

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)の非臨床研究

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 細胞組織再生医学研究部客員研究員)

研究のゴール 1型糖尿病の治療法開発

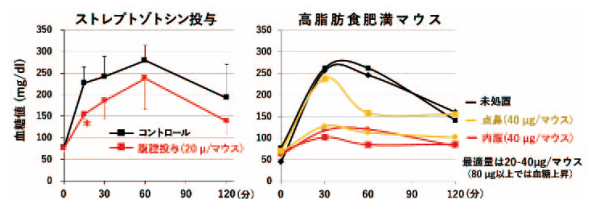
研究の特徴

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(アミノ酸が複数つながったもの。アミノ酸が50個以上つながるとタンパク質と呼ばれる)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の褐色脂肪細胞作製技術を開発し、褐色脂肪細胞が分泌するペプチドの情報をもとに、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)を作製しました。

本研究では、タークペプチドが1型糖尿病の「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(消化器系の臓器などが存在する体内空間)内投与し、血糖値低下作用とインスリン分泌促進作用を検証します。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。さらに肥満マウスにタークペプチドを腹腔内に投与した翌日に経口ブドウ糖負荷試験を行うと、インスリン分泌低下傾向の強い個体で耐糖能改善効果が観察されます。また中等用量STZの投与により随時血糖値が250mg/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と、血糖値の低下と血中インスリン値の上昇が観察されています(前回の報告より)。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唆されています。本研究では、膵β細胞がインスリンを分泌する力が弱くなったマウスにタークペプチドをすることで、ブドウ糖投与後の血糖値の変動を小さくできるかを検証します。

現在の状況

少なめのストレプトゾトシン投与により緩徐進行性1型糖尿病モデルマウスの作製を試みています。個体によるバラツキが大きく、まだ安定した結果を得ることができておりませんが、血糖値が高くなったマウスにタークペプチドを腹腔内投与すると、翌日の経口ブドウ糖負荷試験で耐糖能改善傾向が観察されています(上左図)。またタークペプチドの「点鼻効果」「内服効果」を調べるために、安定したデータが得られている肥満マウス(2型糖尿病モデル)を用いて検討しましたところ「内服」での効果が観察されています(上右図)。今後は、緩徐進行性1型糖尿病モデルマウスにおいてもタークペプチドが効果を発揮するための条件を明らかにしていきたいと考えております。

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)

インスリン分泌機能がある程度残っている場合は、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ことが期待されます。

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ます。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50%

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:腹腔単回投与
9月	タークペプチド安全性確認:腹腔複数回投与
11月	タークペプチド薬効評価:単回内服
	タークペプチド安全性確認:複数回内服
2020年1月	タークペプチド薬効評価:鼻腔単回投与
3月	タークペプチド安全性確認:鼻腔複数回投与
2021年	タークペプチド:毒性試験、体内分布
2022年	臨床試験
2025年	薬事申請

● 新しい1型糖尿病治療法の確立

● 佐伯久美子先生プロフィール 【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全ての苦しみは神を通して来る ②思惟 ③ピアノ ④上杉鷹山 ⑤焦げたパン