

## 審査の結果の要旨

氏名 山口 麻美子

本研究は、アンジオテンシンII受容体拮抗薬カンデサルタンのインスリン抵抗性改善効果のメカニズムを明らかにするため、種々の動物モデル、3T3-L1脂肪細胞を用いて、特に、脂肪細胞への作用、アディポカインの是正に焦点を当てて検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 高脂肪食を負荷して食餌依存性に肥満を誘導したC57BL/6Jマウスにカンデサルタンを経口投与し、インスリン抵抗性改善効果を生化学的、分子生物学的手法を用いて検討した。インスリン抵抗性、耐糖能障害の改善作用については、経口糖負荷試験、インスリン負荷試験により評価した。血中アディポネクチン濃度はELISA法により測定し、高分子量アディポネクチンの測定にはWestern blotting法を、各臓器における遺伝子発現解析にはReal-time PCR法を用いた。さらに、白色脂肪組織の脂肪細胞サイズも測定した。結果、カンデサルタンは摂食量、体重に影響を与えずに、血中アディポネクチン濃度、高分子量アディポネクチンの上昇、炎症性サイトカインの発現量を減少させて、耐糖能異常、インスリン抵抗性を改善させた。また、カンデサルタンにより白色脂肪組織の脂肪細胞サイズは減少した。
2. 次に、過食による肥満・糖尿病のモデルである db/db マウスにカンデサルタンを経口投与し、同様の検討を行った。結果、db/db マウスにおいても、カンデサルタンは摂食量、体重に影響を与えずに、血中アディポネクチン濃度、高分子量アディポネクチンの上昇、炎症性サイトカインの発現量を減少させて、耐糖能異常、インスリン抵抗性を改善させ、白色脂肪細胞サイズを小型化させた。さらに、db/db マウスにおいては、カンデサルタンは脂肪組織における peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) $\gamma$ 、アディポネクチン受容体 AdipoR1、AdipoR2 の発現量を増加させた。
3. カンデサルタンのインスリン抵抗性改善効果の解析をさらに詳細に行うために、分化した 3T3-L1 成熟脂肪細胞へカンデサルタンを処置し、遺伝子発現解析を行った。結果、カンデサルタンは、アディポネクチン、AdipoR2、PPAR $\gamma$ の遺伝子発現を上昇させた。
4. 以上の結果より、カンデサルタンの耐糖能障害、インスリン抵抗性改善作用にアディポネクチン/AdipoR シグナルが関与している可能性が考えられた。そこで、カンデサルタンの抗糖尿病作用メカニズムにアディポネクチン/AdipoR シグナルが関与しているかどうかをより詳細に検討するために、AdipoR1・R2 ダブル欠損マウスを用いて検討を行った。結果、野生型マウスおよび AdipoR1・R2 ダブル欠損マウスにおいて、カン

デサルタンは血中アディポネクチン濃度を上昇させた。野生型マウスにおいて、カンデサルタンは、脂肪組織における炎症性サイトカインの発現量を低下させ、また、酸化ストレスを軽減させて、耐糖能障害、インスリン抵抗性を改善させたが AdipoR1・R2 ダブル欠損マウスにおいては、カンデサルタンの上記の効果は認められなかった。また、野生型マウスにおいて、カンデサルタンは、PPAR $\gamma$  mRNA 発現量を増加させたが、AdipoR1・R2 ダブル欠損マウスでは変化しなかった。さらに野生型マウスにおいて、カンデサルタンは、脂肪細胞サイズを減少させたが、AdipoR1・R2 ダブル欠損マウスでは変化しなかった。

今回の結果より、カンデサルタンが血中のアディポネクチン濃度を増加させ、脂肪組織におけるアディポネクチン受容体を介し、炎症性サイトカインの発現低下、また PPAR $\gamma$ を増加させ、酸化ストレス消去に関わる SOD1 の発現増加を介し、実際に脂肪組織の酸化ストレスを軽減させた。以上より、カンデサルタンのインスリン抵抗性改善メカニズムの一部にアディポネクチン/AdipoR シグナルが関与している可能性が示唆された。

以上、本論文は、カンデサルタンの抗糖尿病作用メカニズムに対するアディポネクチン/AdipoR シグナルの関与を、AdipoR1・R2 ダブル欠損マウスを用いて初めて検討したものである。本研究は、未だ明らかとなっていないカンデサルタンのインスリン抵抗性改善作用のメカニズムの解明に重要な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。