

***in vivo*スクリーニングによる絶食時代謝の賦活剤の発見**

河村 達郎

肥満や2型糖尿病等の代謝異常は、心疾患の主要危険因子であり、新たな治療薬の開発が求められている。しかし、代謝疾患の治療薬の開発には長い時間を要する。その要因として、生体内では臓器間のフィードバック回路により代謝が複雑に制御されているなどの理由から、*in vitro*で見出した薬剤候補化合物の活性が多くの場合に *in vivo* で再現されないことが挙げられる。この問題点を克服すべく、筆者らは、ゼブラフィッシュを用いたハイスループットな代謝調節物質の探索系を開発し、さらにこの系を活用することにより、実際にマウスでも活性を示す化合物を見出した。代謝調節物質の個体レベルでのスクリーニング系を構築し、これまで代謝制御に関わることが報告されていなかった化合物を同定した一連の研究が興味深かったため、本論文を紹介する。

紹介論文

“Whole-organism screening for gluconeogenesis identifies activators of fasting metabolism”,
Gut P. *et al.* & Stainier D.Y.R., *Nat. Chem. Biol.*, Advance Online Publication

要旨

エネルギー恒常性を制御することができれば、代謝異常の患者の心血管リスクは減少する。個体レベルでエネルギーを制御する新たな物質を発見するため、筆者らは、レポーター遺伝子を導入したゼブラフィッシュを用いて、絶食により誘導される糖新生遺伝子 *pck1* の発現を調節する化合物のハイスループットなスクリーニングを行った。筆者らは、この *in vivo* の探索系を用いることにより、これまで代謝を調節することが知られていなかった化合物を含め、ヒトの糖新生に影響を及ぼすいくつかの化合物を見出した。中でも特筆すべきは、輸送タンパク質(TSP0)のリガンドである PK11195 と Ro5-4864 が、強い *pck1* 発現誘導効果を示すにもかかわらず、グルコースを減少させる点である。これらの薬剤は、絶食時のようなエネルギー状態へと変化させ、特に、高脂肪食により肥満にしたマウスを、代謝調節異常の2大兆候である肝臓脂肪症や耐糖能異常から保護した。このように本研究では、個体を用いたスクリーニング手法により、絶食時の代謝を活性化する新たな化合物を見出した。

参考論文

“*In vivo* drug discovery in the zebrafish”,
Zon L.I. & Peterson R.T., *Nat. Rev. Drug Discov.* **4**, 35–44 (2005)