

審査の結果の要旨

氏名 廣瀬理沙

本研究は、アンジオテンシン受容体拮抗薬テルミサルタンのメタボリックシンドロームに対する効果を明らかにすることを目的とした。特に、テルミサルタンのメタボリックシンドロームに対する効果の **PPAR γ** 、アディポネクチンの関与に着目し、食事誘導性肥満マウス、2型糖尿病モデルマウス、アディポネクチン欠損マウスを用いてテルミサルタンの効果を検討し、下記の結果を得ている。

1. テルミサルタンは、高脂肪食誘導性肥満 **C57BL/6J** マウスにおいて抗肥満作用、インスリン抵抗性改善作用を有し、血中アディポネクチン濃度を増加させた。また、テルミサルタンは、白色脂肪組織における炎症性サイトカイン、酸化ストレスを有意に低下させた。更に、肝内中性脂肪含量を有意に低下させた。
2. 2型糖尿病モデル **KKAy** マウスを用いた実験における **PPAR γ** フルアゴニスト、ロジグリタゾンとの作用比較によって、ロジグリタゾンが体重増加を認めたのに対し、テルミサルタン投与では体重が有意に低下した。ロジグリタゾン単独投与、テルミサルタン単独投与、ロジグリタゾンとテルミサルタンの併用投与の結果、インスリン抵抗性改善作用、血中アディポネクチン濃度、白色脂肪組織における炎症や酸化ストレス、アディポネクチン受容体の発現レベルに対する効果は、併用投与群でロジグリタゾン単独投与群と比較して同等ないし減弱する傾向が認められた。一方、肝内中性脂肪含量については、併用投与群で単独投与群と比較して相加的な増強効果が認められた。この結果から、インスリン抵抗性改善作用、血中アディポネクチン濃度、白色脂肪組織における炎症や酸化ストレス、アディポネクチン受容体の発現レベルに対する効果は **PPAR γ** を介した作用である可能性が示唆された。肝内中性脂肪含量に対する効果については、併用投与により相加的な効果を認める作用が存在することから、**PPAR γ** に依存的な経路と非依存的な経路が存在する可能性が考えられる。

3. アディポネクチン欠損マウスを用いた実験から、**Wild type** マウスで認められたテルミサルタンのインスリン抵抗性改善作用が、アディポネクチン欠損マウスでは減弱することが明らかとなった。テルミサルタンによる抗肥満効果、白色脂肪組織における抗炎症作用、抗酸化作用は、**Wild type** と同様にアディポネクチン欠損マウスにおいても認められた。したがって、テルミサルタンのインスリン抵抗性改善作用には、少なくとも部分的にはアディポネクチン経路が重要な役割を果たす可能性が示唆された。また、抗肥満作用については、**PPAR γ** 、アディポネクチン経路を介さない可能性が示唆された。一方、テルミサルタンの抗炎症、抗酸化作用は、2に述べたように **PPAR γ** を介している可能性があるが、アディポネクチンに非依存的な経路が存在する可能性が示唆された。

以上の結果から、テルミサルタンは、抗肥満作用、インスリン抵抗性改善作用を有することが明らかとなった。テルミサルタンには **PPAR γ** 、アディポネクチン経路に依存的、非依存的な抗肥満、抗メタボリックシンドローム改善作用を有する可能性があり、肥満に伴う糖尿病治療に有用である可能性を示唆したことは、学位授与に相当するものであると考えられる。