

「飲むインスリン」を実現する創薬技術を開発
—小腸透過性環状ペプチドがインスリン経口吸収の壁を打破—

(ポイント)

- 小腸透過性環状ペプチド(DNP ペプチド)をインスリンに付加するために、混合による相互作用型とクリックケミストリーによる共有結合型の 2 つの手法を用いて、インスリンの経口投与を可能にする新しい投与法を開発しました。
- 開発した経口インスリンは、糖尿病モデルマウスへの単回投与で血糖値を正常域まで低下させ、さらに 1 日 1 回の投与を 3 日間継続しても、毎回同定度の血糖降下作用を示しました。
- 皮下投与(注射)と同用量のインスリンを経口投与した際には、注射の約 3～4 割に相当する血糖降下作用を達成し、実用化の課題であったインスリン投与量の大幅な削減を実現しました。

(概要説明)

熊本大学大学院生命科学研究部(薬学系)の伊藤慎悟准教授らの研究グループは、注射を不要とする「経口インスリン」の実現に向けた画期的な基盤技術確立しました。

本研究グループは、近松翔馬(熊本大学大学院薬学教育部博士後期課程 3 年生)を中心に、独自に開発した小腸透過性環状ペプチド「DNP ペプチド」をインスリンに結合させる 2 つの手法を開発し、インスリンの経口吸収を飛躍的に高めることに成功しました。本研究ではまず、D 体アミノ酸で構成される DNP ペプチドに、インスリン結合性ペプチドを連結した「D-DNP-V ペプチド」を合成しました。本ペプチドを注射製剤で用いられている亜鉛インスリン六量体と混合して相互作用させるだけで経口吸収は大幅に向上し、その結果、糖尿病モデルマウスでは血糖値が正常域まで低下しました。さらに、1 日 1 回の経口投与を 3 日間継続しても安定した血糖降下作用が観察されまし

た。次に、DNP ペプチドをクリックケミストリーによってインスリンと直接共有結合させた「DNP-インスリン結合体」を合成しました。この共有結合型インスリンに亜鉛を添加して経口投与したところ、混合手法と同等の血糖降下作用が示されました。以上の結果から、「混合(相互作用)」と「結合(共有結合)」という二通りの手法による経口インスリン創薬の基盤技術が確立されました。本研究成果は、注射による身体的負担のない新しい糖尿病治療薬の開発を加速させるものと期待されます。なお、本研究成果は令和7年11月24日に国際学術誌「Molecular Pharmaceutics」に掲載されました。

本研究は、以下の支援を受けて実施されました。日本医療研究開発機構(AMED)創薬基盤推進研究事業(研究代表者:伊藤慎悟、課題管理番号:23ak0101192h0001)、科学研究費助成事業(研究代表者:伊藤慎悟、22H02786)、九州大学 ARO シーズ A(研究代表者:伊藤慎悟、A133、A208、A281)、熊本大学(研究代表者:伊藤慎悟、めばえ)、JST SPRING(研究代表者:近松翔馬、JPMJSP2127)

(説明)

インスリン注射は、糖尿病患者の血糖管理に不可欠な治療法ですが、毎日の注射による身体的・精神的な負担は、患者の生活の質(QOL)を大きく低下させる要因となっています。そのため、インスリンを「飲み薬(経口インスリン)」として服用できるようにすることは、インスリンが100年以上前に発見されて以来の長年の夢とされてきました。しかし、経口インスリンの実現を妨げている要因として、主に二つの課題が挙げられます。一つは、インスリンが消化管(胃や腸)の酵素によって容易に分解されてしまうこと、もう一つは、小腸にインスリンを吸収する輸送機序が存在しないことです。私たちはこれまでに、高分子薬の小腸吸収を促す「小腸透過性環状ペプチド(DNP ペプチド)」を独自に発見し、この DNP ペプチドと亜鉛インスリン六量体を混合して経口投与することで、マウスの血糖値を低下させることを報告しました。しかし、その薬理効果は皮下注射に比べて弱く、高用量のインスリン投与が必要でした。そこで本研究では、DNP ペプチドを用いた技術を改良し、より効率よく血糖値を下げるができる新しい経口インスリン投与法の開発を目指しました。

1. 混合法による経口インスリンの開発

私たちは、インスリンと DNP ペプチドの結合を強めることが小腸吸収促進につながると考え、消化酵素に耐性を持つ D 体アミノ酸で合成した DNP ペプチドに、インスリン結合ペプチドを連結した「D-DNP-V ペプチド」を合成しました。この D-DNP-V ペプチドを亜鉛インスリン六量体と混合し、野生型マウスに小腸内投与したところ、従来の DNP ペプチドと混合した場合と比べて、より顕著な血糖降下作用を示すことが確認されました(図 1)。次に、D-DNP-V ペプチドと亜鉛インスリン六量体を混合して、インスリ

ンの消化管内分解を抑制した条件 (D-DNP-V/Zn-insulin/GI) で野生型マウスに経口投与したところ、投与後 15 分から血糖値の低下が確認され、投与後 240 分まで血糖効果作用が持続しました。さらに、化学物質誘発糖尿病モデル (STZ マウス) および遺伝性糖尿病モデル (Kuma マウス) においても投与後 15 分から血糖値の低下が確認され、STZ マウスでは投与後 120 分に正常域まで、Kuma マウスでは投与後 240 分に正常域近傍まで血糖値を低下しました (図 2)。加えて、この D-DNP-V ペプチドは、臨床で使用されている持効型インスリン注射製剤に添加するだけで、持効型経口インスリンを実現できる可能性を示しました。以上の結果から、既存の注射製剤である亜鉛インスリン六量体に D-DNP-V ペプチドを添加するだけで、経口インスリンを創出する簡便な手法を確立しました。

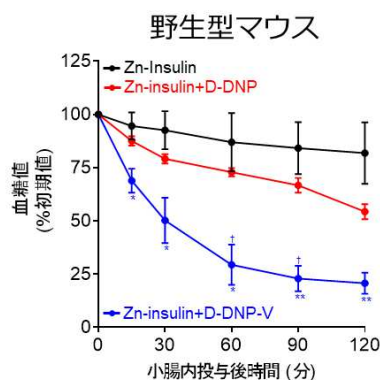


図 1 D-DNP-V ペプチドを用いた小腸内インスリン投与による血糖降下作用

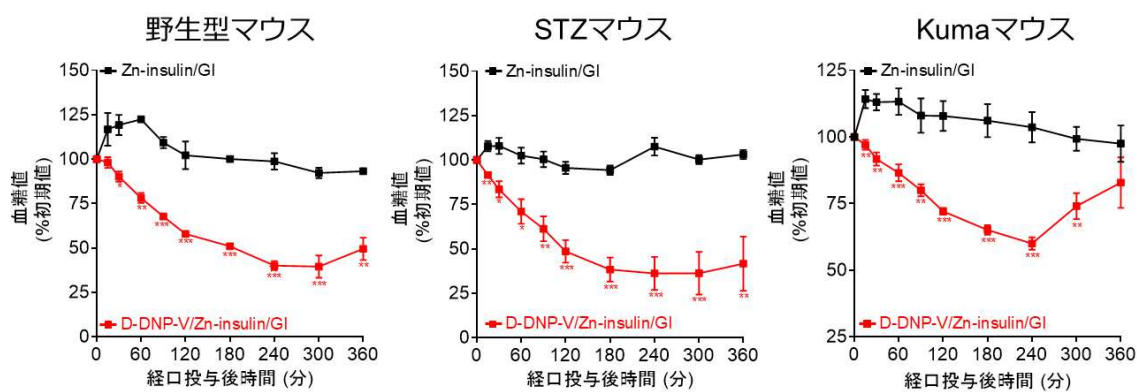


図 2 D-DNP-V ペプチドを用いた経口インスリン投与による血糖降下作用

2. 結合法による経口インスリンの開発

次に、私たちは別の戦略として、クリックケミストリーという高効率な化学反応を用いて、DNP ペプチドをインスリンと直接共有結合させた「DNP-インスリン結合体」を合成しました。この結合体に亜鉛を添加して六量体を形成させた後、各種マウスに経口投

与しました。その結果、L 体アミノ酸型および D 体アミノ酸型の DNP-インスリン結合体のいずれにおいても、野生型マウス、STZ マウス、Kuma マウスの血糖値を正常域またはその近傍まで低下させることに成功しました(図 3)。この成果は、DNP ペプチドがインスリンに結合することで小腸吸収を促進させることを明確に示すとともに、経口インスリンの創薬において、「既存製剤との簡便な混合」と「化学的な共有結合」という二つの異なる、かつ強力な基盤技術が確立されたことを意味します。

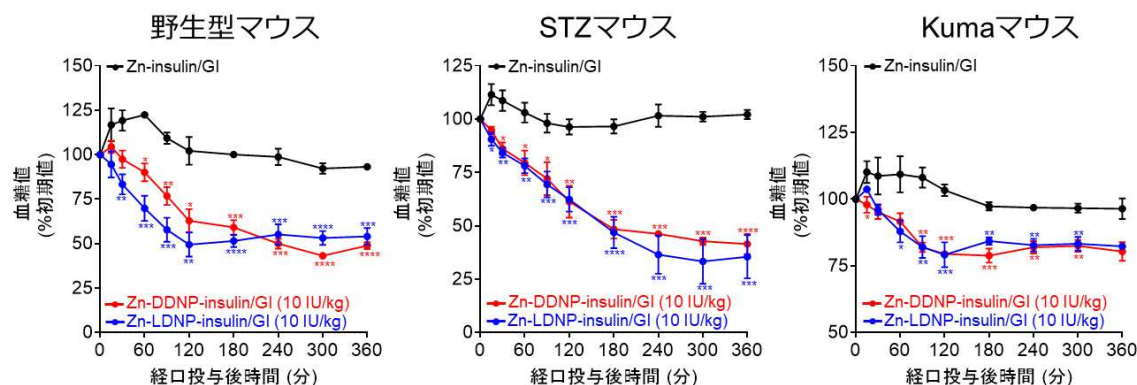


図 3 経口 DNP-インスリン結合体投与による血糖降下作用

3. 連日投与による持続効果の実証

D-DNP-V ペプチドをインスリン六量体と混合するだけの簡便な方法 (D-DNP-V/Zn-insulin/GI) を用いて、野生型マウスと糖尿病モデルマウス (Kuma マウス) に対し、1 日 1 回、3 日間連続で経口投与する連日投与試験を実施しました。その結果、全期間を通じて血糖値を安定して低下させることが確認されました(図 4)。

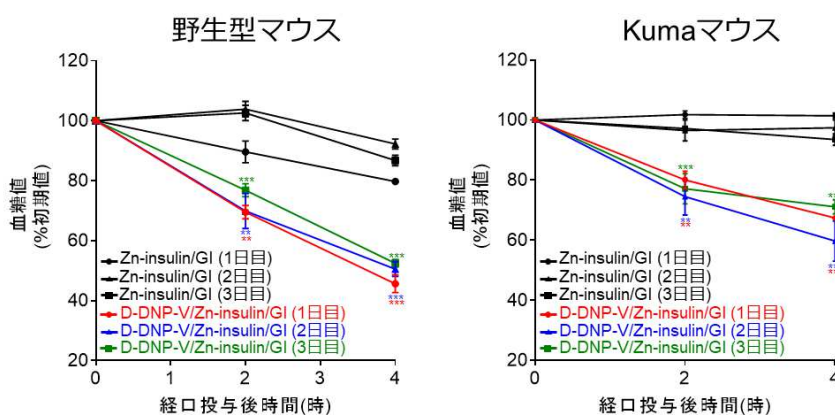
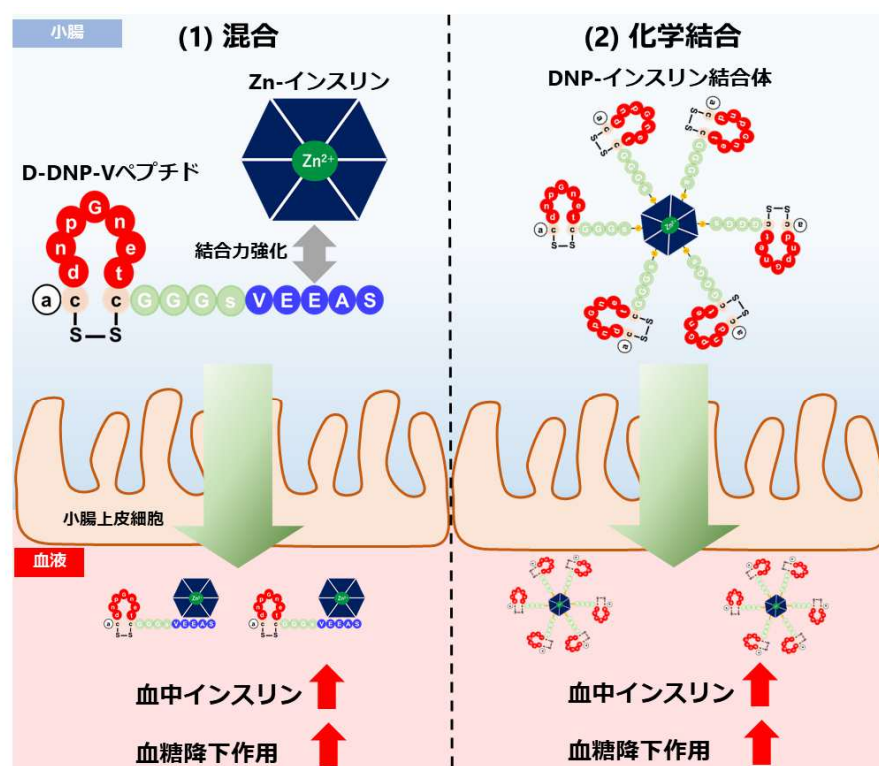


図 4 D-DNP-V ペプチドを用いた経口インスリン連日投与による血糖降下作用

4. 皮下投与との比較

経口インスリンの開発において、これまで十分な血糖降下作用を得るためには、皮下投与の 10 倍以上のインスリン量を用いる必要があり、これが実用化の大きな壁となっていました。本研究ではこの課題を克服するため、皮下投与と同量のインスリンに D-DNP-V ペプチドを混合し経口投与した際の有効性を検証しました。その結果、野生型マウスおよび糖尿病モデルマウス(STZ マウス)における薬理学的利用能は約 33%～41%と算出されました。これは、インスリン注射の約 3～4 割の薬理効果を経口投与で達成できたことを意味します。この結果は、経口投与におけるインスリン必要量を低減できる可能性を示しており、「飲むインスリン」の実用化に向けた最大の課題の一つを解決したことを実証するものです。



[展開]

本研究により、DNP ペプチドを基盤とした経口インスリンが、注射不要の「飲むインスリン」実現につながる極めて有望な方法であることが明確になりました。今後は、この成果を実際の治療へ応用することを目指し、イヌなどの大型動物を用いた長期投与実験により、製剤の安全性と効果の持続性を検証します。また、ヒト小腸透過に関する *in vitro* モデルを用いた薬物動態解析を実施し、小腸へ確実に到達・吸収させるための経口インスリン製剤技術の構築を進めることで、患者の QOL を大きく向上させる革新的な治療法の実現を目指して研究を加速させていきます。

(論文情報)

論文名 : Small intestine-permeable cyclic peptide-based technology enables efficient oral delivery and glycemic efficacy of zinc-stabilized insulin hexamer and its analogs in diabetic mice

著者 : Shoma Chikamatsu, Kosei Sakaguchi, Masataka Michigami, Kimi Araki, Shoen Kume, Midori Tokuyasu, Takeshi Masuda, Ikuo Fujii, Sumio Ohtsuki, Shingo Ito*

掲載誌 : Molecular Pharmaceutics

doi : 10.1021/acs.molpharmaceut.5c00902.

URL : <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.5c00902>

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部（薬学系）
微生物薬学分野

担当 : (准教授) 伊藤 慎悟

Tel : 096-371-4327

e-mail : ishingo@kumamoto-u.ac.jp