













学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1545号	氏 名	改正 知子																
論文審査担当者	<table> <tr> <td>(主査)</td> <td>北里大学教授</td> <td>今井 浩孝</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>北里大学教授</td> <td>広野 修一</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>北里大学教授</td> <td>小林 義典</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>北里大学教授</td> <td>田辺 光男</td> <td></td> </tr> </table>			(主査)	北里大学教授	今井 浩孝		(副査)	北里大学教授	広野 修一		(副査)	北里大学教授	小林 義典		(副査)	北里大学教授	田辺 光男	
(主査)	北里大学教授	今井 浩孝																	
(副査)	北里大学教授	広野 修一																	
(副査)	北里大学教授	小林 義典																	
(副査)	北里大学教授	田辺 光男																	
<p>〔論文題目〕</p> <p>「ニューロメジンU受容体をターゲットとした抗肥満薬開発における薬理学的研究」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>肥満は2型糖尿病、高脂血症、高血圧などの主な危険因子であり、BMIの上昇によってこれらのメタボリックシンドロームの発症リスクとともに死亡率も増加する。近年、食欲抑制作用を有するいくつかの新しい抗肥満薬がアメリカ食品医薬品局より認可されたが、12ヶ月間の治療で10%未満の体重減少にその有効性が限られていることに加え、副作用の問題が指摘されており、日本で販売されている肥満症治療薬はマジンドールのみであり、保険診療においては厳しい制限がある。従って、肥満症治療薬にはアンメットニーズがあり、より有効性が高く、副作用の少ない新規薬剤を開発する必要がある。</p> <p>改正氏は、神経ペプチドであるニューロメジンU(NMU)が摂食抑制及びエネルギー代謝亢進による抗肥満作用を有する報告に注目し、抗肥満薬の新規ターゲットとして開発を進めた。これまでにNMUに高親和性を示すことが報告されている受容体として、末梢組織に発現する受容体1(NMUR1)と中枢組織に発現する受容体2(NMUR2)が報告されており、NMUの摂食抑制作用を介した抗肥満作用には両者の受容体が寄与することが知られていた。しかし、薬効及び有害事象に関して、NMUR1/NMUR2非選択的作動薬、NMUR1あるいはNMUR2選択的作動薬のうちどれが抗肥満薬の新薬開発に最適であるのかは不明であった。</p> <p>本研究では、1)新規抗肥満薬の研究開発に向けて最適な標的受容体を選定するための薬理学的研究をまず行い、2)標的受容体に対する新規ペプチド性作動薬の薬理学的研究を行い、抗肥満薬の開発候補化合物の創製を目指した。</p> <p>ニューロメジンのC末端の7アミノ酸は脊椎動物で完全に保存されていること、人では25アミノ酸だが、ブタ、イヌでは8アミノ酸(NMU-8)であることから、このNMU-8の8アミノ酸の網羅的置換及びペプチド安定性のためのペプチド修飾を行い候補ペプチドライブラリーを作成した。次にNMUR1あるいはNMUR2選択的強制発現細胞と正常マウスにおける摂食抑制作用を指標にスクリーニングを行なった結果、NMUR1/NMUR2非選択的作動薬 NMU-0002,</p>																			

NMU-6014、NMUR1 選択的作動薬 NMU-6102、及び NMUR2 選択的作動薬 NMU-2084 を同定した。さらに、食餌誘導性肥満モデルマウスに対する薬効薬理作用（摂食抑制・体重低下作用）及び消化管に対する有害事象（下痢）を比較検討したところ、NMUR2 選択的作動薬が、有害事象懸念が小さく、かつ強い抗肥満作用が期待でき、NMUR2 が最適受容体であることを明らかにした。













そこで次に NMUR2 選択的作動薬についてさらに最適化を試み、NMU-7005 [(PEG20k)-PipAc-Tyr-3-(2-Naphthyl)alanine[Nal(2)]-Leu-Phe-Arg-Pro-Arg-Asn-NH₂] を同定した。NMU-7005 は NMUR1 に対するアゴニスト活性をほぼ示さず、正常マウスにおける摂食抑制効果は、NMUR2 ノックアウトマウスで完全に消失し、食餌誘発性肥満マウスにおいても摂食抑制を介した強力な抗肥満効果を示した。また既存の抗肥満薬（下痢の有害事象を有する）であるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体アゴニストのリラグルチドとの併用により、相加的な抗肥満作用を示した。消化管の不快感をげっ歯類で評価する条件付け味覚嫌悪試験によって、下痢の有害事象を持つリラグルチドは味覚嫌悪誘導作用を示したが、NMU-7005 は味覚嫌悪誘導作用がほとんど見られなく、副作用が低いことを明らかにした。

最後に NMU-7005 の作用メカニズムについて、神経細胞の反応マーカーである c-FOS の発現誘導を免疫組織化学的検出にて評価した。NMU-7005 は NMUR2 受容体が発現している視床下部弓状核および延髄の最後野及び孤束核で観察され、NMU-7005 の薬理学的効果が中枢神経系の活性化を介していることが示された。

以上の結果から本研究では、新規 NMUR1 選択的作動薬 NMU-6102 及び NMUR2 選択的作動薬 NMU-7005 の同定に成功した。これらのペプチドは NMUR1 及び NMUR2 を介した生理学的機能の解明のための有益なツールとなること、また特に NMU-7005 は下痢の有害事象を示さない新規の抗肥満薬として肥満治療に対する有望な治療選択肢となることが期待された。これらの成果はいずれも新奇性、独創性が高く、学位論文は、博士（薬科学）の学位に十分値するものであると判断し、学位審査を合格と判定した。

以上

最終試験結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1545 号	氏 名	改正 知子																
論文審査担当者	<table border="0"> <tr> <td>(主査)</td> <td>北里大学 教授</td> <td>今井 浩孝</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>北里大学 教授</td> <td>広野 修一</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>北里大学 教授</td> <td>小林 義典</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>北里大学 教授</td> <td>田辺 光男</td> <td></td> </tr> </table>			(主査)	北里大学 教授	今井 浩孝		(副査)	北里大学 教授	広野 修一		(副査)	北里大学 教授	小林 義典		(副査)	北里大学 教授	田辺 光男	
(主査)	北里大学 教授	今井 浩孝																	
(副査)	北里大学 教授	広野 修一																	
(副査)	北里大学 教授	小林 義典																	
(副査)	北里大学 教授	田辺 光男																	
<p>成 績</p> <p>合 格</p> <p>〔試験結果の要旨〕</p> <p>審査担当者は、2018 年 6 月 27 日に審査委員会を開催し、改正知子氏に対して、学位論文に関係のある学科目（生化学・衛生化学）及び外国語（英語）の試験を行い、さらに学位論文内容及び関連事項に関する試問を行った結果、十分な学力があるものと認め、合格と判定した。</p> <p style="text-align: right;">以上</p>																			