HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	２型糖尿病分子メカニズムの解明と核酸医薬への展望［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	山内, 順
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第11851号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59272
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Jun_Yamauchi_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（薬科学）　　氏　名　　山　内　　順

審査担当者	主　査	教　　授	原　島　秀　吉
	副　査	教　　授	武　田　宏　司
	副　査	准　教　授	秋　田　英　万
	副　査	特任准教授	梶　本　和　昭

学 位 論 文 題 名

2 型糖尿病分子メカニズムの解明と核酸医薬への展望

博士学位論文審査等の結果について（報告）

日本人の糖尿病の 95%を占める 2 型糖尿病の罹患者数は急速に増加している。しかしながら、糖尿病を根治する方法は確立されておらず、血糖コントロールやインスリン抵抗性の改善など対症療法に留まっている。従って、疾患の原因遺伝子の探索基礎的研究が世界中で精力的に進められている。一方、それらの基礎的研究の成果を創薬へと発展させるためには、新しい医薬品開発のためのテクノロジーも必要不可欠であるが、そのような創薬技術に関する研究の進度は基礎的研究に比べて遅れているのが現状である。

本論文は、このような現況にある2型糖尿病の分子メカニズムについて、世界最先端の糖尿病研究を行う米国ピッツバーグ大学Dong准教授のもとへ留学することにより、forkhead 転写因子*Foxo6* 遺伝子のノックアウトマウス（KO）を用いて、2型糖尿病の発症における*Foxo6*遺伝子の役割に関して分子生物学的および生化学的に研究し、2型糖尿病治療のための新たな標的候補遺伝子を同定するとともに、当研究室で進めてきたin vivoにおける核酸医薬送達システム技術を融合することで、2型糖尿病に対する新規治療法へと展開することを目指したものであり、学術的にも極めて独創性の高い研究である。

著者は、2013年1月から2014年9月までDong 研究室に留学し、*Foxo6*遺伝子のKOマウスを作成して、その表現型の解析を行った。4週齢から高脂肪食を与えて肥満を誘導したマウスを用い、*Foxo6*遺伝子の欠損がインスリン抵抗性や糖代謝異常を抑制できるかについて検証した。野生型マウスでは肥満に起因する耐糖能異常、空腹時高血糖および高インスリン血症が認められたのに対し、*Foxo6*-KO マウスでは有意な耐糖能の改善と顕著な血糖値の低下が認められ、*Foxo6*遺伝子の欠損によってインスリン抵抗性が改善したものと考えられた。また、ピルビン酸負荷試験の結果から*Foxo6*-KOマウスで認められた空腹時血糖の低下は、肝臓における糖新生の抑制によってもたらされたと考えられた。次に、著者は、*Foxo6*-KO マウスにおける、糖代謝及び摂食時血糖値の改善が、インスリン抵抗性の改善によるものとの作業仮説に基づき、インスリン負荷試験を行った。その結果、*Foxo6*-KO マウスはWT マウスと比較して、インスリン投与後に有意な血糖値の低下を示し、*Foxo6*-KOはインスリン感受性を改善することが示された。

肥満や2型糖尿病におけるインスリン抵抗性の獲得には、肝臓や脂肪組織などの末梢組織で軽度の炎症反応が生じており、特にマクロファージの集積が認められること

が知られている。そこで著者は、*Foxo6*-KOで見られたインスリン抵抗性の改善が、末梢組織のマクロファージ浸潤抑制に起因するのではないかと考え、肝臓および脂肪組織の免疫染色により、マクロファージ集積量を定性的に評価した。その結果、*Foxo6*-KOマウスの肝臓および脂肪組織では、野生型マウスと比較してマクロファージの浸潤が有意に少ないことが明らかとなった。その差は、*Foxo6*-KOマウスの肝臓および脂肪組織においてマクロファージマーカーであるCD68や単球遊走に関わるケモカイン受容体C-C chemokine receptor2 (CCR2)の発現量が低下していたことからも確認された。*Foxo6*は糖代謝や脂質代謝の調節に関わる転写調節因子として知られており、本遺伝子が慢性炎症部位へのマクロファージの浸潤に関与しているとの報告はこれまでになされておらず、本研究によって初めて明らかになったものである。

さらに、著者は、これらの基礎的研究の結果から、*Foxo6*が2型糖尿病に対する新たな治療標的因子として極めて有望と考え、*Foxo6*遺伝子に対するsiRNAを用いた次世代医薬の開発研究に着手した。当研究室で開発を進めてきた肝臓標的型*in vivo* siRNA送達システムにFoxo6遺伝子に対するsiRNAを搭載し、高脂肪食により肥満を誘導したマウスに反復投与することにより、有意な体重増加の抑制、摂食時血糖値の低下、インスリン抵抗性の改善、脂肪肝の改善など肥満および2型糖尿病に関連する病態に対する顕著な抑制効果が得られることを実証した。

これを要するに、著者は、*Foxo6*遺伝子が2型糖尿病の発症に密接に関わる分子メカニズムについて新知見を得たものであり、さらに*Foxo6*遺伝子が糖尿病治療の新たなターゲットとして極めて有用であることを証明したものであり、増加の一途を辿る2型糖尿病を克服する次世代医薬の創出に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。