

平成 21 年 4 月 10 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007-2008 年度
 課題番号：19590703
 研究課題名（和文） メタボリックシンドローム（代謝症候群）に対して有効な伝統生薬の探索研究
 研究課題名（英文） Exploratory Research of Active Ingredients of Traditional Medicines on Metabolic Syndrome
 研究代表者
 油田 正樹（ABURADA MASAKI）
 武蔵野大学・薬学研究所・教授
 研究者番号：60409381

研究成果の概要：

世界の伝統生薬の中からメタボリックシンドロームの予防および治療に有望と考えられるコトラヒムを用い、ヒトメタボリックシンドローム諸症状を発症する病態動物に対する効果を検討した。コトラヒムは、肥満を始め種々の代謝性疾患に対し非常に強い予防効果を示し、また毒性が少ない素材であることが示された。また、その作用機序のひとつとして、脂肪分化抑制ならびに脂肪蓄積効果か関与していることが示された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：肥満・糖尿病および肝・胆道系の薬理学、生薬・漢方療法学
 科研費の分科・細目：内科系臨床医学、内科学一般（含心身医学）
 キーワード：伝統薬物、植物療法学、代謝症候群、生活習慣病、肥満

1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドロームは、虚血性心疾患や脳血管疾患など生活習慣病の基礎病態として最近特に注目されている症候群の一つである。近年、生活事情の変化（過食・運動不足）により、肥満人口は増加の一途をたどっているが、その肥満はメタボリックシンド

ロームの病態基盤としてインスリン抵抗性、高脂血症、糖尿病、高血圧症などと共に重要な危険因子であることが報告されている。肥満の要因としては皮下脂肪および内臓脂肪の過剰蓄積等があるが、メタボリックシンドロームの基礎病態としては内臓脂肪蓄積の役割は極めて大きいとされている。ヒトの内

臓脂肪蓄積型肥満では、メタボリックシンドロームという一連の代謝異常として、上記危険因子のほか高尿酸血症、微量アルブミンの尿中排泄などが発症し、さらに動脈硬化性疾患に陥ることもあると言われている。申請者らは既にヒトのメタボリックシンドロームに類似した病態を発症する多因子遺伝性の病態動物 (TSOD マウス : Tsumura, Suzuki, Obese, Diabetes) を作出し、肥満に有効とされている生薬および漢方薬の効果を検証している。例えば、同病態動物を用いスリランカ産のアーユルヴェーダ生薬コタラヒム (*Salacia reticulata*) の効果を検討し、内臓脂肪蓄積に対する顕著な抑制作用、耐糖能異常の改善、高インスリン血症の抑制、高血圧に対する降圧効果、末梢神経障害に対する改善効果を認めた。さらに、肥満に有効とされている漢方処方「防風通聖散」の効果を検討しほぼ同様の結果を得た。

2. 研究の目的

本研究においては、同病態動物を用い世界の伝統生薬の中からメタボリックシンドロームの予防および治療に有望と考えられるコタラヒムおよびターミナリアベリリカを選び、活性物質の探索研究および作用機序の解明を実施した。同時にプロテオーム解析を用いたメタボリックシンドロームの評価系の構築・確立を検討した。

3. 研究の方法

コタラヒムおよびターミナリアベリリカの水エキスを TSOD マウスに混餌にて与え、経時的に摂餌量、体重を測定し、定期的に血液検査、血圧測定およびX線CT装置により内臓脂肪組織の撮影を行った。

血液検査の項目は、血糖値、インスリン濃度、アディポネクチン濃度、レプチン濃度、中性

脂肪濃度、コレステロール濃度、尿酸値等である。さらに、定期的に一部の動物を安楽死により屠殺し、血液、脾臓、腎臓、肝臓、腎周囲脂肪組織、褐色脂肪組織を摘出した。臓器および脂肪組織は重量を測定し、病理検査に供した。また、効果が得られた各生薬について、作用機序の解明を遺伝子レベル・蛋白レベルおよび細胞レベルで行った。さらに、これらの研究と平行してプロテインチップシステムを用い、TSOD マウスの病態発症時に特異的に発現および増減するタンパクを特定すべく解析した。

4. 研究成果

これまでの検討では、コタラヒム (*Salacia reticulata*; SRCD) には、病態モデルマウスに対して非常に強い抗肥満効果をはじめ種々の代謝性疾患に対する予防効果が見られるものの、正常マウスに対しても体重増加抑制作用を示すことを報告した。今回、コタラヒムに見られた抗肥満効果が、毒性による可能性が考えられたため、用量を下げて再検討したところ、コタラヒムは正常マウスに作用を示さない用量でも、病態モデルに対して抗肥満効果をはじめ種々のメタボリックシンドローム諸症状に対する予防作用を示すことが明らかとなった (図 1)。

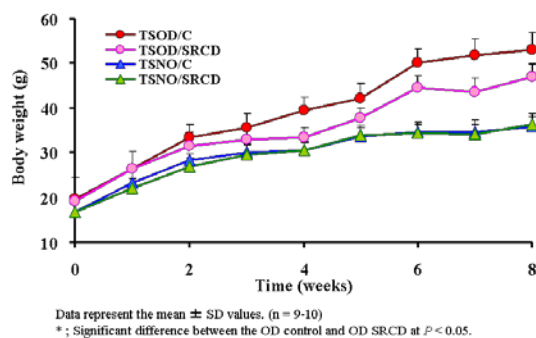
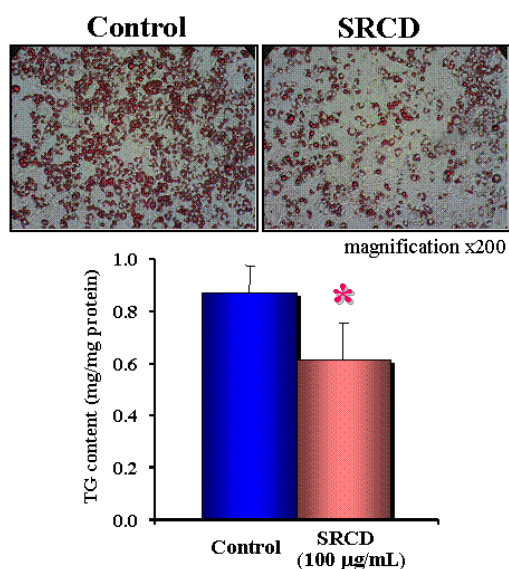


図 1

コタラヒムはメタボリックシンドロー

ムの病態基盤である内臓脂肪に対して顕著な蓄積抑制効果を示したことから、コタラヒムが影響を与える組織の一つとして脂肪細胞が考えられた。そこで、コタラヒム中の有効成分の探索を目的として、より少量のサンプルでも検討できる細胞レベルでの検討を脂肪細胞を用いて行った。その結果、コタラヒムは脂肪細胞の分化抑制効果ならびに成熟脂肪細胞の脂肪蓄積抑制効果を示し、コタラヒムには脂肪細胞に対して直接的に作用することが示唆された (図.2)。



Data represent the mean \pm SD values. (n = 7-8)
 *; Significantly different between the control culture and SRCD group at $P < 0.05$.

図. 2

詳細なコタラヒムの脂肪細胞に対する作用点の解明を目的にコタラヒムを添加した脂肪細胞から遺伝子を抽出して解析を行ったところ、脂肪細胞分化マーカーである adipocyte fatty acid binding protein; A-FABP、peroxisome proliferators activated receptor gamma ; PPAR- γ 、CCAAT-enhancer binding protein-beta ; C/EBP- β 等の遺伝子発現が低下していることが確認された。また、コタラヒムの処置で、脂肪分化マーカー

である glycerinaldehyde 3-phosphate dehydrogenase 活性の抑制も確認されたことから、コタラヒムの作用点としては、脂肪細胞の分化抑制が示唆された。

コタラヒムには、種々の化合物が含有されているが、その中でも主成分であるマンギフェリンには抗肥満効果や肝臓での糖新生阻害作用などが認められることが報告されている。そこで、コタラヒムの有効成分の探索を目的に、マンギフェリンの脂肪細胞に対する効果を検討した。その結果、マンギフェリンには脂肪蓄積抑制効果が認められず、脂肪細胞に対してはマンギフェリン以外の化合物が作用していることが示唆された。

このほかの研究として、コタラヒム以外にアールベータで伝承されているターミナリアベリリカ (Terminalia bellirica) についても、メタボリックシンドローム諸症状に対する効果の検討を開始し、現在に至っている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2件)

赤瀬智子, 嶋田努, 原沢友紀子, 赤瀬朋秀, 池谷幸信, 田代眞一, 油田正樹 メタボリックシンドロームに対するコタラヒムブツ (*Salacia reticulata*) の予防効果 薬理と治療 (JPT) **36**(1), 39-48, (2008)、査読あり

Tomoko Akase, Tsutomu Shimada, Yukiko Harasawa, Tomohide Akase, Yukinobu Ikeya, Seiichi Iizuka, Gojiro Nakagami, Shinji Iizuka, Hiromi Sanada and Masaki Aburada

Preventive effect of *Salacia reticulata* on obesity and metabolic disorders in TSOD mice *eCAM (Evid-based Complement Altern Med)* 2009 Jun. 8, [Epub ahead of print; Doi:10.1093/ecam/nep052]., 、査読あり

〔学会発表〕（計2件）

メタボリックシンドローム諸症状を発症する病態動物（TSODマウス）に対する *Salacia reticulata* の効果 原沢友紀子、嶋田努、福本慈、渡邊早紀、永井栄一、赤瀬智子、宮本謙一、油田正樹第25回 和漢医薬学会学術大会 大阪（大阪国際交流センター）2008, 8/30

Salacia reticulata による脂肪蓄積抑制効果の作用メカニズムの解明 原沢 友紀子, 嶋田 努, 赤瀬 智子, 永井 栄一, 宮本 謙一, 油田 正樹日本薬学会 第129年会 京都（国際会議場）2009. 3/26-28

6. 研究組織

(1) 研究代表者

油田 正樹 (ABURADA MASAKI)

武蔵野大学・薬学研究所・教授

研究者番号：60409381

(2) 研究分担者

嶋田 努 (SHIMADA TSUTOMU)

武蔵野大学・薬学研究所・助教

研究者番号：90409384