

アシル化フラボノール配糖体 *trans*-Tiliroside の抗肥満作用

(¹京都薬大、²近畿大・薬総研) 松田久司¹、○二宮清文²、久保瑞穂¹、森川敏生²、
村岡 修²、吉川雅之¹

【背景】

肥満症、糖尿病、高脂血症および高血圧等の生活習慣病の併発は動脈硬化性疾患ハイリスク状態としてメタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）として体系づけられた。メタボリックシンドロームの診断においては内臓脂肪の過剰蓄積が必須項目であり、内臓脂肪の量的および質的異常を制御することが重要であると考えられる。近年、日本のみならず世界各国において糖尿病をはじめとする生活習慣病の罹患者数は増加の一途を辿っており、これに対する対策は急務である。演者らの研究室では、これまでに糖および脂質の体内動態に影響を及ぼす物質として α -グルコシダーゼ阻害活性物質 salacinol や kotalanol¹⁾、肝細胞内中性脂肪代謝促進物質 nigellamine 類²⁾ および腓リパーゼ阻害活性物質 carnosic acid³⁾ を見い出すとともに、内臓脂肪を顕著に減少させる物質として *trans*-tiliroside (1) を見い出している⁴⁾。今回、著者らは 1 の作用機序および構造と活性の相関について一部明らかにしたので報告する。

【実験・結果・考察】

成熟マウス (male ddY, 11w) への *trans*-tiliroside (1) の 14 日間の投与 (0.1–10 mg/kg, p.o.) により、マウスの体重推移、食餌量、内臓脂肪重量および耐糖能に与える影響について検討した。その結果、1 は、低用量 (0.1 mg/kg/day) から有意に体重増加を抑制することおよび肝臓中の中性脂肪 (TG) 含量を低下させるとともに内臓脂肪重量 (副睾丸+腸間膜+腎周囲脂肪) についても有意に減少することが観察された (Table 1, 2)。さらに、1 投与動物に対し、耐糖能試験 (glucose 1 g/kg, i.p.) を行った結果、1 の投与は、空腹時血糖値に対しては影響を与えないが、糖負荷時の血糖値の推移を有意に低下させることが判明した (Table 3)。

Table 1. Effects of *trans*-tiliroside (1) on the gain of body weight and liver TG

	Dose (mg/kg/day)	Gain of body weight		Liver TG (mg/liver)
		(g)	(% of control)	
control	—	4.6±0.5	100.0±9.9	57.3±5.4
1	0.1	2.6±0.5*	56.7±10.4*	46.7±9.7
	1	1.3±0.6**	28.3±11.3**	30.8±5.5**
	10	1.4±0.2**	30.1±4.8**	29.2±4.7**

Mean ± S.E.M., * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. control, $n = 5-7$

Table 2. Effects of *trans*-tiliroside (1) on the accumulation of visceral fat in mice

	Dose (mg/kg/day)	Epididymal fat ^a	Mesenteric fat ^b	Paranephric fat ^c	Visceral fat (a+b+c) (mg)
		(mg)	(mg)	(mg)	
control	—	1205±136	846±62	372±48	2424±235
1	0.1	716±98**	662±50*	284±41	1663±181*
	1	407±89**	509±43**	141±37**	1057±159**
	10	350±24**	516±16**	132±18**	998±52**

Mean ± S.E.M., * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. control, $n = 5-7$

Table 3. Effects of *trans*-tiliroside (1) on glucose tolerance in mice

	Dose (mg/kg/day)	Plasma glucose (mg/dL)				AUC (hr · mg/dL)
		0	30	60	120 min	
control	—	105±3	311±10	268±12	185±11	474±19
1	0.1	92±6	238±26*	206±17*	152±6	372±23**
	1	101±6	284±12	177±18**	154±9	377±23*
	10	101±4	233±19*	153±12**	138±12**	325±25**

Mean ± S.E.M., * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. control, $n = 5-7$

そこで、*trans*-tiliroside (1) の構造で、活性発現に必須な構造を明らかにする目的で、1 を構成する部分構造、即ち kaempferol 3-*O*- β -D-glucopyranoside (2)、kaempferol (3) および *p*-coumaric acid (4) における抗肥満活性を比較検討した (Fig. 1)。その結果、3 および 4 では活性が認められなかったのに対し、2 では有意ではないが、体重増加と内臓脂肪重量の低下傾向が観察された。本結果より、1 の有する顕著な抗肥満活性の発現には、2 に結合する *p*-coumaroyl 基の存在が重要であることが示唆された。次に、1 の作用機序を明らかにする目的で、1 の投与 (10–100 mg/kg, p.o.) 24 時間後における肝臓および副睾丸脂肪組織での糖および脂質代謝関連遺伝子の発現について検討した。その結果、いずれも 10 mg/kg の単回投与で肝臓中 PPAR- α および CPT II, 副睾丸脂肪中 adiponectin および PPAR- γ mRNA の発現亢進が観察された。

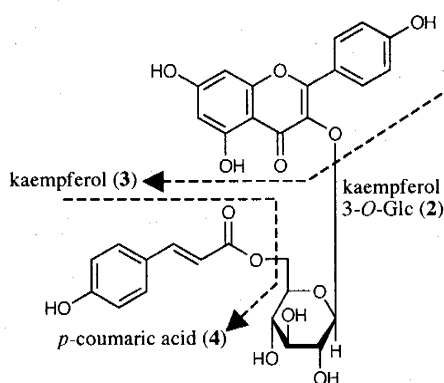


Fig. 1. Chemical structure of *trans*-tiliroside (1) and related compounds

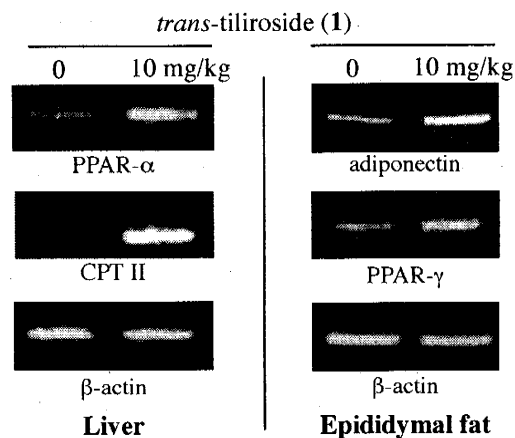


Fig. 2. Effects of single oral administration of 1 on mRNA expressions in liver and epididymal fat tissue in mice

【文献】

- 1) Yoshikawa M., Murakami T., Yashiro K., Matsuda H., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 1339-1340 (1998).
- 2) Morikawa T., Xu F., Ninomiya K., Matsuda H., Yoshikawa M., *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 494-497 (2004).
- 3) Ninomiya K., Matsuda H., Shimoda H., Nishida N., Kasajima N., Yoshino T., Morikawa T., Yoshikawa M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 1943-1946 (2004).
- 4) Ninomiya K., Matsuda H., Kubo M., Morikawa T., Nishida N., Yoshikawa M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 3059-3064 (2007).

Anti-obese Effects of Acylated Flavonol Glycoside, *trans*-Tiliroside

Hisashi Matsuda,¹ Kiyofumi Ninomiya,² Mizuho Kubo,¹ Toshio Morikawa,² Osamu Muraoka,² and Masayuki Yoshikawa¹

¹Kyoto Pharmaceutical University, ²Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kinki University

Trans-tiliroside (0.1–10 mg/kg/d) potently inhibited the gain of body weight, especially weight of visceral fat without affecting food intake, and significantly reduced blood glucose levels after loading of glucose (1 g/kg, i.p.) in mice. On the other hand, kaempferol and *p*-coumaric acid lacked such effect and kaempferol 3-*O*- β -D-glucopyranoside tended to reduce the gain of body weight and weight of visceral fat, but not significantly, at a dose of 10 mg/kg/d. These results indicate the importance of both kaempferol 3-*O*- β -D-glucopyranoside and *p*-coumaroyl moieties for the anti-obese effects. Furthermore, single oral administration of *trans*-tiliroside at a dose of 10 mg/kg increased the expressions of CPTII, PPAR- α , adiponectin, and PPAR- γ mRNA in liver and epididymal fat tissues of fasted mice.

ISSN 0919-214X

第26回メディシナルケミストリーシンポジウム

講演要旨集

The 26th Medicinal Chemistry Symposium

Abstracts

The Pharmaceutical Society of Japan
Division of Medicinal Chemistry

Sagamihara 2007

2007年11月28日(水)～30日(金)

グリーンホール相模大野

主催 日本薬学会医薬化学部会