

氏名	おお たい たけし 太 田 毅
学位(専攻分野)	博 士 (農 学)
学位記番号	論農博第2271号
学位授与の日付	平成11年11月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Pharmacological effect of a novel antidiabetic agent, trans-4-(4-methylcyclohexyl)-4-oxobutyric acid, in rats (ラットにおける新規抗糖尿病薬, トランス-4-(4-メチルシクロヘキシル)-4-オキソ酪酸の薬理作用)

論文調査委員 (主査) 教授 宮本 元 教授 宮崎 昭 教授 今井 裕

論 文 内 容 の 要 旨

糖尿病は、日常最も頻繁に遭遇するありふれた疾患であるが、糖尿病患者の数は増加を続け、現在わが国では600万人以上の患者がいると推定されている。これまで糖尿病患者の治療薬として、トルブタマイド、グリベンクラマイド等のスルフォニルウレア剤が広く使用されてきたが、空腹時低血糖の発現、食後高血糖が充分管理できない、2次無効の発現等様々な問題点も指摘されている。本研究はそれら問題点を是正し、糖尿病患者のより良い血糖管理を可能にする新規糖尿病治療薬の開発を目的に、ラットを用いてその薬理効果を生化学的、組織学的に検討したものである。本論文の内容は以下の様に要約される。

第1章では、上記コンセプトを基にリード化合物の発見、その後のスクリーニングによる最適化合物トランス-4-(4-メチルシクロヘキシル)-4-オキソ酪酸 (JTT-608) の合成に至る経緯を、ラットでのグルコース負荷後の血糖降下作用のデータを基に示している。

第2章では、JTT-608のグルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用について、マウス膵臓β細胞株(MIN6細胞)、ラット膵臓還流系を用いて検討している。MIN6細胞において、JTT-608はグルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進し、スルフォニルウレア剤と異なり、低濃度のグルコースではインスリン分泌に影響しなかった。ラットの膵還流では、JTT-608はグルコース濃度依存的なインスリン分泌を促進するとともに、グルコース刺激時にインスリン分泌の第1相を増強した。トルブタマイドはその第1相を増強できなかった。さらにMIN6細胞の膜画分を用いた実験により、JTT-608はスルフォニルウレア剤の受容体結合部位には結合しないことが示された。

第3章では、正常ラット、新生仔ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラット(nSTZラット)を用いて、JTT-608の耐糖能改善およびインスリン分泌促進作用をスルフォニルウレア剤と比較検討している。JTT-608は、空腹時の血糖を低下させない用量域で耐糖能を改善するが、スルフォニルウレア剤では空腹時の血糖を低下させる用量でのみ、耐糖能を改善した。また、JTT-608はグルコース刺激時にのみインスリン分泌を促進したが、トルブタマイドはグルコース刺激の有無にかかわらず、インスリン分泌を促進した。さらにJTT-608のインスリン分泌は、その初期相を増強することが示された。これらの結果は、第2章で述べたIn vitro系の評価結果と良く相関している。nSTZラットでは、JTT-608の耐糖能改善作用は用量依存的に、かつ100 mg(/kg)投与では耐糖能がほぼ正常化されたが、トルブタマイドの耐糖能改善作用は頭打ちとなった。JTT-608の作用がnSTZラットで効果的であったのは、これまで述べてきたJTT-608の特徴的なインスリン分泌促進作用に起因すると考察している。

第4章では、自然発症糖尿病ラットであるGoto-Kakizaki(GK)ラットを用いて、インスリン分泌促進作用および耐糖能改善作用を検討している。GKラットのインスリン分泌動態は、非インスリン依存性糖尿病(NIDDM)患者のそれと類似していることが知られている。GKラットにおいて、JTT-608はグルコース刺激時のインスリン分泌初期相を増強し、耐糖能

を改善したことより、JTT-608はNIDDM患者での治療効果が期待できると結んでいる。

第5章では、本研究の最後として、nSTZラットおよびGKラットを用いて、JTT-608の長期投与（3カ月間）による効果を血液生化学的、組織学的に検索している。JTT-608は糖尿病ラットにおいて、その高血糖を長期間抑制し、中性脂肪、コレステロール等の脂質パラメーターについても改善した。また、尿中蛋白排泄量の低下、尾部神経伝導速度の改善、白内障の抑制等、糖尿病性合併症の発症およびその進展予防効果が認められた。JTT-608は日々の血糖コントロールにより糖尿病の進展を予防し、合併症の発症、進展をも抑制することが示された。

総合考察では、以上の動物実験による結果を踏まえ、JTT-608の有用性、特に臨床の場での有用性を糖尿病治療の現状と併せて考察している。

論文審査の結果の要旨

糖尿病治療の基本は、食事療法、運動療法であると考えられるが、遺伝的要因、環境的要因が様々に絡み合う病態でもあり、薬物治療による血糖管理も重要である。また、糖尿病の放置は重篤な合併症へと進展する危険性が高く、厳格な血糖管理が強く望まれる。本論文はこの様な背景をふまえて、既存の血糖降下剤とは作用機序の明らかに異なる新規糖尿病治療薬トランス4-(4-メチルシクロヘキシル)-4-オキソ酪酸(JTT-608)の薬理作用をラットを用いて検討した。本論文の評価すべき点は次のとおりである。

1. JTT-608の血糖降下作用はインスリン分泌促進に基づくものであるが、その分泌動態はグルコース濃度に依存するものであり、既存のスルフォニルウレア剤のインスリン分泌が、グルコース濃度に関係なく亢進されるのと明らかに作用動態が異なっていることを見出した。マウス膵臓β細胞株(MIN6細胞)を用いた実験においても、スルフォニルウレア剤のレセプター結合部位には結合しないことを確認し、ラット膵臓還流系では、グルコース刺激時のインスリン分泌の初期相を増強するという、興味深い特徴をJTT-608は有することを見出した。これら*in vitro*の実験結果より、JTT-608は既存の薬剤とは異なる機序で、グルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用を発揮することが明らかにされた。

2. ラットを用いてJTT-608とスルフォニルウレア剤の薬理作用を比較検討した結果、JTT-608は空腹時血糖を低下させることなく耐糖能を改善するが、スルフォニルウレア剤では、空腹時血糖を低下させる用量でのみ耐糖能を改善することを明らかにした。また、*in vivo*においてもJTT-608のインスリン分泌作用はグルコース刺激時にのみ発現することを確認し、スルフォニルウレア剤との相違を明らかにした。さらに、糖尿病病態モデルラットである新生仔ストレプトゾトシン誘発ラット(nSTZラット)およびGoto-Kakizaki(GK)ラットにおいても同様の作用を確認し、非インスリン依存性糖尿病(NIDDM)患者での効果、つまり臨床応用の可能性を示唆した。

3. nSTZラットおよびGKラットにおいて、JTT-608の長期連続投与効果を検討した結果、JTT-608投与による良好な血糖コントロール、脂質パラメーターの改善作用を確認し、眼、膵臓の組織学的検査により、糖尿病性合併症の発症、その進展予防が明らかにされた。特に、合併症の発症、進展予防における評価にまでふみこみJTT-608の薬理作用を確認したのは、臨床応用を考える上でも意義がある。

以上のように、本論文は、ラットにおいてJTT-608が既存の薬剤とは異なる作用機序で血糖降下作用を示し、長期間良好な血糖コントロールを可能とする新規な薬剤であることを明らかにした。本研究は、薬理学、生体機構学並びに創薬研究領域において寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士(農学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成11年9月3日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士(農学)の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。