

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	膵β細胞標的抗糖尿病成分の創製を指向した 柑橘果皮成分の構造活性相関研究				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	金子 雪子
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	稲井 誠
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	金子 雪子

講演題目	膵β細胞機能に対するポリメトキシフラボノイドおよび関連誘導体の構造活性相関解析
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>持続的な高血糖状態による糖毒性がもたらすインスリン分泌の低下や膵β細胞死の亢進は2型糖尿病発症の主な原因であり、これらを抑止することは糖尿病治療や病態進展の予防に繋がる。我々は、ポリメトキシフラボノイド(PMF)である柑橘果皮成分 nobiletin (NOB) が抗糖尿病効果を有すること、その効果は細胞内 cAMP レベルの増大によるインスリン分泌促進や膵β細胞死抑制作用によることを報告している (<i>J Funct Foods</i>, 2017)。また、2型糖尿病モデルマウスに NOB を持続的に投与することで、膵β細胞量を保持することによる糖尿病進展抑制効果があることを明らかにし(<i>Phytomedicine Plus</i> 2022) 2型糖尿病進展抑止に食品含有成分が高い効果を有することを示した。NOB の他にも、柑橘果皮に含まれる PMF には、heptamethoxyflavone (HMF, メトキシ基 7), tangeretin (TNG, メトキシ基 5), sudachitin (SDC, メトキシ基 3) などがある。しかしながら、こうした PMF の膵β細胞への効果やその活性については不明である。そこで本研究では、これら PMF の構造の違いに着目し、膵β細胞機能に対する抗糖尿病活性の比較およびその活性に寄与する構造を明らかにすることを目的として解析を行った。</p> <p>検討には膵β細胞株 INS-1 細胞を用い、インスリン分泌に対する柑橘フラボノイドの影響、および thapsigargin 誘発β細胞アポトーシスに対する各成分の作用をウェスタンブロッティング法、フローサイトメトリー解析にて評価した。INS-1 細胞において、高濃度グルコース誘発インスリン分泌反応は各種 PMF 処置により濃度依存的に増大した。なかでも HMF は NOB と同程度のインスリン分泌活性を示したものの、TNG 処置では NOB と比較するとその効果が低いことがわかった。一方で、10μM SDC 処置ではインスリン分泌増大反応は認められず、他の PMF と比較してインスリン分泌活性が最も低いことがわかった。さらにβ細胞アポトーシスに対する各種 PMF の効果について検証を行った。thapsigargin 誘発β細胞アポトーシスは 10 μM HMF, TNG 処置により有意に抑制され、その効果は 10 μM NOB 処置と同程度であった。一方で 10 μM SDC 処置ではアポトーシス抑制効果は認められなかった。以上の結果から、HMF および TNG は NOB と同様のβ細胞死抑制効果が認められることがわかった。さらに、PMF によるアポトーシス抑制効果の活性部位を特定するために、NOB のメトキシ基を水酸基に置換した誘導体を用いてβ細胞アポトーシスに対する影響について検証し、一部の NOB 誘導体ではアポトーシス抑制効果が消失することが明らかとなった。以上の結果より、PMF の膵β細胞に対する効果は構造により異なり、メトキシ基が多いほど抗糖尿病効果が高く、一部のメトキシ基はその抗糖尿病活性に大きく寄与することが示唆された。</p>