

審査の結果の要旨

氏名 加藤 浩

本研究は、近年ますます増加傾向を示している 2 型糖尿病の治療薬を開発するために、エネルギー消費促進作用を有する  $\beta 3$  アドレナリン受容体作用薬である AJ-9677 のインスリン抵抗性改善作用とその機序を肥満糖尿病モデルの KK-A<sup>y</sup>/Ta マウスを用いて検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. AJ-9677 は反復投与により KK-A<sup>y</sup>/Ta マウスの血漿中グルコース、インスリン、遊離脂肪酸および中性脂肪を著明に改善することが確認された。このとき AJ-9677 は摂餌量に影響をおよぼすことなく加齢に伴う体重増加を抑制した。また、反復投与後の糖負荷試験およびインスリン負荷試験において耐糖能改善およびインスリン感受性の増強が確認された。このことより、AJ-9677 は肥満糖尿病モデルマウスに対して抗肥満および抗糖尿病作用を示し、インスリン感受性を改善することが示された。
2. AJ-9677 は反復投与により褐色脂肪組織および白色脂肪組織における糖の取り込みを著明に増加させ、横隔膜においても糖の取り込みを増加させた。また、白色脂肪組織および横隔膜においてはインスリン作用による糖取り込みが増強されていることが確認された。さらに、AJ-9677 の反復投与により白色脂肪組織における脂質合成と横隔膜におけるグリコーゲン合成が促進されていることが確認され、糖取り込みに対するインスリン作用に加えてこれらのインスリン作用も増強されていることが示された。
3. AJ-9677 の反復投与後に摘出した白色脂肪組織を用いてインスリン受容体の結合試験を行ったところ、インスリン結合数が増加しており、これはインスリン受容体数の増加によるものであることが示された。すなわち、AJ-9677 の反復投与によるインスリン作用の増強は、細胞膜上のインスリン受容体数の増加によりインスリンシグナル伝達が増加したことによるものであると考えられた。

4. AJ-9677の反復投与後に白色脂肪組織を摘出して中性脂肪含量の測定および組織学的検討をしたところ、AJ-9677は白色脂肪細胞の中性脂肪含量を低下し、白色脂肪細胞のサイズを小さくすることで白色脂肪組織の重量を低下させることが示された。また、AJ-9677の投与により白色脂肪組織中に一部褐色脂肪細胞と思われる細胞が確認された。
5. AJ-9677の反復投与後の白色脂肪組織におけるTNF- $\alpha$ およびレプチンの発現量はmRNAレベルおよび蛋白レベルにおいて著しく減少していることが示された。すなわち、これらの発現量の減少がAJ-9677のインスリン抵抗性改善作用に関連していることが考えられた。
6. AJ-9677の反復投与により褐色脂肪組織および白色脂肪組織におけるUCP-1 mRNAの発現量は著しく増加しており、AJ-9677がエネルギー消費を増大させることが示された。しかし、筋肉におけるUCPsの発現量は増加しておらず、AJ-9677のエネルギー消費の促進作用に対する筋肉の寄与は小さいものであると考えられた。
7. AJ-9677の反復投与により褐色脂肪組織、白色脂肪組織および腓腹筋におけるGLUT4 mRNAの発現量は増加し、褐色脂肪組織および白色脂肪組織においては蛋白レベルにおいてもGLUT4の発現量が増加していることが示された。さらに白色脂肪組織では細胞膜におけるGLUT4蛋白の発現量比率が増加していることが示された。

以上、本論文は肥満糖尿病モデルのKK-A<sup>y</sup>/Taマウスにおいて $\beta$ 3アドレナリン受容体作用薬であるAJ-9677が脂肪分解とUCP-1によるエネルギー消費を促進し、白色脂肪細胞を小型化することによって、TNF- $\alpha$ やFFAといったインスリン抵抗性因子の減少をもたらしてインスリン抵抗性を改善することを明らかにした。本研究は既存薬とは異なる新規な作用メカニズムを持つインスリン抵抗性改善剤の開発に重要であるとともにインスリン抵抗性のメカニズムのさらなる解明に貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。