

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1581 号	氏名	Oyunbileg Bavuu
審査委員	主査 池田 康将 副査 脇野 修 副査 松久 宗英		

題目 Esaxerenone, a selective mineralocorticoid receptor blocker, improves insulin sensitivity in mice consuming high-fat diet
 (選択的ミネラルコルチコイド受容体遮断薬であるエサキセレノンは、高脂肪食投与マウスにおけるインスリン感受性を改善する)

著者 Oyunbileg Bavuu, Daiju Fukuda, Byambasuren Ganbaatar, Tomomi Matsuura, Takayuki Ise, Kenya Kusunose, Koji Yamaguchi, Shusuke Yagi, Hirotsugu Yamada, Takeshi Soeki, Tetsuzo Wakatsuki, Masataka Sata

2022年9月15日発行 European Journal of Pharmacology
 第931巻2022号175190に発表済
 doi:10.1016/j.ejphar.2022.175190
 (主任教授 佐田 政隆)

要旨 エサキセレノンは、新規の非ステロイド性選択的ミネラルコルチコイド受容体 (mineralocorticoid receptor, MR) 遮断薬である。MRの活性化は、心血管疾患および代謝性疾患の発症において重要な役割を果たすことが知られている。しかし、エサキセレノンのインスリン抵抗性への効果は検討されていない。
 申請者らは、雄性 C57BL/6 マウスへ高脂肪食 (high fat diet, HFD) を与え、エサキセレノン (3mg/kg/日) もしくは溶媒を5週間、強制経口投与した。コントロールには通常食 (normal diet,

ND)を与えたマウスを使用した。代謝パラメーターとして血糖値およびインスリン抵抗性、血漿脂質レベルを測定した。脂肪組織におけるマクロファージの集積は、組織学的解析により評価した。3T3-L1 脂肪細胞、HepG2 肝細胞、および C2C12 筋細胞を *in vitro* 実験に使用した。遺伝子発現とインスリンシグナル伝達系は定量的 RT-PCR とウエスタンブロッティング法により調べた。

得られた結果は以下の通りである。

1. HFD はインスリン抵抗性を誘導した。エサキセレノンには血圧や脂質レベルなど他の代謝パラメーターへの影響を与えず、インスリン抵抗性を改善した ($P < 0.05$)。
2. エサキセレノンは、脂肪組織におけるマクロファージの集積を軽減させた ($P < 0.05$)。
3. アルドステロンは 3T3-L1 脂肪細胞における PPAR γ およびアディポネクチンの発現レベルを有意に減少させた。
4. アルドステロンは 3T3-L1 脂肪細胞、HepG2 肝細胞、および C2C12 筋細胞におけるインスリン誘導性 Akt リン酸化を用量依存的に減少させた ($P < 0.01$) が、これらの効果はエサキセレノンによる前処理によって改善された。

以上の結果より、エサキセレノンが HFD によるインスリン抵抗性を改善させることが明らかになった。その有益な効果には炎症の軽減およびインスリンシグナル伝達系の増強が関与していると考えられた。本研究は、エサキセレノンのインスリン抵抗性改善効果を示唆しており、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。