

琉球大学学術リポジトリ

沖縄亜熱帯植物由来化合物における代謝性疾患に対する予防効果および作用機構解析

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2021-04-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 夏目, 矩行, Natsume, Noriyuki メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/48172

沖縄亜熱帯植物由来化合物における代謝性疾患に対する予防効果および作用機構解析

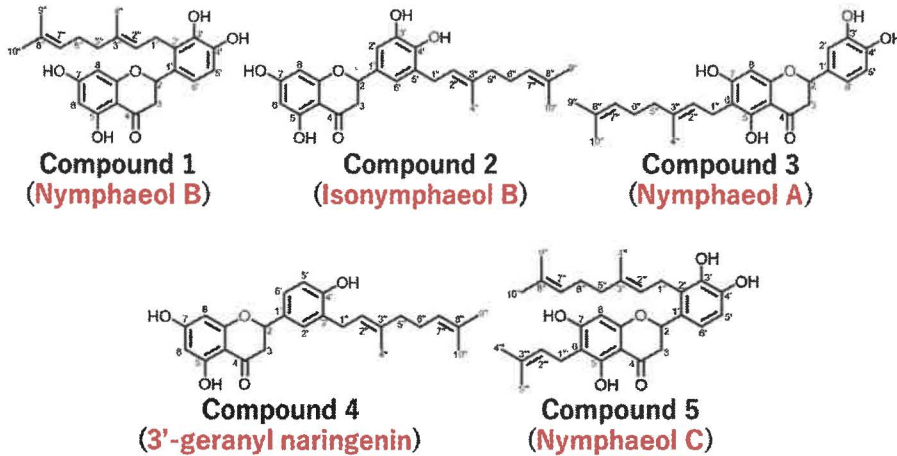
氏名：夏目矩行
指導教授：照屋俊明



日本では、食生活の変化や高齢者の増加によって、糖尿病や骨粗鬆症などの代謝性疾患の患者数が年々増加している。また、これらの代謝性疾患は、認知症などの他の疾患の発症リスクを高める危険因子となる。本研究では、沖縄の亜熱帯植物に着目し糖尿病、骨粗鬆症や認知症の予防や改善効果が期待される化合物の探索とその作用機構解析を行った。

オオバギの実に含まれる 5 つのプレニルフラボノイドの抗糖尿病効果を評価した。5 つのプレニルフラボノイドの中で、isonymphaeol B と 3'-geranyl naringenin は、L6 筋管細胞のグルコース取込みを用量依存的に増加することを見出した。これらの化合物は、インスリン非依存的経路である AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) を活性化させ、また、細胞膜画分におけるグルコーストランスポーター1 (GLUT1) タンパクを増加させることで、糖代謝に影響を与えることが示唆された。このことから、isonymphaeol B と 3'-geranyl naringenin は、抗糖尿病薬開発の潜在的なリード候補となる可能性がある。

また、高脂肪・高シヨ糖餌 (HFHSD) を摂餌させて誘発した肥満・糖尿病モデルマウスに、オオバギ実エタノール抽出物 (*M. tanarius* fruits ethanol extract; MFE)を投与したところ、体重と白色脂肪組織重量の減少や、血漿コレステロール、トリグリセリドとグルコースとインスリン濃度を低下した。これらの結果は、MFE が肥満・糖尿病モデルマウスの肥満症、高脂血症、高血糖症およびインスリン抵抗性を改善する効果を有していることを示唆する。



オオバギ実に含まれる 5 つのプレニルフラボノイドの構造

ゲットウの葉に含まれる pinocembrin の骨芽細胞分化に対する効果を評価した。Pinocembrin は、骨芽細胞の分化マーカーであるアルカリホスファターゼ (ALP) 活性や石灰化形成を促進したことから、骨芽細胞分化を誘導する作用を有することを見出した。Pinocembrin は、エストロゲン受容体 (ER) を介して骨形成タンパク質-2 (BMP-2) の発現を増加させ、その後、Smad-依存性経路と非依存性経路を介して骨芽細胞分化必須転写因子である Runx2 と Osterix

の発現を増加することが示唆された。これらの結果から、pinocembrin は骨粗鬆症などの骨代謝性疾患の予防および治療のためのアナボリック剤候補として大いに期待される。



ゲットウの葉に含有する pinocembrin の構造

黒ウコンの根茎から抽出されたメトキシフラボンに富む残基 (MRR) とその構成要素であるメトキシフラボン (1-9) の神経系に対する薬理学的効果を証明するために、PC12D 細胞におけるサイクリック AMP 応答配列 (CRE) を介した転写に対する MRR とメトキシフラボン (1-9) の効果を調査した。MRR は、PC12D 細胞における CRE 介在転写を増加させた。さらに、MRR から分離されたメトキシフラボン (1-9) の中で、化合物 1-4 は CRE 介在転写を増加させた。これらの結果は、黒ウコンとメトキシフラボンが認知機能低下を予防および回復するための非常に有用な材料であると思われる。

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1	OCH ₃	H	H	H	H	H
2	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H
3	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H
4	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
5	OH	H	H	H	H	H
6	OH	H	H	H	OCH ₃	H
7	OH	H	H	H	H	OCH ₃
8	OH	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃
9	OH	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
Nobiletin	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃

MRR に含有するメトキシフラボン (1-9)の構造

本研究では、オオバギ、ゲットウや黒ウコンに含有する成分が、糖代謝や骨代謝および認知機能の予防および改善効果を有することを見出した。これら植物および含有成分が、サプリメントなどの健康食品や薬の開発素材として応用されることが期待される。