

トピックス

脂肪細胞分化誘導阻害物質

富山県立大学生物工学研究センター

松浦 信康

はじめに

脂肪細胞は脂肪前駆細胞から未成熟脂肪細胞を経て、最終的に成熟脂肪細胞へと分化する。その間、C/EBP, PPAR, aP2, GLUT4を始めとする各種遺伝子が、ステージ特異的に厳密なる調節のもと発現し、その幾つかは消失していく¹⁾。このような脂肪細胞の分化機構の分子メカニズムが急速に解明されるとともに、高脂血症、糖尿病、高血圧などの多くの病態発症に、脂肪細胞が重要な働きを演じていることも明らかにされてきた²⁾。そのなかでも特に、脂肪細胞におけるインスリン抵抗性に起因する生体障害が目目され、その改善薬の開発が精力的に行われている。その標的因子はPPAR であり、その活性化によりインスリン抵抗性が改善されるものである。この活性化剤としてチアゾリジン誘導体が良く知られており³⁾、本化合物群は前駆脂肪細胞を成熟脂肪細胞へと分化できることも明らかにされた⁴⁻⁷⁾。またこれらの結果は、PPAR アンタゴニストは、成熟脂肪細胞への分化を阻害し、インスリン抵抗性をより増強してしまうことを予想させる。

1. PPAR アンタゴニストの 治療薬としての可能性

しかしながら近年、山内らは、RXRに結合しPPAR・RXRヘテロ

ダイマーによる転写活性を阻害し、3T3-L1細胞の脂肪細胞への分化を阻害するHX531化合物が、高脂肪食によるインスリン抵抗性とそれに伴う糖尿病発症を抑制することを明らかにした⁸⁾。その機構として、1)PPAR・RXR活性の中程度の阻害、2)それに基づくレプチン遺伝子発現抑制の解除、3)インスリン感受性ホルモンであるレプチンの分泌、が起こりインスリン抵抗性が改善されるものと考察した。この結果は、単にある標的因子の活性化、阻害をすることが重要ではなく、疾病の状態に応じて薬剤を使い分け、生体制御のバランスを正常化することが重要であることを示していると思われる。また脂肪細胞の分化誘導を正および負に制御する物質何れもが、インスリン抵抗性改善薬になり得る可能性を示している。

2. 脂肪細胞分化誘導 阻害物質

上述のとおり、PPAR・RXR活性化因子に基づく、脂肪細胞分化誘導促進活性については非常に多くの研究が行われている。そこで本稿では、脂肪細胞分化誘導阻害物質、特に天然物に絞って、いくつかの事例を紹介したい。

1) ワートマニン

ワートマニンは、カビの一種*Penicillium wortmani*の培養上清より単離された物質であり、0.1 μM程度の濃

度において3T3-L1細胞におけるインスリン刺激に基づく細胞内への脂肪粒蓄積をほぼ阻害する⁹⁾。その機構は、脂肪細胞分化に重要な役割を果たしているフォスファチジルイノシトール-3-キナーゼの阻害によることが明らかにされている。本化合物は、水溶液中における安定性などいくつかの問題点から、医薬品としての開発は行われていないものと思われるが、その特異性および標的因子の生物学的重要性から、脂肪細胞分化における機能解明のみならず、神経細胞分化、アポトーシスなど様々な研究領域において、重要不可欠な研究ツールとして用いられている¹⁰⁾。

2) ゲニステイン

ゲニステインは、マメ科植物に広く分布するフラボノイド化合物の1つであり、基本骨格としてイソフラボノイド骨格を有している。本化合物は、チロシンキナーゼ阻害剤を始め、様々な生物活性が知られているが、3T3-L1細胞におけるインスリン刺激に基づく細胞内への脂肪粒蓄積を、100 μMの濃度において阻害することが報告されている¹¹⁾。その機構の詳細は明らかにされていないが、その1つにPPARタンパク質発現阻害が示されている。近年の健康食品が多様化するなか、古くから摂取している食物中に含まれる化合物に、このような活性が見出されることは、食品を単なる栄養供給源としてではなく、治療薬の一部として活用できる可能性を示唆している。

3) セスキテルペノイド化合物

筆者らのグループにおいても、同様の目的に基づき3T3-L1細胞におけるインスリン刺激に基づく脂肪細胞分化誘導阻害物質の探索を行ってきた^{12, 13)}。その結果、中南米に自生するキク科植物*Calea urticifolia*抽出液より、活性物

質として10員環を有する新規セスキテルペノイド化合物群を発見した(論文投稿中)。これら化合物は、1~5 μMの濃度において細胞内への脂肪粒蓄積を完全に阻害した。しかし有効濃度域での細胞増殖、および他の組織への分化能を有する細胞の分化には影響を及ぼさないことを明らかにした。これらの結果、本化合物群は、脂肪細胞分化誘導特異的因子を標的にしていることが示唆された。現在、さらに作用機構の解析を進めている。

おわりに

現在の医学および生物学研究スタイルは、ゲノム解析、タンパク質構造そしてプロテオーム解析などの大規模生命科学情報集積・解析研究である。しかしその究極的目標の1つは、新規医薬品の開発であることは間違いない。この研究strategyのすばらしさは疑う余地のないところであるが、本稿のような研究は、ワートマニクラスまで研究が行われないと、なかなか日を見ることのないと感じているのは私だけであろうか。

細胞機能制御物質を発見することにより、医薬品もしくはそのリード化合物を得る。もし臨床応用が不可能であることが明らかになったとしても、その作用機構を解析する上において、新しい細胞機能調節機構を知ることができ、その後は生化学的解析ツールとし

て用いることができる。このような研究が、現在の生物学研究と完全融合し、近い将来新しい研究分野が現れることを期待したい。

文 献

- 1) MacDougald OA, Lane MD : Transcriptional regulation of gene expression during adipocyte differentiation. *Ann Rev Biochem* 1995, 64 : 345 373.
- 2) DeFronzo RA, Ferrannini E : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991, 14 : 173 194.
- 3) Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, et al. : An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma(PPAR gamma). *J Biol Chem* 1995, 270 : 12953 12956.
- 4) Hiragun A, Sato M, Mitsui H : Preadipocyte differentiation *in vitro* : Identification of a highly active adipogenic agent. *J Cell Physiol* 1988, 134 : 124 130.
- 5) Sandouk T, Reda D, Hofmann C : Antidiabetic agent pioglitazone enhances adipocyte differentiation of 3T3-F442A cells. *Am J Physiol* 1993, 264 : C1600 1608.
- 6) Sparks RL, Strauss EE, Zygmunt AI et al. : Antidiabetic AD4743 enhances adipocyte differentiation of 3T3 T mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol* 1991, 146 : 101 109.
- 7) Kletzien RF, Foellmi LA, Harris PK, et al. : Adipocyte fatty acid-binding protein : Regulation of gene expression *in vivo* and *in vitro* by an insulin-sensitizing agent. *Mol Pharmacol* 1992, 42 : 558 562.
- 8) Yamauchi T, Waki H, Kamon J, et al. : Inhibition of RXR and PPARgamma ameliorates diet-induced obesity and type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2001, 108 : 1001 1013.
- 9) Tomiyama K, Nakata H, Sasa H, et al. : Wortmannin, a specific phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, inhibits adipocytic differentiation of 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Comm* 1995, 212 : 263 269.
- 10) Yao R, Cooper GM : Requirement for phosphatidylinositol-3 kinase in the prevention of apoptosis by nerve growth factor. *Science* 1995, 267 : 2003 2006.
- 11) Harmon AW, Harp JB : Differential effects of flavonoids on 3T3-L1 adipogenesis and lipolysis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001, 280 : 807 813.
- 12) 松浦信康, 長谷川斉子, 佐々木千博ほか : キク科植物Calea urticifolia由来新規脂肪前駆細胞分化誘導阻害活性物質, 第22回日本肥満学会抄録集 2001, 7 : 132.
- 13) 松浦信康, 生方 信, 山田昌司ほか : キク科植物Calea urticifolia成分による3T3-L1細胞分化誘導阻害機構の解析, 第23回日本肥満学会抄録集 2002, 8 : 158.