

β 3アドレナリン受容体作動薬によるイヌの肥満治療と 脱共役タンパク質 UCP1の役割

学位論文内容の要旨

げっ歯類では脂肪細胞に発現する β 3 アドレナリン受容体を刺激すると、白色脂肪組織 (WAT) での脂肪分解と褐色脂肪組織 (BAT) に発現する脱共役タンパク質 1 (UCP1) 依存的エネルギー消費の亢進が起こり、抗肥満作用が認められる。イヌでは成長とともに BAT が退縮するが、 β 3 作動薬を長期投与すると体脂肪蓄積が抑制されることが知られている。本研究では、新しく開発された β 3 作動薬 AJ-9677 (以下 AJ) を肥満犬に投与し、体脂肪減少効果と、その効果に対する UCP1 の役割について検討した。

1. 予め肥満させたビーグル犬に AJ を単回経口投与すると、用量依存的に遊離脂肪酸の血中濃度が増加し、WAT からの脂肪動員効果が確認された。AJ を 10 週間 1 日 1 回経口投与し続けると、顕著な副作用を示さずに、プラセボ群に比べて体重が有意に減少した。それが体脂肪の顕著な減少によることが、コンピューター断層撮影画像や血中アディポサイトカインの変化から示された。更に、AJ を投与した犬の WAT では、多房性で小型の脂肪細胞が増加し、UCP1 mRNA を発現していることが明らかとなった。

2. 正常体重のビーグル犬に AJ を 2 週間投与した場合も、上記と同様の脂肪細胞の変化がみられ、更に UCP1 タンパク質の誘導とシトクロムオキシダーゼや F_1F_0 ATPase といったミトコンドリアタンパク質の増加が認められた。この脂肪細胞を単離し *in vitro* で機能を調べたところ、酸素消費量の大幅な増大と、AJ に対する脂肪分解活性の改善および酸素消費応答能の獲得が認められた。

以上のように、 β 3 作動薬 AJ は肥満犬において体脂肪減少効果を有し、この抗肥満効果に脂肪組織でのミトコンドリア増生と UCP1 発現によるエネルギー消費の増大が寄与していることが示された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 木 村 和 弘
副 査 教 授 藤 永 徹
副 査 教 授 滝 口 満 喜
副 査 教 授 齊 藤 昌 之 (天使大学)

学 位 論 文 題 名

β 3アドレナリン受容体作動薬によるイヌの肥満治療と 脱共役タンパク質 UCP1の役割

学位論文提出者は、新規 β 3 作動薬 AJ-9677 (以下 AJ) を用い、肥満犬に対する体重および体脂肪減少効果について検討し、その効果における UCP1 の役割について解析した。

予め肥満させたビーグル犬に AJ を単回経口投与すると、用量依存的に遊離脂肪酸の血中濃度が増加し、AJ に犬の白色脂肪組織(WAT)からの脂肪動員効果があることを示した。次いで 10 週間 1 日 1 回の AJ の長期経口投与は、顕著な副作用を示すことなく、プラセボ群に比べて体重を有意に減少させることを示した。また、この体重減少はコンピューター断層撮影画像や血中アディポサイトカイン濃度の解析により主に体脂肪の減少によることが示された。さらに AJ 投与犬の WAT では多房性で小型の脂肪細胞が増加し、UCP1 mRNA が異所性に発現することを示した。

AJ を 2 週間 1 日 1 回正常体重のビーグル犬に経口投与すると、上記と同様の脂肪組織の変化がおこることを示した。さらに AJ 投与犬の WAT より単離した脂肪細胞には UCP1 タンパク質が発現し、シトクロムオキシダーゼや F_1F_0 ATPase といったミトコンドリアタンパク質量が増大したことを示した。また、その細胞は基礎的な酸素消費量を大幅に増大し、AJ に対する脂肪分解応答を改善するとともに酸素消費亢進機能を持つことを示した。

以上のように、 β 3 作動薬 AJ-9677 は成長とともに UCP1 を発現する褐色脂肪組織が退縮する犬においても体脂肪減少効果を有し、その抗肥満効果には WAT でのミトコンドリア増

生と UCP1 異所性発現によるエネルギー消費の増大が寄与していることが示された。したがって本研究は $\beta 3$ 作動薬の犬肥満治療薬として応用の可能性を示したものであり、獣医学の発展に大きく寄与するものである。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者、大町麻子氏が博士（獣医学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。