

〔別紙2〕

審査の結果の要旨

氏名 土田 琢磨

「脂質代謝に着目した肥満・2型糖尿病の新規治療薬剤および創薬ターゲットの評価」と題する本論文は、主要な部分は二章から成り、第一章では肝機能の改善薬として臨床使用されている薬剤であるウルソデオキシコール酸（UDCA）が、2型糖尿病のモデルマウスにおいて糖・脂質代謝改善作用を示すこと、第二章では小腸における脂質吸収に関与する酵素 MGAT2 の欠損マウスにおいて、高脂肪食負荷による肥満やインスリン抵抗性の発症が抑制されるという発見をしたことについて記載している。

肥満と脂肪肝はともに2型糖尿病を合併する頻度が高く、それぞれインスリン抵抗性の増大やメタボリックシンドローム発症の危険因子として考えられている。肥満や2型糖尿病などの代謝性疾患の背景には、消化管からの脂質吸収、肝臓における脂肪酸の合成や酸化、または胆汁酸代謝といった生体内における脂質代謝との関連が指摘されていることから、主に脂質代謝に着目し、肥満・2型糖尿病の新規治療薬剤の開発および新規創薬ターゲットの同定を目的とした研究成果が述べられている。

第一章に記載されている研究においては、UDCA の糖尿病改善作用を評価するため、脂肪肝を増悪させた糖尿病モデルマウスである高脂肪食負荷 KK-A^y マウスの糖・脂質代謝に対するUDCA の作用を解析した結果が示されている。UDCA（50, 150 および 450 mg/kg）を一日一回、3週間経口投与した結果、高脂肪食負荷により上昇した空腹時血糖値およびインスリンが、用量依存的に低下したことから、UDCA が本モデルマウスにおいてインスリン抵抗性改善に基づく抗糖尿病作用を示すことが明らかとなった。グルコースクランプ試験において、UDCA の抗糖尿病作用の標的臓器を検討した結果、UDCA 投与により肝臓の糖産生が抑制されていた一方で、脂肪や骨格筋といった末梢組織における糖取り込みには変化が見られなかった。よって UDCA は主に肝臓のインスリン抵抗性を改善することにより、抗糖尿病作用を示すことが示唆された。さらに肝臓中の中性脂肪やコレステロール含量が UDCA 投与により低下しており、UDCA が本モデルマウスにおいて脂肪肝改善作用を示すことが確認された。

第一章の後半では、UDCA 投与による肝臓における糖・脂質代謝改善作用の機序を検討した結果が示されている。肝臓中の遺伝子発現を測定した結果、UDCA 投与により脂肪酸およびコレステロール合成に関与する遺伝子の発現が上昇することが確認された。さらに糞中の胆汁酸、中性ステロール、脂肪酸およびリン脂質の含量を測定したところ、いずれも UDCA 投与により増加が認められた。したがって、UDCA は肝臓から糞中への脂質の排泄を亢進させ、それと連動する形で肝臓中の糖から脂質への代謝を改善・亢進させることにより、本モデルマウスにおいて脂肪肝改善作用や抗糖尿病作用を示す可能性が示唆された。

第二章に記載されている研究においては、マウスの小腸特異的に高発現しており、モノアシルグリセロールと脂肪酸アシル-CoA からジアシルグリセロールを合成する活性を示す酵素 MGAT2 の欠損マウスの表現型解析が記載されている。経口脂質負荷試験を実施した結果、野生型マウスにおいて認められる一過性の中性脂肪の上昇が、MGAT2 ヘテロ、ホモ欠損マウスにおいて軽減していた。さらにマウスに高脂肪食を 10-12 週間長期負荷し、肥満・糖尿病を発症させた際の表現型を解析したところ、野生型マウスにおいて高脂肪食により惹起される体重増加が、ホモ欠損マウスにおいては著明に抑制されていた。すなわち MGAT2 欠損マウスは高脂肪食負荷による肥満に抵抗性を示すことが明らかとなった。糖・脂質代謝関連の血中パラメータについては、インスリンおよび総コレステロールがヘテロ、ホモ欠損マウスでは有意に低下していた。さらに経口糖負荷試験の結果、高脂肪食を負荷した野生型マウスでは耐糖能の増悪とインスリン抵抗性が認められたが、ホモ欠損マウスではいずれも有意に改善したことから、MGAT2 欠損マウスはインスリン抵抗性改善に基づく抗糖尿病作用を示すことが明らかとなった。

第二章の後半では、MGAT2 欠損マウスにおいて未吸収の脂質の代謝に関する解析を実施している。高脂肪食を負荷した MGAT2 欠損マウスにおいては、明期と暗期における酸素消費量の増加が認められた。また小腸（十二指腸、空腸、回腸）の中性脂肪含量ならびに糞中の中性脂肪・脂肪酸含量を測定したところ、野生型マウスに比べて MGAT2 欠損マウスで変化は見られなかった。すなわち MGAT2 欠損マウスにおいて、未吸収の脂質は糞中に排泄されず、小腸上皮にも蓄積しないことが明らかとなった。さらに小腸における酸素消費に関連する遺伝子群の発現が、MGAT2 欠損マウスにおいて亢進しており、小腸上皮細胞内にて、未吸収の脂質が酸化・燃焼される可能性が示唆された。

以上の研究より、まず UDCA が糖尿病モデルマウスにおいて抗糖尿病作用・脂肪肝改善作用を有することが見出された。その機序として、肝臓から糞中への脂質の排泄を亢進させ、それと連動する形で肝臓中の糖から脂質への代謝を改善・亢進させるという既存の糖尿病治療薬にはない新たな作用が示唆された。さらに MGAT2 欠損マウスの表現型から、MGAT2 は肥満・糖尿病の新規創薬ターゲットとして有望であり、その阻害剤の研究開発が期待されることを提示した。以上のように本論文の研究成果は、治療薬剤の開発が大きな課題である肥満・2 型糖尿病に対して、新規治療薬剤の研究開発に貢献し、さらにその研究内容は疾患生物学の発展に資するところが大きい。よってこれを行った土田 琢磨は博士(薬学)の学位を得るにふさわしいと判断した。