 37(10):1974-1984.

11. Lecker SH, et al. (2004) Multiple types of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes in gene expression. *Faseb J* 18(1):39-51.

12. Satchek JM, et al. (2007) Rapid disuse and denervation atrophy involve transcriptional changes similar to those of muscle wasting during systemic diseases. *Faseb J* 21(1):140-155.

13. Jagoe RT, et al. (2002) Patterns of gene expression in atrophying skeletal muscles: response to food deprivation. *Faseb J* 16(13):1697-1712.

14. Sandri M, et al. (2006) PGC-1alpha protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103(44):16260-16265.

15. Wenz T, et al. (2009) Increased muscle PGC-1alpha expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106(48):20405-20410.

16. Bodine SC, et al. (2001) Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science (New York, N.Y)* 294(5547):1704-1708.

17. Lagirand-Cantaloube J, et al. (2008) The initiation factor eIF3-f is a major target for atrogin1/MAFbx function in skeletal muscle atrophy. *The EMBO journal* 27(8):1266-1276.

18. Cohen S, et al. (2009) During muscle atrophy, thick, but not thin, filament components are degraded by MuRF1-dependent ubiquitylation. *The Journal of cell biology* 185(6):1083-1095.

19. Adams V, et al. (2008) Induction of MuRF1 is essential for TNF-alpha-induced loss of muscle function in mice. *Journal of molecular biology* 384(1):48-59.

20. Leger B, et al. (2006) Human skeletal muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis reveals a reduction in Akt and an increase in atrogin-1. *Faseb J* 20(3):583-585.

21. Doucet M, et al. (2007) Muscle atrophy and hypertrophy signaling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 176(3):261-269.

22. Levine S, et al. (2008) Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *The New England journal of medicine* 358(13):1327-1335.

10

20

30

40

50

23. Adams CM, et al. (2011) Altered mRNA expression after long-term soleus electrical stimulation training in humans with paralysis. *Muscle & nerve* 43(1):65-75.
24. Ebert SM, et al. (2010) The transcription factor ATF4 promotes skeletal myofiber atrophy during fasting. *Molecular endocrinology* 24(4):790-799.
25. Lamb J, et al. (2006) The Connectivity Map: using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease. *Science (New York, N.Y.)* 313(5795):1929-1935.
26. Frighetto RTS, et al. (2008) Isolation of ursolic acid from apple peels by high speed counter-current chromatography. *Food Chemistry* 106:767-771. 10
27. Liu J (1995) Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid. *Journal of ethnopharmacology* 49(2):57-68.
28. Liu J (2005) Oleanolic acid and ursolic acid: research perspectives. *Journal of ethnopharmacology* 100(1-2):92-94.
29. Wang ZH, et al. (2010) Anti-glycative effects of oleanolic acid and ursolic acid in kidney of diabetic mice. *European journal of pharmacology* 628(1-3):255-260.
30. Jang SM, et al. (2009) Ursolic acid enhances the cellular immune system and pancreatic beta-cell function in streptozotocin-induced diabetic mice fed a high-fat diet. *Int Immunopharmacol* 9(1):113-119. 20
31. Jung SH, et al. (2007) Insulin-mimetic and insulin-sensitizing activities of a pentacyclic triterpenoid insulin receptor activator. *The Biochemical journal* 403(2):243-250.
32. Zhang W, et al. (2006) Ursolic acid and its derivative inhibit protein tyrosine phosphatase 1B, enhancing insulin receptor phosphorylation and stimulating glucose uptake. *Biochimica et biophysica acta* 1760(10):1505-1512.
33. Goldstein BJ, et al. (2000) Tyrosine dephosphorylation and deactivation of insulin receptor substrate-1 by protein-tyrosine phosphatase 1B. Possible facilitation by the formation of a ternary complex with the Grb2 adaptor protein. *The Journal of biological chemistry* 275(6):4283-4289. 30
34. Delibegovic M, et al. (2007) Improved glucose homeostasis in mice with muscle-specific deletion of protein-tyrosine phosphatase 1B. *Molecular and cellular biology* 27(21):7727-7734.
35. Zabolotny JM, et al. (2004) Transgenic overexpression of protein-tyrosine phosphatase 1B in muscle causes insulin resistance, but overexpression with leukocyte antigen-related phosphatase does not additively impair insulin action. *The Journal of biological chemistry* 279(23):24844-24851.
36. Sivakumar G, et al. (2009) Plant-based corosolic acid: future anti-diabetic drug? *Biotechnol J* 4(12):1704-1711.
37. Ebert SM, et al. (2010) The transcription factor ATF4 promotes skeletal myofiber atrophy during fasting. *Molecular Endocrinology* 24(4):790-799. 40
38. Dubowitz V, et al. (2007) *Muscle biopsy : a practical approach* (Saunders Elsevier, Philadelphia) 3rd Ed pp XIII, 611 s.
39. Hishiya A, et al. (2006) A novel ubiquitin-binding protein ZNF216 functioning in muscle atrophy. *The EMBO journal* 25(3):554-564.
40. Adams CM, et al. (2011) Altered mRNA expression after long-term soleus electrical stimulation training in humans with paralysis. *Muscle Nerve*. 43(1):65-75
41. Hameed M, et al. (2004) The effect of recombinant human growth hormone and resistance training on IGF-I mRNA expression in the muscles of elderly men. *The* 50

- Journal of physiology 555(Pt 1):231-240.
42. Adams GR & Haddad F (1996) The relationships among IGF-1, DNA content, and protein accumulation during skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol* 81(6):2509-2516.
 43. Gentile MA, et al. (2010) Androgen-mediated improvement of body composition and muscle function involves a novel early transcriptional program including IGF1, mechano growth factor, and induction of β -catenin. *Journal of molecular endocrinology* 44(1):55-73.
 44. Shavlakadze T, et al. (2005) Insulin-like growth factor I slows the rate of denervation induced skeletal muscle atrophy. *Neuromuscul Disord* 15(2):139-146. 10
 45. Sacheck JM, et al. (2004) IGF-I stimulates muscle growth by suppressing protein breakdown and expression of atrophy-related ubiquitin ligases, atrogin-1 and MuRF1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287(4):E591-601.
 46. Frost RA, et al. (2009) Regulation of REDD1 by insulin-like growth factor-I in skeletal muscle and myotubes. *J Cell Biochem* 108(5):1192-1202.
 47. Lee SJ (2004) Regulation of muscle mass by myostatin. *Annu Rev Cell Dev Biol* 20:61-86.
 48. Dupont J, et al. (2001) Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)-induced twist expression is involved in the anti-apoptotic effects of the IGF-1 receptor. *The Journal of biological chemistry* 276(28):26699-26707. 20
 49. Tureckova J, et al. (2001) Insulin-like growth factor-mediated muscle differentiation: collaboration between phosphatidylinositol 3-kinase-Akt-signaling pathways and myogenin. *The Journal of biological chemistry* 276(42):39264-39270.
 50. Yakar S, et al. (1999) Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96(13):7324-7329.
 51. Adams GR, et al. (1999) Time course of changes in markers of myogenesis in overloaded rat skeletal muscles. *J Appl Physiol* 87(5):1705-1712.
 52. Lai KM, et al. (2004) Conditional activation of akt in adult skeletal muscle induces rapid hypertrophy. *Molecular and cellular biology* 24(21):9295-9304. 30
 53. Izumiya Y, et al. (2008) Fast/Glycolytic muscle fiber growth reduces fat mass and improves metabolic parameters in obese mice. *Cell metabolism* 7(2):159-172.
 54. Jayaprakasam B, et al. (2006) Amelioration of obesity and glucose intolerance in high-fat-fed C57BL/6 mice by anthocyanins and ursolic acid in Cornelian cherry (*Cornus mas*). *J Agric Food Chem* 54(1):243-248.
 55. de Melo CL, et al. (2010) Oleanolic acid, a natural triterpenoid improves blood glucose tolerance in normal mice and ameliorates visceral obesity in mice fed a high-fat diet. *Chem Biol Interact* 185(1):59-65.
 56. Qian S, et al. (2010) Synthesis and biological evaluation of oleanolic acid derivatives as inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B. *J Nat Prod* 73(11):1743-1750. 40
 57. Zhang YN, et al. (2008) Oleanolic acid and its derivatives: new inhibitor of protein tyrosine phosphatase 1B with cellular activities. *Bioorg Med Chem* 16(18):8697-8705.
 58. Klamann LD, et al. (2000) Increased energy expenditure, decreased adiposity, and tissue-specific insulin sensitivity in protein-tyrosine phosphatase 1B-deficient mice. *Molecular and cellular biology* 20(15):5479-5489.
 59. Reagan-Shaw S, Nihal M, & Ahmad N (2008) Dose translation from animal to human studies revisited. *Faseb J* 22(3):659-661. 50

60. Barton-Davis ER, et al. (1998) Viral mediated expression of insulin-like growth factor I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 95(26):15603-15607.
61. Musario A, et al. (2001) Localized Igf-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. Nature Genetics 27(2):195-200.
62. Zhou X, et al. (2010) Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. Cell 142(4):531-43.

【図 1】

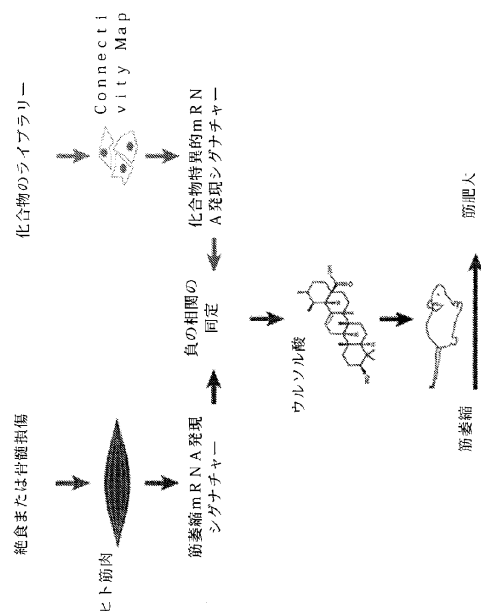
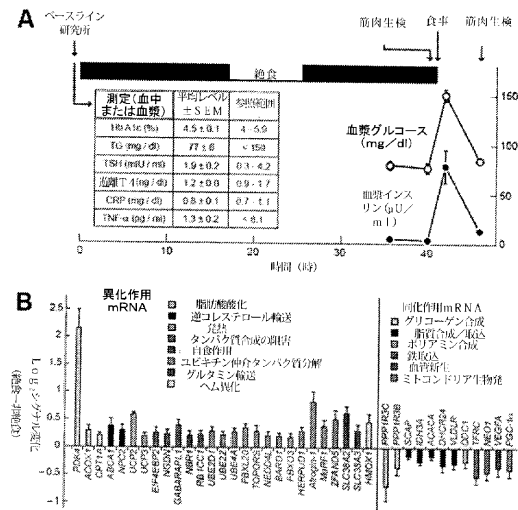


図 1

【図 2】



【 図 3 】

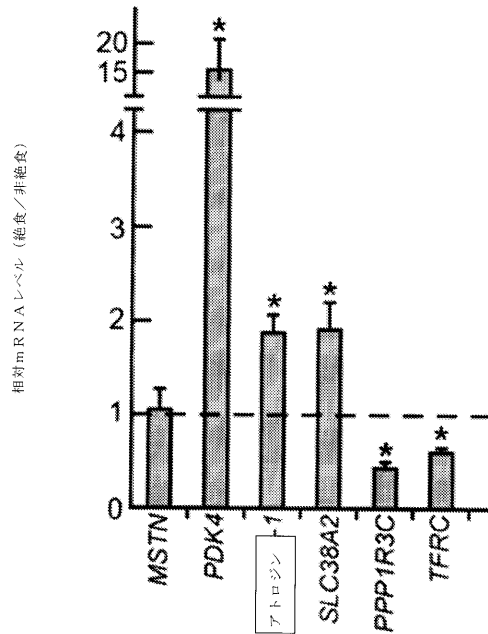


图 3

【 図 4 】

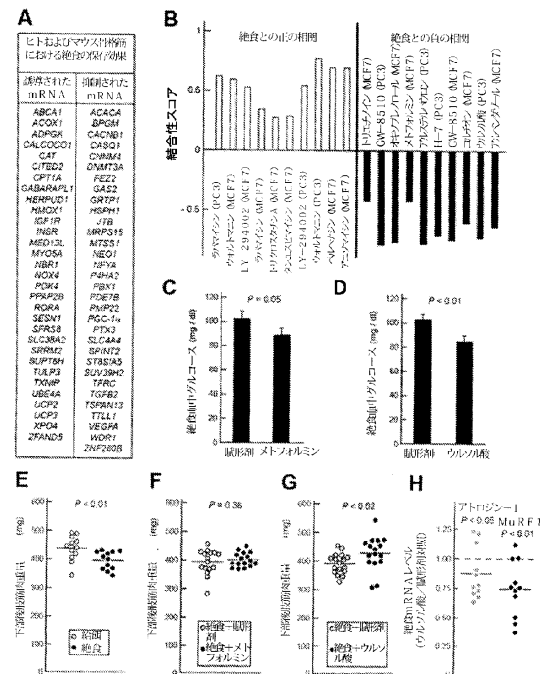
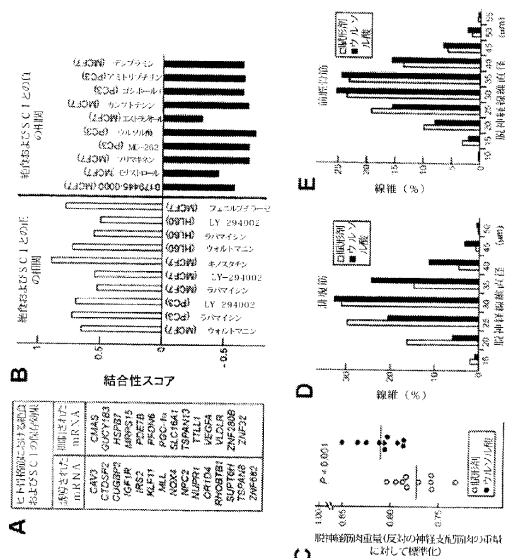


图 4

【 図 5 】



5 ☒

【 図 6 】

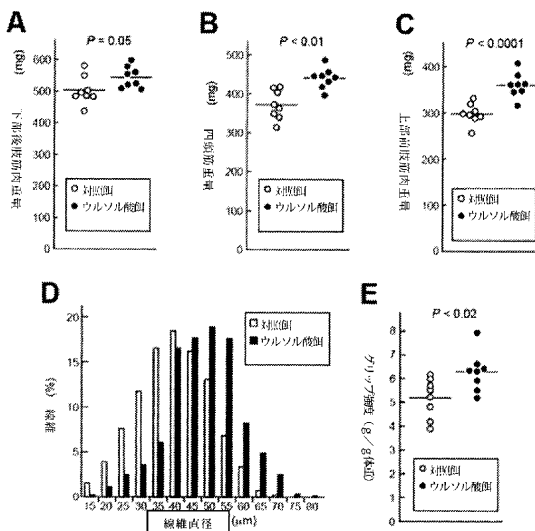


图 6

【図 1 1】

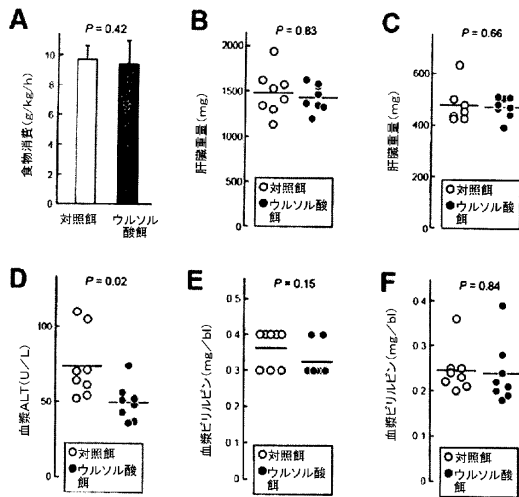


図 1 1

【図 1 2】

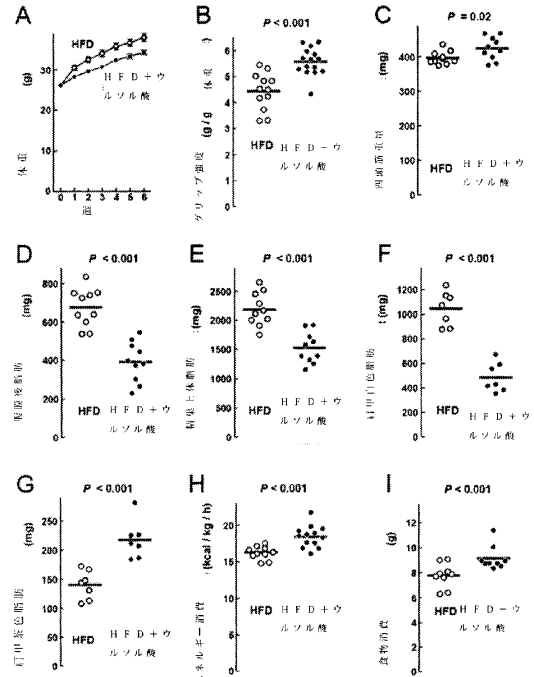


図 1 2

【図 1 3】

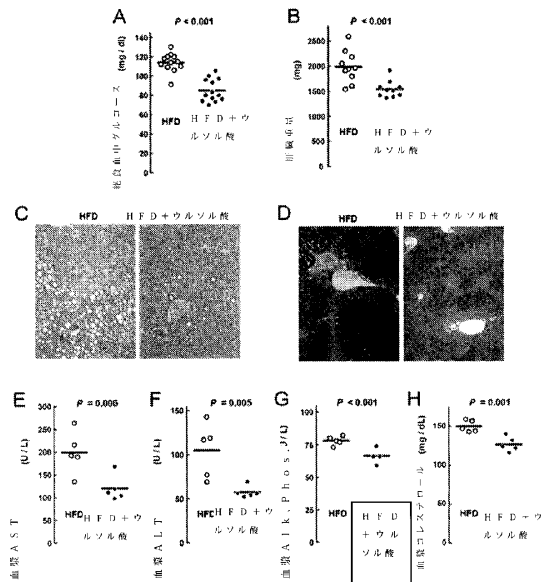


図 1 3

【図 1 4】

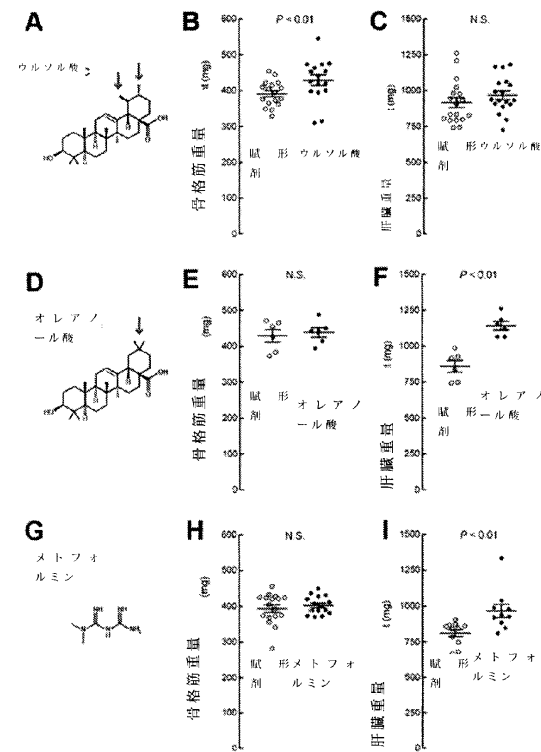


図 1 4

【図 15】

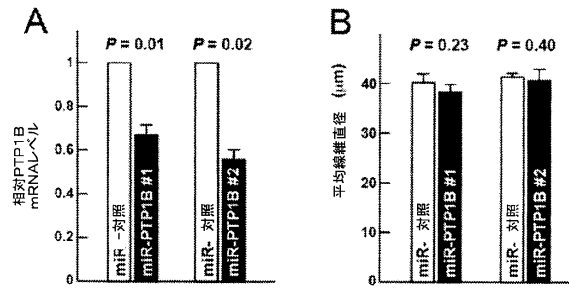


図 15

【図 16】

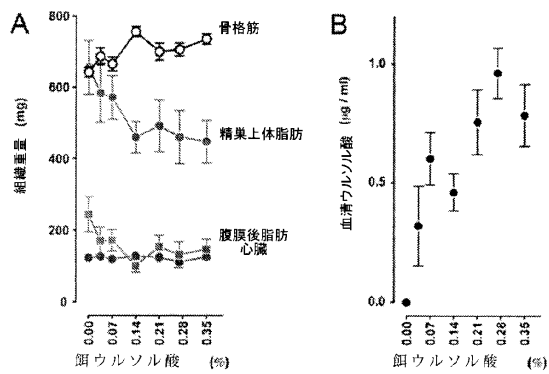


図 16

フロントページの続き

(73)特許権者 513307623

ザ ユナイテッド ステイツ オブ アメリカ アズ リプレゼンティド バイ ザ セクレタリ
ー オブ ザ デパートメント オブ ヴェテランズ アフェアーズ
アメリカ合衆国 ディストリクト オブ コロンビア 20420 ワシントン ヴァーモント
アヴェニュー ノースウエスト 810

(74)代理人 100092093

弁理士 辻居 幸一

(74)代理人 100082005

弁理士 熊倉 禎男

(74)代理人 100084663

弁理士 箱田 篤

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 アダムス クリストファー エム

アメリカ合衆国 アイオワ州 52245 アイオワ シティ ノース ヴァン ビューレン 7
26

(72)発明者 クンケル スティーヴン ディー

アメリカ合衆国 アイオワ州 52245 アイオワ シティ オークローン アヴェニュー 1
406

(72)発明者 スネジャ マニッシュ

アメリカ合衆国 アイオワ州 52241 コーラルヴィル ベルモント ドライブ 2348

(72)発明者 ウェルシュ マイケル

アメリカ合衆国 アイオワ州 52327 リヴァーサイド ファイブサウザンドアンドシックス
ティース ストリート 3460

審査官 近藤 政克

(56)参考文献 米国特許出願公開第2006/0025354(US, A1)

特開平09-143076(JP, A)

Cell Metab, 2011年 6月 8日, 13(6), p.627-638

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/56

A61P 21/00

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

PubMed