



| | |
|--------------|---|
| Title | 小腸選択的MTP阻害薬JTT-130の血糖低下作用機序及び有用性に関する研究 |
| Author(s) | 坂田, 昌平 |
| Citation | 大阪大学, 2015, 博士論文 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://doi.org/10.18910/52254 |
| rights | |
| Note | |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 （ 坂 田 昌 平 ）

論文題名 小腸選択的MTP阻害薬JTT-130の血糖低下作用機序及び有用性に関する研究

論文内容の要旨

microsomal triglyceride transfer protein (MTP) は、主に肝細胞及び小腸上皮細胞のミクロソーム画分に存在し、脂質吸収に加え、血中の脂質レベルの維持に深く関与している。これまでにMTP阻害薬については、肝臓におけるVLDL分泌抑制作用及び小腸における脂肪吸収抑制作用を介して血中脂質低下作用を示すこと、小腸における脂肪吸収を抑制し、消化管内の遊離脂肪酸が上昇することに伴い摂食抑制作用及び抗肥満作用を示すことが報告されてきた。加えて、種々の肥満あるいは2型糖尿病モデル動物を用いて血糖低下作用が示されてきたが、その作用機序は摂食抑制作用を基にした抗肥満作用に起因すると考えられており、詳細な解析はなされてこなかった。そこで本研究においては、小腸選択的MTP阻害薬であるJTT-130を用いて、小腸におけるMTPの阻害が遺伝性及び非遺伝性肥満2型糖尿病モデル動物の糖代謝に与える影響を評価し、MTP阻害薬が有する新たな可能性及びその有用性を検討した。

まず、JTT-130処置と摂餌量を等しく制限したZDFラットを比較することにより、JTT-130の摂食抑制作用とは独立した血糖低下作用を検討することを通じて、小腸におけるMTP阻害が糖代謝に与える影響を検討した。JTT-130を処置したZDFラットと摂餌量が等しくなるように給餌を制限したラット（Pair-fedラット）とを比較することにより、摂食抑制作用を排除した条件下でJTT-130の血糖低下作用を検討した。結果、投与期間を通じて、JTT-130は摂餌量を有意に低下させ、Pair-fed群の摂餌量もJTT-130群と同等に制限された。摂餌量の低下に合わせて、JTT-130及びPair-fed処置は体重を投与初期において有意に低下させた。投与14日目以降、対照群の血糖値は上昇し始め、以降の投与期間を通じて顕著な高血糖を呈した。JTT-130及びPair-fed処置は投与期間を通じて血糖値を有意に低下させた。しかしながら、投与28日目以降、Pair-fed処置の血糖コントロールは不良となり、投与35日目においてJTT-130よりも高値を示した。投与36日目に実施した経口糖負荷試験の結果、JTT-130は血糖値を糖負荷前後において有意に低下させた。Pair-fed処置も血糖値を同様に低下させたが、JTT-130に比してその程度は軽微であった。本作用のメカニズム解析を目的として投与最終日に動物を解剖した結果、JTT-130は肝臓中脂質含量を低下させ、とりわけその差はPair-fed処置に比して有意に低値であった。以上のように、摂餌を同等に制限した処置に比べ、JTT-130処置はさらに血糖を良好にコントロールするとともに、耐糖能をより改善することが明らかとなった。また本作用は主として肝臓における異所性脂肪の低下に伴うインスリン感受性の改善が関与していることが示唆された。このことから小腸におけるMTP阻害はその摂食抑制とは独立して肝臓のインスリン感受性を亢進させ、糖代謝を改善することが明らかとなった。

高脂肪食負荷肥満ラットを用いてJTT-130の体重増加抑制作用とは独立した血糖低下作用を評価するとともにそのメカニズムを解析することを通じて、小腸におけるMTP阻害が糖代謝に与える影響を検討した。腹腔内糖負荷試験においてJTT-130は血漿中GLP-1値を上昇させ、糖負荷後の血糖値を有意に低下させた。また、JTT-130は糖負荷後の血漿中インスリン値を低下させた。高血糖クランプ試験の結果、グルコース注入後、JTT-130は血漿中インスリン値を上昇させる傾向を示した。また、高インスリン正常クランプ試験の結果、JTT-130はGIR、Rdを有意に上昇させ、HGPを有意に低下させた。さらに、本条件下における肝臓や骨格筋における脂質含量を測定した結果、JTT-130は肝臓及び骨格筋中トリグリセリド及び脂肪酸含量を低下させる傾向を示した。以上のように、JTT-130はその抗肥満作用とは独立して（単回投与から）耐糖能改善作用を示すことが明らかとなった。また同条件の検討から、JTT-130がGLP-1分泌を伴う糖応答性インスリン分泌の亢進させる作用を有すること、肝臓や末梢組織における脂質含量を低下させ、インスリン感受性を改善させることがわかった。このことから、小腸におけるMTP阻害はその体重低下とは独立して肝臓及び末梢組織のインスリン感受性を亢進させ、糖代謝を改善することが明らかとなった。

最後に、血糖降下薬の代表例としてPPAR γ 作動薬であるピオグリタゾンとJTT-130の併用効果をZDFラットを用いて検討することにより、小腸MTP阻害の血糖コントロールにおける有用性を検討した。ZDFラットにJTT-130、ピオグリタゾンあるいは両剤を含有するCRF-1粉末飼料を給餌することにより、42日間混餌投与した。投与7日目以降、JTT-130及びピオグリタゾンは血糖値及び血中グリコヘモグロビン値を投与期間を通じて低下させた。また、両剤の併用はさらに強力に血糖値及び血中グリコヘモグロビン値は投与期間を低下させた。投与最終日における精巣上体周囲脂肪組織

及び腸間膜脂肪組織のグルコース酸化能を検討した結果、両剤の併用はグルコース酸化能を有意な上昇させた。以上の結果より、ZDFラットにおいてJTT-130とピオグリタゾンという異なる作用メカニズムを有するふたつの薬剤の併用は、それぞれの単剤処置に比べてより良好な血糖コントロールを達成することが明らかとなった。また、本作用には脂肪組織におけるインスリン感受性の改善が関与していると推察された。このことは小腸選択的なMTPの阻害とPPAR γ の活性化が2型糖尿病治療において有効なアプローチとなることを示唆している。

以上の結果より、以下の知見が明らかとなった。

- 1) MTP阻害薬は、従来知られている脂質低下作用や抗肥満作用だけでなく、肝臓や末梢組織に作用することによる直接的な血糖低下作用という新しい側面を有する
- 2) 小腸選択的なMTPの阻害は、従来の血糖降下薬とは全く異なる機序により血糖値を低下させる

加えて、小腸は栄養を消化・吸収するだけでなく、栄養吸収を介して他の臓器に影響を与えることにより、糖代謝を制御する役割を担うことが示唆された。今後、小腸をターゲットとした薬剤開発が進み小腸のより詳細な役割が明らかになること、代謝性疾患をはじめとする疾患が克服されることを期待する。

論文審査の結果の要旨及び担当者

| | | |
|-----------------|-----|----------|
| 氏 名 (坂 田 昌 平) | | |
| | (職) | 氏 名 |
| 論文審査担当者 | 主 査 | 教授 辻川 和丈 |
| | 副 査 | 教授 藤尾 慈 |
| | 副 査 | 教授 橋本 均 |

論文審査の結果の要旨

生活習慣病の治療薬の開発が切望される中、創薬標的臓器とされる肝臓や小腸に発現し、脂質吸収にとともに血中の脂質レベルの維持に深く関与しているMicrosomal triglyceride transfer protein (MTP)に対する阻害剤の開発がなされてきた。しかし、肝臓のMTPを阻害することによる重篤な肝障害の発現は、多くのMTP阻害薬の開発中止を余儀なくさせてきた。このような背景のもと、本論文では新たに開発された小腸選択的MTP阻害薬JTT-130の血糖低下作用機序及び有用性に関する研究を進めた。その結果、

1. JTT-130が遺伝性及び非遺伝性肥満2型糖尿病モデル動物において、摂食や体重増加抑制作用とは独立して血糖値を低下させる。
2. 上記作用には肝臓や骨格筋における異所性脂肪の低下を伴うインスリン感受性の改善や、GLP-1分泌を伴う糖応答性インスリン分泌の改善が関与している。
3. ZDFラットにおいてJTT-130は、既存のPPAR γ 作動薬であるピオグリタゾンと良好な併用作用を示す。

という重要な知見を得た。よって、MTP阻害薬は、従来知られている脂質低下作用や抗肥満作用だけでなく、肝臓や末梢組織に作用することによる直接的な血糖低下作用を有するという新しい側面を認め、また小腸選択的なMTPの阻害は、従来の血糖降下薬とは全く異なる機序により血糖値を低下させることも明らかにした。

以上、本研究はMTPの新たな生物学的意義とともに、小腸選択的MTP阻害薬が生活習慣病の治療薬創成に大きく貢献できることを示すものであり、博士(薬学)の学位を授与するにふさわしいものとする。