

○藤澤 豊<sup>1</sup>, ○桜井 弘<sup>2</sup>

<sup>1</sup>鈴鹿医療大薬, <sup>2</sup>京都薬大名誉教授

多くの 2 型糖尿病患者では、亜鉛(Zn)の尿中排泄量増加と血中濃度低下が観察され、Zn homeostasis に異常をきたすことが明らかにされている。Zn は insulin の生合成に深く関与するため、Zn homeostasis の改善は糖尿病治療における重要なターゲットとなる。すなわち、減少傾向にある体内 Zn 量を補うこと、および異常化した細胞内 Zn 動態を改善することが必要である。我々は、Zn の bioavailability を高める Zn(tanm)<sub>2</sub> およびその関連錯体を中心として多数の Zn 錯体を合成したところ、これらの錯体は 2 型糖尿病モデルマウスにおいて血糖降下作用、メタボリックシンドローム改善作用および Zn homeostasis 改善作用を有することを見出し、これまで発表してきた(1)。近年、(a) Zn transporter 8 (ZnT8) は、膵β細胞の insulin-Zn 複合体形成による細胞内 Zn 動態に深く関与すること、(b) 2 型糖尿病マウスでは ZnT8 の発現が低下することが明らかにされている。これらの結果は、細胞内 Zn 動態を改善するためには ZnT8 機能を改善することが重要であることを示唆した。

そこで、Glucagon like peptide-1(GLP-1) を介した ZnT8 賦活化作用に着目すると、dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) 阻害による GLP-1 増強が必須となる。我々は、既存の DPP4 阻害剤である diprotin A や新規に合成した diprotin A 類似ペプチドは Zn 共存下において単独時よりも DPP4 阻害活性が上昇すること、そしてその増強作用が Zn-ペプチド錯体形成に由来することを見出した。本講演では、糖尿病と亜鉛の関係性を紹介するとともに、糖尿病治療における Zn-ペプチド錯体の新作用機構を提案し、議論する予定である。

(1) H. Sakurai et al., *Metallomics* 2010, **2**, 670-682, and references cited herein.