

抗肥満薬開発を目的とした核内受容体 PPAR $\delta$  活性化物質の探索 2

○蒲生 佳奈恵<sup>1</sup>, 飯沼 宗和<sup>2</sup>, 土佐 秀樹<sup>3</sup>, 松浦 信康<sup>1</sup>(<sup>1</sup>岡山理大理, <sup>2</sup>岐阜薬大, <sup>3</sup>F&D)

【目的】生活習慣病治療薬開発は、疾病特異的分子標的を制御する化合物の開発に重点がおかれるようになってきた。本研究は核内受容体 PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)  $\delta$ の活性化に注目した。PPAR $\delta$ の活性化はエネルギー産生促進に基づく抗肥満作用があることが明らかにされている。よって本研究では、様々な天然植物資源から PPAR $\delta$ 活性化物質を探索し、生活習慣病予防・治療に応用することを目的とした。

【方法】PPAR $\delta$ 活性評価：COS-1 細胞に、PPAR $\delta$ -GAL4 発現プラスミド及び GAL4 binding *cis*-element の下流に luciferase をコードするレポータープラスミドを co-transfection した後、様々な植物及び食品抽出液を添加し、PPAR $\delta$ 活性化に基づく luciferase 活性を測定した。

【結果及び考察】植物及び食品抽出液 439 検体について PPAR $\delta$  agonist 活性評価を行った結果、*Garcinia mangostana* 果皮抽出エキス 5 $\mu$ g/ml において PPAR $\delta$  agonist である GW0742 0.1nM の約 50%の活性が認められた。そこで活性物質の探索を行ったところ、活性物質の化学構造は $\gamma$ -mangostin であることを明らかにした。また本化合物は、PPAR $\delta$ のみでなくサブタイプである PPAR $\alpha$ にも agonist 活性を示す dual agonist であることを明らかにした。さらに、RT-PCR 法を用いることにより、 $\gamma$ -mangostin に脂質代謝およびエネルギー消費調節関連遺伝子発現促進活性が存在することを明らかにした。