

報道機関 各位

熊本大学
九州大学

混ぜるだけでインスリンの経口投与を
可能にする方法を開発
—経口インスリンの開発に期待—

(ポイント)

- D体アミノ酸で合成した「小腸透過環状ペプチドDNP (D体DNPペプチド)」をインスリンに混合してマウスに経口投与すると、インスリンが小腸から吸収されるようになり、血糖値が低下しました。
- 本混合液に亜鉛を添加してインスリンを6量体化させると、さらにインスリンの吸収が促進され、糖尿病モデルマウスにおいても血糖値が低下しました。
- 臨床で用いられているインスリン注射剤にD体DNPペプチドを添加したところ、同様の血糖降下作用が観察されたため、D体DNPペプチドをインスリン注射剤に添加するだけで経口インスリンを創薬できることを見出しました。

(概要説明)

熊本大学大学院生命科学研究部の伊藤慎悟准教授、大槻純男教授らの研究グループは、独自に見出した「小腸透過環状ペプチドDNP (DNPペプチド)」をインスリンに添加剤として用いることによって、インスリンの小腸吸収を促進させ、経口投与によりマウスの血糖値を低下させることに成功しました。

経口インスリンは糖尿病患者から強く望まれていますが、未だに開発できていません。その理由は、インスリンが小腸から吸収されず、消化管で容易に分解されてしまうためです。今回、消化酵素によって分解されにくいアミノ酸 (D体アミノ酸) で合成した小腸透過環状ペプチドDNP (D体DNPペプチド) と、亜鉛によって作成したインスリン6量体を混ぜて経口投与すると、インスリンの小腸吸収が促進され、野生型および糖尿病モデルマウスの血糖値を低下させることを明らかにしました。また、臨床で用いられているインスリン注射剤にD体DNPペプチドを添加するだけで、インスリンの経口投与が可能であることを見出しました。本研究成果によって、DNPペプチドを用いた経口インスリンの基盤構築ができ、経口インスリン開発に大きく貢献することが期待され

ます。本研究成果は令和3年2月22日に「Molecular Pharmaceutics」に掲載されました。

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）創薬基盤推進研究事業「高分子医薬品の経口投与を可能とする小腸透過環状ペプチドキャリアの開発」（研究代表者 大槻純男、課題管理番号：19ak0101080h）、JST-CREST (Grant Number JP171024167)、九州大学ARO シーズA (A133、A208)の支援を受けて実施したものです。

（説明）

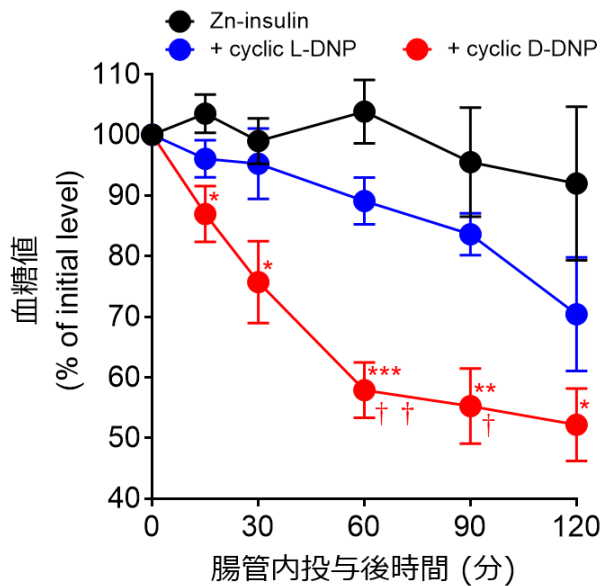
インスリン療法は、インスリン製剤の自己注射を行うことで不足するインスリンを体外から補い、血糖コントロールを図る最も自然な糖尿病治療法です。しかし、インスリン自己注射は痛みを伴うなど、多くの糖尿病患者にとって治療を続ける上で大きな負担となっており、糖尿病患者のQOL向上のために経口インスリンの開発が強く望まれています。しかし、インスリンが発見されてから100年になりますが、経口インスリンは開発されていません。大きな理由として、インスリンが小腸から吸収されず、消化管で分解されてしまうという点があります。今回、私達はこの問題を独自に見出した小腸透過環状ペプチドである「DNPペプチド」と、亜鉛添加によって作成した「インスリン6量体」を用いて解決することを目指しました。

【研究の内容】

本研究ではDNPペプチドの消化管分解を抑制するために、D体アミノ酸を用いて環状ペプチドDNP (D体DNPペプチド)を合成しました。また、インスリンの消化管分解を抑制するために、塩化亜鉛を添加してインスリン6量体 (亜鉛インスリン6量体) を作成しました。これらを混合した溶液を、最初に腸管からの吸収を直接検討するために、腸管内に投与しました。その結果、投与後5分から門脈血中にてインスリンが検出され、投与後15分から60分にかけて血糖値が低下し、この血糖値の低下は少なくとも投与後120分まで持続しました (図1左)。次に、本混合液を経口投与したところ、投与後15分から血糖値の低下が観察され、血糖降下作用は投与後120分まで持続しました (図1右)。両方の投与方法において、D体DNPペプチドはL体アミノ酸で合成したL体DNPペプチドよりも強い血糖降下作用を示しました (図1)。次に、糖尿病モデルマウスに本混合液を腸管内および経口投与したところ、投与後30分から血糖値の低下が観察されました (図2)。

野生型マウス

腸管内投与



経口投与

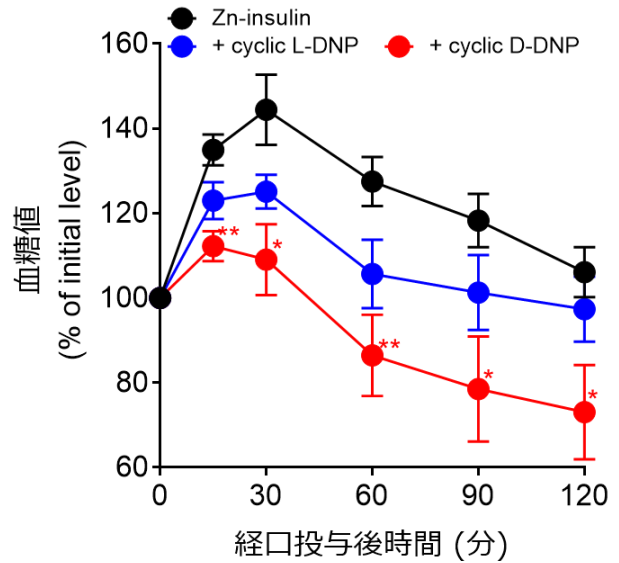
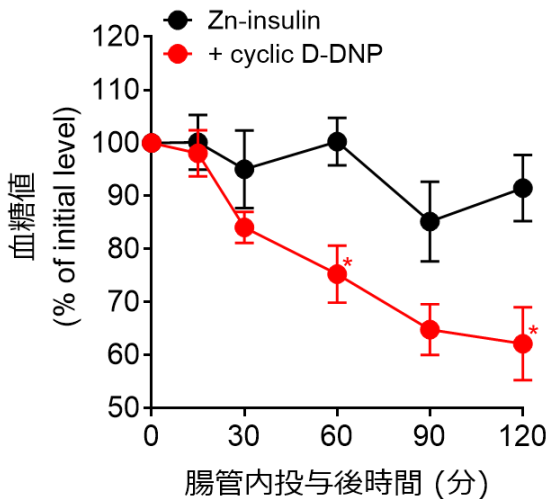


図1 L体およびD体アミノ酸で合成したDNPペプチドと亜鉛インスリンの、腸管内 (左) および経口 (右) 共投与による血糖降下作用

糖尿病モデルマウス

腸管内投与



経口投与

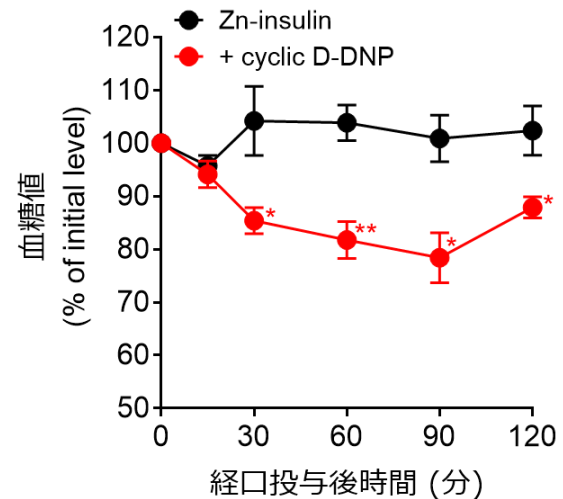


図2 糖尿病モデルマウスにおけるD-DNPペプチドと亜鉛インスリンの、腸管内 (左) および経口 (右) 共投与による血糖降下作用

多くのインスリン注射剤には亜鉛添加によって作成したインスリン6量体が含有されています。そのため、これまでの研究結果から、D体DNPペプチドをインスリン注射剤に添加するだけで経口インスリンが開発可能であることが考えられました。そこで、インスリン注射製剤 (Humulin®3/7) にD体DNPペプチドを添加し、マウスに経口投与したところ、実験で作成した亜鉛インスリン6量体と同様に血糖降下作用が観察されました(図3)。

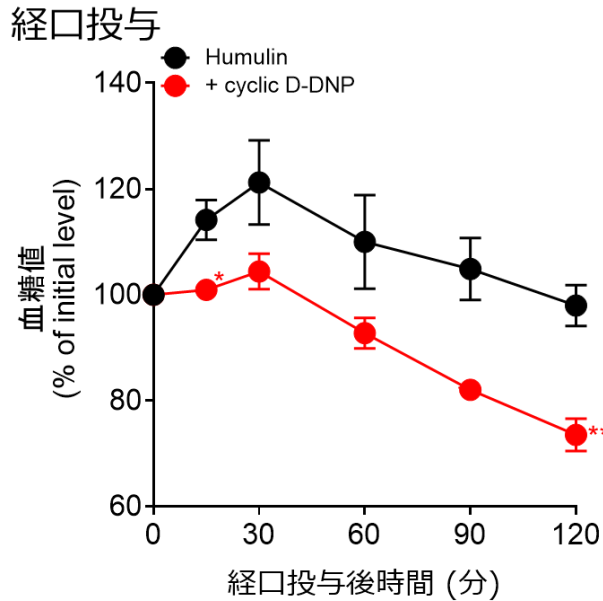


図3 インスリン注射剤 (Humulin® 3/7)とD-DNPペプチドの経口共投与による血糖降下作用

したがって、既存のインスリン注射剤にD体DNPペプチドを添加するだけで、経口インスリン開発が可能であることが示唆されました。以上の研究結果から、D体DNPペプチドとインスリン6量体を混合するだけで、インスリンの小腸吸収を改善させることが可能であることが分かりました (図4)。

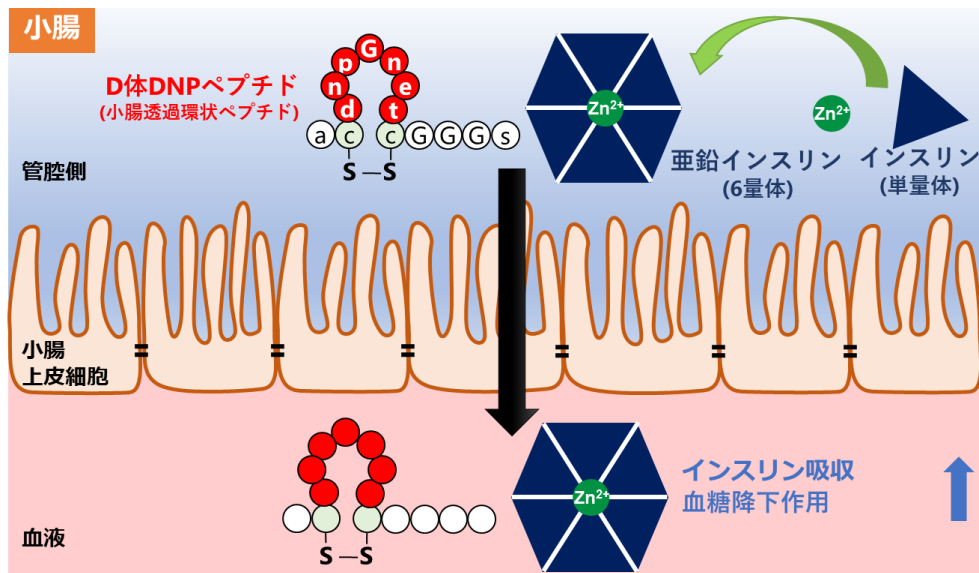


図4 今回の研究成果

[展開]

今回の研究成果から、D体DNPペプチドを用いた経口インスリン開発の基盤構築ができました。今後、投与方法の最適化によって、さらにインスリンの小腸吸収を促進させる方法を開発することで、経口インスリン創薬に貢献することが期待されます。

(論文情報)

論文名 : Oral co-administration of Zn-insulin with D-form small intestine-permeable cyclic peptide enhances its blood glucose-lowering effect in mice

著者 : Shingo Ito, Yuta Torii, Shoma Chikamatsu, Tomonori Harada, Shunsuke Yamaguchi, Seiryu Ogata, Kayoko Sonoda, Tomohiko Wakayama, Takeshi Masuda, Sumio Ohtsuki*

掲載誌 : Molecular Pharmaceutics

doi : 10.1021/acs.molpharmaceut.0c01010

URL : <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.molpharmaceut.0c01010>

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部

微生物薬学分野

担当 : 教授 大槻純男

電話 : 096-371-4323

e-mail : sohtsuki@kumamoto-u.ac.jp

【研究支援について】

九州大学病院 ARO 次世代医療センター

電話 : 092-642-6290

e-mail : tr-info@med.kyushu-u.ac.jp