

ピペリジン型イミノ糖を用いた糖尿病治療薬の開発研究

○宮内 沙織¹, 加藤 敦¹, 今堀 龍志², 高畑 廣紀², 足立 伊佐雄¹(¹富山大病院薬,²東北薬大)

【目的】国民病である糖尿病の患者数は年々増加傾向にあり大きな社会問題となっている。当研究室ではこれまでに、「食後過血糖の抑制」と「肝臓におけるグリコーゲン分解の制御」の2つの観点から、イミノ糖の糖尿病に対する有用性を検討してきた。今回、ピロリジン型イミノ糖である fagomine や isofagomine およびその構造異性体について、水酸基の配位や環内の窒素原子の位置が小腸グリコシダーゼおよびグリコーゲンホスホリラーゼの阻害活性スペクトルに与える影響を比較検討したので報告する。

【方法】小腸グリコシダーゼは、ラット小腸刷子縁膜から粗酵素を調製し加水分解により生成する glucose 量をムタロターゼ・GOD 法により定量した。グリコーゲンホスホリラーゼの測定は、順反応によるグリコーゲンの分解を定量した。

【結果】小腸グリコシダーゼの IC₅₀ を測定したところ、fagomine は sucrase および isomaltase といったα系のグリコシダーゼに対し比較的強い阻害活性を示した(IC₅₀ = 34 および 37 μM)。一方、isofagomine はこれらの酵素に対する阻害活性は弱かったものの、cellobiase や lactase といったβ系のグリコシダーゼを強力に阻害した(IC₅₀ = 0.30 および 0.12 μM)。また、fagomine の C3 位の *epi* 化によりα系のグリコシダーゼに対する阻害活性は消失したが、lactase に対しては著しい阻害活性の上昇が認められた(IC₅₀ = 4.3 μM)。グリコーゲンホスホリラーゼに対しては fagomine 型のイミノ糖では阻害が見られなかったのに対し isofagomine では IC₅₀ = 5.1 μM と強力に阻害が認められた。現在、これら一連のイミノ糖を用いてグリコーゲンホスホリラーゼに対する構造活性相関を検討中である。