

# 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ことで知られています(右図)。

膵臓 → インスリン → 肝・筋・脂肪 → 血糖↓

脂肪 → レプチン → 脳 → 血糖↓

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がります。

### 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報告し、Journal of Pharmacological Sciences という雑誌に掲載されました。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を米国科学雑誌 Diabetes 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が活性化する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と GLP-1 製剤(注射器で投与する血糖値を下げる 2 型糖尿病治療薬)と一緒に投与すると血糖改善が得られるかどうか検討中です。

### 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られます。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、寄付者へのメッセージ

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に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  
約80%

2020年

レプチンと抗PTP1B薬の投与量の検討

2022年

脳におけるレプチンと抗PTP1B薬の作用部位の検討

現在

レプチンが脳で作用した後に神経が活性化するか否かの検討

2024年

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探索

2025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