

## グルコースの取り込みを促進する新規小分子の探索と作用機序解析

和田 章

糖尿病は、代表的な生活習慣病の1つであり、二型糖尿病は、肥満などによるインスリンの活性の低下、もしくは、膵臓の $\beta$ 細胞からのインスリン分泌量の減少が引き金となり、体内の血糖値の調節機能が破綻することで発症する。現在、二型糖尿病の治療法は、食事・運動療法、インスリン抵抗性改善薬やGLP-1受容体作動薬などの投与、インスリンの自己注射によるグルコースの体内濃度の調節が挙げられる。しかし、糖尿病患者にとって、インスリンの自己注射を開始する前の薬物投与により病状を改善することは、QOLの維持、経済的負担の軽減等において好ましく、副作用の小さい薬理効果の高い新薬の開発が期待されている。

そこで今回、グルコースの細胞内への取り込みを促進する新たな小分子を探索し、それらの標的タンパク質の同定から小分子の構造最適化までを行うことで、新たな二型糖尿病の医薬候補の創出に取り組んだ論文を紹介する。

### 紹介論文

“Phenotypic Screening to Identify Small-Molecule Enhancers for Glucose Uptake:  
Target Identification and Rational Optimization of Their Efficacy”

Minseob Koh, Jongmin Park, Ja Young Koo, Donghyun Lim, Mi Young Cha, Ala Jo,  
Jang Hyun Choi, and Seung Bum Park\*

*Angew. Chem. Int. Ed.* **53**, 5102–5106. (2014)

### 要旨

今回、著者らは、筋管細胞や脂肪細胞におけるグルコースの取り込み現象を蛍光イメージで追跡することで、細胞のグルコース取り込み機能を向上させる新たな小分子を見出した。そして、化学的蛍光標識法と二次元電気泳動法を駆使して、それらの標的タンパク質が、PPAR- $\gamma$ であることを同定すると共に、ドッキングシミュレーションを基にした小分子の構造最適化により、既存薬ロシグリタゾンよりも高い活性を示す誘導体(鏡像異性体)を発見することに成功した。また、それらの光学活性の違いが、標的タンパク質との結合部位および活性の違いを生み出している点も興味深く、今後、副作用の小さいPPAR- $\gamma$ を標的とした新たな医薬品の開発において有用な情報を提供している。

### 参考論文

“A Role for Central Nervous System PPAR- $\gamma$  in the Regulation of Energy Balance”

K. K. Ryan, B. Li, B. E. Grayson, E. K. Matter, S. C. Woods, & R. J. Seeley\*

*Nat. Med.* **17**, 623–626. (2011)