

平成27年6月18日  
新 潟 大 学

## 糖尿病治療における低血糖脳症の動物モデル作成と治療薬開発！

新潟大学の研究グループは、糖尿病の中でインスリン等の血糖降下薬のリスクである低血糖脳症に対し、治療法を解明する上での新たな動物モデルを作成し、そのモデルを用いアルデヒドを治療標的とし、それらを抑制する治療薬を発見しました！

### 【本研究成果のポイント】

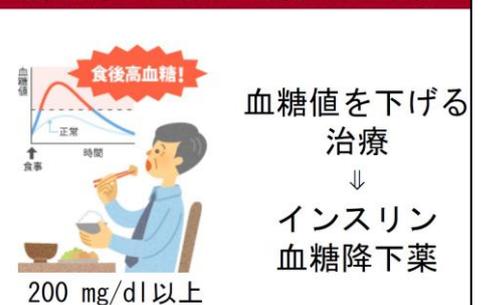
- 糖尿病治療の血糖降下薬による低血糖脳症の増加が問題となっており重度の脳障害や認知症の原因になるが、治療薬がなく、治療薬開発を可能とする良い動物モデルがない。
- 従来の動物モデルは、呼吸が停止するため人工呼吸器を使用していたが、非常に難易度が高かった。これに対し、脳波をモニターしながら脳の障害をチェックする動物モデルを確立した。
- このモデルを用いて、脳内のアルデヒドは低血糖脳症の治療標的であること、アルデヒドの分解を促進する薬剤は低血糖脳症の治療薬として有望であることを解明した。

### I. 研究の背景

糖尿病は現在国内において721万人が苦しむ生活習慣病です。その治療は、食後の高い血糖値を下げることを目的として、インスリン注射や内服の血糖降下薬を用い血糖値を下げます。しかしこれらが効きすぎると血糖値が低すぎる低血糖の状態になり、とくに血糖値が20mg/dl以下になると重篤な「低血糖脳症」を起こします。近年、この低血糖脳症が増加して大きな問題になっています。増加の理由として、糖尿病患者さん自体が増加していること（国内の糖尿病患者数721万人のうち0.3%の2万人以上が低血糖にて受診）、そして糖尿病患者さんの高齢化や一人暮らしにより、低血糖の症状に気が付かず、治療を受けず、重症化するケースが増えていることが挙げられます。糖は脳にとって、唯一のエネルギー源であるため、低血糖脳症は脳に深刻なダメージ（意識障害、運動麻痺、認知症）をもたらします。

以上より、低血糖脳症は稀ではなく、かつ糖尿病患者さんにとって、重度の脳障害や認知症の原因となりますが、ブドウ糖の注射を除くと、脳を守る治療薬は一切なく、治療薬開発が望まれています。しかし、治療薬開発を可能とする良い動物モデルがありませんでした。

### 糖尿病の治療は血糖値の正常化



### しかし薬が効きすぎると・・・

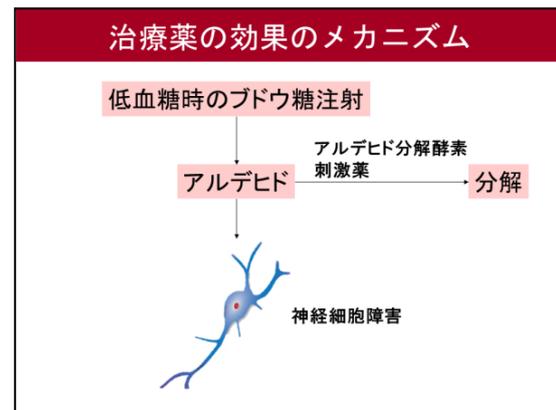
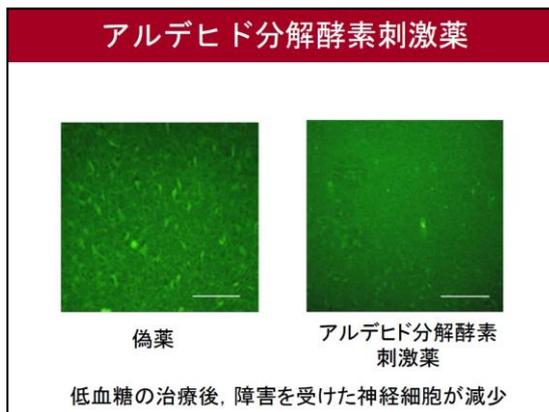


## II. 研究の概要

新潟大学脳研究所（所長・西澤 正豊教授）神経内科の下畑 享良（しもはた たかよし）准教授を中心とする研究グループ（池田 哲彦ら）は2010年から、動物モデルの開発に取り組みました。それまでの動物モデルは、低血糖による脳のダメージにより呼吸が停止するため、人工呼吸器を使用していましたが、非常に難易度が高く、治療薬開発の障壁となっていました。これに対し、脳波をモニターしながら脳の障害をチェックする方法を用いて、人工呼吸器を使用しないで済む動物モデルを確立しました。



さらにこのモデルを用いて、低血糖の治療として行うブドウ糖注射のあとに、脳内にアルデヒドのひとつの4HNEという物質が蓄積し、神経細胞を傷害すること、そしてその障害の程度は低血糖の時間が長いほど高度になることを見出しました（アルデヒドは、アルコールを飲んだあと作られ、二日酔いの原因になる物質です）。このアルデヒドが神経細胞障害の原因となる可能性を考え、アルデヒドを分解する酵素を刺激する薬剤を、ブドウ糖と一緒に注射したところ、脳内のアルデヒドが減少し、さらに神経細胞の障害も抑制されました。以上より、脳内のアルデヒド4HNEは低血糖脳症の治療標的であること、アルデヒドの分解酵素を刺激する薬剤（ALDH2 アゴニスト）は低血糖脳症の治療薬として有望であることがわかりました。



## II. 今後の展開

この薬剤（アルデヒド分解酵素刺激薬）は、実用化されると低血糖脳症患者さんの一部の予後改善の可能性があります。今回開発した動物モデルを用いて、さらに低血糖脳症の治療薬候補の同定を進め、最も効果が期待される治療薬について、低血糖脳症の患者さんに対する治療の実用化を目指します。

## III. 研究成果の公表

これらの研究成果は、平成27年6月18日のPLOS ONE誌（IMPACT FACTOR 3.534）に掲載されました。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学脳研究所神経内科

下畑 享良（しもはた たかよし）准教授

E-mail : t-shimo@bri.niigata-u.ac.jp