

整理番号	11大-12
------	--------

育成試験の名称	有効な血糖降下作用をもつ亜鉛()錯体の選別
実施機関及び担当者	大阪市立大学 大学院 理学研究科・理学部 教授 小嶋 良種
育成試験の目的	
<i>in vitro</i> で高いインスリン様活性をもつ錯体の中から、特に <i>in vivo</i> で低毒性高い血糖降下作用をもつ亜鉛()錯体を選別する。	
試験方法	
試験項目	内 容
1. <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 評価用、亜鉛()錯体の研究	<i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> で高い活性をもつ、亜鉛()錯体で構造のわかっていない錯体の構造を明らかにし、構造活性相関を解明する。
2. ラット脂肪細胞を用いた糖の取り込みの検討	ラット脂肪細胞を用いて、インスリン様作用の機構を解明するための実験を試みる。阻害剤(phosphodiesterase inhibitor = cilostamide)を加えて、FFAの遊離の抑制を調べる。時間があれば、 ³ Hグルコースを用いて直接的なグルコースの取り込みを観察する
3. KK ⁴ and / or NOD マウスによる血糖正常化作用の検討	2型糖尿病マウスである KK ⁴ マウス及び1型糖尿病マウスである NOD マウスを用いて、亜鉛()錯体の血糖正常化作用を調べる。
予 算 額	300万円
試験結果	
<p>1. <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i>で高い活性をもつ、マルトール(Mal)・亜鉛()錯体を結晶化し、その錯体の結晶構造を明らかにした。六配位八面体の <i>trans</i>-[Zn(Mal)₂-(H₂O)₂]と水をアピカル位にもつ五角錐構造、[Zn(Mal)₂-(H₂O)]の2種類の錯体を1:1でユニットセル中に存在する珍しい構造を明らかにしたが、構造活性相関については解明できていない。</p> <p>2. 今回、行った短期間の実験では、³Hグルコースを用いた、直接的なグルコースの取り込みを観察するまでには至らなかったが、cilostamide 添加により FFAの遊離が抑制されたことより、亜鉛錯体のグルコースの取り込みへの何らかの作用が考えられる。今後、より詳細な機構を検討する上で、グルコースの取り込みや、種々の酵素の阻害剤を加える系の実験の有用性が確認できた。</p> <p>3. 2型糖尿病マウスである KK⁴ マウスに、ピコリン酸、マルトール及びグリシンの亜鉛()錯体を投与したところ、顕著な血糖降下作用がみられた。1型糖尿病マウスである NOD マウスは、プロジェクト期間中に、殆ど発症せず、亜鉛()錯体の1型に対する血糖正常化作用についてのデータを得ることはできなかった。</p>	
現在の状況及び今後の展開方策	
平成12年度の独創的研究成果育成事業に採択され、実用化を目指した研究開発を展開したが、1型糖尿病マウスである NOD マウスは、殆ど発症せず2型糖尿病マウスに顕著な効果が見られた。2型糖尿病の経口糖尿病治療薬及び健康(補助)食品として、低毒性の生体物質や食品添加物を配位子とする亜鉛錯体に関する基礎及び応用研究を展開し、企業化に成功した。	