

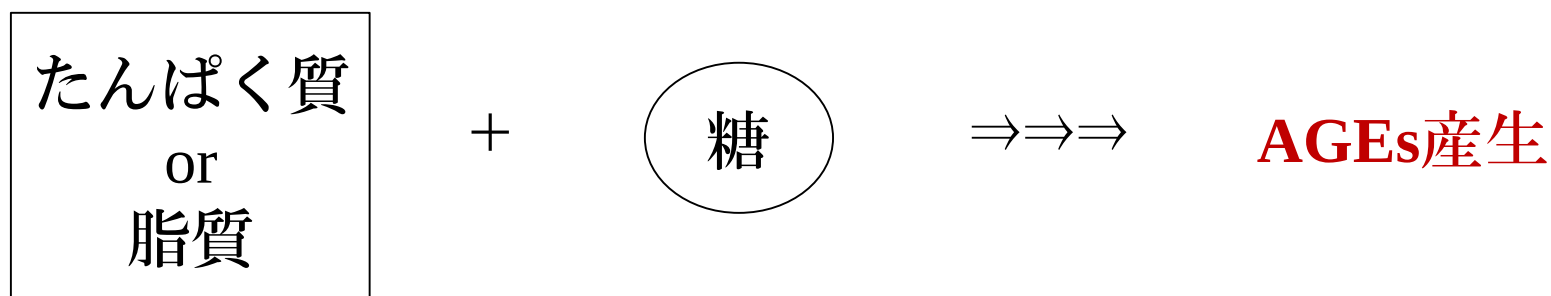
フェニルアセチルタウリンは 糖化抑制作用を持つ

福岡大学 薬学部 薬学科
講師 小野 和彦

2025年5月27日

背景1 AGEs (最終糖化産物：Advanced Glycation Endproducts) とは

(1) AGEsの生成



生体内糖化反応： 生体内で起こるたんぱく質などの糖化反応 (メイラード反応)

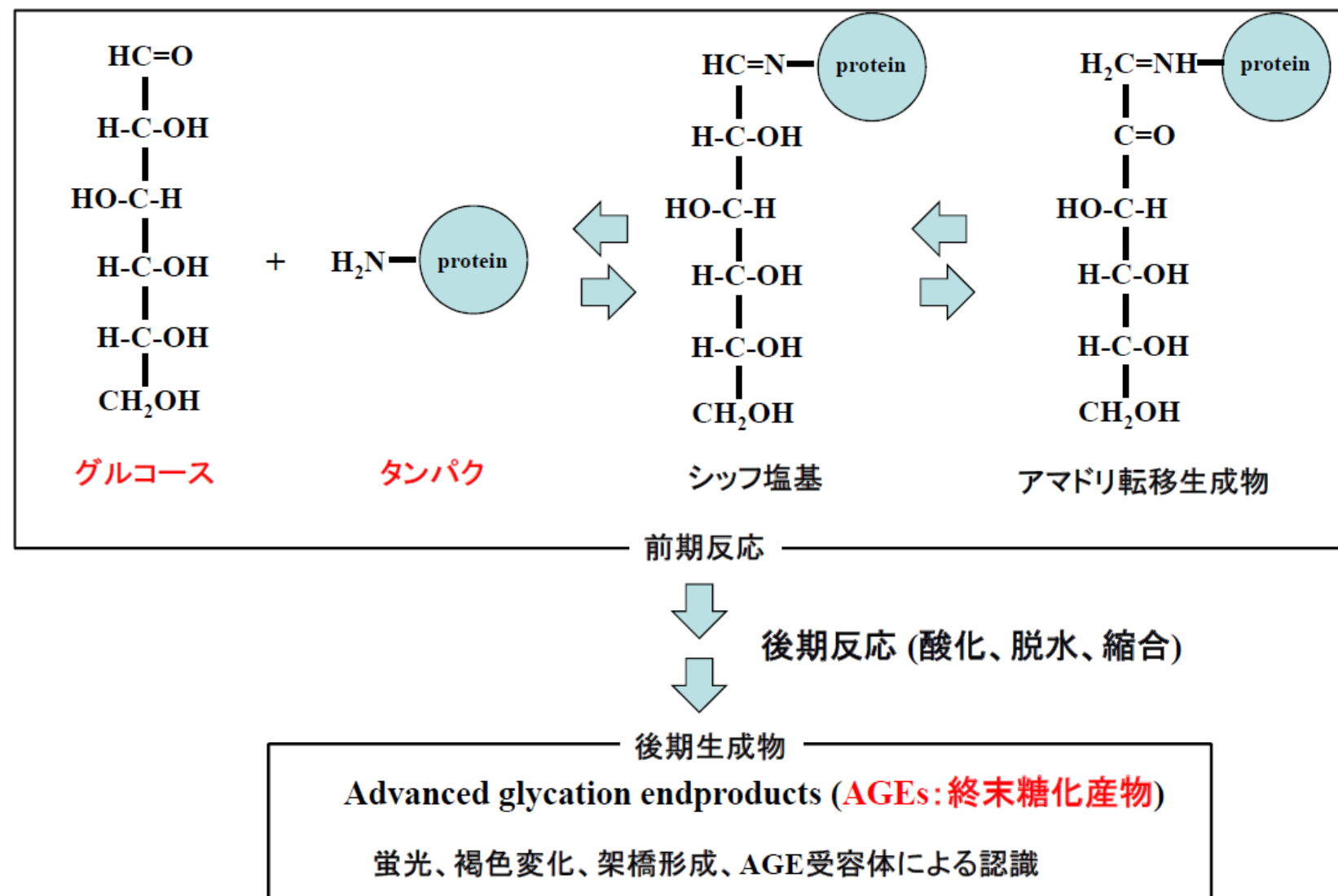
体外糖化反応： メイラード反応等による食品等からの取り込み

(2) AGEs蓄積による作用

組織たんぱくの変性 ⇒ 機能低下

老化、生活習慣病 (糖尿病、脂質異常症、動脈硬化、高血圧など)、
糖尿病性腎症等の誘因

背景2 生体内糖化反応系とAGEs



引用: 生体におけるメイラード反応の影響 図1 一部改編 (化学と生物 Vol.53 No.5)

AGEs産生を防ぐには生体内糖化反応系を抑制することが重要!

AGEs産生

背景3 生体内糖化反応阻害薬の現状および問題点

糖尿病、糖尿病性腎症の治療薬としてアミノグアニジンやチアゾリン誘導体化合物が臨床試験を行うなど開発されたが、副作用など安全性の問題で臨床応用に至っていない。

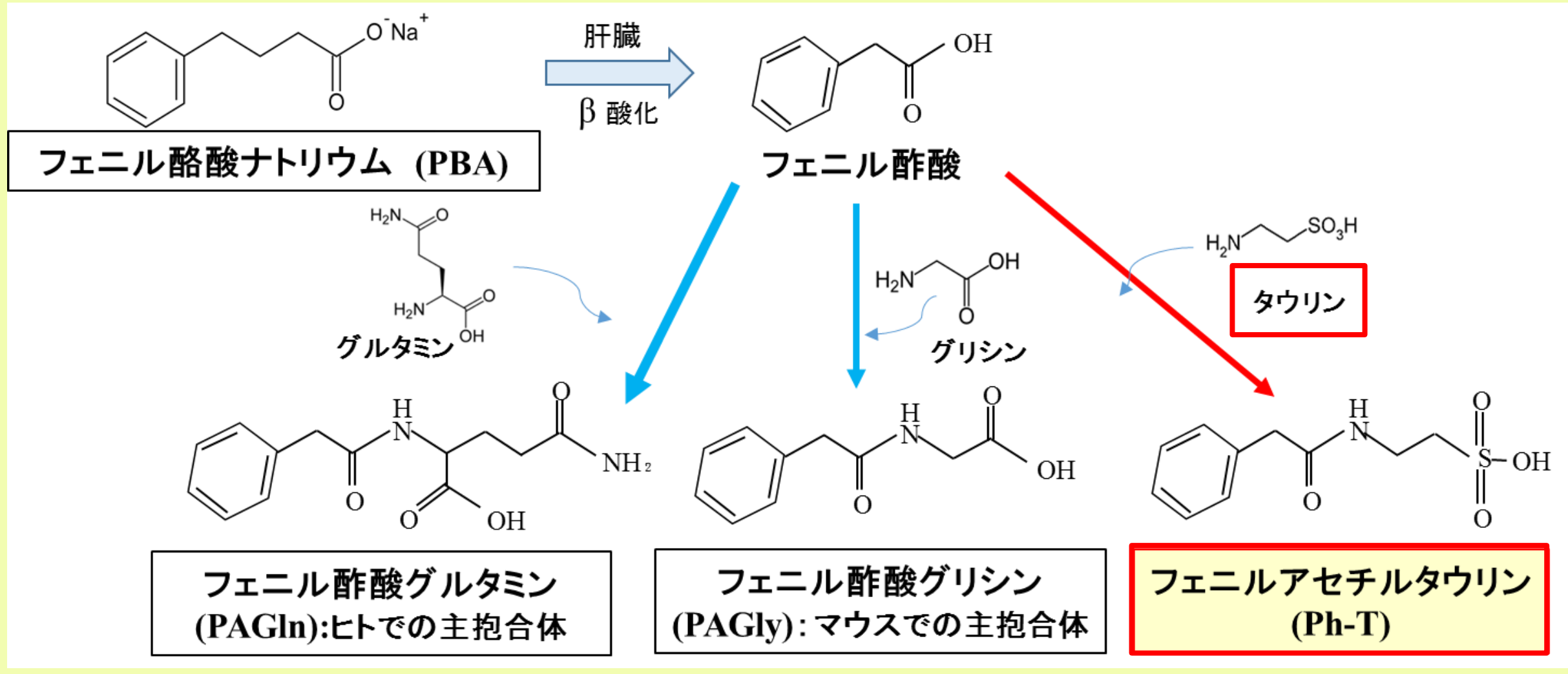
安全に使用できる生体内糖化反応阻害薬は存在しない

新技術の背景

これまでの研究

- **フェニル酪酸** (phenylbutyrate : **PBA**) やその**生体内代謝産物**が持つ**抗炎症作用**に着目して研究
- PBAは既に尿素サイクル異常症治療薬承認されている医療用医薬品
- PBAはその他各種ガン、嚢胞性繊維症、地中海貧血などへの臨床応用研究がされている
- PBAはアンモニアスカベンジャー作用、化学シャペロンとしての作用、炎症反応に関わるNF- κ Bに対する作用、小胞体ストレス抑制作用、酸化ストレス抑制作用など様々な報告がある。
- 我々は、PBAの動物疾患モデルにおいて神経変性疾患への有用性、さらに、炎症性腸病態研究モデルマウスにおいて、腸管内での**サイトカインの産生抑制**と**IBD発症抑制作用**を見出した。
- 糖尿病や脂質異常症においてPBAが有効であるとの報告があることから、体内糖化物質の産生・蓄積にも影響を与えるかもしれないとの着想に至り、抗糖化作用の検討を行った。また、PBAの体内代謝産物Ph-Tの糖化抑制作用の検討を開始。

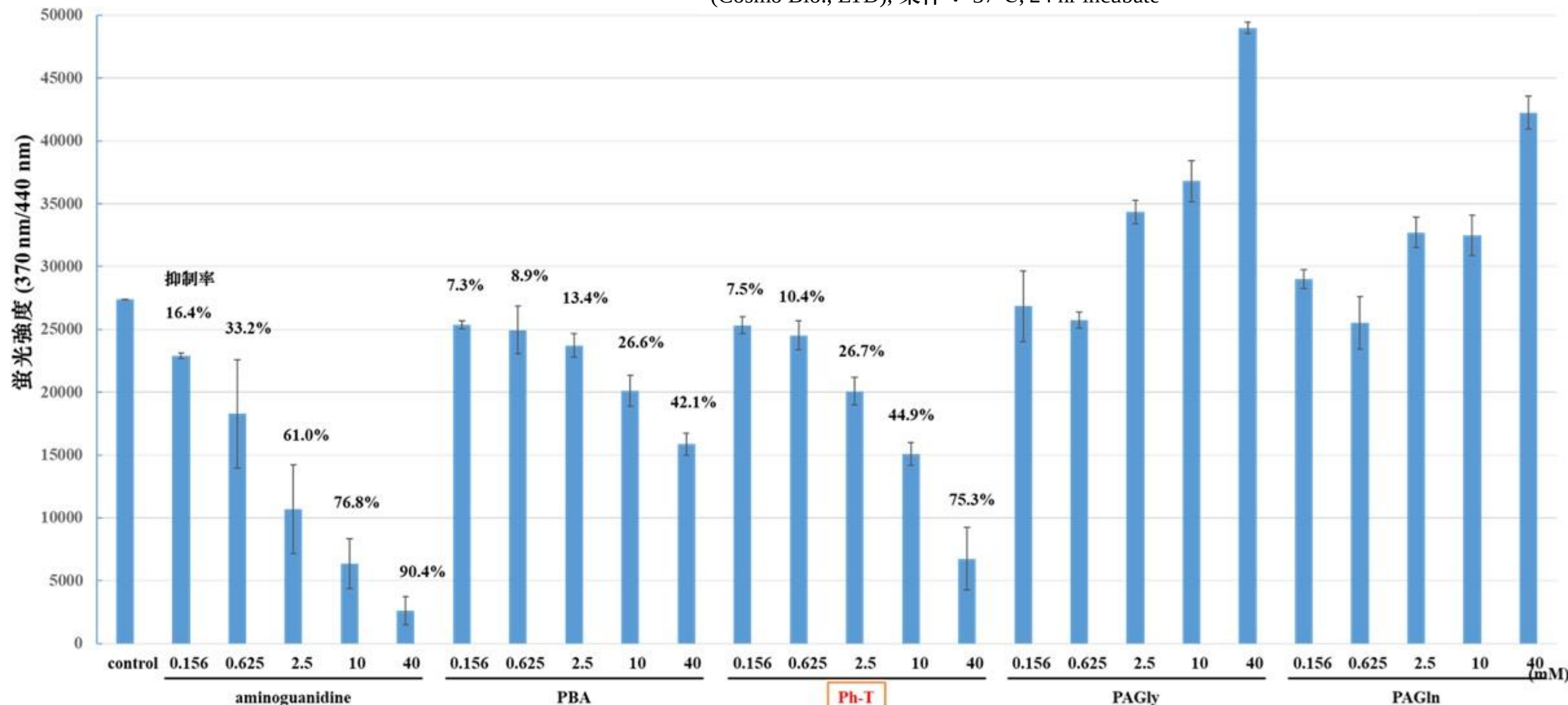
PBAの代謝経路



- PBAのヒト生体内での代謝は血中移行後、直ちに肝臓にて速やかに β 酸化されフェニル酢酸に代謝、抱合反応を経て尿中排泄される。(ヒトはグルタミン、マウスの場合は主にグリシンと結合)
- ヒト・マウスどちらにおいても一部**Ph-T**が生成される。

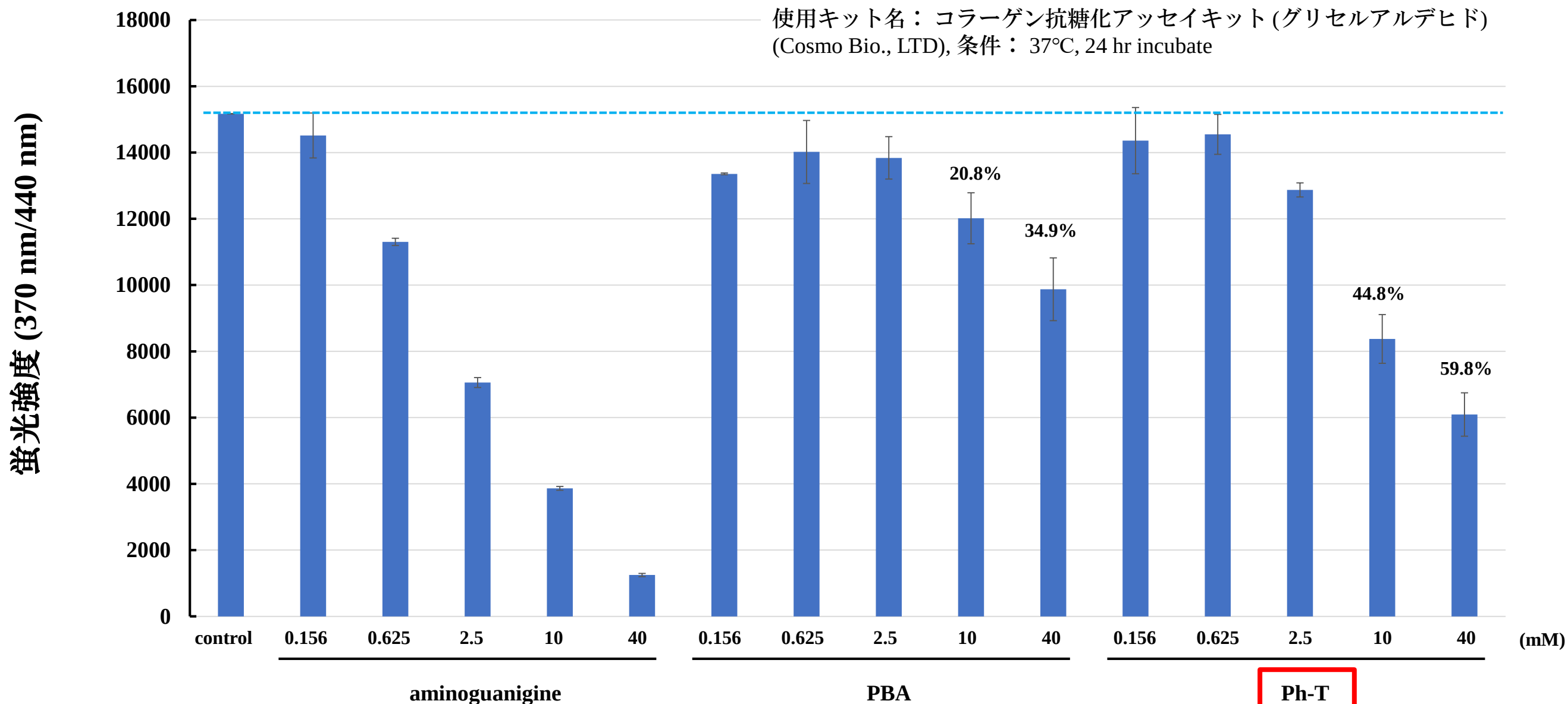
(1)-1 アルブミン糖化実験

使用キット名：アルブミン抗糖化アッセイキット (グリセルアルデヒド)
(Cosmo Bio., LTD), 条件：37°C, 24 hr incubate



生体内代謝産物であるPh-Tは、PBAより強い糖化抑制を示した。

(1)-2 コラーゲン糖化実験



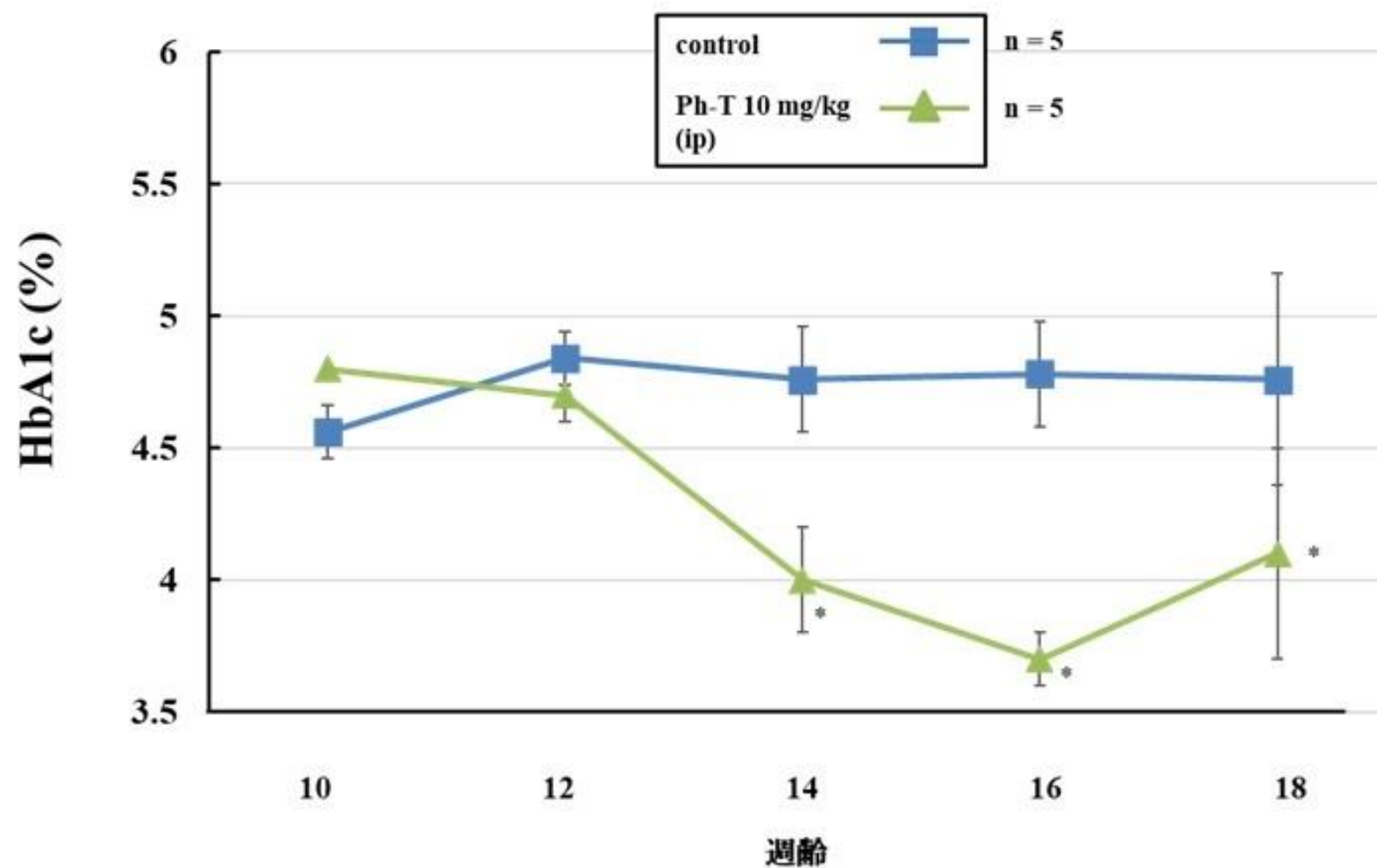
Ph-Tは、コラーゲンについてPBAより強い糖化抑制を示した

【材料および方法】

フェニル酪酸ナトリウム (PBA)： 総称名 プフェニールの医薬品インタビューフォーム (文献3) に記載の、ヒトにおけるフェニル酢酸のタウリン抱合体の生成量を参考にして、投与量を設定した。

- ・ 使用動物：KK/Ta Jclマウス (2型糖尿病モデルマウス) (n = 5)、♂、10週齢
- ・ 投与薬物：フェニルアセチルタウリン： phenylacetyltaurine (Ph-T：東京化学工業)
- ・ 投与量・投与方法：Ph-T：10 mg/kg (2 mg/mlを5 ml/kg・体重にて投与) 1日1回連日腹腔内投与
- ・ 実験期間：10週齢から8週間 (18週齢)
- ・ 検査項目：① **HbA1c** (DCA Vantage), ② **尿中アルブミン**
- ・ 試薬・器具類：フェニルアセチルタウリン (Ph-T)、DCA Vantage HbA1cカートリッジ
- ・ 実験方法：HbA1cおよび尿中アルブミンは2週ごとに測定。マウス採尿ケージ (夏目製作所) にて採尿。マウス尿中アルブミン測定キット (レビス® アルブミン-マウスELISAキット；富士フイルムワコシーバヤギ) を使用。

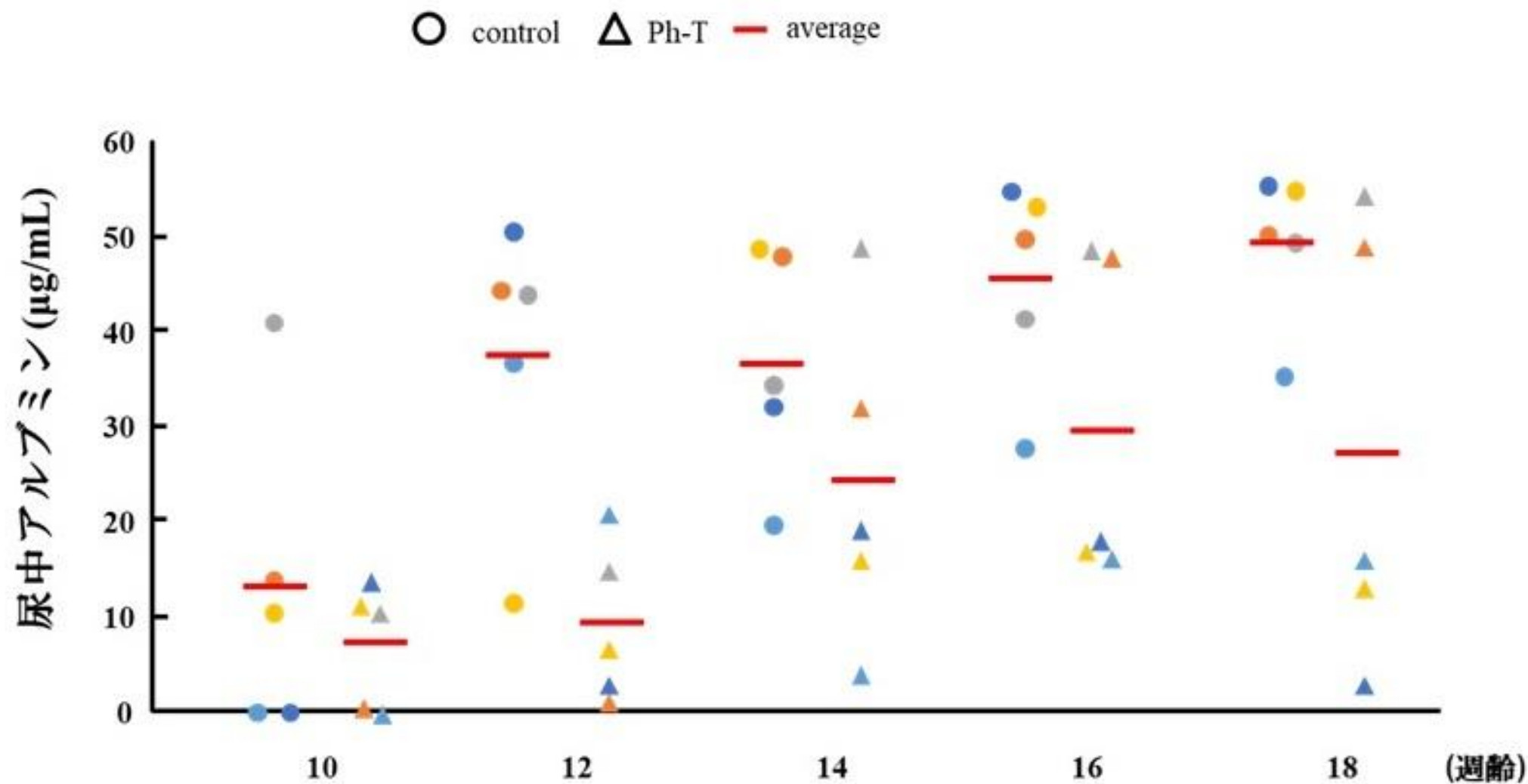
(2)-1 Ph-TのHbA1c抑制効果



*: $p < 0.05$ by Student's T test. vs control

Ph-Tは血中HbA1c値の上昇を抑制する

(2)-2 Ph-Tの尿中アルブミン抑制効果



Ph-Tは尿中アルブミンの上昇を抑制する

実験結果のまとめ

- (1) In vitroにおいて、Ph-Tのアルブミン及びコラーゲンの糖化抑制効果を確認
- (2) In vivoにおいて、Ph-T投与によりHbA1cおよび尿中アルブミンの抑制を確認

以上より、Ph-Tの糖化反応阻害作用の可能性が示唆された。

糖化反応阻害作用は生活習慣病の発症だけでなく弾性線維の変性、減少、消失などを伴う老化現象抑制にも有用であると考えられる。

想定される用途

1. 老化現象抑制
2. 糖尿病性腎症治療
3. 化粧品・サプリメントへの応用

社会実装への道筋

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装への取り組み
基礎研究	Ph-Tの糖化反応阻害効果を確認	
現在	Ph-Tによる尿中アルブミン抑制を確認 (糖尿病性腎症に対する応用の可能性)	
1年後	- Ph-Tの作用機序の解明が進展 - 同時により効果の高い誘導体の検討の進展	協力企業との共同研究
3年後	医薬品化へ向けた検討の実施 (例：投与量の最適化、毒性試験の実施など)	評価基礎データの提供
5年後	医薬品だけでなくサプリメントや化粧品への応用についての検討も進展する	医薬品、サプリメント、化粧品開発について成果検討会を行うなどプロジェクトを推進する

実用化に向けた課題

1. Ph-Tの作用機序の明確化
2. 既存薬物に対する優位性の検討
3. 医薬品としての応用
 - ・投与量の最適化
 - ・より高い糖化抑制作用を有する誘導体の検討

企業への期待

Ph-Tの医薬品としての応用：

- (1) Ph-Tのデータに基づく、パートナーが有する化合物ライブラリーからの最適化（例えばフェニールアセチル基の導入など）
- (2) Ph-T誘導体を医薬品として開発する上での必要なノウハウの提供

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 糖化産物生成抑制剤及び医薬組成物
- 特許番号 : 特許第7327788号（登録日2023年8月7日）
- 出願人 : 学校法人福岡大学
- 発明者 : 中島 学、小野 和彦

お問い合わせ先

福岡大学 研究推進部 産学官連携センター

T E L 092-871-6631

e-mail sanchi@adm.fukuoka-u.ac.jp