

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

研究テーマ	ノビレチン搭載 β 細胞指向性ナノ粒子の抗糖尿病効果の検証				
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	徳島大学大学院医歯薬学研究部（薬学域）・教授	氏名	金沢 貴憲
		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
ノビレチン搭載 β 細胞指向性ナノ粒子の作製および抗糖尿病効果の検証
研究の目的、成果及び今後の展望
日本人の β 細胞は脆弱であり、インスリン分泌障害を伴う糖尿病発症リスクが高いことが知られている。すなわち、日本人の糖尿病治療には β 細胞の量的な減少を抑制し、β 細胞機能を維持することで、糖尿病の悪化を防ぐことは重要である。申請者らによるこれまでの検討から、静岡県産ポンカンなどに多く含まれる柑橘フラボノイドのノビレチン（NOB）が、インスリン分泌促進作用や β 細胞死抑制作用により顕著な抗糖尿病効果を示すことが明らかになっている (<i>J Funct Foods</i> 2017)。さらに、糖尿病モデルマウスへ NOB を投与した検討により、NOB の皮下あるいは経口投与により、耐糖能が有意に改善し、その抗糖尿病効果は β 細胞を保護することによるものであることを明らかにした (<i>Phytomedicine plus</i> 2022, <i>Frontiers in Nutrition</i> 2024)。すなわち、NOB を摂取することは β 細胞を保護し、糖尿病進行を抑止する上で効果的である。一方、NOB を経口で摂取する場合、膵臓は薬物送達困難組織であるため、β 細胞以外の組織に作用する可能性や、多量の NOB を摂取する必要性などがあり、問題点も多い。そこで、NOB を膵島へ確実に送達させることは実用化を考慮する上で重要である。我々はこれまでに β 細胞へ指向性を有する脂質ナノ粒子(LNP)の開発に成功している (<i>J Controlled Release</i> 2024)。そこで、我々は、膵島へ NOB を送達させ、効率的に β 細胞保護作用による抗糖尿病効果を得ることが可能な NOB 搭載 LNP (NOB-LNP) の作製を目指し検討を行った。 我々はマイクロ流体デバイスを用いたナノ粒子作製法により NOB を搭載したナノ粒子を作製した。それらの物性や搭載率について動的光散乱法や HPLC により評価した結果、膵島集積性ナノ粒子の特徴を有する NOB 搭載ナノ粒子 NOB-LNP の作製に成功した。つづいて、作製した NOB-LNP の作用を β 細胞株である INS-1 細胞を用いて <i>in vitro</i> で評価した結果、NOB-LNP が NOB 単独あるいはそれ以上の β 細胞アポトーシス抑制作用を有することが明らかとなり、β 細胞において NOB-LNP が取りこまれ、NOB の抗糖尿病効果を十分に発揮することが示された。さらに、NOB-LNP に蛍光物質である DiD で標識したナノ粒子をマウス尾静脈から投与した結果、膵臓組織や膵島領域に NOB-LNP が分布する様子が観察された。以上の結果から、NOB-LNP は生体内でも膵 β 細胞に集積し、β 細胞保護による抗糖尿病効果を発揮し得る NOB 搭載 β 細胞指向性ナノ粒子の作製に成功した。今後、糖尿病モデルマウスに NOB-LNP を投与し、糖尿病治療効果の詳細を明らかにしていく予定である。