

クアシノイドの脂肪分解促進活性機構の解析

応用生物科学専攻 食資源科学講座 食品機能化学 岩田 稜平

1. はじめに

肥満は2型糖尿病や心血管疾患等のリスクファクターとして知られ, その治療法の開発・改良は重要な課題である。体内で脂肪細胞内に貯蔵されているトリグリセリドは, 細胞内リパーゼによって脂肪酸とグリセロールに分解されたのちに代謝される。したがって, この脂肪分解を促進することは肥満改善につながると考えられる。当研究室では eurycomanone や brucein B 等のクアシノイドを脂肪分解促進活性物質として見出したが (Lahrita et al., 2017; Lahrita et al., 2019), その作用機序は不明である。そこで, クアシノイドの脂肪分解促進活性機構の解析を行った。

2. 方法

脂肪分解促進活性試験には 3T3-L1 脂肪細胞を用い, 培地中に遊離したグリセロール量を活性の指標とした。加えて, 阻害試験や ELISA 等の各種生物学的手法を使用し, 機構解析を行った。また, クアシノイド誘導体合成とその活性評価による構造活性相関研究を行ったのち, その結果を応用して蛍光プローブを設計・合成し, 蛍光染色により標的分子の局在部位を推定した。

3. 結果と考察

作用機序解析の結果, クアシノイドによる脂肪分解促進活性は PKA 阻害剤によって抑制されたが, クアシノイド処理は細胞内 cAMP 濃度を変化させないことがわかった。したがって, クアシノイドは cAMP 非依存的に PKA を活性化して脂肪分解を促進することが示唆された。また, 蛍光プローブ BODIPY-bruceolide を合成し, これを用いて蛍光染色を行った結果, 細胞質に蛍光が観察され, 核も薄く染色されることがわかった。

クアシノイドはタンパク質合成阻害活性を示すことが知られている (Liou et al., 1982)。このことから, クアシノイドはリボソームを標的とし, タンパク質合成阻害によって PKA サブユニットレベルの不均衡を誘導することで, PKA を活性化するのではないかと予想された。

4. まとめ

クアシノイドはこれまでに報告例のない機序によって脂肪分解を促進することが示唆された。また, その機序にはタンパク質合成阻害が関与すると考えられる。クアシノイドは肥満を改善する可能性があるが, その利用には各器官にどのような影響が及ぶのか精査する必要があると考えられる。

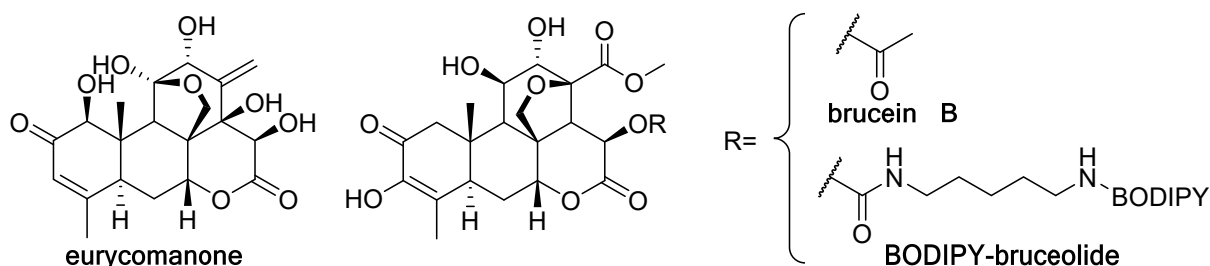


図 1. クアシノイドおよび分子プローブの構造