

レプチン受容体シグナルを介した1型糖尿病の新規治療開発

研究代表者 坂野 僚一（名古屋大学総合保健体育科学センター 准教授）
伊藤 禎浩（名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科 客員研究者）

研究のゴール 1型糖尿病の治療法開発

研究の特徴 1型糖尿病の治療法はインスリン補充以外の選択肢がありません。しかし1日4回の皮下注射を行う必要があることや、血糖値の乱高下にも悩まされます。本研究では脂肪細胞から分泌されるレプチンというホルモンを用いることで、インスリンを使用することなく血糖値を正常化する治療法を開発します。

研究概要

インスリンは膵臓から分泌されるホルモンで肝臓、筋肉および脂肪に作用して血糖値を下げます。一方、脂肪細胞から分泌されるレプチンというホルモンは脳に作用して血糖値を下げるが知られています(右図)。

1型糖尿病モデルマウスにレプチンを脳へ直接投与すると血糖値は下がりますが、ヒトで同じ投与を行うことは困難です。一方で、脳ではなく末梢(腹、手、足など)からレプチンを投与すると、血糖値はある程度下がるのですが正常化しません。私たちは研究の過程で、PTP1Bというタンパク質を作れなくさせたマウスでは、レプチンの末梢投与で血糖値が正常化することを見出しました。

そこで、本研究では1型糖尿病モデルマウスに「レプチン」と「PTP1Bの働きを邪魔する薬=抗PTP1B薬」を組み合わせで投与することで血糖値が正常化するかどうかを検討します。もし血糖値が正常化したならば、何故正常化するのか詳細に検討し、将来の臨床応用へ繋げます。

これまでの研究結果・成果

1型糖尿病モデルマウスにレプチンとSGLT2阻害薬(血糖値を下げる糖尿病治療薬)と一緒に投与すると、インスリンを使用しなくても血糖値は正常化することを見出し、Journal of Pharmacological Sciencesという雑誌に報告しました。また、レプチンと抗PTP1B薬と一緒に投与すると、同様に血糖値が正常化することも見出し、米国科学雑誌Diabetesに報告しました。更に、レプチンとGLP-1製剤(2型糖尿病の治療薬)と一緒に投与すると、インスリンを使用しなくても血糖値は正常化することが分かり、International Journal of Molecular Sciencesという雑誌に報告しました。

現在の状況

現在、レプチンを脳に直接投与すると交感神経(身体の活動を活発化させる役割を持つ神経)が活性化し、血糖値を下げるメカニズムが発揮されるのか否かを検証しています。また、1型糖尿病マウスにレプチンを脳や脊髄という中枢神経に投与した後に筋肉を摘出し、タンパク質や代謝物(体内で起こる化学反応の結果として生まれる物質)がどのように変化するかを網羅的に調べています。レプチンと抗PTP1B薬の併用投与については特許を取得し、某企業が興味を示し、特許を購入して頂くことになりました。その得られた費用の一部は日本IDDMネットワークの「循環型研究支援制度」を活用し、次の研究助成の財源となります。このような仕組みの利用が今後も広がることを期待しております。

この研究で患者の生活や他の研究にどのような波及効果があるか(期待されるか)

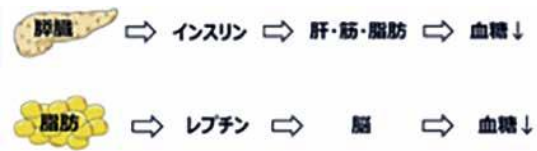
1型糖尿病の治療方法はインスリン補充のみである、と医学生の頃から教えられ現在も医療現場で実践しています。もともと肥満研究が専門ですが、脂肪細胞から分泌されるレプチンに血糖値を正常化する作用があることを知り、臨床応用できないかと考えて本研究を行っています。

「1型糖尿病においてインスリンを使用しなくても血糖値は下がる」という事実はこれまでの医学常識を見直すきっかけになると考えます。本研究ではレプチンを軸として血糖正常化を試みっていますが、他にも血糖値を正常化するホルモンや伝達物質があるかもしれません。

1型糖尿病にはインスリン以外の新たな治療法が存在する可能性を本研究は提供できると考えております。

患者・家族、寄附者へのメッセージ

研究支援を頂き深く感謝しております。また、本研究テーマを皆様を選んで頂いたこと自体が研究を続けていく上で大きな励みになります。頂いた機会を大切に新たな1型糖尿病治療法の開発に全力で取り組みます。



ロードマップ 現在の進捗率 85%

2020年	レプチンと抗PTP1B薬の投与量の検討
2021年	レプチンとSGLT2阻害剤の投与による血糖改善効果の検討
2022年	脳におけるレプチンと抗PTP1B薬の作用部位の検討 レプチンと抗PTP1B薬の投与による血糖改善効果の検討
現在	レプチンとGLP-1製剤の投与による血糖改善効果の検証
2026年	レプチンが脳で作用した後に交感神経が活性化され、血糖値低下につながるかどうかの検証 レプチンが脳で作用した後に神経から分泌される物質の変化を調べ、血糖値低下のメカニズムとの関連を検証

2035年 新規治療薬開発

- 坂野 僚一 先生プロフィール 【①座右の銘 ②趣味 ③特技 ④尊敬する人 ⑤好きな食べ物】
① 日々是好日 ② スポーツ、食べ歩き ③ スキー ④ 織田信長 ⑤ 和食
- 伊藤 禎浩 先生プロフィール
① 一期一会 ② フットサル ③ 協調性 ④ 徳川家康 ⑤ 焼肉