

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)

平成 27 年度終了課題 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者)	アルフレッサ ファーマ株式会社 診断薬研究開発部 主任研究員 田中 睦
研究責任者	国立大学法人金沢大学 医薬保健研究域医学系 准教授 御簾 博文
支援タイプ	ハイリスク挑戦タイプ
研究開発課題	セレノプロテインP測定用試薬の実用化-セレノプロテインPをターゲットとした2型糖尿病の予防・治療法の研究開発

1. 研究開発の目的

セレノプロテイン P (SeP) は、必須微量元素セレンを含む血漿タンパク質であり、各臓器にセレンを運搬する働きを持つ。これまでの研究から、2型糖尿病患者において血中 SeP 濃度が増加し、過剰な SeP によるインスリン抵抗性の悪化、糖尿病リスクの増加が示されている。本研究開発の最終目標は2型糖尿病治療における新規バイオマーカーとして SeP 測定試薬を実用化することである。本プロジェクトでは、SeP 測定試薬キットの開発を進めると共に、SeP 測定を臨床分野に応用し、2型糖尿病治療における臨床的有用性を明らかにする。さらに、分子メカニズムの研究から、糖尿病態における SeP の測定意義を確立する。以上の研究開発から、SeP 測定試薬の実用化を目指す。

2. 研究開発の概要

インスリン抵抗性、糖尿病との関連が示唆されているセレノプロテインP (SeP) の血中濃度測定試薬の開発、及び、臨床検体を用いて血中 SeP 濃度と糖尿病病態との関連についての検討を実施した。試薬開発においては、試作品として実用レベルの全長 SeP (FL-SeP) 測定試薬キットを作成できた。臨床面の検討では、血中 SeP 値が高値であるとインスリン抵抗性の悪化、インスリン分泌能の低下傾向が認められ、SeP が高血糖関連マーカーであることを明らかにすることができた。更に SeP 値を下げる効果を持つ薬剤としてメトホルミンを同定し、SeP 高値の2型糖尿病患者に対して、メトホルミンが有意な空腹血糖値改善効果を示すことを明らかにした。これより、SeP レベルを指標とした2型糖尿病テーラーメイド治療の基盤を確立する事が出来た。また、分子レベルでの研究では、新しい SeP 受容体 LRP1 を同定し、筋肉組織における SeP の作用に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。更に、SeP によるインスリン分泌能低下メカニズムが明らかになり、糖尿病態における SeP 測定の意義を確立することができた。

①成果

研究開発目標	成果
①SeP と糖尿病との関連を明らかにするため、糖尿病患者、境界型、健常者の F-SeP、及び、S-SeP 濃度をそれぞれ 50 例以上測定する。臓器別インスリン抵抗性およびインスリン分泌能の評価	①糖尿病患者 36 例を含む合計 67 例にグルコースクランプ実験を実施し、血中 SeP 濃度と肝インスリン抵抗性と脂肪インスリン抵抗性に正相関を見出した。検診 (n=320) の検討で血中 SeP 濃度と HOMA-β の有意な負の相関関係

<p>値と SeP 値の相関性を解析する。さらに臨床的意義を明らかにするため、ビッグアナイド系薬剤を含めた各種糖尿病治療薬による SeP 濃度変化を追跡する。</p> <p>②汎用自動分析装置対応の全長 F-SeP、N 末端フラグメント S-SeP 分別測定キットの開発、及び、本測定試薬を臨床検討用として 1500 テスト分以上調製する。</p> <p>③SeP 測定試薬に用いる SeP 標準品の製剤化。</p> <p>④SeP と糖尿病態の関連性・分子メカニズムを明らかにする。</p> <p>⑤N 末端フラグメント S-SeP 特異的な測定系を構築する。</p> <p>⑥SeP 測定試薬の市場調査。</p>	<p>を確認し、SeP が高血糖関連マーカーであることを明らかにした。</p> <p>メトホルミンと DPP 阻害薬の投与割付検討（糖尿病患者 n=79）から、血中 SeP 高値の症例でメトホルミン投与群で DPP 阻害薬投与群より有意な空腹血糖値改善効果を確認した。これより、糖尿病の薬剤治療において血中 SeP 高値例では、メトホルミンの先行投与が効果的であるというバイオマーカーに基づいた 2 型糖尿病テーラーメイド医療の基盤を確立した。</p> <p>②N 末端フラグメント S-SeP 分別測定は、全長 F-SeP と S-SeP の測定値の整合性を本測定系で合わせるのが難しいため、本計画中の開発を断念したが、全長 F-SeP を測定する FL-SeP 測定試薬は、製剤化に向けた処方を確立した。FL-SeP 測定試薬については、臨床検討用として予定していた目標の 1500 テスト分以上調製した。</p> <p>③凍結乾燥品として製剤化に向けた処方を確立した。主原材料である分子生物学的に大量生産が困難な SeP に関しては、分効率良い精製方法を確立し、安定供給の可能性を見出した。</p> <p>④骨格筋組織における SeP 受容体として、新たに LRP1 を同定し、運動不応性に関与することを明らかにした。糖尿病態で増加した SeP が、膵β細胞に小胞体ストレスを誘導し、インスリン分泌能を低下させ、長期間ではアポトーシスを誘導することが明らかとなった。</p> <p>⑤S-SeP 特異的抗体の作成を試みたが、ハイブリドーマの樹立が出来ず、そのため測定系の本研究開発期間中の開発は断念した。</p> <p>⑥関連学会等での研究動向、市場調査を実施すると共に、研究成果発表を随時実施し、SeP 研究の認知度を高めてきた。本研究成果において、新規性を確認し、その成果については特許出願した。</p>
--	---

②今後の展開

本課題において細胞レベルでの SeP によるインスリン抵抗性の惹起、インスリン分泌能の低下が確

認できた。2型糖尿病患者における臨床検討では、血中 SeP 濃度がメトホルミンの血糖値改善効果の予知マーカーとなることが明らかとなった。SeP 測定試薬については、製品化へ向けた製剤化の目処が立った。今後は、SeP 測定試薬の市場性の向上を図るべく、引続き各機関と連携しながら SeP をターゲットとした2型糖尿病の予防・治療法の研究開発を継続し、SeP 測定試薬の製品化を目指していきたい。

3. 総合所見

本課題研究で、従来、簡便な測定法がなかった SeP の汎用自動分析装置対応の測定試薬を開発し、それに必要な SeP 標準品の安定供給と製剤化を達成し、当初目標の臨床検討用の測定試薬 1500 個の製造を完了した。

また、糖尿病患者の臨床検体を用いた試験で、例数は少ないものの血中 SeP 濃度と肝インスリン抵抗性と脂肪インスリン抵抗性と正相関すること等を見いだした。また、分子レベルでは、糖尿病態で増加した SeP のインスリン分泌能低下メカニズムを明らかにし、SeP が2型糖尿病に関与し、高血糖関連マーカーになりうる可能性を示した。

今後、開発した SeP 測定試薬の長期安定試験等の検討課題は残るが、それを用いた実用化に向けた臨床研究の結果に期待が持たれる。

※記載の情報は平成28年1月時点の情報です。