

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患実用化研究事業）
分担研究報告書

CNT-01 の小腸由来脂質及びリポ蛋白質に及ぼす影響の検討

研究分担者 瀬川波子 福岡大学医学部 生化学 准教授

研究要旨

本研究では中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)の治療法として、中鎖脂肪酸を含有する医薬品開発を行っている。CNT-01は、TGCVの治療薬として検討を進めている物質である。本研究は、CNT-01の経口投与が小腸からの脂質（中性脂肪（TG）、リン脂質（PL）、コレステロール（Cho））及びリポ蛋白質の産生への影響についてマウスを用いて検討した。小腸からの脂質及びリポ蛋白質の産生の測定は、以前開発したマウスのin situ灌流モデルを用いた。CNT-01の経口投与は、CMを含むリポ蛋白質全分画のTG濃度及びTG含有量を減少し、小粒子中性脂肪リッチリポ蛋白質の粒子径を減少した。以上の結果により、CNT-01に含まれるの中鎖脂肪が小腸で吸収された後、リポ蛋白質に組み込まれて、長鎖脂肪の産生を抑制したことを示した。

A. 研究目的

TGCV の治療薬として検討している CNT-01 の経口投与において、小腸からの脂質及びリポ蛋白質の産生への影響を検討することを目的とする。

B. 研究方法

野生型マウスを無作為に対照群（n=6）と CNT-01 投与群（n=6）に分け、それぞれ正常飼料と 8% CNT-01 を含有飼料で飼育した。CNT-01 投与 10 日後に、以前開発したマウスの in situ 灌流モデルを用いて小腸から産生した脂質及びリポ蛋白質を含有するリンパ液を収集した。リンパ液灌流液中のリポ蛋白質（カイロミクロン（CM）、超低比重リポ蛋白質（VLDL）、低比重リポ蛋白質（LDL）、高比重リポ蛋白質（HDL））の分離及び総コレステロー

ル（TC）、中性脂肪（TG）、リン脂質（PL）、遊離コレステロール（FC）などの脂質濃度の測定は、online-HPLC を用いて行った。コレステロールエステル（CE）濃度は、TC と FC 濃度より計算した。対照群と CNT-01 投与群の脂質パラメーターの群間比較は、Wilcoxon rank sum test にて行った。

（倫理面の配慮）

各種倫理委員会の規定を順守し研究を遂行した。

C. 研究結果

CNT-01 の経口投与は小腸由来各リポ蛋白質分画 CM, VLDL, LDL, HDL 中の TG 濃度及び TG 含有量を明らかに減少した。CNT-01 投与により、中性脂肪リッチリポ蛋白質（TRL）中の小粒子 TRL

の粒子径が減少した。小腸由来コレステロール及びリン脂質濃度は、CNT-01 の投与により有意に減少しなかった。

D. 考察

CNT-01 の経口投与は、小腸からの長鎖中性脂肪の産生を抑制したことを示した。CNT-01 の経口投与により、小腸由来のコレステロール及びリン脂質が影響されなかったことは、CNT-01 は小腸からのリポ蛋白質の産生粒子数に影響を及ぼさないことを示した。CNT-01 が選択的にリポ蛋白質の中性脂肪含有量を減少したことから、CNT-01 は小腸に吸収され、リポ蛋白質に取り込まれることによって、長鎖脂肪の産生が減少したと考えられる。小腸由来リポ蛋白質は、血中に分泌された後の血中動態はさらに検討する必要がある。

E. 結論

CNT-01 の経口投与は、小腸由来長鎖脂肪の産生を抑制した。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Effects of CNT-01 on the Production of Lipids and Lipoproteins from the Small Intestine in Mice. Bo Zhang, Satoshi Yamaguchi, Ken-ichi Hirano.

The 3rd International Symposium on Triglyceride Deposit
Cardiomyovascularopathy and Neutral Lipid Storage Disease
(Tokyo, JAPAN : 2015.3.14)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし