

氏名（本籍）	上野 光		
学位の種類	博 士（理学）		
学位記番号	博 甲 第 10024 号		
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査学術院	理工情報生命学術院		
学位論文題目	Pharmacological Evaluation of GPR40 Full Agonists in Metabolic Disease Models (代謝性疾患モデルにおけるGPR40フルアゴニストの薬理学的評価)		
主査	筑波大学教授	博士（理学）	丹羽 隆介
副査	筑波大学教授	博士（理学）	稲垣 祐司
副査	筑波大学教授	博士（理学）	中田 和人
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	桑山 秀一

論 文 の 要 旨

本論文において著者は、膵 β 細胞や腸管内分泌細胞に発現する G タンパク質共役型受容体である GPR40 を活性化できるフルアゴニストの薬理学的および生理学的な研究の成果を報告している。

2 型糖尿病は、膵 β 細胞からのインスリン分泌不全や末梢組織でのインスリン抵抗性により、高血糖を呈する病態である。2 型糖尿病におけるインスリン抵抗性は、個体の肥満状態とも密接に関係する。よって、2 型糖尿病治療薬の開発にあたっては、血糖低下と抗肥満作用を併せ持つ薬剤が望まれる。このような中で、武田薬品工業が創製したファシグリファム (fasiglifam) と呼ばれる GPR40 フルアゴニストは、膵 β 細胞からの糖濃度依存的なインスリン分泌促進作用を促進するだけでなく、glucagon-like peptide-1 (GLP-1) や glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) などの消化管ホルモンの分泌を増強する化合物である。現在、ファシグリファム自体は、臨床試験の途中で判明した毒性のために開発中止となっている。しかし著者は、GLP-1 が摂食抑制作用を発揮することに注目して、GPR40 フルアゴニストが肥満を呈した糖尿病患者のための新規治療薬となる可能性は期待できるのではないかと洞察し、以下に記述する研究を展開している。

本論文の第 1 章において著者は、ファシグリファムとは別に新規創製した GPR40 フルアゴニスト SCO-267 の *in vitro* および *in vivo* の薬理学的評価を実施し、ファシグリファムとの比較検討を行っている。著者は、ヒト GPR40 高発現および低発現哺乳類培養細胞での活性評価において、ファシグリファムが高発現株でのみ細胞内 Ca^{2+} 上昇を惹起したのに対し、SCO-267 は両株で細胞内 Ca^{2+} を上昇させることを見出している。次いで著者は、膵 β 細胞由来細胞株および腸内分泌細胞由来細胞株を用いたホルモン分泌能評価を実施し、SCO-267 はファシグリファムよりも明確に強力な分泌促進作用を示すことを明らかにしている。さらに著者は、正常ラットへの *in vivo* 単回投与試験において、SCO-267 による膵島ホルモン（インスリン、グルカゴン）および消化管ホルモン（GLP-1, GIP, peptide YY）の分泌を確認し、SCO-267 が *in vitro* / *in vivo* で機能する GPR40 フルアゴニストであることを証明している。合わせて著者は、2 型糖尿病ラットへの単回

および反復投与試験も実施し、ファシグリファムと比較して、SCO-267は低暴露ながらより強力なインスリン分泌促進作用と耐糖能改善作用を発揮すること、また食餌性肥満ラットへのSCO-267反復投与が摂食抑制および体重低下を誘導することを見出している。以上の結果から著者は、*in vitro* と *in vivo* 両面から、SCO-267のGPR40フルアゴニストとしての特性および新規抗糖尿病・抗肥満薬としての可能性を示したと論じている。そして著者は、SCO-267は低濃度で強力に作用発現を示す点を鑑みれば、ファシグリファムで認められたオフターゲット起因の副作用回避には有利に働くのではないかと議論している。

本論文の第2章において著者は、SCO-267と同様に強力なGPR40フルアゴニスト活性を有する化合物T-3601386を用いて、摂食抑制作用における求心性迷走神経の寄与について追究している。著者は、SCO-267と同様にT-3601386が、*in vitro* および *in vivo* 試験においてGPR40フルアゴニスト様作用を示すことを明らかにしている。また著者は、食餌性肥満ラットへの4週間反復投与試験において、T-3601386は用量依存的な摂食抑制と体重減少および持続的なGLP-1分泌促進作用を示し、これらはファシグリファムでは認められない作用であることを発見している。さらに著者は、T-3601386のラットへの単回投与後に、迷走神経の入力先である延髄孤束核(the nuclei of the solitary tract; NTS)でのc-fos陽性細胞数の増加、即ちNTSの活性化が認められたことを報告している。この結果は、T-3601386投与により求心性迷走神経が活性化しNTSへシグナルが伝わったことを意味するものである。また著者は、T-3601386投与後に認められる摂食抑制、GLP-1とGIP分泌上昇、およびNTS活性化作用はすべて、GPR40欠損マウスにおいて消失することを見出し、これらの生命現象がすべてGPR40依存的経路で生じる作用であることを確認している。最後に著者は、迷走神経切断モデルラットを用いた研究を実施し、T-3601386による有意な摂食抑制および体重低下作用が認められないことを記載している。以上の結果から著者は、T-3601386はGPR40依存的に求心性迷走神経を活性化し、迷走神経を介して摂食抑制および体重低下作用を発揮することを示唆したと報告している。そして著者は、GPR40を刺激するフルアゴニストの作用発揮においては、必ずしも中枢神経系への化合物暴露の必要がないことを考察し、GPR40フルアゴニストが中枢性副作用の少ない摂食抑制薬として機能する可能性が期待されると論じている。

本論文の総合討論において著者は、著者が発見したGPR40フルアゴニストに特徴的な一連の薬理的・生理学的メカニズムが、GPR40の内在性リガンドである食事由来の脂肪酸によるGPR40-GLP-1経路を介し起こす生体反応を模倣している可能性を論じている。そして著者は、今回見出された新規知見は、創薬的見地のみならず、個体の食品成分に依拠した内分泌制御システムや摂食行動メカニズムの理解といった生物学的観点からも意義深いと結論づけている。

審 査 の 要 旨

本研究で著者は、GPR40のフルアゴニスト2種類に注目した研究を展開し、その薬理的および生理学的作用を詳細に検討することで、GPR40のフルアゴニストが新規抗糖尿病あるいは抗肥満薬として有効性を多角的に論じている。論文で記載された実験結果は、培養細胞と生体の両方において精緻に実施されており、得られた実験結果は著者の仮説や提案を強く支持するものになっている。また、本論文の内容は、基礎生物学のみならず創薬科学に対しても大きな貢献をしていると評価できる。

令和3年1月26日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士(理学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。