

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

研究テーマ	植物フラボノイドの膵β細胞オートファジーに対する効果				
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	アピゲニンによる膵β細胞アポトーシス抑制作用におけるオートファジーの役割
------	--------------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

【目的】 2型糖尿病におけるインスリン分泌不全の一因として、膵β細胞量の減少によるインスリン絶対量の低下が注目されており、β細胞アポトーシスの制御に着目した研究が盛んに行われている。一方で、2型糖尿病の進展を抑制する方策として、植物フラボノイドなどの摂取が期待されている。しかし、植物フラボノイドの抗糖尿病効果の機序まで言及した報告は殆どない。我々は、植物フラボノイドであるノビレチンが、ホスホジエステラーゼ（PDE）阻害作用を介して、β細胞アポトーシスを抑制することを報告した（J Funct Foods 2017 など）。さらに、他の植物フラボノイドであるアピゲニンにもβ細胞アポトーシス抑制効果があることを確認したが、PDE阻害作用の関与は認められなかった。そこで本研究では、アピゲニンのβ細胞アポトーシス抑制作用にオートファジーが関与するかを検討し、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の蓄積を目指した。

【成果】 膵β細胞株 INS-1D細胞を用いて、高濃度（20 mM）グルコース処置により誘導されるアポトーシスに対するアピゲニンの作用を検討した。β細胞アポトーシスは、アポトーシスマーカーであるcleaved caspase 3の発現量により評価した。高濃度グルコース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、高濃度グルコース誘導アポトーシスはオートファジー阻害薬である3-メチルアデニン（3-MA）により増強されたことから、オートファジーがアポトーシスに対して抑制的に働くことが示唆された。一方、3-MA存在下では、高濃度グルコース誘導アポトーシスに対するアピゲニンの抑制作用は消失した。以上の結果より、アピゲニンは、オートファジーの亢進を介して、高濃度グルコース誘導β細胞アポトーシスを抑制することが示唆された。

【今後の展望】 アピゲニンによる高濃度グルコース誘導アポトーシス抑制作用には、ノビレチンとは異なり、オートファジーの亢進が関与することが示唆された。ただし、アポトーシス誘導刺激が異なると植物フラボノイド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。そこで今後は、各種植物フラボノイドのβ細胞アポトーシス抑制作用の作用機序を、アポトーシス誘導刺激ごとに比較検討する。それにより、植物フラボノイドの作用点により明確となり、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。