OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Cetilistat (ATL-962), a Novel Pancreatic Lipase Inhibitor, Ameliorates Body Weight Gain and Improves Lipid Profiles in Rats
Author(s)	山田, 幸男
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54214
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【144】

氏名	山田幸男（やまだゆきお）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第　23417　号
学位授与年月日	平成21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	Cetilistat（ATL-962），a Novel Pancreatic Lipase Inhibitor，Ameliorates Body Weight Gain and Improves Lipid Profiles in Rats （新規膵リパーゼ阻害薬Cetilistat（ATL-962）はラットの体重を減少させ脂質プロファイルを改善する）
論文審査委員	（主査） 教授　下村伊一郎 （副査） 教授　伊藤　壽記　　教授　森　　正樹

論文内容の要旨

〔　目　　的　〕

近年、欧米諸国のみならずアジアやオセアニア諸国においても肥満が加速度的に増加している。その原因はカロリー摂取過剰や運動不足などライフスタイルの変化によるとされる。特に、炭水化物から精製脂質摂取、特に動物性脂肪摂取へのカロリーの質の変化は肥満増加の原因の一つである。

経口摂取された脂質は消化管内で胆汁酸とともにミセルを形成すると膵リパーゼの働きでモノグリセリドと脂肪酸に分解され吸収される。したがって、膵リパーゼの選択的阻害剤は脂肪吸収を阻害し抗肥満効果を発揮することが期待される。我々は新規膵リパーゼ阻害剤cetilistat（ATL-962）の肥満ラットにおける抗肥満効果と脂質プロファイル改善効果を高脂肪食誘導性肥満ラットを用いて確認することを目的に実験を行った。

〔　方法ならびに成績　〕

Cetilistatの膵リパーゼ阻害作用をin vitroで評価した。cetilistatはヒトおよびラット膵リパーゼをそれぞれIC50=6および55 nMで阻害した。

9週齢の雄性SDラットを一夜絶食後に経口投与で脂質懸濁液を負荷すると血漿トリグリセリドが著しく上昇するが、cetilistatを同時に投与すると用量依存的に血漿トリグルセリド上昇を抑制し、cetilistat 30，100 mg/kgでは完全にトリグリセリド上昇を抑制した。次にCetilistatを高脂肪食（45Cal% fat）に混餌し、食餌性肥満F344ラットに3週間連投した。投与5-7日目の糞便中のトリグリセリドと遊離脂肪酸は用量依存的に著増した。特に最低用量では脂肪酸排泄のみが認められた。これに伴って体重増加は投与開始後すぐから用量依存的に減少した。実験終了時（3週間投与後）の脂肪組織重量は、腸間膜、腎周囲、性器周囲、皮下いずれにおいても用量依存的に減少しており、投与開始3週間後の血漿トリグリセリド、総コレステロール、レプチンも低下した。

〔　総　　括　〕

膵リパーゼを阻害することによって食餌性肥満F344ラットの肥満が改善されるかを検討した。In vitroでの酵素阻害活性からcetilistatはヒト膵リパーゼに対してIC50=6 nMの強い阻害活性を有することがわかった。

次にcetilistatがin vivo系で有効か否かを脂質負荷の系で検討した。SDラットを一夜絶食させて食餌脂肪の影響がない状態で経口的に脂質懸濁液を投与すると定量的に血漿トリグリセリドが上昇する。ここにcetilistatを投与すると用量依存的に血漿トリグリセリド上昇が抑制されたことことから、cetilistatが脂質分解を阻害し脂質吸収を抑制したと推察された。

この作用が抗肥満効果に結びつくかを検討するため高脂肪食を27週間与えて肥満させたラットにcetilistatを3週間混餌投与した。投与5-7日の時点で糞中への脂質排泄が大きく増加しており、cetilistatが脂質吸収を阻害して糞便中への排泄を促進させていることが示唆された。これに連動して体重は用量依存的に減少しておりcetilistatは期待したとおり脂質吸収阻害を介して抗肥満作用を発揮することが確認された。また、この体重減少は脂肪組織重量の減少によるものであった。このことはレプチン濃度の減少からも支持された。

同時に血漿トリグリセリド、総コレステロール濃度も低下しており、膵リパーゼ阻害は肥満の結果として生じるメタボリック症候群に対しても好ましい効果を発揮する可能性が示唆された。

新規膵リパーゼ阻害薬cetilistatは脂肪吸収を抑制することで抗肥満作用発揮することから、脂質摂取過剰による肥満に対してリーズナブルな作用機構を有し、臨床試験においても期待できると思われた。また、肥満によって惹起されるインスリン抵抗性、その結果としての糖尿病に対しても良好な効果が認められる可能性も想定できる。

論文審査の結果の要旨

本論文は膵リパーゼを阻害することで脂質吸収、ひいてはカロリー摂取を減少させ、肥満の発症・亢進を抑制することを目指したものである。正常ＳＤラットへの投与により脂肪負荷による血漿ＴＧ上昇をほぼ完全に抑制したことから、作用メカニズムは確認された。次に食餌性肥満（DIO）ラットへの連投による抗肥満効果を検討したところ、用量依存的な体重増加抑制と糞中への脂質排泄増加を確認した。このとき、摂食量に変化はなかったことから、脂質吸収を阻害し糞中への排泄を促進させたことで抗肥満効果を発揮したと考えられた。この脂質吸収抑制効果が代謝パラメーターに及ぼす影響を見る目的で肥満糖尿病マウスKKAyに12週間投与したところ、抗肥満効果に連動して血漿グルコース、TG、コレステロールの減少を確認した。

以上の成績は脂質吸収阻害が抗肥満、さらには代謝異常の改善に寄与することを示しており、意義が大きい。Cetilistatの前臨床成績はこの論文が初めてであり、特に肥満糖尿病KKAyマウスへの12週に及ぶ連投で体重減少と連動して経時的な代謝改善を見たことは新知見である。これらのことからこの論文は学位の授与に値すると考えられる。