

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

研究テーマ	膵β細胞賦活フラボノイド類の構造活性相関に基づく 新規糖尿病治療薬の開発研究				
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細胞賦活フラボノイド類の構造活性相関に基づく 新規糖尿病治療薬の開発研究	
研究の目的、成果及び今後の展望	
<p>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。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。これまでの検討から、静岡県産ぼんかん果皮に多く含まれるポリメトキシフラボノイド(PMF)ノビレチン(NOB)が、PDE阻害による細胞内cAMPレベルの上昇を介し、インスリン分泌促進作用と膵β細胞アポトーシス抑制作用を示すことで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という知見を得ている(<i>J Funct Foods</i> 2017, <i>Phytomedicine plus</i> 2022 他)。昨年度までの研究により、PMFのメトキシ基が多いほどインスリン分泌活性ならびに膵β細胞保護作用が高く、抗糖尿病活性が高いことを明らかにした。本研究では、PMFの構造活性相関についてさらに詳細な解析を行った。さらに、2型糖尿病モデルマウスdb/dbを用いて、NOB含有シークワサー抽出物の経口摂取が2型糖尿病進展に及ぼす影響を明らかにすることを目的として抗糖尿病活性を評価した。</p> <p>INS-1細胞にアポトーシスを誘導する刺激としてthapsigarginを用い、14時間NOB誘導体と共に細胞に処置した後、ウェスタンブロッティング法にてcleaved caspase-3の発現を検出することで各種NOB誘導体のアポトーシスに対する評価を行った。また、2型糖尿病モデルマウスdb/db(雄性、5週齢)にシークワサー果皮抽出物をMediGel® Sucraloseに混ぜ、飲水として4週間投与した。体重、血糖値、摂水量測定その他、投与開始4週目に経口糖負荷試験(OGTT)、膵臓の単離及び下大静脈からの全採血を行った。単離した膵臓は薄切切片にして免疫染色によりインスリン陽性面積の算出もしくはホモジナイズし膵臓インスリン含量の測定に使用した。</p> <p>INS-1細胞において、数種のNOB構造類似体を様々な濃度で処置し、NOB10μM処置時における抗アポトーシス効果との比較を行った。またNOB構造類似体の構造と作用の強さを比較することで、NOBの抗アポトーシス活性に関わる部位を絞り込むことに成功した。また、同時に様々なPMFやNOB誘導体の中で、NOBは非常に強いβ細胞に対する抗糖尿病活性を有することが明らかとなった。</p> <p>また、強い抗糖尿病活性を有するNOBを含むシークワサー抽出物を飲水投与することにより、その抗糖尿病効果について検証した結果、肝臓や脂質代謝に関わる血中バイオマーカーの変動は認められなかった一方で、糖化アルブミン量が減少し、β細胞脱落が有意に抑制され、耐糖能の改善が認められた。以上の結果から、シークワサー抽出物などNOBが含まれる天然物の経口摂取によっても膵β細胞を保護することにより、十分な抗糖尿病活性が認められることが明らかとなった。</p>	