

京都大学	博士（医学）	氏名	阿不力孜 阿不都卡地尔
論文題目	<p>Tetrahydrobiopterin has a glucose-lowering effect by suppressing hepatic gluconeogenesis in an endothelial nitric oxide synthase-dependent manner in diabetic mice</p> <p>(テトラヒドロビオプテリンは糖尿病マウスにおいて内皮型一酸化窒素合成酵素依存性に肝臓糖新生を抑制することにより血糖低下作用をもたらす)</p>		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>endothelial nitric oxide synthase (eNOS)の機能障害はインスリン抵抗性や糖代謝異常を引き起こすことが知られている。eNOS は、2 量体(dimer)を形成することによって活性が維持されている。dimer 構造の維持にはテトラヒドロビオプテリン(tetrahydrobiopterin, BH4)が eNOS の補酵素として作用している。糖尿病状態では、BH4 はジヒドロビオプテリン(7, 8-dihydrobiopterin, BH2)に酸化され、eNOS の dimer 形成が阻害され monomer の状態のままとなり、eNOS アンカップリングによる eNOS 機能障害が起こっている。BH4 の補充療法は eNOS の活性化作用により、nitric oxide(NO)産生を介した血管拡張作用をもたらすことが報告されているが、BH4 の糖代謝調節機構への関与についてはこれまで報告がない。本研究では、糖尿病マウスにおける BH4 の糖代謝およびインスリン感受性に対する影響について検討した。</p> <p>ストレプトゾトシン(STZ)誘発糖尿病マウスでは、各臓器において BH4/BH2 比の低下が認められ、eNOS アンカップリングが起こっていることを確認した。STZ 誘発糖尿病マウスに BH4 を腹腔内投与したところ空腹時血糖の低下作用が認められた。同時に肝組織の eNOS の dimerization の増加および NO 産生量が増加しており、eNOS リカップリングの誘導により eNOS 機能が回復していることが示唆された。BH4 による血糖低下作用には肝臓が重要な役割を果たしており、ピルビン酸負荷試験の結果より肝臓糖産生の抑制効果が関与していることが考えられた。</p> <p>次に、野生型マウスより単離した肝細胞を用いた実験において、BH4 曝露により濃度依存性および時間依存性に肝臓糖新生が抑制され、AMP kinase (AMPK)の活性化作用が認められた。BH4 曝露により、肝細胞の NO 産生量の増加および AMP/ATP 比の上昇を認めた。BH4 による肝臓糖新生の抑制効果は、AMPKα1 の siRNA 処理を行った肝細胞では消失しており AMPK 依存性であった。eNOS 欠損マウスより単離した肝細胞では BH4 による糖新生抑制効果ならびに AMPK の活性化作用は認められず、これらの作用が eNOS 依存性であることを確認した。</p> <p>さらに、eNOS 欠損マウス由来の STZ 誘発糖尿病マウスを作成し、BH4 の腹腔内投与を行ったところ野生型マウス由来の STZ 誘発糖尿病マウスで認められた血糖低下作用、ピルビン酸負荷試験による肝臓糖産生抑制効果、および肝組織の AMPK の活性化作用は認められなかった。また、インスリン抵抗性マウスモデルである ob/ob マウスに BH4 を連続投与したところ腹腔内ブドウ糖負荷試験 (intraperitoneal glucose tolerance test; IPGTT) では耐糖能障害の改善作用を認め、インスリン負荷試験(insulin tolerance test; IIT)ではインスリン抵抗性の改善作用を認めた。ob/ob マウスに対する BH4 の連続投与はウエスタンブロット法による解析より、肝組織の AMPK および Akt のリン酸化の増加を認めた。以上の結果より、BH4 は eNOS 依存性の肝臓糖新生抑制作用を有しており、糖尿病マウスにおいて BH4 は血糖低下作用に加えインスリン抵抗性改善作用をもたらすことを明らかにした。BH4 は糖尿病の新しい治療標的となる可能性が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

Endothelial nitric oxide synthase (内皮型一酸化窒素合成酵素; eNOS)の機能障害はインスリン抵抗性や糖代謝異常に関与することが強く示唆されており、eNOS 活性の制御因子は糖代謝調節作用を有している可能性がある。本研究で申請者は eNOS の共因子として働き、eNOS の活性化作用を有するテトラヒドロビオプテリン(tetrahydrobiopterin, BH4)の糖代謝およびインスリン感受性に対する影響について検討した。BH4 はストレプトゾトシン (STZ)誘発糖尿病マウスにおいて血糖低下作用をもたらし、eNOS 欠損マウスを用いた検討によりこの作用は eNOS 依存性であることを明らかにした。BH4 は AMPK 依存性に肝臓糖新生の抑制効果をもたらした。さらに、インスリン抵抗性マウスモデルである ob/ob マウスを用いた検討より、BH4 は耐糖能障害の改善効果に加えてインスリン抵抗性の改善効果をもたらすことを明らかにした。

以上の研究は、肝臓における糖代謝制御機構の解明に貢献し、新たな糖尿病治療法の開発に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 9 月 02 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。