

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460636

研究課題名(和文) 抗糖尿病薬として内因性インスリンの作用を調整・増強する経口亜鉛製剤の開発

研究課題名(英文) Development of orally active zinc complexes enhancing and controlling the function of endogenous insulin as a novel anti-diabetic candidate

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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：高血糖を主症状とする糖尿病は、全世界における患者数が年々増加している。多くの治療薬が使用されているが、低血糖などの副作用も多く、膵臓細胞を保護する治療薬は存在しない。Znイオンはインスリン様活性を有するため、本研究ではZn錯体の安全性と高活性に注目し、インスリン様活性の作用メカニズムの解明を第一の目的とした。

亜鉛錯体は内因性インスリンの作用を助けるように、インスリンの作用とは独立して働いた。すなわち、脂肪細胞内に取り込まれた後、インスリンシグナル経路においてPTP1B、PTENに対して阻害的に働くことでAktのリン酸化を促進させて細胞内のインスリンシグナル伝達を増強した。

研究成果の概要(英文)：Diabetes mellitus is a disease mainly with hyperglycemia, and its patients are increasing year by year. Many types of anti-diabetic medicines are clinically used, however, severe side effects such as hypoglycemia have been reported, and especially there is no therapeutic medicines protecting the pancreatic beta cell in the present. Zinc (Zn) ion is well known to have the insulin-mimetic activity, and thus we primarily intended to elucidate the action mechanism of insulin-mimetic Zn-complexes in terms of relatively higher safety and effect of Zn-complexes. Zn-complexes were found to act independently from endogenous insulin as like supporting and enhancing insulin function, that is, Zn-complexes increased the cellular insulin-signal because they inhibited both the PTP1B and PTEN, and thus enhanced Akt phosphorylation in the insulin-signal transduction pathway after uptake into adipocytes.

研究分野：生物無機薬学

キーワード：糖尿病治療薬 膵細胞保護薬 糖尿病予防 亜鉛錯体 インスリン抵抗性改善 Aktリン酸化作用
PTEN阻害作用 GPCR作動作用

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、2011年12月に厚生省により公表された2010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。「健康日本21」でも謳われているように、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きており、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KKA^y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、KKA^y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、2013年9月に順天堂大学医学部の藤谷准教授らの研究グループから、インスリンの血糖値低下作用と膵臓細胞内の亜鉛との関係について画期的な発表(*J. Clin. Invest.*, 123: 4513-4524, 2013)がなされた。藤谷准教授らは、膵臓の細胞から分泌される亜鉛がインスリンを体中に供給するのに重要な役割を果たしていることを世界で初めて発見された。亜鉛の膵臓からの分泌量が少ない場合、門脈から肝臓を通過する際にインスリンが過剰に分解されてしまい、全身に循環するインスリン量が低下することを明らかにされた。この成果は、糖尿病発症の新たなメカニズムと考えられ(インスリン分泌不全、インスリン感受性不全に続く「第三の機構としてインスリン循環不全」)、亜鉛の膵分泌量を正常化する手法や医薬品を開発できれば、糖尿病の予防や治療に結びつく

可能性が高まった。この機構に関する生体分子も特定され、亜鉛トランスポーターの一つであるZnT8の機能低下により亜鉛分泌が不全となり、糖尿病の発症リスクが高まることが判明した。ZnT8を欠損させたマウスでは、全身のインスリン量は低下していたが、細胞からのインスリン分泌量は正常マウスに比べて約2倍高くなっていた。すなわち、糖尿病の発症には、インスリンそのものではなく膵臓の亜鉛が非常に重要な役割を担っていることが明らかとなった。

一方、細胞からのインスリン分泌には「インスリンの生化学振動」も重要である。食事後の1~2時間ほどの消化の間、膵臓からのインスリンの放出は血中濃度が一定となるようには放出されてはならず、3~6分の周期で血中インスリン濃度をおおよそ100~800 pmol/L以上へと変動するように放出されている。これは細胞表面にあるインスリン受容体の脱感作を避け、インスリンの主要標的である肝臓・筋肉・脂肪の細胞に対してインスリンが十分に作用を果たせるようにするためと考えられている。インスリン受容体の脱感作はインスリン抵抗性とも関連があり、インスリン療法の管理には、このインスリン振動(血中濃度が周期的に変動)を惹起、または促進するような医薬品の投与について検討する必要がある。

2. 研究の目的

上記の背景を踏まえ、平成23年度基盤研究(C)、2011-2013年度、「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」において、申請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、ラットインスリンノーマ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、Akt/PKB Pdx-1 (Pancreatic and duodenal homeobox 1)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見出した。さらに、インスリン分泌不全型の2型糖尿病モデル動物であるSTZ-nマウスに対しても血糖値降下作用およびHbA1c低下作用が新たに見出され、この作用の一部は亜鉛錯体の連続経口投与によるPdx-1活性化による膵臓細胞保護作用に基づくものと示唆された。

一方で、研究者らは10年以上にわたり、亜鉛と生体との相互作用について着目し、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。その過程で、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。その中でも特に、3つのタイプの亜鉛錯体(亜鉛-ペプチド錯体、亜鉛-ビタミン錯体、亜鉛-環状有機配位子-錯体)が、生体利用率と生体安全性の高い候補化合物として絞り込むことに成功した。生体利用率の高い亜鉛錯体の設計は、「安定度定数、油

水分配係数、細胞膜透過性」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」、および「RIN-5F ラットインスリノーマ細胞を用いた pdx-1 を介した膵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確立できたことによるものである。

本課題では、上記の生体適合性の高い亜鉛錯体が、藤谷らの提唱した「インスリン循環不全」および既知の「インスリンの生化学振動」を正常化させる機構に基づいて内因性インスリンの作用を調整・増強させる抗糖尿病薬（予防薬もしくは治療薬）となりうるかどうかを、KKAY マウスなどの糖尿病モデル動物を用いて研究することを目的とした。さらに、これまでに申請者が得ている亜鉛錯体に関するデータから、亜鉛錯体のインビボにおける標的臓器として筋肉および脂肪組織が重要視されており、これらは亜鉛錯体の体内分布特性に大きく依存することも分かってきた。上記の目的に加えて、亜鉛錯体が筋肉や脂肪組織におけるインスリンシグナル系を活性化するかについても同時に評価することで、活性機序として新規性に富んだ亜鉛医薬品の開発に繋がると考えられる。

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)イミダゾールペプチド・ビタミンC誘導体・クリオキノールを基本骨格とし、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、赤血球や白血球を用いた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に関する情報が得られる。

次に、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）、脂肪細胞（3T3-L1 アディポサイト）、骨格筋細胞（SKMC）に発現する Akt/PKB シグナル系のリン酸化による活性化および細胞内伝達経路の促進を、ウェスタン

プロット法を用いた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 マウスおよび nod 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プロット法）、および膵臓中のバイオマーカー（HNF-1 および HNF-4）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 KKAY 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・膵臓中のバイオマーカー（pAkt/Akt, pAMPK/AMPK）の定量を行う。

最後に、組織標本学的アプローチとして、(9)亜鉛錯体のインビボにおける薬効変化を調べるため、投与後の組織染色を行う。特に、膵臓細胞の保護作用と膵臓の脂肪蓄積改善作用について、統計学的解析を含めた詳細な評価を行う。(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。インスリンの作用を調整および増強する新規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、および組織化学的指標のトランスレーショナル実験を総合的にを行い、ヒト治療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

亜鉛錯体の安全性と高活性に留意し、インスリン様活性の作用メカニズムを解明することを最初の目的とし、まずインスリン標的組織の一つである脂肪組織に着目し、マウス培養脂肪細胞である 3T3-L1 脂肪細胞を用いて検討を進めた。生体内においてインスリンが標的組織における細胞に作用すると、インスリンは細胞膜に存在するインスリン受容体に結合し、IR のチロシンリン酸化をきっかけに、シグナル伝達が下流へと伝わり、PI3K を介して Akt のリン酸化が促進されていく。この時 PTP1B は、IR に対してチロシンホスファターゼとして働き、脱リン酸化を促し、PTEN は PI3K を介して生成された PIP3 を脱リン酸化し、インスリンシグナル経路を抑制する働きをする。これに対して、3T3-L1 脂肪細胞において一部の亜鉛錯体はインスリンとは異なる作用点によって Akt のリン酸化を促進することが示唆された。すなわち、一部の亜鉛錯体はまず細胞内に取り込まれた後、インスリンシグナル経路において PTP1B、

PTEN に対して阻害的に働くことでインスリンシグナル伝達が増強し、加えて、PI3K に対して作用する Integrin-FAK (Focal Adhesion kinase)、Paxillin-ILK (Integrin-linked kinase)、GPCRs 経路などインスリンシグナル経路外のタンパク質を介して Akt リン酸化を促進する可能性が考えられた。

臨床現場における最近の糖尿病治療指針の一つとして、膵臓ランゲルハンス島細胞数を保持し、インスリン分泌能を可能な限り維持させることが重要であると考えられている。そこで、亜鉛錯体が膵臓へ直接作用した場合の影響について検討するため、続いてラットインスリノーマ RIN-5F 細胞を用いて実験を行った。グルコース濃度の異なる2つの培地条件で検討したところ、RIN-5F 細胞は一部の亜鉛錯体による Akt リン酸化促進作用に対して異なる応答性を示し、RIN-5F 細胞に対するグルコース暴露量の違いによって、細胞の応答性が異なることが明らかとなった。膵細胞におけるインスリンシグナル経路は、膵細胞機能や膵細胞量の調節に関わっている。Akt リン酸化促進作用の応答性が顕著では無かった高グルコース培地条件下でリアルタイム PCR を用いて検討したところ、2時間の亜鉛錯体処理時には PDX-1 mRNA 発現量が増加し、またこの時のインスリン mRNA は、亜鉛錯体処理によって発現量が増加していることが分かった。高グルコース培地条件下では、亜鉛錯体は膵細胞の機能維持および細胞量の調節に寄与していると考えられ、亜鉛錯体の処理によって、まず PDX-1 mRNA 発現量が増加し、続いてインスリンの転写活性が上昇したと考えられる。以上より、一部の亜鉛錯体処理は膵臓機能に影響する可能性があることが示された。

これまでの 3T3-L1 脂肪細胞およびラットインスリノーマ RIN-5F 細胞を用いた *in vitro* 系の評価において亜鉛錯体が示す抗糖尿病作用やインスリン様活性を示す作用メカニズムを明らかにしてきた。そこで、最後に、2型糖尿病モデルの KKAY マウスを用いて *in vivo* 系における亜鉛錯体が示す血糖降下作用、長期投与による安全性ならびに、インスリン分泌を担う膵臓に対する保護作用を検討した。

亜鉛錯体を 18 週間長期間摂取した場合、グルコース処理能力の改善が認められた。血漿中インスリン濃度、および、血漿中アディポネクチン濃度について測定した結果は、亜鉛錯体摂取による糖尿病治療効果が、既存のチアゾリジン系系薬剤による作用とは異なることを示唆した。インスリン分泌に関与している膵臓について病理組織学的検討を行い、形態的变化および機能的変化を評価したところ、亜鉛錯体摂取群においてはランゲルハンス島の肥大化が有意に抑制されていた。これらの変動は、主要臓器への亜鉛移行性の解析結果から、以下のような結論を得た。つまり、亜鉛錯体が脂肪組織や筋肉において

作用することで、インスリンとは異なる作用点に働きかけ、インスリンシグナル経路を活性化させ、インスリン刺激によるシグナル伝達の活性化を促進する。これらの作用はチアゾリジン系薬剤が示すアディポネクチン分泌促進作用を介したものと異なっていた。

すなわち、脂肪組織におけるインスリン抵抗性を改善することで、糖尿病時に代償的に増加するインスリン産生を抑制し、血中インスリン濃度を正常化に導く。その結果、膵臓ランゲルハンス島中の細胞数の増加抑制ならびにランゲルハンス島の肥大化を抑制する。このランゲルハンス島の肥大化抑制が、最終的に膵臓における機能保護作用を示し、一部の亜鉛錯体は末梢組織におけるインスリン抵抗性の改善作用ならびに間接的な膵臓保護作用により、安定的、持続的な抗糖尿病作用を示すと結論づけた。

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 11 件)

Péter Hegedűs, Sevil Korkmaz, Tamás Radovits, Harald Schmidt, Shiliang Li, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, Béla Merkely, Matthias Karck and Gábor Szabó: Bis(aspirinato)zinc(II) complex successfully inhibits carotid arterial neointima formation after balloon-injury in rats. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **28**, 533-539 (2014).

Sevil Korkmaz, Ayhan Atmanli, Shiliang Li, Tamás Radovits, Peter Hegedűs, Enikő Barnucz, Kristóf Hirschberg, Sivakkanan Loganathan, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, Matthias Karck and Gábor Szabó: Superiority of zinc complex of acetylsalicylic acid to acetylsalicylic acid in preventing postischemic myocardial dysfunction. *Exper. Biol. Med.*, **240**, 1247-1255 (2015).

Rie Miyazaki, Hiroyuki Yasui, and Yutaka Yoshikawa: -Glucosidase inhibition by new Schiff base complexes of Zn(II). *Open J. Inorg. Chem.*, **6**, 114-124 (2016).
Korkmaz-Icöz S, Atmanli A, Radovits T, Li S, Hegedűs P, Ruppert M, Brlecic P, Yoshikawa Y, Yasui H, Karck M, Szabó G: Administration of zinc complex of acetylsalicylic acid after the onset of myocardial injury protects the heart by upregulation of antioxidant enzymes. *J. Physiol. Sci.*, **66**, 113-125 (2016).

Masayuki Munekane, Shinji Motomura, Shinichiro Kamino, Masashi Ueda, Hiromitsu Haba, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, Makoto Hiromura, Shuichi Enomoto: Visualization of

biodistribution of Zn complex with antidiabetic activity using semiconductor Compton camera GREI. *Biochem. Biophys. Reports*, **5**, 211-215 (2016).

Sevil Korkmaz-Icöz, Samer Al Said, Tamás Radovits, Shiliang Li, Maik Brune, Péter Hegedűs, Ayhan Atmanli, Mihály Ruppert, Paige Brlecic, Lorenz Heyne Lehmann, Bernd Lahrmann, Niels Grabe, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, Patrick Most, Matthias Karck, and Gábor Szabó: Oral treatment with a zinc complex of acetylsalicylic acid prevents diabetic cardiomyopathy in a rat model of type-2 diabetes: activation of the Akt pathway. *Cardiovasc. Diabetol.*, **15**, 75-87 (2016).

Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, Kazufumi Masuda, and Hiroyuki Yasui: Bis(hinokitiolato)zinc complex ($[Zn(hkt)_2]$) activates Akt/protein kinase B independent of insulin signal transduction. *J. Biol. Inorg. Chem.*, **21**, 537-548 (2016).

Tanja Koleša-Dobravec, Keiichi Maejima, Yutaka Yoshikawa, Anton Meden, Hiroyuki Yasui, and Franc Perdih: Vanadium and zinc complexes of 5-cyanopicolinate and pyrazine derivatives: synthesis, structural elucidation and in vitro insulinomimetic activity study. *New J. Chem.*, **41**, 735-747 (2017).

Masayuki Munekane, Masashi Ueda, Shinji Motomura, Shinichiro Kamino, Hiromitsu Haba, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, and Shuichi Enomoto: Investigation of biodistribution and speciation changes of orally administered dual radiolabeled complex, bis(5-chloro-7- ^{131}I)iodo-8-quinolinolato) ^{65}Zn zinc. *Biol. Pharm. Bull.*, **40**, 510-515 (2017).

Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, Michiko Shintani, Shingo Kamoshida, Naemi Kajiwara, and Hiroyuki Yasui: Anti-hyperglycemic effect of long-term bis(hinokitiolato)zinc complex ($[Zn(hkt)_2]$) ingestion on insulin resistance and pancreatic islet cells protection in type 2 diabetic KK- A^y mice. *Biol. Pharm. Bull.*, **40**, 318-326 (2017).

Ryota Saito, Moe Tamura, Saya Kawano, Yutaka Yoshikawa, Akihiro Kato, Kaname Sasaki, and Hiroyuki Yasui: Synthesis and biological evaluation of 4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamides and their zinc(II) complexes as candidate antidiabetic agents. *New J. Chem.*, in

press (2017).

[学会発表](計 20 件)

安井裕之、中村未歩、諸木孝泰、吉川 豊：亜鉛の量的かつ質的な恒常性維持が 2 型糖尿病を治療する-定量的な組織形態計測によるアプローチ-。日本薬学会第 134 年会(熊本), 2014.3. **「シンポジウム講演」**

直江佳貴、道上加奈子、吉川 豊、梶原苗美、安井裕之：糖尿病性骨代謝異常に対する亜鉛錯体の影響。第 68 回日本栄養・食糧学会大会(北海道), 2014.5-6.

中村未歩、吉岡里実、吉川 豊、安井裕之：低亜鉛食飼育動物における生体内微量元素の変動。第 68 回日本栄養・食糧学会大会(北海道), 2014.5-6.

Miho Nakamura, Satomi Yoshioka, Naemi Kajiwara, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: The effects of feeding zinc-deficient diets on rats behavior and its relations with the hematopoietic function. 第 24 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(京都), 2014.6.

Yoshiki Naoe, Kanako Michigami, Yutaka Yoshikawa, Naemi Kajiwara, and Hiroyuki Yasui: Enhancement of the bone strength in STZ-induced diabetic mice by supplementation of the Zn^{2+} and first transition metal ions with anti-saccharification action against the collagen. 第 24 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(京都), 2014.6.

Takayasu Moroki, Yutaka Yoshikawa, Katsuhiko Yoshizawa, Airo Tsubura, and Hiroyuki Yasui: Morphological analysis of the pancreas and liver in diabetic KK- A^y mice treated with zinc or oxovanadium complexes. 第 24 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(京都), 2014.6.

Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Zn(hinokitiol) $_2$ complex, as a potent anti-diabetic candidate, activates the insulin signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes through an insulin-independent stimulation. インドネシア国立ウダヤナ大学医学部内分泌・老年科&日本ヘモレオロジー学会&神戸女子大学健康福祉学部 国際合同シンポジウム(インドネシア、バリ島), 2014.8.

宗兼将之、本村信治、神野伸一郎、上田真史、羽場宏光、吉川 豊、安井裕之、廣村信、榎本秀一：新規核医学イメージング装置 GREI を用いた配位様式の異なる亜鉛錯体の体内動態解析。第 4 回メタロミクス研究フォーラム(東京), 2014.11.

西口貴之、吉川 豊、安井裕之：大学院生シンポジウム：多彩で多様な亜鉛の機能～機能解明から疾病治療への応用まで～「構造から読み解く有機カルコゲン亜鉛

錯体の糖尿病治療効果」. 日本薬学会第135年会 (兵庫), 2015.3.

内藤行喜、吉川 豊、新谷路子、鴨志田伸吾、梶原苗美、安井裕之: 亜鉛ヒノキチオール錯体 ($[Zn(hkt)_2]$) の長期間摂取は膵ラ氏島へ作用しインスリン抵抗性改善作用を示す. 日本薬学会第135年会 (兵庫), 2015.3.

松山有希、吉川 豊、安井裕之: 高脂溶性亜鉛錯体の投与による分子シャペロンHSP70の発現促進効果. 第26回日本微量元素学会学術集会 (北海道), 2015.7.

内藤行喜、吉川 豊、安井裕之: 血糖降下作用を有する亜鉛ヒノキチオール錯体はインスリンシグナル経路に対して作用する. 第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会 (兵庫), 2015.12.

Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, Hiroaki Yamamoto, and Hiroyuki Yasui: $[Zn(hinokitiol)_2]$ complex showed the insulin-like effects on the insulin signaling pathway through an insulin-independent manner. The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Hawaii, USA), 2015.12.

Takayuki Nishiguchi, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Antidiabetic effect of Zn complexes with organochalcogen-containing ligands. The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Hawaii, USA), 2015.12.

西口貴之、吉川 豊、安井裕之: 2型糖尿病モデル ob/ob マウスに対する有機カルコゲン亜鉛錯体の抗糖尿病効果. 日本薬学会第136年会 (神奈川), 2016.3.

内藤行喜、吉川 豊、新谷路子、鴨志田伸吾、梶原苗美、安井裕之: The impact of zinc-hinokitiol complex ($[Zn(hkt)_2]$) on the expression and secretion of insulin -Approach from the expression of pancreatic transcription factor, Pdx-1-. 第26回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (北海道), 2016.6.

Hiroyuki Yasui, Yuki Naito, Kazufumi Masuda, and Yutaka Yoshikawa: Bis(hinokitiolato)zinc complex ($[Zn(hkt)_2]$) affects the insulin signaling pathway in an insulin-independent manner. 42nd International Conference on Coordination Chemistry (Brest, France), 2016.7.

安井裕之: 亜鉛錯体による糖尿病治療へのチャレンジ. 第14回亜鉛栄養治療研究会 (大阪), 2017.2. 「招待講演」

青木貴浩、三輪剛志、内藤行喜、吉川 豊、安井裕之: インスリン分泌不全 GK ラット

を用いた亜鉛錯体の抗糖尿病作用の評価 硫黄を配位原子に持つ高活性錯体による検討 . 日本薬学会第137年会 (宮城), 2017.3.

内藤行喜、吉川 豊、新谷路子、鴨志田伸吾、梶原苗美、安井裕之: 亜鉛ヒノキチオール錯体のインスリン抵抗性改善効果に関する作用機構解明. 日本薬学会第137年会 (宮城), 2017.3.

[図書](計4件)

安井裕之: 序章, 第1, 2, 3, 7, 8章. 医薬品分析化学 [第2版], 黒田幸弘、安井裕之、吉川 豊 共著, pp. 1-40, 45, 56-108, 185-202, 239-254, 331-354, 京都廣川書店 (2016).

安井裕之: 1章 序論, 2章 酸と塩基, 6章 分配平衡, 13章 分子間相互作用解析法. コンパス 分析化学 改訂第2版, 安井裕之、兎川忠靖 編, pp. 1-54, 107-114, 259-268, 南江堂 (2017).

安井裕之: 第15章 金属酸素付加体の薬物代謝機構における役割, 活性酸素・フリーラジカルの科学 計測技術の新展開と広がる応用, 日本化学会編, pp. 148-154, 化学同人 (2016).

Hiroyuki Yasui and Yutaka Yoshikawa: Chapter 16. Frontier of development for metallodrugs on the basis of metallic pharmacology and medicinal inorganic chemistry, Metallomics-Recent Analytical Techniques and Applications, edited by Yasumitsu Ogra and Takafumi Hirata, 341-364, Springer Japan KK (2017).

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