

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

研究テーマ	柑橘フラボノイド類による膵β細胞アポトーシス抑制作用の機序解析				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久
	研究分担者	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・教授	氏名	石川 智久

講演題目	ノビレチンによる膵β細胞アポトーシス抑制効果の作用機序
------	-----------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

【目的】近年の2型糖尿病人口の増加を抑止する上で、2型糖尿病の進展を抑止する効果の高い食品由来成分などの摂取が有効な手段になると考えられている。しかし、食品由来成分の抗糖尿病効果に対するエビデンスは十分とは言えず、特に膵β細胞に対する直接的な効果については殆ど検討が行われていない。発表者らはこれまでに、柑橘果皮成分であるノビレチンが小胞体ストレスにより誘導される膵β細胞アポトーシスを抑制する作用を示すことを報告した (J Funct Foods 2017)。そこで本研究では、柑橘類の有効利用や利用拡大を視野に、ノビレチンの膵β細胞アポトーシスに対する作用を詳細に解析し、その作用機序を明らかにすることを目的とした。

【成果】膵β細胞株 INS-1 細胞を用いて、高濃度グルコース、及び小胞体ストレスを誘導する thapsigargin 及び tunicamycin により誘導されるアポトーシスに対するノビレチンの作用を検討した。20 mM グルコース処置、thapsigargin 処置、及び tunicamycin 処置により誘発される cleaved caspase-3 の増加に対して、ノビレチンは有意な抑制作用を示した。一方、これらのアポトーシス誘導刺激による CHOP の発現増加に対しては、ノビレチンは抑制作用を示さなかった。また、20 mM グルコース処置及び tunicamycin 処置によりストレス応答分子である TXNIP の発現増加が認められ、ノビレチンはこの TXNIP の発現増加を抑制した。しかし、thapsigargin 処置では TXNIP の発現増加は認められなかった。以上の結果より、ノビレチンは、CHOP の発現増加を介したアポトーシス誘導とは異なる経路に作用することで抗アポトーシス効果を示すこと、またノビレチンの抗アポトーシス作用の一部に TXNIP の発現誘導の抑制あるいは分解の促進が関与することが示唆された。

【今後の展望】ノビレチンによる抗アポトーシス効果への TXNIP の関与が示唆されたものの、アポトーシス誘導刺激が異なるとノビレチンの作用機序も異なる可能性が示され、アポトーシス誘導刺激の種類や条件をより詳細に検討する必要性が考えられた。発表者らはこれまで、同じ基本骨格を有する柑橘フラボノイドの間で膵β細胞アポトーシスに対する効果が異なることを見出しており、各種柑橘フラボノイドの抗アポトーシス作用の機序を比較検討することより、作用点がより明確となり、より効率的な抗糖尿病活性を有する化合物の創製に繋がることが期待される。