

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙創 第 4 号	氏名	天野 雄一郎
審査委員	主査 滝口 祥令		
	副査 土屋 浩一郎		
	副査 水口 博之		

学位論文題目

Pharmacological Research of a Farnesoid X Receptor Antagonist as an Antidyslipidemic Drug

審査結果の要旨

生活習慣病のひとつである脂質異常症は、先進国における主要死因である心筋梗塞や脳梗塞の重要なリスク因子であり、その予防・治療は臨床上の課題である。本論文は、コレステロールからの胆汁酸生合成（コレステロールの異化）を制御し、胆汁酸の恒常性維持に重要な役割を担っていると考えられている核内受容体、ファルネソイドX受容体（FXR）を標的とした新規メカニズムによる脂質異常症治療薬の創出を目的に、選択的FXR拮抗作用を有する新規化合物T3とT8の脂質改善効果とその薬理学的特性について検討したものである。FXR拮抗薬は、高脂肪食負荷カニクイザルモデルにおいて、用量依存的な血中LDL-コレステロールの低下と胆汁酸排泄促進、および血中HDL-コレステロールの増加を示した。本脂質改善効果は、コレステロールの胆汁酸への異化反応律速酵素CYP7A1の発現誘導作用とHDLの主要構成蛋白質アポリポ蛋白質A1の産生増加作用によることを明らかにし、FXR拮抗薬は既存の脂質改善薬であるコレステロール吸収阻害薬、胆汁酸吸着薬、コレステリルエステル転送酵素阻害薬とは異なる薬理学的特性を有することを示した。また、脂質異常症に対する第一選択薬スタチン系薬とFXR拮抗薬との併用により、相加的なコレステロール低下が得られることを明らかにした。

以上、FXR拮抗薬はコレステロール異化促進を起因とする既存薬とは異なる薬理学的特性に基づく脂質改善作用を示し、スタチン系薬との併用療法の有効性を明らかにした。本論文の成果は、新規脂質改善薬創出に繋がる知見であり、博士論文に値すると認めめた。