

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590653

研究課題名(和文) GPR39作動性のPdx-1発現により膵細胞を保護する抗糖尿病亜鉛医薬品の開発

研究課題名(英文) Development of anti-diabetic zinc medicine protecting the pancreatic B cells through the GPR39-stimulating Pdx-1 expression

研究代表者

安井 裕之 (Yasui, Hiroyuki)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：20278443

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：申請者は、新規の糖尿病薬を目指して多くの亜鉛錯体を合成し、培養細胞および実験動物による評価系に基づいた開発を行っている。一部の亜鉛錯体が、転写因子であるPdx-1の遺伝子発現を上昇させ、Pdx-1のリン酸化・活性化を促進し、インスリンの発現および分泌作用を示すことを培養細胞系から見出した。現状で有望な亜鉛錯体であるZn(opt)2およびZn(ac)2は、1型糖尿病モデルにおいて膵臓より肝臓における転写因子Foxo-1を活性化すること、および2型糖尿病モデルにおいて膵臓と肝臓の両臓器に作用することが示唆された。今後、標的臓器とターゲット分子、それらの治療効果への寄与をより明確にする必要がある。

研究成果の概要(英文)：Zinc is one of the essential trace elements playing an important role in our life. From the recent studies of molecular biology, the zinc-homeostasis in the animal body has been found to be properly controlled by 22 kinds of zinc transporters. Concerning the Japanese aging of the population, lifestyle-related diseases as metabolic-syndromes mainly derived from obesity and type-2 diabetes are more urgent issues. From these backgrounds, we have investigated the anti-diabetic action and effects of zinc closely related with insulin homeostasis and activity, and succeeded the development of several orally-active zinc complexes. In this study, first we focused to cure both the type 1 and type 2 diabetes on the basis of activating transcription factor, Pdx-1, expressed in the pancreas. Secondly, we indicated the new positive results for both the biochemical and morphological analyses of dramatically improved pancreas and liver in zinc complex-treated type-2 diabetic KK-Ay mice.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：膵細胞保護作用 GPR39 Pdx-1 亜鉛医薬品 インスリン

1. 研究開始当初の背景

日本国内における生活習慣病(メタボリックシンドローム)の成人の有病者は、男性の23.0%、女性の8.9%を占めている。メタボリックシンドロームの主要な原因が、肥満と糖尿病であることは論を待たない。その1つである糖尿病は、2008年12月に厚労省により公表された2007年の「国民健康・栄養調査結果」によると、増加ペースが加速されており、糖尿病が強く疑われる日本人が890万人、否定できない日本人(予備軍)が1,320万人に増加し、合わせると2,210万人に達することが明らかにされた。近未来のわが国における高齢化社会の到来を考慮すると、何らかの画期的な対策が必要とされる待ったなしの状況である。糖尿病が生活習慣病の中で問題視される点として、合併症の恐怖が上げられる。糖尿病性合併症としては、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性血管症が知られているが、これらの疾患は生命の維持に障害をきたすものも多い。さらに、糖尿病における持続的高血糖状態は酸化ストレスを惹起し、この酸化ストレス刺激が糖尿病合併症の一因となることも分かっている。糖尿病治療には血糖値の正常化のみならず、酸化ストレスの軽減も重要な対象であることが明らかにされている。

このような背景の下、生体微量元素であり、近年は細胞内シグナル伝達物質として世界中の研究者から大きな注目を集めている亜鉛は、1980年にそのインスリン様作用が証明されて以来、多くの研究が進められてきた。研究者らのグループは、10年前から、2型糖尿病を発症し、かつ肥満型のメタボリックシンドローム様症状を示すモデル動物であるKK-Ayマウスを用いて、亜鉛錯体の抗糖尿病作用を研究し、経口投与で効果を発揮するいくつかの亜鉛錯体の開発に成功してきた。さらに、一部の亜鉛錯体が、KK-Ayマウスのメタボリックシンドロームに関する生化学パラメータも改善できることを明らかにしてきた。

一方、ごく最近になって、研究者らのグループは、亜鉛錯体の抗糖尿病作用機構の一つとして、GPCRの一つであるGPR39の活性化を介した膵臓細胞からのインスリン分泌促進作用があることを世界で初めて見出した(未発表)。そこで、インスリノーマ様の培養細胞を用いて亜鉛錯体のインスリン分泌促進効果とその作用機構を詳細に検討し、さらに、この作用の一部が亜鉛錯体による膵臓細胞の保護作用に起因するのではないかと考え、これについても検討を追加した。

海外の研究グループから、最近、亜鉛イオンがインスリン遺伝子やGLUT2(glucose transporter 2)遺伝子などの発現を制御する転写因子であるPdx-1(Pancreatic and duodenal homeobox 1)の発現を調節しているという報告がなされた。そこで、本課題で

は、亜鉛イオンおよび亜鉛錯体が膵臓細胞におけるカルシウム動態に与える影響、インスリン分泌に与える影響、インスリン遺伝子とPdx-1遺伝子の発現に対する変動、およびPdx-1リン酸化によるPdx-1活性化についてラットインスリノーマ細胞を用いて検討することを目的とした。

2. 研究の目的

研究者らは、重要な生体微量元素の1つである亜鉛(Zn)と生体との相互作用に着目し、糖尿病患者のQOL増進を目指したインスリンに代わりうる、あるいはインスリンの補助となる無機医薬品の開発を行ってきた。その後、高活性な亜鉛含有医薬品もしくは栄養機能性食品の開発をめざし、種々の亜鉛錯体を合成してきた。しかしながら、高い経口吸収性を有する亜鉛錯体の開発は非常に難しく、検討を継続し、数年間は模索中であった。また、同時期にメタボリックシンドロームの重要性が注目され、経口投与による抗メタボリックシンドローム作用を示す高活性亜鉛錯体の開発が急務となった。

そこで、より生体利用率を上昇させるため、亜鉛との結合力を強固にした錯体を設計すべく、O原子をS原子に置換した天然型化合物や合成型化合物を用いた亜鉛錯体の合成を試みた。最近になり、マルトールの酸素原子を硫黄原子に置換したチオマルトールおよびそのアシル誘導体、イオノフォアであるピリチオンおよびそのアシル誘導体、さらに、天然型トロポノイド化合物であるトロポロン、ヒノキチオール、およびそれらの酸素原子を硫黄原子に置換したチオトロポロン類を、それぞれ配位子にもつ生体利用率の高い新規亜鉛錯体を合成することに成功した。

これらの成果は、「安定度定数、油水分係数、赤血球膜透過性」などの物性データと、「Caco-2細胞を用いた上皮細胞透過性」、「脂肪細胞を用いた遊離脂肪酸放出抑制活性およびグルコース取込促進活性」、「3T3-L1細胞を用いた細胞内インスリンシグナル伝達系におけるPI3-K/Akt活性化および転写因子FOXO活性化作用」、「3T3-L1細胞を用いたアディポネクチン分泌促進作用および炎症性アディポカイン(TNF- α 、MCP-1)分泌抑制活性」、および「RIN-5Fラットインスリノーマ細胞を用いたGPCR39(GPR39)を介した膵臓細胞の保護とインスリン分泌促進作用」の相関性をプロファイルし、高活性な候補化合物を効率よく選別する新規探索評価系を、研究室を立ち上げてから効率的に確立できたことによるものである。

生体利用率を上昇させた、亜鉛との結合力を強固にした錯体である、亜鉛イオンと配位結合する原子がO原子とS原子である合成型ピリチオンの亜鉛錯体、および一部のO原子をS原子に置換した天然型チオトロポロンの亜鉛錯体の合成と活性増加に成功したため、次に、両化合物によるKK-Ayマウスを用い

た抗メタボリックシンドローム作用のインビボ評価を行ったところ、経口投与による抗糖尿病作用と共に、抗メタボリックシンドローム作用を示すことが最近明らかとなった。前述のインビトロ系に加えて、KK-Ay マウスを用いた抗メタボリックシンドローム作用のインビボ評価系も既に確立できたため、次のステージではヒトへの適用を視野に入れた亜鉛製剤の効率かつ合理的な評価系を構築する必要があると考えられた。

そこで、本申請では、抗糖尿病作用および抗メタボリックシンドローム作用を示す亜鉛錯体の作用機構を詳しく解明することを第一の目的とした。高活性亜鉛錯体の開発は現在も進行中であり、ヒトへの適用を視野に入れた亜鉛製剤の合理的な評価のためには詳しい作用メカニズムの解明が必須である。経口投与による抗メタボリックシンドローム作用を示し、かつ安全に長期的服用が可能な医薬品の開発は、早急な実現が待ち望まれているため、社会的な要請にも見合っている。

最新の抗糖尿病薬、抗メタボリックシンドローム薬に関する知見を整理し、これまでに申請者が得ている亜鉛錯体に関するデータと併せて考察したところ、現在の作業仮説は以下のとおりである。

「膵臓 細胞の上皮細胞膜に発現する GPR39 に基質として作用し、オートクリン作用を示す少量のインスリン分泌を促し、膵細胞を保護する作用に加え、膵細胞の増殖を活性化させる。これに加えて、GPR40 を介した脂肪酸によるインスリン分泌作用と同様に、亜鉛錯体が GPR39 に作用して下流のシグナル系を活性化し、膵細胞から治療濃度域のインスリンを分泌させる。」

次に、亜鉛錯体の構造の違いによる薬効の変化が、インビボにおける標的臓器の相違によると仮説を立て、亜鉛錯体の二箇所を放射性標識(亜鉛イオンおよび配位子の炭素)し、理研分子イメージング科学研究センターとの共同研究により体内組織分布のイメージング解析を実施することを第二の目的とした。

本研究における亜鉛錯体の安定度定数、脂溶性、細胞膜透過性などの物性データと、脂肪細胞や膵細胞への生理活性などの[動態+活性]データは、単独では評価されているものの、錯体の化学構造を指標としてそれらを統合させた構造活性相関研究は報告されていない。この評価系を構築することは、迅速に新規物質を選別できるという点で、本研究の基盤となる方法論は新規性に富むと考えられる。

3. 研究の方法

本課題では、最初に、メディシナルケミストリーの王道から有機・無機化学アプローチとして

(1) トロポロン類・ヒノキチオール類・ピリチオンの類を基本骨格とし、配位原子の 0

原子 S 原子 Se 原子(低毒性が確認されれば)置換体を中心とする配位子および亜鉛錯体を合成し、亜鉛含有医薬品の候補物質となる可能な限りのライブラリーを構築する。

(2) 合成された亜鉛錯体の立体構造を X 線解析し、微視的な配位構造を含む化学構造を決定する。

(3) pH 滴定法による pH に依存した亜鉛スペシエーション、安定度定数(結合定数)を推定する。

続いて、物理化学的アプローチとして

(4) 有機層-水層間の分配測定による分配係数を算定し、亜鉛錯体の水溶性/脂溶性を評価する。

(5) Caco-2 細胞を用いた上皮細胞透過性の評価、細胞膜透過性などを評価する。

(1)~(5)の結果より、亜鉛錯体ライブラリーにおける「化学構造-中性 pH における安定性-脂溶性(logP)-細胞膜透過性」といった一連の構造物性相関に関する情報が得られる。

次に、本題である生化学的・分子生物学的アプローチとして、

(6) 膵臓 細胞(ラット由来 RIN-5F インスリノーマ)に発現する GPCR の 1 つである GPR39(発現は RT-PCR 法およびウェスタンブロット法により確認済みである)を介したオートクリン様作用を示す低容量インスリン分泌を促すこと、この機構に関する細胞内伝達経路の解明、細胞保護作用を示す転写因子 Pdx-1 の発現上昇およびそのリン酸化による活性化、および膵細胞からの治療濃度域のインスリン分泌促進を、細胞内のシグナル伝達機構およびタンパク質リン酸化機構にもとづいて調べる。

続いて、薬理的アプローチとして、

(7) インスリン分泌不全型の 2 型糖尿病モデル動物として STZ-n マウスを用いて、亜鉛錯体の連続経口投与による膵臓細胞からのインスリン分泌促進作用、食後血糖値の低下作用、膵臓細胞の保護作用を評価する。投与終了後は、血清生化学パラメータの測定、各臓器内の亜鉛含量の定量、膵臓中のバイオマーカー(Pdx-1 およびインスリン)の定量(リアルタイム PCR 法およびウェスタンブロット法)および肝臓中のバイオマーカーの定量を行う。

(8) インスリン抵抗性の 2 型糖尿病モデル動物として KK-Ay マウスを用いて、亜鉛錯体の連続経口投与による血糖値降下作用、高インスリン血症改善作用、高レプチン血症改善作用、低アディポネクチン血症改善作用を評価する。投与終了後は、血清生化学パラメータの測定、各臓器内の亜鉛含量の定量、脂肪・筋肉・肝臓中のバイオマーカー(pAkt/Akt、pAMPK/AMPK)の定量を行う。

最後に、薬物動態学的アプローチとして、

(9) 亜鉛錯体の化学構造に依存したインビボにおける薬効変化を調べるため、薬物動態実験を行う。亜鉛錯体の二箇所を放射性標識(亜鉛イオンおよび配位子の炭素)したダブルトレーサー亜鉛錯体を合成し、これを動物に投与し、理研分子イメージング科学研究センターとの共同研究(研究代表者の安井は理研の客員研究員を併任している)により、PETやGREIを用いた体内動態-組織分布をイメージング解析する。

(10) これらの結果を統合して合理的分子設計を行い、最終的に医薬品へ向けた化合物を決定する。抗メタボリックシンドローム作用を有する化合物の有機化学的、無機化学的、物理化学的、生化学的、分子生物化学的、薬理的、および薬物動態学的指標のトランスレショナル実験を総合的に行い、ヒト治験へ供与しうる亜鉛含有医薬品の新規評価系の構築を目指す。

4. 研究成果

シーズ化合物が有するユニークな薬理作用を有効に発揮させるため、標的臓器におけるターゲット分子の発現および活性化を定量的に評価した。

具体的に得られた実験データを以下に列挙した。

(1) 連続経口投与による亜鉛錯体 $Zn(VC)_2$ 投与群および配位子(VC)投与群の血糖降下作用の検討

糖尿病コントロール群と比較して、 $Zn(VC)_2$ および VC ともに血糖値および体重において有意に低下していた (Fig. 1)。

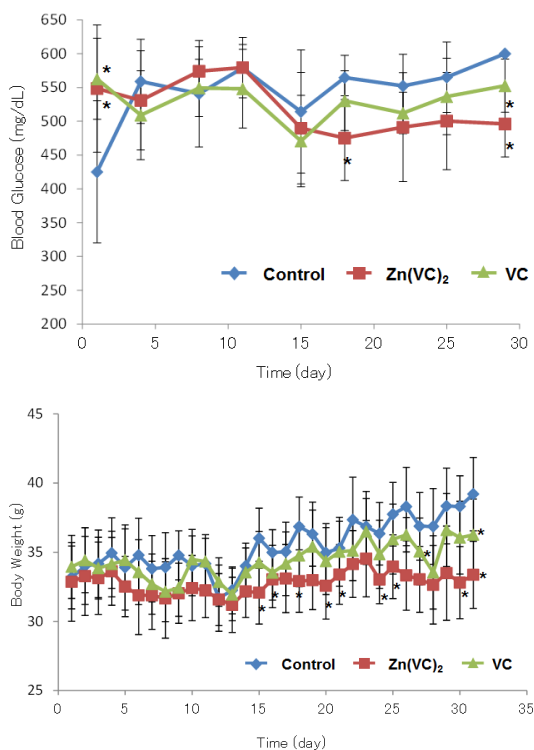


Fig. 1 Changes of blood glucose [upper] and body weight [lower] in STZ-control

mice and STZ mice treated with $Zn(VC)_2$ or VC by daily oral administration for 29 days. Data are expressed as the mean \pm SD for 8-9 mice.

Significance : * $p < 0.05$ vs. Control. Dose of $Zn(VC)_2$ and VC were respectively 20 mg Zn/kg and 107.7 mg/kg.

また摂餌量および飲水量においてもコントロール群と比較して $Zn(VC)_2$ 投与群および VC 投与群でともに低下していた。

(2) ウェスタンブロット法による Pdx-1 および FoxO1、p-FoxO1 タンパク質の検出
正常 ddy マウスおよび STZ-コントロールマウス、 $Zn(VC)_2$ 、VC 連続経口投与後の STZ マウス膵臓中の Pdx-1 および FoxO1、p-FoxO1 タンパク質をウェスタンブロット法で検出した。糖尿病コントロール群と比較して核内の Pdx-1 は $Zn(VC)_2$ の投与で低下し、VC の投与で増加した。核内 FoxO1 においても $Zn(VC)_2$ の投与で低下し、VC の投与で増加した。

本成果の中で、 $Zn(VC)_2$ が亜鉛のインスリン様活性により高い抗糖尿病効果を示すことを期待して、STZ 誘導糖尿病マウス膵臓中において $Zn(VC)_2$ および VC の血糖降下作用と Pdx-1 および FoxO1、p-FoxO1 タンパク質の核内・細胞質内における発現への影響を調べた結果を中心に記述した。1 型糖尿病モデルマウスである STZ 誘導糖尿病マウスを用いて $Zn(VC)_2$ および VC の連続経口投与実験を行った。 $Zn(VC)_2$ および VC はともに糖尿病コントロール群と比較して有意に血糖値を低下させたが、 $Zn(VC)_2$ 群では Pdx-1 の核内移行性がむしろ低下していた。また $Zn(VC)_2$ は FoxO1 の核内移行性も低下させており、予想とは異なる結果となった。したがって、肝臓でも同様の傾向が見られれば $Zn(VC)_2$ の血糖降下作用は FoxO1 が調節している PEPCK や G6Pase などの糖新生の抑制 (P. Puigserver et al.: Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1 interaction, *Nature*, **423**, 550-555, 2003) による可能性があるが、詳細な検討が必要である(その後検討した結果、肝臓における FoxO1 の核内移行性を低下させることが分かった)。

一方、VC は Pdx-1 の核移行を促進しており、膵細胞の保護による抗糖尿病効果が示唆された。また、p-FoxO1 はどの群においてもほとんど検出されず、FoxO1 の大部分が核内に移行し転写活性を示していたことが示唆された。インビトロにおいて酸化ストレス下では、Pdx-1 と FoxO1 は相反するように核と細胞質に分布するという報告(D. Kawamori et al.: The forkhead transcription factor Foxo1 bridges the JNK pathway and

transcription factor PDX-1 through its intracellular translocation., *J. Biol. Chem.*, **281**, 1091-1098, 2006)があるが、本実験の結果はそれと反するものであった。また、Zn(VC)₂投与群で核内 FoxO1 が減少したのは JNK の抑制などによる可能性があったが、今後の詳細な検討が必要である。

投与期間中において飲水量、体重、摂餌量が Zn(VC)₂群および VC 群でともに低下した。飲水量の低下においては、血糖値の低下によって糖尿病症状の1つである多飲が改善されていると考えられた。体重、摂餌量の減少において、Zn(VC)₂においては FoxO1 の活性低下を介した、摂食促進神経ペプチド Agrp の減少を伴う摂食抑制神経ペプチド Pomc の増加による影響と推定された (T. Kitamura et al.: Forkhead protein FoxO1 mediates Agrp-dependent effects of leptin on food intake., *Nat. Med.*, **12**, 534-540, 2006; M.S. Kim et al.: Role of hypothalamic Foxo1 in the regulation of food intake and energy homeostasis, *Nat. Neurosci.*, **9**, 901-906, 2006)。

糖尿病条件下では糖毒性により種々の臓器において活性酸素種 (ROS) が発生しており、ROS が膵細胞を障害してインスリン分泌能の低下やインスリン抵抗性の増悪を招き、更に糖毒性が悪化していくことが知られている (J.W. Baynes and S.R. Thorpe: Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm, *Diabetes*, **48**, 1-9, 1999; M. Brownlee: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications, *Nature*, **414**, 813-820, 2001) 。また、糖毒性下では Pdx-1 タンパク質は糖化反応を受け、DNA 結合能が低下し転写活性が失われることが知られている (T. Matsuoka et al.: Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells, *Diabetes*, **46**, 1733-1742, 1997) 。これらのことは、抗酸化能に着目した抗糖尿病効果の検討の重要性も示唆している。

本実験では STZ 誘導糖尿病マウスを使用して評価を行ったが、Pdx-1 量が正常マウスと比較して極めて少量であった。Zn(VC)₂ および VC の正常マウスに及ぼす影響や 2 型糖尿病モデルマウスなどのインスリン分泌能がある程度維持された動物における糖毒性解除効果についても更なる検討が必要と考える。

上に述べてきた結果を踏まえた現状を要約する。新しい作用機序を有する抗糖尿病候補物質を探索することを目的とし、膵臓細胞の重要な保護因子として最近明らかにされた転写因子 Pdx-1 の発現量および核内移行性を促進する新規亜鉛錯体の調査、評価を実施した。その結果、高活性を示すことを既に

確認している Zn(opt)₂ 以外に、より生体適合性の高い配位子と結合した Zn(VC)₂ を候補として取りあげたが、その活性は Zn(opt)₂ と比較して低い結果であった。そこで、その後の検討から、臓器に分布しやすく脂溶性のより高い、かつ生体適合性も高い配位子と結合した亜鉛錯体を試験物質に追加して検討を継続しており、有望な候補物質となる可能性を見出しつつある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10 件)

Takayasu Moroki, Yutaka Yoshikawa, Katsuhiko Yoshizawa, Airo Tsubura, and Hiroyuki Yasui: Morphological analysis of the pancreas and liver in diabetic KK-Ay mice treated with zinc and oxovanadium complexes. *Metallomics*, **6**: in press.

Takayasu Moroki, Hiroyuki Yasui, Yusuke Adachi, Katsuhiko Yoshizawa, Airo Tsubura, Kazuhiko Ozutsumi, Misaki Katayama, and Yutaka Yoshikawa: New insulin-mimetic and hypoglycemic hetero-binuclear zinc(II)/oxovanadium(IV) complex. *Curr. Inorg. Chem.*, **4**, in press.

Takayasu Moroki, Yutaka Yoshikawa, Katsuhiko Yoshizawa, Airo Tsubura, and Hiroyuki Yasui: Morphological characterization of systemic changes in KK-Ay mice as an animal model of type 2 diabetes. *In Vivo*, **27**, 465-472, 2013. Shigeyuki Fujimoto, Hiroyuki Yasui, and Yutaka Yoshikawa: Development of a novel antidiabetic zinc complex with an organoselenium ligand at the lowest dosage in KK-Ay mice. *J. Inorg. Biochem.*, **121**, 10-15, 2013.

Yutaka Yoshikawa and Hiroyuki Yasui: Zinc complexes developed as metallopharmaceuticals for treating diabetes mellitus based on the biomedical inorganic chemistry. *Curr. Topics Med. Chem.*, **12**: 210-218, 2012. Hiroki Murakami, Hiroyuki Yasui, and Yutaka Yoshikawa: Pharmacological and pharmacokinetic studies of anti-diabetic tropolonate-Zn(II) complexes with Zn(S₂O₂) coordination mode. *Chem. Pharm. Bull.*, **60**, 1096-1104, 2012.

Yutaka Yoshikawa, Akito Murayama, Yusuke Adachi, Hiromu Sakurai, and Hiroyuki Yasui: Challenge of studies on the development of new Zn complexes (Zn(opt)₂) to treat diabetes mellitus.

Metallomics, **3**: 686-692, 2011.
Kinuyo Matsumoto, Nao Motoyasu, Kyoko Sera, Takako Fujii, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, Hiroshi Taniguchi, and Naemi Kajiwara: Effects of Zn(II) complex with vitamins C and U, and carnitine on metabolic syndrome model rats. *Metallomics*, **3**: 683-685, 2011.
Hikaru Kawarada, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, Shunsuke Kuwahara, Yoichi Habata, and Ryota Saito: Synthesis and in vitro insulin-mimetic activities of zinc(II) complexes of ethyl 2, 5-dihydro-4-hydroxy-5-oxo-1H-pyrrole-3-carboxylates. *Metallomics*, **3**: 675-679, 2011.
Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Cellular mechanism of zinc-hinokitiol complexes in diabetes mellitus. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **84**: 298-305, 2011.

[学会発表](計10件)

宗兼将之、本村信治、神野伸一郎、羽場宏光、吉川 豊、安井裕之、廣村 信、榎本秀一: Gamma-Ray Emission Imaging (GREI) による亜鉛錯体の体内動態解析. メタルバイオサイエンス研究会 2013(静岡), 2013.9.

安井裕之: 2型糖尿病における生体金属恒常性の破綻と亜鉛製剤による糖尿病治療戦略(シンポジウム講演). 第86回日本生化学会大会(神奈川), 2013.9.

Hiroyuki Yasui, Yutaro Natsume, Miki Kobayashi, Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa: Anti-diabetic action of Zn complex Zn(OPT)₂ on the expression and activation of PDX-1 in pancreas of mice. 4th International Symposium on Metallomics (Oviedo, Spain), 2013.7.

Hiroyuki Yasui, and Yutaka Yoshikawa: Imbalance of metal homeostasis in diabetic state and treatment of diabetes by zinc-based therapy (招待講演). International Franco-Japanese Workshop on Metallomics (Pau, France), 2013.7.

安井裕之: 疾患メタロミクスと亜鉛製剤による糖尿病治療研究(招待講演). 滋賀医科大学 京都薬科大学 第1回ジョイント・シンポジウム(京都), 2013.5.

安井裕之、柴谷衣里、吉川 豊: 抗酸化活性を有するアスコルビン酸亜鉛錯体(ZnC)の開発. 第3回メタロミクス研究フォーラム(東京), 2012.8.

安井裕之、吉川 豊: シンポジウム「亜鉛錯体の経口投与は2型糖尿病動物を何故に治療できるのか 亜鉛の体内分布変動からの考察」(シンポジウム講演). 第23回日本微量元素学会学術集会(東京), 2012.7.

安井裕之、伊賀瑞紗、松尾岳志、吉川 豊、中村 任、久米 学、江原正明、福田浩之、平岡勇二: 「疾患メタロミクスと酸化ストレス」(シンポジウム講演). 第65回日本酸化ストレス学会学術集会(徳島), 2012.6.

Miki Kobayashi, Yutaro Natsume, Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Effect of anti-diabetic Zn complex (Zn(opt)₂) on protein expression of Pdx-1 in pancreas of mice. 第22回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(石川), 2012.5.

Hiroyuki Yasui, Yutaro Natsume, and Yutaka Yoshikawa: Anti-diabetic action of zinc complex Zn(opt)₂ on the expression of Pdx-1 in both the cultured RIN-5F insulinoma cell and pancreas of STZ-mice (招待講演). 5th International Conference on Metals and Genetics Conference(神戸), 2011.9.

[図書](計2件)

安井裕之: 第1, 2, 3, 6, 11, 13, 14章. コンパス分析化学, 安井裕之 編集, pp. 320, 株式会社南江堂 (2013).

安井裕之: 序章, 第1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10章. 医薬品分析化学, 黒田幸弘、安井裕之、吉川 豊 共著, pp. 427, 京都廣川書店 (2013).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安井 裕之 (YASUI, Hiroyuki)
京都薬科大学・代謝分析学分野・教授
研究者番号: 20278443

(2) 研究分担者

吉川 豊 (YOSHIKAWA, Yutaka)
神戸女子大学・健康福祉学部・教授
研究者番号: 20388028