

# グロビンペプチドによる 内臓脂肪型肥満改善メカニズムの解明

○臧 黎清<sup>1,2</sup>, 島田 康人<sup>1,3</sup>, 中山 寛子<sup>1,2</sup>, 松岡 いづみ<sup>1</sup>, 塚本 恒星<sup>4</sup>, 深田 一剛<sup>1,4</sup>

湯浅 翔平<sup>4</sup>, 熊沢 益徳<sup>4</sup>, 西村 訓弘<sup>1,2</sup>

1 三重大学次世代創薬ゼブラフィッシュスクリーニングセンター

2 三重大学大学院地域イノベーション学研究科

3 三重大学大学院医学系研究科統合薬理学

4 ロート製薬株式会社

肥満は世界的な健康問題となっている。異所性または過剰な脂肪蓄積が特徴とし、特に腹腔内臓周囲に脂肪が過剰に蓄積しているタイプの「内臓脂肪型肥満」は、心疾患・糖尿病・がんなどが発症するリスクが高くなるため、「皮下脂肪型肥満」より重要視されている。肥満の予防と治療には、運動・食事療法と薬物療法があるが、いわゆる機能性食品の併用により効果が高めることが期待されている。グロビンペプチド (Globin digest; GD) はブタ赤血球由来のヘモグロビンタンパク質を酵素分解した平均鎖長3-5のオリゴペプチド混合物であり、実験動物とヒト臨床試験において食後中性脂肪・血糖値の上昇抑制作用が報告されている (Kagawa K, et al. 1996 ; Kagawa K, et al. 1998)。私たちは、ゼブラフィッシュ稚魚を用いた抗肥満天然素材スクリーニング試験の結果、GDの脂質低下効果を確認した (Nakayama H, et al. 2020)。本研究では、GDの抗肥満作用メカニズムについて、肥満モデルゼブラフィッシュ、マウス前駆脂肪細胞3T3-L1と肥満モデルマウスを用いて明らかにしたので報告する (Zang L, et al. 2021)。

成魚の肥満モデルゼブラフィッシュに対し、GD (250 µg/g body weight/day) を2週間経口投与し、3週目から1週間の過剰給餌を行った。その結果、GDは血漿中性脂肪とトータルコレステロールが肥満群より有意に減少し、3D-マイクロCTにより内臓脂肪蓄積も抑制したのを確認した。GDの抗肥満効果作用機序を解明するため、ゼブラフィッシュ肝臓組織を対象としたRNA-seqを用いたトランスクリプトーム解析を行った。GD投与により発現レベルを変動していた遺伝子群を抽出し、パスウェイネットワーク解析により、エネルギー代謝調節に関与する分子として知られているUCP1パスウェイを活性化していたことを予測した。ゼブラフィッシュで発見したこの現象は哺乳類動物では共通しているのか、次にマウス前駆脂肪細胞3T3-L1を用いて検討した。GDを投与した成熟脂肪細胞の脂質含量が投与なしの細胞と比較して4割も減少し、Ucp1遺伝子の発現量も2.4倍増加した。さらに、高脂肪食負荷ICRマウスに対しGDを経口投与 (2 mg/g body weight/day) したところ、白色脂肪組織中のUcp1遺伝子並びにタンパク質の発現増加を認め、血漿中性脂肪とトータルコレステロールの低下、内臓脂肪蓄積の抑制及び脂肪細胞肥大が改善した。以上より、GDが脊椎動物に共通してUCP1の発現を誘導し、内臓脂肪の蓄積を改善することを明らかにした。

