

Title	Mechanism of antidiabetic effects caused by recombinant human Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)
Author(s)	山中, 貢
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49510
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【54】

氏名	やま なか みつぐ 山 中 貢
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学位記番号	第 2 2 5 3 5 号
学位授与年月日	平成 20 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Mechanism of antidiabetic effects caused by recombinant human Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (遺伝子組換えヒト脳由来神経栄養因子 (BDNF) の抗糖尿病作用としての作用機序に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教 授 大竹 久夫 (副査) 薬学研究科教授 八木 清仁 教 授 福崎英一郎 准教授 大政 健史

論 文 内 容 の 要 旨

遺伝子組換えヒト脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor: BDNF) の抗糖尿病作用としての作用機序に関する研究を行った。BDNFは、119アミノ酸からなる生理活性蛋白であり、神経栄養因子の一つとして知られている。BDNFは脳に多く発現し、神経細胞の生存・維持等に重要な役割を果たしており、神経疾患治療に応用可能な蛋白質医薬品の候補として注目されていた。BDNFの糖尿病性神経障害に対する効果を検討する中で、BDNFが遺伝的肥満糖尿病モデルである *db/db* マウスに対して、過食を是正し体重を減少させるとともに、血糖降下作用を示すことを発見した。この事は、BDNFが神経系に加えて内分泌系においても機能することを示唆する重要な知見であると考え、BDNFを蛋白質医薬品として糖尿病領域で開発する上で課題となる、①作用機序解析、②既存薬との比較、③QOL改善に関して検討した。

第2章では、BDNFの膵臓に対する作用について検討した。BDNFは過食動物に対して摂食抑制作用を示す為、摂食量を厳密に同調させる装置を開発し検討を行った。*db/db* マウスに対し、摂食制御条件下にてBDNFを投与したとこ

ろ、血糖降下作用に加え、膵臓中のインスリン含量増加、 β 細胞中のインスリン分泌顆粒の増加が認められた。BDNFが摂食抑制に依らず膵臓内分泌組織の状態を改善することを見出し、既存薬には無い膵臓保護作用を有することを明らかにした。第3章では、BDNFが既存薬でみられる肥満助長・脂肪肝増悪といった副作用を誘発することなく血糖降下作用を有することを示した。BDNFが体温低下抑制作用を有することを見出し、エネルギー消費促進作用を有することを明らかにした。第4章では、BDNFにより血中の糖が実際にエネルギー消費組織に取り込まれているのかを検討した。BDNFを投与することにより、筋肉、肝臓、褐色脂肪の糖取り込み上昇が認められた。一方、白色脂肪での糖取り込みには変化が無かった。糖取り込みが上昇した組織中で、ノルエピネフリン含量が増加していたことから、BDNFは中枢を介して組織選択的に糖取り込みを亢進させ、エネルギー消費の促進に働くことが示唆された。第5章では、中枢を介して摂食抑制・エネルギー消費促進作用を持ち、BDNFと類似した作用を有するレプチンとの比較を行った。臨床においては血中レプチン濃度が高いにも関わらず、レプチン作用が発揮されない「レプチン抵抗性」状態の存在が報告されている。そこで、レプチン抵抗性を示す高脂肪食負荷マウスを作製し、BDNFを投与したところ、摂食抑制、糖代謝改善作用が認められた。BDNFが遺伝的な糖尿病モデル動物に加え、レプチン抵抗性を示す後天的なモデル動物に対しても抗糖尿病作用を示すことを明らかにし、臨床での有効性が期待できる結果を示した。第6章では、患者のQOLの改善を目的として、*db/db*マウスに対するBDNFの投与回数の違いによる抗糖尿病作用について検討した。投与6日目の時点においても血糖降下作用が持続していることを見出した。更にBDNFを週1回投与した検討においても、長期間良好な血糖降下作用を持つことが明らかとなり、患者のQOL改善に繋がる可能性を示した。第7章では、昨今メタボリックシンドロームの診断基準が策定され、発症予防に対する重要性が高まっている点に着目し、BDNFの糖尿病予防作用について検討した。*db/db*マウスに対して、糖尿病進展前からBDNFを投与したところ、BDNFは*db/db*マウスの加齢に伴う糖尿病の進展を抑え、発症予防作用を持つことが明らかとなり、BDNFは幅広い患者に対して有効性が期待できることを示した。以上の検討結果より、BDNFが蛋白質医薬品として糖尿病領域で魅力的かつ存在価値のある治療薬となる可能性を示した。

論文審査の結果の要旨

本論文は遺伝子組換えヒト脳由来神経栄養因子（Brain-derived neurotrophic factor: BDNF）の抗糖尿病作用としての作用機序に関する研究をまとめたものである。BDNFは、119アミノ酸からなる生理活性蛋白であり、神経栄養因子の一つとして知られている。BDNFは脳に多く発現し、神経細胞の生存・維持等に重要な役割を果たしており、神経疾患治療に応用可能な蛋白質医薬品の候補として注目されていた。BDNFの糖尿病性神経障害に対する効果を検討する中で、BDNFが遺伝的肥満糖尿病モデルである*db/db*マウスに対して、過食を是正し体重を減少させるとともに、血糖降下作用を示すことを発見した。この事は、BDNFが神経系に加えて内分泌系においても機能することを示唆する重要な知見であると考え、BDNFを蛋白質医薬品として糖尿病領域で開発する上で課題となる、①作用機序解析、②既存薬との比較、③QOL改善に関して検討している。

第2章では、BDNFの膵臓に対する作用について検討している。BDNFは過食動物に対して摂食抑制作用を示す為、摂食量を厳密に同調させる装置を開発し検討を行った。*db/db*マウスに対し、摂食制御条件下にてBDNFを投与したところ、血糖降下作用に加え、膵臓中のインスリン含量増加、 β 細胞中のインスリン分泌顆粒の増加が認められた。BDNFが摂食抑制に依らず膵臓内分泌組織の状態を改善することを見出し、既存薬には無い膵臓保護作用を有することを明らかにしている。第3章では、BDNFが既存薬でみられる肥満助長・脂肪肝増悪といった副作用を誘発することなく血糖降下作用を有することを示している。BDNFが体温低下抑制作用を有することを見出し、エネルギー消費促進作用を有することを明らかにした。第4章では、BDNFにより血中の糖が実際にエネルギー消費組織に取り込まれているのかを検討している。BDNFを投与することにより、筋肉、肝臓、褐色脂肪の糖取り込み上昇が認められた。一方、白色脂肪での糖取り込みには変化が無かった。糖取り込みが上昇した組織中で、ノルエピネフリン含量が増加していたことから、BDNFは中枢を介して組織選択的に糖取り込みを亢進させ、エネルギー消費の促進に働くことを明らかにしている。第5章では、中枢を介して摂食抑制・エネルギー消費促進作用を持ち、BDNFと類似した作用を有するレプチンとの比較を行っている。臨床においては血中レプチン濃度が高いにも関わらず、レプチン作用が発揮されない「レプチン抵抗性」状態の存在が報告されている。そこで、レプチン抵抗性を示す

高脂肪食負荷マウスに対してBDNFを投与したところ、摂食抑制、糖代謝改善作用を有することを明らかにした。BDNFが遺伝的な糖尿病モデル動物に加え、レプチン抵抗性を示す後天的なモデル動物に対しても抗糖尿病作用を示すことを明らかにし、臨床での有効性が期待できる結果を示している。第6章では、患者のQOLの改善を目的として、*db/db*マウスに対するBDNFの投与回数の違いによる抗糖尿病作用について検討している。投与6日目の時点においても血糖降下作用が持続していることを見出し、更にBDNFを週1回投与した検討においても、長期間良好な血糖降下作用を持つことが明らかとなり、患者のQOL改善に繋がる可能性を示している。第7章では、メタボリックシンドロームの診断基準が策定され、発症予防に対する重要性が高まっている点に着目し、BDNFの糖尿病予防作用について検討している。*db/db*マウスに対して、糖尿病進展前からBDNFを投与したところ、BDNFは*db/db*マウスの加齢に伴う糖尿病の進展を抑え、発症予防作用を持つことが明らかとなり、BDNFは幅広い患者に対して有効性が期待できることを示している。以上のように、本論文は工学的手法を用いながらBDNFの新規作用及び糖尿病治療薬としての可能性を明らかにしている。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。