

平成 24 年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書 〔追跡評価用〕

◆記入に当たっては、「平成 24 年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書等記入要領」を参照してください。

平成 24 年 4 月 20 日現在

研究代表者 氏 名	桜井 弘	所属研究機関・ 部局・職	京都薬科大学・薬学部・教授
研究課題名	糖尿病治療効果を有する金属錯体の開発		
課題番号	16001003		
研究組織 (研究期間終了時)	研究代表者 桜井 弘（京都薬科大学・薬学部・教授） 研究分担者 安井 裕之（京都薬科大学・薬学部・助教授） 吉川 豊（京都薬科大学・薬学部・助手） 廣村 信（京都薬科大学・薬学部・PD）		

【補助金交付額】

年度	直接経費
平成 16 年度	55,900 千円
平成 17 年度	22,700 千円
平成 18 年度	28,200 千円
総 計	106,800 千円

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか

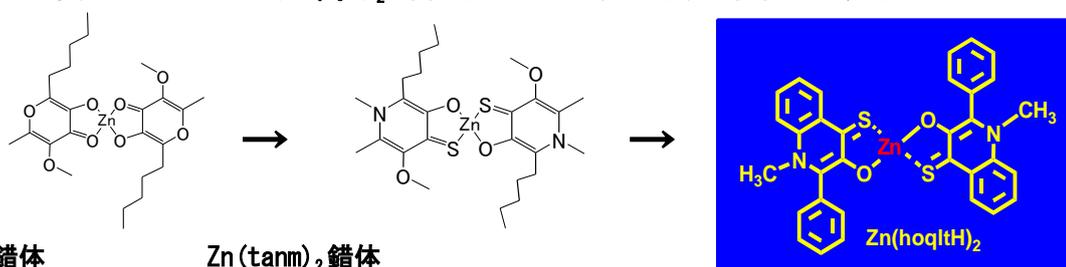
特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)～(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究の概要

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

糖尿病改善・治療効果を持つ金属錯体の開発を目指して、三方向に関して研究を進めました。以下に、これら三研究の実施および進展状況を記載いたします。

- (1) 本特別推進研究の期間に、乾燥ニンニク中の非硫黄成分アリキシン (alx) のバナジウムおよび亜鉛錯体が1型および2型糖尿病の改善・治療に有効であることを実験動物を用いて見出しました。続けてその構造活性相関性および等価転換理論(元素および官能基置換法)に関して研究を行い、N-メチルーチオアリキシンの亜鉛錯体 $Zn(tanm)_2$ は2型糖尿病およびメタボリックシンドロームの改善・治療に有効であることが明らかになりました。さらにそれと同じ配位構造 (ZnS_2O_2) を有し、かつ化学合成が可能で大量に入手できる配位子の設計を試みた結果、下図に示す $Zn(hoqltH)_2$ 錯体を2010年に見出し、国際誌に発表しました。



本錯体は、動物実験では、これまで発表されている錯体の中では最高のインスリン様活性を示すのみならず、ヒト類似の2型糖尿病動物 KK-Ay マウスに一日一回経口投与すると2週間後には血糖値が正常化し、 $Zn(tanm)_2$ 錯体とほぼ同様かそれ以上の改善・治療効果を持っていることが分かりました。今後、大量合成に取り掛かり、さらに研究を深める必要があります。一方、医薬品としては最もよく知られているアスピリン(アセチルサリチル酸)の亜鉛錯体について研究を進め、本錯体を KK-Ay マウスに経口投与すると、2型糖尿病およびメタボリックシンドロームを改善・治療できることを見出しました。

- (2) 糖尿病改善・治療効果を持つ金属錯体の開発研究の一つとして、消化管からのグルコースの吸収抑制の観点からも研究を進めました。 α -グルコシダーゼは2種類の砂糖(スクロース)をグルコース(ブドウ糖)とフルクトース(果糖)に分解し、グルコースが消化管から吸収されると血糖値が上昇します。したがって、 α -グルコシダーゼの有効な阻害剤は、高血糖を抑え、糖尿病治療剤としての可能性があります。種々の金属イオンを検索したところ、銅(II)イオンに高い活性を見出しました。そこで、硫酸銅(II)を非糖尿病動物に経口投与したところ、血糖降下作用があることが分かりました。本研究の成果に基づいて、銅(II)イオンへの配位子を検索すれば、より活性の高い α -グルコシダーゼ阻害剤の開発を展開できる可能性を示すことができました。
- (3) 一方、全く新しい研究も展開しました。最近、生活習慣病に対する新しい治療法として、2型糖尿病におけるインクレチン分解抑制剤として DPP4 阻害剤が注目され、糖尿病の改善・治療に用いられています。小腸上部と下部から分泌される GIP や GLP-1 とよばれるタンパク質インクレチンは、膵臓 β 細胞に作用してインスリンの分泌を促進します。しかし、インクレチンは血液中の DPP4 (ジペプチジルペプチダーゼ-4) により素早く分解されます。この DPP4 を有効に阻害すれば、血液中のインクレチン濃度を維持し、血糖降下作用が現れます。最近、いくつかの医薬品が開発され、臨床的に用いられています。一方、これまで多くのヒトや動物での研究から、糖尿病状態では必須微量元素のひとつである亜鉛が欠乏していることが知られています。DPP4 阻害剤として、種々の構造を持つペプチド性化合物を合成しました。さらに、糖尿病患者への亜鉛の補給を促進するため、ペプチド化合物の亜鉛錯体を作成し、試験管内で DPP4 阻害活性を測定したところ、ある種の錯体は強い活性を示すことを見出し、2012年に初めて発表しました。また、臨床的に使われている DPP4 阻害剤の作用機構に、金属が関与している新たな機構の存在を示唆することもできました。これらの成果は、亜鉛-ペプチド錯体が DPP4 阻害作用を示すことを明らかにした世界初の知見となりました。本研究をさらに進めるため、現在さらに多くの新規ペプチドを合成して、活性を評価しています。

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか (続き)

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など (研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください)。

A) 論文発表

(2007年)

1. Action mechanism of bis(allixinato)oxovanadium(IV) as a novel potent insulin-mimetic complex: regulation of GLUT4 translocation and FoxO1 transcription factor.
Hiromura M, Nakayama A, Adachi Y, Doi M, Sakurai H. *J Biol Inorg Chem*. 2007, 12(8):1275-87.
2. Amelioration of hyperglycemia and metabolic syndromes in type 2 diabetic KKA(y) mice by poly(gamma-glutamic acid)oxovanadium(IV) complex.
Karmaker S, Saha TK, Yoshikawa Y, Sakurai H. *ChemMedChem*. 2007, 2(11):1607-12.
3. Antidiabetic copper(II)-picolinate: impact of the first transition metal in the metallopicolinate complexes.
Yasumatsu N, Yoshikawa Y, Adachi Y, Sakurai H. *Bioorg Med Chem*. 2007, 15(14):4917-22.
4. Metallokinetic characteristics of antidiabetic bis(allixinato)oxovanadium(IV)-related complexes in the blood of rat.
Yasui H, Adachi Y, Katoh A, Sakurai H. *J Biol Inorg Chem*. 2007, 2(6):843-53.
5. Improvement of hyperglycaemia and metabolic syndromes in type 2 diabetic KKAy mice by oral treatment with [meso-tetrakis(4-sulfonatophenyl) porphyrinato]oxovanadium(IV)(4-) complex.
Saha TK, Yoshikawa Y, Sakurai H. *J Pharm Pharmacol*. 2007, 59(3):437-44
6. Insulinomimetic Zn complex (Zn(opt)₂) enhances insulin signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes.
Basuki W, Hiromura M, Sakurai H. *J Inorg Biochem*. 2007, 101(4):692-9
7. A new type of orally active anti-diabetic Zn(II)-dithiocarbamate complex.
Yoshikawa Y, Adachi Y, Sakurai H. *Life Sci*. 2007, 80(8):759-66.
8. Medicinal aspect of vanadium complexes: treatment of diabetes mellitus in model animals.
Sakurai H. *Biomed Res Trace Elements* 2007, 8(3):241-248.
9. Molecular mechanism for antidiabetic activity of [meso-tetrakis(4-sulfonatophenyl) porphyrinato]oxovanadium(IV) (VO(tpps))complex. studies on Akt phosphorylation and GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes.
Basuki W, Hiromura M, Sakurai H, *Bull Chem Soc Jpn*. 2007, 80(8):1605-10.
10. The discovery of vanadyl and zinc complexes for treating diabetes and metabolic syndrome.
Sakurai H. *Expert Opin Drug Discov* 2007, 2(6):873-87.
11. Structure-activity relationship of insulinomimetic activity of zinc(II) complexes with pyridine-2-sulfonic acid derivatives.
Yoshikawa Y, Morishita M, Nishide M, Yoshikawa E, Kinoshita I, Okada K, Kajiwaru NM, Sakurai H, Kojima Y, *Bull Chem Soc Jpn* 2007, 80(3):530-32.
12. Antidiabetic zinc(II)-N-acetyl-L-cysteine complex: evaluations of in vitro insulinomimetic and in vivo blood glucose-lowering activities.
Adachi Y, Yoshikawa Y, Sakurai H. *Biofactors*. 2007, 29(4):213-23.

(2008年)

13. Antidiabetic activity of the orally effective vanadyl-poly(gamma-glutamic acid) complex in streptozotocin(STZ)-induced type 1 diabetic mice.
Karmaker S, Saha TK, Sakurai H. *J Biomater Appl*. 2008, 22(5):449-64.
14. Current state for the development of metallopharmaceuticals and anti-diabetic metal complexes.
Sakurai H, Yoshikawa Y, Yasui H. *Chem Soc Rev*. 2008, 37(11):2383-92.
15. Action mechanism of insulin-mimetic vanadyl-allixin complex.
Hiromura M, Sakurai H. *Chem Biodivers*. 2008, 5(8):1615-21
16. Insulinomimetic Zn(II) complexes as evaluated by both glucose-uptake activity and inhibition of free fatty acids release in isolated rat adipocytes.
Nishide M, Yoshikawa Y, Yoshikawa EU, Matsumoto K, Sakurai H, Kajiwaru NM. *Chem Pharm Bull*. 2008 56(8):1181-3.
17. Treatment of diabetes in experimental animals by metallocomplexes.
Sakurai H. *Yakugaku Zasshi*. 2008, 128(3):317-22
18. Molecular mechanism of antidiabetic zinc-allixin complexes: regulations of glucose utilization and lipid metabolism.
Nakayama A, Hiromura M, Adachi Y, Sakurai H. *J Biol Inorg Chem*. 2008, 13(5):675-84.
19. Biospeciation of antidiabetic VO(IV) complexes.
Kiss T, Jakusch T, Hollender D, Dornyei A, Enyedy EA, Pessoa JC, Sakurai H, Sanz-Medel A. *Coord Chem Rev*. 2008, 252:1153-62.

(2009年)

20. Evaluation of insulin-mimetic activities of vanadyl and zinc(II) complexes from the viewpoint of heterocyclic bidentate ligands.
Katoh A, Matsumura Y, Yoshikawa Y, Yasui H, Sakurai H. *J Inorg Biochem*. 2009, 103(4):567-74.
21. Aminoacid-derivatised picolinate-oxidovanadium(IV) complexes: characterization, speciation and ex vivo insulin-mimetic potential.
Esbak H, Enyedy EA, Kiss T, Yoshikawa Y, Sakurai H, Garribba E, Rehder D. *J Inorg Biochem*. 2009, 103(4):590-600

22. Bis- and tris(pyridyl)amine-oxidovanadium complexes: characteristics and insulin-mimetic potential. Nilsson J, Degerman E, Haukka M, Lisensky GC, Garribba E, Yoshikawa Y, Sakurai H, Enyedy EA, Kiss T, Esbak H, Rehder D, Nordlander E. Dalton Trans. 2009, 14;(38):7902-11.
23. Alpha-glucosidase inhibitory effect of anti-diabetic metal ions and their complexes. Yoshikawa Y, Hirata R, Yasui H, Sakurai H. Biochimie. 2009, 91(10):1339-41.
24. Novel 3-hydroxy-4-pyridinonato oxidovanadium(IV) complexes to investigate structure/activity relationships. Rangel M, Amorim MJ, Nunes A, Leite A, Pereira E, de Castro B, Sousa C, Yoshikawa Y, Sakurai H. J Inorg Biochem. 2009, 03(4):496-502.
25. 21世紀における微量元素研究(Metallomics)への期待と展望：私的提案. 桜井 弘、Biomed Res Trace Elements. 2009, 20(4): 257-62.
26. Glucose lowering activity by oral administration of bis(allixinatato)oxidovanadium(IV) complex in streptozotocin-induced diabetic mice and gene expression profiling in their skeletal muscles. Hiromura M, Adachi Y, Machida M, Hattori M, Sakurai H. Metallomics. 2009, 1:92-100.

(2010年)

27. Inhibitory effect of CuSO₄ on α -glucosidase activity in ddY mice. Yoshikawa Y, Hirata R, Yasui H, Hattori M, Sakurai H. Metallomics. 2010, 2(1):67-73.
28. Complexes of hydroxy(thio)pyrone and hydroxy(thio)pyridinone with Zn(II) and Mo(VI). Thermodynamic stability and insulin-mimetic activity. Chaves S, Jelic R, Mendonça C, Carrasco M, Yoshikawa Y, Sakurai H, Santos MA. Metallomics. 2010, 2(3):220-7.
29. Metallo-allixinate complexes with anti-diabetic and anti-metabolic syndrome activities. Sakurai H, Katoh A, Kiss T, Jakusch T, Hattori M. Metallomics. 2010, 2(10):670-82.
30. Overview and frontier for the development of metallopharmaceutics. Sakurai H. J. Health Sci. 2010, 56(2):129-43.
31. Synthesis of metal complexes with 1-substituted 3-hydroxy-2(iH)-pyridinethiones and their insulin-mimetic activities. Katoh A, Yokoyama H, Matsumura Y, Yoshikawa Y, Yasui H, Sakurai H. Heterocycles. 2010, 81(3): 585-600.

(2011年)

32. Investigation of the insulin-like properties of zinc(II) complexes of 3-hydroxy-4-pyridinones: identification of a compound with glucose lowering effect in STZ-induced type I diabetic animals. Moniz T, Amorim MJ, Ferreira R, Nunes A, Silva A, Queirós C, Leite A, Gameiro P, Sarmento B, Remião F, Yoshikawa Y, Sakurai H, Rangel M. J Inorg Biochem. 2011, 105(12):1675-82.
33. Oral administration of bis(aspirinato)zinc(II) complex ameliorates hyperglycemia and metabolic syndrome-like disorders in spontaneously diabetic KK-A(y) mice: structure-activity relationship on zinc-salicylate complexes. Yoshikawa Y, Adachi Y, Yasui H, Hattori M, Sakurai H. Chem Pharm Bull. 2011, 59(8):972-7.
34. Challenge of studies on the development of new Zn complexes (Zn(opt)₂) to treat diabetes mellitus. Yoshikawa Y, Murayama A, Adachi Y, Sakurai H, Yasui H. Metallomics. 2011, 3(7):686-92.

13 国際会議等への招待講演

1. Development of Anti-diabetic Vanadium Complexes and Analysis of Their Molecular Mechanism
Sakurai H and Hiromura M,
6th International Vanadium Symposium The Chemistry and Biological Chemistry of Vanadium, Lisbon, Portugal (2008)
2. Treatment of Key Diseases by Unborn Metallopharmaceutics.
Sakurai H, 5th International Conference on Metals and Genetics, Kobe, Japan (2011)

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）

なし。（特に、応募しませんでした。）

(4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見

- (1) 乾燥ニンニク中の非硫黄天然化合物アリキシンの亜鉛錯体の構造活性相関性および等価転換理論に関する研究を進め、半合成配位子 N-メチルチオアリキシン、さらに同じ配位環境を持つ合成配位子 hoqlth をデザインしました。これらの配位子とバナジウムおよび亜鉛の錯体を実験糖尿病動物に経口投与すると 1 型および 2 型糖尿病とメタボリックシンドロームを改善・治療できることを見出しました。さらに、これらの錯体の作用機構も明らかにしました。
- (2) 医薬品として最もよく知られている化合物アスピリン（アセチルサリチル酸）の亜鉛錯体を合成し、これを 2 型糖尿病動物に経口投与すると、糖尿病およびメタボリックシンドロームを改善・治療できることを見出しました。
- (3) 銅(II)イオンは、 α -グルコシダーゼを阻害することを見出しました。銅(II)イオンは、動物の小腸において 2 糖類の砂糖（スクロース）の単糖類（グルコースと果糖）への分解を抑制するため、血糖上昇作用を防ぐことを見出しました。
- (4) 生活習慣病に対する新しい治療法として最近注目される DDP4 阻害剤として、新しい亜鉛-ペプチド錯体の可能性を見出しました。さらに、医薬品の作用機構において亜鉛錯体形成が関与している新機構を提案することも出来ました。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 学界への貢献の状況（学術研究へのインパクト及び関連領域のその後の動向、関連領域への関わり等）

2005～2006 年から、乾燥ニンニク中の非硫黄成分の一つであるアリキシンのバナジウムおよび亜鉛錯体が 1 型および 2 型糖尿病やメタボリックシンドロームを改善・治療できる研究成果を発表し始め、いくつかの論文を出版しましたところ、英国化学会から Chem. Soc. Rev. への総説の寄稿の依頼をいただきました（2008 年）。さらに、アリキシンのバナジウムや亜鉛錯体の作用機構を詳細に研究し、論文発表をいたしました。特に、バナジウム-アリキシン錯体による遺伝子発現に関する論文（2009 年）につきましては大きな関心を引き、英国化学会の Chemical Biology 誌（2009 年）に“Injection-free treatment for diabetes?” というタイトルで、写真入りで私どもの研究成果を紹介していただきました（下写真）。



この記事が掲載されてから、海外の多くの研究者から共同研究の申し込みが相次ぎました。糖尿病は、世界的に患者数が増大しつつある疾患であり、生活形態の変化に伴い今後ますます患者数が増える予想されること、さらに極めて治療が困難な疾患であり予防と治療の両方の組み合わせが重要であるため、多くの研究者が関心を持たれていることを実感いたしました。アメリカ、ドイツ、ハンガリー、スウェーデン、フィンランド、ポルトガル、アルゼンチン研究者とともに、研究を開始いたしました。研究者の研究領域は、医学、糖尿病学、内分泌学、循環器学、生物無機化学、メタロミクス、無機化学、物理化学など多様な領域にまたがり、関連領域へ一定の広がりを示していると思われます。これらの共同研究のいくつかにつきましては、論文が出版されつつあります。

一方、国内では、糖尿病学や薬学のみならず、生物無機化学、錯体化学、衛生学、微量元素学、食品学などの領域で関心を持っていただき、我々の考え方や関連の研究の進捗状況を扱う総説の寄稿依頼をいただきました。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況（続き）

(2) 論文引用状況（上位10報程度を記述してください。）

【研究期間中に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	The action mechanism of zinc(II) complexes with insulinomimetic activity in rat adipocytes. Yoshikawa, Yutaka; Ueda, Eriko; Kojima, Yoshitane; Sakurai Hiromu Life Sciences (2004) 75, 741-751.	血糖値降下作用を有する亜鉛錯体の作用メカニズムに関してラット脂肪細胞を用いて解明した。	45
2	Chemistry and biochemistry of insulin-mimetic vanadium and zinc complexes. Trial for treatment of diabetes mellitus. Sakurai, Hiromu; Katoh, Akira; Yoshikawa, Yutaka Bulletin of the Chemical Society of Japan (2006) 79, 1645-1664.	1990年から研究を行ったバナジウムと亜鉛錯体の抗糖尿病作用の実験結果を総説としてまとめた。	45
3	Possible mode of action for insulinomimetic activity of vanadyl(IV) compounds in adipocytes. Kawabe, Kenji; Yoshikawa, Yutaka; Adachi, Yusuke; Sakurai, Hiromu Life Sciences (2006) 78, 2860-2866.	血糖値降下作用を有するバナジウム錯体の作用メカニズムをラット脂肪細胞を用いて解明した。	41
4	A new insulin-mimetic bis(allixinato)zinc(II) complex: structure-activity relationship of zinc(II) complexes. Adachi, Yusuke; Yoshida, Jiro; Kodera, Yukihiko; Yoshikawa, Yutaka; Kojima, Yoshitane; Sakurai Hiromu Journal of Biological Inorganic Chemistry (2004) 9, 885-893.	アリキシンおよびその誘導体を配位子に用いた新規亜鉛錯体を合成し、構造活性相関的にインスリン様作用を評価した。	36
5	Oral administration of a zinc complex improves type 2 diabetes and metabolic syndromes. Adachi, Yusuke; Yoshida, Jiro; Kodera, Yukihiko; Kiss, Tamás; Jakusch, Tamás; Enyedy, Eva A.; Yoshikawa, Yutaka; Sakurai, Hiromu Biochemical and Biophysical Research Communications (2006) 351, 165-170.	In vitro 実験で活性の高かった亜鉛/アリキシン錯体を2型糖尿病モデル動物に投与し、2型糖尿病およびメタボリックシンドロームなどの病態を改善する事が出来る事を見出した。	33
6	Syntheses of vanadyl and zinc(II) complexes of 1-hydroxy-4,5,6-substituted 2(1H)-pyrimidinones and their insulin-mimetic activities. Yamaguchi, Mika; Wakasugi, Kei; Saito, Ryota; Adachi, Yusuke; Yoshikawa, Yutaka; Sakurai, Hiromu; Katoh, Akira Journal of Inorganic Biochemistry (2006) 100, 260-269.	ピリミジンを基本骨格に有する配位子を用いた新規バナジウムおよび亜鉛錯体を合成し、ラット脂肪細胞を用いた実験系でインスリン様作用を評価した。	26
7	Enhancement of insulin signaling pathway in adipocytes by oxovanadium(IV) complexes. Basuki, Wannu; Hiromura, Makoto; Adachi, Yusuke; Tayama, Kojiro; Hattori, Masakazu; Sakurai, Hiromu Biochemical and Biophysical Research Communications (2006) 349, 1163-1170.	バナジウム錯体の作用メカニズムの一つとして、インスリンシグナル経路の活性化作用がある事を、3T3-L1細胞を用いて評価し、作用機構を解明した。	22
8	Improvement of diabetes, obesity and hypertension in type 2 diabetic KKA ^y mice by bis(allixinato)oxovanadium(IV) complex. Adachi, Yusuke; Yoshikawa, Yutaka; Yoshida, Jiro; Kodera, Yukihiko; Katoh, Akira; Takada, Jitsuya; Sakurai, Hiromu Biochemical and Biophysical Research Communications (2006) 345(3), 945-950.	バナジウム/アリキシン錯体を2型糖尿病モデル動物に投与し、糖尿病のみならず、肥満や高血圧などの病態を改善する事が出来る事を見出した	20
9	A novel drug delivery system for type 1 diabetes: Insulin-mimetic vanadyl-poly(γ -glutamic acid) complex. Karmaker, Subarna; Saha, Tapan K.; Yoshikawa, Yutaka; Yasui, Hiroyuki; Sakurai, Hiromu Journal of Inorganic Biochemistry (2006) 100, 1535-1546.	効率的に体内に輸送できる新規配位子としてポリ γ -グルタミン酸を用いたバナジウム錯体を合成し、1型糖尿病治療効果を評価し、新ドラッグデリバリー系を提案した。	18
10	A new anti-diabetic Zn(II)-hinokitiol (β -thujaplicin) complex with Zn(O4) coordination mode. Yamane, Mizuki; Adachi, Yusuke; Yoshikawa, Yutaka; Sakurai, Hiromu Chemistry Letters (2005) 1694-1695.	わが国ではよく知られているヒノキチオールを配位子に用いた亜鉛錯体を合成し、糖尿病治療効果を評価した結果、メタボリックシンドロームの指標のアディポネクチン濃度を上昇させることを見出した。。	13

【研究期間終了後に発表した論文】			
No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Biospeciation of antidiabetic VO(IV) complexes. Kiss T, Jakusch T, Hollender D, Dornyei A, Enyedy EA, Pessoa JC, Sakurai H, Sanz-Medel A. Coordination Chemistry Review (2008) 252, 1153-1162.	著者らが開発してきた抗糖尿病性バナジウム錯体の pH-化学種濃度相関を計算し、錯体の薬理作用発現の意義を考察した。	49
2	Action mechanism of bis(allixinato)oxovanadium(IV) as a novel potent insulin-mimetic complex: regulation of GLUT4 translocation and FoxO1 transcription factor. Hiromura, Makoto; Nakayama, Akihiro; Adachi, Yusuke; Doi, Miyuki; Sakurai, Hiromu Journal of Biological Inorganic Chemistry (2007) 12, 1275-1287.	バナジウム/アリキシン錯体のインスリン様作用の詳細なメカニズムを培養脂肪細胞系を用いて評価し、GLUT4 の膜移行性の増大を見出した。	27
3	Current state for the development of metallopharmaceutics and anti-diabetic metal complexes. Sakurai, Hiromu; Yoshikawa, Yutaka; Yasui, Hiroyuki Chemical Society Reviews (2008) 37, 2383-2392.	本プロジェクトで開発したバナジウムおよび亜鉛錯体の構造、in vitro および in vivo における作用、さらに、作用メカニズムをまとめて紹介した。	26
4	Insulinomimetic Zn complex (Zn(opt)2) enhances insulin signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes. Basuki, Wannu; Hiromura, Makoto; Sakurai, Hiromu Journal of Inorganic Biochemistry (2007) 101, 692-699.	強い抗糖尿病作用を持つ亜鉛/メルカプトピリジン-N-オキシド錯体の作用メカニズムを、培養脂肪細胞 3T3-L1 を用いて評価した。	20
5	A new type of orally active anti-diabetic Zn(II)-dithiocarbamate complex. Yoshikawa, Yutaka; Adachi, Yusuke; Sakurai, Hiromu Life Sciences (2007) 80, 759-766.	新規亜鉛錯体として、ジチオカルバメートおよびそれらの誘導体を配位子として合成し、in vitro および in vivo における抗糖尿病作用を評価した。	19
6	Aminoacid-derivatised picolinato-oxidovanadium(IV) complexes: Characterisation, speciation and ex vivo insulin-mimetic potential. Esbak, Hossein; Enyedy, Eva A.; Kiss, Tamas; Yoshikawa, Yutaka; Sakurai, Hiromu; Garribba, Eugenio; Rehder, Dieter Journal of Inorganic Biochemistry (2009) 103, 590-600.	アミノ酸誘導体を配位子に用いた新規バナジウム錯体を合成し、インスリン様作用を評価した。	14
7	Evaluation of insulin-mimetic activities of vanadyl and zinc(II) complexes from the viewpoint of heterocyclic bidentate ligands. Katoh, Akira; Matsumura, Yuriko; Yoshikawa, Yutaka; Yasui, Hiroyuki; Sakurai, Hiromu Journal of Inorganic Biochemistry (2009) 103, 567-574.	複素環化合物を配位子に用いた新規バナジウムおよび亜鉛錯体を合成し、インスリン様作用を評価した。	13
8	Molecular mechanism of antidiabetic zinc-allixin complexes: regulations of glucose utilization and lipid metabolism. Nakayama Akihiro; Hiromura Makoto; Adachi Yusuke; Sakurai Hiromu Journal of Biological Inorganic Chemistry (2008) 13, 675-684.	亜鉛/アリキシン錯体の作用メカニズムを、培養脂肪細胞 3T3-L1 を用いて、グルコース代謝や脂質代謝の方面から評価した。	13
9	Antidiabetic copper(II)-picolinate: impact of the first transition metal in the metalpicolinate complexes. Yasumatsu N, Yoshikawa Y, Adachi Y, Sakurai H. Bioorganic Medicinal Chemistry (2007).15, 4917-4922.	金属-ピコリン酸錯体の中心金属をさまざまに変化させてインスリン様作用を評価したところ、銅(II)錯体が強い活性を有していることを見出した。	13
10	Metallokinetic characteristics of antidiabetic bis(allixinato)-oxovanadium(IV)-related complexes in the blood of rat. Yasui H, Adachi Y, Katoh A, Sakurai H. Journal of Biological Inorganic Chemistry (2007) 2, 843-53.	バナジウム-アリキシン錯体をラットの静脈内に投与し、4 価バナジウムにもとづく ESR 信号をリアルタイムで計測し、血中動態を解析して、薬理作用発現を考察した。	11

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）

1. 2008. 11. 29 第1回メタロミクス研究フォーラム 市民講演会で講演「金属なしでは生きられない」
2. 2009. 3. 3 三重大学・鈴鹿医療科学大学合同公開講演会で講演「糖尿病およびメタボリックシンドロームの新治療法を求めて」
3. 2009. 7. 2 第20回日本微量元素学会で特別講演「21世紀における微量元素研究への期待と展望」とシンポジウム講演「糖尿病・メタボリックシンドロームと微量元素」
4. 2009. 7. 25 第14回国際生物無機化学会議 公開市民講演会「生き物のなかで働く金属」で講演「金属無しでは生きられない」
5. 2010. 3. 28 日本薬学会で特別講演「生命と元素：金属創薬へのチャレンジ」
6. 2010. 5. 31 第21回金属が関与する生体関連反応シンポジウムで特別講演「元素劇場の楽しさ—金属を含む医薬品の開発の最前線」
7. 2010. 3. 29 日本薬学会 シンポジウム「Metal-based drugs 開発研究の最前線」で講演「銅錯体による心血管障害および糖尿病治療への試み」
8. 2010. 4. 15 Newton 別冊「完全図解 周期表 第2版」監修、ニュートンプレス
9. 2010. 12. 15 「元素と暮らし：血液や骨をつくり、酵素を活性化、人体に必要な元素と金属」The Big Issue Japan
10. 2011. 5. 15 「人の体も“元素”から」中日新聞
11. 2011. 5. 16 Newton 別冊「イオンと元素」増補改訂版 監修、ニュートンプレス
12. 2011. 3. 10 京都大学アカデミックデイ-みんなで対話する京都大学の日-で「えれめんトランプを楽しもう！」（元素の話とトランプゲーム）を実施
13. 2011. 3. 29 日本薬学会 シンポジウム「元素の体内動態・蓄積を考える」で講演「必須元素の体内動態と蓄積：鉄、銅、亜鉛の話題から」

2005. 3. 25 に文部科学省・株式会社化学同人から出版した「一家に1枚周期表」（玉尾皓平、桜井 弘、寺嶋孝仁、化学同人 企画協力）は、常に改訂作業を行い、2011. 3. 25 には第6版を出版しました。この間には、小規模のさまざまな研究会や市民グループから講義を依頼され「元素の重要性」をアピールするとともに、本研究から得られた成果を伝えました。

一方、「一家に1枚周期表」をベースにして元素カードゲーム「えれめんトランプ」（2011年、化学同人）を作成しました。青少年に化学や元素（金属）の面白さを伝え、楽しんでいただくため、2010年と2011年の「サイエンスアゴラ」（東京）で「えれめんトランプ」を実施したところ、大変好評でした。

さらに、元素についての知識を普及することを願って「元素検定」編著（2010年、化学同人）を出版しました。2011年の「サイエンスアゴラ」では、「元素検定試験」（無料）を実施し、元素に関する知識のみならず、元素が社会や日々の生活にいかに関わっているかをアピールしました。試験終了後は、元素に関する講義をするとともに、本研究成果を社会に還元するため元素（金属）と健康・病気との関係、特に糖尿病における元素の重要性と伝えました。小学生から一般社会人にいたるさまざまな年齢層の皆さんが参加され、元素（金属）と健康・病気との関係について大いに興味を持っていただき、関心の高さに驚きました。

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）

(2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助教やポスドク等の研究終了後の動向を記述してください。）

研究計画に関与した若手研究者としては、当時、京都薬科大学代謝分析学教室には、助手として吉川 豊およびポストドクターの廣村 信の2名が所属していました。

本特別推進研究終了後、吉川 豊は京都薬科大学代謝分析学分野の講師に昇進し、2010年に開催された第2回メタロミクス研究フォーラムで優秀賞、および2012年に日本薬学会近畿支部奨励賞を受賞しました。

本特別推進研究終了後、廣村 信は独立行政法人理化学研究所 分子イメージングセンター メタロミクスイメージング研究ユニットの副リーダーに就任し、2009年の微量栄養素研究会で優秀発表賞を受賞しました。