

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	ADMA 代謝促進による膵 β 細胞保護薬の開発研究				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	金子 雪子
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	志津 怜太
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	山口 桃生
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	金子 雪子

講演題目	ADMA 代謝促進による膵 β 細胞保護薬の開発研究
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>1 型のみならず 2 型糖尿病においても、持続的な高血糖状態により β 細胞死が亢進し、β 細胞量が減少する。すなわち、β 細胞の量的な減少を抑制することで、糖尿病の悪化を防ぐことが可能である。Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) は、内因性一酸化窒素 (NO) 合成酵素 (NOS) 阻害物質である asymmetric dimethylarginine (ADMA) を加水分解する酵素である (DDAH/ADMA/NOS 経路)。我々はこれまでに膵 β 細胞株 INS-1 を用いた検討において、糖尿病条件下では膵 β 細胞における DDAH2 の発現が低下することにより、ADMA が細胞内に蓄積し、NO 産生の減少により β 細胞死が亢進することを明らかにした。そこで、生体における DDAH の役割についても検証するため、著しい高血糖を発症する糖尿病モデルマウスを作製し、糖尿病下の生体内 β 細胞における DDAH の発現変化について検討を行った。また、糖尿病下で発現が減少する DDAH2 の発現を高めることは β 細胞内で細胞保護的に作用する NO 産生が保持されることに繋がり、β 細胞機能が維持される可能性が高い。加えて、糖尿病患者の血中や組織中に ADMA が蓄積すること、それにより血管内皮細胞機能が障害されること、一部医薬品に DDAH2 発現亢進効果があること、DDAH2 の発現増大により内皮機能が保持されることなどが報告されている。そこで、DDAH2 発現を増大させ ADMA 代謝を促進させる医薬品の探索を行い、糖尿病での β 細胞機能障害の進行の阻止させる薬物を見出すことを目指し、レポーターアッセイによる DDAH2 転写活性測定系の構築を行った。</p> <p>糖尿病モデルマウスはインスリン受容体拮抗ペプチド S661 を浸透圧ポンプにより 1 週間持続投与することで作製した。S661 投与 2 日目から血糖値 400mg/dl 以上の著しい高血糖状態を示し糖尿病モデルが構築できたことを確認した。さらに 7 日目にマウスから膵島を単離し、DDAH2 の発現を RT-qPCR 法、Western blotting 法により解析した結果、S661 投与マウス膵島において DDAH2 の mRNA、タンパク質発現が低下していることから、糖尿病病態下で DDAH2 発現が低下することが明らかとなった。また、DDAH2 発現を亢進させる化合物のスクリーニングを行うために、DDAH2 プロモーター領域の下流に luciferase を組み込んだプラスミドを作製した。これを、β 細胞株 INS-1 に導入し、ルシフェラーゼアッセイにより β 細胞における DDAH2 転写活性を測定することに成功した。現在、DDAH2 活性を促進する物質を既存の医薬品から見出すため、申請者が保有している医薬品ライブラリーを用い網羅的にスクリーニングを行っている。これにより見出した化合物を用い、実際に β 細胞保護効果を有するののかについて検証する予定である。</p>