

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	杉 崎 太 一
主 論 文 題 名 The Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) Inhibitor Ezetimibe Improves Metabolic Disease Via Decreased Liver X Receptor (LXR) Activity in Liver of Obese Male Mice (ニーマンピックC1様1阻害剤エゼチミブは肥満雄マウスの肝臓において肝臓X受容体の活性を減少させ、代謝疾患を改善する)				
(内容の要旨) メタボリックシンドロームをはじめとした生活習慣病は増加の一途を辿り、世界的に重大な問題となっている。これらは冠動脈疾患の高リスク群であるが、脂質異常症に糖代謝異常が合併した際には、そのリスクはさらに深刻となる。そのような合併例に対しては、特に早期の治療介入が重要である。脂質異常症治療薬であるコレステロール吸収阻害薬のエゼチミブは、マウスやヒトにおいて代謝性疾患を改善すると報告されてきた。しかしながら、その基礎となる機序は不明であった。今回、申請者は、エゼチミブの脂質および糖代謝における効果について検討を行った。 肥満糖尿病モデルマウスであるKK-A ^y マウス（雄）を対照群とエゼチミブ投与群に分け、高脂肪食で14週間飼育した。エゼチミブ投与群では脂質異常症や脂肪肝、インスリン抵抗性が改善した。さらに肝臓X受容体（LXR）の内因性リガンドである肝臓内のオキシステロールが減少し、それによりLXRの標的遺伝子である肝臓内の脂質合成系遺伝子の発現、特に飽和脂肪酸の不飽和化を触媒する酵素であるstearoyl-CoA desaturase-1（SCD1）の発現が減少し、その結果、肝臓内オレイン酸含量が著明に減少したことにより、中性脂肪とコレステロールエステルの減少を介して脂肪肝の改善に寄与したと考えられた。同時に、肝臓内のβ酸化やNADPHオキシダーゼ、cytochromeP450 2E1（CYP2E1）が減少しており、結果として活性酸素種や炎症性サイトカインの減少を認めた。これらの変化と一致して、c-Jun N-terminal kinase（JNK）のリン酸化が減少し、insulin receptor substrate 1（IRS-1）のセリンリン酸化の減少、IRS-1のチロシンリン酸化の亢進を認め、肝臓においてインスリンシグナルの改善を認めた。 マウスへのエゼチミブ投与実験の検証のため、ラットより初代培養肝細胞を採取し、オレイン酸およびLXRアゴニストの添加実験を実施した。その結果、脂質の蓄積や酸化ストレスの増加を認め、JNKリン酸化の亢進およびIRS-1のセリンリン酸化の亢進、IRS-1のチロシンリン酸化の抑制とAktリン酸化の抑制を認め、インスリンシグナルは障害されており、動物実験を裏付ける結果となった。 以上より、肥満モデルにおいて、エゼチミブは小腸からのコレステロール吸収を阻害することにより肝臓内のオキシステロール濃度を減少させ、肝臓内LXRの活性を抑制することにより、標的遺伝子である脂質合成系遺伝子、その中でも特にSCD1の発現を減少させ、肝臓内オレイン酸濃度を低下させる。それにより、脂肪肝を改善し、酸化ストレスを減少させ、その結果、肝臓におけるインスリンシグナルを改善する。これらの結果は、メタボリックシンドロームの機序解明や治療に対して、新たなアプローチの一助になると考えられた。				