

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

研 究 テーマ	植物フラボノイドによる膵β細胞オートファジー制御を介する抗糖尿病効果の解析				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久
	研究分担者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	金子 雪子
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久

講演題目
植物フラボノイドによる膵β細胞オートファジーに対する効果
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】2型糖尿病の発症および進展の予防として、植物フラボノイドの摂取が期待されている。しかし、植物フラボノイドの抗糖尿病効果に関して、その作用機序にまで言及した報告は少ない。1型糖尿病と同様、2型糖尿病も病態進行に伴って膵β細胞量の減少が認められる。そのため、2型糖尿病におけるインスリン分泌不全の一因として、膵β細胞量の減少によるインスリン絶対量の低下が注目されており、β細胞アポトーシスの制御に着目した研究が盛んに行われている。我々は、植物フラボノイドであるノビレチンが、ホスホジエステラーゼ（PDE）阻害作用による細胞内cAMPレベルの上昇を介して、β細胞アポトーシスを抑制することを報告した（<i>J Funct Foods</i> 2017 など）。一方、オートファジーは細胞内の主要なタンパク分解系であり、細胞内の恒常性維持において重要な役割を担っており、オートファジー細胞死と呼ばれる細胞死を誘導するとともに、アポトーシス制御への関与も知られている。そこで本研究では、植物フラボノイドのβ細胞オートファジーに対する作用を検討し、植物フラボノイドによる2型糖尿病予防効果の科学的エビデンスの蓄積を目指した。 【成果】膵β細胞株 INS-1D 細胞を用いて、植物フラボノイドの一つであるアピゲニンの作用を検討した。高濃度（20 mM）グルコース誘導細胞死に対して、アピゲニンは濃度依存的な抑制作用を示した。この抑制作用は、オートファジー阻害薬である 3-メチルアデニン（3-MA）により消失した。また、高濃度グルコースによるオートファジーマーカーLC3-II の発現低下に対して、アピゲニンは発現を増大する傾向を示した。以上より、アピゲニンがβ細胞オートファジーを亢進して、アポトーシスを抑制する可能性が示された。さらに、この可能性を検証するため、オートファゴソームの形成に関与するタンパク質である ATG5 を siRNA によりノックダウンさせたβ細胞での検討を行っている。しかし、ATG5 のノックダウン効率が十分でないこともあり、まだ結論には至っていない。 【今後の展望】アピゲニンによる高濃度グルコース誘導アポトーシス抑制作用にオートファジーの亢進が関与している可能性について、さらなる証拠を蓄積する。また、各種植物フラボノイドのβ細胞オートファジーに対する作用を比較検討する。それにより、植物フラボノイドの作用点が明確となり、効率的な抗糖尿病活性を有する化合物の創製への展開が期待される。