

膵β細胞のインスリン合成と分泌機能を改善する 新規化合物の発見

国立大学法人
徳島大学福山大学
FUKUYAMA UNIVERSITY

徳島大学先端酵素学研究所の親泊政一教授、三宅雅人講師らのグループは、膵β細胞の小胞体ストレスを緩和してインスリン合成と分泌機能を改善する新規の化合物を同定しました。小胞体ストレスは2型糖尿病における膵β細胞の減少と機能低下の主要な要因の一つと考えられていますが、本研究において新たに同定した化合物 KM04794 は、小胞体ストレスを緩和して膵β細胞のインスリン分泌機能や細胞生存を改善することができました。本研究成果は福山大学薬学部生体有機化学研究室の重永章教授、徳島大学大学院医歯薬学研究部機能分子合成薬学分野の大高章教授、徳島大学先端酵素学研究所の齋尾智英教授、小迫英尊教授らとの共同によるもので、新規の2型糖尿病治療薬の開発に繋がることが期待されます。

【研究の背景】

2型糖尿病は、高血糖状態が続くことにより、腎不全、がん、脳卒中など種々の疾患のリスクを高めると言われており、日本国内では約1000万人が2型糖尿病と診断されています。2型糖尿病は、血糖値を降下させるホルモンであるインスリンの不足とその作用不全（インスリン抵抗性）が主因となって発症します。インスリンは、膵臓のランゲルハンス島に存在する膵β細胞と呼ばれる細胞から血液中に分泌されますが、2型糖尿病においては膵β細胞の減少とインスリン分泌能力の低下によってインスリンが不足します。膵β細胞を標的とした糖尿病治療薬は多く上市されていますが、患者によっては効果が不十分であったり、長期投与によって効果が消失したりするなどの問題もあり、新たな治療薬の開発が求められています。

ほとんど全ての細胞には小胞体と呼ばれる細胞外に分泌されるタンパク質の産生工場ともいべき細胞内の区画（細胞内小器官）があり、インスリンも膵β細胞内の小胞体で合成されます。インスリンが正常に分泌されてその機能を発揮するためには小胞体内での正確な合成が不可欠です。2型糖尿病ではインスリンの作用不足を補うために膵β細胞でインスリンがより多く合成されますが、それは正確に合成できなかった不良インスリン（折り畳み不全インスリン）の小胞体内への蓄積を引き起こし、小胞体ストレスと呼ばれる細胞へのストレスを生じます。小胞体ストレスは、膵β細胞の減少（細胞死）とインスリン分泌能力の低下を引き起こす主因のひとつと考えられており、小胞体ストレスを標的とした糖尿病治療薬の開発が進められています。

本研究では、小胞体ストレスを軽減させてβ細胞の細胞死やインスリン分泌機能を改善するような新しい化合物を同定することを目指して研究を行いました。

【研究成果の概要】

本研究では、まず小胞体ストレスによって細胞に引き起こされる小胞体ストレス応答を簡便に測定する細胞ベースのスクリーニング法を確立しました。以前の当研究グループの成果において見いだされていた小胞体ストレスと関連のある化合物群を本方

法にて再検討したところ、小胞体ストレス応答を強く抑制する化合物を見出しました(図1)。本化合物を KM04794 と名付けて解析を進めたところ、この化合物は、膵β細胞においても小胞体ストレスを軽減して細胞死を抑制できることがわかりました。また、この KM04794 はインスリンを含めた折り畳み不全タンパク質を減少させることが示唆されました。

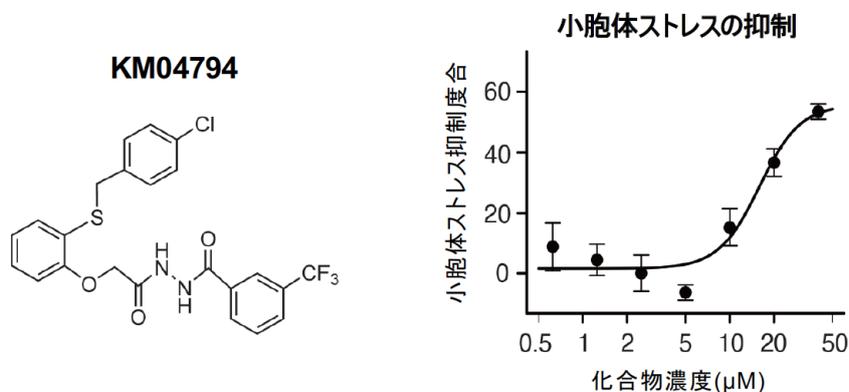


図1 KM04794は小胞体ストレスを緩和する新規化合物である

次に膵β細胞のインスリン分泌機能について検討したところ、KM04794 は膵β細胞においてインスリンの合成を上昇させて、それに伴ってインスリン分泌を増加させることがわかりました。さらに小胞体ストレスによるインスリン分泌機能の低下を改善させる働きを持つこともわかりました(図2)。

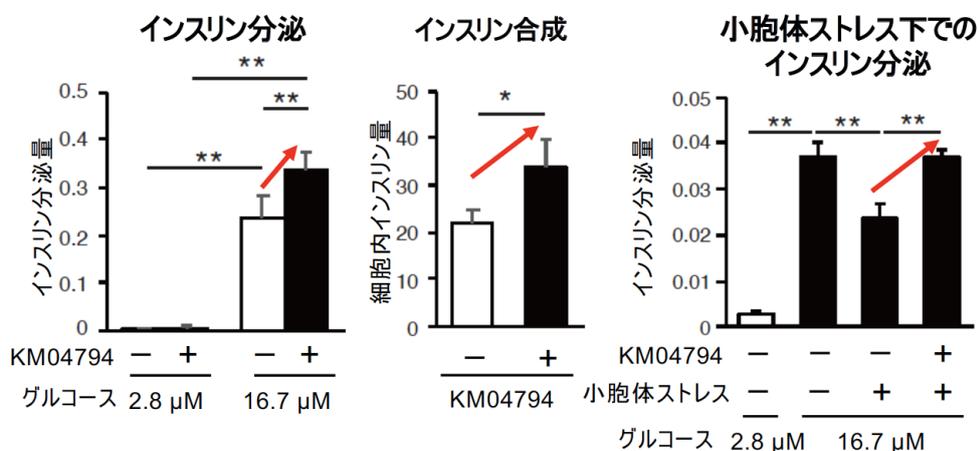


図2 KM04794はインスリン合成と分泌を改善する

KM04794 がどのようにして小胞体ストレスを緩和しているかを明らかにするために、ベンゾフェノン基とアルキン基をもつ KM04794 (KM04794-probe) を合成しました。この KM04794-probe を用いることで、光照射するとベンゾフェノン基が標的タンパク質と共有結合を形成でき、さらにクリック反応によりアルキン基にビオチンを付加するとストレプトアビジンビーズでプローブに結合するタンパク質を回収することができます。さらに、質量分析器を用いて解析することで、回収した KM04794 の標的タンパク質を同定することができます。この実験の結果、KM04794 と結合しているタンパク質は小胞体に存在するものが最も多く、KM04794 が細胞内の小胞体に集積して作用していることが示唆されました。その中でも小胞体にてタンパク質の正確な合成を補助する BiP と呼ばれるタンパク

質と多く結合し、KM04794 が BiP の機能を増強している可能性があることがわかりました (図 3)。

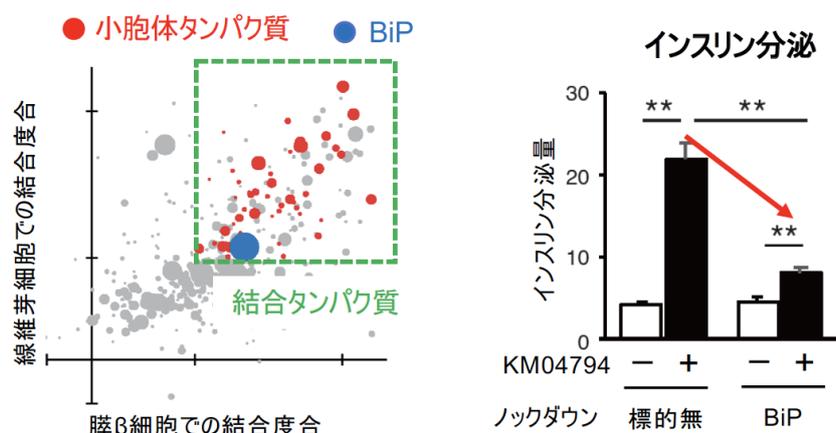


図3 KM04794は小胞体を集積し、BiPの機能と関連する

【研究成果の意義・今後の展望】

本研究によって、改めて 2 型糖尿病に対する新規治療薬として小胞体ストレスを標的とした化合物が有望であることが示されました。現在までの検討の結果、KM04794 は生体では十分な効果を発揮しないため今後、化合物の改良など開発を進めていくことが重要となります。一方、KM04794 はこれまでの小胞体ストレスを標的とした化合物と比べて高いインスリン合成促進作用をもつユニークな化合物であり、さらなる研究によってその機構の全容が明らかとなれば新しいタイプの糖尿病治療薬の開発に繋がる可能性があります。

【学術誌への掲載状況】

雑誌名: Cell Chemical Biology

論文名: Identification of an endoplasmic reticulum proteostasis modulator that enhances insulin production in pancreatic β cells

著者名:

Masato Miyake^{1,2,3}, Mitsuaki Sobajima^{1,2}, Kiyoe Kurahashi^{1,2,4}, Akira Shigenaga^{5,6}, Masaya Denda⁵, Akira Otaka⁵, Tomohide Saio^{7,8}, Naoki Sakane⁹, Hidetaka Kosako³, Seiichi Oyadomari^{1,2,3}

(三宅雅人、傍島光昭、倉橋清衛、重永章、傳田将也、大高章、齋尾智英、坂根直樹、小迫英尊、親泊政一)

1. 徳島大学 先端酵素学研究所 生体機能学分野
2. 徳島大学 先端酵素学研究所 糖尿病臨床・研究開発センター
3. 徳島大学 先端酵素学研究所 藤井節郎記念医科学センター
4. 徳島大学 大学院医歯薬学研究部 血液・内分泌代謝内科学分野
5. 徳島大学 大学院医歯薬学研究部 機能分子合成薬学分野
6. 福山大学 薬学部 生体有機化学研究室
7. 徳島大学 先端酵素学研究所 分子生命科学分野
8. 北海道大学 大学院理学研究院 化学部門

9. 日本たばこ産業株式会社 医薬探索研究所

公開日時:2022 年 2 月 9 日(日本時間 2 月 10 日)にオンライン掲載

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2022.01.002>

(特記事項)

本研究は、科学研究費補助金などの支援を受けて行いました。

【問い合わせ先】

■研究内容に関すること

徳島大学先端酵素学研究所生体機能学分野

TEL : 088-633-9456

講師 三宅 雅人 (みやけ まさと)

E-mail: miyake@genome.tokushima-u.ac.jp

教授 親泊 政一 (おやどまり せいいち)

E-mail: oyadomar@tokushima-u.ac.jp

福山大学薬学部薬学科

TEL : 084-936-1675

教授 重永 章 (しげなが あきら)

E-mail: shigenaga@fukuyama-u.ac.jp

■広報担当

徳島大学研究・産学連携部蔵本研究・産学支援課
先端酵素学研究所事務室

TEL : 088-633-9420 河野 博子 (かわの ひろこ)

E-mail : kousojimc@tokushima-u.ac.jp

福山大学薬学部事務室

TEL : 084-936-1675 横山 達哉 (よこやま たつや)

E-mail : yakujimu@fukuyama-u.ac.jp