

## 糖尿病治療薬の作用標的タンパク質を発見 ～新薬の開発加速に糸口～

名古屋大学大学院理学研究科(研究科長:松本 邦弘)脳神経回路研究ユニットのユ・ヨンジェ特任准教授らの日米韓国際共同研究グループは、この度、2型糖尿病<sup>(注1)</sup>の治療薬が作用する新たな標的分子を発見しました。

この2型糖尿病は、糖尿病の約9割を占めており、代表的な生活習慣病のひとつでもあります。2型糖尿病の治療薬としては、メトホルミン<sup>(注2)</sup>という経口薬が、世界で最も多く処方されています。ユ特任准教授らは、メトホルミンを代表的な実験動物である線虫とショウジョウバエに与え、その影響を調べた結果、栄養の取り込みや分解といった細胞内の物質移動と代謝に関わるエンドソーム<sup>(注3)</sup>とよばれる細胞内の袋状器官にある、Na/H 交換輸送体というタンパク質に、このメトホルミンが作用して、エンドソームの細胞内輸送が阻害されることを突き止めました。

線虫とショウジョウバエは、進化の上で遠く離れた動物種であるにもかかわらず、共通の作用メカニズムが見出されたことから、このメカニズムが、ヒトを含む動物全体にも共通である可能性が高いと考えられます。従って、今回の成果から、「2型糖尿病の原因のひとつに、エンドソームによる物質輸送や、それに伴う物質代謝の不全があり、メトホルミンは Na/H 交換輸送体に作用して、エンドソーム輸送を調整することで治療効果を発揮する」という新メカニズムが提唱されました。

線虫とショウジョウバエは、大規模かつ迅速な薬理検査法が確立されており、今後、Na/H 交換輸送体を創薬ターゲットとした糖尿病治療薬の新規開発を加速することが期待できます。

この研究成果は、平成 28 年 8 月 26 日付米国科学雑誌 *The Journal of Biological Chemistry* に掲載されました。

### 【ポイント】

- 2型糖尿病の代表的治療薬メトホルミンの新規作用標的候補分子として、細胞内エンドソーム膜に存在する Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換輸送体(NHE)<sup>(注4)</sup>を、線虫 *C. elegans* とキイロショウジョウバエで発見。
- 「2型糖尿病の細胞レベルの根本原因のひとつに、エンドソーム輸送や、それにもなう物質代謝の不全があり、メトホルミンはそれらを調節して治療効果を発揮する」という新仮説を提唱。今後、エンドソーム輸送やエンドソーム NHE を標的とした糖尿病研究の進展や、新規糖尿病治療薬の開発が期待される。
- 今回の発見につながった線虫やショウジョウバエは、大規模かつ迅速に薬理検査や分子メカニズム解明が進められるため、新薬開発の加速に期待。

## 【研究背景】

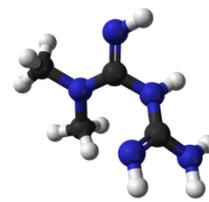
糖尿病は、現在世界で4億2千万人以上にもものぼる患者がいますが、その約90%は、代表的な生活習慣病のひとつでもある2型糖尿病です。2型糖尿病の治療薬の中でも、世界で最もよく処方されている経口投与薬メトホルミン（図1）は、筋肉や脂肪組織への糖（グルコース）の取り込みを増加させつつ、肝臓での糖新生を減少させることで、血糖値を下げ症状を改善させます。メトホルミンが影響する生体内分子は、これまでもいくつか報告がありますが、他にも未知の重要な作用標的分子があると考えられており、特に、メトホルミンが直接結合する分子はまだ発見されていませんでした。

今回、ユ・ヨンジェ特任准教授（理学研究科脳神経回路研究ユニット）を中心とする日米韓の国際研究チームは、線虫 *C. elegans*（シー・エレガンス；図2）を用いて、そのような直接標的分子の新たな候補として、細胞内エンドソーム膜に存在する  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換輸送体(NHE；図3)を発見しました。さらに、メトホルミンの新規作用メカニズムとして、「NHE が担うエンドソームの細胞内輸送と、それが関わる細胞内代謝の調整」を提唱しました。

## 【研究成果】

線虫 *C. elegans* は、代謝（生体内のさまざまな化学反応）や生殖、加齢などの我々にも身近な一般的生物学現象の研究や、ヒト疾患の分子メカニズムを理解するために用いられています。研究チームはまず、メトホルミンが、飢餓状態における線虫の生存期間を短くすることを見出しました（図4左、黒線）。この現象について、遺伝子に突然変異を引き起こしたさまざまな線虫個体において調べたところ（巻末参考資料）、エンドソーム  $\text{Na}^+/\text{H}^+$

図1. 2型糖尿病治療薬Metformin(メトホルミン)



分子構造

(認可)

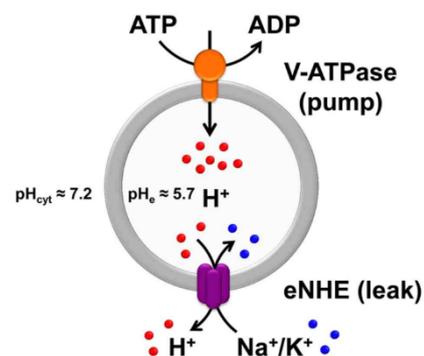
- Discovered in 1922 and approved and in use from 1950s.
- WHO's List of Essential Medicines (=the most important drugs).

図2. 線虫 *C. elegans*: 遺伝学のモデル動物



- Generation time: 3.5 days
- Brood size: 300 (1 mother → 300 babies)
- Survives > 40 years at -80°C
- 100 adults or 10<sup>5</sup> larvae fit on a 6 cm plate
- Self-fertile hermaphrodite (雌雄同体で、自家受精する)
- 302 identifiable neurons (among 976 cells)
- 105 MB simple genome (3,000 MB in human)
- Yet plenty of genes (> 20,000 genes)

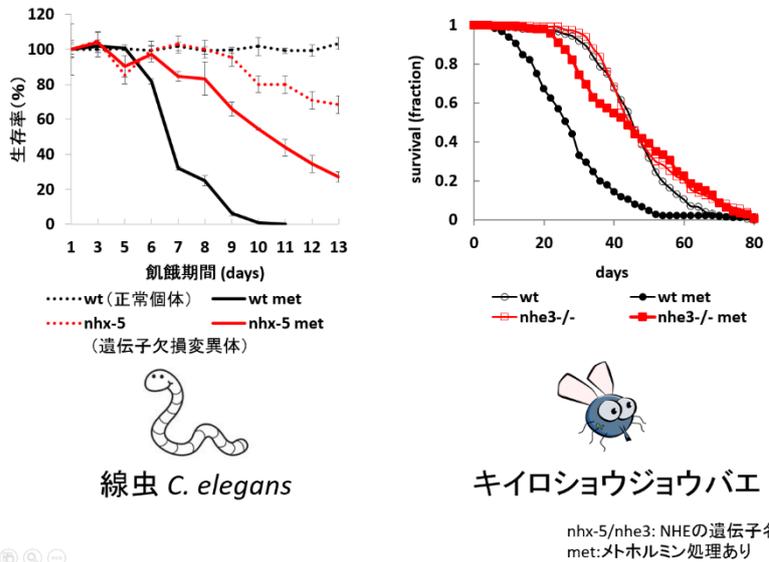
図3. Endosomal  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  Exchanger (エンドソーム  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換輸送体; NHE)



交換輸送体(NHE)タンパク質(nhx-5)を持たない変異体では、メトホルミンがほとんど影響しなくなると分かりました(図4左、赤線)。すなわち、エンドソーム NHE は、メトホルミンの作用を受ける新規の標的分子であり、飢餓条件下での線虫の生存に関与していることが示されました。

さらに、メトホルミンによる生存期間の短縮と、エンドソーム NHE (nhe3)の変異によるその効果の減少は、キイロショウジョウバエでも見られました(図4右)。線形動物である線虫と昆虫であるショウジョウバエは、進化上、はるかに離れているにも関わらず、共通のメカニズムが見られたということから、エンドソーム NHE は、ヒトを含む動物全体で共通のメトホルミン作用標的である可能性が高いと考えられました。

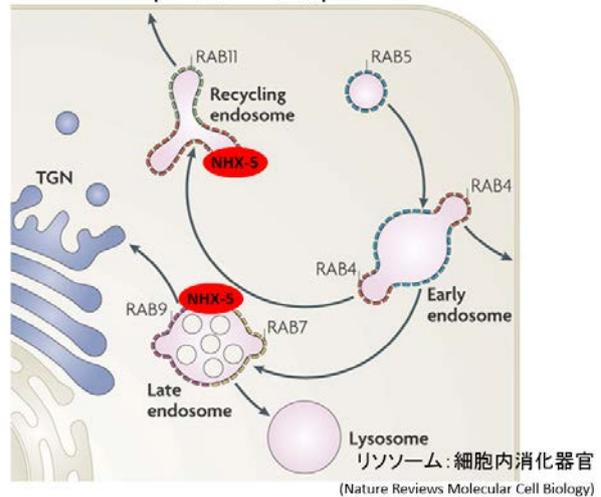
図4. メトホルミンによる生存期間短縮効果が、エンドソームNHEの欠損により消失



【成果の意義と将来展望】(表1)

本研究では、主要な2型糖尿病治療薬であるメトホルミンの新規標的分子として、エンドソーム膜にある Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換輸送体(NHE)を同定しました。エンドソームとその細胞内輸送経路は、脂肪や炭水化物、コレステロール、タンパク質といったさまざまな物質を、細胞の内と外や、細胞内小器官の間で輸送する物質循環システムの役割を担っています(図5)。エンドソームの輸送は、エンドソーム内の pH に依存するため、それを制御する NHE は、結果として細胞内のさまざまな物質の輸送速度や、代謝速度を微調整します。したがって本研究成果から、メトホルミンはエンドソーム NHE (図5 ; NHX-5) の機能に影響して、細胞内の物質移動や代謝を調整するという新作用メカニズムが示唆されました。

図5. Endosomal Pathway (エンドソーム経路)



本研究は世界で初めて、糖尿病およびメトホルミンの作用と、エンドソーム物質循環システムを結びつけました。この発見は、メトホルミン作用のさらなる理解と、2型糖尿病治療薬の改良につながると期待されます。

また、今回の発見されたメカニズムは、ヒトを含む動物全体で広く共通であると考

えられます。今回の研究に用いられた線虫やショウジョウバエでは、大規模かつ迅速な薬理検査や分子メカニズムの解明手法を進められる手法が確立しているため、今後これらの動物を用いて、エンドソーム NHE を創薬標的とした2型糖尿病治療薬の新規開発も加速されると期待されます。

さらに、今後は糖尿病だけでなく、脳機能障害の治療や解明に結びつく可能性も考えられます。ヒトのエンドソーム NHE 遺伝子(遺伝子名 SLC9A6)の突然変異は、エンジェルマン様症候群と呼ばれる知的障害を引き起こす原因として知られていますが、今後、エンドソーム NHE が関わる代謝や細胞内輸送の絶妙な制御が、脳機能とどう結びつくかを解き明かす糸口となる可能性もあります。

## 表1. 研究成果の意義と結論

1. 本研究は、メトホルミンの作用標的候補を遺伝子検査によって同定した初の成功例。結果として、細胞内輸送を微調整するエンドソームNa<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交換輸送体 (NHE)を発見。
2. 「メトホルミンはエンドソームNHEに作用して、(代謝や信号伝達のための)細胞内物質移動の速度を調整する」という、新作用メカニズムを示唆
3. 本研究は、エンドソーム物質循環システムを、メトホルミンの作用および糖尿病に初めて結びつけた。
4. 本成果は、メトホルミン作用のさらなる理解と、より良い2型糖尿病治療薬の開発につながると期待。
5. 当該NHE遺伝子に突然変異をもつヒトは、神経疾患を発症することで知られており、本遺伝子が脳機能にも重要と示唆。

### 【用語説明】

#### ● (注1) 2型糖尿病:

血糖値が慢性的に高くなる糖尿病の1種で、糖尿病患者全体の約90%を占める。生活習慣病の代表的な1つ。すい臓から分泌されて血糖値を下げるホルモンである、インスリンの体への作用が弱まるインスリン抵抗性や、インスリン分泌低下を示すのが特徴。

#### ● (注2) メトホルミン (図1):

2型糖尿病治療における第一選択薬として、世界中で広く処方されている。筋肉や脂肪組織への糖取り込みを増加させつつ、肝臓での糖新生(糖質以外の物質からグルコースを生産する過程)を減少させることで、血糖値を下げ症状を改善させる。

#### ● (注3) エンドソーム (図5):

細胞が自分自身の細胞膜ごと細胞外の物質を取り込んで出来る、真核細胞内の膜で包まれた袋状構造(小胞)の一種。細胞内外や細胞内小器官の間で物質輸送を行う、細胞内の物質循環システムの一部。

#### ● (注4) Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換輸送体(NHE; 図3):

生体膜を貫通し、膜を通して物質を輸送する輸送体タンパク質の1種。あらゆる細胞に存在しており、ナトリウムイオンと水素イオンを逆向きに交換輸送することで、pH や Na<sup>+</sup>濃度の調節に寄与する。

### 【論文情報】

掲載雑誌: The Journal of Biological Chemistry, 291(35):18591-9

著者: Kim J, Lee HY, Ahn J, Hyun M, Lee I, Min KJ, You YJ (2016) NHX-5, an Endosomal Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchanger, Is Associated with Metformin Action.

DOI: 10.1074/jbc.C116.744037

### 【参考資料】 実験概要

Found a condition where metformin killed the wild type model animal *C. elegans*



Introduced random mutations to the animals



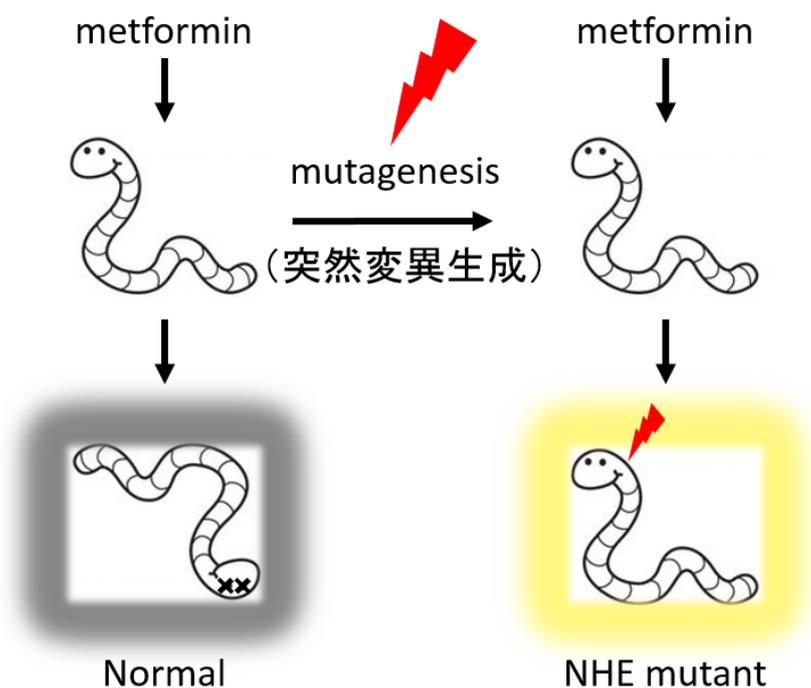
Treated the mutants with metformin and isolated a mutant resistant to metformin



The mutant lacks the protein that metformin acts on



Identified the gene as an endosomal Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger



In *C. elegans*

NHE: Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger  
(交換輸送体)