

平成 29～30 年度

学会報告

## Baicalein regulates FGF21 expression through ROR $\alpha$ -mediated transcriptional activity

Kohei Nomura, Takao Hirai, Ken-ichi Nakashima, Makoto Inoue

Laboratory of Medicinal Resources, School of Pharmacy, Aichi Gakuin University

### 【概要】

2018年7月、国立京都国際会館で開催された「第91回日本薬理学会年会第18回国際薬理学・臨床薬理学会議」に参加し、以下の研究内容をポスター発表した。

### 【目的】

生物には周期が24時間の概日リズムが存在し、哺乳類における体内時計の中核は、視床下部の視交叉上核に存在する。また、概日リズムを形成する時計遺伝子として brain-muscle ARNT-like protein 1 (BMAL1)、cryptochrome (CRY)、period (PER)、Retinoid receptor related Orphan Receptor (ROR)、REV-ERB  $\alpha/\beta$  などが同定され、これらの時計遺伝子は転写に関わる因子であり、遺伝子産物と発現調節部位からなる転写・翻訳機構の中にネガティブバックループを形成している。一方、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が、本研究では、時計遺伝子関連転写因子 ROR  $\alpha$  に作用する生薬抽出物の探索とそれらの新規生物作用を見出すことを目的とした。

### 【方法】

漢方方剤常用生薬エキス 88 種を用いて、HEK293 細胞における BMAL1 プロモーター活性を指標に ROR  $\alpha$  に作用する生薬抽出物のスクリーニングを試みた。その結果、オウゴン抽出エキスの添加は、ROR  $\alpha$  依存性 BMAL1 ルシフェラーゼ活性を有意に増強することを見出した。さらに、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、オウゴン抽出エキスを添加後 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 C2C12 細胞における *Bmal1*、*ROR  $\alpha$*  および *FGF21* mRNA 発現量の変動はリアルタイム PCR 法を用いて測定した。

### 【結果】

筋管細胞に、オウゴン抽出エキスを添加することで FGF21 産生は有意に増加することが判明した。また、オウゴンの主要成分であるバイカレインはオウゴン抽出エキスと同程度の BMAL1 ルシフェラーゼ活性の増強能を有することが明らかとなった。C2C12 細胞に対するバイカレイン刺激によって、*FGF21* mRNA 発現及び FGF21 産生は有意に増加することが明らかとなった。一方、バイカレイン刺激による *FGF21* mRNA 発現は ROR  $\alpha$  ノックダウンによって抑制されることが判明した。

### 【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 発現の制御には時計遺伝子関連転写因子 ROR  $\alpha$  が重要な役割を果たしている可能性が示唆される。

### 【感想】

この度、京都国際薬理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、外国の方も含めた多くの先生からの質問および助言をいただき、自分の知識の未熟さに気づくとともに、より一層の努力を重ねようと思いました。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。

