

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

研究テーマ	植物フラボノイドによる膵β細胞アポトーシス抑制効果の細胞内シグナル伝達系の解析				
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	植物フラボノイド・アピゲニンによる膵β細胞アポトーシス抑制作用の作用機序
------	--------------------------------------

**研究の目的、成果及び今後の展望**

**【目的】** 2型糖尿病人口の増加を抑止する方策として、2型糖尿病の進展を抑制する効果の高い天然物由来成分などの摂取が期待されている。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、緑茶カテキン EGCG や柑橘果皮由来ノビレチンなどの植物フラボノイドがβ細胞アポトーシスを直接抑制する作用を示すことを明らかにした (J Funct Foods 2017 など)。そこで、県特産物の有効利用や利用拡大を視野に、植物フラボノイドのβ細胞アポトーシス抑制作用のシグナル伝達系を解明し、植物フラボノイドによる2型糖尿病予防効果の科学的エビデンスとして提示することを目的とした。本研究では、多くの植物に含まれるフラボノイド、アピゲニンに着目した。

**【成果】** 膵β細胞株 INS-1D 細胞を用いて、小胞体ストレスを誘導する thapsigargin 処置によるアポトーシスに対するアピゲニンの作用を検討した。Thapsigargin 誘導アポトーシスに対して、アピゲニンは濃度依存的な抑制作用を示した。また、thapsigargin によるアポトーシス誘導因子 CHOP の発現増加及びストレス応答分子 TXNIP の発現増加を、アピゲニンは濃度依存的に抑制した。一方、thapsigargin による JNK リン酸化の亢進に対しては、アピゲニンは抑制作用を示さず、むしろ JNK リン酸化をさらに増加させた。以上の結果より、アピゲニンは、小胞体ストレスによる CHOP や TXNIP の発現増加を介したアポトーシス誘導を抑制することが示唆された。これらの結果はノビレチンの結果とは一致せず、アピゲニンとノビレチンは異なる作用機序により抗アポトーシス作用を示すと考えられた。

**【今後の展望】** アピゲニンによる抗アポトーシス効果への CHOP や 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アピゲニンの作用機序も異なる可能性が考えられ、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がある。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も、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いる。そこで、各種柑橘フラボノイドに加えてアピゲニンの膵β細胞における抗アポトーシス作用の作用機序を比較検討することより、植物フラボノイドの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を期待される。