

## 審査の結果の要旨

氏名 サナ ラザ イクバル

本論文は「The study of novel PPAR $\alpha$  agonist K-877 regulated genes in mouse liver and primary human hepatocytes (マウス肝臓およびヒト初代培養肝細胞において新規 PPAR $\alpha$ アゴニスト K-877 によって制御される遺伝子に関する研究)」と題し、新規脂質異常症治療薬 K-877 の処理によってマウスの肝臓およびヒト初代培養肝細胞において変動する遺伝子に関する網羅的解析について纏めたもので、5 章より構成されている。

第 1 章では、「Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) signaling」と題して、K-877 が活性化する核内受容体 PPAR $\alpha$ および活性化薬に関する背景を論じた後、本研究の目的および論文構成について示している。

第 2 章では、「Effects of K-877 on gene expression in mouse liver」と題して、K-877 を投与したマウス肝臓のトランスクリプトーム解析を行い、K-877 が長鎖脂肪酸代謝関連遺伝子の発現を制御することを見いだした。また、マウス肝臓での遺伝子発現制御作用は既知のフィブラート系脂質異常症改善薬のフェノフィブラートと比較して約 30 倍低用量から発揮されることを明らかにしている。

第 3 章では、「Effects of K-877 on gene expression in PPAR $\alpha$  knockout mouse liver」と題して、K-877 投与による遺伝子発現制御が核内受容体 PPAR $\alpha$ を介していることを明らかにすることを目的とし、PPAR $\alpha$ ノックアウトマウスに K-877 を投与して得られた肝臓を用いてトランスクリプトーム解析を行っている。その結果、野生型マウスにおいて K-877 投与によって発現が変動する約 1,500 遺伝子プローブの変動が PPAR $\alpha$ ノックアウトマウスでは認められないことから、K-877 による遺伝子発現制御が PPAR $\alpha$ を介して発揮されていることを明らかにしている。

第 4 章では、「Effect of K-877 on gene expression in primary human hepatocytes」と題して、まず、培養細胞で用いる K-877 の濃度を決定するために転写活性化アッセイを行い K-877 が既存のフィブラートと比較して低濃度より選択的に PPAR $\alpha$ を活性化することを明らかにしている。この結果を踏まえ、ヒト初代培養肝細胞を用いてのトランスクリプトーム解析を行った結果から、ヒト肝細胞においても K-877 は脂肪酸代謝関連遺伝子の発現を制御することを見いだしている。また、フィブラート系脂質異常症改善薬の投与によってげっ歯類特異的

に認められるペルオキシソーム増殖に関連する遺伝子の発現誘導がヒト初代培養肝細胞ではほとんど認められないことを示し、ペルオキシソーム増殖に関連した副作用が生じる可能性が低いことを明らかにしている。さらには、ヒト初代培養肝細胞を用いた検討結果より、K-877がFGF21やMBL2やENPEPなどの遺伝子発現をフェノフィブラートよりも強力に誘導することから、K-877が肥満、インスリン抵抗性、高血圧、動脈硬化性疾患といった代謝疾患に対して有効である可能性を示している。

第5章では、「Conclusions」と題して、各章の主たる研究成果を総括している。

以上、本論文は新規PPAR $\alpha$ アゴニストK-877によって制御される遺伝子を網羅的に解析し、K-877がペルオキシソーム増殖に関連した副作用を誘導する可能性は低いこと、既存のフィブラート系脂質異常症改善薬と比較して強力な脂質改善効果が期待されること、インスリン抵抗性などの代謝疾患に対しても有効である可能性を示すことを明らかにしたものであり、新規性も含め学位請求論文として十分な内容であると判断される。

よって本論文は博士（学術）の学位請求論文として合格と認められる。