

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
本格研究開発ステージ ハイリスク挑戦タイプ
平成 23 年度終了課題 事後評価報告書

研究開発課題名	インスリン受容体基質とその相互作用タンパク質との結合を指標とした新規抗糖尿病薬の開発
プロジェクトリーダー	関東化学株式会社
所属機関	関東化学株式会社
研究責任者	高橋 伸一郎(東京大学)

1. 研究開発の目的

高橋らは、インスリン受容体基質 (IRS) が様々なタンパク質と相互作用し、これらがインスリン活性の制御に重要な役割を果たしていることを発見しているが、最近になり、ジアシルグリセロールキナーゼ ζ (DGK ζ) が IRS-1 と相互作用し、その相互作用の抑制が脂肪細胞におけるインスリン依存性糖取り込みの増加を促すことを見出し、この抑制によってインスリン抵抗性が解除される可能性を示した。そこで本研究では、新規抗糖尿病薬の開発を最終目的として、1)この相互作用を抑制する化合物を探索するためのツール(スクリーニングプレート)の開発、2)それを用いた化合物のスクリーニング、3)この化合物によるインスリン抵抗性の解除の証明を行う。

2. 研究開発の概要

①成果

研究開発目標	達成度
① IRS-1 と DGK ζ との相互作用を阻害する低分子化合物のスクリーニング	①理化学研究所の保有する 20,000 個の化合物ライブラリーの中から 21 個の候補化合物を抽出することに成功した。この内、3 つの化合物については、細胞レベルでも IRS-1 と DGK ζ の結合を阻害することが示された。残りの化合物の調査はまだ行っていない。
② IRS-1 と DGK ζ との相互作用の阻害の効果と生理的意義を評価する系の準備	②マウスに高脂肪食を給餌することによって、インスリン抵抗性を示すマウスを作製することに成功した。また、インスリン抵抗性を誘導することが知られている TNF- α 処理によって、HEK293T 細胞における IRS-1 と DGK ζ の結合が増加することを示したが、開発したマウスを用いた組織レベルでの IRS-1 と DGK ζ の結合に関しては検討中である。
③ IRS-1 と DGK ζ との相互作用の阻害によるインスリン抵抗性解除の証明	③ ①で単離した化合物について、脂肪細胞やインスリン抵抗性モデル動物を用いて、TNF- α

処理によって誘導されたインスリン抵抗性を解除できるかどうか検討を行っている。
--

②今後の展開

まず、今回の研究成果によって単離された 21 種類すべての化合物について、細胞レベルでの DGK と IRS-1 との結合の阻害効果を検証する。次いで、インスリン抵抗性を解除する化合物の絞り込みに成功した後は、化合物の最適化を行い、糖尿病モデル動物に添加することによって、糖尿病を改善できるか検証し、新しいタイプの抗糖尿病薬の開発を目指す。

3. 総合所見

目標通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。スクリーニングが若干遅れていたが、新規性のある作用機序による選択的なスクリーニング系が確立され、ヒット化合物が得られ、創薬シーズの可能性を示せたことは、高く評価できる。今後は、創薬に向けたプロセスを明確にし、化合物の用量相関、安全性、毒性試験を含めた個体レベルでのインシュリン抵抗性モデル動物を用いた有効性の確認が必要と思われる。

以上