

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2606 号

Boiogito, a traditional Japanese Kampo medicine, increases the synthesis and secretion of adiponectin by promoting the differentiation in cultured human adipocytes.

防己黄耆湯は、培養ヒト脂肪細胞の分化を促進することによりアディポネクチンの合成と分泌を増加する

古 源 (こ げん)

博士 (医学)

論文内容の要旨

肥満に効能を持つ漢方薬・防己黄耆湯 (BOT) は、動物モデルで II 型糖尿病やインスリン抵抗性などを改善することが実証されている。しかし、その作用機序は解明されていない。II 型糖尿病治療薬チアゾリジン (TRG) 誘導体は、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体- γ (PPAR- γ) アゴニスト作用を介し脂肪細胞の分化を促進しアディポネクチン産生を増強することによってインスリン抵抗性を改善する。本研究では、培養ヒト前駆脂肪細胞 (HVPAds) を用いて、BOT が脂肪細胞の分化に及ぼす影響を TRG と比較しながら明らかにすることを目的とした。HVPAds は、分化培地 (対照) または BOT (0.125 - 1.0 mg/mL)、TRG (10 μ M)、BOT または TRG+PPAR γ アンタゴニスト GW9662 (20 μ M) を含む培地で 14 日間培養した。脂肪細胞の蓄積量 (Oil Red O Assay 測定)、培地アディポネクチン (ELISA Kit 測定)、および分化関連遺伝子 (PPAR γ 、C/EBP α 、アディポネクチン、CD36、および GLUT4 mRNA) などの分化マーカー (RT-PCR 測定) は 14 日目に測定した。さらに、TNF- α (5 ng/mL) の脂肪細胞分化抑制に対する BOT および TRG の効果を脂肪細胞の蓄積量およびアディポネクチンを指標に比較した。統計的有意性 ($P < 0.05$) は、一元配置分散分析後のダネット多重比較検定により評価した。BOT および TRG は、脂質、アディポネクチン、および分化関連遺伝子発現レベルをいずれも有意に増加した (対照の 20~85% に増加、 $P < 0.001$)。それらの増加は、いずれも GW9662 との併用によって有意に抑制された ($P < 0.001$)。一方、TNF- α は、脂肪細胞の蓄積量およびアディポネクチン濃度を有意に減少した (対照の 20~50% に減少、 $P < 0.001$)。BOT および TRG は、TNF- α による両指標濃度の減少を有意に抑制した ($P < 0.001$)。それらの抑制効果は、いずれも GW9662 との併用によって阻止された ($P < 0.001$)。これらの結果は、BOT が TRG と同様にヒト脂肪細胞の分化を促進することにより、アディポネクチンの合成と分泌を増加させることを示唆する。本研究は、脂肪細胞の分化促進活性が、BOT の糖尿病およびインスリン抵抗性改善効果の根底にある作用機序の 1 つであることを実証した最初の研究である。