View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk

brought to you by CORE

provided by Kyoto University Research Information Repository

KURENAI 紅
Kyoto University Research Information Repository

KYOTO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | Studies on mechanisms of antiepilepsy and antiobesity in experimental animal models( Abstract_要旨 ) |
| Author(s) | Okuma, Chihiro |
| Citation | Kyoto University (京都大学) |
| Issue Date | 2016-03-23 |
| URL | https://doi.org/10.14989/doctor.r13019 |
| Right | |
| Type | Thesis or Dissertation |
| Textversion | ETD |

Kyoto University

（ 続紙 １ ）

| 京都大学 | 博士（　　農　学　　） | 氏名 | 大熊　千尋 |
|---|---|---|---|
| 論文題目 | Studies on mechanisms of antiepilepsy and antiobesity in experimental animal models<br>（実験動物を用いたてんかん発作抑制作用および抗肥満作用の解明に関する研究） | | |

（論文内容の要旨）

わが国ではてんかん、肥満などの増加が社会問題化しているが、てんかんおよび肥満の新規治療法あるいは新規治療薬の開発のためには、実験動物を用いたてんかん発作抑制作用および抗肥満作用の解明に関する研究が急務である。本研究では、まずてんかんのモデル動物である扁桃核キンドリングラットを用いて、ヒスタミンによるてんかん発作抑制の作用機序を調べた。次に新たな抗肥満薬候補物質の作用機序を明らかにするために、2-モノグリセリドと脂肪酸からジグリセリドへの変換を触媒する酵素であるモノグリセリドアシル基転移酵素に着目して、モノグリセリドアシル基転移酵素の阻害による抗肥満作用を調べた。

第１章では、てんかんおよび肥満の病態と治療の現状と、本研究の意義と目的を示した。

第２章では、ヒスタミンによるてんかん発作抑制の作用機序を明らかにするために、ヒスタミンを脳室内に投与した扁桃核キンドリングラットに種々の薬剤を投与して、ヒスタミンのてんかん発作抑制作用に及ぼす影響を検討した。ヒスタミン$H_1$受容体拮抗剤およびカルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼII阻害剤の投与でラットのてんかん発作抑制が阻害されたが、ヒスタミン$H_2$受容体拮抗剤とタンパク質キナーゼC阻害剤の投与は効果を示さなかった。以上の結果から、ヒスタミンによるてんかん発作抑制作用は、ヒスタミン$H_1$受容体を介したカルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼIIの活性化によることを明らかにした。

第３章では、空腸カニューレ留置ラットに2-モノグリセリドおよび長鎖脂肪酸を投与して、抗肥満作用に及ぼす影響を検討した。長鎖脂肪酸を空腸内投与したラットでは、下痢の発生と摂食量の減少が認められた。それに対して、2-モノグリセリドを空腸内投与したラットでは下痢は発生しなかったが、摂食量が減少した。以上の結果から、小腸内における2-モノグリセリドの蓄積は肥満抑制に効果のあることを明らかにした。

第４章では、高脂肪食負荷マウスにモノグリセリドアシル基転移酵素阻害剤を投与して、抗肥満作用に及ぼす影響を検討した。高脂肪食負荷マウスにモノグリセリドアシル基転移酵素阻害剤を経口投与すると小腸からのトリグリセリド吸収量が減少し、小腸内の2-モノグリセリド蓄積量が増加した。また、モノグリセリドアシル基転移酵素阻害剤を投与したマウスでは摂食量が減少して、体重増加が抑制された。以上の結果から、小腸のモノグリセリドアシル基転移酵素活性を阻害すると小腸内に2-モノグリセリドが蓄積して、摂食量が減少することを明らかにした。

第５章では、脂肪肝を発症する高ショ糖低脂肪食負荷マウスにモノグリセリドアシル基転移酵素阻害剤を経口投与して、肝臓の脂質代謝に及ぼす影響を検討した。高ショ糖低脂肪食負荷マウスにモノグリセリドアシル基転移酵素阻害剤を経口投与すると、肝臓におけるトリグリセリド合成と脂質新生が抑制され、肝臓中のトリグリセリド含有量が減少した。また、肝臓中のトリグリセリド含有量とモノグリセリドアシル基転移酵素活性間に正の相関が認められたことから、肝臓でモノグリセリドアシル基転移酵素活性が阻害されると肝臓中のトリグリセリド含有量が減少することが推察された。以上の結果から、肝臓におけるモノグリセリドアシル基転移酵素活性の阻害は、肥満およびその合併症である脂肪肝の抑制に効果的なことが推察された。

第６章では、本研究の成果を総括し、ヒスタミンによるてんかん発作抑制の作用機序とモノグリセリドアシル基転移酵素活性の阻害による肥満および脂肪肝の抑制の作用機序について詳細に考察し、てんかんおよび肥満の新規治療法の開発に活用できる新知見を示した。

注)論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は１頁を３８字×３６行で作成し、合わせて、３,０００字を標準とすること。
論文内容の要旨を英語で記入する場合は、４００～１,１００wordsで作成し
審査結果の要旨は日本語５００～２,０００字程度で作成すること。

（続紙　２　）

（論文審査の結果の要旨）

わが国ではてんかん、肥満などの増加が社会問題化しているが、てんかんおよび肥満の新規治療法の開発のためには、実験動物を用いたてんかん発作抑制作用および抗肥満作用の解明に関する研究が急務である。本論文は、てんかんのモデル動物である扁桃核キンドリングラットを用いて、ヒスタミンによるてんかん発作抑制の作用機序を明らかにし、また2-モノグリセリドと脂肪酸からジグリセリドへの変換を触媒する酵素であるモノグリセリドアシル基転移酵素に着目して、モノグリセリドアシル基転移酵素の阻害による抗肥満作用を明らかにしたものであり、評価すべき点は以下のとおりである。

１．ヒスタミンを脳室内に投与した扁桃核キンドリングラットに、ヒスタミン$H_1$受容体拮抗剤およびカルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼII阻害剤を投与するとラットのてんかん発作抑制が阻害されたことから、ヒスタミンによるてんかん発作抑制作用はヒスタミン$H_1$受容体を介したカルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼIIの活性化によることを明らかにした。

２．空腸カニューレ留置ラットに2-モノグリセリドを空腸内投与したラットでは摂食量が減少し、下痢は発生しなかったことから、小腸内における2-モノグリセリドの蓄積は肥満抑制に効果のあることを明らかにした。

３．高脂肪食負荷マウスにモノグリセリドアシル基転移酵素阻害剤を経口投与するとマウスの摂食量と小腸からのトリグリセリド吸収量が減少し、高ショ糖低脂肪食負荷マウスにモノグリセリドアシル基転移酵素阻害剤を経口投与すると肝臓におけるトリグリセリド合成と脂質新生が抑制された。これらの結果から、小腸および肝臓におけるモノグリセリドアシル基転移酵素活性の阻害は、肥満およびその合併症である脂肪肝の抑制に効果的なことが推察された。

以上のように、本論文は実験動物を用いてヒスタミンによるてんかん発作抑制の作用機序と、モノグリセリドアシル基転移酵素の阻害による抗肥満作用を明らかにしたものであり、生体機構学、動物生理学、動物薬理学、実験動物学の分野に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成２８年２月８日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

注）論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日以降（学位授与日から３ヶ月以内）