

1. 研究課題名：糖尿病治療効果を有する金属錯体の開発
2. 研究期間：平成16年度～平成18年度
3. 研究代表者：桜井 弘（京都薬科大学・薬学部・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

21世紀の最大の生活習慣病と位置づけられている糖尿病は、現在、わが国では治療中および潜在患者を含めると1600万人に達する。糖尿病は、1型と2型に分類される。1型糖尿病の治療法は、肉体的・精神的負担を与える一日に数回の血糖値測定とその結果にもとづくインスリン皮下注射に頼るしかないのが現状である。したがって、インスリン注射に代わりうる経口投与可能な治療薬の開発が世界的に望まれている。一方、2型糖尿病は肥満・ストレス・加齢などが原因するといわれ、これまでいくつかの合成治療薬が開発されているが、副作用発現などの点で幾多の問題が残されている。また、合成薬剤のみに頼ると、2型糖尿病は最終的にはインスリン注射を必要とするようになる。インスリンに代わりうる化合物の開発を目指し、多数の化合物や金属錯体のインスリン様作用を模索したところ、1990年に世界で初めて、1型糖尿病は4価バナジウム錯体（バナジル-システインメチルエステルなど）を経口投与することにより治療されることを、実験糖尿病ラットを用いて明らかにした。そこで本研究は、(1)インスリン注射または従来の合成薬剤に代わるバナジウムや亜鉛などを含む生体関連金属元素を含む錯体を開発研究し、(2)その作用機構を解明することを目的として計画した。本研究は、社会問題となりつつある糖尿病やメタボリックシンドロームの治療や改善薬の開発研究のための基礎的知見を与えると考えられる。

(2) 研究成果の概要

1990年に初めて、経口投与可能なバナジル-システインメチルエステル錯体などを発見して以来、多数の金属錯体の合成と構造解析、ラット脂肪細胞を用いるインビトロインスリン様作用の評価系の確立、1型および2型実験糖尿病動物における血糖降下作用の評価、金属の体内分布、血中動態解析、そして投与剤型の探索などを含む、世界に類例のないプロセス研究系を構築した。本プロセス研究系を用いて3年間研究し、以下に示す新しい成果を得た。

- ①V0(N202)配位様式を持つバナジル-ピコリン酸をリード化合物として、構造活性相関性を研究し、錯体の血糖降下作用には、置換基の電子効果よりも位置効果が寄与することが分かった。
- ②V0(04)およびZn(04)配位様式を持つバナジル-および亜鉛-3-ヒドロキシピロン錯体の構造活性相関性を研究し、乾燥ニンニクから得られるアリキシンおよびその硫黄誘導体を配位子とする錯体を実験動物に経口投与すると糖尿病のみならずメタボリックシンドロームをも改善できることが分かった。
- ③V0(N4)配位様式を持つ水溶性バナジル-ポルフィリン錯体は、経口投与により、糖尿病を改善することが分かった。
- ④脂肪細胞を用いて作用機構を研究し、これらの錯体は、インスリンシグナル伝達に関わるいくつかのタンパク質のリン酸化を促進し、グルコース輸送体を細胞膜表面に移動させ、細胞外のグルコースを細胞内に取り込むことのみならず、脂質代謝をも改善させることが分かった。

5. 審査部会における所見

A+（期待以上の研究の進展があった）

糖尿病の新規治療薬の開発を目指し、独自の研究指針で本特別推進研究を展開した。多様な金属錯体を系統的に合成し、病態モデルマウスと、培養細胞を用いるアッセイ系を駆使して、経口投与によってインスリン様作用を示すバナジウム錯体群を開発することに成功した。さらに、亜鉛錯体も糖尿病に有効であることを発見するとともに、薬理作用機構を解析することにより、メタボリックシンドローム改善作用を示す亜鉛錯体の開発に展開するなど所期の目標を超える成果が得られた。本研究は金属錯体をリード化合物にする独創的なもので、創薬研究に革新的な考え方を導入した点でも意義深いと判断した。