

23N-am01S

低血糖の副作用を回避する新しい作用機序をもった糖尿病治療薬の開発

○藤田 優香¹, 南 彰¹, 白鳥 眞子¹, 金子 雪子¹, 澤谷 俊明¹, 大坪 忠宗², 池田 潔², 石川 智久¹, 鈴木 隆¹ (¹静岡県大薬, ²広島国際大薬)

シアリダーゼは、糖鎖からシアル酸を脱離する加水分解酵素である。当分野ではこれまでに、シアリダーゼの酵素活性を組織上で可視化する蛍光プローブを開発した。本プローブを利用してマウス膵臓を染色したところ、膵島に強いシアリダーゼ活性があることを見出した。しかしながら、インスリン分泌におけるシアリダーゼの役割は不明な点が多い。そこで、本研究ではインスリン分泌に対するシアリダーゼ阻害剤である 2,3-dehydro-2-deoxy-*N*-acetylneuraminic acid (DANA) の作用を検討した。

DANA をマウス (C57BL/6J) の尾静脈内に投与した後にグルコース負荷試験を行ったところ、DANA によって血糖値の増加は抑制され、血中インスリン濃度が増加した。一方、24 時間絶食することによって低血糖状態にしたマウスに DANA を投与しても、血糖値やインスリン量は変化しなかった。DANA と既存のスルフォニルウレア薬であるグリベンクラミドのインスリン分泌能は同程度であった。DANA が INS-1D 細胞の高濃度グルコース誘発性カルシウムオシレーションに及ぼす作用を検討したところ、DANA によるインスリン分泌の促進は細胞内カルシウムシグナルと関連しないことが示唆された。またマウス膵島を Neu5Ac α 2-3Gal- β (1-3)-GalNAc を認識する FITC 標識イヌエンジュレクチン (MAA) で染色したところ、DANA を作用させた後では膵島のシアル酸量が増加していた。DANA は、1 μ M-10 mM の範囲において乳酸脱水素酵素の放出で評価した細胞毒性を示さなかった。以上、DANA は低血糖の副作用を回避する新しい作用機序を持った糖尿病治療薬として利用できる可能性がある。