

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オートファジー制御を介した膵β細胞量の調節				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久
	研究協力者	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・講師	氏名	金子 雪子

講演題目
アピゲニンによる膵β細胞アポトーシス抑制効果へのオートファジーの関与
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、そ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。我々はこれまで、柑橘類に含まれる植物フラボノイドであるノビレチンやアピゲニンが、小胞体ストレスにより誘導される膵β細胞のアポトーシスに対して、抑制効果を示すことを報告した。本研究では、糖毒性条件を模倣した高濃度グルコース処置により誘導される膵β細胞のアポトーシスに対するアピゲニンの抑制作用の機序について検討を行った。 【成果】ラット由来膵β細胞株である INS-1D 細胞を用いて、20 または 30 mM グルコースで 48 から 72 時間処置することにより誘導されるアポトーシスに対するアピゲニンの作用を検討した。高濃度グルコース処置により、アポトーシスマーカーである cleaved caspase-3 の発現が上昇し、アピゲニンはその上昇を抑制した。また、高濃度グルコース処置により、小胞体ストレスマーカーである CHOP および酸化ストレスマーカーである TXNIP の発現も上昇し、これらの上昇もアピゲニンにより抑制された。以上より、アピゲニンが小胞体ストレスおよび酸化ストレスの軽減を介してアポトーシスを抑制することが示唆された。また、アピゲニンによる膵β細胞アポトーシス抑制効果は、PKA 阻害薬である KT5720 処置により減弱したことから、アピゲニンの作用機序の少なくとも一部は PKA の活性化を介していることが示唆された。さらに、オートファジー阻害薬である 3-methyladenine 処置あるいはオートファジー関連タンパク質 ATG5 のノックダウンによってオートファジーを阻害した条件下では、アピゲニンによるアポトーシス抑制効果は認められなかった。したがって、アピゲニンの抗アポトーシス作用へのオートファジーの関与が示唆された。以上の結果から、アピゲニンは、フラボノイドに共通する抗酸化作用に加えて、PKA の活性化やオートファジーの亢進を介して、高濃度グルコースにより誘導される膵β細胞のアポトーシスを抑制することが示唆された。 【今後の展望】アピゲニンによるオートファジーの亢進を介した膵β細胞アポトーシス抑制作用の細胞内シグナル伝達系の詳細を明らかにする。また、各種植物フラボノイドの膵β細胞オートファジーに対する作用を比較検討し、アポトーシス抑制効果への関与についても検証する。これらの解析結果を統合することで、植物フラボノイドの膵β細胞アポトーシス抑制作用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。