

抗生物質によるインスリンアミロイドの分解および毒性発現

【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凝集体を形成することが知られています。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アミロイド凝集が含まれる皮下腫瘍(インスリンボール)が形成される場合があります、治療過程での皮膚合併症として問題視されています。

今回、インスリンのアミロイド凝集が、抗生物質の1種であるミノサイクリンによって分解され、一時的に高毒性分解物を生じる事を見出しました。本研究により、体内に存在するインスリンボールの毒性発現メカニズムについても明らかになることが期待されます。

本研究成果に関する論文は、Scientific Reports 誌に掲載され、2021年3月25日(日本時間)にonline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のアミロイド凝集が含まれる皮下腫瘍(インスリンボール)が形成される場合があることを見出してきました。インスリンボールの悪影響として、周辺組織への細胞毒性による壊死の症例が報告されており、糖尿病治療過程での皮膚合併症として注目されています。興味深い事に、毒性インスリンボールを持った患者はミノサイクリン抗生物質の投与歴があり、これまでに我々はインスリンボールの毒性発現とミノサイクリンとの関係の可能性を見出してきました。しかしながら、インスリンアミロイド凝集に対するミノサイクリンの直接的な影響は不明でした。

本研究では、ミノサイクリンと反応させたヒトインスリンおよびインスリン製剤のアミロイド凝集に関して、構造・細胞毒性の評価を行ったところ、ミノサイクリンによってインスリンアミロイド凝集は分解され、一時的に高毒性分解物が生じる事が示唆されました。本研究により、体内に存在するインスリンボールの毒性発現メカニズムについても明らかになると期待できます。

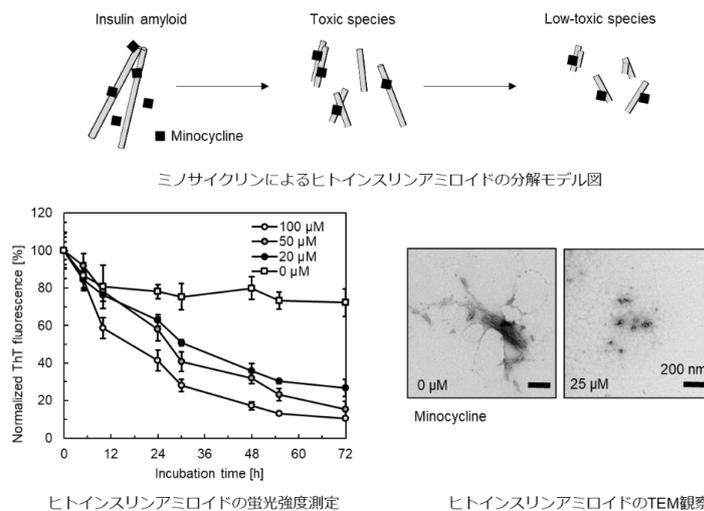


図:ミノサイクリンによるヒトインスリンアミロイドの分解

【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、日本電子株式会社、ノルウェー科学技術大学(ノルウェー)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」の支援を受けました。

【論文タイトルと著者】

掲載誌: Scientific Reports

DOI: 10.1038/s41598-021-86001-y

題名: Degradation of Insulin Amyloid by Antibiotic Minocycline and Formation of Toxic Intermediates

著者: Wakako Mori, Keisuke Yuzu, Nadine Lobsiger, Hideo Nishioka, Hisako Sato, Terumasa Nagase, Keiichi Iwaya, Mikael Lindgren 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)

TEL: 089-927-9577(コース事務)

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