

# 論文審査の結果の要旨

氏名 中野 和宏

本論文は、骨格筋のグリコーゲン代謝亢進により運動模倣作用が亢進するという仮説を立案し、グリコーゲン合成酵素活性化剤 AJS1669 を用いて検証している。AJS1669 は骨格筋優位なグリコーゲン代謝亢進を促し、血糖値の低下作用、耐糖能改善作用、体脂肪量の低下、そしてその作用を裏付ける骨格筋のミトコンドリア遺伝子の発現を増強した。すなわち糖尿病態における骨格筋のグリコーゲン代謝の亢進が、運動療法による血糖値恒常性制御の中心的役割を果たすことを明らかとした。さらに AJS1669 が新規メカニズムによる糖尿病治療薬となりうる可能性も言及している。

この論文は2章からなる。第1章はイントロダクションであり、現在の糖尿病治療薬は全身の糖代謝機能向上への寄与が少なく、投薬とともに運動療法が必要とされている社会の現状を述べ、運動模倣効果の期待できる新しい治療薬が求められている点と、未だ運動効果の分子メカニズム解析が不十分である点に触れている。運動効果とは何かを分子レベルにて明らかにするために、骨格筋のグリコーゲン代謝制御に着目した点、運動に近い効果（運動模倣効果）を得るために骨格筋のグリコーゲン合成酵素活性化剤を用いた解析の研究目標とその意義について、十分な説明がなされている。

第2章は、骨格筋グリコーゲン合成酵素の活性化により、運動模倣効果が得られたことについて述べている。まずはツール化合物の適性を評価し、AJS1669 がグルコース 6 リン酸（G6P）濃度依存的なグリコーゲン合成酵素活性化作用を有し、マウスの骨格筋と肝臓のホモジネートを用いたグリコーゲン合成量の比較によって骨格筋優位なグリコーゲン合成酵素活性化剤であることを示している。さらに、ヒト骨格筋細胞に、グリコーゲン分解酵素阻害剤の同時添加による評価を基に、AJS1669 はグリコーゲン合成と分解をどちらも亢進させ、グリコーゲン代謝そのものを亢進させる化合物であることを示している。AJS1669 の糖尿病モデルマウスへの 28 日間の連続投与により、随時血糖値の低下とそれに基づく HbA1C の低下、ならびに耐糖能の改善作用を示し、優れた血糖コントロール作用を示した。さらに、この効果は体脂肪量の低下を示し、同時に骨格筋におけるミトコンドリア遺伝子の増強や、代謝関連遺伝子の発現増強を見出している。これらの効果は何らかの毒性による作用の結果ではないことを、肝パラメーターの測定や、野生型マウスへの高用量投与により評価し、影響がないことを確認している。

結果を基にした議論においては、運動によってもたらされるグリコーゲン代謝亢進を再現するために、グリコーゲン合成酵素の活性化による G6P の基質利用の促進によって、同時にグリコーゲン分解酵素も活性化され、グリコーゲン代謝を亢進できる可能性への着想から AJS1669 を取得、評価に用いており、代謝酵素の特性からその分子メカニズムを生化学的かつ薬理的な視点で研究を行う上で十分な素養を身に付けていると言える。また、本研究の結果の解釈として、AJS1669 が摂餌量を変えずに体脂肪量の低下を示した点に着目し、運動

骨格筋のミトコンドリア関連各遺伝子の増強を根拠とし、その機能に基づいて運動模倣効果を提示していることや、体重増加を促すインスリン抵抗性改善剤である **Pioglitazone** とは異なるメカニズムによる効果であることを **PPAR** への作用の観点からも確認し、新しい治療薬となりうることを示唆している。骨格筋におけるグリコーゲン代謝亢進は運動を行った結果引き起こされるのみならず、その代謝亢進こそが運動模倣効果を引き起こし、新しい治療方法につながる可能性を示唆した点は、非常に意義深く科学論文としてふさわしい。

なお、本論文のツール化合物である **AJS1669** の取得過程において、竹下 亘氏、宮永 渉氏による研究支援がなされているが、論文提出者が主体となって仮説を立案、分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。