

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 唯木 洋暢  
 学位 博士 (農学)  
 学位記番号 新大院博 (農) 第 213 号  
 学位授与の日付 令和3年3月23日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
 博士論文名 代謝性疾患モデルにおける GPR119 agonist (JTP-109192) の薬効解析

論文審査委員 主査 教授・山田 宜永  
 副査 教授・杉山 稔恵  
 副査 教授・中野 優  
 副査 准教授・山城 秀昭  
 副査 名誉教授・新村 末雄  
 副査 教授・太田 毅

博士論文の要旨

2型糖尿病は、世界人口の数%が罹患する広く知られた疾患である。その成因と病態については、遺伝因子又は環境因子あるいはその両方によりインスリン分泌能低下及びインスリン抵抗性が惹起され、インスリン作用が相対的に不足することにより高血糖に至ることが知られている。血糖降下薬については、非経口のインスリン製剤の他、経口血糖降下薬が上市されており病態進行に合わせた多剤併用が一般的であるが、長期的な薬効、副作用低減並びに他剤との併用のし易さについては必ずしも十分とは言えず、薬剤開発のニーズは依然存在すると考えられる。

本研究における標的である GPR119 タンパクは主に小腸 L 細胞及び膵β細胞に発現する GPCR として発見された。生体内リガンドを用いた研究により cAMP 上昇を介して L 細胞では GLP-1 分泌を、β細胞ではインスリン分泌をそれぞれ促進することが知られている。そのインスリン分泌促進作用は糖濃度依存的であるため GPR119 を標的とした薬剤は、インスリン分泌を糖濃度非依存的に促進する SU 剤等とは異なり、低血糖リスクの少ない薬剤となる可能性がある。

第2章では、JTP-109192 の *in vitro* 及び *in vivo* における基礎的なプロファイルを明らかにした。JTP-109192 は種差なく強力な cAMP 産生能を示した。JTP-109192 の糖濃度依存性インスリン分泌作用をラット膵β細胞株 INS-1E 細胞を用いて検討したところ、高グルコース条件においてのみ JTP-109192 のインスリン分泌促進作用が認められた。マウス腸管分泌細胞株 GLUTag 細胞においては、JTP-109192 は GLP-1 分泌を促進した。続いて、カニューレ処置 SD ラットを用い、高血糖クランプ法により異なる血糖値 (250 及び 400 mg/dL) に維持した際の JTP-109192 のインスリン分泌促進作用について検討したところ、JTP-109192 は血糖値の上昇に合わせてインスリン分泌の第一相及び第二相のいずれも促進したが、グルコース注入前の正常血糖域ではインスリン分泌促進作用を示さず、*in vivo* においても JTP-109192 のインスリン分泌促進は糖濃度依存的であることが明らかとなった。よって JTP-109192 は既存薬である SU 剤とは異なり、低血糖リスクの少ない薬剤である可能性が示された。

第3章では、インスリン抵抗性モデル動物であるZFラットを用いて、JTP-109192を単回投与及び6週間反復経口投与した際の糖代謝への影響を検討した。結果、JTP-109192は単回及び4週間の反復投与後において糖濃度依存性インスリン分泌促進により耐糖能を改善した。6週間後において、JTP-109192は高インスリン正常血糖クランプ法によりインスリン感受性を改善した。したがって、JTP-109192は2型糖尿病治療を目的とした長期投与において忍容性も良好な強力な新規血糖低下薬として有用である可能性が考えられた。

第4章では、GPR119 agonistの脂質低下薬としての可能性を探索する目的で、自然発症型*ApoE*遺伝子欠損により高脂血症とそれに続く粥状動脈硬化巣を呈するSHLマウスを用い、JTP-109192を混餌により約12週間反復経口投与し同化合物の脂質代謝改善作用を検討した。結果、JTP-109192を反復投与することにより、血漿中TC値の減少、血漿中HDL値の増加、糞中コレステロール排泄量の増加及び動脈硬化病変面積の減少が認められた。JTP-109192誘導体単回投与による遺伝子発現解析により小腸上部及び大腸における*Abca1*、*Abcg5*及び*Abcg8* mRNAの発現が増加し、前者は血中HDL-Cの増加に、後二者は食餌性コレステロールの排泄促進に寄与したと考えられ、コレステロール排泄量増加及び抗動脈硬化の作用機序の一部が明らかとなった。

以上より、JTP-109192は抗糖尿病作用のみならず脂質代謝改善作用も有することから、JTP-109192は代謝性疾患領域における多角的な作用を示す可能性がある有望な候補化合物であると考えられた。

#### 審査結果の要旨

本研究は、GPR119 agonist JTP-109192の基本的な薬理プロファイルを明らかにした後、インスリン抵抗性モデルにおける単回及び反復投与後の糖代謝改善作用について検討し、糖濃度依存的にインスリン分泌を促進し糖代謝改善作用を示すことを明らかにした。また、自然発症型動脈硬化モデルを用いた検討では、JTP-109192は消化管における遺伝子発現変動を介して、糞中コレステロール排泄を伴う血中脂質改善作用とそれに続く動脈硬化の予防作用を示した。上記の検討により、本研究に用いたGPR119 agonist JTP-109192は抗糖尿病作用及び脂質低下作用を有する有望な化合物であることが示された。

これらの研究成果は、高活性を示すGPR119低分子アゴニストが反復投与後に減弱することなく糖代謝を改善し、また脂質代謝に対してもコレステロール排泄を伴い血中脂質を改善するユニークな特性を示しており、重要な学術的知見を提供している。

本研究の内容は、いずれもレフリーシステムの確立された学術雑誌に2件掲載されており、学術的価値が非常に高いと評価された。

よって、本論文は博士（農学）の博士論文として十分であると認定した。