

糖尿病は高血糖を主徴とする疾患であるが、その病態と疾患の分子メカニズムは多様である。このことが糖尿病の化学療法を難しくする要因となっている。現在、糖尿病の化学療法では、作用機序の異なる複数の化合物のうち、何と何を組み合わせて用いることが血糖調節のために有効なのかについて、患者ごとに試行錯誤を繰り返さざるを得ないのが実情である。吉田氏は、糖尿病に対する新しい血糖調節技術の実現を目指して、生体が非糖質から糖を合成する糖新生と呼ばれる代謝経路に注目している。その理由は、ほとんどの糖尿病患者において糖新生の亢進が明らかになっているので、糖新生を抑制する化合物が多様な糖尿病に対して一般性の高い化学療法を実現できるのではとの期待に基づいている。本研究において吉田氏は、糖新生の律速酵素であるフルクトース 1,6-ビスフォスファターゼ (FBPase) の活性を阻害する化合物 (CS-917) を用いて検討を行い、非肥満者や日本人を含むアジア人に多いインスリン分泌不全型の糖尿病に対して、糖新生経路を抑制することが血糖調節のために有効であることを明らかにしている。

本論文は 8 章で構成されている。第 1 章では、糖尿病に対する既存の化学療法の問題点や CS-917 に関する先行研究等の研究背景、およびインスリン分泌不全型糖尿病のモデル動物として用いた Goto-Kakizaki ラット (GK ラット) の有用性等について説明し、本研究の目的を明確にしている。

第 2 章では、本研究に用いた実験材料および実験方法についてまとめている。

第 3 章では、CS-917 が GK ラットで血糖降下作用を示すのか否かについて検討し、糖尿病の二つの診断基準である絶食時高血糖と食後高血糖のいずれに対しても、CS-917 が当該実験動物において血糖降下を誘起することを明らかにしている。糖新生経路を標的とする化合物がインスリン分泌不全型の糖尿病に対して血糖降下作用を発揮することを示したのは本研究が初めてである。

第 4 章と第 5 章では、放射化学的な手法に基づいて、第 3 章で明らかにした CS-917 の血糖降下作用に関するメカニズム解析を行っている。特に第 4 章では、 $[^3\text{H}]$ -グルコースをトレーサーとして用いて、生体組織から血中への糖の流入と血中から生体組織への糖の流出をモニタリングする実験系を構築し、CS-917 の血糖降下作用が生体組織から血中への糖の流入抑制に基づくことを明らかにした。第 5 章では、 $[^{14}\text{C}]$ -炭酸水素ナトリウムをトレーサーとして用いて、第 4 章で明らかにした CS-917 による生体組織から血中への糖の流入抑制作用が糖新生の抑制に基づくことを証明した。複雑な血糖調節システムを内在する生体、特にインスリン分泌不全型糖尿病のモデル動物において、当該化合物による血糖降下メカニズムを明らかにしたことは非常に意義深い。

第 5 章ではさらに、CS-917 により糖新生経路が抑制されると代償的にグリコーゲン分解経路が促進され、結果として CS-917 の血糖降下作用が減弱することを示すと共に、糖新生とグリコーゲン分解を同時に抑制することにより強力な血糖降下作用を発揮すること

を明らかにしている。この成果は、糖新生経路の抑制に基づく血糖調節を実現するためには、グリコーゲン分解経路を同時に抑制することが有効であることを示しており、糖新生抑制化合物を糖尿病の治療に用いる際に重要な指針を与えると評価できる。

第 6 章では、CS-917 の血糖降下作用が発揮された臓器を特定するために、各臓器の入口と出口に相当する血管の血液グルコース濃度や糖新生基質の乳酸の濃度、および臓器内の糖新生代謝物濃度を測定している。この検討により、CS-917 が肝臓において糖新生経路を抑制し、最終的に血糖降下を誘起することを明らかにしている。糖新生経路の抑制に基づく血糖降下の責任臓器を明らかにした点は高く評価できる。

第 7 章では、各章の一連の結果について総括するとともに、本研究で明らかとなった点と今後の課題を整理している。

第 8 章では、本論文の結論として、全体のまとめを述べている。

以上のように、吉田氏は、糖新生経路を抑制する化合物が、非肥満者や日本人を含むアジア人に多いインスリン分泌不全型の糖尿病の血糖調節に有効であることを示すと共に、当該化合物の生体での作用機序を明らかにした。本研究における吉田氏の研究成果は、肥満者や欧米人に多いインスリン作用不全型の糖尿病に対する糖新生抑制化合物の先行研究の成果と合わせて考えると、多様な病態を示す糖尿病に対して一般性の高い新しい血糖調節技術に繋がるものとして高く評価できる。

したがって、本審査委員会は本論文が博士（学術）の学位を授与するにふさわしいものと認定する。