

## Berberine stimulates FGF21 expression via activation of AMP-activated protein kinase in brown and beige adipocytes

Yuhei Mitani, Takao Hirai, Michiyo Takagi, Ken-ichi Nakashima, Makoto Inoue

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

### 【概要】

2018年7月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回国際薬理学会・臨床薬理学会議に参加し、以下の内容をポスター発表した。

### 【目的】

超高齢社会を迎える日本において生活習慣病、加齢性疾患が増加しており、それらが複雑に絡み合い、管理・治療を困難にしている。すなわち、健康長寿社会の実現に向けて、国民の健康寿命の延伸が必要不可欠であり、これら健康寿命を延ばすためには、適切な予防医療を推進・普及すること、及び、健康寿命を短縮する原因となる疾患を予防・軽減させることが重要であるといえる。内分泌ホルモン様 Fibroblast Growth Factors (FGFs) のひとつである FGF21 が肥満症や肥満症を発症基盤とする生活習慣病を改善する薬理作用を持つことか、医学薬学分野において注目を集めているため、私は、肥満の予防・改善を目指し、FGF21 の発現を誘導する生薬成分の探索を目的に実験を行った。

### 【方法】

褐色脂肪組織は熱産生を行い、体温調節 C3H10T1/2 褐色脂肪様細胞、及び初代培養褐色脂肪様細胞をもちいて FGF21 産生を増強する生薬抽出物のスクリーニングを試みた。各生薬抽出物を添加20時間後における培養液を回収後、ELISA を用いて培養液中の FGF21 を測定した。さらに同細胞における FGF21 mRNA 発現量を RT-PCR を用いて測定した。

また、マウス褐色脂肪組織由来褐色脂肪細胞、及びマウス鼠蹊部白色脂肪組織由来ベージュ脂肪細胞

を用いた。AMPK 活性物質添加による FGF21 の発現への影響。AMPK 阻害剤処理後のベルベリン添加による FGF21 発現について ELISA とリアルタイム qPCR を用いて解析した。

### 【結果】

漢方方剤常用生薬エキス 88 種の生薬抽出物を用いたスクリーニングの結果、C3H10T1/2 褐色脂肪様細胞において、FGF21 産生を 50%以上増強させた 12 種の抽出物を見出した。その中でも高い活性を示したオウレン、オウバク抽出エキスに着目した結果、オウバクの主要成分であるベルベリンが FGF21 産生を濃度依存的に増強した。また FGF21 mRNA の変動を検討したところ 6 時間後における FGF21 mRNA 発現量の有意な増加が確認された。さらに、褐色脂肪細胞におけるベルベリン刺激による FGF21 発現増加は AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) 阻害剤 Compound C によって有意に抑制された。

### 【考察】

本研究結果より、ベルベリンは褐色/ベージュ脂肪細胞において代謝調節因子 FGF21 の増加作用を示すことが明らかとなった。また、褐色/ベージュ脂肪細胞におけるベルベリンによる FGF21 発現誘導には AMPK 経路が関与する可能性が示唆された。ベルベリンの抗肥満作用については、これまで多くの研究で既に報告されているが、今後は、ベルベリンの抗肥満作用に FGF21 が関与するかについて検討する必要がある。

### 【感想】

この度、第18回国際薬理学会・臨床薬理学会議で発表する機会を頂き、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。私と同じような学生がしっかりとした質問対応や発表をしている姿を見て、わたしもより一層努力が必要であると感じることができました。今回の学会で得られた刺激を今後の人生に活かしていきたいと感じました。

