

氏名	矢代 博昭		
学位の種類	博士( 生物科学 )		
学位記番号	博甲 第 8576 号		
学位授与年月日	平成 30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	Basic Studies on Modulation of Physiological Signals Generated by Fatty Acid Metabolisms for Anti-obesity and Anti-diabetes (脂肪酸代謝により生じる生理シグナルの調節と抗肥満および抗糖尿病作用に関する基盤研究)		
主査	筑波大学教授	博士( 理学 )	中田 和人
副査	筑波大学教授	博士( 農学 )	三浦 謙治
副査	筑波大学教授	博士( 医学 )	千葉 智樹
副査	筑波大学准教授	博士( 理学 )	桑山 秀一

## 論 文 の 要 旨

肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧、脳血管障害および動脈硬化性疾患などから構成されるメタボリック症候群は、国や地域によって罹患頻度に差があるものの、世界的に蔓延し続けている。これら疾患の要因は多岐にわたるが、その要因の1つに食生活の欧米化、特に脂質の摂取過多が考えられている。一方、脂質の主要成分である脂肪酸は身体の機能維持に不可欠な栄養素であり、エネルギー源となるばかりではなく、細胞膜の構成成分、コレステロールエステル、エイコサノイドの原料、核内受容体としてのリガンド、Gタンパク質共役受容体のリガンド、皮膚バリアー機能、肺サーファクタント形成といった生体機能の維持・発揮に重要な役割を担っている。このような背景から、脂肪酸が介在するシグナルは各種疾患に対する創薬研究の対象として注目を集めている。

本論文において著者は脂肪酸が介在する生体シグナルを活用して、1) アラキドン酸の生合成に必須であるDelta-5-desaturase (D5D) の障害がもたらす抗肥満ならびにインスリン抵抗性改善効果に関する成果、2) 糖尿病治療ターゲットとしてのG protein coupled receptor 40 (GPR40) の活性化に関する成果を得ている。

### 1) アラキドン酸の生合成経路への介入と肥満ならびにインスリン抵抗性への効果

近年、メタボリック症候群、特に肥満病態では脂肪組織において慢性炎症が生じており、そのことが全身性の代謝異常の原因となることが明らかとなってきた。また、食生活の欧米化は、リノール酸に代表されるn-6系脂肪酸の摂取量の増加をもたらす、炎症性エイコサノイド

の前駆体として知られるアラキドン酸 (AA) の体内での蓄積を介して、脂肪組織における慢性炎症の要因となる可能性がある。D5Dは、Dihomo-gamma linoleic acid (DGLA) からAAへの生合成を担う不飽和化酵素であり、また、AAとは逆にDGLAは抗炎症性エイコサノイドの前駆体となることが知られている。このような背景から、D5Dの特異的な抑制はAAの低下と同時にDGLAの上昇をもたらす、脂肪組織における慢性炎症、ならびに全身の代謝異常を改善すると考えられた。

そこで著者は、肥満モデルマウスにD5D特異的阻害剤 (化合物-326; WO2010087467A1) を連続投与し、D5Dの抑制が肥満・インスリン抵抗性に対する治療効果を示す可能性を検証した。肥満モデルマウスにD5D特異的阻害剤を投与した結果、血中および脂肪組織においてAAの低下およびDGLAの上昇をもたらす、生体内におけるD5Dの阻害が確認された。また、D5D阻害剤の連続投与はAA/DGLA比の低下に連動して、肥満やインスリン抵抗性の改善をもたらすことを明らかにした。また、D5D阻害剤による治療群では脂肪組織の炎症性マーカーの改善や全身のエネルギー消費量の増大が認められた。これらの結果から著者は、D5D阻害は全身性のエネルギー消費を惹起し、さらに、脂肪組織における炎症緩和を通して肥満・インスリン抵抗性を改善する可能性を提案するに至った。

## 2) GPR40を介した膵ホルモン分泌の制御による糖尿病治療戦略に関する基礎研究

膵β細胞に高発現するG蛋白質共役型受容体GPR40は中鎖・長鎖脂肪酸の受容体として知られており、膵ホルモン分泌の調節を介して全身の糖代謝を制御する。このような背景から、近年、低分子GPR40作動薬の糖尿病治療効果に関して、各種非臨床モデル動物を用いた検証がなされてきた。

そこで著者は、GPR40シグナルの活性化がヒトにおいても同様の糖尿病治療効果をもたらす可能性を検証するため、ラットとヒト単離膵島における糖応答性インスリン分泌促進作用を比較検討した。また著者は、膵α細胞から分泌され、血糖上昇ホルモンとして知られるグルカゴン分泌に対するGPR40シグナルの活性化の影響も併せて検討した。その結果、GPR40作動薬はラットおよびヒト単離膵島の両方において高グルコース条件下で上昇するインスリン分泌量と膵β細胞のCa<sup>2+</sup>濃度を上昇させた。一方で、高グルコース条件下におけるグルカゴン分泌量と膵α細胞のCa<sup>2+</sup>濃度に影響を与えなかった。これらの結果をもとに著者は、脂肪酸シグナルは膵β細胞のGPR40を介して糖応答性のインスリン分泌を特異的に制御しようとの結論に至った。

## 審 査 の 要 旨

本論文において著者は、肥満や糖尿病の症状改善を目的として脂肪酸が関与する生理シグナルの修飾に関する基礎研究を実施した。まず著者は、脂肪酸の合成 (不飽和化) 経路の介入として、アラキドン酸の生合成に必須である Delta-5-desaturase の阻害が肥満モデルの脂肪炎症の抑制と肥満・インスリン抵抗性の改善に有効であることを実験的に立証している。さらに著者は、脂肪酸の受容体シグナルへの介入として、膵β細胞の中鎖・長鎖脂肪酸の受容体である G 蛋白質共役型受容体 GPR40 の活性化によって単離ランゲルハンス島の糖応答性インスリン分泌を特異的に上昇させることを見出した。これらの成果は、脂肪酸が介在する適切な生理シグナルを活用することで、生活習慣病の表現型である肥満、インスリン抵抗性、インスリン分泌障害などを改善できることを示している。本論文の成果は、脂肪酸を介した多様な生体機構の制御基盤の生物学的な理解にとどまらず、肥満や糖尿病といった生活習慣病の創薬ターゲットの提案にも至っており、学術的な価値がきわめて高い。

平成30年1月29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（生物科学）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。