

## 論 文 内 容 要 旨

### 題 目

The Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat Suppresses Adipogenesis and Activates Nrf2  
(キサンチンオキシダーゼ阻害薬 febuxostat は Nrf2 を活性化し脂肪細胞分化を抑制する)

### 著 者

Yoshiki Higa, Masahiro Hiasa, Hirofumi Tenshin, Emiko Nakaue, Mariko Tanaka, Sooha Kim, Motosumi Nakagawa, So Shimizu, Kotaro Tanimoto, Jumpei Teramachi, Takeshi Harada, Asuka Oda, Masahiro Oura, Kimiko Sogabe, Tomoyo Hara, Ryohei Sumitani, Tomoko Maruhashi, Hiroki Yamagami, Itsuro Endo, Toshio Matsumoto, Eiji Tanaka and Masahiro Abe

### 内容要旨

#### 【背景】

肥満は脂肪細胞の数の増加と肥大による脂肪組織の増大と定義され、世界中で健康上の重大な問題となっている。内臓脂肪の蓄積は、メタボリックシンドロームの発症や全身性の酸化ストレスと深く関わっている。活性酸素種 (ROS) は生理的あるいは病的な課程で産生され細胞機能を調整している。キサンチンオキシドレダクダーゼ (XOR) はプリン代謝に関わる酵素で、反応の過程で ROS が産生されるが、病的な状態においては ROS の産生とともに XOR の活性が増加することが指摘されている。

キサンチンオキシダーゼ (XO) 阻害薬である febuxostat は、痛風や高尿酸血症の治療薬として臨床応用されており、ROS 産生も抑制する。我々は以前に receptor activator of NFκB ligand (RANKL) 誘導性の破骨細胞分化において ROS 産生が惹起されるが、febuxostat は RANKL や抗腫瘍薬ドキシソルビジンによる ROS 産生の抑制を介し破骨細胞分化を阻害することで、骨量低下を予防することを報告した。これは febuxostat による XO 阻害が、がんや閉経等の病的な状態における XO 由来の過剰な ROS 産生を抑制することを示唆する。

Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) は酸化ストレスの調節機構に関わる主要な転写因子で、過剰な酸化ストレス下ではその制御因子である kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) から遊離し、細胞保護に関わる標的遺伝子の転写を開始する。このように Keap1-Nrf2 軸は細胞外からの様々な刺激に対する主要な防御機構を担っている。

本研究では、Keap1-Nrf2 軸を介した ROS 制御に焦点をあて、脂肪細胞分化に対する febuxostat の効果につき検討を行った。

#### 【結果】

1) 高脂肪食負荷あるいは卵巣摘出による肥満マウスでは内臓・皮下脂肪の著しい蓄積と共に、著明な体重増加を認め、内臓脂肪細胞が肥大したが、febuxostat の投与によりこれらが

抑制された。

- 2) Febuxostat は oil red O 染色で観察される脂肪細胞分化の抑制と同時に、脂肪分化マーカーの発現を抑制した。
- 3) 脂肪前駆細胞は分化誘導直後より XO の発現を認めた。脂肪細胞分化は抗酸化剤である NAC により抑制され、反対に過酸化水素による酸化ストレスの負荷により促進した。
- 4) Nrf2 ノックダウンを行った脂肪前駆細胞は著明な脂肪細胞分化を認めた。反対に Nrf2 アクチベーターであるオマベロキシロンの添加により脂肪細胞分化は抑制された。
- 5) 脂肪前駆細胞にオマベロキシロンを添加すると、直後に Nrf2 が核内移行し、その標的遺伝子発現が上昇した。Febuxostat の添加によっても同様の現象が見られた。
- 6) 脂肪前駆細胞にオマベロキシロンを添加すると Keap1 が分解された。Febuxostat の添加によっても同様の現象がみられた。
- 7) 前骨芽細胞に febuxostat を添加すると、脂肪前駆細胞と同様、直後に Nrf2 の核内移行と、標的遺伝子の発現上昇を認め、Keap1 の分解も促進した。

#### 【考察・まとめ】

本研究では、febuxostat は脂肪細胞分化を抑制し、高脂肪食負荷あるいは卵巣摘出を行ったマウスの肥満を改善した。XO を標的とした脂肪細胞分化の制御は、過栄養あるいは閉経後の肥満に対する新たな治療戦略となることが期待される。

脂肪前駆細胞や前骨芽細胞において、febuxostat は Nrf2 アクチベーターであるオマベロキシロンと同様に Keap1 の分解と Nrf2 の核内移行を促進した。興味深いことに、別の XO 阻害薬であるアロプリノールではこの現象は認めなかったことから、XO 阻害とは独立した機序であることが考えられ、febuxostat が Nrf2 アクチベーターとしての機能を有している可能性が示唆された。

Febuxostat は、脂肪分化過程での XOR を介したシグナルと、XO を介した活性酸素産生の抑制と同時に、Nrf2 の核移行を直接誘導し、その標的の様々な抗酸化遺伝子の転写を促進することで、脂肪細胞の分化過程で生じる ROS を効率よく抑制することが示唆された。Nrf2 の多岐にわたる機能を考慮すると、febuxostat は今後、酸化還元代謝の歪みや、タンパク質恒常性、炎症、癌など幅広い生理的、病的な状態における効果が期待される。