

1型糖尿病モデルマウスを用いた新規インスリン基礎分泌促進ペプチド (タークペプチド) の前臨床研究

研究代表者 佐伯 久美子 (国立国際医療研究センター研究所 疾患制御研究部長)

研究のゴール 1 型糖尿病の治療法開発

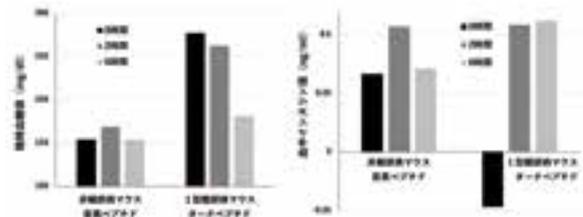
研究の特徴

タークペプチドは私どもが見出したインスリン分泌促進作用のあるペプチドですが、インスリン分泌を促進する既存のタンパク質とは異なり分子量がとても小さいことが特徴です。膵β細胞を培養する際に添加すると、培養液のブドウ糖濃度に関係なくインスリン分泌が促進されます。本研究では、1型糖尿病における血糖安定化を目指した、タークペプチドの内服薬・点鼻薬としての有効性をマウス実験で検証します。

研究概要

褐色脂肪細胞は体熱を産生する以外に「未知のホルモン」を分泌することで糖代謝を改善します。私どもはヒトiPS細胞等のヒト多能性幹細胞から褐色脂肪細胞を作製する技術を開発し、インスリン分泌促進作用を持つ新規ペプチド(タークペプチド)を見出しました。

本研究では、タークペプチドが1型糖尿病における「膵β細胞の残存機能」を向上するかを検証します。そのためまず、低用量の膵β細胞毒性物質ストレプトゾトシン(STZ)を投与することで緩徐進行1型糖尿病のモデルマウスを作製します。そしてこのマウスに様々な濃度のタークペプチドを腹腔内投与し、血糖値低下作用とインスリン分泌促進作用を評価します。その後、タークペプチドの内服投与や点鼻投与の有効性について検証します。タークペプチドは消化酵素で切断される構造を持たないため内服薬としての有効性も示唆されます。またわずか7つのアミノ酸からなる小さなペプチドであるため、オキシトシンのような点鼻薬の開発も期待されます。小さなペプチドであるため生体への毒性はほぼないと考えられますが、マウスへの投与実験により毒性試験も実施します。



これまでの研究結果・成果

タークペプチドを培養膵β細胞に添加すると、培地のブドウ糖濃度に関係なくインスリン分泌が促進されます。また肥満マウス(2型糖尿病モデル)の腹腔内にタークペプチドを投与すると2時間後の血糖値が低下します。このように、タークペプチドは試験管内だけでなく生体内でもインスリン基礎分泌を高めることが示されています(特許出願中)。

現在の状況

STZ投与による緩徐進行性1型糖尿病モデルマウスを作製中です。まだ血糖値にばらつきがありますが、随時血糖値が250 mg/dlを超え、血中インスリン値が測定限界以下であったマウスにタークペプチドを投与することで、血糖値の低下(上左図)と血中インスリン値の上昇(上右図)が観察されています。現在、実験数を増やして再現性を確認するとともに、タークペプチドの最適投与量、投与方法につき検討を行っています。

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)

インスリン分泌機能が残っている場合、タークペプチドにより膵β細胞の残存機能が向上することが示唆されます。残存機能が高まるとインスリン療法時の血糖値安定化に繋がり、低血糖リスクが減ると期待されます。

患者・家族、寄付者へのメッセージ

タークペプチドには残存膵β細胞機能を高める効果があることが示唆されており、これからも様々な角度から検証作業を鋭意続けて参ります。

ロードマップ

現在の進捗率
約40%

- 2019年5月 緩徐進行1型糖尿病モデル作製
- 7月 タークペプチド薬効評価/毒性試験:腹腔単回投与
- 9月 タークペプチド薬効評価/毒性試験:腹腔連日投与
- 11月 タークペプチド薬効評価/毒性試験:内服単回投与
- 2020年1月 タークペプチド薬効評価/毒性試験:内服連日投与
- 2月 タークペプチド薬効評価/毒性試験:鼻腔単回投与
タークペプチド薬効評価/毒性試験:鼻腔連日投与
- 2021年 臨床試験(フェーズ1)
- 2025年 薬事申請

新しい1型糖尿病治療法の確立