

# 学 位 論 文 要 旨

氏名 竹本 光佑

題 目：脂質吸収経路を標的とした肥満症治療薬開発に向けた基盤研究

論文要旨：近年、食べ過ぎや運動不足により、世界中で肥満者数が急速に増加している。肥満は、生活習慣病の発症リスクと共に脳卒中や心筋梗塞などの心血管イベント発症リスクに深く関与することから、肥満克服に対する医療ニーズが高まってきている。これまで肥満症治療薬として開発された化合物の大半は中枢神経に直接作用するものであるが、いくつかの開発化合物は許容できない中枢性副作用のために市場から撤退している。このような背景の中、末梢における脂質吸収経路を標的とした肥満症治療薬は、これまで開発されてきた中枢神経調節薬で問題となるような副作用の懸念が低いことから、魅力的な創薬戦略と考えられる。現在、食事として摂取する脂質の大半を占めるトリアシルグリセロール (triacylglycerol: TAG) の吸収に重要な役割を担うモノアシルグリセロールアシル基転移酵素 2 (monoacylglycerol acyltransferase 2: MGAT2) やジアシルグリセロールアシル基転移酵素 1 及び 2 (diacylglycerol acyltransferase 1, 2: DGAT1, 2) が、肥満及び肥満関連代謝性疾患に対する治療薬のターゲットとして注目されている。MGAT2 や DGAT1 の特異的阻害剤はマウスで高脂肪餌誘発の肥満を抑制することが報告されているが、その抗肥満効果に TAG 吸収抑制だけでなく摂餌低下が関与することが示唆されている。一方、DGAT1 遺伝子の機能喪失型変異を持つ患者は TAG 吸収不良と共に重篤な水様性下痢を発症することが報告されている。本研究では、脂質吸収経路を標的とした肥満症治療薬の開発に向けた基盤形成を目的として、MGAT2 阻害剤の摂餌低下機構並びに DGAT 阻害剤の下痢誘発機構に着目して検討を行った。

最初に、MGAT2 阻害剤の摂餌低下に対する求心性迷走神経の関与について検討した。MGAT2 阻害剤は高脂肪餌負荷条件下においてマウスの摂餌量を低下させるが、その摂餌低下効果がカプサイシン前処置により迷走神経機能を障害させたマウスでは消失した。また、MGAT2 阻害剤は求心性迷走神経の投射先である延髄孤束核で神経細胞活性化マーカー c-fos の陽性細胞数を増加させ、求心性迷走神経を介した食欲調節因子であるオレオイルエタノールアミドの空腸及び回腸組織中含量、総グルカゴン様ペプチド-1 やペプチド YY の血中濃度を増加させた。これらの結果は、MGAT2 阻害剤が末梢の迷走神経を介して摂餌低下効果を発揮することを示唆している。

次に、DGAT 阻害剤の下痢誘発機構について検討した。DGAT1 阻害剤と DGAT2 阻害剤の同時投与は、高脂肪餌負荷条件下においてマウスで水様性下痢を誘発した。DGAT1 及び DGAT2 を阻害したマウスでは、下痢と共に十二指腸や空腸における陰窩の過形成や絨毛の短縮が誘発され、同じく十二指腸や空腸組織中におけるプロスタグランジン E<sub>2</sub> 含量や糞中カルプロテクチン含量が増加した。さらに、DGAT1 及び DGAT2 の阻害は、腸バリア機能障害のマーカーである高分子蛍光標識デキストランの腸管膜透過性を増加させた。近位小腸における病理学的変化が炎症

(別紙様式第 3 号)

性反応の変化を伴っていたことから、腸傷害が発生していたと考えられる。腸傷害が腸バリア機能障害に寄与することや、腸バリア機能障害が管腔内への滲出液増加による下痢を誘発することを考慮すると、これらの結果は、DGAT1 と DGAT2 の同時阻害が腸傷害を介して腸バリア機能障害やそれに伴う水様性下痢を誘発することを示唆している。

本研究では、マウスで MGAT2 阻害剤が求心性迷走神経を介して食欲を制御すること、DGAT1 阻害剤と DGAT2 阻害剤の同時投与が腸バリア機能障害を伴った重篤な水様性下痢を誘発することを明らかにした。MGAT2 阻害剤や DGAT 阻害剤の薬効と副作用発現の関係性を解明するには更なる研究が必要と考えられるが、本研究の成果は脂質吸収経路を標的とした新たな肥満症治療薬の開発に大きく貢献するものとする。

## 学位論文審査の結果の要旨

氏名	竹本 光佑
審査委員	主査：山口大学 教授 佐藤 晃一
	副査：鹿児島大学 教授 宮本 篤
	副査：山口大学 教授 谷 健二
	副査：山口大学 教授 高木 光博
	副査：山口大学 准教授 大濱 剛
題目	脂質吸収経路を標的とした肥満症治療薬開発に向けた基盤研究
<p>審査結果の要旨：</p> <p>肥満は生活習慣病や心筋梗塞の発症リスクに深く関与することから、肥満克服に対する医療ニーズが高まっている。中でも脂質吸収経路を標的とする肥満症治療薬は、中枢性副作用の懸念が低いことから、魅力的な創薬戦略と考えられている。モノアシルグリセロールアシル基転移酵素 2 (MGAT2) やジアシルグリセロールアシル基転移酵素 1 及び 2 (DGAT1、2) は、食事として摂取する脂質のトリアシルグリセロール (TAG) 吸収に重要な役割を担うため、肥満治療薬のターゲットとして注目されている。マウスで MGAT2 や DGAT1 の特異的阻害剤は肥満を抑制するが、その効果に摂餌低下も関与する。一方、DGAT1 遺伝子の機能欠損型変異を持つヒト患者は、重篤な水様性下痢を発症する。このような背景のもと、竹本光佑氏は、脂質吸収経路を標的とした肥満症治療薬の開発に向けた基盤形成を目的として、MGAT2 阻害剤の摂餌低下機構と DGAT 阻害剤の下痢誘発機構に着目した研究を行った。</p> <p>第 2 章では、MGAT2 阻害剤の摂餌低下に対する求心性迷走神経の関与について検討した。MGAT2 阻害剤は高脂肪餌負荷条件下マウスの摂餌量を低下させるが、その効果はカプサイシン前処置により消失した。また、MGAT2 阻害剤は延髄孤束核で c-fos 陽性細胞数を増加させ、空腸及び回腸組織中の食欲調節因子含有量や総グルカゴン様ペプチド-1、ペプチド YY の血中濃度を増加させた。これらの結果は、MGAT2 阻害剤が末梢の迷走神経を介して摂餌低下効果を発揮することを示唆している。</p> <p>第 3 章では、DGAT 阻害剤の下痢誘発機構について検討した。DGAT1 と DGAT2 阻害剤の同時処置は、高脂肪餌負荷マウスで水様性下痢を誘発した。下痢と共に十二指腸や空腸における陰窩の過形成や絨毛の短縮が誘発され、十二指腸や空腸組織中におけるプロスタグランジン E2 含有量や糞中カルプロテクチン量が増加した。さらに、この同時処置は高分子蛍光標識デ</p>	

(別紙様式第 10 号)

キストランの腸管膜透過性を増加させた。腸傷害が腸バリア機能障害に寄与することや腸バリア機能障害が管腔内への滲出液増加による下痢を誘発することから、これらの結果は、DGAT1 と DGAT2 の同時阻害が炎症を伴う腸傷害を介して腸バリア機能障害やそれに伴う水様性下痢を誘発することを示唆していると結論づけている。

本研究では、マウスで MGAT2 阻害剤が求心性迷走神経を介して食欲を制御すること、DGAT1 阻害剤と DGAT2 阻害剤の同時処置が腸バリア機能障害を伴った重篤な水様性下痢を誘発することを明らかとした。MGAT2 阻害剤や DGAT 阻害剤の薬効と副作用発現の関係性の解明には更なる研究が必要と考えられるが、本研究の成果は脂質吸収経路を標的とした新たな肥満症治療薬の開発に大きく貢献するものであると考えられる。

以上により本論文は、博士（獣医学）の学位論文にふさわしい価値があると認められる。