

平成 29 年度 徳島大学先端酵素学研究所「共同利用・共同研究」報告書

共同研究の題目 小胞体ストレス軽減による次世代型新規糖尿病治療薬の開発

共同研究の組織

徳島大学 先端酵素学研究所 生体機能学分野 親泊政一（教授）
広島大学 医歯薬保健学研究院 治療薬効学研究室 小澤 孝一郎（教授）
広島大学 医歯薬保健学研究院 治療薬効学研究室 細井 徹（准教授）
広島大学 医歯薬保健学研究院 治療薬効学研究室 中島 美衣子（博士 1 年）
広島大学 医歯薬保健学研究院 治療薬効学研究室 松浦 武典（学部 4 年）

【本研究の目的】

小胞体内への異常タンパク質の蓄積は小胞体ストレスを引き起こし、糖尿病などの代謝性疾患発症に関わる。小胞体ストレス軽減薬は、異常タンパク質の蓄積を抑制することから、疾患発症の根本的治療薬となることが期待される。しかし現在、小胞体ストレスを標的とした効果的な糖尿病治療薬は明らかにされていない。本研究では、私たちが今まで明らかにしてきた新規小胞体ストレス軽減薬であるフルルビプロフェン（EMBO Mol Med., 2014, 6: 335–346）が糖尿病治療効果を有する可能性を明らかにし、その薬理作用の詳細を解析することを目的として研究を行なった。

【実験方法・結果】

糖尿病モデルマウス (db/dbマウス) においてフルルビプロフェンは体重減少効果を介さずに血糖値を低下させることを見出しており、フルルビプロフェンは糖尿病モデルマウスにおいて抗肥満効果とは独立して抗糖尿病効果を有する可能性を見出している。そこで、フルルビプロフェンがマウスの膵臓機能に及ぼす影響について検討を行なった。15週齢のdb/dbマウスの膵臓内インスリン量は正常マウスに比べて 1/3 から 1/4 程度まで低下していた。しかし、db/dbマウスへのフルルビプロフェン投与により、膵臓内のインスリン量が約 2 倍程度増加することが明らかになった。さらに血液中のインスリン量に関しても、フルルビ

プロフェンの投与により増加することが明らかになった。したがってフルルビプロフェンは糖尿病における膵臓 β 細胞機能を改善していると考えられた。糖尿病においては膵臓 β 細胞の小胞体ストレスが更新し、膵臓の機能障害を引き起こすことが報告されている。そこで次にMIN6膵臓 β 細胞培養系を用いて、小胞体ストレスに対するフルルビプロフェンの影響を解析した。MIN6膵臓 β 細胞に小胞体ストレス誘発試薬であるtunicamycin 处理による小胞体ストレス応答シグナル誘導へのフルルビプロフェンの影響を解析した。その結果、小胞体ストレスによるCHOPの誘導ならびにXBP1のスプライシングがフルルビプロフェン処理により抑制されることが明らかになった。そこで、フルルビプロフェンの小胞体ストレス応答抑制機構に関してより詳細に検討する目的で、マイクロアレイ解析を行なった。その結果、TRIB3などのいくつかのmRNAが小胞体ストレスで誘導され、フルルビプロフェン処理により抑制されることを示すデータが得られた。そこで現在、これらの遺伝子群の発現誘導に関する再現性の確認をRT-PCR解析により試みている。

【考察】

今回、フルルビプロフェンが膵臓の β 細胞に作用して抗糖尿病効果を発揮する可能性が示された。さらにそのメカニズムの一つに膵臓 β 細胞の小胞体ストレス軽減効果が関わる可能性が示された。しかし、フルルビプロフェンの抗糖尿病効果の薬理作用の実態は未だ不明な点が多く残されており、今後さらなる解析が必要と考えられた。