

論文の内容の要旨

論文題目 **AJS1669, a novel small-molecule muscle glycogen synthase activator, improves glucose metabolism and reduces body fat mass in *ob/ob* mice**

(新規グリコーゲン合成酵素活性化剤 AJS1669 による
ob/ob マウスの耐糖能改善作用と体脂肪減少効果)

中野 和宏

2030年には患者数が4億人を超えると考えられている2型糖尿病は、インスリン作用の減弱ならびに、その減弱に付随して骨格筋や肝臓における糖代謝機能の低下が原因となって起こる。現在市場にある糖尿病治療薬は、血糖値のコントロールについては一過的に十分な作用を発揮するものの、全身の糖代謝機能向上への寄与は必ずしも大きくなく、患者は生涯にわたり薬を飲み続ける必要がある。したがって、治療効果を得るためには、食事療法や運動療法の実施、すなわち摂取エネルギーを減らす、あるいは糖代謝効率の改善による糖の体内消費を向上させる取り組みも併せて行い、生活習慣や体質を変えていくことが必要となる。しかしながら、現代生活における食事療法や運動療法の継続実施は必ずしも容易ではなく、よりその原因や糖代謝の生理学に着目した新しい治療薬開発が待たれているものの、運動療法の糖尿病治療効果における分子メカニズムは不明な点が多い。

運動療法による糖尿病治療の根幹は、骨格筋におけるグルコースの取り込みとエネルギーへの変換効率を亢進することにある。運動療法では、骨格筋に流入した糖をグリコーゲンとして蓄えかつ速やかに分解しながらエネルギーに変換する機能が亢進しており、つまり2型糖尿病患者において低下しているグリコーゲン代謝亢進を後押ししている。そこで筆者が注目した分子メカニズムは骨格筋型のグリコーゲン合成酵素 (GYS1) の活性化である。この酵素を効率よく活性化できれば、骨格筋へのグルコースの流入が加速し、グリコーゲン合成の亢進、グルコース6リン酸 (G6P) を介したミトコンドリアにおけるTCA回路の亢進が引き起こされ、グルコースからのエネルギー変換効率が改善されるといった、運動療法の一部の模倣効果が発揮されると仮説を立てた。さらに、GYS1を活性化する化合物が取得できれば、上記の研究成果を通じて新しい治療薬候補となる可能性を考えた。しかしながら、肝臓におけるグリコーゲン合成酵素 (GYS2) を同時に活性化させた場合には、肝臓へのグルコース流入と同時に糖産生を促進させ、血中へのグルコースの再流入を引き起こす可能性があること、骨格筋へのグリコーゲンの異常蓄積は糖原病を引き起こす恐れがある。

そこで仮説の証明に用いる化合物を以下の手順で取得、確認を行った。

- ①骨格筋型グリコーゲン合成酵素であるGYS1を強く活性化させる化合物を取得する

②肝臓のグリコーゲン合成を亢進し難いことを確認する

③グリコーゲン分解酵素活性も亢進することを確認する

取得した化合物 AJS1669 はヒト型グリコーゲン合成酵素 (hGYS1) を活性化し, hGYS1 をアロステリックに活性化させる G6P との共存下にてさらに強力な活性化能を有していた. さらにこの化合物は, マウスの骨格筋, 肝臓のホモジネートを用いた検討から, 骨格筋でのみグリコーゲン合成酵素活性を低濃度にて活性化させることも見出された. この化合物が引き起こす骨格筋細胞におけるグリコーゲン蓄積量は, グリコーゲン分解酵素共存下にて増加したことから, この化合物はグリコーゲン合成を促した結果 G6P を消費し, グリコーゲン分解も引き起こしながら, グリコーゲン代謝そのものを亢進していると推察された.

この AJS1669 を *ob/ob* マウスに 1 日 2 回, 4 週間投与させたところ, 随時血糖値の低下ならびに耐糖能の改善作用が認められた. 4 週間連続投与後の骨格筋へのグリコーゲンの異常な蓄積は認められなかった点, 骨格筋におけるミトコンドリア代謝関連遺伝子 *Tfam* の発現の亢進が認められたことから, AJS1669 はグリコーゲン代謝そのものを促進していることが動物実験からも証明された. NMR を応用し, 生きた状態のマウス中の体脂肪量を測定できる EchoMRI[®] を用いた検討により, AJS1669 投与マウスは, 対照薬として用いた Pioglitazone (商品名アクトス) とは異なり, 体脂肪量を減少させていた. これらの結果から, 糖尿病によって低下している GYS1 を活性化することは, グリコーゲン代謝そのものを亢進させ, 体脂肪量の低下やミトコンドリア代謝関連遺伝子の増強を介した, 血糖値の低下や耐糖能の改善といった高糖尿病効果を発揮する運動療法を模倣しており, 仮説は証明された.

本化合物は薬効を発揮した用量では副作用懸念事象も観察されなかったため, 治療薬としての開発可能性も想定される. 今後より詳細な化合物のプロファイルの取得による糖尿病治療の新しい選択肢の提供のみならず, 骨格筋のグリコーゲン代謝亢進作用と血糖値や体脂肪量との関係において, AJS1669 を用いた分子生物学的, 運動生理学的な研究により, 新たな発見や研究の発展につながると期待している.