

学位論文の要旨

三 重 大 学

所 属	乙 三重大学大学院医学研究科 機能系薬理学専攻	氏 名	島 田 康 人
主論文の題名			
A High-Throughput Fluorescence-Based Assay System for Appetite-Regulating Gene and Drug Screening.			
主論文の要旨			
<p>肥満者、メタボリックシンドローム患者の増加は、世界的な申告な問題となりつつある。しかし、食欲抑制剤や腸管における脂質消化・吸収阻害剤などの肥満治療薬の種類は非常に少なく、有効な治療法の確立が急務とされている。</p> <p>これまで私が所属する薬理ゲノミクス分野では、小型脊椎魚類ゼブラフィッシュを用いたヒト疾患モデルを多数作製し、特に食事性肥満およびその関連する疾患（脂肪肝や脂質異常症）についてヒトとの類似性や抗肥満成分の発見などの報告をしてきた。今回の研究では、肥満発症のもっとも重要な因子である食欲に注目し、ゼブラフィッシュを用いて、簡便かつ迅速な摂食量測定技術を開発した。本技術は、受精後 5-10 日目のゼブラフィッシュに対し、蛍光染色した生きたゾウリムシ（パラメシア）を摂食させ、腸管内の蛍光強度をマイクロウェルプレートリーダーで測定することで、摂食量を解析する。</p> <p>本研究では、ゼブラフィッシュと人間の食欲制御のメカニズムの類似性を証明するため、本技術を基盤に以下の 3 つの実験を行った。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 摂食時の食欲制御遺伝子、brain-derived neurotrophic factor の発現変化パターン解析2. 食欲制御遺伝子（neuropeptide Y, preproinsulin, melanocortin 4 receptor, agouti related protein, cannabinoid receptor 1）の発現抑制による摂食量への影響評価3. 既存の食欲抑制薬（fluoxetine, sibutramine, mazindol, phentermine, rimonabant）の投与実験および下流の遺伝子発現解析			

これらの実験の結果、ヒトとゼブラフィッシュでは食欲調整のメカニズムが遺伝子発現レベルで高度に保存されており、医薬品への反応性も一致していることが明らかとなった。また、1-3の実験と同時に自発運動などの行動解析を行うことにより、遺伝子発現抑制や化合物試験時の運動機能への影響を評価でき、試験化合物の食欲への影響のみならず、副作用評価への展開も期待できた。

本技術は96ウェルプレートを用いて1試験2時間で解析でき、これまでの齧歯類動物ではほぼ不可能であった動物個体を用いた (*in vivo*) 食欲に対するハイスループットスクリーニングを可能にした。今後、肥満者や摂食障害に対する食欲調整剤開発や治療標的遺伝子探索への応用を予定している。