

バイカレインによる代謝調節因子 Fibroblast Growth Factor21 の制御には ROR α が関与する

野村康平、平居貴生、三谷侑平、胡桃澤香蓮、中島健一、井上 誠

愛知学院大学 薬学部 薬用資源学講座

【概要】

2018年9月1日、長良川国際会議場で開催された「第35回和漢医薬学会学術大会」に参加し、以下の研究内容をポスター発表した。

【目的】

近年、体内時計の変調と生活習慣病の間には深い関連性があることが明らかになりつつある。また、時計遺伝子関連転写因子 ROR α は、概日リズムだけでなく代謝、発生および免疫の調節を含めたさまざまな生理学的プロセスに関与している。我々は、時計遺伝子関連転写因子 Retinoid Receptor Related Orphan Receptor (ROR) α に作用する生薬抽出物の探索の結果、生薬オウゴンの主成分であるバイカレインは、ROR α 依存性 BMAL1 転写活性を増強すると同時に、C2C12 筋管細胞における FGF21 発現を有意に増強することを既に報告している（第91回日本薬理学会年会 第18回国際薬理学会・臨床薬理学会議）。よって、本研究では、バイカレインの FGF21 増強作用の詳細なメカニズムについて検討した。

【方法】

マウス筋芽細胞株 C2C12 を分化培地にて培養し筋管細胞に分化させた後、バイカレイン添加後 20 時間目における培養液を回収し、ELISA を用いて培養液中の代謝関連因子 FGF21 を測定した。さらにバイカレイン添加 6 時間目における FGF21 mRNA 発現量をリアルタイム qPCR 法により測定した。siRNA 法を用いて、C2C12 細胞に対して ROR α をノックダウンした後、バイカレイン添加後 6 時間後における ROR α 、Bmal1、FGF21 mRNA の発現をリアルタイム PCR 法により測定した。さらに、バイカレイン添加後 20 時間後に

おける FGF21 の分泌量を ELISA 法により測定した。また、バイカレイン添加後 6 時間目における小胞体ストレス関連蛋白である CHOP mRNA と CHOP 蛋白の誘導をリアルタイム qPCR 法とウエスタンブロットティング法を用いて測定した。siRNA 法を用いて、ROR α をノックダウンした後、CHOP mRNA の発現をリアルタイム qPCR 法により測定した。

【結果】

C2C12 筋管細胞に、バイカレインを添加することで FGF21 分泌量と FGF21 mRNA 発現量が有意に増加することが判明した。また、バイカレインによる ROR α や Bmal1、FGF21 mRNA の誘導と FGF21 分泌量は ROR α をノックダウンすることにより、有意に減少することが示唆された。さらに、バイカレイン刺激による CHOP mRNA と CHOP 蛋白の有意な発現増強を確認した。またバイカレインによる CHOP mRNA の誘導は ROR α をノックダウンすることにより有意に減少した。

【考察】

以上の結果より、C2C12 筋管細胞ではオウゴンの主成分であるバイカレインによって、FGF21 発現が増強することが明らかとなった。またバイカレインによる FGF21 発現の制御には、小胞体ストレスが関与する可能性が示唆されたとともに、時計遺伝子関連転写因子 ROR α が重要な役割を果たしている可能性が示唆される。本研究で明らかとなったバイカレインによる内在性 FGF21 の増強が、肥満および他の代謝関連疾患の予防に応用されることを期待したい。

【感想】

この度、和漢医薬学会で発表させていただき、指導して下さった薬用資源学講座の井上誠教授、平居貴生准教授、中島健一講師、ならびに研究室の学生たちのサポートに感謝いたします。また、学会の際には、多くの先生からの質問および助言をいただき、今後の研究に活かしていきたいと思いました。今回の学会での発表及び参加は私自身の成長にとって貴重な経験となりました。最後になりましたが、このような機会を与えていただいた愛知学院大学薬学会に心より感謝申し上げます。

