

Biochemical Seminar

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/20647

『学会開催報告』

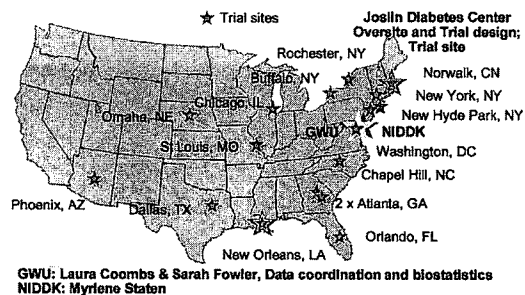
生化学特別セミナー
Biochemical Seminar金沢大学医薬保健研究域医学系 血管分子生物学
(生化学第二)

山本 博, 山本 靖彦

平成21年12月14日(月)午後4時より約1時間にわたり生化学特別セミナーを医薬保健研究域医学系第四講義室にて行った。今回の講演の演者として、アメリカ合衆国マサチューセッツ州ボストンにあるハーバード大学医学部ジョスリン糖尿病センター分子細胞生理部門長を務めるSteven E Shoelson教授をお招きした。Shoelson教授はこれまでにインスリンの細胞内シグナル伝達機構の仕組みを分子構造学的アプローチを使って解明するとともに、肥満におけるインスリン抵抗性の発症機構及び2型糖尿病の発症に炎症が関わるということを一いち早く実験的に証明し、抗炎症薬治療がインスリン抵抗性を改善するという新概念を提唱してきたこの分野の第一人者でもある。今回のセミナーのタイトルは「Obesity-induced Inflammation: Potential Pathogenic Mediator and Pharmacologic Target in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease」であり、糖尿病を専門とする研究者をはじめ、免疫学、生化学、分子生物学者に至る幅広い領域の研究者、および大学院博士課程及び修士課程学生、医学類学生と多数の参加者があった。

現在、Shoelson教授は米国国立衛生研究所(NIH)からサポートを受けてTargeting inflammation with Salsalate (TINSAL) in type 2 diabetes (T2D) (2型糖尿病スタディー、下図参照

NIH / NIDDK-Sponsored Trial: TINSAL-T2D
Targeting Inflammation with Salsalate in Type 2 Diabetes
PI: Steven Shoelson, co-PIs: Allison Goldfine & Vivian Fonseca

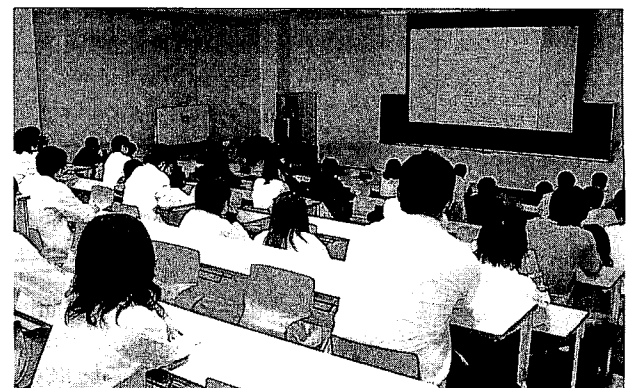


<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00392678>), TINSAL-Impaired glucose tolerance (IGT) (耐糖能異常スタディー), TINSAL-Cardiovascular diseases (CVD) (心血管病スタディー)など全米臨床前向き研究試験を責任者として大々的に展開している。具体的には非ステロイド系消炎鎮痛剤(NSAIDs)の代表であるサリチル酸誘導体を使った臨床研究である。本セミナーのまず冒頭にサリチル酸と考えられる薬効成分の記載がBC5-4世紀頃ヒポクラテスの書物に登場すること、1838年にフランスの薬剤師Henri Lerouxとイタリアの科学者Raffaele Piriaが解熱成分を分離してサリシン(サリチル酸の配糖体)と命名し、その後Piriaはサリシンを分解して新物質を発見しサリチル酸と命名した歴史を紹介された。その後、酸性を弱めサリチル酸をアセチル化することで副作用が少なく胃を通過できるようにしたものがアセチルサリチル酸である。アセチルサリチル酸は世界で初めて人工合成された医薬品でもあり、1899年にバイ



エル社によって「アスピリン」の商標が登録された。このアスピリンを使って1900年代初頭に糖尿病患者の血糖尿糖が改善したという症例報告がLancet誌、Br Med J誌にされたが、それ以降、臨床的に糖尿病の治療にサリチル酸を用いること自体注目されてこなかった。現在Shoelson教授は、サリチル酸の二量体のプロドラッグで副作用のより少ないサルサレートを用いて、炎症の軽減が直接インスリン抵抗性、血糖値に影響を与えるかどうかを前述の臨床研究試験で検討している。実際の研究結果の一部を紹介し、一日3~4.5gのサルサレート経口投与により2型糖尿病患者において10~20%の空腹時血糖の有意な低下、インスリン感受性の亢進、血中アディポネクチンの35~45%の増加が得られたことを示された。尚、体重は観察期間において有意な減少を認めなかった。2009年米国医師会誌「JAMA」にメトホルミン、インスリンともに血糖値は降下させたが、心疾患の危険因子に効果を示さず炎症を軽減しなかったという報告がなされた。よって今後は従来の血糖降下療法に加え抗炎症薬サルサレートを併用することで心疾患の予防にも役立つ可能性を述べられた。実験的には既にLow density lipoprotein (LDL)受容体ノックアウトマウスを使った動脈硬化マウスモデルにサリチル酸を2~3g/日で経口投与することで粥状硬化病変を有意に抑制できたこと、粥腫への炎症細胞浸潤が軽減する結果を示された。また、サリチル酸は炎症に重要な核内転写因子NF- κ Bの活性を抑制することをマウスを用いた実験、ヒトにおけるTINSALスタディーでも実証できたことを示された。最後に、2009年9月号のNat Med誌で報告された抗炎症性のリンパ球である制御性T細胞(Regulatory T cell, Treg)の脂肪細胞、肥満における役割について述べられた。元来、内臓脂肪組織には他の臓器に比べてTreg細胞数がCD4+細胞中の40%近く存在し非常に多いこと、肥満になるとその数が減少することを示された。今後の脂肪組織の炎症と免疫細胞との役割の解明が肥満やインスリン抵抗性、2型糖尿病の病態解明に繋がるものと期待される。今後も引き続き金沢大学医薬保健研究域医学系とハーバード大学医学部ジョスリン糖尿病センターとの人的交流も含めた共同研究の推進にご尽力戴けることを確認した。

最後になりますが、今回の生化学セミナー開催に際し十全医学会のご後援に感謝申し上げます。



(文責 医学系血管分子生物学 山本靖彦)