

平成 20 年度顕在化ステージ 事後評価報告書

シーズ顕在化プロデューサー所属機関名： 関東化学株式会社

研究リーダー所属機関名： 東京大学

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スクリーニングツールの開発

1. 顕在化ステージの目的

型糖尿病が発症するメカニズムのひとつとして、インスリン受容体基質 (IRS) とそれに結合するタンパク質 (IRSAP) との相互作用の増加とそれによる細胞への糖取り込みの抑制が提案されている。そこで、新しい作用機作を有する抗糖尿病薬の開発を最終目的として、まず細胞中の IRSAP を網羅的に単離・同定し、その IRSAP と IRS との相互作用を阻害する分子を探索するための評価系の構築を試みる。またその評価系の実用化を検討し、新規な抗糖尿病薬のスクリーニングに活用できるツールを作製する。

2. 成果の概要 研究実施者の完了報告書より抜粋

大学の研究成果

種々の方法を利用して、IRS と相互作用するタンパク質を網羅的に探索し、新たに DGK や GKAP を同定した。このうち、DGK と IRS との相互作用を阻害することによって、糖輸送体 (GLUT4) の細胞膜移行が誘導され、インスリン依存的な糖取り込みが促進されることがわかり、この分子と IRS との相互作用がインスリン依存的糖取り込みを抑制していることが明らかとなった。そこで、IRS-DGK 相互作用を阻害する化合物をスクリーニングするための IRS 固定化プレートの作製を進めるために、必要なタグタンパク質を調製し、関東化学に供給した。

企業の研究成果

IRS と IRSAP との相互作用を阻害する分子を探索するための評価系を構築するために、まず IRS を固定化した 96 穴マイクロタイタープレートの作製を検討した。この IRS 固定化プレート上では IRSAP のひとつである DGK が特異的に相互作用することが示された。また、この IRS-DGK 相互作用を阻害する分子と DGK をプレインキュベートすることにより、このプレート上での IRS-DGK 相互作用が阻害されることが明らかとなった。さらにこの IRS-DGK 相互作用を阻害する分子によって、プレート上の IRS-DGK 相互作用が解除されることも観察され、このプレートは IRS-DGK 相互作用を阻害する化合物、すなわち、新しい作用機作を有する新規な抗糖尿病薬をスクリーニングするためのツールとして活用できる可能性が示唆された。

3. 総合所見

当初の目標に対して概ね期待通りの成果が得られている。DGK と IRS の相互作用を指標とする新規抗糖尿病薬のスクリーニング系の顕在化を目指し、当初の目的をほぼ達成した。