

## 黄連含有イソキノリンアルカロイドの脂肪細胞分化抑制作用に関する機序解析

片桐由里絵、小谷仁司、田邊宏樹、井上 誠

愛知学院大学 薬学部

### 【目的】

黄連には3種類の類似構造を有するアルカロイドberberine、coptisine及びpalmatineが含まれている。我々はこれまでに、coptisineに血管平滑筋細胞（VSMC）に対する選択的増殖抑制活性を見出し、berberineには細胞非選択的な増殖抑制活性を明らかにしている。さらに、VSMCの薬物排出トランスポーターMDR機能に関しても、berberine及びcoptisineが排出を促進するが、palmatineは逆に阻害することも明らかにしている。このように構造の類似性にも関わらず、種々の作用が異なることは大変興味深い。今回、我々は既にberberineで報告のあるマウス前駆脂肪細胞3T3-L1の分化に及ぼす影響について3種類のアルカロイドの比較検討を行い、coptisineに強い分化抑制作用を見出したので報告する。

### 【方法・結果】

3T3-L1細胞の脂肪細胞への分化に対する各アルカロイドの影響を、Oil Red O染色により検討したところ、berberine及びcoptisineに濃度依存的な脂肪細胞分化抑制活性を見出した。またその抑制活性は、分化初期に添加しないと発現しないため、脂肪細胞の分化誘導初期に必須の現象であるMitotic clonal expansion (MCE) の抑制によるものである可能性が考えられた。そこで、MCEが終了する分化誘導4日目の細胞数を計数したところ、両アルカロイドはMCEを抑制しており、その作用はcoptisineのほうがより低濃度で発現していた。一方、分化誘導していない3T3-L1細胞の増殖には両アルカロイドは影響を示さなかったため、両アルカロイドの脂肪細胞分化抑制は、MCE特異的な増殖抑制によることを見出した。

### 【考察】

3T3-L1細胞の通常の増殖を抑制せず、MCE特異的に増殖抑制作用を示す化合物として、AMPK活性化因子であるAICARがある。このAICARは、3T3-L1細胞のMCE

において一過性に発現上昇し、脂肪細胞分化に関与する様々な因子の発現を促進して、その後減少するc/EBPβのタンパク質発現を持続することが報告されている。一方で、berberineもAMPKを活性化するという報告があるため、両アルカロイドの脂肪細胞分化抑制作用は、AMPKのリン酸化促進によるc/EBPβタンパク質の発現持続である可能性が考えられ、現在検討中である。

