

新規糖尿病治療薬の開発戦略

富山大学・大学院医学薬学研究部・臨床薬理学

笹岡利安

本邦では、2型糖尿病患者は740万人で、予備軍を含めると1620万人と報告されており、今後益々増加することが予想される。糖尿病が増加する原因としては、食事の欧米化と車社会による運動不足による肥満が上げられ、インスリン抵抗性を引き起こすことが原因として重要である。重大な合併症を引き起こす国民病としての糖尿病に対する適切な治療法の確立は急務であるが、糖尿病治療に現在臨床利用されているインスリン抵抗性改善薬は、服用により肥満を生じることや、効果が弱い点などが問題点としてあげられる。そこで、インスリン抵抗性を改善して効果的な血糖降下作用を有し、肥満を惹起しないインスリン抵抗性改善薬の開発が望まれる。

<リピッドホスファターゼとは>

リピッドホスファターゼは、インスリンの代謝作用に中心的な役割を担う Phosphatidylinositol (PI)3-キナーゼ産物 PI(3,4,5)P₃ を代謝してインスリンシグナルを負に調節する分子であり、私の研究グループが発見した PI(3,4)P₂ に変換する SH2-Containing Inositol 5'-Phosphatase 2 (SHIP2) と PI(4,5)P₂ に変換する Phosphatase and Tensin Homologue Deleted on Chromosome 10 (PTEN)が主に知られている。いずれもインスリンシグナルを負に制御するが、PTEN は発ガンに関連してより増殖シグナルの制御に関与するのに対し、SHIP2 はインスリンの代謝シグナルに代表される糖代謝や、エネルギー消費の調節に関連が深いことが明らかにされている。

<リピッドホスファターゼと糖尿病>

日本人2型糖尿病患者と健常者での検討により、SHIP2 の5'-ホスファターゼ領域に存在する遺伝子多型が健常者に多く認められ、SHIP2 のホスファターゼ活性が低下することでインスリン感受性が亢進し、インスリン抵抗性から保護的に働くことが示唆される。本遺伝子多型を有すると、糖尿病を発症しにくいのかも知れない。また、欧米での検討でも、SHIP2 の遺伝子多型は糖尿病や高血圧を伴ったメタボリック症候群と関連することが報告されている。また、我々の検討では、PTEN の遺伝子多型は日本人2型糖尿病患者に多く認められ、PTEN の発現が亢進することでインスリンシグナルが低下してインスリン抵抗性を惹起し、2型糖尿病の発症に関与する可能性が示唆される。この様に、リピッドホスファターゼは糖尿病病態と深く関連すると考えられる。

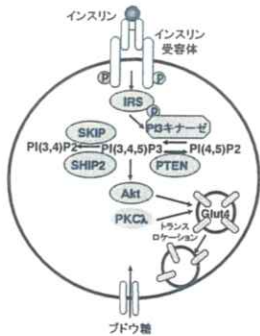
<リピッドホスファターゼの阻害による糖代謝の改善効果>

インスリンの標的組織の中で、糖代謝には肝臓が最も重要であることから、マウスの肝臓で内因性の SHIP2 を阻害すると、2 型糖尿病モデルマウス db/db で認められる高血糖と高インスリン血症を効果的に改善した。さらに、全身での SHIP2 欠損マウスを解析した成績では、高脂肪食餌下でも肥満とならず、血糖値とインスリン値は低値のまま、インスリン感受性が保たれることが報告されている。一方、PTEN の全身欠損マウスは胎児期に死亡するため、糖代謝における役割の解析が困難であることから、インスリン標的組織特異的に PTEN が欠損したマウスが作製され解析された。その結果、肝臓、骨格筋、脂肪、膵 細胞特異的 PTEN 欠損マウスは、いずれも、全身のインスリン感受性の亢進や糖尿病の発症を抑制する可能性が示唆されている。

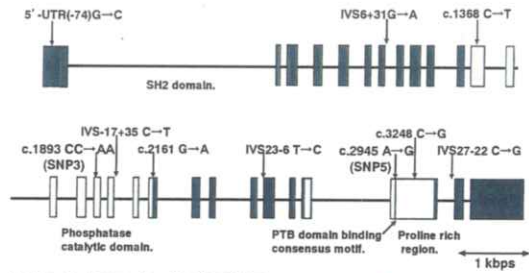
<リピッドホスファターゼ阻害剤の展望>

PTEN の脂肪組織あるいは骨格筋での阻害は耐糖能改善作用があり、欠損マウスの成績からは、明らかな発ガンは認めてはいないが、PTEN の増殖抑制作用の消失により依然危険性は危惧される。一方、SHIP2 の阻害や遺伝子変異が発ガンと関連するとの報告はく、内因性 SHIP2 の全身での阻害は、インスリン抵抗性の基盤となる肥満を防止し、糖尿病病態で血糖を改善する効果が期待される。SHIP2 阻害による抗肥満効果は、視床下部におけるレプチンとインスリンによる摂食シグナルに影響を及ぼすことで生じると考えられる。さらに、中枢での SHIP2 作用の抑制は、神経変性の防止に繋がる可能性が考えられ、インスリン抵抗性を基盤としたアルツハイマー病に代表される認知障害の治療薬となりえる可能性も期待される。

インスリン作用を制御するリポドホスファターゼ
SHIP2 / SKIP / PTEN



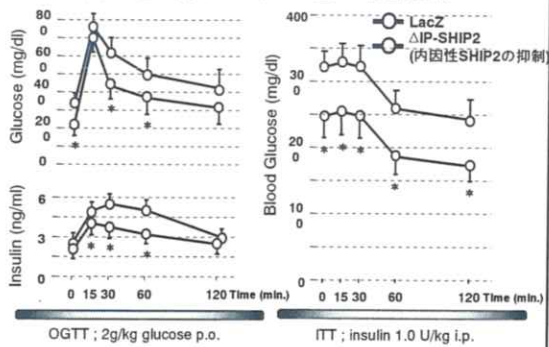
日本人で同定されたSHIP2遺伝子多型



SNP3; 5'-ホスファターゼ活性の低下 → SHIP2の遺伝子多型は糖尿病と
SNP5; MAPキナーゼ経路の亢進 → メタボリック症候群に関連

(Kagawa S, Sasaoka T, et al.: JCEM 90:2911-2919, 2005)

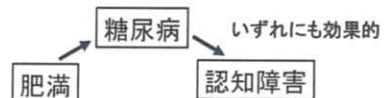
2型糖尿病モデルマウスdb/db でのSHIP2阻害による
高血糖と高インスリン血症の改善効果



Fukui K, Sasaoka T, et al. Diabetes 54: 1958-1967, 2005

SHIP2阻害剤は

- 肥満には:
 - 欠損マウスの成績からは、高脂肪食下での抗肥満効果。
 - 中枢での摂食シグナルに関与?
- 糖代謝作用には:
 - 脂肪細胞では、インスリン抵抗性病態でのインスリンシグナル伝達障害を改善。
 - db/dbでの肝臓でのインスリン抵抗性を効果的に改善。
- 神経変性には:
 - 脳での神経変性保護効果が期待。



略歴

氏名： 笹岡 利安 (ささおか としやす)

生年月日： 昭和 35 年 9 月 21 日生
勤務先住所： 〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630 富山大学臨床薬理学
Tel:076-434-7550, Fax:076-434-5067, E-mail: tsasaoka@pha.u-toyama.ac.jp

出身地： 京都府

現職： 富山大学 大学院医学薬学研究部・臨床薬理学 教授

経歴：

1985 年 3 月 滋賀医科大学医学部卒業
1985 年 4 月 滋賀医科大学大学院医学研究科入学
1989 年 3 月 滋賀医科大学大学院医学研究科修了
1989 年 4 月 新千里病院（大阪府吹田市）内科勤務
1991 年 8 月 カリフォルニア大学サンディエゴ校医学部
内分泌代謝部門研究員
1995 年 8 月 富山医科薬科大学 第一内科・助手
2000 年 4 月 富山医科薬科大学 臨床薬理学・助教授
2005 年 5 月 富山医科薬科大学 臨床薬理学・教授
2005 年 10 月 富山大学（統合により）臨床薬理学・教授

資格等： 日本内科学会認定内科専門医
日本糖尿病学会専門医・指導医
日本内分泌学会専門医・指導医

受賞等： 日本内分泌学会研究奨励賞、とやま賞

所属学会： 日本糖尿病学会、日本内分泌学会、日本病態栄養学会、
日本内科学会、日本薬学会、米国糖尿病学会、

編集委員： Experimental Diabesity Research

専門分野： 1) インスリン作用の分子機構の解明
2) 2 型糖尿病でのインスリン抵抗性のメカニズムの解明
をテーマに研究に従事