

総説：秋田大学医学部保健学科紀要14(1)：41-47, 2006

フルクトース1,6-ビスホスファターゼと非インスリン依存性糖尿病

水 沼 秀 夫

要 旨

糖新生経路の調節酵素のひとつであるフルクトース1,6-ビスホスファターゼの活性制御機構について、生理的阻害剤のアデノシン5'-リン酸およびフルクトース2,6-ビスリン酸による調節とフルクトース1,6-ビスホスファターゼ酵素タンパク自身の量の増減による調節の両者を中心に解説した。インスリン濃度が高いにも関わらず、肝臓における糖新生が亢進していることが高血糖状態持続の原因とされている非インスリン依存性糖尿病の中には、フルクトース1,6-ビスホスファターゼレベルの調節異常が中心的要因となっているものがあるとの指摘について、その研究の現状を紹介した。

I. はじめに

糖新生は、アミノ酸、乳酸、ピルビン酸、グリセロールなどの糖以外の物質からグルコースを合成する代謝経路である(図1)。肝臓や腎臓でこの経路が活発であり、特に肝臓は、食前や飢餓時には、この経路により活発にグルコースを合成し、それらを血中に放出する。食物などからのエネルギー供給が十分であるときは、余ったグルコースを取り込み、グリコーゲンとして貯えることにより、血糖濃度の上昇を防ぐ。肝臓は、血糖レベルのホメオスタシスの中心臓器である。

糖尿病はインスリンの作用不足によって血液中のグルコース濃度が高い状態、すなわち高血糖状態が持続する病態である。糖尿病の大部分を占める非インスリン依存性糖尿病(2型糖尿病)(NIDDM)は、細胞内への血液からのグルコースの取り込みが減少することによるが、それとともに肝臓における糖新生の亢進が大きな原因とされる。NIDDMにおいては、糖新生を抑制するインスリンやグルコースが増加しているにも関わらず、肝臓での糖新生が活発化している(インスリン抵抗性)¹⁻³⁾。このメカニズムは不明であるが、NIDDMモデルマウスで糖新生の調節酵素であるフル

クトース1,6-ビスホスファターゼ(FBPase)の調節異常が肝臓のインスリン抵抗性に寄与している可能性がある。本稿では、このインスリン抵抗性の原因とされる糖新生調節酵素FBPaseについて、本酵素のインスリン抵抗性への関与を中心に解説する。

糖新生のような多くの酵素が関与する代謝経路は、反応の律速段階である調節酵素が複数存在していて、ホルモンや代謝産物などによって、それらの活性が制御され、糖新生経路全体の速度を調節している。FBPaseは、4つある糖新生調節酵素の1つで、古くから様々な動物の肝臓から精製され、in vitroでの酵素活性の性質が解析されてきた⁴⁻⁷⁾。

FBPaseの活性調節に異常を来していることがNIDDMに陥る原因のひとつとされている。細胞内の酵素活性レベルの調節には1)酵素活性を活性化したり、阻害したりする生理的な活性制御物質の増減による調節と2)酵素タンパク質自身の合成速度を増減したり、分解速度を増減したりして、酵素の存在量を調節するという2通りの方法がある。前者の方法は応答が速いのにに対して、後者はタンパクの合成分解を伴うので比較的時間を要する。

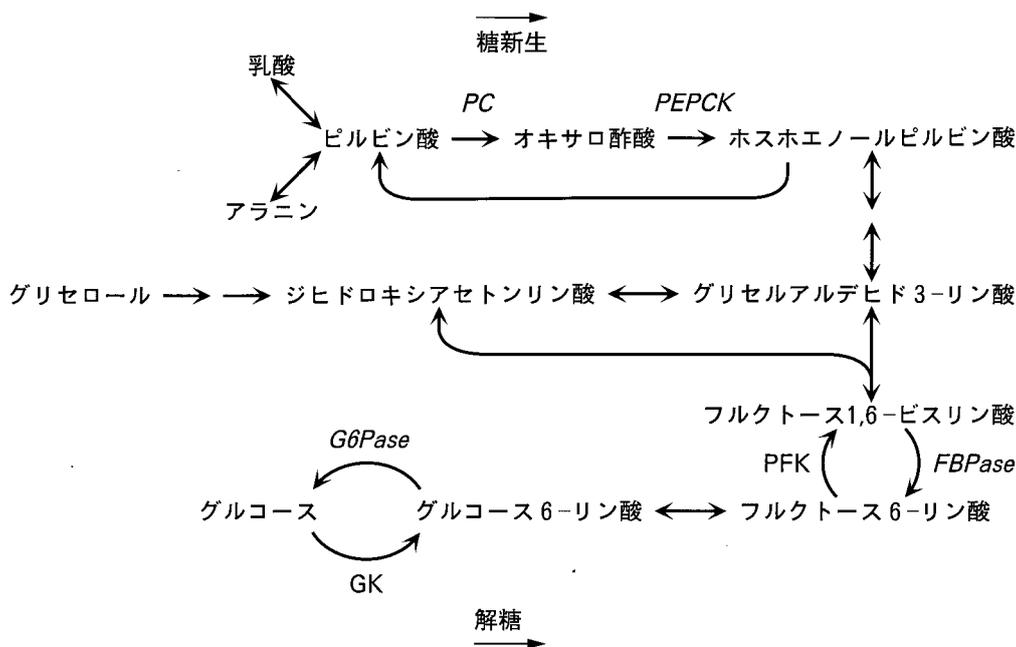


図1 肝における糖新生経路

酵素の略号 PC:ピルビン酸カルボキシラーゼ, PEPCK:ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ, FBPase:フルクトース1,6-ビスホスファターゼ, G6Pase:グルコース6-ホスファターゼ, GK:グルコキナーゼ, PFK:ホスホフルクトキナーゼ

II. FBPase 活性の調節

1. 活性制御物質による調節

FBPaseの活性を制御する生理的物質は阻害物質のみが知られており、活性化物質は知られていない。

1) AMPによる調節

糖新生調節酵素であるFBPaseとその反対向きの反応を触媒する解糖調節酵素ホスホフルクトキナーゼ(PFK)は、ともに細胞質に存在するので、両者の活性がともに高ければ、フルクトース6-リン酸とフルクトース1,6-ビスリン酸の間を行き来するだけでアデノシン5'-三リン酸(ATP)を無駄に消費してエネルギーが熱に変わってしまう、いわゆる無益回路(futile cycle)を形成することになる(図2)。しかしながら、FBPaseとPFKは共通の代謝制御物質によって互いに反対向きに調節され、通常はこの無益回路が働かない仕組みになっている。アデノシン5'-リン酸(AMP)は、ATPの加水分解産物で細胞内のエネルギーが消費されると増加する。すなわち、ATPが不足すると増加する。このAMPが強力なアロステリック阻害剤としてFBPaseに作用し、活性が強力に阻害される⁸⁾。一方、AMPはPFKの活性化物質として作用し^{9, 10)}、PFK活性は高くなる。従って、AMPが増加する

と、細胞内のエネルギー不足を解消するために細胞内のエネルギー需要に応じて、解糖方向への流れが活発になって、糖新生方向への流れは小さくなり、エネルギーを生成する(ATPを生成する)。エネルギーを消費する糖新生は抑制されることになる。解糖方向への代謝が大きくなって、十分なATPが生成するのに伴って、AMPの濃度が低下する。そのため、FBPaseの阻害は解除されるとともに、PFKの活性化も消失する。さらに、ATPはPFKの強力な阻害剤であるから^{9, 10)}、ATPによって解糖方向への流れは抑制される。このようにして、細胞内ではエネルギー需要に応じて糖質代謝が解糖方向へ流れるか、または糖新生方向に流れるかが適切に調節されることになる。

2) フルクトース2,6-ビスリン酸による調節

血糖値を常に一定範囲内に維持することはホメオスタシスの重要な要素のひとつで、厳密に制御されている。血糖レベルは、互いに反対の作用を示す2つの膵臓ホルモンであるインスリンとグルカゴンによって主に調節されている。すなわち、インスリンは血糖レベルを低下させ、グルカゴンは血糖レベルを上昇させるので、インスリンとグルカゴンの比率が血糖値を決定する主要な要因である。

この2つのホルモンによって細胞内の濃度が大き

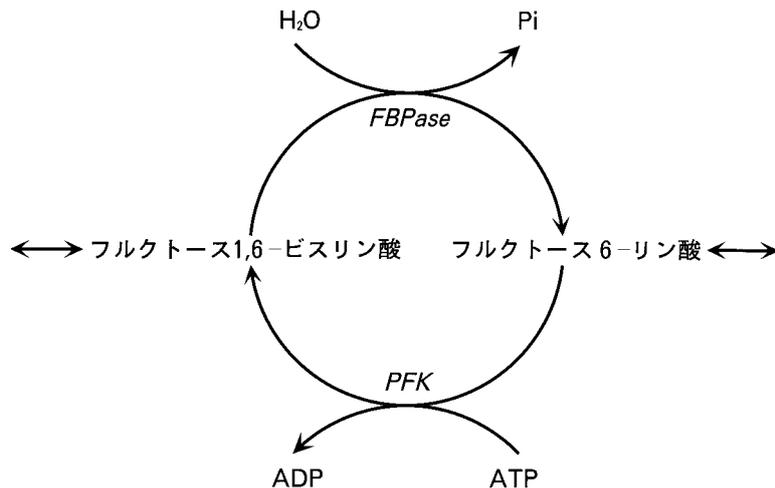


図2 フルクトース1,6-ビスホスファターゼとホスホフルクトキナーゼによる無益回路の形成

酵素の略号 FBPase：フルクトース1,6-ビスホスファターゼ，PFK：ホスホフルクトキナーゼ

く変動する物質が、フルクトース2,6-ビスリン酸 (Fru-2,6-P₂) である。Fru-2,6-P₂は、解糖調節酵素 PFK 活性のホルモンによる調節の研究過程で発見された。Fru-2,6-P₂は、PFKの強力な活性化剤で、グルコースによって増加し、糖新生を活性化するグルカゴンによって急速に減少する¹¹⁻¹⁸⁾。糖新生を抑制するインスリンはグルカゴンのこの効果を打ち消す¹⁹⁾。一方、Fru-2,6-P₂は、FBPase に対しては阻害剤として作用する²⁰⁻²²⁾。従って、高炭水化物食を摂取した直後の動物では、血糖レベルが高くインスリン濃度も高いため、肝臓の Fru-2,6-P₂のレベルが高くなり、PFK が関与する解糖が活性化される一方、FBPase が阻害されるため、糖新生は抑制される。逆に、絶食状態や糖尿病状態にある動物では、血糖値あるいはインスリン濃度が低いので、グルカゴンの活性が優勢である。そのため、Fru-2,6-P₂レベルは大きく減少し、その結果、PFKの活性化は低下し、FBPaseの阻害は解除される。従って、解糖速度は減少し、糖新生が促進される。このように肝臓の糖質代謝においては、Fru-2,6-P₂のレベルが解糖と糖新生のスイッチ機構として重要な役割を果たしている。Fru-2,6-P₂の細胞内での合成と分解は、単一のタンパクが合成と分解との両反応を触媒する、ユニークな2機能酵素 (bi-functional enzyme) である6-ホスホフルクト-2-キナーゼ／フルクトース2,6-ビスホスファターゼによって行われる²³⁻²⁴⁾。

Fru-2,6-P₂は、前項で述べた FBPase のアロステリック阻害剤である AMP の作用を強める²⁰⁻²²⁾。AMP と Fru-2,6-P₂は、共に FBPase の阻害剤とし

て作用するが、両者が共存すると、相乗的に働き、それぞれ単独の阻害作用の和よりも FBPase は強く阻害される。FBPase の活性には Mg²⁺ イオンが必要であるが、Mg²⁺のみでは、生理的濃度の AMP と Fru-2,6-P₂が共存すると、FBPase 活性はほぼ完全に阻害されて、肝臓において糖新生は不可能となる。しかし、Mn²⁺も Mg²⁺と同様に FBPase 活性化イオンとして働く^{25, 26)}。我々²⁷⁾は、Mg²⁺に加えて、生理的濃度の Mn²⁺が存在すると、両阻害剤の相乗効果は緩和されて、生理的濃度の AMP 存在下で Fru-2,6-P₂の濃度変化に応じて FBPase 活性を変化させることができることを報告した。すなわち、糖新生速度を調節できるので、*in vivo*でも Mg²⁺に加えて、Mn²⁺も FBPase の活性化に役割を果たしている可能性を示唆した。

2. FBPase 酵素量の増減による調節

FBPase は、摂食／絶食、高タンパク質食、高脂肪食、インスリンやグルカゴン投与などにより活性が増減することが古くから知られている。この活性増減に伴って、FBPase 酵素タンパク量も増減することが示されている。

Pontremoli ら²⁸⁾はウサギ肝、腎において FBPase 活性が絶食開始36時間まで一時的な減少の後、絶食後96時間で活性量が数倍にまで上昇し、摂食を開始すると速やかに元のレベルに回復することを報告している。絶食による FBPase 活性の増加は、FBPase 酵素タンパクの増加によるもので、糖質を減らした高タンパク質食を与えても増加する²⁹⁾。FBPase 活性および酵素タンパクは後述するように、脂肪の含有量を60%にし

た高脂肪食によっても増加する。

糖質コルチコイド作用を示すトリアムシノロンを *in vivo* で注射すると、FBPase の活性が増加し³⁰⁾、初代肝培養細胞を用いてグルカゴンやアドレナリンのセカンドメッセンジャーとして細胞内で機能するサイクリック AMP 濃度を上昇させると、24時間後には FBPase のメッセンジャー RNA レベルが6倍に増大した³¹⁾。逆に、インスリンを培地に添加したり、動物に注射すると、FBPase 活性やメッセンジャー RNA 量は低下した³⁰⁻³²⁾。

豚ランゲルハンス島β細胞を破壊するアロキササンやストレプトゾトシンなどを投与した実験的糖尿病動物において、FBPase の活性量やタンパク量が増加する。これらの動物にインスリンを注射すれば、増加した活性やタンパクは低下することが示されている^{29, 30)}。

また、遺伝的にインスリン抵抗性や糖尿病を発症するモデル動物においても FBPase 酵素タンパクの増加が知られている^{33, 34)}。

このように、FBPase は、糖新生が活発化するような条件下では FBPase 活性を阻害する物質が減少するとともに、FBPase 自身の量も増大する。逆に糖新生が抑制されるような条件下では、FBPase 活性を阻害する物質が増加するとともに、FBPase 自身の量が減少する。

Ⅲ. NIDDM における FBPase の調節異常

一般に、糖新生経路全体の律速酵素は PEPCK とされている。しかし、一方で以下に述べるような、NIDDM でみられる肝臓での糖新生速度の増加には、PEPCK ではなく、FBPase レベルの調節の異常によって生じており、FBPase の異常が NIDDM の主因であるとする説が提出されている。

New Zealand Obese (NZO) マウスは空腹時高血糖と高インスリン血症と遺伝性肥満によって特徴づけられる肥満 NIDDM の多遺伝子性モデルである。NZC (New Zealand Chocolate) マウスがこれに対するやせた対照マウスとなる。Andrikopoulos ら³⁵⁾によれば、NIDDM モデル NZO マウスでも対照 NZC マウスでも、摂食マウスと絶食マウスを比べると、摂食によって肝臓における解糖系酵素活性は増加したのに対して、FBPase を含む糖新生酵素活性は減少した。このことは NIDDM マウスも摂食により分泌されたインスリンや上昇した血糖に対する応答力を、肝臓が保持していることを示している。一方、NZO マウスと NZC マウスの肝臓における糖新生酵素活性を比べると、絶食でも摂食でも、血中インスリン濃度や血糖

値が高い NZO の方が NZC よりも PEPCK や G6Pase の活性は低いのに対して、FBPase は NZO の方が高い。持続的に存在する高血糖状態や高インスリン状態に対して、PEPCK や G6Pase は正常に应答する。すなわち活性が低下する。ところが、FBPase は、これらの状態においても活性が低下しない。このことは、FBPase の調節に異常があることを示している。このパターンは他の NIDDM モデル動物である ob/ob や db/db マウスとは異なっており、この違いは NIDDM を引き起こす病因が異なることによるものと考えられ、NIDDM の一部のものには、FBPase の活性制御機構の欠如によるものがあることを示している³⁵⁾。

この NIDDM モデルマウスにおける FBPase の活性レベルの増加は、FBPase の酵素タンパクの増加によるものであり、この異常は生後間もなく発現していることを示した³⁶⁾。

NIDDM 患者は、グリセロールからグルコースへの糖新生が高まっていることが明らかにされている^{37, 38)}。Nurjhan ら³⁸⁾は、グリセロールからの糖新生の増加は NIDDM における FBPase 活性の増加によるものとの仮説を立てた。Andrikopoulos ら³⁹⁾は、グリセロールやアラニンからの糖新生が肥満 NZO マウスで対照 NZC マウスよりも高いこと、NZO マウスは NZC マウスよりも血中遊離脂肪酸濃度が高いことを示した。NZO マウスは前述のように FBPase 活性量も酵素タンパク自身の量も対照マウスよりも多い。さらに、彼らは、対照マウスも、高脂肪食によって、肥満するとともに、血中遊離脂肪酸濃度や肝 FBPase 活性量と酵素量や糖新生の入り口にあるピルビン酸カルボキシラーゼ活性が増加することを示した。高脂肪食は、ラット肝のインスリン抵抗性をもたらすことが知られている^{40, 41)}。したがって、NIDDM マウスにみられる特徴は、肥満によるインスリン抵抗性の発現によるものと考えられる。

遊離脂肪酸は、β酸化によってアセチル CoA に変わる。糖新生の入り口であるピルビン酸カルボキシラーゼがこの脂肪酸分解物であるアセチル CoA によって活性化される^{42, 43)}。この結果、NZO マウスがグリセロール(糖新生の途中から入り、FBPase を経てグルコースに変わる(図1参照。))の供給増大とグリセロールや糖新生の入り口にあるピルビン酸カルボキシラーゼの活性化によって、アラニン(糖新生の入り口から入るピルビン酸カルボキシラーゼ、FBPase の作用を経てグルコースに変わる(図1参照。))からの糖新生の増大をもたらす、肝によるグルコース過剰生成をもたらされるのだと彼らは結論づけた。

引き続いて、Andrikopoulos ら⁴⁴⁾、ラットを2週間

高脂肪食で飼育すると、内因性グルコース生成の増加をもたらすこと、この増加はアラニンからの糖新生の増加によることを示すとともに、高脂肪食によってラット肝FBPase酵素タンパクが増加することを示した。さらに、高脂肪食によるアラニンからの糖新生とFBPaseの増加は、血糖降下薬メトフォルミン(metformin)によって打ち消されることを示した。メトフォルミンは、肝糖新生を阻害する結果、インスリン抵抗性糖尿病患者の血糖値を低下させる⁴⁵⁾から、NIDDMの内因性グルコース過剰産生に重要な役割を果たしているのは、FBPaseであると結論づけることが可能である。NIDDM患者の血糖を降下させる別の血糖降下剤トログリタゾン(troglitazone)⁴⁶⁾も直接FBPaseに作用して活性を低下させる⁴⁷⁾。さらに、FBPaseの糖新生制御における重要性は、糖新生の阻害剤であるAICAリボシド(AICA riboside)によって、FBPase活性が低下する⁴⁸⁾ことから、このことが支持される。

以上のように、多彩な病因から由来するNIDDMの少なくとも一部は、FBPaseの調節異常が原因であると考えられる。FBPaseの細胞内レベルを制御する機構は、明らかになっていない。したがって、何故、FBPaseの調節異常が生じるのかは不明である。これらの機構が明らかになれば、NIDDMや糖尿病の治療の新しい薬剤の開発につながるため、今後の解明が待たれる。

文 献

- 1) De Fronzo RA, Simonson D, et al.: Hepatic and peripheral insulin resistance: A common feature of type II (non-insulin-dependent) and type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 23: 313-319, 1982
- 2) Consoli A, Nurjihan N, et al.: Predominant role of gluconeogenesis in increased hepatic glucose production in NIDDM. *Diabetes* 38: 550-557, 1989
- 3) Mevorach M, Giacca A, et al.: Regulation of endogenous glucose production by glucose per se is impaired in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 102: 744-753, 1998
- 4) Traniello S, Pontremoli S, et al.: Fructose 1,6-diphosphatase from liver: Isolation of the native form with optimal activity at neutral pH. *Arch Biochem Biophys* 146: 161-166, 1971
- 5) Nimmo HG and Tipton KF: The purification of fructose 1,6-diphosphatase from ox liver and its activation by ethylenediaminetetra-acetate. *Biochem J* 145: 323-334, 1975
- 6) Tejwani GA, Pedrosa FO, et al.: The purification of properties of rat liver fructose 1,6-bisphosphatase. *Arch Biochem Biophys* 177: 255-264, 1976
- 7) Tashima Y, Mizunuma H, et al.: Purification and properties of mouse liver fructose 1,6-bisphosphatase. *J Biochem* 86: 1089-1099, 1979
- 8) Taketa K and Pogell BM: Allosteric inhibition of rat liver fructose 1,6-diphosphatase by adenosine monophosphate. *J Biol Chem* 240: 651-662, 1965
- 9) Dunaway GA and Weber G: Rat liver phosphofructokinase isozymes. *Arch Biochem Biophys* 162: 620-628, 1974
- 10) Bock PE and Frieden C: Phosphofructokinase. II. Role of ligands in pH-dependent structural changes of the rabbit muscle. *J Biol Chem* 251: 5637-5643, 1976
- 11) Claus TH, Schlumpf JR, et al.: Mechanism of action of glucagons on hepatocyte phosphofructokinase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 6501-6505, 1980
- 12) Van Schaftingen E, Hue L, et al.: Study of the fructose 6-phosphate/fructose 1,6-bisphosphate cycle in the liver in vivo. *Biochem J* 192: 263-271, 1980
- 13) Van Schaftingen E, Hue L, et al.: Control of the fructose 6-phosphate/fructose 1,6-bisphosphate cycle in isolated hepatocytes by glucose and glucagon. *Biochem J* 192: 887-895, 1980
- 14) Van Schaftingen E, Hue L, et al.: Fructose 2,6-bisphosphate, the probable structure of the glucose- and glucagons-sensitive stimulator of phosphofructokinase. *Biochem J* 192: 897-901, 1980
- 15) Furuya E and Uyeda K: An activation factor of liver phosphofructokinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 5861-5864, 1980
- 16) Richards CS and Uyeda K: Changes in the concentration of activation factor for phosphofructokinase in hepatocytes in response to glucose and glucagons. *Biochem Biophys Res Commun* 97: 1535-1540, 1980
- 17) Claus TH, Schlumpf J, et al.: Evidence for a new activator of rat liver phosphofructokinase. *Biochem Biophys Res Commun* 98: 359-365, 1980

- 18) Hue L, Blackmore PF, et al.: Fructose 2,6-bisphosphate; Hormonal regulation and mechanism of its formation in liver. *J Biol Chem* 256: 8900-8903, 1980
- 19) Pilkis SJ, Chrisman TD, et al.: The action of insulin on hepatic fructose 2,6-bisphosphate metabolism. *J Biol Chem* 259: 1495-1503, 1983
- 20) Van Schaftingen E and Hers HG: Inhibition of fructose-1,6-bisphosphatase by fructose 2,6-bisphosphate. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 2861-2863, 1981
- 21) Pilkis SJ, El Maghrabi MR, et al.: Inhibition of fructose-1,6-bisphosphatase by fructose 2,6-bisphosphate. *J Biol Chem* 256: 3619-3622, 1982
- 22) Pilkis SJ, El Maghrabi MR, et al.: The role of fructose 2,6-bisphosphate in regulation of fructose-1,6-bisphosphatase. *J Biol Chem* 256: 11489-11495, 1981
- 23) El-Maghrabi MR, Claus TH, et al.: Regulation of rat liver fructose 2,6-bisphosphatase. *J Biol Chem* 257: 7603-7607, 1982
- 24) El-Maghrabi MR, Fox E, et al.: Cyclic AMP-dependent phosphorylation of rat liver 6-phosphofructo 2-kinase/fructose 2,6-bisphosphatase. *Biochem Biophys Res Commun* 106: 794-802, 1982
- 25) Grazi E, Accorsi A, et al.: Fructose 1,6-diphosphatase from rabbit liver. XV. The sequential binding of substrate and cation to the enzyme in the catalytic process. *J Biol Chem* 246: 6651-6654, 1971
- 26) Nimmo HG and Tipton KF: The allosteric properties of beef-liver fructose bisphosphatase. *Eur J Biochem* 58: 575-585, 1975
- 27) Mizunuma H and Tashima Y: Effect of Mn^{2+} on fructose 2,6-bisphosphate inhibition of mouse liver, intestinal, and muscle fructose-1,6-bisphosphatases. *Arch Biochem Biophys* 226: 257-264, 1983
- 28) Pontremoli S, Melloni E, et al.: Changes in activity and molecular properties of fructose 1,6-bisphosphatase during fasting and refeeding. *Proc Natl Acad Sci USA* 71: 1776-1779, 1974
- 29) Mazzotta MY and Veneziale CM: Concentration of liver and kidney fructose-1,6-bisphosphatase determined by specific radioimmunoassay. *Biochim Biophys Acta* 611: 156-167, 1980
- 30) Weber G, Singhal RL, et al.: Insulin: Suppression of biosynthesis of hepatic gluconeogenic enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA* 53: 96-104, 1965
- 31) El-Maghrabi MR, Lange AJ, et al.: The rat fructose-1,6-bisphosphatase gene. Structure and regulation of expression. *J Biol Chem* 266: 2115-2120, 1991
- 32) El-Maghrabi MR, Pilkis J, et al.: cDNA sequence of rat liver fructose-1,6-bisphosphatase and evidence for down-regulation of its mRNA by insulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 8430-8434, 1988
- 33) Seidman I, Horland AA, et al.: Hepatic glycolytic and gluconeogenic enzymes of the obese-hyperglycemic mouse. *Biochim Biophys Acta* 146: 600-603, 1967
- 34) Chang AY and Schneider DI: Abnormalities in hepatic enzyme activities during development of diabetes in db/db mice. *Diabetologia* 6: 274-278, 1970
- 35) Andrikopoulos S, Rosella G, et al.: Impaired regulation of hepatic fructose-1,6-bisphosphatase in the New Zealand obese mouse model of NIDDM. *Diabetes* 42: 1731-1736, 1993
- 36) Andrikopoulos S, Rosella G, et al.: Impaired regulation of hepatic fructose-1,6-bisphosphatase in the New Zealand obese mouse: An acquired defect. *Metabolism* 45: 622-626, 1996
- 37) Puhakainen I, Koivisto VA, et al.: Lipolysis and gluconeogenesis from glycerol are increased in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 789-794, 1992
- 38) Nurjhan N, Consoli A, et al.: Increased lipolysis and its consequence on gluconeogenesis in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 86: 2038-2045, 1990
- 39) Andrikopoulos S and Proietto J: The biochemical basis of increased hepatic glucose production in a mouse model of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 38: 1389-1396, 1995
- 40) Kraegen EW, Clark PW, et al.: Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats. *Diabetes* 40: 1397-1403, 1991
- 41) Storlien LH, Jenkins AB, et al.: Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats. Relationship to muscle

- triglyceride and omega-3 fatty acids in muscle phospholipid. *Diabetes* 40: 280-289, 1991
- 42) McClure WR and Lardy HA: Rat liver pyruvate carboxylase. IV. Factors affecting the regulation in vivo. *J Biol Chem* 246: 3591-3596, 1971
- 43) Nakashima K, Rudolph FB, et al.: Rat liver pyruvate carboxylase. V. Reversible dissociation by chloride salts of monovalent cations. *J Biol Chem* 250: 331-336, 1975
- 44) Song S, Andrikopoulos S, et al.: Mechanism of fat-induced hepatic gluconeogenesis: effect of metformin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281: E275-E282, 2001
- 45) Hundal RS, Krssak M, et al.: Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 49: 2063-2069, 2000
- 46) Suter SL, Nolan JJ, et al.: Metabolic effects of new oral hypoglycemic agent Troglitazone in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 15: 193-203, 1992
- 47) Fujiwara T, Okuno A, et al.: Suppression of hepatic gluconeogenesis in long-term Troglitazone treated diabetic KK and C57BL/KsJ-db/db mice. *Metabolism* 44: 486-490, 1995
- 48) Vincent MF, Marangos PJ, et al.: Inhibition by AICA riboside of gluconeogenesis in isolated rat hepatocytes. *Diabetes* 40: 1259-1266, 1991

Fructose 1,6-bisphosphatase and Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus

Hideo MIZUNUMA

Course of Nursing, School of Health Sciences, Akita University

The regulation mechanisms of fructose 1,6-bisphosphatase, one of the regulatory enzymes of gluconeogenesis, are explained in this review. The respective properties of the inhibition of the enzyme by AMP and fructose 2,6-bisphosphate are outlined. In addition, the regulation of fructose 1,6-bisphosphatase enzyme protein by feeding-fasting and some hormones are mentioned. Further, the hypothesis that fructose 1,6-bisphosphatase plays a pivotal role in increased gluconeogenesis in non-insulin-dependent diabetes mellitus is reviewed.