

## 金属錯体による実験糖尿病の治療

桜井 弘

## Treatment of Diabetes in Experimental Animals by Metallocomplexes

Hiromu SAKURAI

*Institute for Oriental Medicine, Suzuka University of Medical Science,  
1001-1 Kishioka-cho, Suzuka City 510-0293, Japan*

(Received October 15, 2007)

The number of patients suffered from diabetes mellitus has increased over the decades probably because of both lifestyle- and diet-changes. There are two types of diabetes mellitus. Type 1 diabetes mellitus is due to the autoimmune-mediated destruction of pancreatic B cells, which results in absolute insulin deficiency, thus the patients require insulin injections. Type 2 diabetes mellitus is due to the insulin resistance and abnormal insulin secretion, thus the patients require exercise, diet control and/or oral hypoglycemic medicines. Each treatment, however, has some problems involving physical and mental burden, and formation of self-antibodies for insulin injections, and the severe side effects and discontinuation of insulin synthesis in the pancreas for hypoglycemic medicines. To overcome these important problems and find the replacements for the insulin injections and synthetic medicines, we attempted to develop new antidiabetic metallocomplexes with novel structures and mechanisms. In 1990, we first presented orally active vanadyl (+4 oxidation state of oxo-vanadium) complexes including vanadyl-cysteine methyl ester complex, which normalized hyperglycemia in the streptozocin (STZ)-induced type 1 diabetic rats. Based on these findings, we have developed a wide variety of vanadyl complexes with different coordination environments around vanadyl ion. Following the study, we also challenged to develop orally active zinc complexes since 2002. This review focuses on our recent development of vanadyl and zinc complexes for anti-diabetic and anti-metabolic syndromes, together with the propose for the possible action mechanism of these complexes in adipocytes.

**Key words**—diabetes; metal complex; vanadium; zinc; glucose transporter (GLUT4); metabolic syndrome

## 1. はじめに

わが国で3年毎に報告される厚生労働省の患者調査の概況によると、2005年の総患者数（継続して医療を受けている患者数の推計値）と前回（2003年）の調査結果との増減（カッコ内で示す）は、以下の通りである。<sup>1)</sup>

高血圧性疾患	780万9000人	(11.7%の増加)
歯支持組織疾患	566万4000人	(16.3%の増加)
糖尿病	246万9000人	(8.0%の増加)
悪性新生物	142万5000人	(11.1%の増加)
脳血管疾患	136万5000人	(0.6%の減少)
白内障	128万8000人	(0.3%の減少)

喘息 109万2000人（2.1%の増加）  
糖尿病の患者数は第3位であり、その内訳は、男性132万3000人、女性114万6000人である。ここで糖尿病と認定された患者とは、血液中の糖化ヘモグロビン（HbA<sub>1c</sub>）濃度が6.1%以上を示したものである。HbA<sub>1c</sub>濃度が5.6–6.1%である糖尿病の可能性を否定できない人をも含めると、総患者数は500万人を超えと考えられている。

WHOによると、糖尿病は大きく2タイプに分類される。<sup>2)</sup>

1型糖尿病は、膵臓ランゲルハンス氏島のB細胞の破壊によるインスリンの絶対的な不足によるものである。原因には、ウイルス感染などが引き金となる自己免疫によるものと、特発性によるものが知られている。1型糖尿病は、どの年齢においても発症の可能性はあるが、大部分は15歳未満の小児にみられる。

鈴鹿医療科学大学 東洋医学研究所（〒510-0293 鈴鹿市岸岡町1001-1）

e-mail: sakuraih@suzuka-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第127年会シンポジウムS29で発表したものを中心に記述したものである。

2型糖尿病には、インスリン分泌の低下を主体とするものとインスリン抵抗性が主体で、インスリン作用の相対的不足を伴うものが知られている。2型糖尿病の発症原因としては、遺伝的異常に過食、偏食、運動不足やストレスなどの生活習慣が加わるものと考えられており、大部分は中高年に発症する。わが国での糖尿病の大部分は、この2型糖尿病である。

1型糖尿病の治療には、インスリン注射が必須であり、これには作用の時間差を持たせたいいくつかの種類の製剤が開発されている。しかし、インスリン注射は小児にとっては肉体的・精神的な負担が大きく、インスリン注射に替わり得る経口剤の開発が望まれている。一方、2型糖尿病の治療は、食事・運動療法が第一選択であるが、これらにより改善がみられない場合には、合成血糖降下剤が与えられる。スルホニル尿素剤、グリニド系薬剤、ビッグニド系薬剤、グリタゾン系薬剤や $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤などが、単独か若しくは複合して与えられている。これらの血糖降下剤には副作用発現の問題がある上、これらを長期に渡って服用すると、膵臓B細胞においてインスリン合成能が低下して、ついにはインスリン注射に頼らざるを得なくなる場合も知られている。最近、糖尿病発症のメカニズムが少しずつ明らかにされつつある状況を反映して、それらのメカニズムを利用した薬剤の開発も試みられている。

こうした負担の大きいインスリン注射や副作用の多い合成血糖降下剤に替わり得る新しいタイプの薬剤の開発が、世界的に望まれている。このような状況下で、われわれの研究グループでは、新しい概念を持った糖尿病治療薬として金属錯体の有用性を提案してきた。<sup>3-9)</sup>

1990年に、われわれは、1型実験糖尿病ラットを用いてインスリン注射に替わり得る、1日1回の経口投与で有効な血糖降下作用を示す第1世代の4価バナジウム〔オキソバナジウム(IV),  $\text{VO}^{2+}$ , すなわち、一般的にバナジルと呼ばれる〕錯体を初めて提案した (Fig. 1).<sup>10)</sup> すなわち、バナジル-システインメチル [ $\text{VO}(\text{cysm})_2$ ] (1), -シュウ酸 [ $\text{VO}(\text{ox})_2$ ] (8), -サルチルアルデヒド [ $\text{VO}(\text{sa})_2$ ], -マロン酸 [ $\text{VO}(\text{ma})_2$ ] (9) 錯体及び複核錯体のバナジル-酒石酸(12)錯体である。バナジウム錯体に続

いて、ジンク(亜鉛:  $\text{Zn}^{2+}$ )錯体 (Fig. 2)にも注目し、2002年に初めて1日1回の経口投与で血糖降下作用を示すジンク-ピコリン酸 [ $\text{Zn}(\text{pc})_2$ ] (1) や-マルトール [ $\text{Zn}(\text{mal})_2$ ] (12) 錯体を見出した。<sup>11)</sup> 本稿では、これまでに提案してきたバナジル及びジンク錯体を中心として、抗糖尿病作用を持つ金属錯体の開発研究の重要性を紹介することとする。

## 2. 血糖降下作用を示すバナジル錯体

1日1回の経口投与で有効に血糖降下作用を示すバナジル-システインメチル [ $\text{VO}(\text{cysm})_2$ ] などの発見<sup>10)</sup>に続いて、1992年にはカナダのグループからバナジル-マルトール錯体 [ $\text{VO}(\text{mal})_2$ ] [Fig. 1, (10)]<sup>12)</sup>が発表された。Figure 1は、バナジウムイオンの周囲に様々な配位子を組み合わせさせた錯体の構造を示したものである。一方われわれは、1995年にはバナジル-ピコリン酸 [ $\text{VO}(\text{pa})_2$ ] (4),<sup>13)</sup> 1994年には-ピロリジンジチオカルバメート [ $\text{VO}(\text{pdc})_2$ ] (2),<sup>14)</sup> そして2004年には-ポルフィリン(15)錯体が有望であることを見出した。<sup>15,16)</sup>

このような基礎的な研究をベースにして次世代の新錯体を開発するため、いくつかのリード化合物を設定した。

例えば、 $\text{VO}(\text{pa})_2$ 錯体やバナジル-3-ヒドロキシピロン [ $\text{VO}(\text{3ha})_2$ ] 錯体、あるいはバナジル-ポルフィリン錯体をリード化合物として、新錯体の開発を試み、 $\text{VO}(\text{pa})_2$ 関連錯体では、ピコリン酸の4位の位置にアルキル基か若しくはハロゲン基を導入すると、ラット脂肪細胞におけるインスリン様作用のみならず1型糖尿病モデル動物の血糖値を有効に低下させることを示した。<sup>17)</sup> このとき、錯体の分配係数、インビトロインスリン様作用及びインビボ血糖降下作用の間には強い正の相関性があることも分かった。一方、 $\text{VO}(\text{3ha})_2$ 関連錯体の構造活性相関性に関する研究から、乾燥ニクニク中に含まれる硫黄を含まない成分の1つであるアリキシンの錯体(11)が、1型及び2型糖尿病モデル動物に対して、経口投与により高い血糖降下作用を示すことを見出した。<sup>18,19)</sup> さらに、ポルフィリン骨格を持つバナジル錯体の開発も試みた。2004年に見出した $\text{VO}(\text{TMpyP})$ 錯体(15)は、生体内に投与すると容易にバナジルがバナデイト(+5価バナジウム)に酸化されるため、アスコルビン酸(ビタミンC)の併用投与が必要であった。<sup>15)</sup> しかし、2005年に見出し

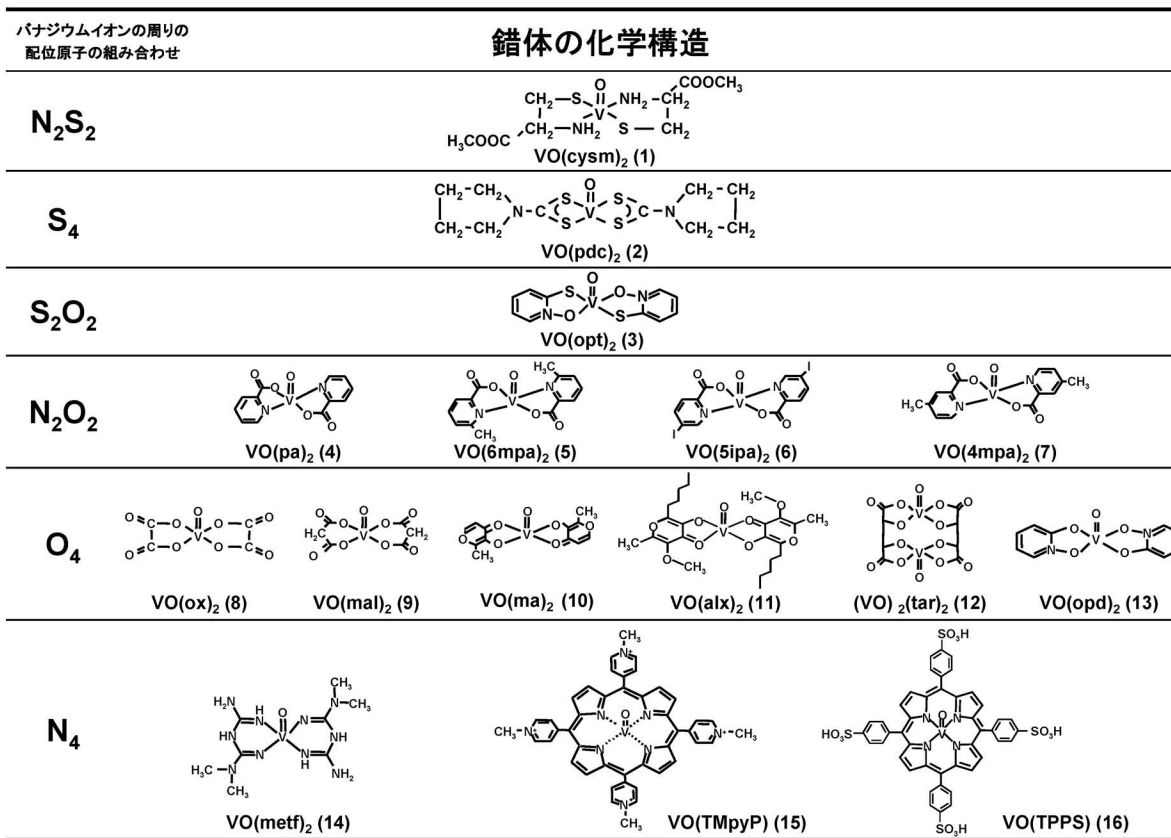


Fig. 1. Chemical Structures of Anti-diabetic Vanadyl Complexes with Different Coordination Modes

Numbers in the figure correspond to those in the text. (1), (8), (9), (12) Sakurai H. *et al.* (1990) *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **8**, 193. (2) Watanabe H. *et al.* (1994) *J. Med. Chem.*, **37**, 876. (3) Sakurai H. *et al.* (1999) *Chem. Lett.*, 913. (4) Sakurai H. *et al.* (1995) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **214**, 1095. (5) Fujimoto S. *et al.* (1997) *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **23**, 113. (6) Takino T. *et al.* (2001) *J. Biol. Inorg. Chem.*, **6**, 133. (7) Tayama K. *et al.* (2005) *PACIFICHEM 2005*. (10) McNeill J. H. *et al.* (1992) *J. Med. Chem.*, **35**, 1489. (11) Adachi Y. *et al.* (2006) *J. Med. Chem.*, **49**, 3251. (13) Sakurai H. *et al.* (2003) *Coord. Chem. Rev.*, **245**, 31. (14) Woo L. C. *et al.* (1999) *J. Inorg. Biochem.*, **76**, 251. (15) Sakurai H. *et al.* (2004) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 1093. (16) Saha T. K. *et al.* (2005) *Chem. Lett.*, **34**, 1350.

た VO(TPPS) (16) 錯体はアスコルビン酸を併用投与しなくても 1 日 1 回の経口投与により高い血糖降下作用を示すことを見出した。<sup>16)</sup>

海外では、バナジウム化合物（硫酸バナジル  $VOSO_4$  やバナジン酸ナトリウム  $NaVO_3$ ）が糖尿病患者に実験的に経口投与され、病態の改善が報告されている。<sup>20,21)</sup> しかし、これらの化合物は体内への吸収率が低いと、吸収性 (bioavailability) の改善が重大な問題である。この目的のため、安全性の高い高分子化合物  $\gamma$ -ポリグルタミン酸と硫酸バナジルとを結合した錯体を合成し、それを経口投与すると 1 型糖尿病動物の高血糖値を正常化させること<sup>22)</sup> や腸溶性カプセルに硫酸バナジルやバナジル錯体を封入するとバナジルの吸収性が増大し、<sup>23)</sup> 血糖降下作用が強くなることを見出し、新しい薬物送達システム (DDS) として、次世代錯体開発の方向性の 1 つを示すことができた。

### 3. 血糖降下作用とメタボリックシンドロームを改善するジンク錯体

ジンク (II) のインスリン様作用は、1980 年にラットの脂肪細胞を用いた実験により証明されている。致死量に近いジンク (II) 化合物を腹腔内若しくは経口的に投与すると、1 型や 2 型の実験糖尿病の血糖値を短時間ながら低下させることも見出された (1992–2001)。<sup>5–9)</sup>

そこで吸収性の低いジンクイオンの吸収性を改善するため、錯体化を試みた。ジンク錯体は無 (白) 色であり、さらにジンク (II) が反磁性であるため、特異的な電子吸収スペクトルや電子スピン共鳴 (ESR) スペクトルを示さない。したがって、錯体の構造は、X 線結晶構造解析法に頼らざるを得ない。また、ジンク (II) の吸収性や毒性発現の様式はバナジル (IV) と多少異なっていることや、ジンク錯体は 1 型糖尿病動物に対しては有効性が低いな

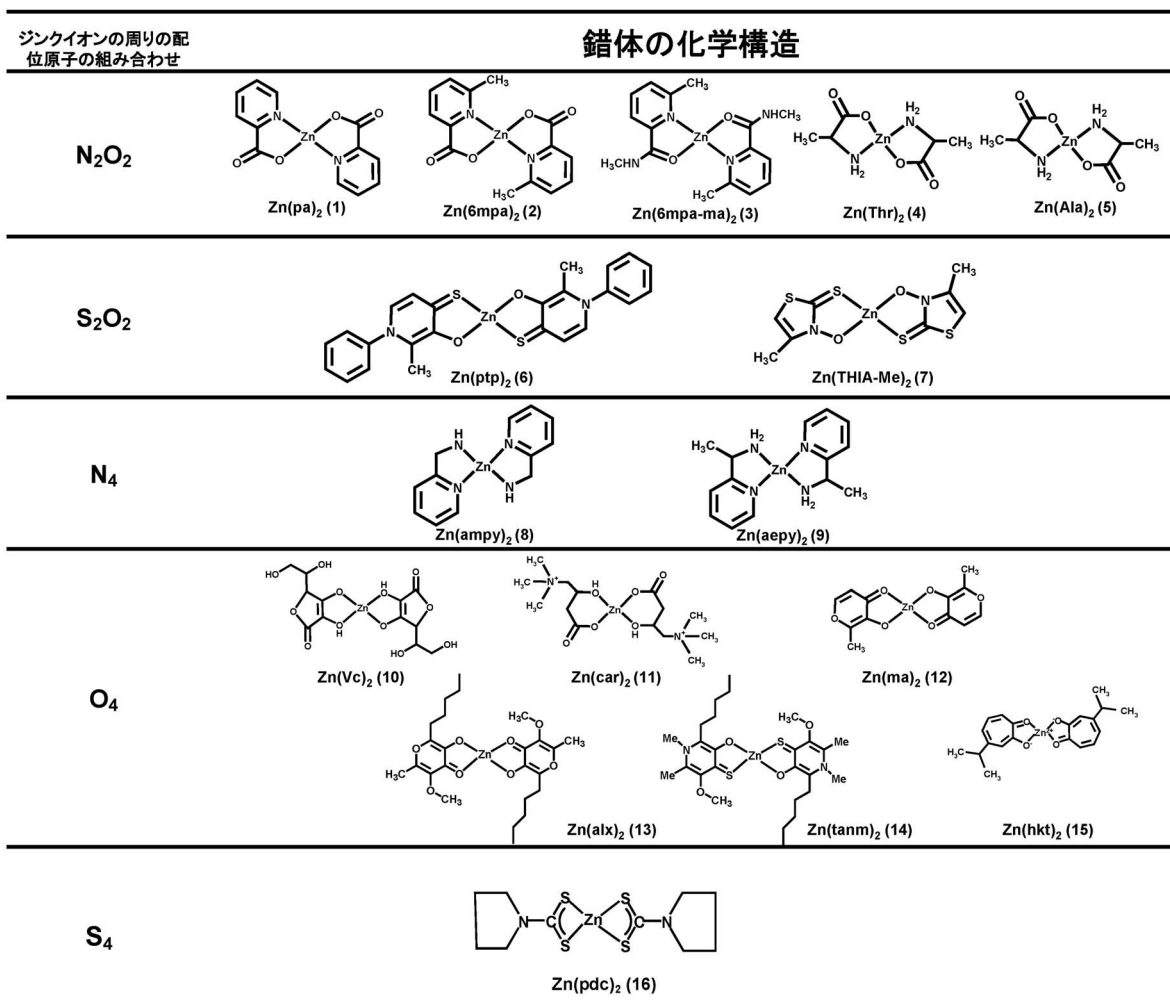


Fig. 2. Chemical Structures of Anti-diabetic Zinc Complexes with Different Coordination Modes

Numbers in the figure correspond to those in the text. (1), (2) Yoshikawa Y. *et al.* (2002) *J. Biol. Inorg. Chem.*, **7**, 68. (3) Yoshikawa Y. *et al.* (2002) *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 337. (4), (5) Yoshikawa Y. *et al.* (2001) *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 652. (6) Katoh A. *et al.* (2002) *Chem. Lett.*, **114**. (7) Japan Patent 2005-182212. (8), (9) Kondo M. *et al.* (2001) *Trace. Nutr. Res.*, **18**, 73. (10) Kojima Y. *et al.* (2003) *Vitamins*, **77**, 571-576. (11) Yoshikawa Y. *et al.* (2003) *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 230. (12) Yoshikawa Y. *et al.* (2001) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **281**, 1190. (13) Adachi Y. *et al.* (2005) *Chem. Lett.*, **34**, 656. (14) Adachi Y. *et al.* (2006) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **351**, 165. (15) Yamane M. *et al.* (2005) *Chem. Lett.*, **34**, 1694. (16) Yoshikawa Y. *et al.* (2007) *Life Sci.*, **80**, 759.

どの予備的知見が得られていた。そこで2型糖尿病でかつ肥満型メタボリックシンドロームを示すモデル動物として考えられるKK-A<sub>y</sub>マウスを用いて研究することとした。

1日1回ジンク(II)として3 mg (46.2 μmol)/kg体重の割合でZn(mal)<sub>2</sub>錯体 [Fig. 3, (12)]を腹腔内に投与したところ、翌日から徐々に血糖値が低下して、1週間後にはほぼ正常の血糖値となった。錯体を2週間投与したのち、糖負荷試験(高濃度のグルコースを与え、経時的に血糖値を測定する)をしたところ、耐糖能も改善されていることが分かった。血糖値低下のみならず、糖化ヘモグロビン(HbA<sub>1c</sub>)量も低下し、糖尿病は治癒していると判

断した。<sup>24)</sup>さらに、Zn(pa)<sub>2</sub> (1)やZn(mal)<sub>2</sub> (12)は2型糖尿病モデルであるGKラットを用いると、経口投与により血糖降下作用を示すことが分かった。<sup>11)</sup>

これらの研究成果に基づいて、最近、アリキシンを配位子としたZn(alex)<sub>2</sub>錯体(13)は1型糖尿病STZマウス<sup>25)</sup>と2型糖尿病KK-A<sub>y</sub>マウス<sup>26)</sup>の高血糖値をともに低下させることを明らかにした。この研究をベースにして、さらに構造活性相関性に基づく新錯体の合成を試みた。いくつかの錯体をテストする中で、チオアリキシン-N-メチルを配位子としたジンク錯体 [Zn(tanm)<sub>2</sub>, (14)]は1日1回の経口投与により、KK-A<sub>y</sub>マウスの高血糖を正常化す

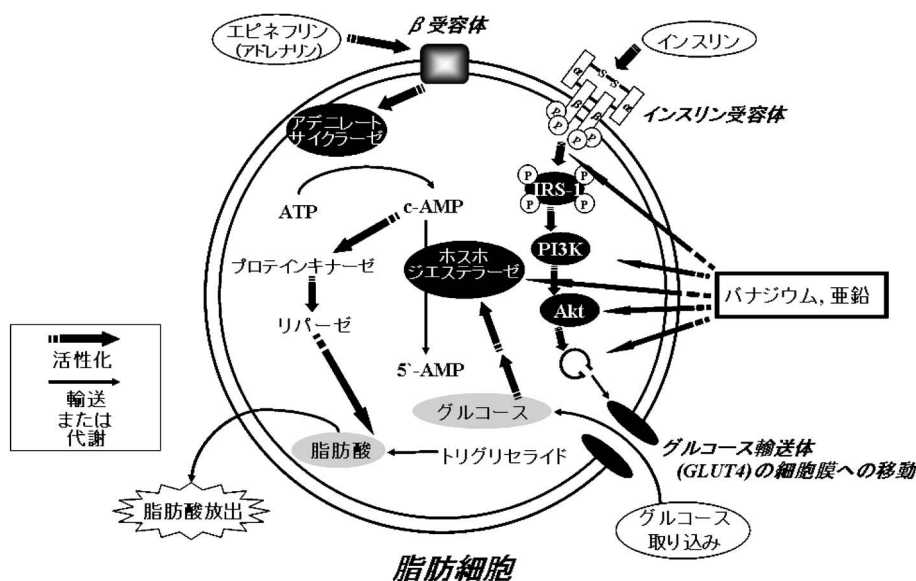


Fig. 3. A Possible Insulinomimetic Action Mechanism of Vanadium and Zinc Complexes-Ensemble Mechanism

When insulin is added to the isolated rat adipocytes, this hormone acts only on the insulin receptor, and then activates the signal transduction system, which locates in the downstream of insulin receptor. Finally, the glucose transporter (GLUT4) is translocated to the cell membrane to incorporate glucose into the cells. When vanadium or zinc compound is added to the adipocytes in place of insulin, such compound is uptaken into the cells and then acts on several action points as shown in the Figure, resulting the translocation of GLUT4 to the cell membrane and the incorporation of glucose into the cells.

るのみならずメタボリックシンドロームに関するほぼすべてのパラメータを改善できることが分かった。<sup>27)</sup> 現在、メタボリックシンドロームのパラメータの1つとしてアジポネクチンの重要性が挙げられているにも係わらず、これを増大させる医薬品がまだ開発されていない状況の中で、アジポネクチン濃度を上昇させる能力を持つ  $Zn(tanm)_2$  は、次世代ジंक錯体として大いに注目されている。

#### 4. バナジルおよびジंक錯体の作用機構

これまで紹介してきたバナジル及びジंक錯体はなぜ糖尿病治療に有効性を示すのかについて、さらに研究することとした。インスリンは、脂肪細胞のインスリン受容体に結合すると、その信号がインスリンシグナル伝達系と呼ばれる各種のタンパク質のリン酸化を促進することにより伝達され、プロテインカイネース  $\beta$  (PKB 又は Akt) がリン酸化されることにより、細胞内に存在していたグルコース輸送体 (GLUT4) を膜表面へ移動させる。その結果、細胞外のグルコースが細胞内に取り込まれ、結果として血糖値が低下するとともに、脂肪酸の細胞外への放出が抑制される現象が観測される。もし、インスリンの代わりにバナジルやジंक錯体を加えた脂肪細胞で同様の現象が観測できれば、それらの錯体は明らかに上の機構により血糖降下作用を示すと説

明される。実際に、細胞内に存在する様々な酵素系に作用する阻害剤や活性化剤を用いて検討したところ、これらの錯体は多くの酵素系にほぼ同時に作用してインスリンと同様の作用を示すことを明らかにした。<sup>28,29)</sup> このため、“アンサンブル機構”と名付けた。(Fig. 3)<sup>6,28,29)</sup>

さらに、インスリンと同様に、これらの錯体はグルコース輸送体 (GLUT4) を細胞膜上へ移動させることを、GLUT4 の抗体と共焦点レーザー顕微鏡を用いて、はじめて明らかにすることができた。錯体の作用機構を分子レベルで基本的に理解できるようになってきたと考えている。<sup>30,31)</sup>

**謝辞** 本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金 特別推進研究 (平成 16-18 年度) の支援を受けて行われた。関係各位に深く感謝申し上げる。本総説は、筆者が徳島大学薬学部及び京都薬科大学に在職中に行った研究成果を中心に述べたものである。本研究に携わった上記両大学の多数の研究者、大学院生及び学生諸君、さらに共同研究をして下さった国内及び海外の研究者の多くの皆様に心から感謝を申し上げる。

## REFERENCES

- 1) Ministry of Health, Labor and Welfare, Report of the investigation into the actual conditions of diabetes mellitus (2005).
- 2) WHO: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, WHO Geneva (1999).
- 3) Sakurai H., *Kagaku Kohgyo*, **57**, 249–254 (2006).
- 4) Sakurai H., “Encyclopedia of Bio-elements, Pharmaceuticals and Metal Elements,” ed. by Sakurai H., Ohmsha, Tokyo, 2006, pp. 282–287.
- 5) Sakurai H., Kojima Y., Yoshikawa Y., Kawabe K., Yasui H., *Coord. Chem. Rev.*, **226**, 187–198 (2002).
- 6) Sakurai H., *Expert Opin. Drug Disc.*, **2**, 873–887 (2007).
- 7) Sakurai H., *Kagaku*, **62**, 12–15 (2007).
- 8) Sakurai H., *Farumashia*, **39**, 301–303 (2003).
- 9) Sakurai H., *Vitamins (Japan)*, **80**, 549–554 (2006).
- 10) Sakurai H., Tsuchiya K., Nakatsuka M., Kawada J., Ishikawa S., Yoshida H., Komatsu M., *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **8**, 193–200 (1990).
- 11) Fugono J., Fujimoto K., Yasui H., Kawabe K., Yoshikawa Y., Kojima Y., Sakurai H., *Drug Metabol. Pharmacokin.*, **17**, 340–347 (2002).
- 12) McNeill J. H., Yuen V. G., Hoveyda H. R., Orvig C., *J. Med. Chem.*, **35**, 1489–1491 (1992).
- 13) Sakurai H., Fujii K., Watanabe H., Tamura H., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **214**, 1095–1101 (1995).
- 14) Watanabe H., Nakai M., Komazawa K., Sakurai H., *J. Med. Chem.*, **37**, 876–877 (1994).
- 15) Sakurai H., Inohara T., Adachi Y., Kawabe K., Yasui H., Takada J., *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 1093–1096 (2004).
- 16) Saha T. K., Adachi Y., Yoshikawa Y., Yasui H., Sakurai H., *Chem. Lett.*, **34**, 1350–1351 (2005).
- 17) Sakurai H., Tayama K., Adachi Y., “Vanadium Compounds/Vanadate Oligomers in Biological Systems: Chemistry, Biochemistry and Biological Effects,” ed. by Alves M. A., Research Signpost, India, 2007 (in press).
- 18) Adachi Y., Yoshida J., Kodera Y., Katoh A., Takeda J., Sakurai H., *J. Med. Chem.*, **49**, 3251–3256 (2006).
- 19) Adachi Y., Yoshikawa Y., Yoshida J., Kodera Y., Katoh A., Takada J., Sakurai H., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **345**, 945–950 (2006).
- 20) Cusi K., Cukier S., DeFronzo R. A., Torres M., Puchulu F. M., Redondo J. C., *Clin. Endocrinol. Metab.*, **86**, 1410–1417 (2001).
- 21) Sakurai H., *Clin. Calcium*, **15**, 49–57 (2005).
- 22) Karmaker S., Saha T. K., Yoshikawa Y., Yasui H., Sakurai H., *J. Inorg. Biochem.*, **100**, 1535–1546 (2006).
- 23) Fugono J., Yasui H., Sakurai H., *J. Pharm. Pharmacol.*, **57**, 665–669 (2005).
- 24) Yoshikawa Y., Ueda E., Kawabe K., Miyake H., Takino T., Sakurai H., Kojima Y., *J. Biol. Inorg. Chem.*, **7**, 68–73 (2002).
- 25) Adachi Y., Yoshida J., Kodera Y., Katoh A., Yoshikawa Y., Kojima Y., Sakurai H., *J. Biol. Inorg. Chem.*, **9**, 885–893 (2004).
- 26) Adachi Y., Yoshida J., Kodera Y., Kiss T., Jakusch T., Enyedy E. A., Yoshikawa Y., Sakurai H., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **351**, 165–170 (2006).
- 27) Adachi Y., Yoshida J., Kodera Y., Sakurai H., *Chem. Lett.*, **34**, 656–657 (2005).
- 28) Yoshikawa Y., Ueda E., Kojima Y., Sakurai H., *Life Sci.*, **75**, 741–751 (2004).
- 29) Kawabe K., Yoshikawa Y., Adachi Y., Sakurai H., *Life Sci.*, **78**, 2860–2866 (2006).
- 30) Basuki W., Hiromura M., Adachi Y., Tayama K., Hattori M., Sakurai H., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **349**, 1163–1170 (2006).
- 31) Basuki W., Hiromura M., Sakurai H., *J. Inorg. Biochem.*, **101**, 692–699 (2007).