

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

研究テーマ	転写因子 FOXO1 を標的とした 2 型糖尿病予防のための新規機能性食品素材開発				
研究組織	代表者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	三浦 進司
	研究分担者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	佐藤 友紀
		所属・職名	京都府立大学・教授	氏名	亀井 康富
		所属・職名	東京都立大学大学院・准教授	氏名	眞鍋 康子
		所属・職名	医薬基盤・健康・栄養研究所・薬用植物資源研究センター長	氏名	吉松 嘉代
	発表者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	三浦 進司

講演題目	転写因子 FOXO1 を標的とした 2 型糖尿病予防のための新規機能性食品素材開発
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【目的】インスリン抵抗性は、インスリンが骨格筋、脂肪組織、肝臓などの標的臓器で効きにくくなる状態を指し、2 型糖尿病の原因となるほか、骨格筋萎縮を引き起こし、骨格筋の糖取り込み能力を低下させて血糖コントロールをより一層悪化させる。一方、インスリン抵抗性による転写因子 FOXO1 の過剰な活性化は、筋萎縮、肝臓の糖新生、脂肪組織の炎症を亢進することで糖尿病の原因となる。しかし、FOXO1 の働きを抑制することを作用点とした、糖尿病予防に資する機能性食品素材は見出されていない。そこで申請者らは、食経験のある植物抽出物エキス 4,000 種を集めたライブラリーから毒性が低く且つ FOXO1 阻害活性の高いエキスを探索し、これまでに、27 種類の候補エキスを得ている。そこで本研究では、これら候補エキスによる FOXO1 活性の阻害が 2 型糖尿病の予防法として妥当か否かを評価した。</p> <p>【方法】<b>骨格筋細胞での評価</b>：C2C12 筋管細胞を dexamethasone (DEX) 存在下で植物エキス含有培地とともに 24 時間培養後、筋萎縮に関連する遺伝子発現量の変化を解析した。<b>脂肪細胞での評価</b>：ICR マウス (8 週齢) から単離した初代培養脂肪細胞を PDK1 阻害剤存在下で 24 h 培養し、インスリン抵抗性を模した「FOXO1 活性亢進モデル」を作成した。FOXO1 活性亢進モデルに、植物エキスを添加し、24 時間共培養後、FOXO1 の標的遺伝子および炎症関連遺伝子の遺伝子発現量を測定した。</p> <p>【成果】<b>骨格筋細胞での評価</b>：DEX 処理 C2C12 細胞における筋萎縮関連遺伝子 <i>atrogen 1</i> 発現量の増加が、I 科の葉・枝・未熟果実エキスの添加により抑制された。これまでに、I 科植物中には 5 種類のアルカロイドが含まれていることが報告されている。そのうち、入手可能な 3 種類のアルカロイドについて検討し、アルカロイド A には濃度依存的な FOXO1 活性阻害および <i>atrogen 1</i> 発現抑制効果が認められた。<b>脂肪細胞での評価</b>：I 科未熟果実エキスとその含有成分のアルカロイド A は、FOXO1 亢進モデルで観察される <i>5-lipoxygenase</i> 遺伝子発現増加と、FOXO1 の標的遺伝子である <i>cathepsin L</i> の発現増加をそれぞれ抑制した。また、炎症反応に関与する <i>TNF</i>、<i>IL-1β</i> の発現増加を抑制し、FOXO1 によって負に制御される抗炎症分子 <i>adiponectin</i> の遺伝子発現を増加させた。</p> <p>【展望】以上の結果より、I 科の未熟果実エキスには FOXO 活性阻害を介した筋萎縮改善効果、脂肪細胞炎症抑制効果が期待できること、その効果にはアルカロイド A が関与することが示唆された。これら物質が 2 型糖尿病予防に資するか否かについては、肝細胞での糖新生抑制効果の検討や、糖尿病モデルマウスやヒトを対象とした有用性の検証と安全性の確認が必要である。</p> <p>【学会発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>加藤愛海、湊野裕之、河上仁美、吉松嘉代、亀井康富、佐藤友紀、三浦進司：「転写因子 FOXO 活性を抑制する筋萎縮予防のための新規機能性植物エキス探索」、第 77 回日本栄養・食糧学会大会、2023 年 5 月 12-14 日</li> <li>加藤愛海、湊野裕之、河上仁美、吉松嘉代、亀井康富、佐藤友紀、三浦進司：「筋萎縮改善のための FOXO 活性阻害植物エキスの発見とその有効成分の同定」、第 96 回日本生化学会大会、2023 年 10 月 31 日～11 月 2 日</li> </ol>