

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成27年 4月20日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 東北大学
職 名 准教授
研究代表者 菊地 晴久

下記のとおり平成26年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 14013)

1. 共同研究課題名	細胞性粘菌由来の低分子物質をリード化合物とした新規代謝制御剤および免疫制御剤の開発			
2. 共同研究目的	我々は、細胞性粘菌由来の化合物 DIF-1 とその誘導体が、複数の薬理作用を有することを明らかにしてきた。本共同研究により、それら薬理作用の機構解析をさらに進めると共に、DIF をリード化合物とした薬剤の開発を目指す。			
3. 共同研究期間	平成26年 4月 1日 ~ 平成27年 3月31日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 菊地 晴久	大学院薬学研究科	准教授	研究の総括とDIF誘導体の化学合成	
(分担研究者) 大島 吉輝	大学院薬学研究科	教授	DIF誘導体の化学合	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	遺伝子情報	氏 名	久保原禪

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同研究計画

①各種 DIF 誘導体の化学合成(菊地、大島)

DIF の側鎖を変えた各種 DIF 誘導体(DIFs)を合成する。

②各種 DIF 誘導体の薬理作用の解析と作用機構の解析(久保原、菊地)

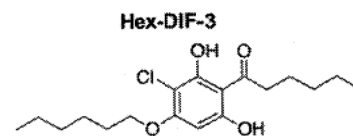
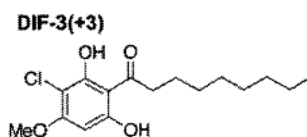
DIFs の糖代謝促進作用(3T3L1 細胞)と IL-2 制御作用(Jurkat 細胞)を解析する in vitro assay 系はすでに確立している。それら assay 系を利用して、DIFs の作用解析と作用機序の解析を進める(蛍光 DIF 誘導体、Western blot 法や RNAi 法などを駆使)。糖代謝に対する DIFs の作用については、メタボローム解析により詳細な検討を行う。

③新規薬剤の開発(菊地、大島、久保原)

上記の検討を繰り返しながら、より有効な DIF 誘導体をデザイン・合成し、DIF をリード化合物とした新規な肥満/糖尿病治療薬あるいはまた免疫制御剤の開発を目指す(in vivo 検討へと繋げる)。

7. 共同研究の成果

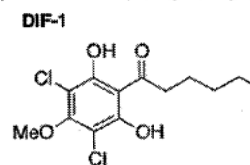
1)これまで行ってきた DIF 誘導体の「構造-活性相関」解析を参考に新たな DIF 誘導体(図)を合成し、それらの糖代謝促進活性(3T3L1 細胞)と IL-2 制御活性(Jurkat 細胞)を検討した。その結果、新規 DIF 誘導体は従来最も糖代謝促進活性の強かった DIF-1 や DIF-1(3M)程の活性は示さなかった。



一方、Hex-DIF-3 は、マイトジェン刺激した Jurkat 細胞の IL-2 産生を強力に阻害した(我々の保有する DIF 誘導体の中で最も強い活性を示した)。

2) DIF 誘導体の糖代謝促進作用のメカニズム解析を進め、DIF 誘導体が少なくとも一部ミトコンドリア脱共役剤として機能することによって、細胞の糖代謝を促進することを示唆した。

3) ストレプトゾトシン(STZ)投与で作製した糖尿病ラットを用いて、DIF-1 の薬理作用(血糖値下降作用)と毒性を以下のごとく検討した。(方法) DIF-1 (30 mg/kg)を経口投与した STZ ラット(24 匹)と、DIF-1 非投与 STZ ラット(12 匹)に 2 時間後 Glucose 負荷をかける。その後 30 分毎に(180 分まで)ラットの血糖値をモニターする。(結果)コントロール STZ ラットの平時血糖値は 400~500 mg/dl 程だが、Glucose 負荷をかけると 30 分程で平均 700 mg/dl 程度に上昇し、180 分後には平均 500 mg/dl 程に下がる。一方、DIF-1 を投与した STZ ラットの血糖値は、DIF-1 投与後 2 時間でコントロールラットよりも有為に下降する。また、DIF-1 投与 STZ ラットの血糖値は Glucose 負荷後 30 分で上昇するが、180 分後にはコントロールラットよりも有為に小さな値を示した。



経口投与した DIF-1 が薬効を発揮すること(かつ顕著な毒性を発揮しないこと)は今回初めて示された。DIF をリード化合物とした糖尿病治療薬開発に向けて一歩前進したと考えている。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等。なお、論文の場合は、別刷りを 1 部提出してください。)