

論文審査の結果の要旨

氏名 田中 祐嗣

生物にはエネルギーの恒常性を保つための機構が存在し、ヒトを含めた高等動物においては膵臓・肝臓・脂肪・骨格筋等の臓器で複雑かつ精巧に制御されている。学位申請者の田中祐嗣は、エネルギーの担体である糖・脂質の恒常性を保つ機構が破綻すると糖尿病・高脂血症が発症することに着目し、その制御に作用を及ぼす低分子量化合物の研究を行った。糖尿病は複数の臓器で高脂血症と相乗的に進行し、膵臓ではインスリンの分泌不全、肝臓では糖新生の亢進、脂肪では細胞肥大とそれに伴う悪玉アディポサイトカインの放出、骨格筋では糖消費の減少を惹起し、総合的に血糖値・血中脂質の上昇とインスリン抵抗性等の全身の臓器不全を引き起こす。糖尿病・高脂血症の治療薬は現在数多く開発・発売されており、それぞれ標的とする臓器でいろいろな作用を示す。しかし、糖尿病・高脂血症では多臓器において複合的に糖・脂質代謝が破綻しているため、一剤で全体に有効な作用を及ぼすことは難しく、その治療効果は限定的であった。学位申請者は多くの臓器で共通に糖・脂質代謝に関わっている因子の活性を一剤で調節する可能性を考え、そのような因子の候補として、転写因子 Foxo1 とカプサイシン受容体 TRPV1 に注目した。本論文では、これら二つの因子につき分子機能の検討と機能調節薬剤の探索・評価を行った結果が述べられている。

論文は序論、材料と方法、結果、考察、結論、参考文献、謝辞から構成されている。結果は二部に分かれ、前者では Foxo1 阻害剤の機能、後者では TRPV1 阻害剤の機能の解析結果が詳述されている。それらの内容と総合的な考察の概要を以下に述べる。

Foxo1 は転写を介して下流遺伝子の G6Pase と PEPCK の発現を抑制し、糖新生を抑制する可能性が示唆されていた。しかし Foxo1 の阻害物質についての報告はこれまでになく、また Foxo1 欠損マウスは胎生致死となるため、全身性で Foxo1 を阻害した時の糖代謝への影響について知見はなかった。学位申請者は Foxo1 の転写活性を指標にした One-hybrid 法と、Foxo1 との結合性を指標にした MADS 法という二つの異なる方法により Foxo1 を阻害する低分子化合物を探索し、それぞれ 17 万、56 万種の化合物ライブラリーから AS1708727 と AS1842856 という新しい化合物を発見した。これらの Foxo1

阻害剤を肝臓と骨格筋由来の細胞に処理すると、肝臓での糖新生の抑制作用と骨格筋での糖消費亢進作用という抗糖尿病作用を示した。さらに、糖尿病モデルマウス生体に経口で連続投与すると、糖新生の抑制作用と血糖値の低下、さらに血中中性脂肪値と血中インスリン値の低下という全身性の抗糖尿病作用を示すことを見出した。

TRPV1 に関しては、その阻害剤として BCTC という物質が既に知られていた。学位申請者はこの物質の糖・脂質代謝への影響を調べた。その結果、糖尿病モデルマウスを用いた摂食時を模倣する経口糖負荷試験で膵臓でのインスリン分泌亢進作用を見出すとともに、この場合も連続投与時に血糖値の低下および血中中性脂肪値と血中インスリン値の低下という全身性の抗糖尿病作用を示すことを見出した。

以上の知見より、Foxo1 および TRPV1 は多くの臓器における糖・脂質代謝に影響し、全身性の糖・脂質代謝を制御するマスター因子としての性格をもつことが明らかとなった。Foxo1 は肝臓で糖新生を制御する作用が、TRPV1 は膵臓でインスリン分泌を制御する作用が大きかったが、どちらの機能を調節しても糖・脂質代謝への全身性の影響はほぼ同等で、糖尿病モデルマウスにおいて血糖値の低下と血中中性脂肪値の低下、およびインスリン抵抗性改善の指標である血中インスリン値の低下という全身性の改善が見られた。この結果は多臓器で複合的に糖・脂質代謝を改善することが全身性の糖・脂質代謝の改善に有効であること示唆している。

以上、学位申請者田中祐嗣は低分子化合物を用いて Foxo1 および TRPV1 の遺伝子産物の機能を特異的に阻害した際の糖・脂質代謝への影響を解析し、Foxo1 の阻害剤および TRPV1 の阻害剤が全身性の糖・脂質代謝改善する薬理作用をもつことを明らかにした。また Foxo1 を阻害する低分子化合物二種を新たに発見した。これらの業績は糖・脂質代謝制御における分子レベルの理解を大きく進めるものであり、また今後新しい糖尿病治療薬の創生にもつながる重要な成果と考えられる。よって、学位申請者の業績は博士（理学）の称号を受けるにふさわしいと審査員全員が判定した。なお本論文は長島建之、島谷彰良、浦野泰治、下川晃彦、柴崎雅之、重松伸治、今村（丸木）理世、木曾哲夫、倉持孝博との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、田中祐嗣に博士（理学）の学位を授与できると認める。