

平成 24 年 3 月 30 日

財団法人富山第一銀行奨学財団
理事長 金岡 純二 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名 : 富山大学	助成金額 : 800 千円	
研究代表者 : 笹岡利安	所属 : 大学院医学薬学研究部 (薬学)	職位 : 教授
研究題目 : リピッドホスファターゼ SHIP2 の阻害による新規インスリン抵抗性改善薬の開発		

【研究概要】

今後求められる2型糖尿病の治療薬として、食欲を亢進せずにエネルギー代謝を亢進し、肥満を引き起こすことなく効果的に耐糖能を改善するインスリン抵抗性改善薬の開発が必要となる。また、糖尿病では脳のインスリン抵抗性のためにアルツハイマー型認知症のリスクも増大することから、中枢および末梢組織のインスリン抵抗性の改善に有効な薬剤開発が新たな治療戦略として重要である。これらの課題の克服に向けて、当研究グループが世界に先駆けて同定したインスリン作用を負に調節するリピッドホスファターゼ SHIP2 を標的とし、コンピュータを用いた独創的な化合物デザインにより、効果的な新規インスリン抵抗性改善薬の開発に取り組んだ。2 報のみ報告されている臨床応用には至っていない阻害剤の構造を基に、Ligand-based drug design 手法 (立体配座解析と分子重ね合わせ計算) を適用し、ファーマコホア (官能基の三次元的配置) を推定し、分子重ね合わせ計算の結果に基づき、新規骨格を有する SHIP2 阻害剤をデザインし、化合物を合成して阻害作用を評価した。

【成果要約】

26 種類のデザイン化合物の合成に成功した。これらの化合物につき、糖代謝を代表する培養脂肪細胞と、神経細胞を代表する初代培養小脳顆粒細胞での Akt のリン酸化を指標に、化合物のインスリンシグナル亢進作用を解析した。培養脂肪細胞では、これらの化合物は基礎状態での Akt のリン酸化に変化を与えなかった。インスリン刺激により亢進した Akt のリン酸化は、インスリン抵抗性病態に関わる Tumor necrosis α (TNF α) を処理すると低下する。本条件下において本化合物を前処置すると、数種類の化合物はインスリン作用を改善した。その中で、化合物(FJ11)は既知の阻害剤 AS1949490(AS)と比べても優れた効果を発揮した。また、初代培養小脳顆粒細胞での検討においても、特に FJ11 は AS 以上にインスリン作用を増強した。In vivo の検討では、正常マウス(C57/BL6J)に FJ11 を 2 週間経口投与し、血糖負荷試験(GTT)による耐糖能の評価で血糖値には変化を認めなかった。しかし、肥満と高インスリン血症を伴って高血糖を呈する 2 型糖尿病モデルマウス(db/db)に FJ11 を投与すると、AS 以上に耐糖能の改善効果を認めた。FJ11 化合物の成果を基に、化合物を最適化することで、効果的なインスリン抵抗性改善薬の開発に繋がる成果を得た。