



Title	グルコキナーゼ活性化薬による血糖降下作用の持続性消失機序の解明 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	川田, 晋一郎
Description	配架番号 : 2665
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14942号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/85750">https://hdl.handle.net/2115/85750</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	KAWATA_Shinichiro_review.pdf, 審査の要旨



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称      博士 (医 学)      氏 名 川田 晋一朗

主査      教授 本間 明宏  
審査担当者 副査      教授 伊藤 陽一  
副査      准教授 平田 匠

### 学 位 論 文 題 名

グルコキナーゼ活性化薬による血糖降下作用の持続性消失機序の解明  
(Elucidation of the mechanism underlying the lack of sustainable hypoglycemic effect of glucokinase activator)

グルコキナーゼ活性化薬 (GKA) は 2003 年に初めて報告された糖尿病治療薬である。GKA は膵β細胞ではグルコース応答性インスリン分泌が亢進し、肝ではグルコースの取り込みが増加してグリコーゲン合成や解糖が促進し、血糖降下作用を示す。しかしながら、GKA を用いた一部の臨床試験において、長期投与による血糖降下作用が認められなかった。そこで本研究では、肥満 2 型糖尿病モデル動物である *db/db* マウスを用いて、GKA の血糖降下作用の消失機序を解明することを目的とした。*db/db* マウス雄 6 週齢を普通食飼育群と GKA 混合食群、sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬混合食群に群別して飼育した。また同週齢の正常血糖モデルマウスである *db/m* を正常コントロール群として用いた。複数の飼育期間に分け、体重、随時血糖の測定に加え、インスリン負荷試験、経口ブドウ糖負荷試験の評価を行った。また、各飼育期間後に各臓器を摘出した上で膵臓・肝臓を用いて組織学的分析や遺伝子発現分析、蛋白発現分析を行った。*db/db* マウスへの GKA 投与により、第 II 相臨床試験と同様の一過性の血糖降下作用が再現され、その表現型は、膵β細胞の量や機能への影響は認めず、投与初期からの肝脂肪蓄積が亢進した。肝の脂肪合成関連遺伝子や糖新生関連遺伝子の経時的な変化が、GKA の血糖降下作用の経時的変化と一致しており、それらが血糖降下作用へ影響したと考えられた。

審査にあたり、まず副査の伊藤教授からは、Figure 16, 17, 27, 29-33 のように、遺伝子解析結果の一部に比較的大きな個体差がみられ再現性を確認したか質問があり、申請者は比較的個体差が大きい遺伝子については、同条件で飼育した別個体のサンプルを用いて再現性を確認したと回答した。また、Figure 1, 2 の体重および血糖測定のマウスは、各群 4 週間負荷のマウスを用いた検討結果であるかどうか質問があり、申請者は指摘の通りであると回答した。また、負荷試験や遺伝子、蛋白などの検討を合わせ各群総計何匹のマウスを用いたか質問があり、申請者は体重や血糖測定、経口ブドウ糖負荷試験、インスリン血糖比、インスリン負荷試験、臓器重量は同じ個体の結果を用い、マイクロアレイ解析、リアルタイム PCR 法を用いた遺伝子解析、蛋白発現量解析、肝内中性脂肪測定はそれぞれ別の個体を用い、各解析の個体数は各 Figure に記載した通りであると回答した。また、マイクロアレイ解析の検討方法について質問があり、申請者は解析ソフトウェアとして Transcriptome Analysis Console (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA) を用い、2 群間の差を  $p < 0.05$  かつ  $\text{Fold change} > 2$ 、または  $\text{Fold change} < 0.5$  を有意とし、検討したと回答した。加えて、今回のマイクロアレイ解析の目的は探索的な遺伝子解析であり、マイクロア

レイ解析の結果を鑑み、さらにリアルタイム PCR 法による遺伝子解析や免疫組織学的解析での検討を追加したと補足した。

副査の平田准教授からは、SGLT2 阻害薬混餌食群は必要かどうか質問があり、申請者は SGLT2 阻害薬がすでに *db/db* マウスへの投与において、血糖および肝脂肪化が長期間改善することが報告されており、良好な血糖推移および肝脂肪化が改善した糖尿病コントロールモデルとして比較対象としたと回答した。また、グルコキナーゼ (*Gck*) 活性を確認したかどうか質問があり、申請者は絶食後の再摂食として条件を揃えたサンプルを得られておらず、検討することができなかったと回答した。また、Figure 29, 32 の遺伝子解析では、GKA 投与で *Gck* の発現量増加がなく、GKA 投与により *Gck* は活性化されているのか質問があり、申請者は既報で *Gck* 発現量と *Gck* 活性に相関がないことが報告されていると回答した。

主査の本間教授からは、GKA に期待する点について質問があり、申請者は膵臓および肝臓に作用する二面性をもち、また、新規作用機序を示す血糖降下薬として、糖尿病治療の多様性をもたらすことに期待すると回答した。また、本研究題目に着目した理由について質問があり、申請者は GKA は現在市販されている糖尿病治療薬にない作用機序を有する新規薬剤として期待されているが、臨床応用に向けて副作用の機序解明が課題となっていることに着目したと回答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。