





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1704 号	氏 名	平宅 史朗
論文審査担当者	<div> <div>(主査) 教授 田辺 光男</div> <div>(副査) 教授 小林 義典</div> <div>(副査) 教授 平山 武司</div> <div>(副査) 教授 中原 努</div> </div> <div>     </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>「11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11β-HSD1)を標的とした新規2型糖尿病治療薬の開発：JTT-654 の作用機序解析と有効性評価」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>糖尿病は、慢性的な高血糖状態をきたす代謝性疾患である。全ての糖尿病症例の約 90%を占める2型糖尿病は、膵臓からのインスリン分泌の相対的な不足や、肝細胞や筋細胞でのインスリン感受性の低下(インスリン抵抗性)が原因で発症する。2型糖尿病ではインスリン抵抗性が基盤となり、糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧といった複数の代謝異常を併発することが多く、2型糖尿病患者に対して、血糖に加えて脂質や血圧などの危険因子を総合的に是正することで大血管イベントの発症がより低下することも明らかになっている。インスリン抵抗性の成因の一つとして、副腎皮質ホルモンであるグルココルチコイドの関与が考えられている。11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11β-HSD1)は、肝臓や脂肪組織に広く発現し、細胞内で不活性型のグルココルチコイドを活性型へと変換する唯一の酵素である。11β-HSD1 トランスジェニックマウスでは、インスリン抵抗性、糖代謝異常、肥満、脂質代謝異常、高血圧などの代謝障害も報告されている。そこで、11β-HSD1 を阻害する薬剤は、グルココルチコイドの細胞内作用を抑制することで、2型糖尿病の高血糖状態を是正するだけでなく、脂質代謝異常や高血圧などの様々な代謝異常を是正する新規糖尿病治療薬となり得るとの考えのもと、平宅氏の所属する日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所は 11β-HSD1 阻害薬として JTT-654 を見出した。平宅氏は、JTT-654 の <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> における作用機序解析により JTT-654 の薬理プロファイルを明らかにした。</p> <p>まず、JTT-654 の <i>in vitro</i> 阻害プロファイルを調べた結果、JTT-654 はヒト 11β-HSD1 に対して強力な阻害作用を示し、その阻害様式は基質であるコルチゾンに対する競合阻害であることを明らかにした。一方、活性型グルココルチコイドを不活性型に変換する酵素である 11β-HSD2 に対する阻害作用は示さなかったことから、11β-HSD1 に対する選択的阻害であることを明らかにした。また、JTT-654 はラットやマウスの 11β-HSD1 に対してもヒトと同</p>			

程度の阻害強度を示すこと、さらに、JTT-654 をラットに経口投与後、 11β -HSD1 が高発現する肝臓と脂肪組織における 11β -HSD1 の阻害様式について *ex vivo* による検討を行い、両臓器において 10 mg/kg では投与 24 時間後においても約 70% の阻害作用を示すことを明らかにした。

次に、JTT-654 のインスリン抵抗性改善作用を評価する目的で、コルチゾン負荷モデルラットを用いた検討を行った。コルチゾンの反復投与により、血漿中グルコース及び血漿中インスリン濃度が上昇した。高インスリン正常血糖クランプ試験の結果、コルチゾン負荷モデルでは、全身の糖利用率の低下、脂肪組織などの末梢組織への糖取り込み率の低下、肝臓からの糖放出上昇が認められた。コルチゾン投与により脂肪組織のグルコース酸化能の低下や糖新生能の亢進も認められた。これらの変化を JTT-654 は用量依存的に改善した。

肥満の多い欧米人と異なり、日本人の 2 型糖尿病患者は肥満と非肥満が同程度であることから、非肥満 2 型糖尿病モデル動物の Goto-Kakizaki (GK) ラットにおいて JTT-654 を反復経口投与した結果、GK ラットが示す血漿中グルコース及びインスリンの上昇、脂肪組織におけるグルコース酸化能の低下、及び糖新生の亢進に対して、改善作用が得られることが明らかになった。すなわち、JTT-654 は肝臓及び脂肪組織でのインスリン抵抗性を改善することで、非肥満 2 型糖尿病改善作用を示すことが明らかになった。

次に、糖尿病治療薬に求められる additional benefit に関し、JTT-654 の高血圧と糖尿病性腎症に対する効果とその機序を検討した。ラットにコルチゾンを反復投与すると血漿中アンジオテンシノーゲン濃度及び収縮期血圧が上昇するが、同時に投与した JTT-654 はこれらを抑制した。また、自然発症高血圧モデルラット (SHR) において、JTT-654 を反復経口投与するとロサルタンと同程度の収縮期血圧低下作用を示した。これらの結果は、JTT-654 が血糖と血圧を共に低下させる可能性を示しているため、メタボリックシンドロームモデル動物の SHR/NDmcr-cp ラットに対して JTT-654 を反復経口投与した。JTT-654 も対照薬として用いたピオグリタゾンも血漿中グルコース及びインスリン濃度を低下させなかったが、JTT-654 はピオグリタゾンとは異なり、収縮期血圧、尿中アンジオテンシノーゲン(腎臓内のレニン・アンジオテンシン系活性化のバイオマーカー)、尿蛋白、尿アルブミンを低下させた。腎臓の病理組織学的検査の結果、JTT-654 はピオグリタゾンとは異なり、糸球体や尿細管の糖尿病性腎症の諸所見を改善することも明らかになった。よって、JTT-654 は 11β -HSD1 の阻害を介して、肝臓と脂肪組織に加え、腎臓におけるアンジオテンシノーゲン産生・分泌を抑制することで、腎臓内の局所的なレニン・アンジオテンシン系活性も抑制する可能性が示された。

以上の研究から、JTT-654 は、 11β -HSD1 を阻害することで、脂肪組織や肝臓におけるインスリン抵抗性を改善して血糖値を低下させる糖代謝改善作用を示すだけでなく、腎臓にも作用して additional benefit である全身血圧の低下作用や糖尿病性腎症に対する改善作用を示すことが明らかになった。本研究は、 11β -HSD1 阻害薬という付加価値のある 2 型糖尿病治療薬開発の新たな可能性を提供することで、現在の治療薬では十分な治療満足度を得られない患者の QOL の向上に貢献することが期待された。従って、博士(薬学)の学位に十分値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。

以上