

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域 病態病理学教育研究分野 分子病態病理学 氏名 中村 敬志
指導教授氏名	水上 浩哉
論文審査担当者	主 査 大門 眞 副 査 照井 君典 副 査 三上 達也
<p>(論文題目) Influence of xanthine oxidoreductase inhibitor, topiroxostat, on body weight of diabetic obese mice (キサンチン酸化還元酵素阻害剤, トピロキソスタットの体重に及ぼす影響についての検討)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>キサンチン酸化還元酵素(XOR)の活性化は、高尿酸血症・痛風関節炎のみならず、腎障害、高血圧、心房細動、心不全、肥満、糖尿病、メタボリックシンドローム症候群、心血管疾患などの病態とも深い関係があり、血漿 XOR 活性はメタボリックシンドロームや肥満 2 型糖尿病患者でより高く、BMI、HbA1c、インスリン抵抗性と関連している。また、小児肥満者や糖尿病患者を対象とした食事あるいは教育入院での効果をみた研究では治療介入により血漿中 XOR 活性が低下したとの報告もあり、逆に、XOR 阻害剤による介入が、これら病態への良い効果をもたらす事が期待できる。そこで、申請者は、XOR 阻害剤であるトピロキソスタットが、これまでにあまり解析されていない、体重、に及ぼす影響について検証した。【方法】肥満 2 型糖尿病モデルである雄性の <i>Leprdb/Leprdb</i>(db/db) 及びその遺伝子対照 <i>Leprdb/+</i>(Black control)(db/m) マウスを使用した。9 週齢の db/db マウスを control 群と薬物投与群(トピロキソスタット 3mg/kg)の 2 群に分け、4 週間の混餌投与を行った。評価期間中、体重及び摂餌量を測定し、投与終了後、肝臓、腎臓、脂肪組織(腎周辺脂肪、腸間膜脂肪)重量、血中尿酸、XOR 活性、インスリン、遊離脂肪酸(FAA)及びケトン体を測定した。そして、肝臓中尿酸、ヒポキサンチン及び XOR 活性、肝臓及び筋肉トリグリセリド(TG)含量を測定し、脂肪組織の一部はヘマトキシリンエオジン染色にて形態観察した。統計は、単相関解析及び 2 元配置分散分析(ボンフェローニ検定)を用い、$p<0.05$ 以下を有意とした。【結果】db/db control 群の体重、摂餌量、HbA1c、血中尿酸、インスリン、XOR 活性は db/m 群と比べて高く肥満糖尿病の状態を呈していた。トピロキソスタット投与群は、db/db control 群と比べて摂餌量及び HbA1c は変わらなかったが、体重増加を抑制し、肝臓、腎臓、そして脂肪組織重量を減少しており、db/db control マウスの体重増加が脂肪重量と正相関していた事を踏まえると少なくとも臓器、器官における脂肪重量あるいは異所性脂肪の低下が体重減少には重要であることが示唆された。また、血中尿酸、インスリン、XOR 活性は低下していたが FAA 及びケトン体は上昇しており、肝臓中尿酸及び XOR 活性は db/db control 群と比べて低下したのに対して、ヒポキサンチンは上昇した。また、db/db control マウスの体重増加は、血中尿酸及び XOR 活性と関連しており、血中尿酸及び XOR 活性は肥満形成に寄与していることも明らかとなった。このように、肥満あるいは過体重の体重減少において、血中 XOR 活性の阻害あるいは尿酸低下が重要であることが示唆された。【考察】トピロキソスタットの体重増加抑制は、摂餌量に影響しなかったことから、中枢を介した食欲抑制作用ではなく、エネルギー消費の増加によるものと推察された。一般的に、インスリンはグルコースや脂肪酸を取込み、中性脂肪として蓄積する作用がある。そして、生体が飢餓や運動、あるいは栄養不良の状況になると、脂肪はグリセロールと FAA に分解され肝臓で β 酸化を受け、アセトアセチル CoA を介してケトン体が産生される。今回、トピロキソスタットは血中インスリン濃度を低下傾向($p=0.096$)とし、FAA とケトン体を増加した。従って、トピロキソスタットは、カロリー消費を増加させ全身のエネルギーバランスを異化へと傾斜させたものと推察された。また、トピロキソスタットは、肝臓ヒポキサンチン濃度を増加したことから、サルベージ経路が増幅し ATP 産生と供給が促され細胞内エネルギーバランスの是正によって細胞内代謝を改善したものと推察された。</p> <p>以上より、XOR 阻害薬の体重抑制効果をその機序の解明に繋がる形で報告した本研究は、XOR の生理的役割の解明及び肥満治療の薬物介入等の発展性に富む有用な知見であり、その意義は高く、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Nutr Diabetes. 2021 Apr 13;11(1):12. doi: 10.1038/s41387-021-00155-2.