The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	A Novel Selective PPARα Modulator (SPPARMα), K-877 (Pemafibrate), Attenuates Postprandial Hypertriglyceridemia in Mice
Author(s)	西良, 雅己
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69399
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　西良　雅己

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	坂田 泰史
	副　査	大阪大学教授	下村 伊一郎
	副　査	大阪大学教授	桑木 実実

論文審査の結果の要旨

心血管疾患のリスク因子である食後高トリグリセライド(TG)血症は動脈硬化惹起性を有するレムナントリポ蛋白が主因である。我々は新規選択的PPARαモジュレーターK-877のレムナント蓄積に対する有効性をメカニズムも含めて検討した。普通食飼育8週齢雄C57BL/6Jマウスを高脂肪食群、K-877群、フェノフィブラート群に分け、12週齢で経口脂肪負荷後血清TG、apoB48/100などを測定、HPLC法でリポ蛋白プロファイルを作成、空腹時LPL活性を測定した。K877群とフェノフィブラート群で体重増加と食後TG上昇を抑制、LPL活性増加、HPLC法でTGリッチリポ蛋白減少を確認した。特にK-877群では小腸でSrebp1cとMttp、肝臓でapoC3 が発現低下した。これらからK-877はフェノフィブラートより食後レムナントリポ蛋白の蓄積を抑制した。今回の研究はK-877のレムナントリポ蛋白抑制効果が示唆され心血管イベント抑制に寄与する研究であると評価できるので学位論文に値する。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	西良　雅己
論文題名 Title	A Novel Selective PPARα Modulator (SPPARMα), K-877 (Pemafibrate), Attenuates Postprandial Hypertriglyceridemia in Mice(新規選択的PPARαモジュレーター(SPPARMα)であるK877(ペマフィブラート)はマウスにおける食後高トリグリセライド血症を改善させる)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕本邦において増加を続ける心血管疾患の独立したリスク因子である空腹時食後高トリグリセライド（TG）血症の背景には、TGを豊富に含むレムナントリポ蛋白の増加が存在する。レムナントは動脈硬化惹起性を有し、心血管イベントの抑制のためにはその蓄積の抑制が必要である。PPARαアゴニストとして知られているフィブラートは空腹時高TG血症を低下させレムナントの抑制に有効であるが、PPARγなどの他のsubclassにも作用し肝機能・腎機能障害といった副作用が発生するため高用量での使用が不可能だった。このことからPPARαの選択性を高め作用を安定させた新規選択的PPARαモジュレーター（SPPARMα）K877（Pemafibrate)が開発され、空腹時TG値およびレムナントコレステロール値を有意に抑制させた。今回このK877における食後TGおよびレムナント蓄積抑制効果およびそのメカニズムについてマウスを用いて検討した。

〔方法(Methods)〕4週齢雄C57BL/6Jマウスを普通食で8週齢まで飼育したのち、高脂肪食投与群(control群)、高脂肪食+0.0005％K877混餌投与群、高脂肪食+0.05％Fenofibrate混餌投与群の3群に分けてさらに4週間飼育した後検討を行った。終夜絶食のあと採血、その後olive oil（17μg/g体重）を用いた経口脂肪負荷(OFL)を行い、血清脂質(TG、FFA、TC)およびリポ蛋白プロファイル(apoB-48/100濃度、HPLC法によるプロファイル解析)の負荷による変動を評価するとともに、TG分解酵素であるリポ蛋白リパーゼ(LPL)活性の測定を行いクリアランスを比較した。また小腸と肝臓におけるリポ蛋白の合成に関連する酵素タンパクのmRNA発現量を検討した。

〔成績(Results)〕4週間の高脂肪食投与によりcontrol群では体重が1.5g増加したが、Fenofibrate群では0.8gの増加に留まり($p<0.05$)、K877群では-1.6g減少した($p<0.05$)。食事摂取量はcontrol群、K877群で変化がないがFenofibrate群では増加傾向にあり、PPARγ作用の影響が予想された。OFLによるTG値の増加はcontrol群に比べてK877群、Fenofibrate群いずれにおいても強く抑制された(2時間値、267 vs 25.2 vs 31.3 mg/dl) ($p<0.01$)。カイロミクロン(CM)に含まれるapoB-48のOFLによる上昇はK877群、Fenofibrate群で有意に抑制されたのに対し、VLDLに含まれるapoB-100はK877群のみにおいて低下しており、Fenofibrate群で見られるVLDLの増加はPPARγ作用と予想されるがK877では認められない可能性が推察された。リポ蛋白リパーゼ活性はcontrol群に比較してFenofibrate群、K877群いずれにおいても有意に上昇した(0.3 vs 2.0 vs 1.7 pmol/μl·h, $P<0.05$)。さらにリポ蛋白プロファイル解析ではOFL後の血漿でK877群、Fenofibrate群ともにTGモニタリングで確認できたピークが強力に抑制されており、レムナントリポ蛋白の抑制が確認できた。このように認められたリポ蛋白代謝改善のメカニズム検討するため、小腸と肝臓でリポ蛋白産生および代謝に関わるタンパクについてmRNA発現を調べた。小腸での検討では、リポ蛋白の核となるapoB、コレステロールの吸収を行うNpc1l1がFenofibrate群、K877群で有意に抑制されていた($p<0.05$)。さらにTGの合成およびリポ蛋白の大粒子化に関与するSrebp1cとMttpを比較すると、Fenofibrate群に対してK877群で有意に発現低下しており($p<0.05$)、K877はより強力にCM産生を低下させていることが示唆された。さらに肝臓での検討では、VLDLの核となるApoBの発現は3群間で有意差は認めなかったが、LPLのinhibitorであるapoC-3の発現量がK877群において有意に低下しており($p<0.05$)、K877によるより強力なLPLの活性上昇、それに伴うレムナント粒子量の抑制が推察された。

〔総　括(Conclusion)〕新規SPPARMαとして開発されたK877は従来のPPARαアゴニストであるFenofibrateより効果的にCMレムナントおよびVLDLレムナントを抑制しており食後のTG値の上昇が抑制される。動脈硬化惹起的なレムナント蓄積の改善を通じて心血管疾患発症リスクの抑制につながる可能性が推察された。