

## 代謝調節因子 FGF21 を制御する天然物の探索

胡桃澤香蓮、平居貴生、三谷侑平、高木美千代、野村康平、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】

平成 30 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。

(第 35 回和漢医薬学会学術大会優秀発表賞受賞)

### 【目的】

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る。肥満及びメタボリックシンドロームの患者の増加は高血圧・糖尿病・脂質異常症などの生活習慣病の有病率を上昇させることから、肥満及びメタボリックシンドロームの原因の解明と根本的な予防法や治療法の確立が極めて重要である。一方、近年、生活習慣病改善能を有するホルモンとして Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) が同定され、その役割が明らかになりつつある。我々は、ベルベリンが褐色/ベージュ脂肪細胞において FGF21 の増加作用を示す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)。そこで、本研究では、ベルベリンの抗肥満作用に FGF21 が関与する可能性について検討した。

### 【方法】

- ① C3H10T1/2 褐色脂肪様細胞にオウレンの主要成分である、ベルベリンあるいはコプチシン(0, 3, 10 µg/mL)を添加し、24 時間後における培地を回収し、ELISA により 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、初代培養褐色脂肪細胞に対し、ベルベリン(0, 3, 10 µM)を添加し ELISA 及び RT-PCR を用いて測定した。
- ② ddy 雄性マウス(7 週齢)にベルベリン 10 mg/kg を腹腔内投与後、4 時間後における血

漿 FGF21 及びに、肝臓、褐色脂肪組織、鼠蹊部白色脂肪組織の FGF21 mRNA 発現量を確認するため、ELISA 及びリアルタイム qPCR を用いて測定した。

- ③ 高脂肪食(RESEARCH DIETS; D12492)摂取肥満モデルマウス(8 週齢 ddy 雄性マウス)にベルベリン(5 mg/kg/day)を 6 週間投与後の体重の変化と血漿 FGF21 及びに褐色脂肪組織の FGF21 mRNA 発現量を、ELISA 及びリアルタイム RT-PCR を用いて測定した。

### 【結果】

C3H10T1/2 褐色脂肪様細胞において、生薬オウレンの主要成分であるベルベリン及びコプチシンは FGF21 増強作用を示したがベルベリンの方がより強い増強作用を示した。また、ベルベリンは濃度依存的に FGF21 mRNA 発現量を増大させた。ddy 雄性マウス(7 週齢)にベルベリン投与による FGF21 発現への影響について検討した結果、血漿 FGF21 及びに褐色脂肪組織の FGF21 mRNA 発現量の有意な増加を観察し、初代培養褐色脂肪細胞においても FGF21 発現の有意な増加を確認した。さらに、これらベルベリンによる FGF21 発現の増加は AMPK 阻害剤である Compound C を添加することにより完全に阻害された。高脂肪食誘発性肥満モデルマウスに対してベルベリン(5 mg/kg/day)を 6 週間投与後したところ、体重増加が有意に抑制され、血漿 FGF21 及びに褐色脂肪組織の FGF21 mRNA 発現量は対照群に比して有意に増加した。

### 【考察】

オウレンの主要成分であるベルベリンは褐色脂肪組織における FGF21 の増加作用を有することが明らかとなった。また、ベルベリンによる抗肥満

作用には、褐色脂肪組織における FGF21 発現の増加が寄与する可能性が示唆された。

### 【感想】

この度、第 35 回和漢医薬学会学術大会に参加する機会を頂き、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、ならびに研究室の皆様にご心より感謝申し上げます。限られた時間の中で、研究内容を報告する難しさを感じましたが、その努力が形となり優秀賞を頂きましたことは、大きな自信となりました。今回の経験を糧とし、今後より一層の精進をしていきたいと思っております。

