

研究・事業名

金属キレート作用を活用した抗糖尿病薬開発

研究・事業実施期間

令和2年4月1日～令和4年3月31日

交付決定額

2,500,000円

(企業・法人名) 神戸大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科
特定助教・菅原健二

研究・事業の概要（100字程度）

糖尿病治療薬メトホルミンが有する金属キレート作用の詳細、および、金属キレート作用が血糖降下に結びつくメカニズムを明らかにすることで、新たな抗糖尿病薬開発に向けた基盤研究とする。

研究・事業の概要（イメージ図）

本研究の目的

金属キレート作用を介した
メトホルミンによる血糖降下作用の解明

金属代謝への介入が
血糖降下作用に寄与する可能性

金属キレート作用を有する
新たな糖尿病治療薬の開発

金属動態の異常が糖尿病発症・進展
に關与する可能性

新たな糖尿病発症・進展の
病態メカニズムの解明

先制医療によるパブリックヘルスの実践
健康寿命の延伸

1. 研究・事業の内容

研究の目的および意義

メトホルミンは世界で最も広く使用される抗糖尿病薬であるが、直接作用する標的分子は不明であり、本質的な作用機序は明らかではない。申請者はメトホルミンが鉄や銅などの重金属とキレートを形成することで薬理作用を発現するという仮説を支持する実験結果を得た。本研究では、メトホルミンの持つ金属キレート作用の詳細、及び、金属キレート作用が血糖降下に結びつくメカニズムを明らかにすることを目的とする。これにより、金属キレート作用を活用した新規な糖尿病治療薬の開発に資する知見を得ることを狙いとする。

研究の特徴(新規性、独自性等)

メトホルミンの歴史は長く発売後60年以上が経過するが、その作用メカニズムの本質は未だ明らかになっていない。メトホルミンの作用機序の詳細が解明できれば、創薬上の新たな標的の同定に繋がるだけでなく、糖尿病の病態に関する新たな概念の発見に寄与する可能性もある。本研究は、メトホルミンが金属キレート作用を介して作用を発揮するとの仮説に基づき研究を展開する。これは、代表者が、臨床研究、動物実験および分析化学的実験を通じた多面的検討から得た仮説であり、新規性の高い研究課題であるといえる。

1. 研究・事業の内容

研究の方法および手段

1. メトホルミン-金属キレート複合体の特性分析および結晶構造解析

申請者は臨床研究および基礎研究よりメトホルミンが鉄や銅とのキレート能を有する可能性を示すデータを得ている。そこで、メトホルミンのキレート形成能を検証し、Ligand-Based Drug Designによる創薬応用に必要な構造情報を取得するため、分析化学的手法によりメトホルミンのキレート作用の発現条件やキレート結合強度を明かにするとともに、X線結晶構造解析により金属-メトホルミン複合体の三次元立体構造を決定する。

2. 金属キレート作用を介したメトホルミンによる薬効の実証

メトホルミンは主に肝細胞におけるミトコンドリア機能抑制作用を介して耐糖能を改善する説が有力とされている。したがって、はじめに培養肝細胞を用いて、メトホルミンによるミトコンドリア呼吸機能への影響をフラックスアナライザーにより解析し、次にデフェリプロンやバソクプロインなどの既存の鉄や銅のキレート剤がメトホルミン様の作用を及ぼすか否かを検討することにより、メトホルミンの金属キレート作用を介したミトコンドリア呼吸機能抑制作用を検証する。メトホルミンによるミトコンドリア機能抑制作用がキレート作用を介していることが分かれば、メトホルミンによる抗糖尿病作用に重要とされているAMPKの活性化に着目し、デフェリプロンやバソクプロインなどのキレート剤がAMPK活性化に与える影響を観察する。

2. 目的達成状況

1. メトホルミン-金属キレート複合体の特性分析および結晶構造解析

はじめに、種々の金属とメトホルミンのキレート形成能の詳細を明らかにするため、複合体の立体構造解析を行った。その結果、銅(II)およびニッケル(II)とメトホルミンのキレート複合体の結晶構造の取得に成功し、メトホルミン2分子に対して金属が1分子配位する平方四角形構造を形成することを明らかにした。さらに、サイクリックボルタンメトリー解析から、メトホルミンは銅やニッケルと複合体を形成することで酸化還元活性化体となるという新規化学特性が明らかとなった。この特性は銅やニッケルのみならず、鉄を含めた種々の遷移金属に共通した特徴であると考えられた。

2. 金属キレート作用を介したメトホルミンによる薬効の実証

メトホルミンはミトコンドリアの呼吸鎖複合体であるComplex Iの阻害作用が知られており、細胞内AMP濃度の上昇を介したAMPキナーゼの活性化により肝臓での糖新生抑制効果を示すと考えられてきた。そこで、フラックスアナライザーを用いてメトホルミンおよび種々の金属キレート剤がミトコンドリア呼吸機能に与える影響を解析した。その結果、メトホルミンでは基礎呼吸および最大呼吸のいずれも著明に抑制したのに対して、鉄キレート剤であるデフェリプロンや銅キレート剤であるバソクプロインではいずれに対しても有意な抑制作用は認めなかった。また、HepG2細胞株を用いた検討では、デフェリプロンおよびバソクプロインはいずれもAMPキナーゼの活性化作用を認めなかった。以上のことから、肝臓などのインスリン標的臓器においてメトホルミンの金属キレートは耐糖能改善作用に寄与しないことが推測された。

3. 期待される効果／神戸医療産業都市の発展に与える効果

- 金属キレート作用を有する新たな糖尿病治療薬の開発

本研究計画において、メトホルミンのキレート作用と血糖降下作用との関連が明らかとなれば、単に糖尿病治療薬としての作用機序への理解が深まるだけでなく、「金属キレート作用を活用した新たな糖尿病治療薬の開発」に向けた創薬研究など、産業応用に展開することが可能である。

- 新たな糖尿病発症・進展の病態メカニズムの解明

本研究の成果は、金属動態の変化が糖尿病発症・進展に関与することを示唆するものがある。わが国の糖尿病患者数は1,000万人以上と推測されており、糖尿病は多彩な疾患の発症基盤となること踏まえると、糖尿病の発症予防や早期治療介入による合併症の予防は、医学のみならず、社会学・経済学的観点からも、重要な社会目標といえる。本研究を通じて、新たな新規糖尿病治療薬開発が実現されれば、神戸医療産業都市の計画の一つである「先制医療によるパブリックヘルスの実践」、さらに「健康寿命の延伸」にも大きく貢献するものと考えている。

4. 今後の展開

- 金属キレートを介したメトホルミンの腸管に与える影響の解明

本研究では、金属キレート作用を介したミトコンドリア機能抑制効果の実証には至らなかった。メトホルミンは近年、腸管に作用し、腸管ホルモンの分泌や腸内細菌叢の組成の変化を介して抗糖尿病作用を発揮することが明らかとなっている。そこで、本研究では次に金属キレート作用を介した腸管作用への影響を明らかにする。

- 金属キレート剤を応用した新たな糖尿病治療薬の創造

メトホルミンの金属キレート作用を介した抗糖尿病作用が明らかとなれば、次にメトホルミンや金属キレート剤を基とした新たな糖尿病治療薬の開発研究を行う。また、メトホルミンは抗糖尿病効果に加えて、最近、抗腫瘍効果を有すること、さらにメトホルミンの基本骨格であるビグアナイド骨格を有する薬剤は、種々の抗生物質や抗ウィルス薬としても実用化されている。したがって、本研究は糖尿病のみならず多くの疾患に対する創薬研究の進展に繋がる可能性を有している。