



報道機関各位

## 脂肪における熱産生を上げることで太りにくくなる新規抗肥満薬候補の発見とその作用機序を明らかに

2024年1月24日

岩手医科大学 内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科分野

### 【発表のポイント】

・岩手医科大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科分野の小野寺謙、長谷川豊、石垣泰らの研究グループは、褐色脂肪細胞<sup>#1</sup>における熱産生に関与する脱共役蛋白質1 (UCP1)<sup>#2</sup>に着目し、スクリーニングにてUCP1を活性化させる化合物を同定し、その作用機序を解明することに成功しました。

・今回同定された化合物は、脂肪細胞における熱産生を亢進させる効果があるため、全身の基礎代謝が上がり、体内の糖質や脂質が消費されます。吐き気がしやすい既存の抗肥満薬とは違い、食事を摂っても肥満にくい体質になる有望な肥満治療薬となることが期待されます。

・体重の減量につながるだけでなく、肥満やメタボリックシンドロームに関連する糖尿病や脂質異常症、脂肪肝など様々な疾患への治療応用も期待されます。

### 【用語解説】

#1 褐色/ベージュ脂肪細胞：

脂肪細胞には、「白色脂肪細胞」と「褐色/ベージュ脂肪細胞」の2種類の脂肪細胞が存在します。褐色/ベージュ脂肪細胞は、UCP1<sup>#2</sup>を発現し、熱産生機構が備わった脂肪細胞です。ヒト成人でも主に皮下脂肪組織に存在しています。

#2 脱共役蛋白質1 Uncoupling protein 1 (UCP1)：

ミトコンドリアの内膜に局在するタンパク質で、ミトコンドリア膜間のプロトン勾配を利用した熱産生の機能を担っており、エネルギー消費を促進します。

## 【概要】

岩手医科大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科分野の小野寺謙、長谷川豊、石垣泰先生らの研究グループは、褐色脂肪細胞における熱産生に関与する脱共役蛋白質 1 (UCP1) に着目し、ハイスループット法によるスクリーニングにて、UCP1 を活性化させる化合物を同定し、その作用機序を解明することに成功しました。

脂肪細胞における熱産生が亢進することで、体内の糖や脂質が消費されるため、体重の減量につながるだけでなく、肥満やメタボリックシンドロームに関連する糖尿病や脂質異常症、脂肪肝など様々な疾患への応用が期待されます。

本研究成果は、国際科学雑誌 *Obesity* の 2 月号 (2024 年 1 月 24 日公開) に掲載されました (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/oby.23948>)。

## 【研究の背景】

全世界的に肥満人口は激増しており大きな社会問題となっていますが、画期的な治療法がないのが現状です。褐色脂肪細胞は UCP1 を強く発現し、熱エネルギーを産生することができる脂肪細胞です。この脂肪細胞の数を増やし活性化することができれば、基礎代謝が亢進し、体内の糖質や脂質が消費されることによって、肥満およびメタボリックシンドロームの発症や病態の悪化を軽減できると考えられます。褐色脂肪細胞は、想定以上に全身の基礎代謝を規定していることがわかってきているため、その活性化は肥満・メタボリックシンドローム治療の有望なターゲットとして期待されています。

## 【研究の成果】

今回の研究では *Ucp1* 遺伝子 Exon 領域にルシフェラーゼを組み込んだ脂肪細胞を利用し、ハイスループット法による化合物スクリーニングを進めました。化合物ライブラリーは、東京大学創薬機構の化合物ライブラリー (Core Library) を利用し、コントロールとしてロシグリタゾンを使用しました。

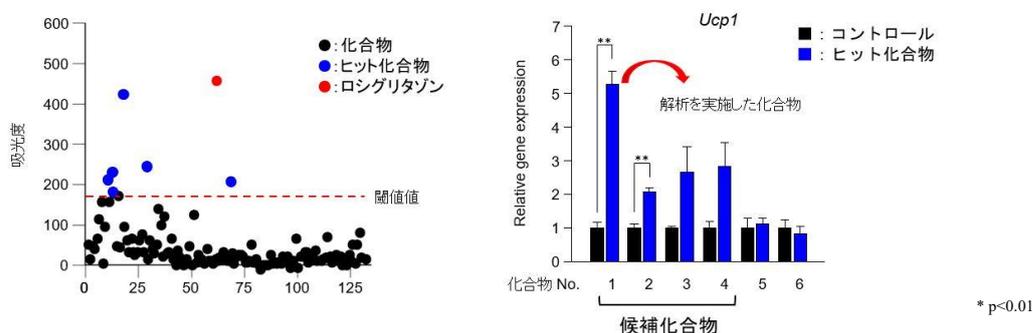


図1 ハイスループット法による化合物スクリーニング

4800 種の化合物から一次・二次スクリーニングを経て、6 種をヒット化合物として選

出しました (図 1 左)。さらに実際の遺伝子発現の解析を行い、*Ucp1* 遺伝子の発現を亢進させる 4 種の化合物を同定しました (図 1 右)。

*Ucp1* 遺伝子の発現を最も亢進させた化合物 (図 2 左) の解析から比較的高濃度でも細胞毒性が少ないことが確認できました (図 2 右)。

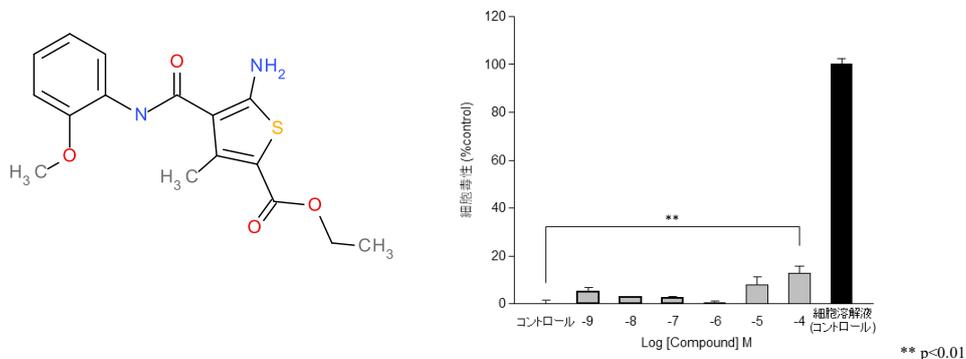


図 2 同定した化合物の構造式と細胞毒性

肥満・糖尿病モデルマウスにこの化合物を投与すると、コントロールマウス群に較べて、体重の有意な減少が認められ (図 3 上段左)、耐糖能が改善し、インスリン感受性が亢進しておりました (図 3 上段中央)。さらに肝臓における脂肪の含量が少なく、脂肪肝が軽減していました (図 3 上段右)。また、化合物を投与したマウスは、コントロールマウスと較べて、酸素消費量が高く、基礎代謝が亢進していることが確認できました (図 3 下段)。

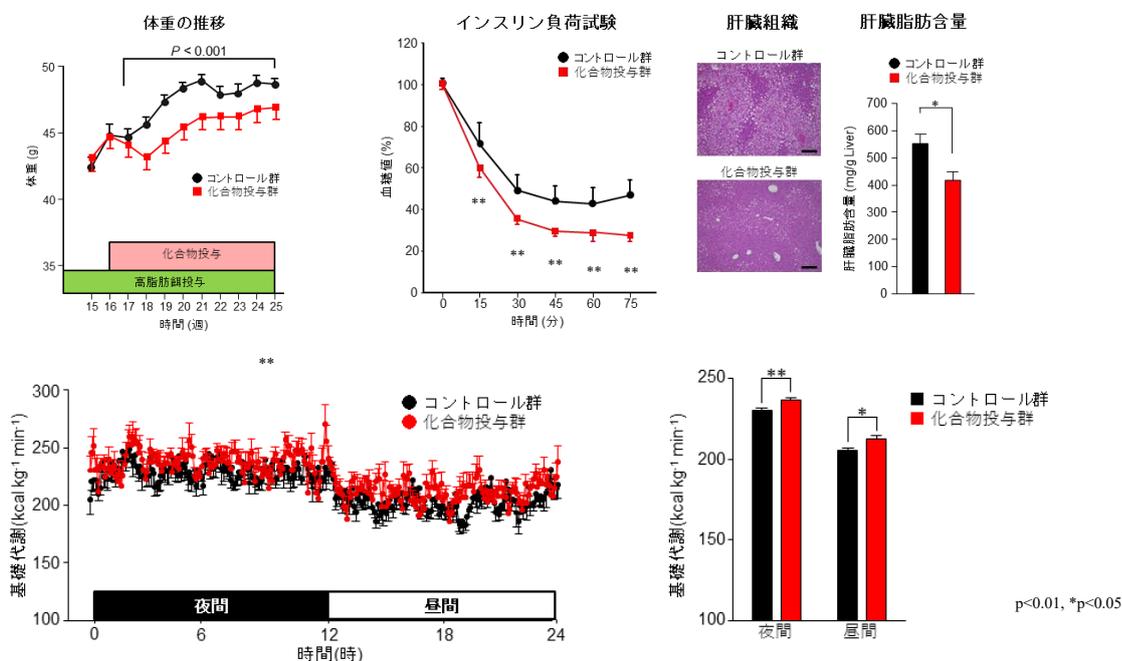


図 3 マウスへの化合物投与による体重変化、糖代謝、脂肪肝、基礎代謝への影響の検討

## 【まとめと展望】



褐色脂肪細胞における UCP 1 の活性化に着目し、スクリーニングにて新規抗肥満薬候補を同定し、その作用機序を解明することに成功しました。

今回同定した化合物は、脂肪細胞の熱産生を活性化し、全身の基礎代謝を上げる効果があります。これまでの肥満症治療薬とは異なり、食事を摂っても肥満しにくい体質になる有望な肥満治療薬候補として期待されます。

## 【論文題目】

English Title : A newly identified compound activating UCP1 inhibits obesity and its related metabolic disorders

Authors : Ken Onodera , Yutaka Hasegawa, Nozomi Yokota, Shukuko Tamura, Hirofumi Kinno, Iwao Takahashi, Hiraku Chiba, Hirotatsu Kojima, Hideki Katagiri, Koji Nata, and Yasushi Ishigaki

Journal Name : Obesity

日本語タイトル：脱共役蛋白質 1 を活性化することで肥満・メタボリックシンドロームを抑制する新規化合物の発見

著者：小野寺謙、長谷川豊、横田のぞみ、田村淑子、金野寛史、高橋巖、千葉拓、小島宏建、片桐秀樹、那谷耕司、石垣泰

## 【お問い合わせ先】

研究内容・報道に関して

岩手医科大学 内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科分野

長谷川 豊

電話番号：019-613-7111（内線 6271） Eメール：hyutaka@iwate-med.ac.jp