研究区分	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

日本人の  $\beta$  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  $\beta$  細胞の量的な減少を抑制し、 $\beta$  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、静岡県産ぽ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  $\beta$  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  $\beta$  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 (J Funct Foods 2017, Phytomedicine plus 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  $\beta$  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 含有シークワー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。

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)にシークワーサー果皮抽出物を 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。

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、NOB10  $\mu$  M 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  $\beta$  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。

また、強い抗糖尿病活性を有する NOB を含むシークワー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、 $\beta$  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、シークワーサー抽出物など NOB が含まれる天然物の経口摂取によっても膵 $\beta$  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。