

本件配布先: 産総研 → 経済産業記者会、経済産業省ベンクラブ、中小企業庁ベンクラブ、資源記者クラブ、
文部科学記者会、科学記者会、筑波研究学園都市記者会

「痩せるホルモン」を分泌させる物質をミドリムシから製造

ー ミドリムシ由来物質によるメタボリックシンドローム改善効果の可能性 ー

平成 30 年 5 月 21 日

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

株式会社 アルチザンラボ

株式会社 神鋼環境ソリューション

■ ポイント ■

- ・ ミドリムシに由来する水溶性高分子にインスリン分泌関連ホルモン(GLP-1)の分泌促進作用を確認
- ・ 内臓脂肪量減少と体重増加抑制効果を確認、インスリン抵抗性を改善する可能性も
- ・ メタボリックシンドローム、特に糖尿病の新たな予防・治療手段となることに期待

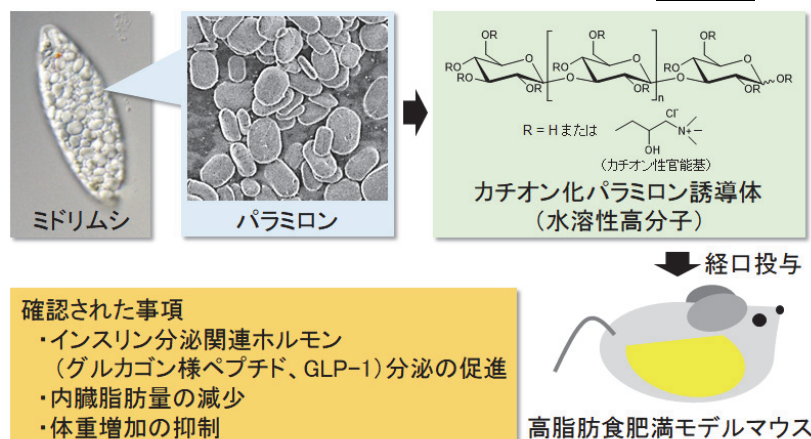
■ 概要 ■

国立研究開発法人 産業技術総合研究所【理事長 中鉢 良治】(以下「産総研」という)バイオメディカル研究部門【研究部門長 近江谷 克裕】分子細胞育種研究グループ 芝上 基成 上級主任研究員は、株式会社 アルチザンラボ【代表取締役 柴田 みなみ】(以下「アルチザンラボ」という)、株式会社 神鋼環境ソリューション【社長 粕谷 強】(以下「神鋼環境ソリューション」という)と共同で、ミドリムシ(EOD-1株)由来の多糖類(パラミロン)から水溶性高分子を作製し、メタボリックシンドロームに関連する指標を改善する作用を示すことを確認した。

パラミロンは水に溶けない多糖類であるが、カチオン性官能基を導入したカチオン化パラミロン誘導体は水溶性となる。今回、高脂肪食肥満モデルマウスにこの誘導体を与えたところ、マウスの内臓脂肪量が減少し、体重増加の抑制作用が確認された。また、インスリン分泌に関与するため糖尿病治療薬開発の重要なターゲットとなっているホルモン(グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1))が、この誘導体を投与しなかった対照群に比べて 3 倍多く分泌されることが確認された。さらに、インスリン抵抗性が改善された可能性があると考えられた。

なお、この技術の詳細は、平成 30 年 5 月 24~26 日に東京国際フォーラム(東京都千代田区)他で開催される第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会で発表される。

は【用語の説明】参照



ミドリムシ由来の物質、カチオン化パラミロン誘導体によるメタボリックシンドローム改善効果の可能性

本件配布先: 産総研 → 経済産業記者会、経済産業省ベンクラブ、中小企業庁ベンクラブ、資源記者クラブ、
文部科学記者会、科学記者会、筑波研究学園都市記者会

■ 開発の社会的背景 ■

近年、日常生活が健康上の問題で制限されない期間、つまり健康寿命を延ばすためのさまざまな取り組みが注目を集めている。その取り組みの大きな障害の一つがメタボリックシンドロームと、それにより発症リスクが高まる疾病、特に糖尿病である。糖尿病はさまざまな合併症を引き起こすが、糖尿病の三大合併症の一つとされている糖尿病腎症に至ると、血液透析などを行っても、生命予後は不良とされている。

これまで糖尿病に至る前のメタボリックシンドロームの治療では、食事制限や運動が行われてきたが、その効果は個人差が大きいと、効率よく内臓脂肪を抑制する薬剤が求められている。現在、食欲抑制剤としてサノレックス一種だけが国内で使用できるが、うつ病などの副作用が問題とされている。また近年では、胆汁酸吸着レジンが、脂質異常症に対する効果に加えて、糖尿病に対する効果が注目を集めているが、使用により膨満感や便秘、まれに腸管穿孔や腸閉塞に至った症例が報告されている。

GLP-1 は、インスリン分泌を促すホルモンのひとつであることから、糖尿病治療薬開発の重要なターゲットであるが、生体内では数分以内に壊れてしまうためその作用を長続きさせるための薬剤の開発が続けられている。また、2型糖尿病患者では GLP-1 分泌量が少ないことから、その分泌を刺激する薬剤の開発も求められていた。

■ 研究の経緯 ■

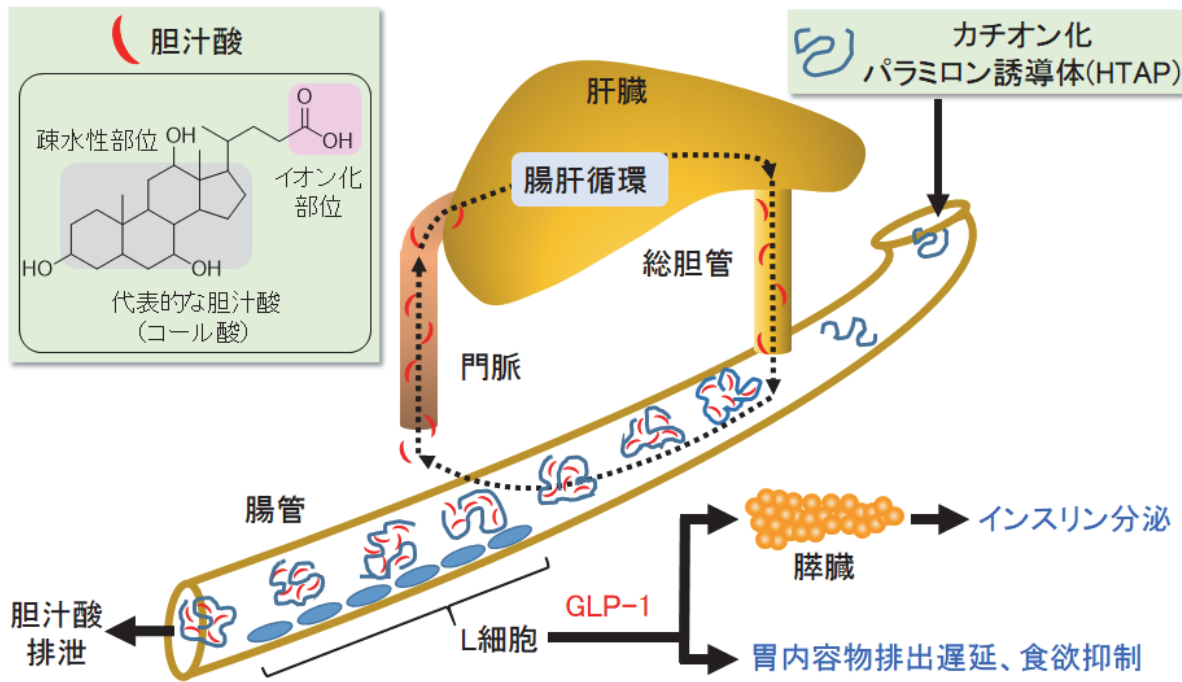
パラミロンはミドリムシの細胞内に大量に蓄積され(乾燥重量で最大 80 %程度)、容易に抽出・精製できる。また、純度はほぼ 100 %であり、高分子鎖長がほぼ揃っている。産総研は、これまでパラミロンに着目し、これを出発原料とするさまざまな素材の研究開発を行ってきた(2013 年 1 月 9 日 産総研プレス発表)。一方アルチザンラボは、医療に関する知見・技術を保有し、神鋼環境ソリューションはミドリムシの大量培養技術を保有している。そこで三者は糖尿病治療薬の開発を念頭に、糖尿病を含むさまざまなメタボリックシンドロームの改善に有効と考えられる胆汁酸吸着機能を持つカチオン化パラミロン誘導体の開発と、その薬効の評価に取り組んだ。

■ 研究の内容 ■

胆汁酸は、腸管内で脂肪とともにミセルと呼ばれる小胞体を形成し、小腸上皮細胞から吸収されるが、吸収された胆汁酸の大半は再利用される(これを腸肝循環という)。従来の多くの胆汁酸吸着剤に共通する作用メカニズムは、腸管内で胆汁酸を吸着して排泄することで胆汁酸の腸肝循環が妨げられ、肝臓内でコレステロールから胆汁酸への合成が進行し、結果としてコレステロールの血中濃度が低下することになると考えられている。そこで、この作用メカニズムに則り、カチオン化パラミロン誘導体の分子設計を行った。

今回合成したカチオン化パラミロン誘導体(2-ヒドロキシ-3-トリメチルアンモニオプロピルパラミロン、HTAP)は、パラミロンの構成単位であるブドウ糖ひとつあたりのカチオン性官能基の置換数(degree of substitution (DS))が約 0.8~1 と高く、また多くのカチオン間の反発のため腸管内では一本鎖の状態となる。したがって、導入したカチオン性官能基の多くが胆汁酸のアニオン性部位と結合できると期待される。加えて、カチオン化後もパラミロン本来のらせん形成能は保持されるため、らせん構造内部に胆汁酸の疎水性部位を収容する疎水性の空間が構築されることも期待される。

本件配布先：産総研 → 経済産業記者会、経済産業省ベンクラブ、中小企業庁ベンクラブ、資源記者クラブ、
 文部科学記者会、科学記者会、筑波研究学園都市記者会



カチオン化パラミロン誘導体(HTAP)による GLP-1 分泌促進

HTAP を 2 wt%含む高脂肪食をマウス(初期体重は約 28 g)に 5 週間に渡って与え、その体重、内臓脂肪量、各種血漿パラメーターなどを測定したところ、同量のセルロースを与えた対照群と比較して、体重増加は 50 %程度に抑制され(図 1)、内臓脂肪量(腸間膜脂肪重量)は 33~38 %減少した(図 2)。これらは統計上有意な差である。また、対照群とほぼ同レベルの血糖値を維持するためのインスリン分泌量が低下したことから、インスリン抵抗性が改善された可能性が考えられる。

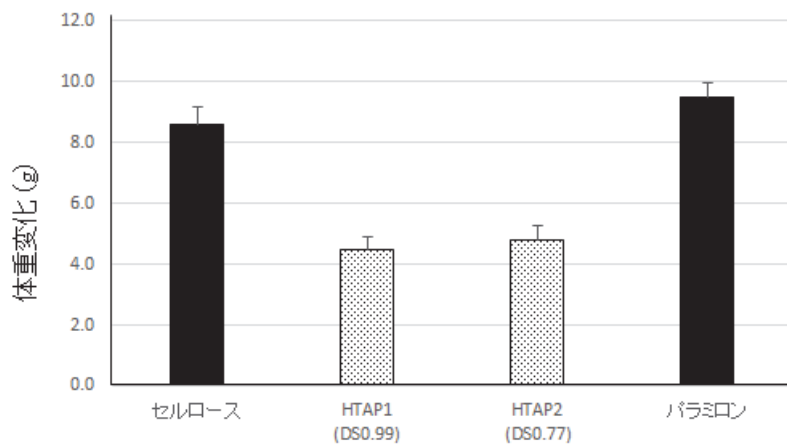


図 1 セルロース、カチオン化パラミロン誘導体(HTAP)、パラミロンを含む高脂肪食を与えたマウスの 5 週間後の体重変化量

本件配布先: 産総研 → 経済産業記者会、経済産業省ベンクラブ、中小企業庁ベンクラブ、資源記者クラブ、
 文部科学記者会、科学記者会、筑波研究学園都市記者会

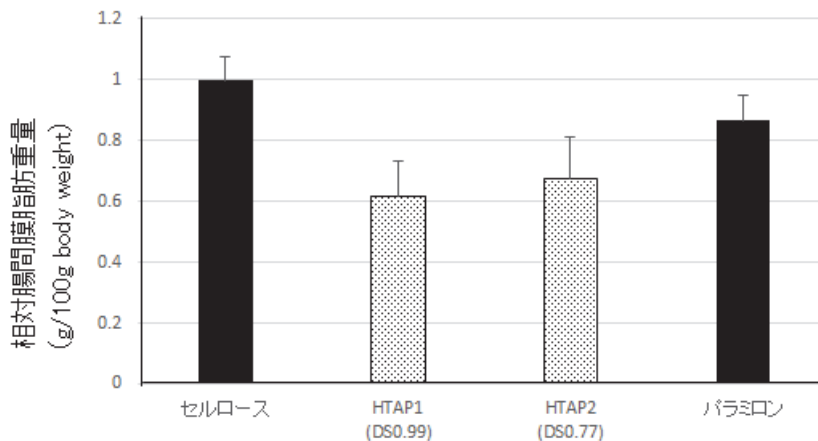


図 2 高脂肪食を与えたマウスの体重 100 g あたりの相対腸間膜脂肪重量

腸管 L 細胞から分泌される消化管ホルモン (GLP-1) は「痩せるホルモン」と呼ばれているが、今回、HTAP を与えることで GLP-1 の分泌が対照群に比べて 3 倍程度増加したことが分かった (図 3)。GLP-1 にはインスリン分泌を促進する効果があるが、促進作用は血糖値に依存するため低血糖などの副作用を引き起こすリスクは少ないとされる。加えて、胃内容物の排出を遅らせる効果や食欲抑制効果もある。これらの一連の効果は糖尿病治療に望ましいため GLP-1 は近年の糖尿病治療薬開発の重要なターゲットとなっている。今回の研究開発で確認された HTAP による GLP-1 分泌促進の詳細な作用メカニズムは現段階では不明であるが、試験管実験では胆汁酸の親水性・疎水性の性質や分子構造に応じてカチオン化パラミロン誘導体への吸着効率が異なることから、誘導体を投与したことで、腸管内での胆汁酸の組成や分布に変化が生じたのではないかと考えられる。その結果、腸管下部の L 細胞の表面に存在する胆汁酸受容体のより高い活性化が引き起こされ、GLP-1 の分泌が促進されたと考えられる。

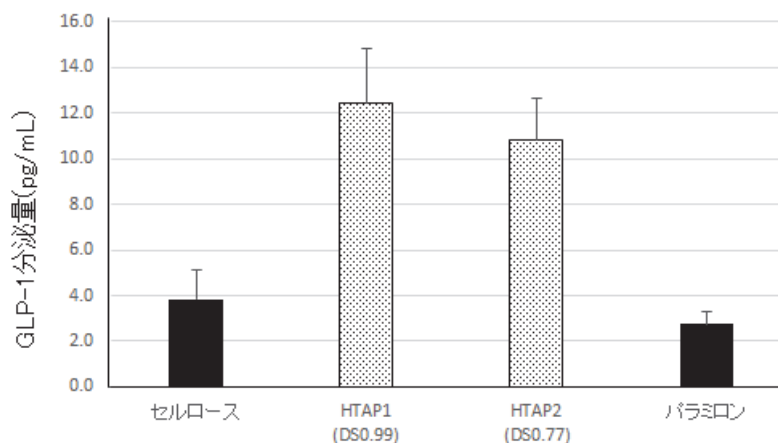


図 3 高脂肪食を与えたマウスの GLP-1 分泌量

■ 今後の予定 ■

今後はパラミロン誘導体による GLP-1 分泌促進の作用メカニズムの解明とパラミロンやその誘導体の構造の最適化を念頭に、大学などの研究機関や製薬企業を含めた新たな研究開発体制の構築に取り組む。

本件配布先: 産総研 → 経済産業記者会、経済産業省ペンクラブ、中小企業庁ペンクラブ、資源記者クラブ、
文部科学記者会、科学記者会、筑波研究学園都市記者会

■ 本件問い合わせ先 ■

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

バイオメディカル研究部門 分子細胞育種研究グループ

上級主任研究員 芝上 基成 〒305-8566 茨城県つくば市東 1-1-1 中央第 6
TEL: 029-861-6253 FAX: 029-861-4547
E-mail: moto.shibakami@aist.go.jp

株式会社 アルチザンラボ

主任研究員 柴田 和彦 〒236-0056 神奈川県横浜市金沢区能見台 3 丁目 29-7
TEL: 045-778-1240 FAX: 045-778-1240
E-mail: k.shibata@artisan-lab.jp

株式会社 神鋼環境ソリューション

総務部 〒651-0072 兵庫県神戸市中央区脇浜町 1 丁目 4 番 78 号
TEL: 078-232-8018 FAX: 078-232-8051

【取材に関する窓口】

国立研究開発法人 産業技術総合研究所 企画本部 報道室
〒305-8560 茨城県つくば市梅園 1-1-1 中央第 1
つくば本部・情報技術共同研究棟 8F
TEL: 029-862-6216 FAX: 029-862-6212 E-mail: press-ml@aist.go.jp

【用語の説明】

◆ミドリムシ

大きさがおよそ $50 \mu\text{m} \times 10 \mu\text{m}$ の藻の一種。光合成を行う植物的性質と、鞭毛で泳ぎ回る動物的性質を併せ持つ。

◆パラミロン

ミドリムシがその細胞内に産生する高分子。ブドウ糖同士が β -1,3-結合と呼ばれる様式でつながった β -1,3-グルカンのひとつで、ブドウ糖が 2000 個程度つながってできている。ちなみにセルロースもブドウ糖がつながってできた高分子であるが、ブドウ糖の結合様式は β -1,4-様式である。

◆メタボリックシンドローム

内臓脂肪型肥満に加えて高血圧や高血糖、脂質異常症が組み合わさっている状態をいい、糖尿病などの生活習慣病のきっかけとなりうる。

◆カチオン、アニオン

カチオンはプラスの電荷を持つイオンで、アニオンはマイナスの電荷を持つイオン。

◆インスリン

膵臓から分泌されるホルモンで、血糖値を低下させる作用を持つ。

◆グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)

小腸から分泌されるホルモンで、インスリン分泌を促し食欲を抑制するなど多彩な抗メタボリックシンドローム作用を示す。

◆インスリン抵抗性

十分な量のインスリンが分泌されているにもかかわらず、インスリン本来の血糖コントロール機能がうまく働いていない状態。

◆糖尿病腎症

長期間にわたって腎臓が高血糖にさらされることにより、腎臓本来のろ過機能が失われる病態。

◆胆汁酸

肝臓でコレステロールから作られるステロイド化合物。腸管内で食物脂肪を包み込んで吸収しやすくすることが主たる機能。

◆胆汁酸吸着レジン

自身が持つアニオンをアニオン性の胆汁酸と交換してこれを吸着する機能を持つ樹脂(レジン)。

本件配布先: 産総研 → 経済産業記者会、経済産業省ベンクラブ、中小企業庁ベンクラブ、資源記者クラブ、
文部科学記者会、科学記者会、筑波研究学園都市記者会

◆ミセル

多数の分子が分子間力によって集合し、形成される集合体。

◆小腸上皮細胞

小腸管腔表面を覆う細胞。栄養素の吸収など多様な働きを行う。

◆腸肝循環

胆汁酸が腸管内に分泌されたのちに、小腸末端の胆汁酸輸送体により効率的に再吸収され門脈を経て再び肝臓に戻る。

◆らせん形成能

β -1,3-結合様式のグルカンに特有の立体構造。天然のパラミロンは 3 重らせん構造をとるが、官能基を導入することで 1 重らせん構造もとりうる。

◆疎水性

水を嫌う性質、あるいは油を好む性質。

◆腸間膜脂肪

腸を固定する膜である腸間膜に蓄積される脂肪。

◆L 細胞

小腸下部や大腸などに存在する腸管内分泌細胞で、GLP-1 などのホルモンを分泌する。大型の顆粒を持つことから、large granule 細胞(L 細胞)と命名された。

◆受容体

生体内に存在し、特定の化合物や光などの刺激に応答して、細胞に反応をもたらす物質。