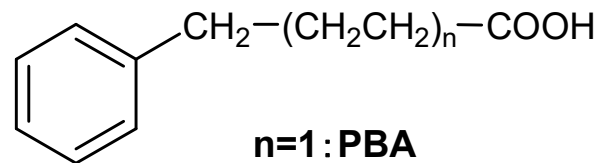


Sodium 4-phenylbutyrateは 糖化抑制作用を持つ

福岡大学 薬学部 薬学専攻
助教 小野 和彦

2019年5月21日

今回、自然発症2型糖尿病モデルマウス (KKマウス) に対し、phenylbutyrate (PBA) を投与したところ、血糖値と血中HbA1c値とに乖離が認められ、PBAの抗糖化作用の可能性が考えられた。そこで、試験管内実験にて、PBAの糖化抑制作用を確認した。



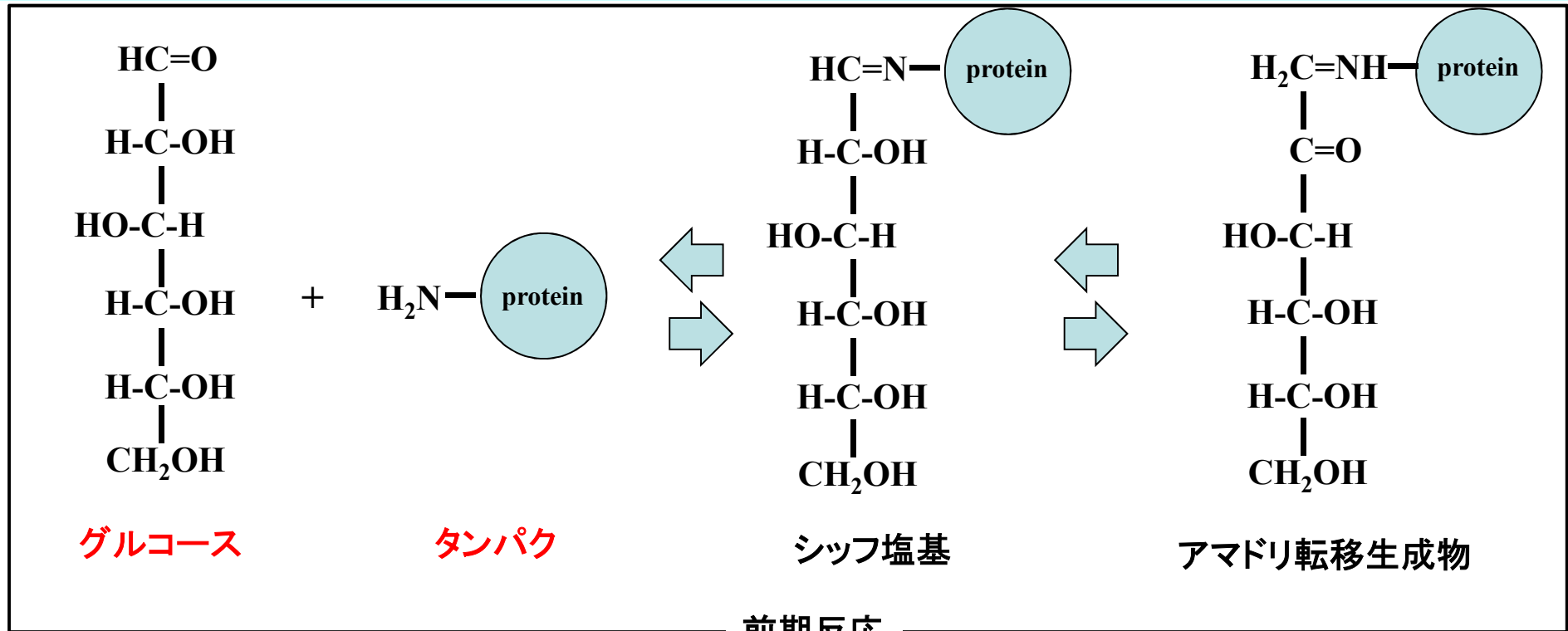
- ・ **PBAそのもの** に糖化抑制作用がある。
 - ・ 終末糖化産物の生成又は蓄積に由来する疾患群 (アテローム性動脈硬化症、高脂血症、心血管疾患、脳血管障害、慢性腎不全、神経変性疾患、白内障やサルコペニアなど) に対し、予防・治療効果が期待できる。
- また、皮膚の老化抑制作用は美容効果を有するサプリメントや化粧品としての応用が期待できる。

老化現象や生活習慣病などの発症・病期の進行およびそれらの合併症の発症には、体内糖化物質の産生・蓄積が誘因と考えられている。

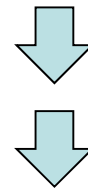
つまり、これらの現象や疾患の治療および発症前治療薬として安全に使用される糖化抑制物質の探索・同定が強く望まれている。

これまでに、PBAそのものに糖化抑制作用があるという報告はない。

糖化とは？



前期反応



後期反応 (酸化、脱水、縮合)

後期生成物

Advanced glycation endproducts (AGEs: 終末糖化産物)

蛍光、褐色変化、架橋形成、AGE受容体による認識

PBAは尿素サイクル異常症における医療用医薬品であり、その他各種ガン、嚢胞性繊維症、地中海貧血などへの臨床応用研究がされている。PBAには、アンモニアスカベンジャー作用、化学シャペロンとしての作用、炎症反応に関わるNF- κ Bに対する作用、小胞体ストレス抑制作用、酸化ストレス抑制作用など様々な報告がある。

これまでに我々は、PBAがパーキンソン病をはじめとする神経変性疾患に有用であること。さらに、dextran sulfate sodium (DSS) 誘発性炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease: IBD) 病態研究モデルマウスに対して、腸管内でのサイトカインの産生抑制とIBD発症抑制作用を有することを報告した。

さらに、PBAが糖尿病に対しても有用であるとの報告があることから、自然発生的な2型糖尿病モデルマウス (KKマウス) を用いて、プレリミナルな in vivo試験を行った。

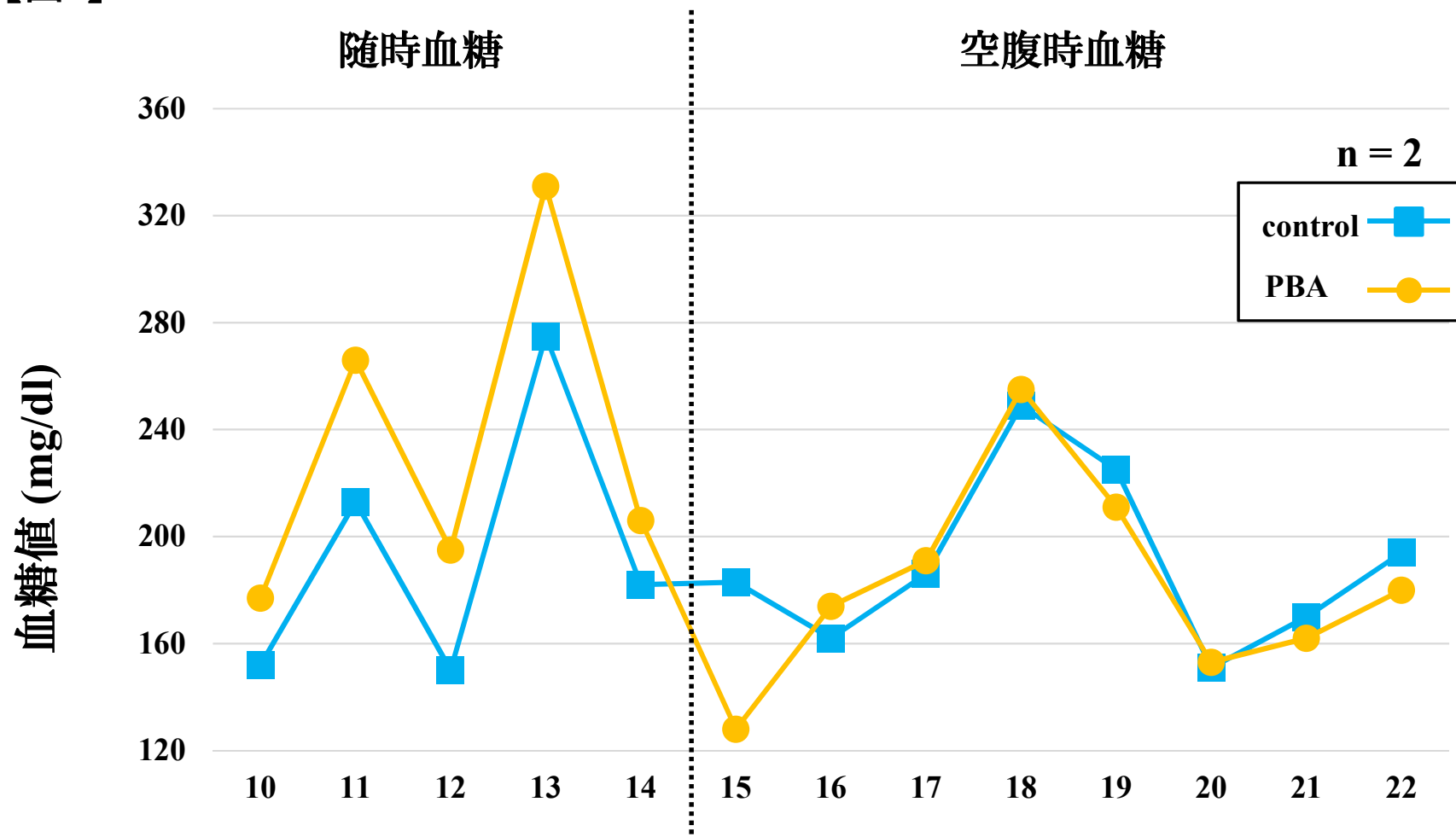
in vivoプレ試験

【材料および方法】

- ・使用動物: KK/Ta Jclマウス、♂、10週齢
- ・投与量・投与方法: sodium 4-phenylbutyrate (PBA) を5 mg/200 μ L in dH₂O/1回、20 mg/200 μ L in dH₂O/1回、
1日1回連日経口投与 (マウス用経口ゾンデを使用)、コントロールとして溶媒の水を200 μ L投与
- ・実験期間: 生後10週齢に開始し、22週齢まで
- ・検査項目: 血糖値 (グルテストセンサー)、総コレステロール値 (T-cho) およびトリグリセリド (TG) (富士ドライケム)、HbA1c (DCA Vantage)
- ・試薬・器具類: PBA、グルテストセンサーチップ、T-choおよびTG用チップ、経口用ゾンデ、DCA Vantage HbA1cカートリッジ
- ・血糖値(FBS)、T-cho、TGを測定した。また、実験終了時にHbA1cを測定した。

既存薬の用途でヒトに
投与されるレベルの量

【図1】



実験期間中、随時および空腹時の血糖値に差は認められなかった。

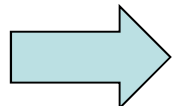
HbA1c (実験終了時)

Control : 5.7% (6.1%, 5.3%)

PBA : 4.6% (4.7%, 4.4%)

結果のまとめ

- controlに比べPBA投与群の随時および空腹時の血糖値に差は認められなかった。
- controlに比べPBA投与群のHbA1c値が低値であった。



PBAが抗糖化作用を有する可能性が考えられた。

in vitro試験

無細胞および非酵素的抗糖化アッセイ系を用いて、PBAの抗糖化作用について検討を行った。

結果

PBAそのものに糖化抑制作用がある。

従来の技術で、PBAの小胞体 (ER) ストレス低減による肥満および糖尿病治療の可能性について報告があるが、PBAそのものが糖化抑制作用を有しており、**糖化抑制剤としての可能性**についての報告はない。

上記内容の文献： **特表2008-513465**

「肥満及び糖尿病の治療におけるERストレス低減」

ERストレスを軽減するメカニズムの薬剤により肥満、インスリン抵抗性、高血糖症、及び2型糖尿病を治療又は予防する方法を権利請求。
代表的薬剤としてPBAが記載。

同じ出願人(米国)の関連特許： **特表2009-530398**

「高コレステロール血症及びアテローム性動脈硬化症を治療するための方法及び組成物」

メカニズムを冠さずに、PBAが表題の疾患や脳卒中、脂質代謝異常に効くことが記載。

PBAの有用性(アピールポイント)

- ・ **PBAそのもの**に糖化抑制作用がある。
- ・ 既に日本では**ブフェニール**という商品名で**尿素サイクル異常症の治療薬**として**使用されており**、**重大な副作用の出現頻度が低いこと**などから、**臨床応用が早期に実現できる可能性が高い**。さらに、**現在までに糖化抑制作用を有する既存治療薬の報告は無い**。
- ・ **合併症を含めた、糖化産物の体内産生や蓄積などを起因とする諸疾患の予防・治療に幅広く使用できる可能性がある**。

例： 老化現象の進行抑制、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、脳血管障害、慢性腎不全、神経変性疾患、白内障やサルコペニアなど。

本学案件の技術移転活動では、本学産学官連携センター及び外部委託をしている関西TLOの活用も検討していることから、PBAの終末糖化産物の生成又は蓄積に由来する疾患群への応用について、製薬企業等との共同研究の実施を打診したい。(イノベーションジャパン、DSANJ Bio Conferense等への出展を検討中。)

- **triButyrate®** **triple crown america, inc.**
- **Fyrklövern Scandinavia AB**

Fyrklövern Scandinavia AB may provide triButyrate® in tablets or powder form, to sponsors of clinical investigations, which are the subject of an Investigational New Drug application (IND).

- **低分子化合物の創薬に興味を示す製薬企業など**

終末糖化産物生成抑制剤及び医薬組成物

発明者：中島 学、小野 和彦
(福岡大学薬学部)

出願人：学校法人 福岡大学

出願番号：2018-111391 (出願日：2018年6月11日)

お問い合わせ先

福岡大学 研究推進部 産学官連携センター
担当コーディネーター
芳賀 慶一郎

TEL 092-871 - 6631 (内線2809)

FAX 092-866 - 2308

e-mail sanchi@adm.fukuoka-u.ac.jp