

## 論文の内容の要旨

論文題目            PPAR $\alpha$ 活性化のメタボリック  
                                 シンドローム治療意義に関する研究

氏     名            角 田 雅 樹

メタボリックシンドロームは過食（高脂肪食）・運動不足といった生活習慣による肥満を背景としたインスリン抵抗性を基盤として、血中脂質であるトリグリセリドの上昇、HDLコレステロールの低下、血圧上昇あるいは血糖上昇が重複することにより虚血性心疾患の発症リスクが増大する複合疾患であり、適応患者数が急増していることから、その治療方法の開発は臨床上的大きな課題である。メタボリックシンドロームにおいては血中脂質の異常、血圧あるいは血糖の上昇はいずれも軽度ではあるものの、これらが重複することにより、動脈硬化などの虚血性心疾患による死亡率が増加することが報告されている。このためメタボリックシンドロームの治療においては、血中脂質、血圧、血糖の管理よりも、基盤病態であるインスリン抵抗性を改善する有用な治療法を確立することが重要である。

本研究ではペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPAR)  $\alpha$  アゴニストの薬理作用研究を通して、PPAR $\alpha$  活性化のメタボリックシンドロームに対する治療意義を解明することを目的とした。

### 第1章：PPAR $\alpha$ / $\gamma$ デュアル活性化によるインスリン抵抗性改善

現在、インスリン抵抗性を改善させる薬剤としては、ロシグリタゾンに代表されるグリタゾン

系薬剤があり、その作用メカニズムは核内受容体 PPAR のサブタイプの一つである PPAR  $\gamma$  の活性化である。PPAR  $\gamma$  アゴニストはインスリン抵抗性を改善させるものの、脂肪の蓄積により肥満を亢進させるリスクがある。一方、別の PPAR サブタイプである PPAR  $\alpha$  はフェノフィブラートに代表されるフィブラート系薬剤により活性化され、脂肪酸の異化を亢進して脂肪を消費させる。そこで、PPAR  $\gamma$  活性化作用に PPAR  $\alpha$  活性化作用を加えることにより、PPAR  $\gamma$  活性化のリスクを抑えた治療の可能性を考え、PPAR  $\alpha/\gamma$  のデュアル活性化によるインスリン抵抗性の治療意義を検討した。目的のために PPAR  $\alpha$  と PPAR  $\gamma$  の両方を活性化させる手段として PPAR  $\alpha/\gamma$  デュアルアゴニストである自社開発化合物 KRP-297 を用いた(図 1)。

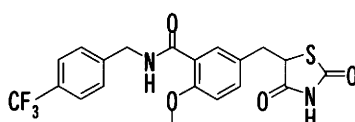


図 1 KRP-297 の化学構造

KRP-297 は肥満型インスリン抵抗性モデルラットである Zucker fatty ラットの血漿グルコースおよびインスリン値を低下させた。いずれも PPAR  $\gamma$  アゴニストであるロシグリタゾンで認められる作用ではあるが、体重増加作用はロシグリタゾンよりも弱かった。Zucker fatty ラットにおいて、KRP-297 は PPAR  $\alpha/\gamma$  のいずれも活性化させたが、PPAR  $\gamma$  活性化はロシグリタゾンよりも顕著ではなかった。すなわち、PPAR  $\alpha/\gamma$  デュアルアゴニストが PPAR  $\gamma$  アゴニストに比べて少ない PPAR  $\gamma$  活性化にもかかわらず、意外にも同等の血漿グルコースおよびインスリン値の低下を示し、肥満助長のリスクが少ないことが明らかとなった。

当初、PPAR  $\gamma$  活性化によるリスクを低減できるか否かを検討する目的で行った試験から PPAR  $\alpha$  がこれまで知られてきた脂質代謝以外の薬理作用として、インスリン抵抗性改善作用または肥満抑制作用、あるいはそのいずれも有する可能性が初めて示唆された。以上の結果から、メタボリックシンドロームの成因である肥満の背景の強いインスリン抵抗性の治療における医薬品ターゲットとして PPAR  $\alpha$  は有用である可能性が考えられた。

## 第 2 章： ob/ob マウスのインスリン抵抗性に対する PPAR $\alpha$ 活性化の影響

### -インスリン抵抗性改善のメカニズム-

インスリン抵抗性発症のメカニズムとしてインスリン抵抗性の主要臓器である肝臓と骨格筋における脂肪の蓄積(脂肪毒性説)がある。肥満によって肥大化した脂肪細胞では脂肪貯蔵に限界があり、血中遊離脂肪酸およびトリグリセリド値が上昇し、肝臓と骨格筋への脂肪の過剰流入が起こる。また、血中脂質の上昇はインスリンシグナルを減弱させ、インスリン感受性を低下させることも報告されている。PPAR  $\alpha$  活性化は脂肪異化を亢進させ、血中と組織の脂肪蓄積を改善させる。そこで、これらの報告から脂肪毒性とインスリン情報伝達系

に着目し、PPAR $\alpha$ 活性化によるインスリン抵抗性改善作用のメカニズムを、肥満型インスリン抵抗性モデルマウスである ob/ob マウスを用いて解析した。PPAR $\alpha$ 活性化のツールとして、げっ歯類で強力な PPAR $\alpha$  アゴニストである Wy-14,643 を用いた(図 2)。

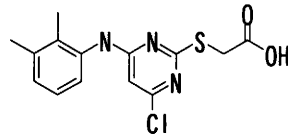


図 2 Wy-14,643 の化学構造

Wy-14,643 は肝臓において PPAR $\alpha$  を活性化させた。Wy-14,643 は血漿トリグリセリド、グルコースおよびインスリン値を低下させた。肝臓と骨格筋のトリグリセリドおよび脂肪酸 CoA 含量は Wy-14,643 により低下した。Wy-14,643 はインスリン門脈内投与後の肝臓においてインスリン受容体およびインスリン受容体基質-2 (IRS-2) のチロシンリン酸化とホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3-キナーゼ) の活性を、骨格筋においてはインスリン受容体、IRS-1 および IRS-2 のチロシンリン酸化と PI3-キナーゼの活性を亢進させた。

以上の結果から、PPAR $\alpha$  による肥満を背景としたインスリン抵抗性改善のメカニズムには脂肪毒性の解除とインスリンシグナルの改善が関与することが示唆された。

### 第 3 章：高脂肪食負荷イヌのインスリン抵抗性に対する PPAR $\alpha$ 活性化の影響

#### -ヒトを想定したモデル動物における効果-

第 1 章および第 2 章において PPAR $\alpha$  活性化によりインスリン抵抗性が改善される可能性を示したが、大規模臨床試験での PPAR $\alpha$  アゴニストによる血糖低下作用は一定の見解には至っていない。これまでの動物試験での結果が臨床試験に反映されない理由について、以下の 3 点を考察した。第一に、PPAR $\alpha$  が高発現しており、脂肪酸異化能が高い褐色脂肪組織が、げっ歯類と比べてヒトでは著しく少ないことである。このためにげっ歯類での PPAR $\alpha$  活性化ではヒトと比べて強く肥満およびインスリン抵抗性が改善されている可能性が考えられる。第二に、げっ歯類の肝臓における PPAR $\alpha$  発現量がヒトと比べて 10 倍以上多いことである。この点からもげっ歯類での研究は PPAR $\alpha$  活性化のヒトでの薬理効果を過大評価している可能性が考えられる。第三に、フィブラートのヒト PPAR $\alpha$  活性化能が弱いことである。これまでに大規模臨床試験が実施された最も強力な PPAR $\alpha$  アゴニストはフェノフィブラートであるが、ヒト PPAR $\alpha$  活性化能は弱く、臨床試験では PPAR $\alpha$  アゴニスト作用が十分に評価されていない可能性が考えられる。以上の観点から PPAR $\alpha$  研究の課題を解決し、ヒトを想定した PPAR $\alpha$  活性化の評価をするために動物種としてイヌを用いた検討を考案した。イヌは褐色脂肪組織について形態学および生化学的にヒトに例えられる動物種であり、加えてイヌはげっ歯類よりも肝臓での PPAR $\alpha$  発現量がヒトに近いことが知られている。さらに、

フィブラート系薬剤よりも強力な PPAR $\alpha$  アゴニストを用いることで、本質的な PPAR $\alpha$  のインスリン抵抗性に対する治療的意義を検討できると考えた。また、非げっ歯類での動物試験では摂餌量の低下を伴った PPAR $\alpha$  のインスリン抵抗性改善作用のみが報告されており、非げっ歯類での末梢での PPAR $\alpha$  活性化作用の解析のためには Pair-Fed 試験による摂餌の影響を除外した評価が必要であると考えた。そこで、評価方法にこれらの工夫を加え、イヌを用いて強力な PPAR $\alpha$  アゴニストのインスリン抵抗性に及ぼす影響を検討した。この目的のため、イヌにおける PPAR $\alpha$  活性化のツールとして KRP-101 を用いた(図 3)。

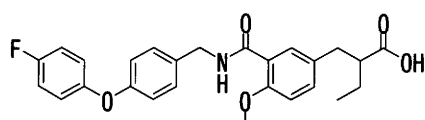


図 3 KRP-101 の化学構造

KRP-101 はイヌ PPAR $\alpha$  を強力かつ選択的に活性化させる PPAR $\alpha$  アゴニストである。イヌにおいては広く確立された肥満を背景としたインスリン抵抗性モデルが存在しないため、ビーグル犬に高脂肪食を 12 週間負荷して肥満を伴ったインスリン抵抗性モデルを作製した。

KRP-101 は高脂肪食負荷イヌの肝臓において PPAR $\alpha$  を活性化させた。肝臓でのトリグリセリド含量は KRP-101 により低下し、脂肪酸異化の亢進は肝臓と骨格筋で認められた。KRP-101 は血清トリグリセリド、グルコースおよびインスリン値を低下させ、さらに経口糖負荷試験における耐糖能異常の改善とインスリン感受性の亢進を示した。KRP-101 は摂餌量に影響を及ぼさずに内臓脂肪組織重量を減少させ、加えて肥満のマーカーである血漿レプチンおよびアディポネクチン値を改善させた。

高脂肪食負荷イヌにおいて KRP-101 が脂質代謝異常、インスリン抵抗性、内臓脂肪型肥満および脂肪肝を改善させたことから、PPAR $\alpha$  活性化のメタボリックシンドロームに対する治療意義が示唆された。

本研究から、PPAR $\alpha$  活性化による治療意義と作用メカニズムについて、第一に PPAR $\alpha$  が薬理作用として、インスリン抵抗性・肥満改善効果を有すること、第二に PPAR $\alpha$  活性化によるインスリン抵抗性の改善のメカニズムに脂肪毒性の解除とインスリンシグナルの改善が関与すること、第三に PPAR $\alpha$  研究において課題であるヒトを想定した試験から、強力かつ選択的な PPAR $\alpha$  活性化がメタボリックシンドロームの基盤であるインスリン抵抗性をはじめ脂質代謝異常、肥満および脂肪肝を改善することを明らかにした。すなわち、PPAR $\alpha$  活性化がメタボリックシンドロームの治療法として有用である可能性が示唆された。