

脂肪を蓄える細胞から 脂肪を🔥燃焼🔥する細胞へ 変化させる！

～新規抗肥満薬の開発～

肥満は万病の元。
生活習慣改善だけの予防・改善は難しい。
我々はこれまでと異なるアプローチの
抗肥満薬を提案する。

日本大学

薬学部

薬学科

専任講師

野伏 康仁



平成16年4月～平成17年3月 日本大学薬学部 副手
平成17年4月～平成19年3月 日本大学大学院薬学研究科薬学専攻博士前期課程
平成19年4月～平成22年3月 日本大学大学院薬学研究科薬学専攻博士後期課程
平成22年4月～平成31年3月 日本大学薬学部 助教
平成31年4月～現在に至る 日本大学薬学部 専任講師
脂肪細胞のベージュ化の促進あるいは脂肪細胞分化の抑制を介した
抗肥満作用を有する天然由来の薬用資源及び合成化合物の探索を行っている。

ポイント

- 脂肪燃焼を促進するベージュ脂肪細胞に着目
- 我々の開発した非天然型フラバノン2NCは…
 - 💡 今ある脂肪細胞をベージュ脂肪細胞にする
 - 💡 インスリン抵抗性改善作用もある



こんな研究や開発ニーズに



- 脂肪体外排出や食欲抑制作用（中枢）ではない
抗肥満薬を開発したい
- 痩せやすい体質に導くベージュ脂肪細胞に
アプローチしたい

スクリーニングもご相談ください

フラバノン化合物による脂肪細胞のベージュ化を介した抗肥満作用

共同研究先 募集中

日本大学 薬学部 薬学科 専任講師 野伏 康仁

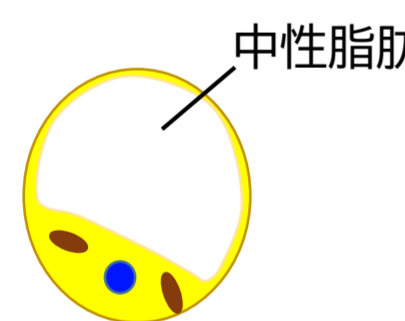
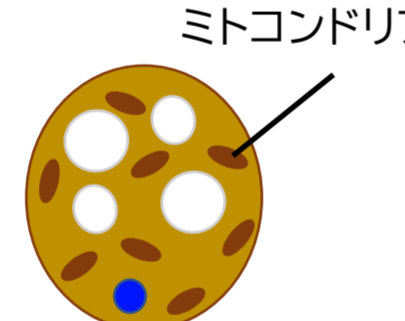
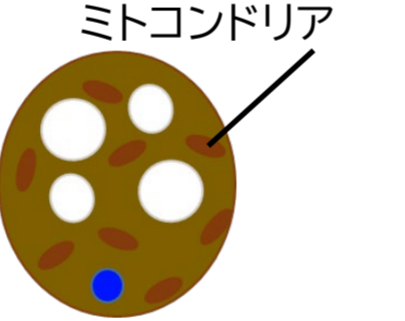
研究背景・目的

肥満は万病の元。多忙な日常、疾患により運動・食事療法の継続が困難な方々が多い。新たなアプローチの肥満治療・予防解決に資する抗肥満薬を提案する。

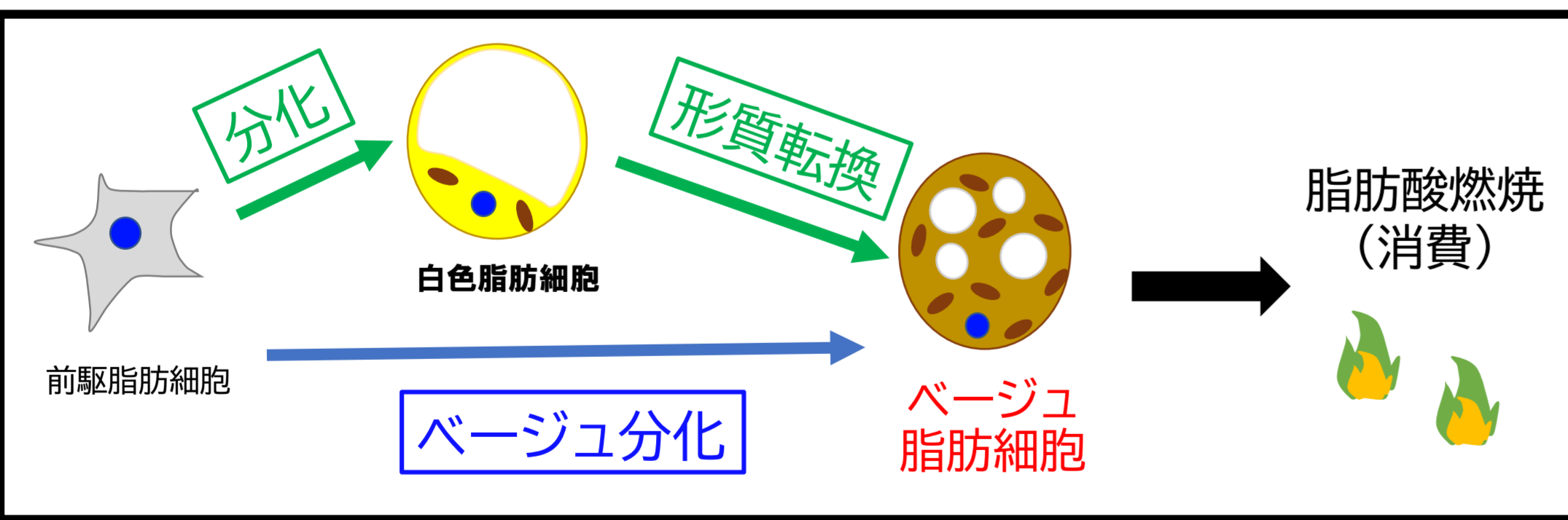
	デメリット
運動・食事	多忙な日常生活での継続は困難
薬物	<ul style="list-style-type: none"> * 摂食抑制 中枢神経系に作用 耐性ができて食欲が戻る。 口渇感、便秘、眠気の副作用 * 脂肪吸収阻害 下痢、脂肪便、急激な便意 * βアドレナリン受容体及び核内受容体 PPARγの活性化によるベージュ化 心血管系の副作用が多い
脂肪吸引	サイトカイン分泌のバランス破綻のリスク

今注目されているベージュ脂肪細胞細胞とは？

脂肪細胞は3種類ある。脂肪を燃やす脂肪細胞のうち、褐色脂肪細胞は増やすことができず、加齢とともに減少する。ベージュ脂肪細胞は増やすことが可能。

脂肪細胞の種類			
	白色脂肪細胞	ベージュ脂肪細胞	褐色脂肪細胞
部位	皮下、内臓周囲	皮下	肩甲骨周囲
生理機能	脂肪を蓄積	脂肪を燃やす	脂肪を燃やす
形態学的特徴	 中性脂肪	 ミトコンドリア	 ミトコンドリア

脂肪を燃やすベージュ脂肪細胞は前駆脂肪細胞から2つのルートを経てベージュ脂肪細胞となる。



2つのルートでのベージュ脂肪細胞化を促進する物質があれば、効率的にベージュ脂肪細胞を増やすことが可能となり、効果的な肥満治療が可能になる。

結論

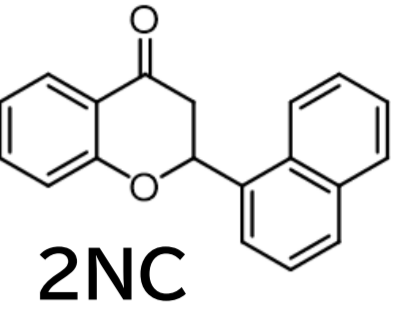
2NCは脂肪を消費し、熱を産生する細胞であるベージュ脂肪細胞を増やす作用により肥満を抑制する、従来の薬剤と異なるアプローチである。既存薬剤との併用薬や減量後の維持に貢献する薬剤としても活用可能性がある。

★★★ベージュ脂肪細胞にアプローチする物質のスクリーニングも応相談★★★

結果

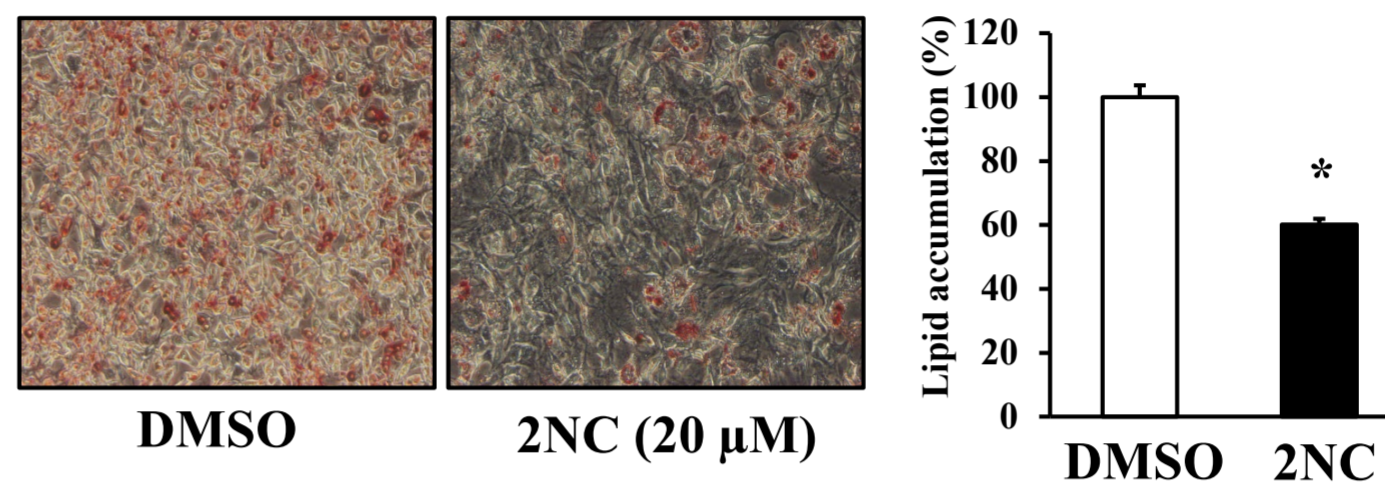
フラバノン2NC

非天然型フラバノン2NCが、2つのルートでのベージュ化を促進する化合物であることを発見。

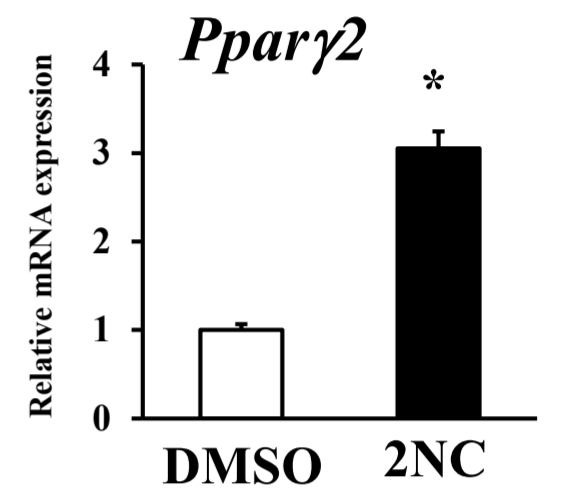


2NCによるベージュ化誘導能(分化及び形質転換)[細胞]

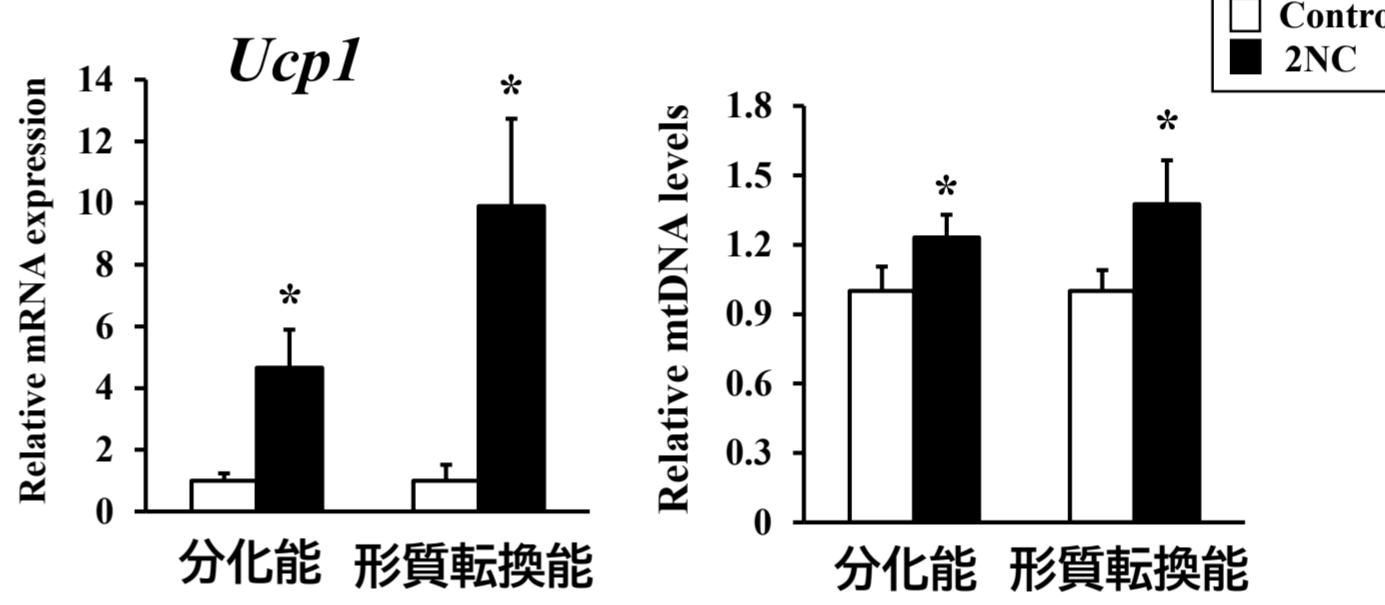
2NCは脂肪細胞分化に伴う脂質の蓄積を抑制



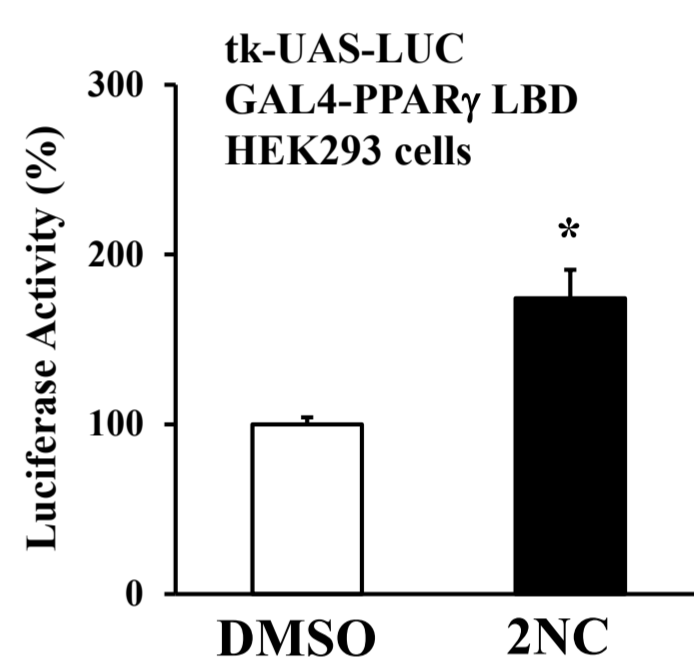
脂肪細胞分化マーカー



ベージュ化マーカー (Ucp1) 発現量及びミトコンドリア含量を増加させた

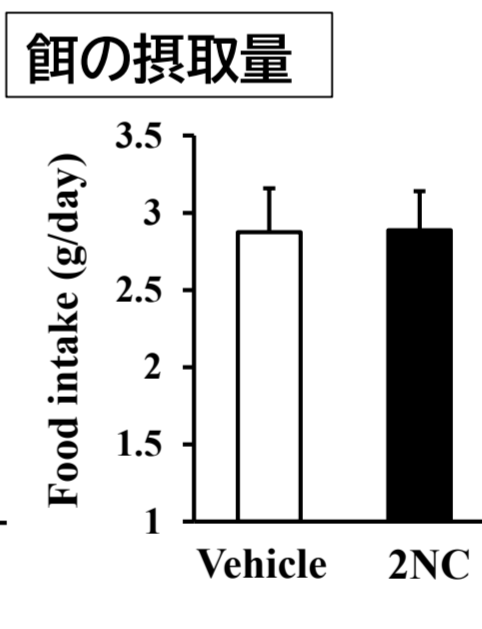
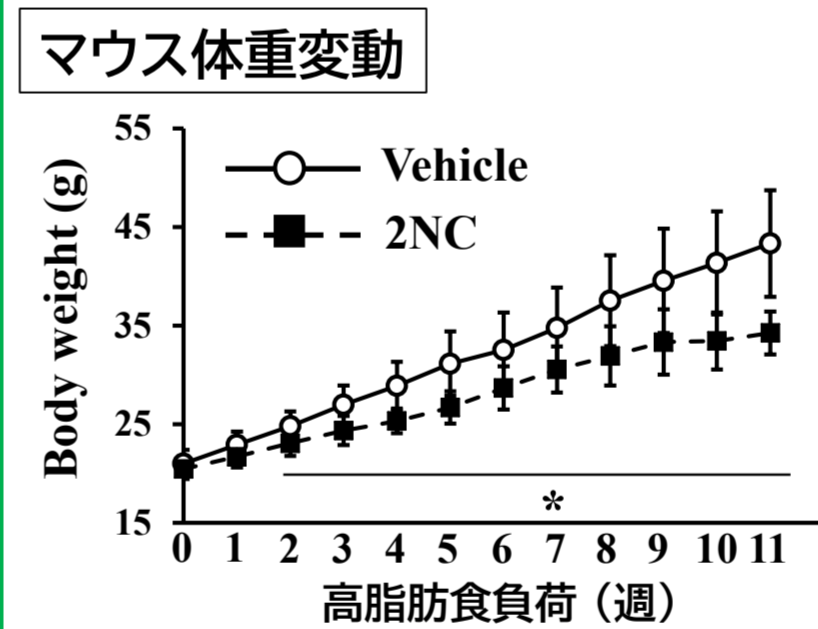


PPAR γ アゴニスト活性

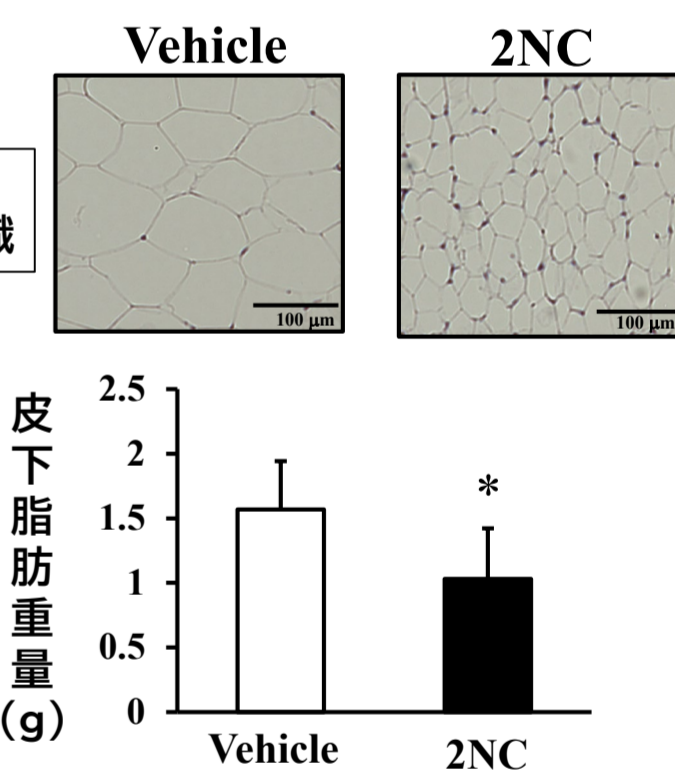


2NCによる抗肥満効果[マウス]

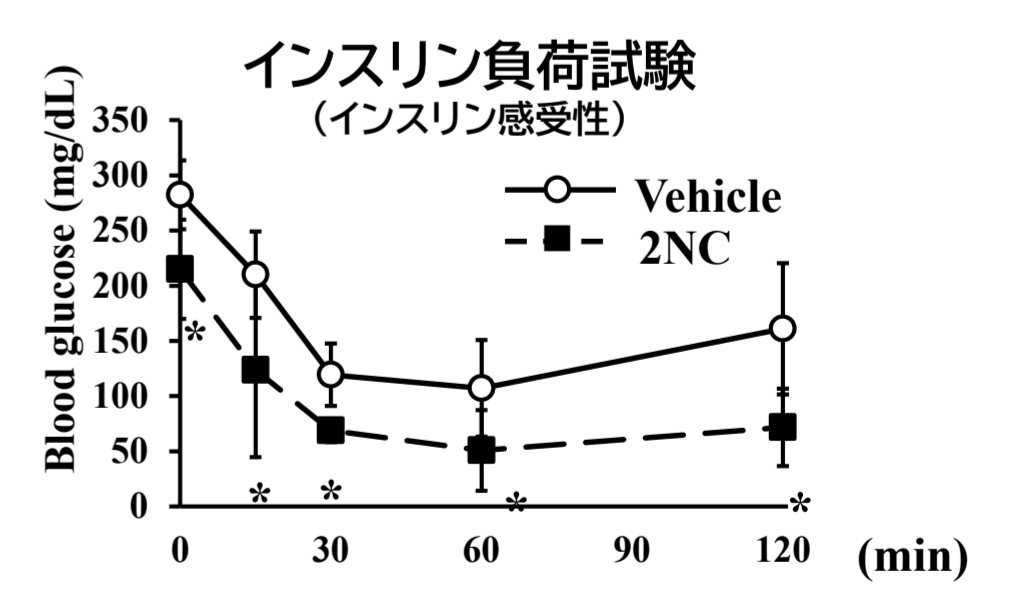
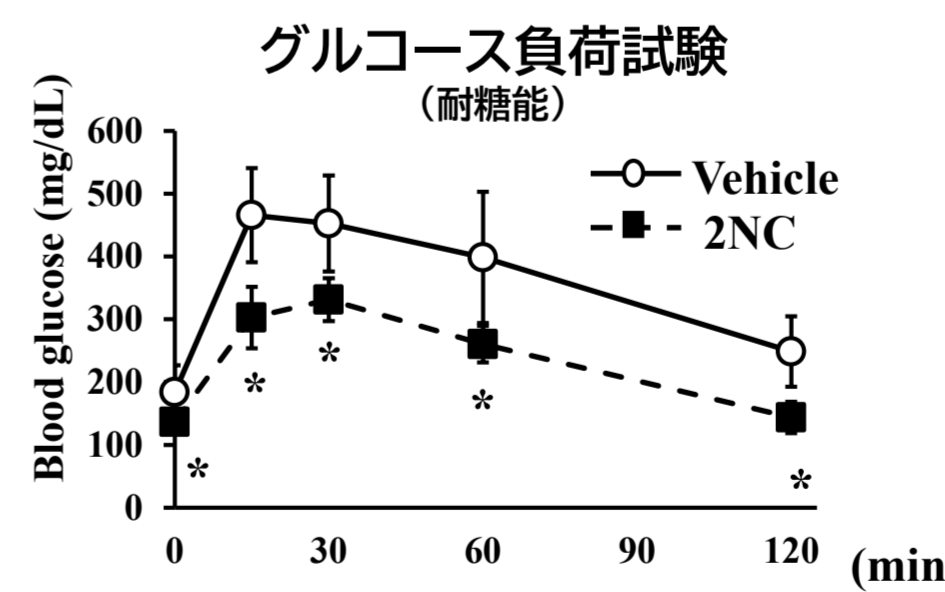
体重変動 (高脂肪食下)



脂肪細胞の小型化



2NCを投与したマウスの耐糖能及びインスリン感受性



2NC誘導体の機能：いずれも2NCより低濃度で活性がある

- A環の構造修飾** 前駆脂肪細胞からベージュ脂肪細胞への分化促進作用が増大
- B環の構造修飾** 白色脂肪細胞からベージュ脂肪細胞への形質転換作用が亢進