

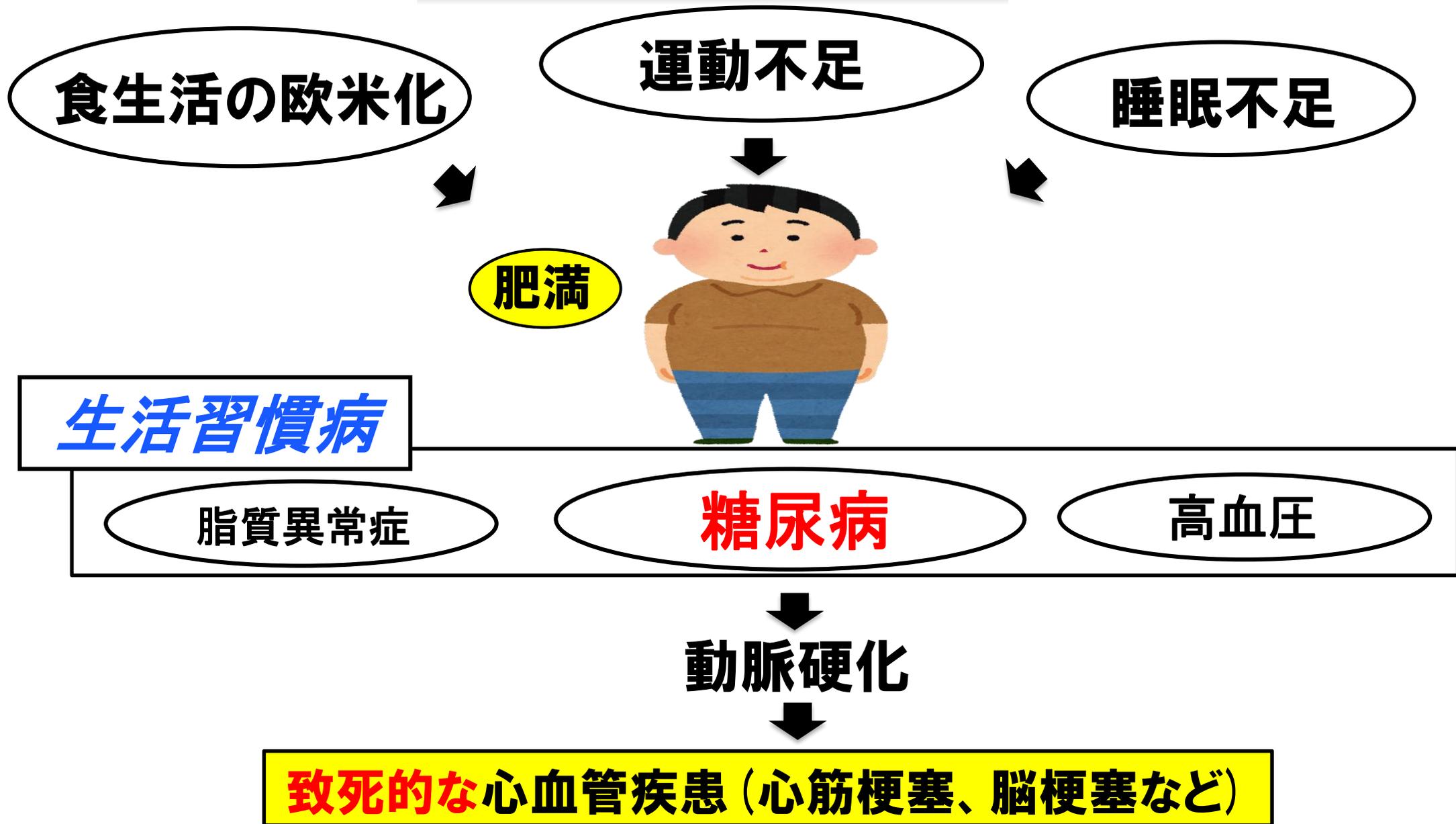
フラバノンによる脂肪酸燃焼を 介した肥満抑制作用

日本大学 薬学部 薬学科

専任講師 野伏 康仁

2024年1月25日

肥満による影響



肥満は医療費の増大にも繋がる ➡ 効果的な治療戦略

脂肪細胞の種類

White adipose tissue (WAT)

白色脂肪細胞

ベージュ脂肪細胞

Brown adipose tissue (BAT)

褐色脂肪細胞

存在部位 皮下、内臓周囲に存在

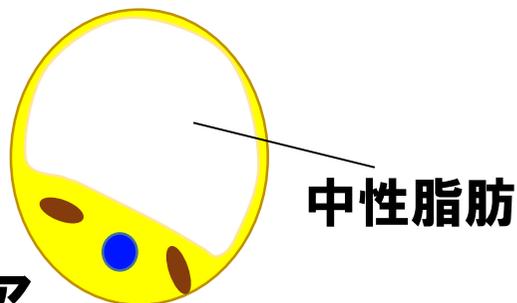
皮下に存在

肩甲骨周囲に存在

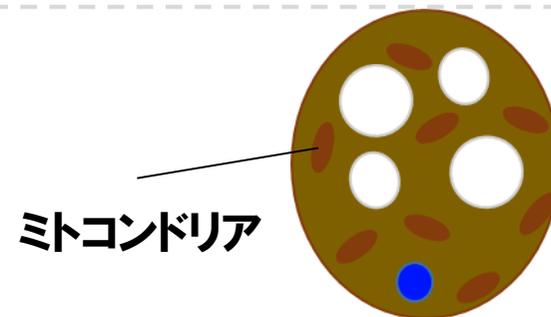
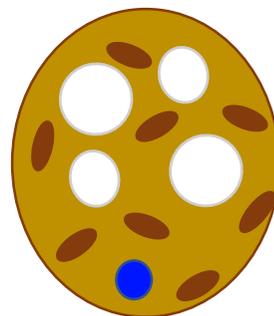
生理的役割 脂肪を蓄える

脂肪を燃やす

形態学的特徴



余剰のエネルギーが蓄えられる

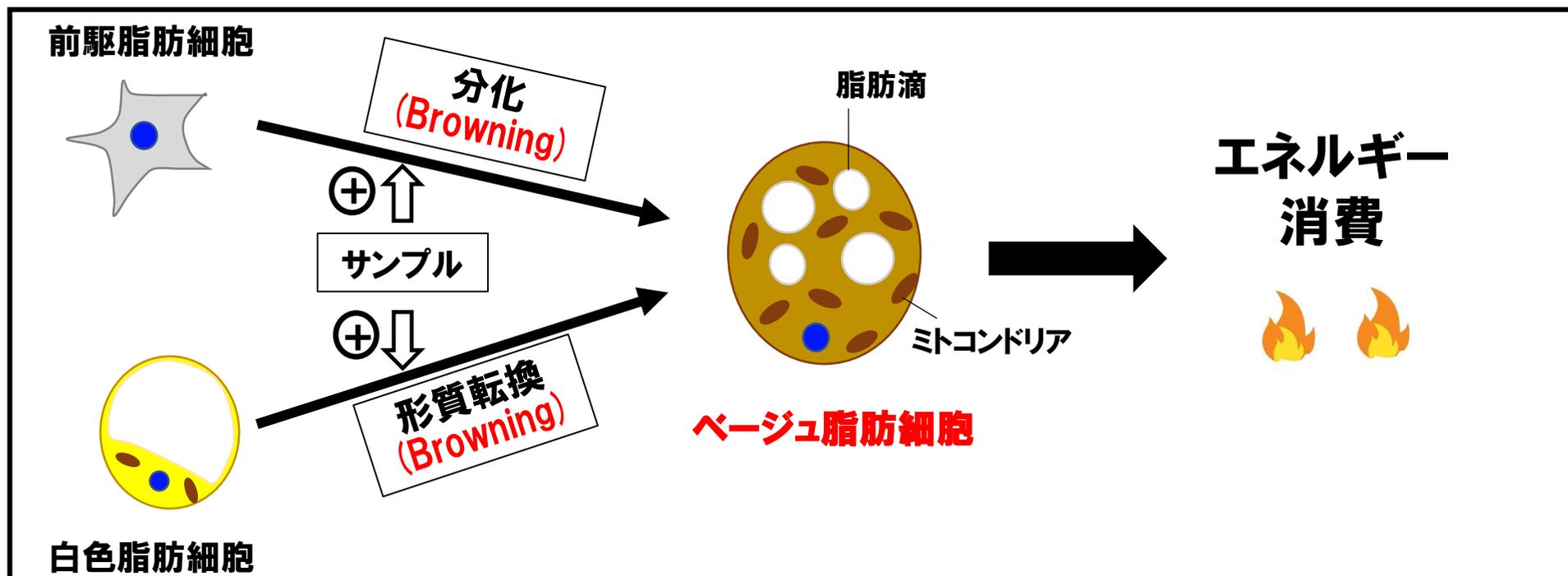


エネルギーを燃やす場所

- ミトコンドリア
- 核

ベージュ脂肪細胞は、**白色脂肪組織内に可逆的に誘導される (誘導型)**

ベージュ脂肪細胞分化 (Beige化)



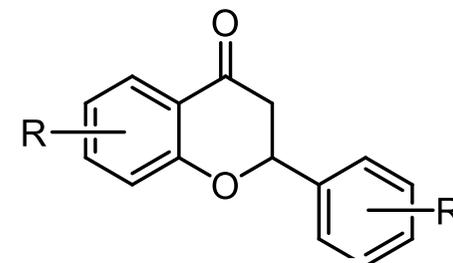
肥満の解消に向け、ベージュ脂肪細胞に特異的に誘導する成分探索が活発に行われている



ベージュ脂肪細胞への分化能及び形質転換能を促進させる
効果が高い化合物、食品、成分などが望まれている。

フラバノン

- フラバノン化合物は、**特にみかんやグレープフルーツなどの柑橘類（果物）**、野菜、漢方薬の中に含まれている植物の2次代謝産物である。



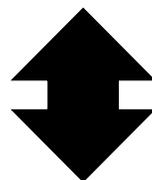
フラバノン骨格

- 植物に含有されるフラボノイドの一種であり、
現在、およそ**450種以上の化合物**が天然中に幅広く存在している。
- これまでの研究より、フラバノン化合物には抗酸化作用、抗炎症作用、
抗菌作用、抗がん作用、抗ウイルス作用などの生理作用が報告されている。

フラバノンによる脂肪細胞分化への影響

- ・キク科植物やコメに含まれる**サクラネチン** (フラバノン) に、脂肪組織を構成する脂肪細胞の形成 (脂肪細胞分化) を**促進する作用**が報告された

(Saito et al., 2008)



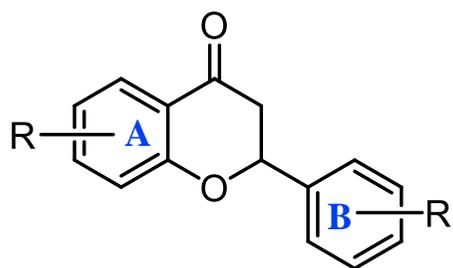
- ・柑橘類に含まれる**ナリンゲニン** (フラバノン) に、**脂肪細胞分化を抑制する作用**が報告された

(Dayarathne et al., 2021)

フラバノンによる脂肪細胞分化に対する作用には、まだ不明確な点が多い

フラバノン骨格誘導体

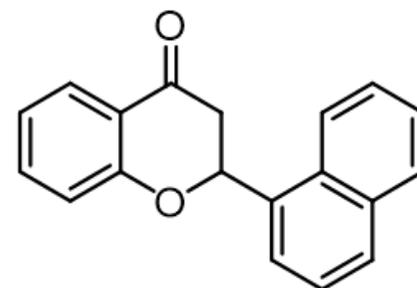
我々は、フッ化物イオン触媒を用いた
フラバノンの効率的な化学的合成法を確立した (Miura et al., *Tetrahedron Lett.* 2021)



フラバノン骨格

A環とB環に

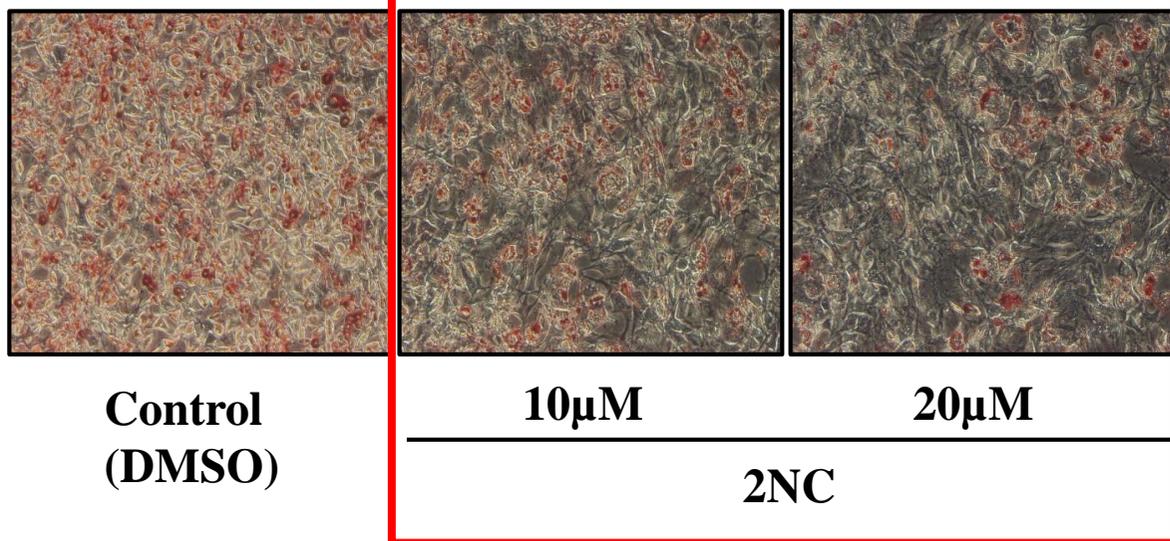
様々な置換基を導入



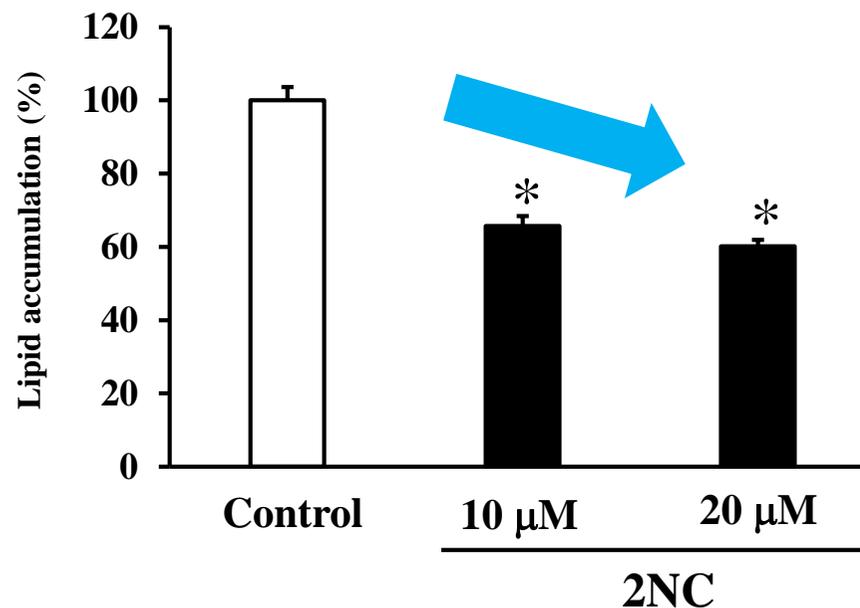
非天然型フラバノン (2NC)

2NCは脂肪細胞分化に伴う脂肪の蓄積を減少させた

オイルレッドO染色(脂質の染色)

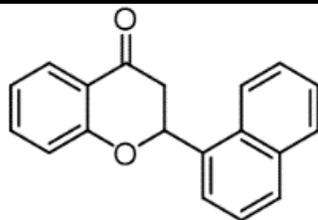


中性脂肪の含量



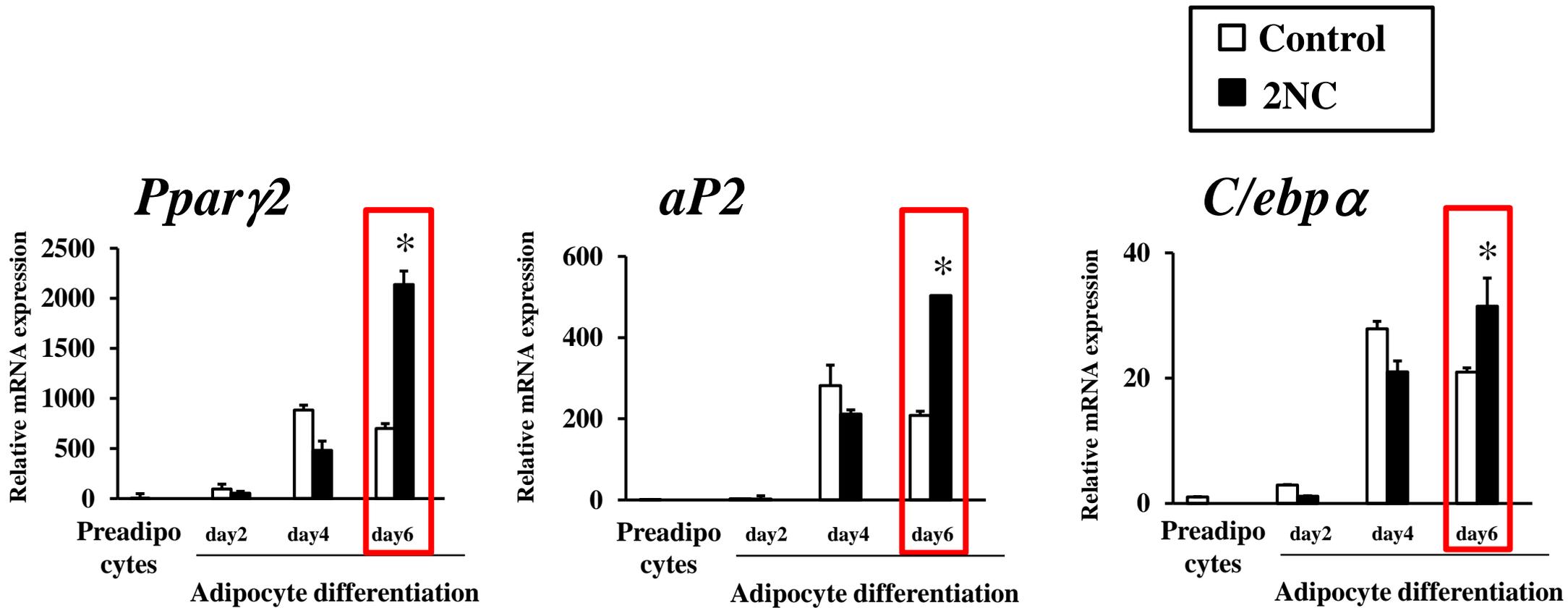
前駆脂肪細胞

脂肪細胞への分化を抑制



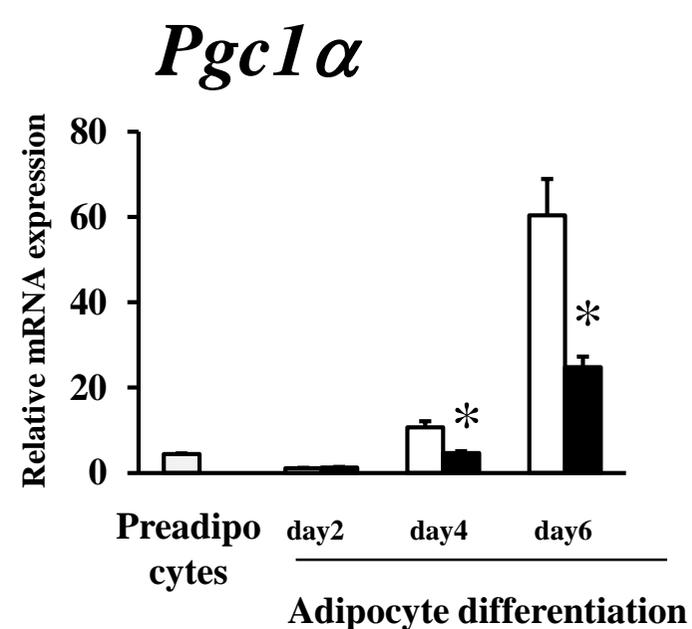
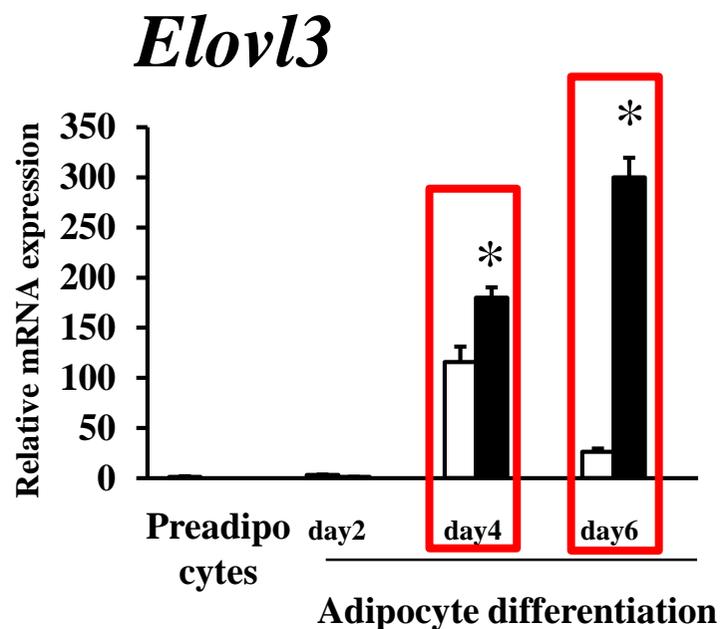
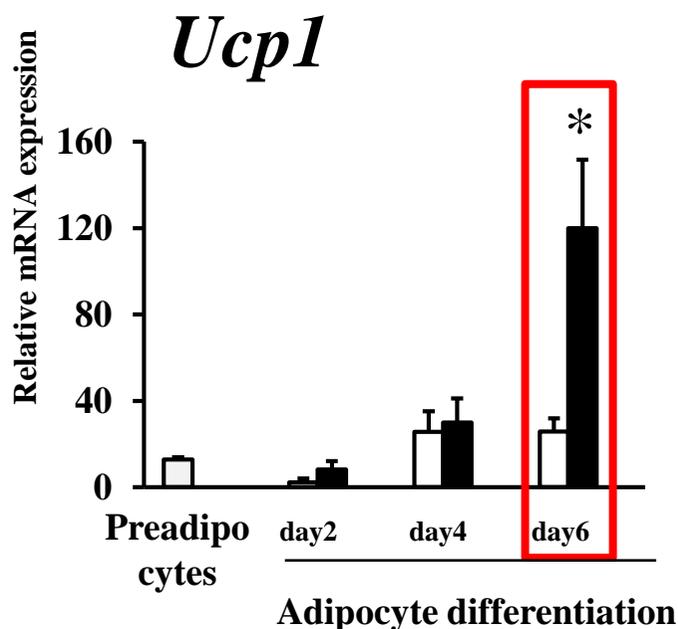
白色脂肪細胞

2NCは脂肪細胞分化マーカーの発現量を増加させた



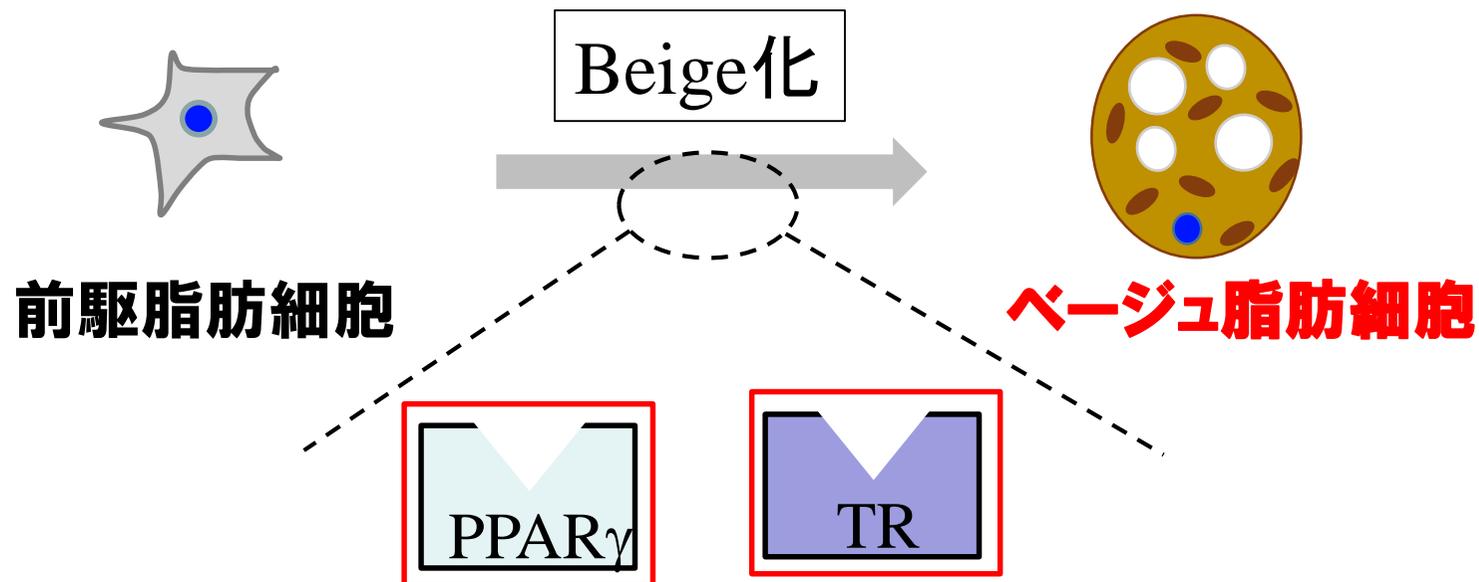
2NCは脂肪細胞分化を抑制してはいない

2NCはBeige化マーカーの発現量を増加させた (分化)



前駆脂肪細胞からベージュ脂肪細胞への分化が促進された

前駆脂肪細胞からベージュ脂肪細胞への分化に関わる因子



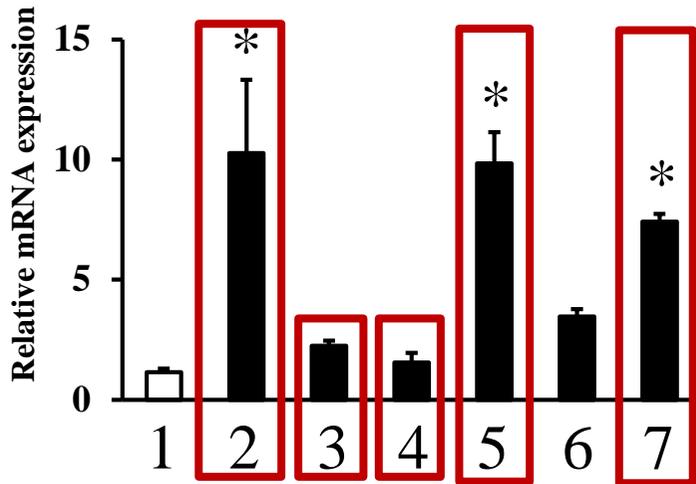
PPAR γ : ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体

TR : 甲状腺刺激ホルモン受容体

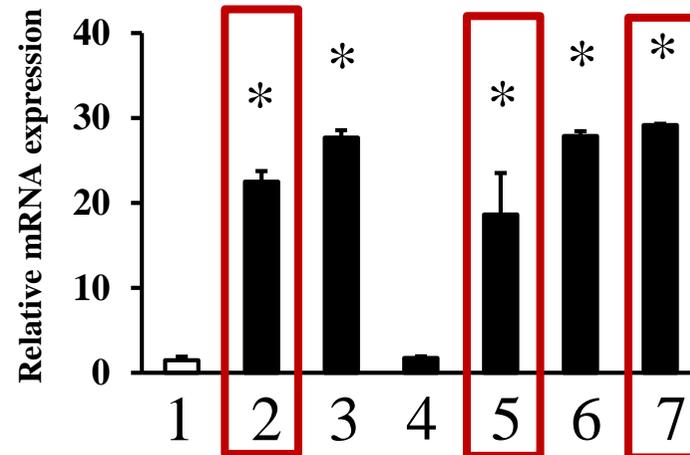
2NCは受容体のリガンド？

前駆脂肪細胞からベージュ脂肪細胞への分化に関わる因子

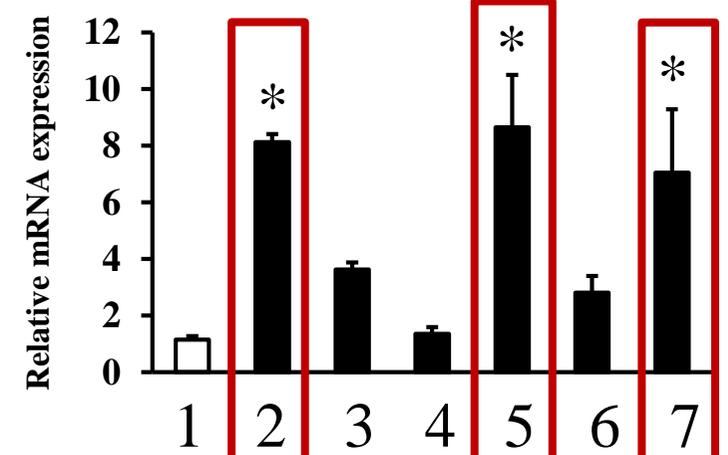
Ucp1



Elovl3

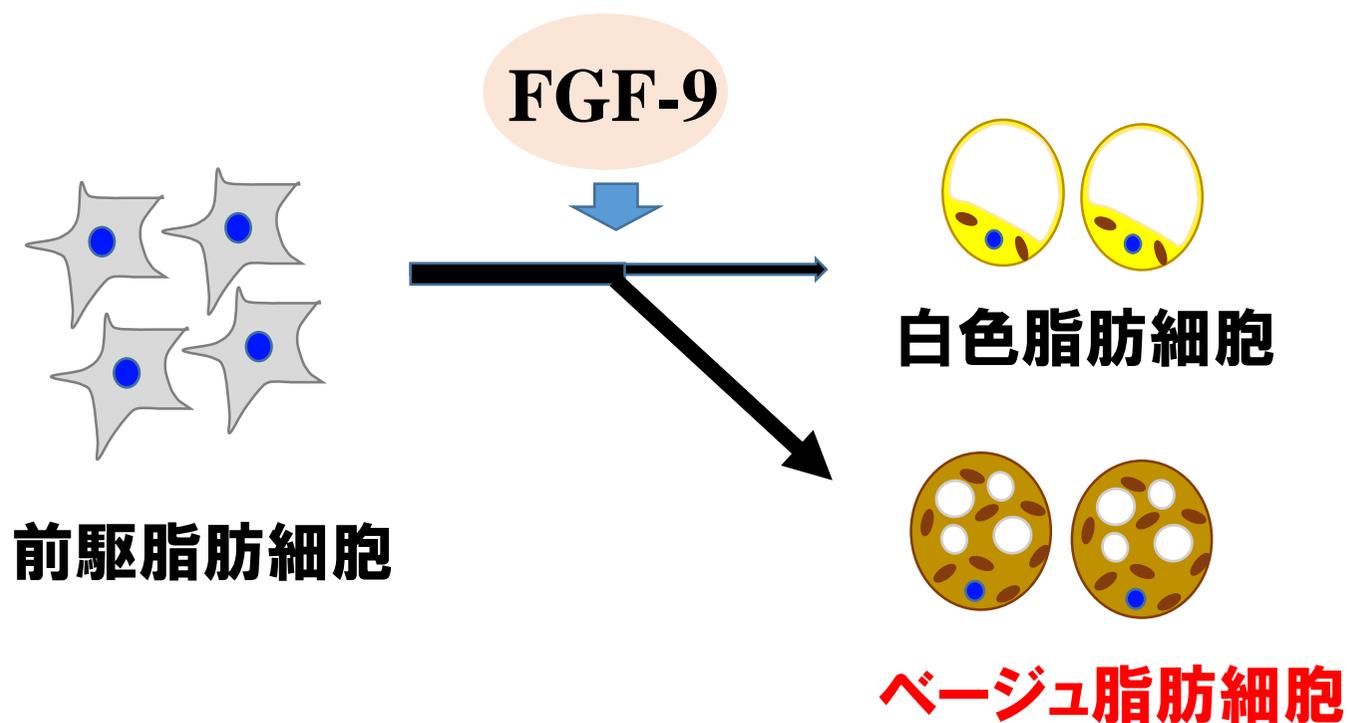
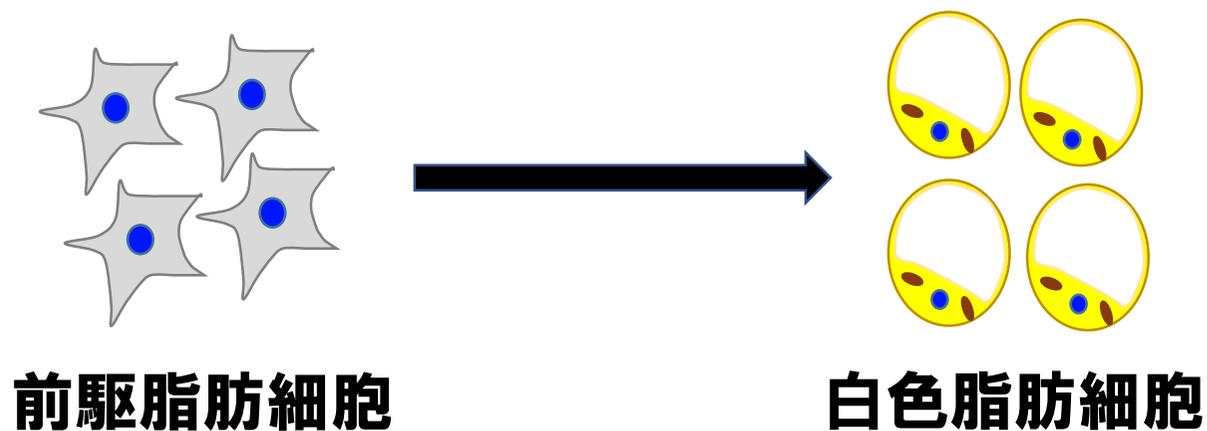


Fgf-9

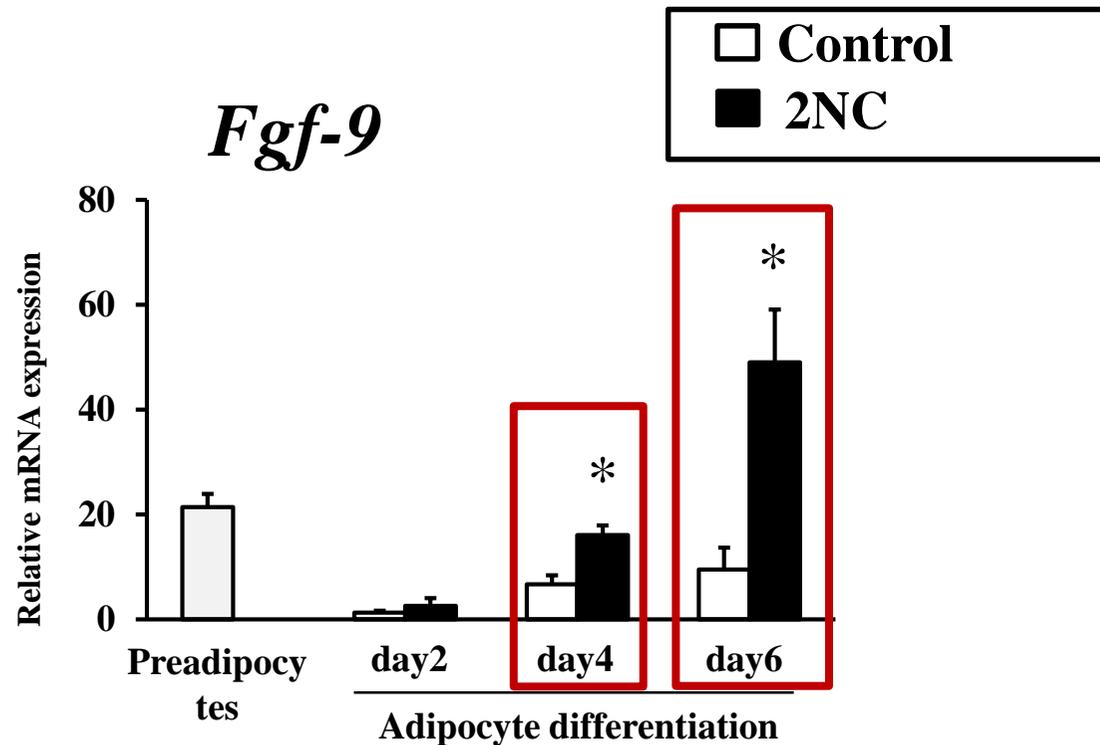


	1	2	3	4	5	6	7
2NC	-	○	-	-	○	-	○
PiO (PPAR γ ligand)	-	-	○	-	-	○	○
T3 (TR ligand)	-	-	-	○	○	○	-

ベージュ細胞化を促進するサイトカインFGF-9

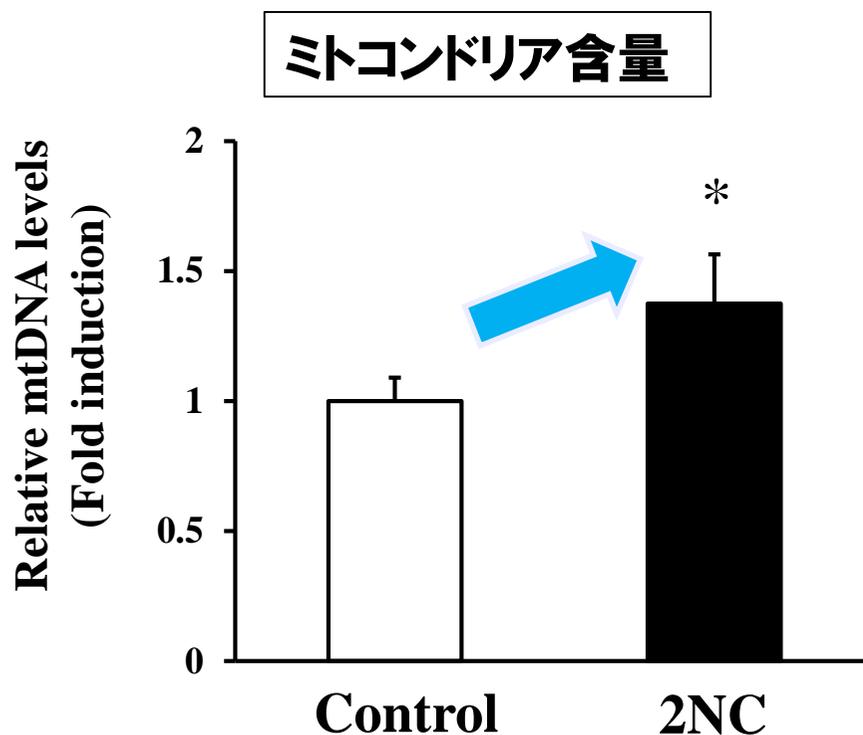


2NCはFGF-9発現量を増加させた



ベージュ化誘導作用へのFGF-9の関与が認められた

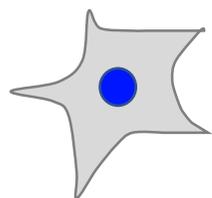
2NCはミトコンドリア含量を増加させた



ミトコンドリア量の増加によるベージュ化促進作用が認められた

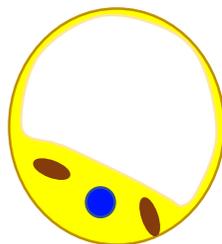
白色脂肪細胞からのBeige化 (形質転換)

前駆脂肪細胞



分化

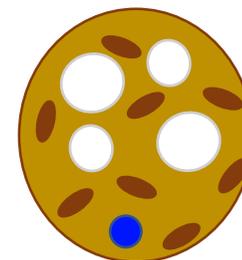
白色脂肪細胞



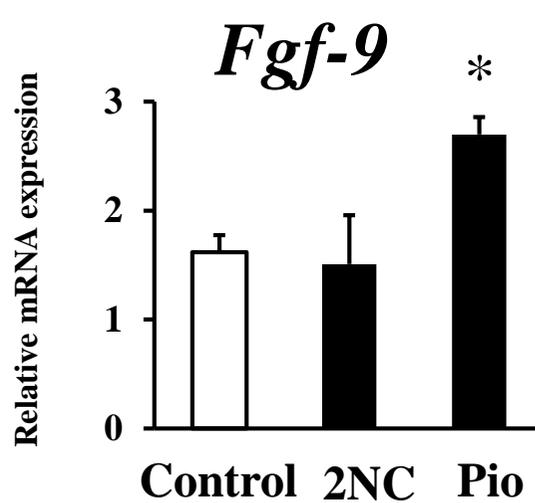
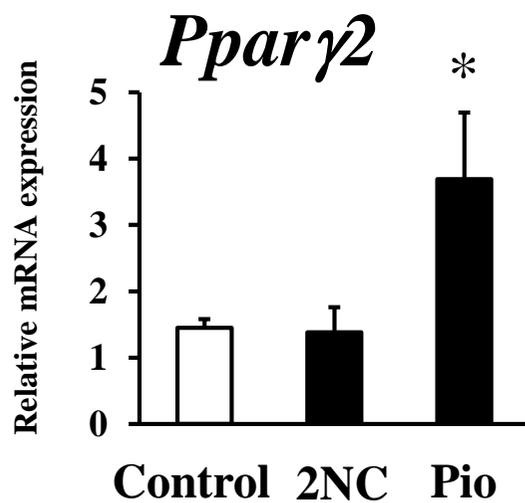
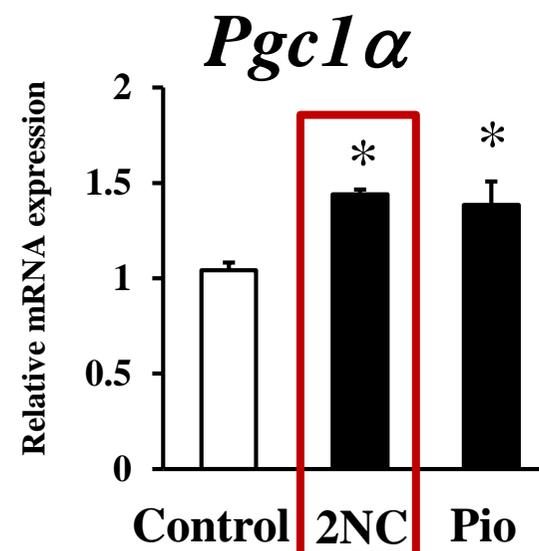
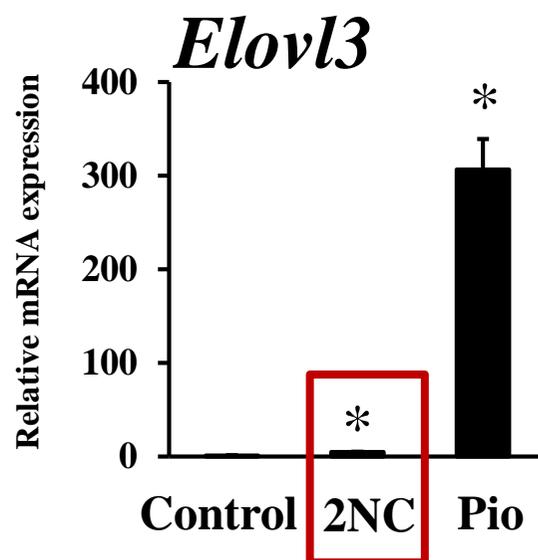
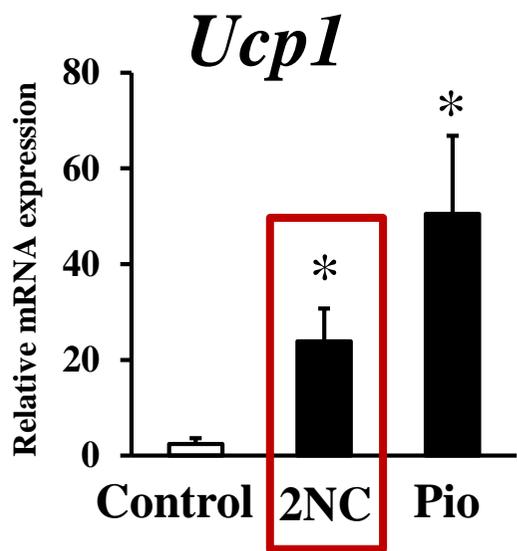
Beige化

2NC or Pio

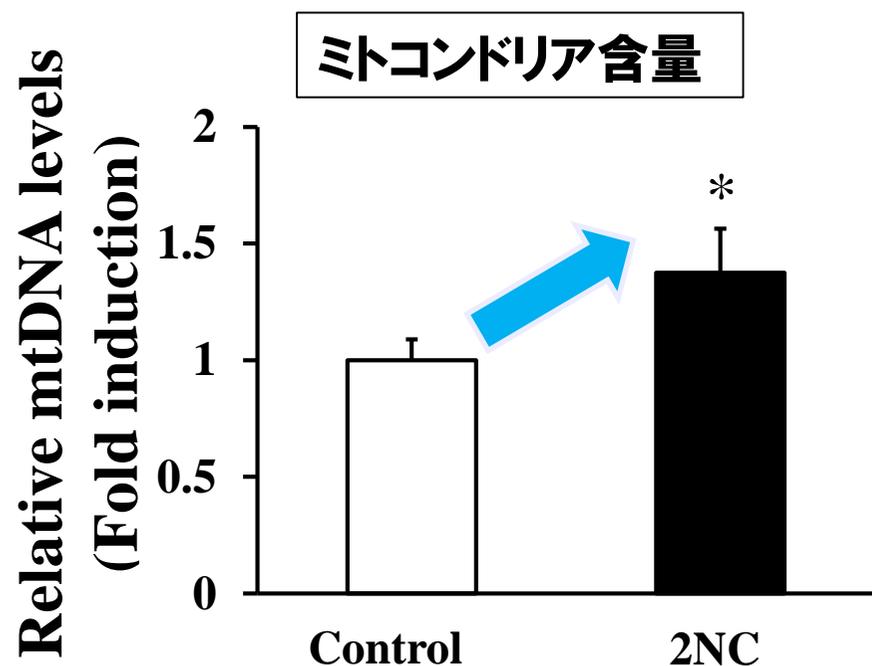
ベージュ脂肪細胞



2NCはBeige化マーカーの発現量を増加させた



2NCはミトコンドリア含量を増加させた



白色脂肪細胞からベージュ脂肪細胞への形質転換能が示された

マウスを用いた *In vivo* 実験



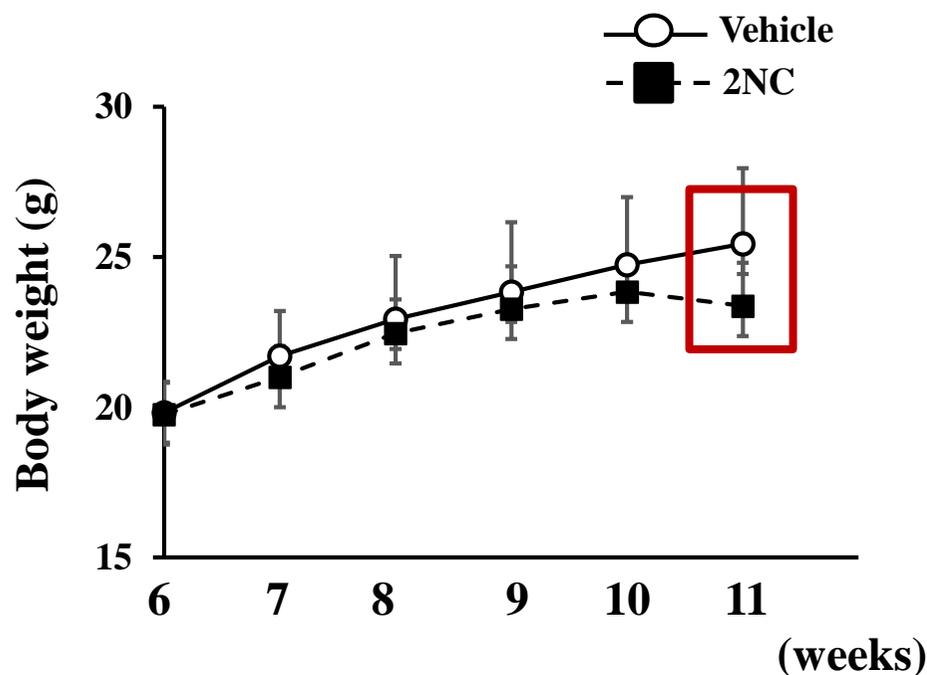
野生型マウス
C57BL/6J雄マウス

Vehicle
2NC 10mg/kg

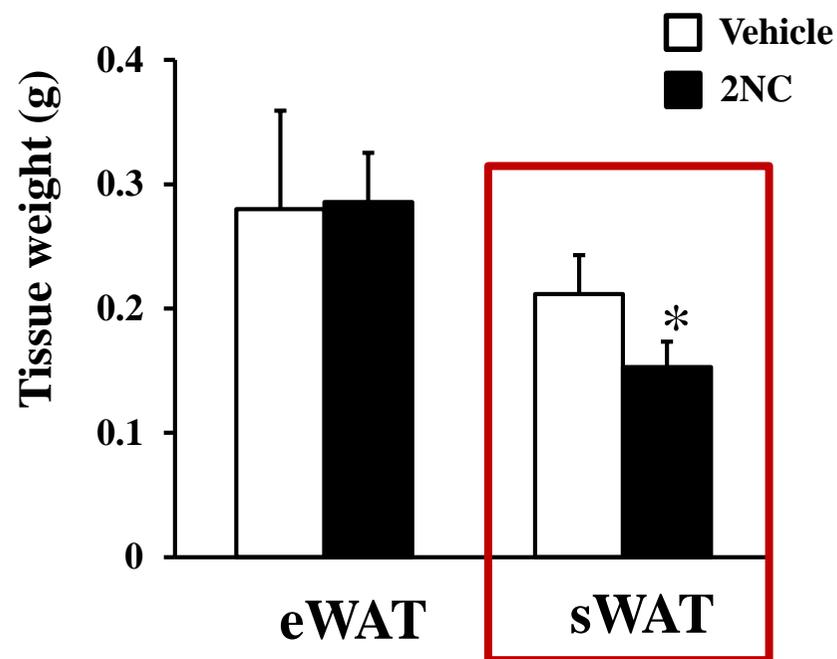
6週間経口投与 (2日毎)

マウスの皮下脂肪組織 (sWAT) の組織重量が有意に減少した

2NC投与後のマウス体重変動



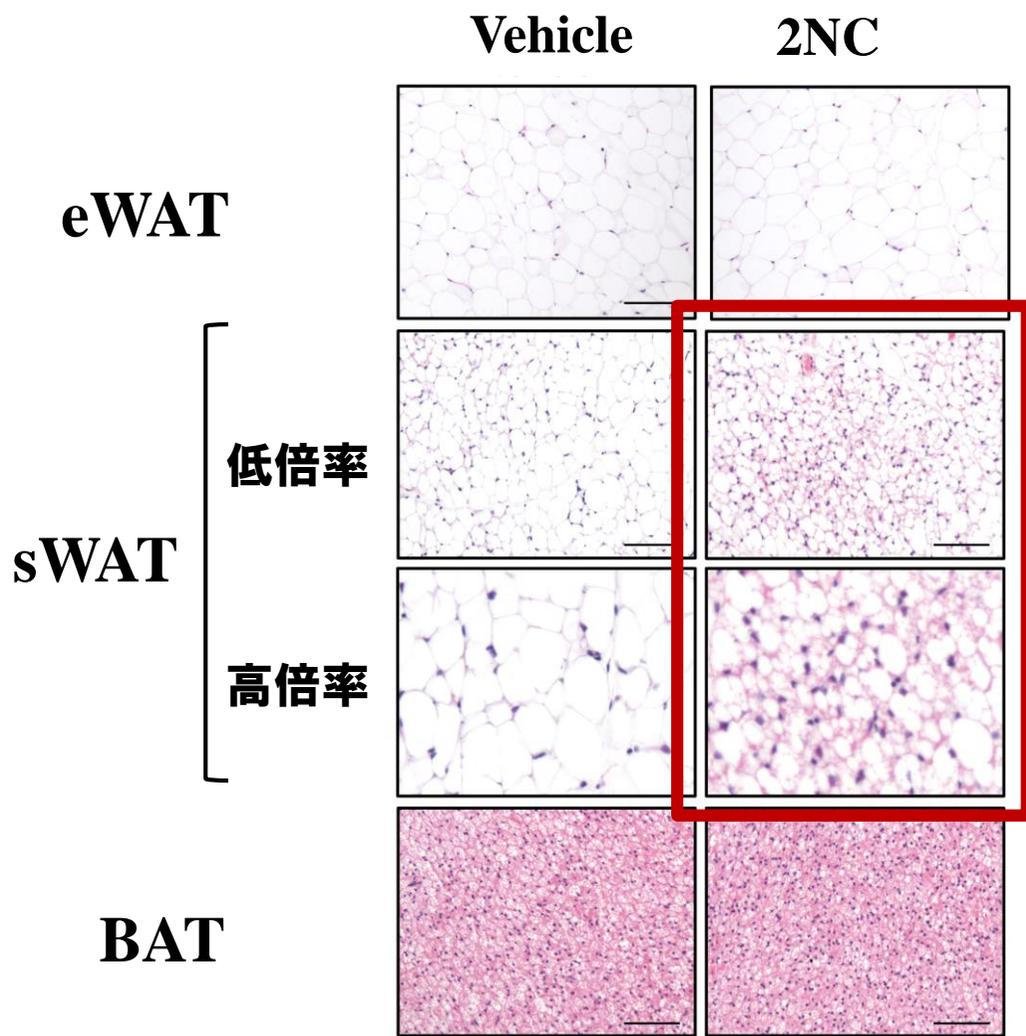
マウス組織重量



体重増加の抑制傾向が見られた

皮下脂肪組織重量 (sWAT) において有意な減少が認められた

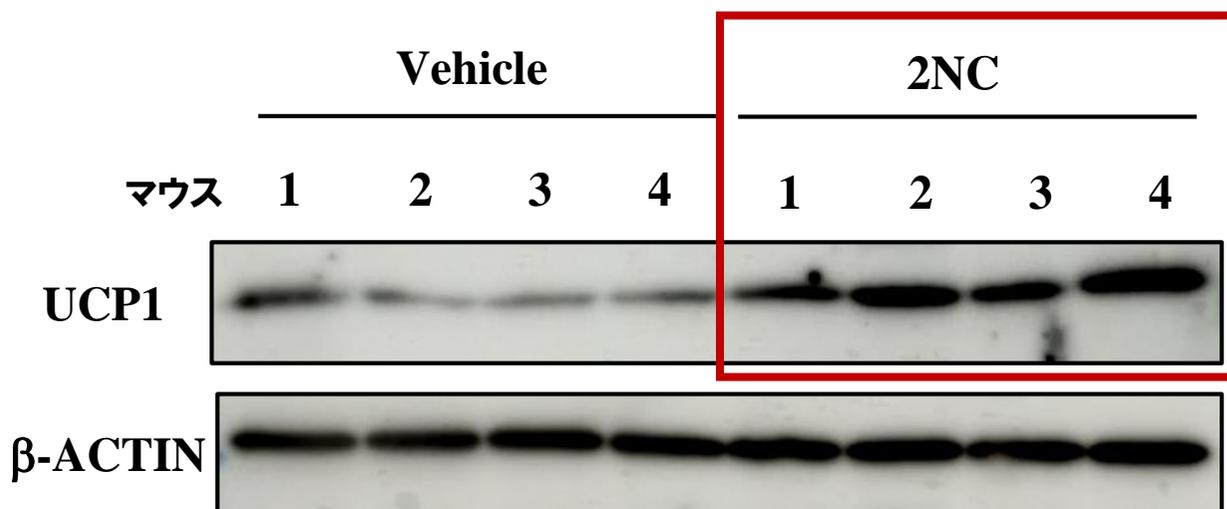
sWATにおいて多房性の脂肪細胞が多く観察された



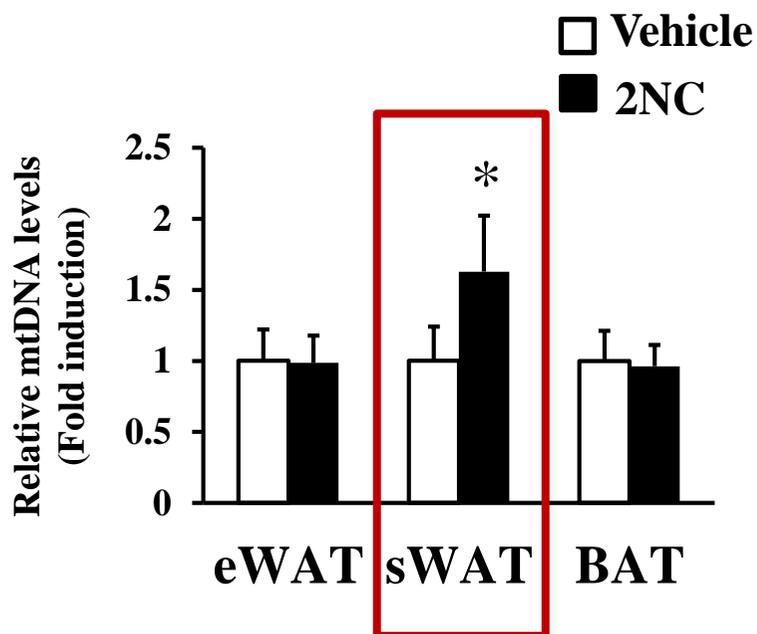
脂肪組織の病理切片

UCP1タンパク質量及びミトコンドリア含量が有意に増加した

UCP1タンパク質量



ミトコンドリア含量

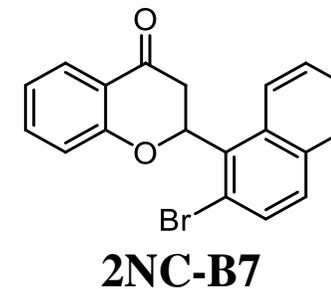
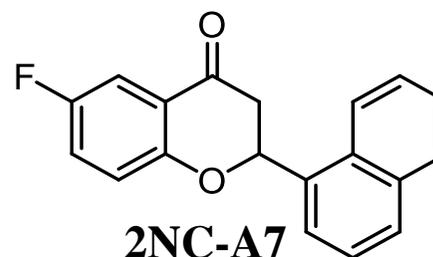
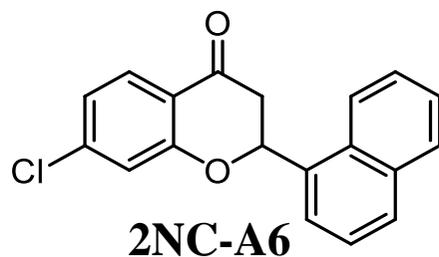
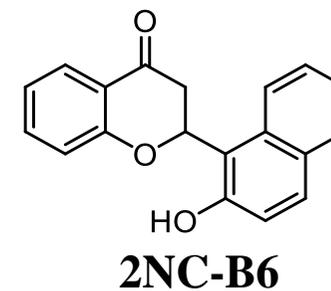
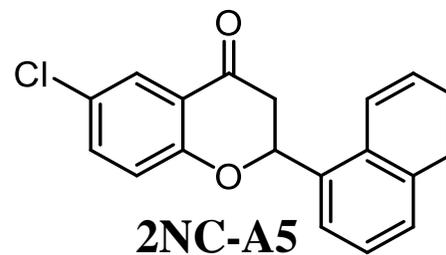
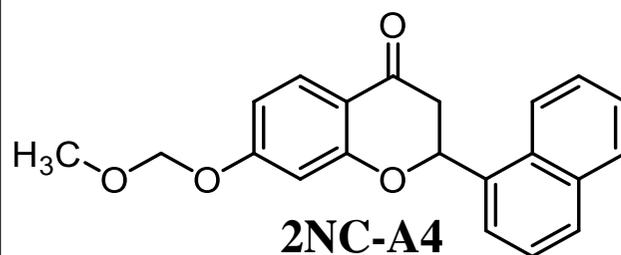
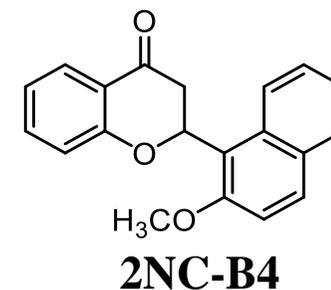
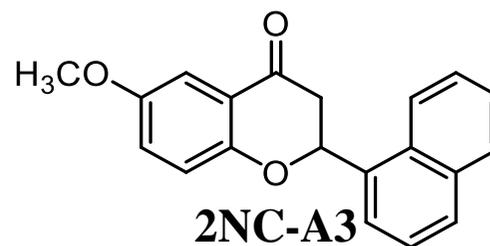
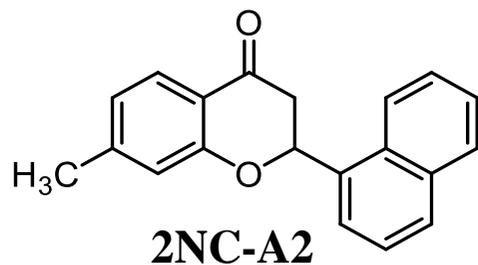
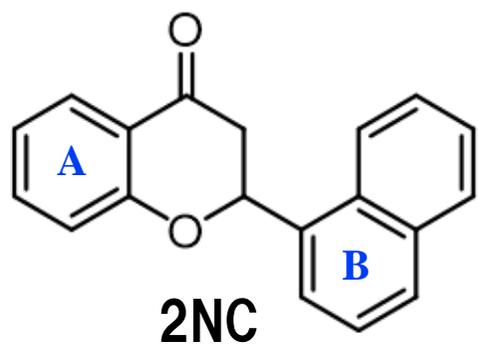


マウス皮下脂肪組織のベージュ化が促進していることが認められた

2NC誘導體

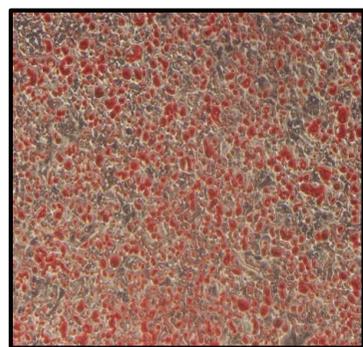
A環

B環



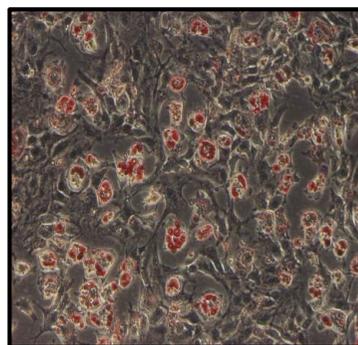
2NC誘導体は脂肪細胞分化に伴う脂質の蓄積を減少させた

オイルレッドO染色(脂質の染色)

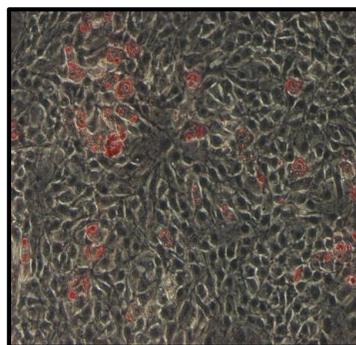


Con

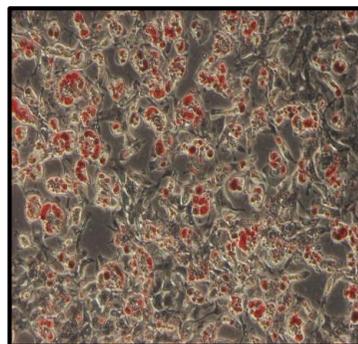
A環



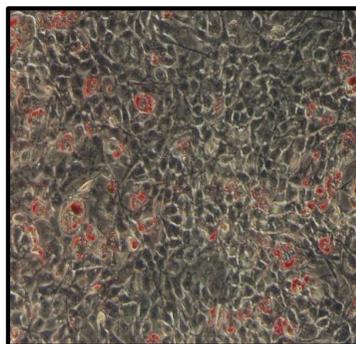
2NC-A2



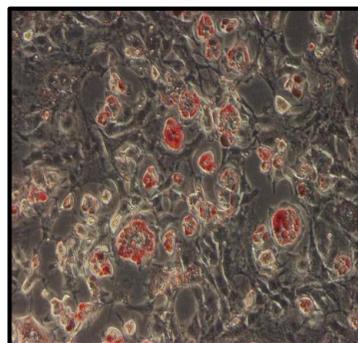
2NC-A5



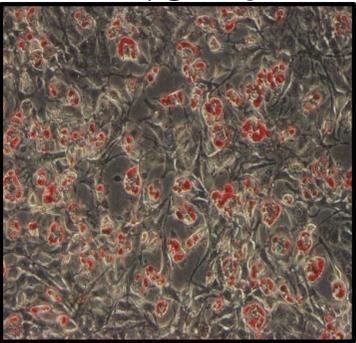
2NC-A3



2NC-A6

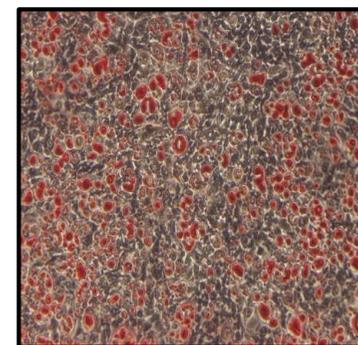


2NC-A4

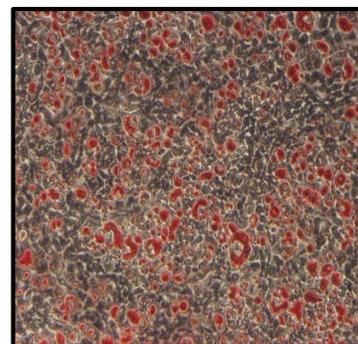


2NC-A7

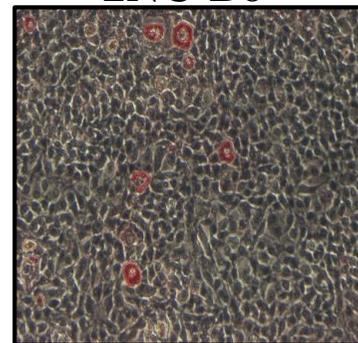
B環



2NC-B4

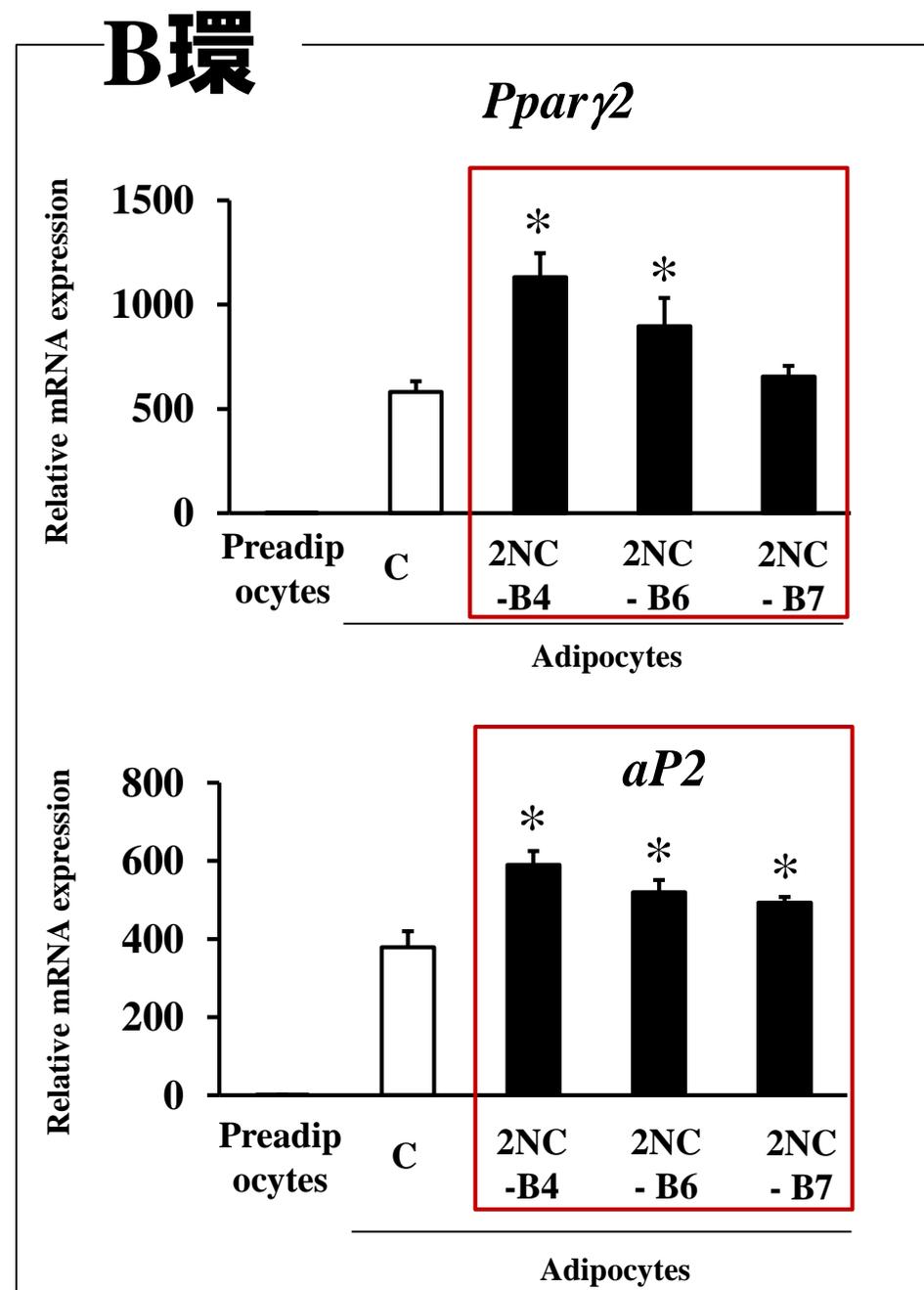
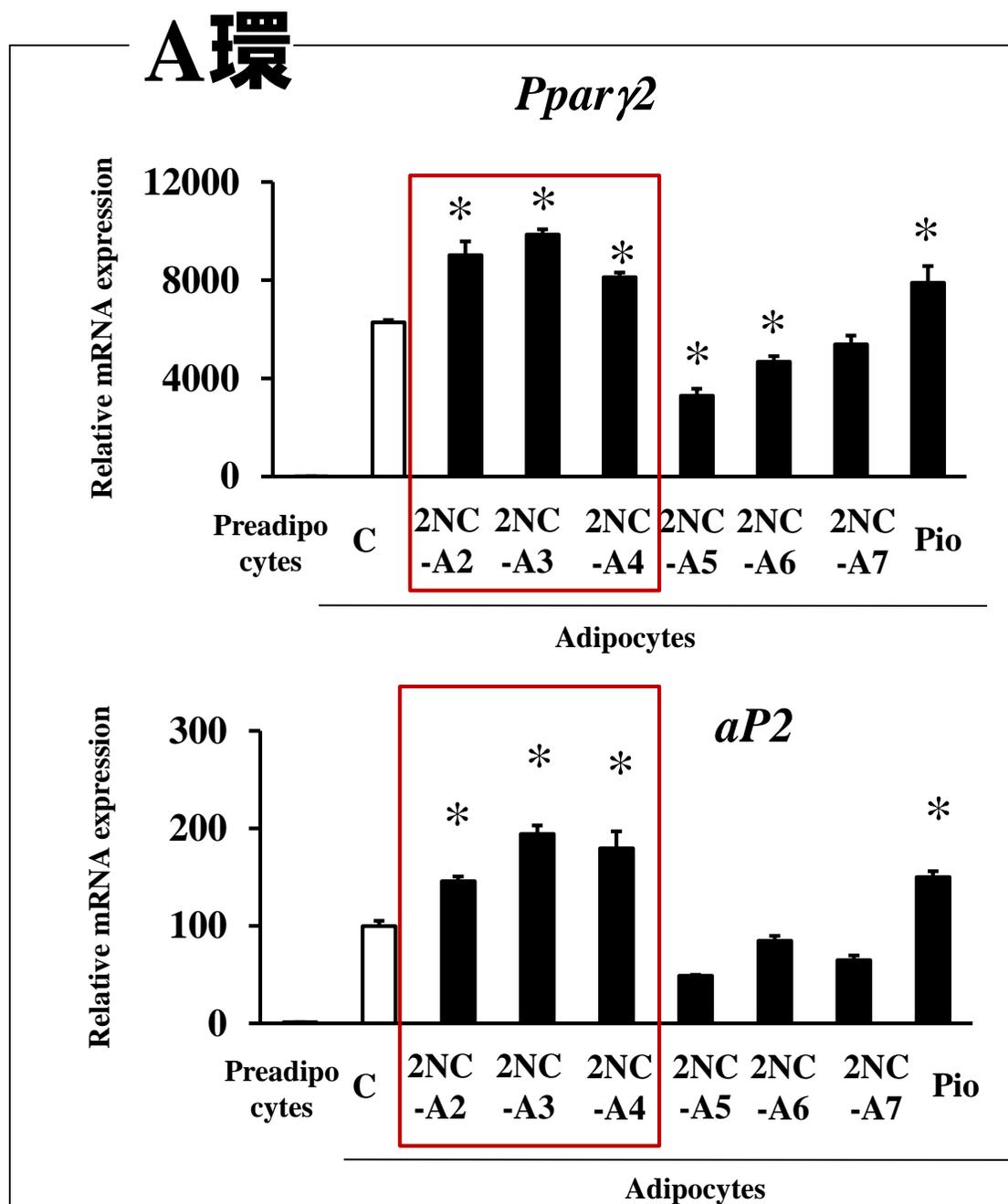


2NC-B6



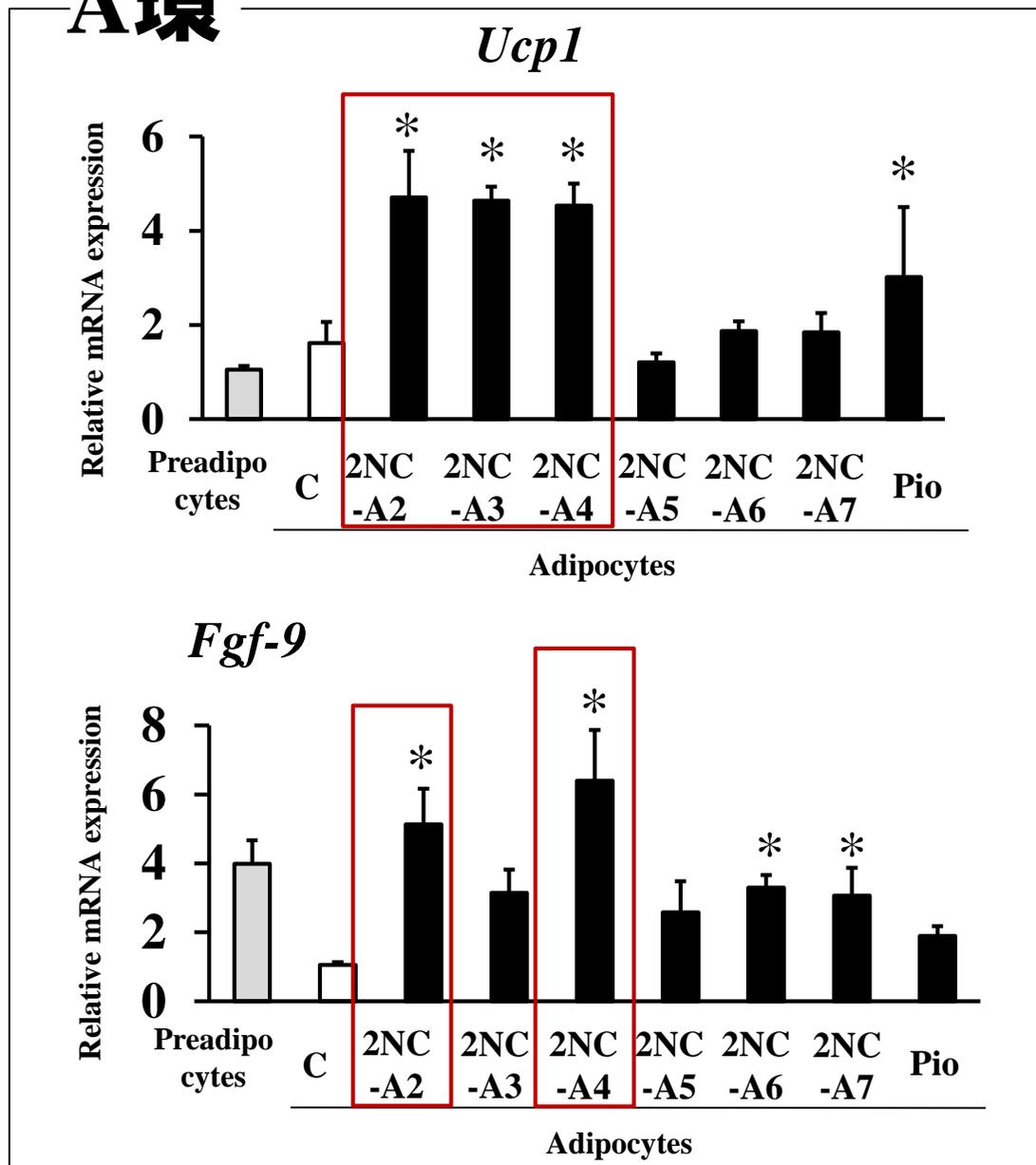
2NC-B7

2NC誘導体は脂肪細胞分化マーカーの発現量を増加させた(分化)

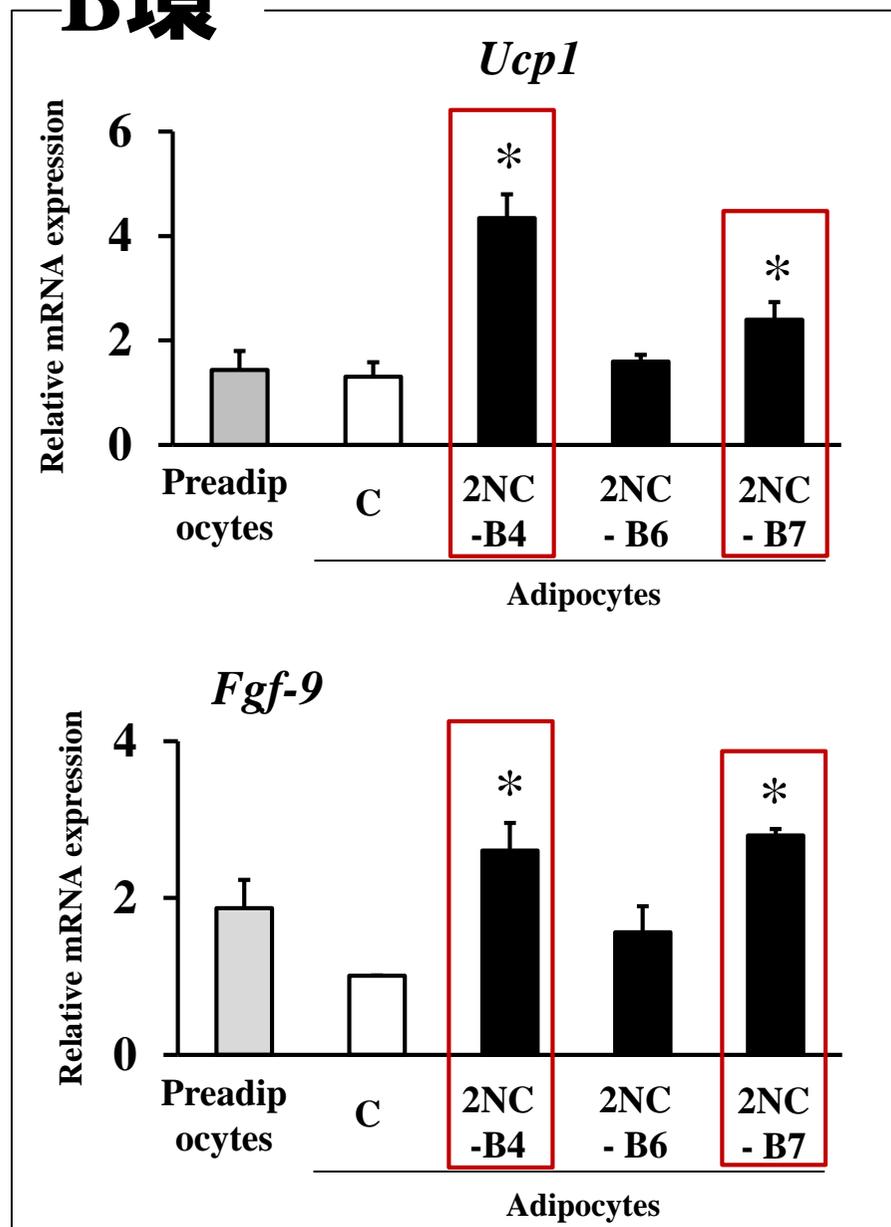


2NC誘導体はBeige化マーカーの発現量を**増加させた**(分化)

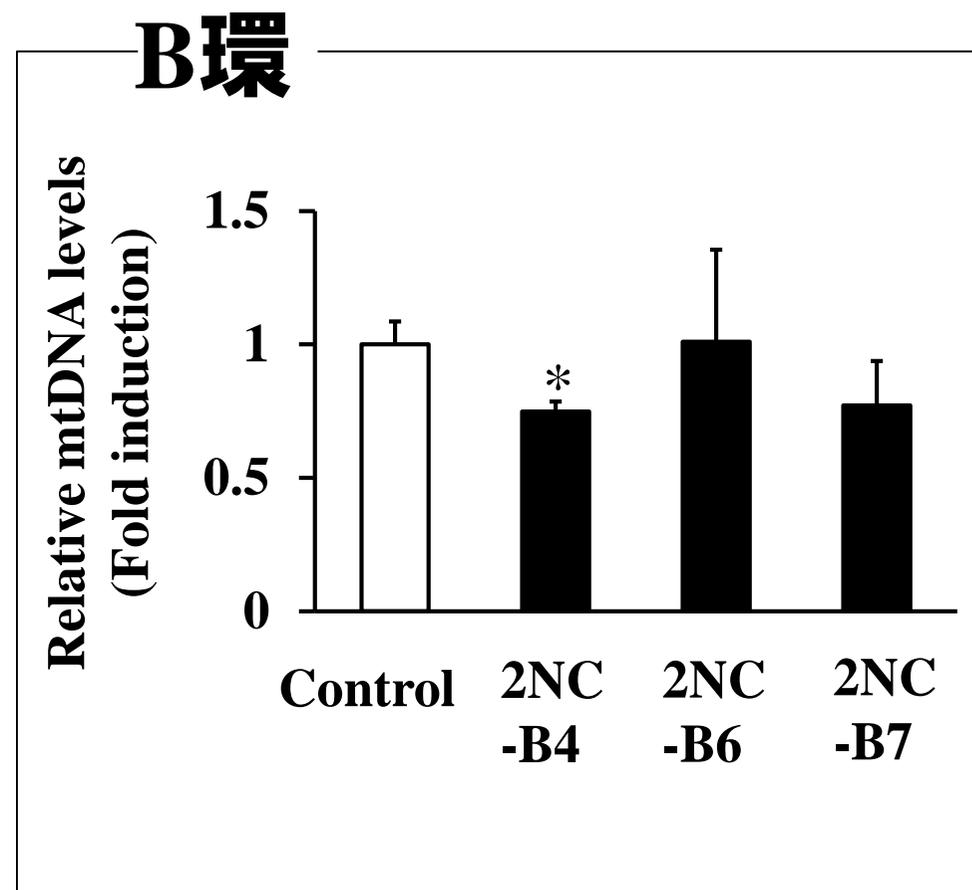
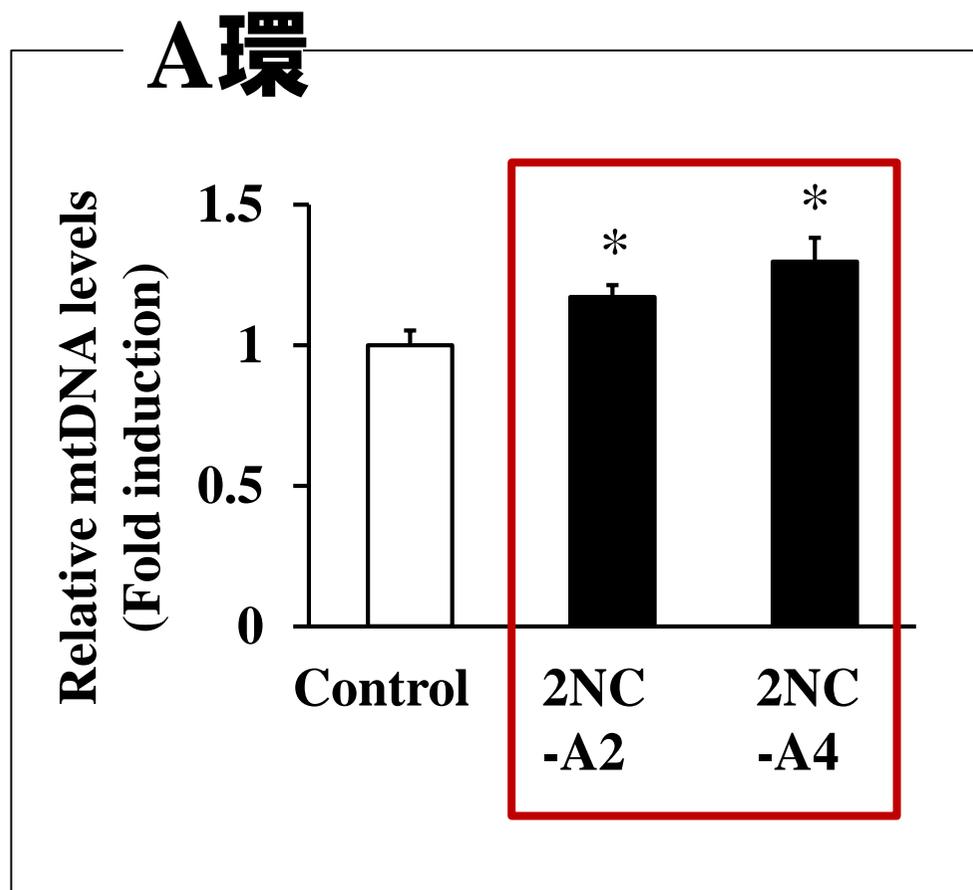
A環



B環

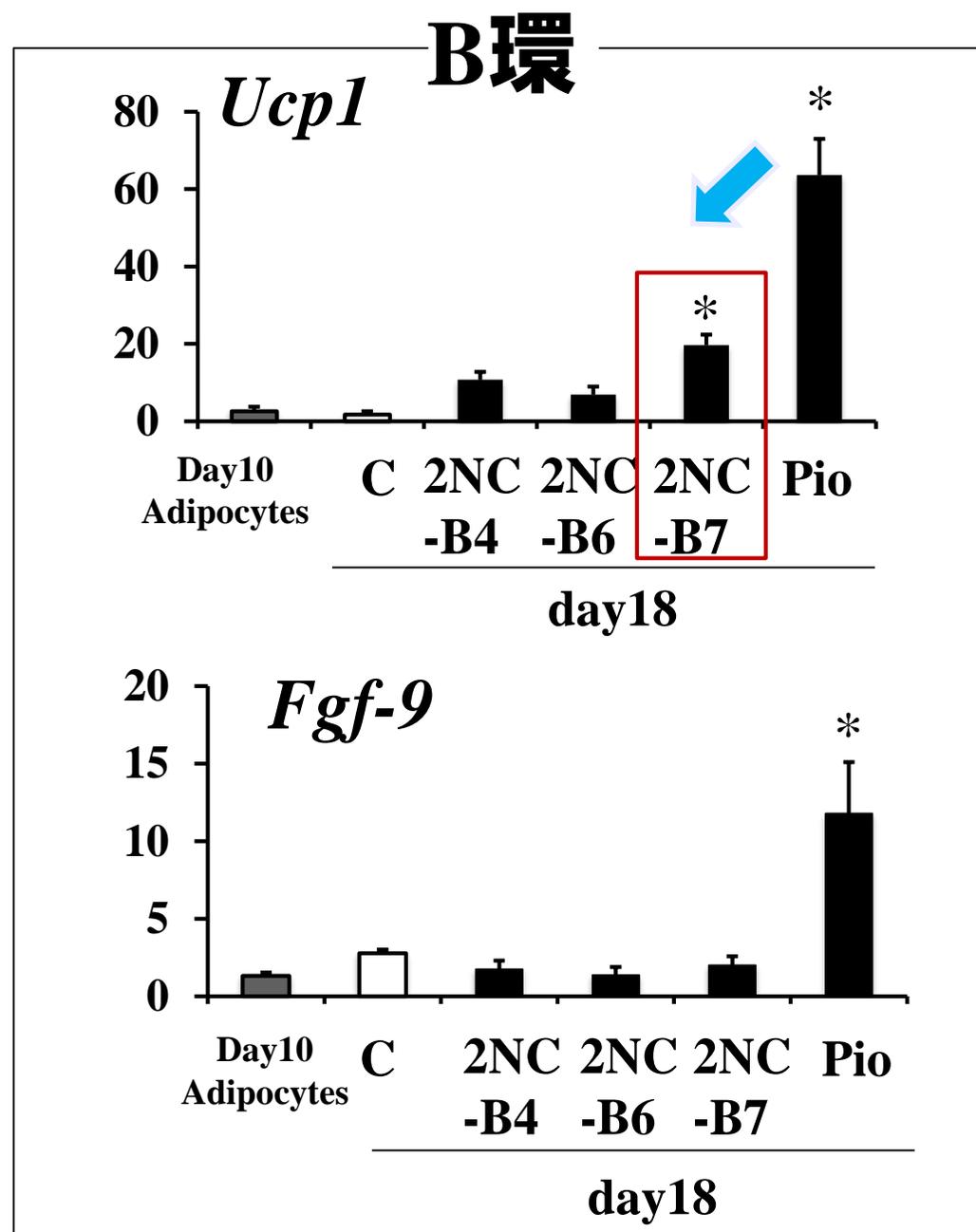
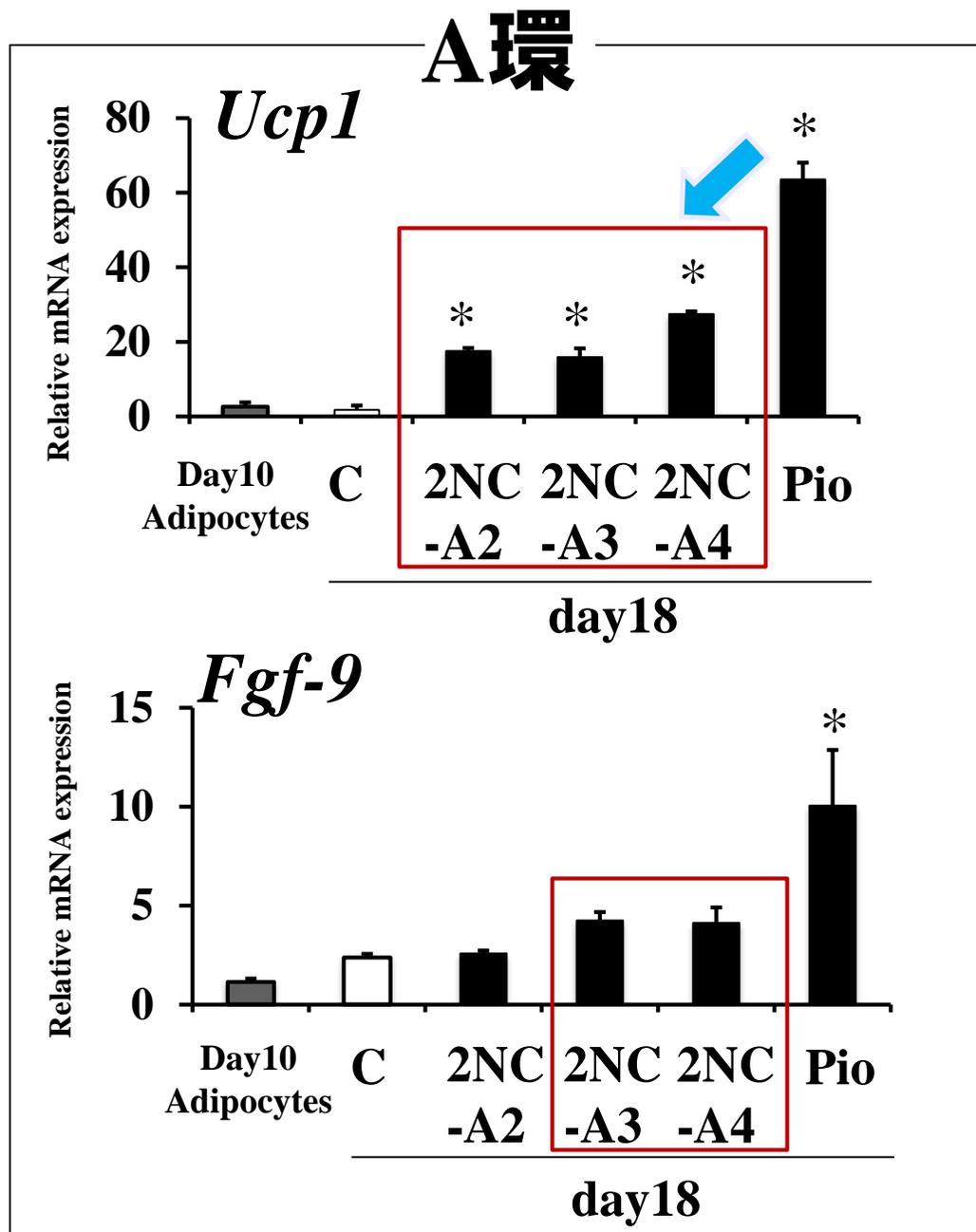


2NC-A誘導体はミトコンドリア含量を増加させた(分化)

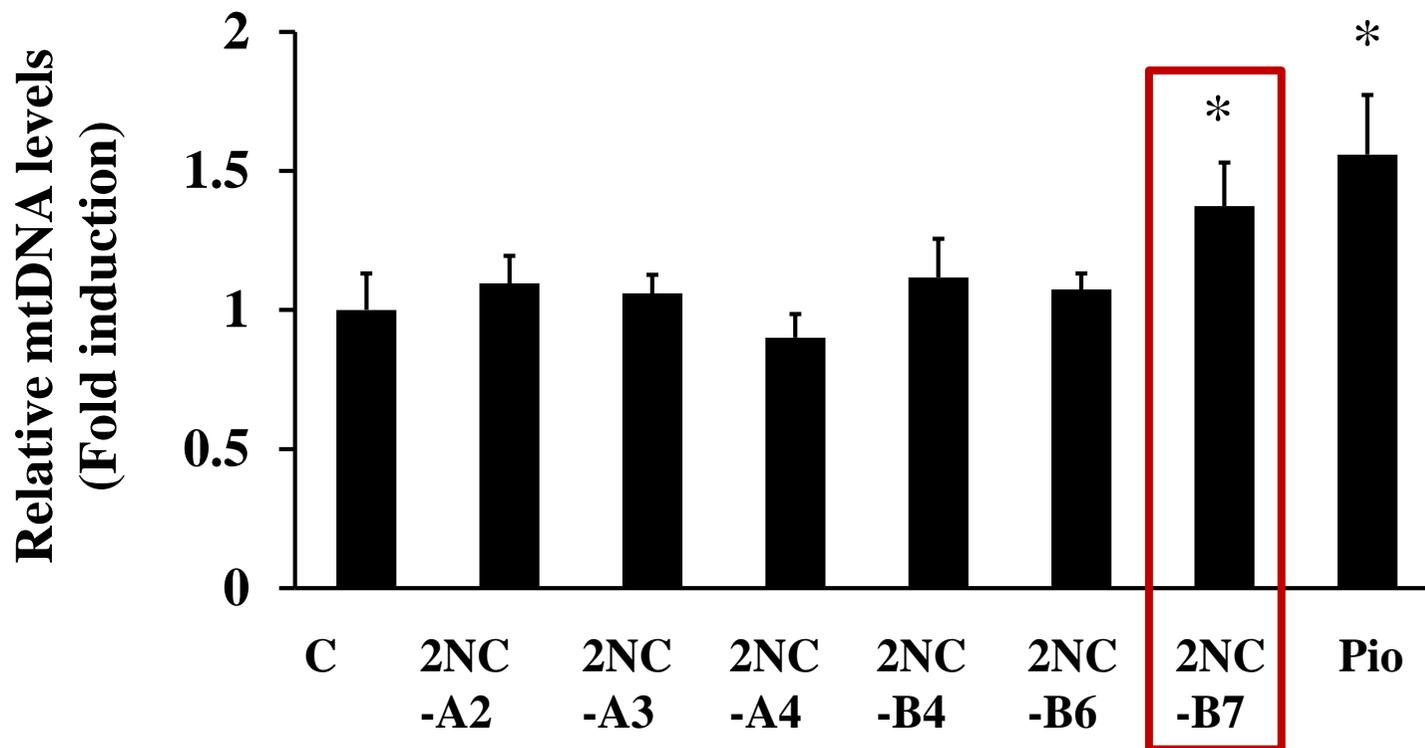


- 2NC-A2及びA4はUCP1遺伝子の発現増加作用とともに、ミトコンドリア量の調節にも関与していることが示された。
- 2NC-B誘導体はUCP1遺伝子の発現増加作用を示したが、ミトコンドリア量の調節作用には影響が少ない化合物であった。

2NC誘導体はBeige化マーカーの発現量を増加させた (形質転換)

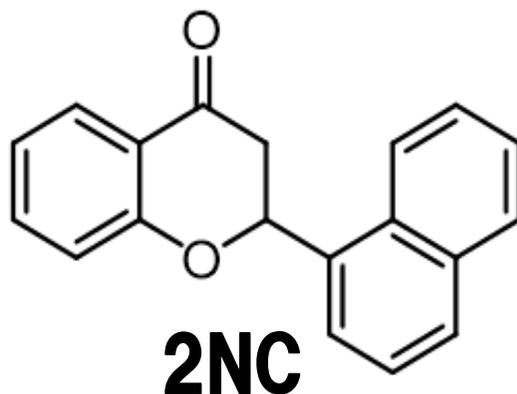


2NC-B7はミトコンドリア含量を増加させた(形質転換)



2NC-B7には、**形質転換促進作用**が認められた

結果の総括



培養細胞を用いた*In vitro* 実験ならびにマウスを用いた*In vivo* 実験より、
ベージュ脂肪細胞への分化促進作用と形質転換促進作用が認められた

さらに



置換基の導入

A環側： ベージュ脂肪細胞への分化能を亢進させ、

B環側： 形質転換能を亢進させるユニークな特性が認められた

従来技術とその問題点

これまでの抗肥満薬として、

摂食抑制や脂肪吸収阻害などを標的としたもの



褐色脂肪細胞様のエネルギー消費機構を備えるベージュ脂肪細胞が注目

ベージュ脂肪細胞への分化及び形質転換に関わる因子

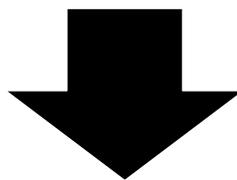
β アドレナリン刺激や核内受容体PPAR γ の活性化などを介した制御機構



心血管系の副作用が強く、肥満関連疾患への応用が困難になっている

新技術の特徴・従来技術との比較

2NC及び2NC誘導体は、白色脂肪組織におけるベージュ脂肪細胞化の誘導によって脂肪燃焼を促進させて抗肥満作用を示す



摂食抑制や脂肪吸収阻害などを標的とした治療薬とは作用機序が異なる

フラバノンでは中枢組織や肝臓よりも脂肪組織により分布しやすいことから、他の組織への作用を軽減し、低濃度でより効果的な作用が期待できる

肥満に伴う脂肪組織の代謝異常の改善に基づく肥満治療薬の開発に繋がる

想定される用途

- **本化合物2NCは、余剰なエネルギーを蓄えた脂肪細胞を脂肪を燃焼する細胞に形質転換させる効果を有していることから、肥満治療薬になり得る**
- **2NCは脂肪を蓄積する細胞に分化する前駆細胞を、脂肪を燃焼する細胞に分化誘導させられることから、肥満予防薬あるいはサプリメントとして期待できる**

実用化に向けた課題

2NCを投与したマウスの皮下脂肪組織 (sWAT) において、

- ・ 組織重量の有意な減少が認められた
- ・ 多房性の脂肪細胞が多く観察された
- ・ UCP1タンパク質量及びミトコンドリア含量が有意に増加した

ベージュ化が促進していることが認められた

↓ しかしながら

2NC及びその誘導体の代謝や毒性については未解決である

長期投与による安全性について不明

↓ さらに

ヒトに対する効果については行えていない

企業への期待

- **化合物2NCは、脂肪を燃焼させるベージュ脂肪細胞分化を促進させることを示したが、病態モデルマウスへの投与、毒性試験、代謝及び薬物動態に関する知見が不足している。**
- **肥満関連疾患のモデル動物に対する本化合物の効果及び毒性、薬物動態などを共同研究していただける企業を募集しております。**

本技術に関する知的財産権

- ・ 発明の名称 : 肥満を治療又は予防するための医薬組成物
- ・ 出願番号 : 2023-094357
- ・ 出願人 : 学校法人日本大学
- ・ 発明者 : 三浦 基文、和田 平、野伏 康仁

ご清聴ありがとうございました

お問い合わせ先

日本大学産官学連携知財センター

TEL: 03-5275-8139

FAX: 03-5275-8328

e-mail: nubic@nihon-u.ac.jp