

氏名(本籍)	わか ばやし けん じ 若林謙爾(千葉県)
学位の種類	博士(生物工学)
学位記番号	博甲第6141号
学位授与年月日	平成24年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	生命環境科学研究科
学位論文題目	Pharmacological Study of a Novel PPAR γ Ligand, Cerco-A (新規 PPAR γ リガンド Cerco-A の薬理学的研究)

主査	筑波大学教授	農学博士	深水昭吉
副査	筑波大学教授	博士(薬学)	柳澤純
副査	筑波大学准教授	博士(薬学)	木村圭志
副査	筑波大学教授	博士(農学)	谷本啓司

論文の内容の要旨

Peroxisome Proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) は、核内受容体ファミリーの一種で、糖代謝、脂質代謝、免疫反応、生体のエネルギーバランス、脂肪細胞分化の調整に深く関与する。脂肪細胞分化のマスターレギュレーターとしても知られる PPAR γ は、脂肪組織における発現が最も高いことが知られている。PPAR γ はリガンド依存的に転写活性を促進する受容体であり、その合成アゴニストであるチアゾリジンジオン (TZD) 化合物 rosiglitazone や pioglitazone は、2 型糖尿病患者に対する有効な治療薬となっている。ただし、体重増加、浮腫、血液希釈、心肥大などの副作用の発現がみられることがあり、臨床上的の使用には制約がかかることがある。そこで、著者は、(-)-cercosporamide 誘導化合物である、Cerco-A に着目し、本研究を遂行した。

PPAR γ の蛍光標識リガンド、および、精製 His-PPAR γ -LBD タンパク質を用いて、結合試験系を構築した。Cerco-A は、非 TZD 骨格であるにもかかわらず、rosiglitazone や pioglitazone よりも His-PPAR γ -LBD に対する高い親和性があることが示された。その一方で、アゴニストと比較した場合、種々のコファクターに関して低いクルート能しか示さないことを見出した。さらに、X 線構造解析の結果から、これまでのアゴニストは helix12 との相互作用があることが知られていたが、Cerco-A は helix12 との直接相互作用はない結合様式であることを示した。

Cerco-A は、全長 PPAR γ と PPAR 応答配列 (PPRE) を用いたレポーターアッセイにおいて、PPAR γ に対するパーシャルアゴニストであることを見出した。しかしながら、他の核内受容体を用いたレポーターアッセイでは活性を示さなかった。Cerco-A は、ラット初代脂肪細胞を用いた分化誘導試験においても、パーシャルアゴニストであることが明らかとなった。これらの結果は、機能的にも Cerco-A が既知のアゴニストとは異なる活性を有する PPAR γ リガンドであることを示唆している。これより、Cerco-A に脂肪重量増加の抑制などの副作用減弱作用があることが予測された。

糖尿病モデル動物である雌性 ZDF ラットにおいて、Cerco-A は、pioglitazone と同等の血糖降下作用を示した。一方、非糖尿病モデル動物である雌性 ZF ラットにおいて、pioglitazone では浮腫、血液希釈、大球性貧血、心肥大を発現するのに対し、Cerco-A ではこれらの副作用をほとんど示さなかった。体重増加は、両薬剤と

もに観察されたものの、解剖学的検討から Cerco-A 投与群においては脂肪重量の増加が抑制されていることが明らかとなった。

本研究より、Cerco-A が、新規な PPAR γ 特異的なパーシャルアゴニストであることを示した。Cerco-A は、既知の TZD 系アゴニストと同等の血糖低下作用を有するにも関わらず、副作用の発現が抑制されていることを明らかにした。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、分子生物学的手法、生化学的手法、構造生物学的手法、薬理学的手法を駆使して、新規の PPAR γ リガンドである Cerco-A が、これまで知られていた TZD 系 PPAR γ アゴニストとは異なる性質を有することを示した革新的な知見である。また、本研究により、Cerco-A が、PPAR γ に対する高親和性を有するパーシャルアゴニストであり、糖尿病モデル動物では優れた抗糖尿作用を有しつつも、安全性評価試験においては、血液希釈、心肥大、脂肪組織重量増加などの副作用を有意に抑制していることが検証された。本研究内容は、*Biol. Pharm. Bull.*, 34 号 No.7 に掲載される際に高い評価を得て、Highlighted paper selected by Editor-in-chief に選出され、表紙を飾った。本研究は、今後の糖尿病治療における新しい切り口を提示するとともに、将来的に糖尿病治療薬の創薬研究の一助となる可能性を秘めているものと期待される。

平成 24 年 2 月 2 日、学位論文審査委員会において、審査員全員の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（生物工学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。