

## 29Q-am08

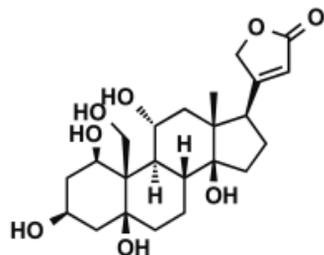
脂肪肝を誘導しない新奇な LXR リガンドとして機能するウアバゲニン

○田村 理<sup>1</sup>, 岡田 麻衣子<sup>2</sup>, 篠田 康晴<sup>3</sup>, 塩田 倫史<sup>3</sup>, 福永 浩司<sup>3</sup>, 大石 悠<sup>1</sup>, 上田 実<sup>1</sup> (<sup>1</sup>東北大院理, <sup>2</sup>聖マリアンナ医科大, <sup>3</sup>東北大院薬)

【背景】ウアバインは、強心配糖体あるいは内因性血圧調節因子として様々な研究が進められているが、そのアグリコンであるウアバゲニン(OBG)の生物活性についてはこれまで全く知られていなかった。我々は、OBG が肝 X 受容体(LXR)アゴニストとして機能することを初めて見出し、マウス腎由来 M-1 細胞に対して Na チャネル ENaC の発現を抑制することを昨年度の薬学会年会にて報告した<sup>1</sup>。今回、OBG の LXR アゴニストとして特異な性質が明らかになったので報告する。

【結果】これまで種々の LXR リガンドが開発されているが、LXR リガンドは一般的に実験動物に投与することで脂肪肝を誘導することが知られており<sup>2</sup>、培養細胞においても関連した遺伝子群の亢進が報告されている<sup>3</sup>。この事実は、LXR アゴニストとして ENaC の発現を抑制する OBG の *in vivo* 実験への展開の障害となることが懸念された。しかしながら、意外なことに OBG はマウスに投与しても脂肪肝を誘導せず、関連遺伝子も活性化しないことが明らかとなった。また、OBG 投与後の腎臓においては、当初の目的であった ENaC の発現抑制も確認できた。さらに、OBG は、典型的な LXR リガンドである T0901317 が示すファルネソイド X 受容体への交差反応<sup>4</sup>や、GW3965 が示す細胞周期 G1 アレスト作用<sup>5</sup>なども起こさないことから、実験動物を用いた LXR のさらなる機能解明に向けて非常に有効なアゴニストであると考えられた。

<sup>1</sup>日本薬学会第 135 年会 26R-pm22. <sup>2</sup>*Genes Dev.* **2000**, *14*, 2831. <sup>3</sup>*AAPS J.* **2013**, *15*, 744. <sup>4</sup>*Mol. Genet. Metab.* **2004**, *83*, 184. <sup>5</sup>*Mol. Carcinog.* **2013**, *52* 835.



ouabagenin (OBG)