

インスリンのアミロイド形成および毒性多型を明らかに

【概要】

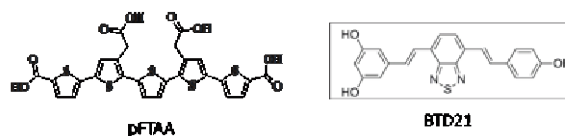
糖尿病治療で用いられるインスリンは、高温・酸性条件下でアミロイドとよばれる、アルツハイマー病などの様々な疾患の原因とされる凝集体を形成することが知られています。今回、蛍光プローブを用いて、糖尿病の治療に用いられるインスリン製剤が、高温条件下で2種の構造および細胞毒性が異なるアミロイドを形成し、それが試験管内のみならず、ヒトの体内でも形成し得ることを見出しました。本研究により、体内に形成する、インスリンボールとよばれる皮下腫瘍が身体に与える影響についても明らかになると期待できます。

本研究成果に関する論文は、英国王立化学会(RSC)の学術雑誌「RSC Advances」に掲載され、2020年10月13日(日本時間)に on line で発表されました。

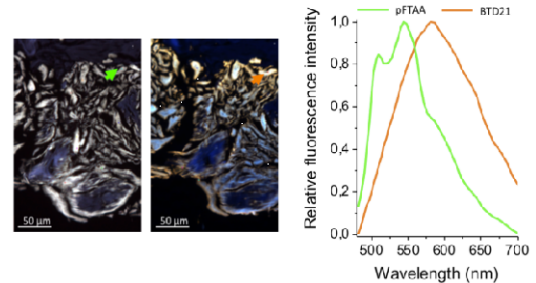
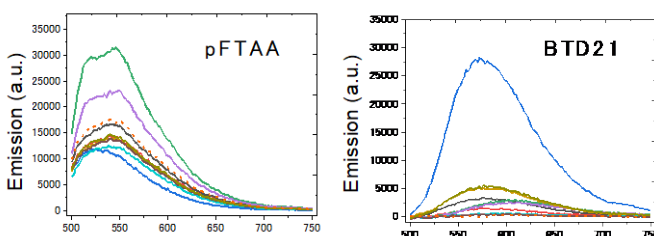
【詳細】

糖尿病治療に用いられるペプチドホルモンの1種であるインスリンは高温・酸性条件下でアミロイド凝集を形成することが知られています。アミロイド凝集はアルツハイマー病など、様々な病気の原因になると考えられています。これまでに共同研究グループは糖尿病治療患者のインスリン製剤注射部位にインスリン由来の皮下腫瘍(インスリンボール)が形成されることを見出してきました。インスリンボールにはアミロイド凝集が含まれることが分かっていたのですが、その凝集構造の詳細は不明でした。

アミロイド凝集の形成は、一般的に蛍光プローブ Thioflavin T (ThT)によって評価されますが、アミロイド構造には多様性が有り、ThT では評価できない例もあります。そこで、本研究では、9種のインスリン製剤を60℃で加熱し、ThTと異なるアミロイド結合性を示す新規蛍光プローブ LCO(Luminescent Conjugated Oligothiophene)等を用いて、インスリンアミロイド凝集の評価を行ったところ、構造と細胞毒性が異なる2種のアミロイド凝集の形成が示唆されました。また、インスリンボール内でも、同様に2種のアミロイド凝集が観察されました。本研究により、体内に形成する、インスリンボールとよばれる皮下腫瘍が身体に与える影響についても明らかになると期待できます。



蛍光プローブ



図：蛍光プローブによるインスリンのアミロイド形成評価

【研究体制と支援について】

本研究は、愛媛大学理学部を中心に、東京医科大学茨城医療センター、佐々木研究所附属杏雲堂病院、ノルウェー科学技術大学(ノルウェー)、リンショーピン大学(スウェーデン)との国際共同研究として行われました。

また、研究の実施にあたっては、日本学術振興会(JSPS)科学研究費助成事業、愛媛大学リサーチユニット「先端ナノ・バイオ分析研究ユニット」、Swedish Research Council の支援を受けました。

【論文タイトルと著者】

掲載誌: RSC Advances

DOI: 10.1039/d0ra07742a

題名: Insulin Amyloid Polymorphs: Implications for Iatrogenic Cytotoxicity

著者: Keisuke Yuzu, Mikael Lindgren, Sofie Nyström, Jun Zhang, Wakako Mori, Risako Kunitomi, Terumasa Nagase, Keiichi Iwaya, Per Hammarström and Tamotsu Zako

責任著者: 座古保(愛媛大学)

【本件に関する問い合わせ先】

愛媛大学理学部化学コース

教授 座古保(ざこ たもつ)

Mail: zako.tamotsu.us@ehime-u.ac.jp