

学術交流・研究推進プロジェクト 成果報告書

研究代表者 所属 衛生化学研究室
職・氏名 准教授・佐久間 覚

研究テーマ：

天然イソチオシアネート化合物 Erysolin の抗肥満効果と作用メカニズムの解明

研究期間：

2023 年 4 月 1 日 ～ 2025 年 3 月 31 日

研究担当者：

<本学>

研究代表者 佐久間 覚（大阪医科薬科大学・薬学部・准教授）
研究分担者 奥平桂一郎（大阪医科薬科大学・薬学部・教授）
研究分担者 藤嶽美穂代（大阪医科薬科大学・薬学部・講師）
研究分担者 小池 敦資（大阪医科薬科大学・薬学部・講師）

研究目的：

日本における肥満者（BMI が 25 以上）の割合（2023 年 国民健康・栄養調査による）は、男性が約 31%、女性が約 21%であり、ここ 10 年間で、男性の肥満率は顕著に増加している。肥満の増加は、特に食の欧米化や運動不足、心理・社会的ストレスが原因とされている。第一に日々の生活習慣を見直すことが肥満改善に有効であるが、高度肥満や肥満により惹起する生活習慣病の予防薬あるいは治療薬創製のために、肥満の成立ちや分子機構を解明し、機能性食品成分の肥満予防あるいは治療効果についての基盤的研究を遂行する必要がある。

天然イソチオシアネート化合物の中で Sulforaphane (SUL)は、抗がん作用、抗酸化作用、肝機能改善作用、抗肥満作用などの多くの薬理活性を有することが報告されている。一方、SUL とともにアブラナ科植物に含有する類縁体である Erysolin (ERY)については抗がん活性の報告があるのみで薬理活性はほとんど未解明である。そこで本研究では、in vivo 実験系により、食餌性内臓脂肪蓄積及び脂肪肝に対する ERY の改善効果の有無を明確にし、さらに SUL を比較対象としてその有効性を検証した。さらに、in-vitro 実験系を用いて、ERY による食餌性内臓脂肪蓄積抑制作用の分子メカニズムを追究した。

研究内容および研究成果：

4 週齢の雄の c57BL/6J マウスを通常食摂取で 1 週間馴化させた後、無作為に 4 群に分け、8～12 週間飼育した〔通常食を摂取させた群：ND、高脂肪食（60 kcal%脂肪含有）を摂取させた群：HFD、高脂肪食を摂取させ SUL 10 mg/kg/day を経口投与した群：HFD + SUL、高脂肪食を摂取させ ERY 10 mg/kg/day を経口投与した群：HFD + ERY〕。SUL 及び ERY は、高脂肪食とともに 1 週間に 4 回摂取させた。HFD による体重増加に対して、SUL 投与群では減少傾向を、ERY

投与群では有意に減少させた。また、HFD 群で生じた空腹時血糖値の上昇ならびにインスリン抵抗性発現は、SUL、ERY 投与群でともに改善された。さらに、HFD 群で観察された肝臓の脂肪蓄積（視覚的観察及び H&E 染色画像）ならびに重量増加に対して、SUL は改善傾向を、ERY は有意な改善を示した。

次に ERY による内臓脂肪蓄積抑制のメカニズムについて、3T3-L1 前駆脂肪細胞を用いた in-vitro の系で検討した。未分化から白色脂肪細胞分化への影響を観察する際には、3T3-L1 前駆脂肪細胞を Isobutyl-methylxanthine、Dexamethasone 及び Insulin (Ins) を含む培地 (DM) で 2 日間、Ins を含む培地で 2 日間、さらに培地のみで 2 日間培養した。ERY は初期段階から継続的に添加した。次に、白色脂肪細胞からベージュ脂肪細胞分化への影響を観察する際には、3T3-L1 前駆脂肪細胞に DM とともに Triiodothyronine (T_3) を添加し 2 日間、Ins、Rosiglitazone 及び T_3 を含む培地で 6 日間培養し、白色脂肪細胞へとほぼ完全に分化させた。以後、ERY を添加し、6 日間反応させた。ERY は SUL より強力に白色脂肪細胞への分化を抑制し、PPAR γ 及び C/EBP α mRNA 及びタンパク質発現量を減少させた。さらに、ERY は SUL に比べて強力にベージュ化関連遺伝子である PRDM16、UCP-1 ならびに PGC-1 α の mRNA 発現量を増加した。これらのことから、ERY による内臓脂肪蓄積抑制効果には、PPAR γ 及び C/EBP α の mRNA 発現量の減少を介した白色脂肪細胞への分化抑制と、PRDM16、UCP-1 ならびに PGC-1 α の mRNA 発現量の増加を介した白色脂肪のベージュ化促進の両作用が関与していることが示唆された。

今後、ERY による脂肪肝抑制機序について検討していく予定である。

以上本研究により、ERY は異所性脂肪蓄積に対して予防的あるいは治療的に機能する可能性が示され、肥満の予防あるいは治療薬創製の一助になると期待された。

成果発表：

<原著論文>

・ Kusumoto K, Habuchi K, Sakuma S, Okuhira K. L-Theanine protects against methylglyoxal-induced oxidative stress and tight junction disruption in human cerebral microvascular endothelial cells. Food Nutri Sci, 12, 1218, 2024.

<学会発表>

・服部 菜々美、横井 佑軌、武田 治樹、羽瀧 康容、楠本 嵩志、佐久間 覚、奥平 桂一郎 天然イソチオシアネート化合物 Erysolin による抗肥満効果の検討 第 73 回日本薬学会関西支部総会・大会、2023 年 10 月 14 日

・井上 麻里萌、羽瀧 康容、楠本 嵩志、大佐古 沙南、佐久間 覚、奥平 桂一郎 脂肪細胞分化に及ぼす活性窒素種の役割 日本薬学会 第 145 年会、2025 年 3 月 27 日