

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

研 究 テーマ	高機能性ノビレチン類似構造体による β 細胞を標的とした抗糖尿病治療の新たな展開				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	金子 雪子
	研究協力者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久
		所属・職名		氏名	
		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 細胞における柑橘果皮フラボノイド類および Nobiletin 誘導体の作用解析
研究の目的、成果及び今後の展望
日本人を含む東アジア人は、遺伝的に膵 β 細胞のインスリン分泌能が低下しやすく、2 型糖尿病に罹患しやすい体質であることが知られている。したがって、β 細胞の量的減少を抑制し、その機能を維持することは重要な糖尿病治療戦略となる。 我々はこれまでに、ラット膵 β 細胞株である INS-1 細胞において、静岡県産ポンカン果皮に豊富に含まれるポリメトキシフラボノイド (PMF) である nobiletin (NOB) が、phosphodiesterase 阻害による細胞内 cAMP 濃度の上昇を介してインスリン分泌を促進するとともに、小胞体ストレス誘発アポトーシスを抑制することにより、抗糖尿病作用を示すことを、細胞レベルおよび個体レベルで明らかにしてきた (J Funct Foods 2017、Frontiers in Nutrition 2024 ほか)。さらに、NOB 以外の柑橘果皮成分である tangeretin (TNG)、sudachitin (SDC)、hesperetin (HSP) についても膵 β 細胞における作用解析を行い、それぞれインスリン分泌促進作用やアポトーシス抑制作用に差異があることを明らかにしている。これらのフラボノイドのうち、NOB、TNG、SDC はフラボン骨格を有するのに対し、HSP はフラバノン骨格を有している。また、NOB、TNG、SDC の間でもメトキシ基や水酸基の数および位置が異なる。このような構造の違いが膵 β 細胞への作用の差異に関与すると考えられるが、その構造活性相関は未だ明確ではない。そこで本研究では、NOB の抗糖尿病作用における活性部位の解明を目的とした。 Flow cytometry (FCM) 解析および Western blotting 法を用いて thapsigargin 誘導アポトーシスに対する抑制効果を検討した。その結果、一置換 OH 体では 5-OH 体が NOB と同程度の作用を示した一方で、他の一置換 OH 体では作用の減弱が認められた。また、二置換 OH 体はいずれも作用が減弱または消失した。さらに、NOB の脱メトキシ体について検討したところ、3 つのメトキシ基を除去した tridemethoxy-nobiletin では作用が消失し、むしろアポトーシスが亢進したことから、β 細胞保護作用にはメトキシ基が必須であることが示された。 この結果を踏まえ、メトキシ基の位置が異なる脱メトキシ体を用いて検討を行った。3'-demethoxy-nobiletin である TNG は NOB と同程度の作用を示した一方で、他のモノ脱メトキシ体では作用の減弱が認められた。さらに、別のモノ脱メトキシ体である X 誘導体は、NOB と同程度の β 細胞死抑制効果を維持しつつ、高濃度においても抗アポトーシス作用が維持され、作用の減弱が認められなかった。 以上の結果より、各種 NOB 誘導体の膵 β 細胞に対する効果はその構造に依存して異なること、ならびに NOB の抗糖尿病作用には極性変化やフラボノイド骨格におけるメトキシ基の位置が重要であることが示唆された。さらに、NOB 構造類似体の中には、高濃度でも有害作用を示しにくく、実用化に適した特性を有するものが存在することが明らかとなった。