

## ■キーワード

メタボリックシンドローム 動脈硬化・糖尿病 治療薬・機能性食品 有用物質探索・評価

抗メタボ機構の解明と抗メタボ物質の探索  
抗メタボシンドローム治療薬および機能性食品の開発

## ■研究の概要

メタボリックシンドロームでは肥満、高血圧、高血糖、高脂血症が重複して発症していることがほとんどであり、動脈硬化が進展し、心筋梗塞や脳梗塞のリスクが高くなります。これらの疾患にかかる医療費は莫大であり、メタボリックシンドロームは現代社会において深刻な問題となっています。

鎌倉時代、栄西は著書「喫茶養生記」の中で飲水（現在の糖尿病）に対する桑葉の効用を紹介しています。私たちは、動脈硬化モデルマウスや肥満モデルマウスを用いて、桑葉によるメタボリックシンドローム抑制機構、特に桑葉活性成分がマウス体内で作用するマウス側の標的を解析しています。また、ショウジョウバエを用いて、桑葉活性成分の標的遺伝子の機能解析やメタボリックシンドローム抑制物質の探索を行っています。

## ■研究・技術のプロセス／研究事例

- 動脈硬化モデルマウスに桑葉を経口投与すると、動脈硬化の進展が抑制されることを明らかにしました。
- 肥満モデルマウスに桑葉を経口投与すると、血糖、血中トリグリセリド値が低下し、耐糖能異常が改善されました。その機構として、桑葉は脂肪組織におけるアディポネクチン（抗糖尿病性サイトカイン）の発現量を上昇させ、TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインおよびNADPHオキシダーゼ（活性酸素産生酵素）の発現量を低下させることを明らかにしました。
- 桑葉の標的遺伝子であるNADPHオキシダーゼ（活性酸素産生酵素）をショウジョウバエの複眼で特異的に発現させると、形態異常を示しました。桑葉中に含まれるフラボノイドが抗酸化活性を持つことが分かっていますので、幼虫にフラボノイドを経口投与し、複眼への効果を検討しました。その結果、糖を持たないフラボノイドを経口摂取させても複眼の形態異常は改善しませんが、糖を持つフラボノイドは複眼の形態異常が改善しました。
- ヒトにおいて腸からのフラボノイドの吸収に糖骨格が必要であることが示されています。ショウジョウバエにおいても同様の結果が得られたことは、樹立したショウジョウバエが生物学的利用可能な有効物質の探索に有用であることを示しています。
- 現在、他のメタボリック関連遺伝子をショウジョウバエに導入あるいはノックダウンし、それら遺伝子の機能解析やメタボリックシンドローム抑制物質の探索系の構築を行っています。

## ■セールスポイント

植物、バクテリア培養液や化学物質ライブラリーなどいろいろなものを対象に、メタボリックシンドロームの抑制を目的とする機能性食品や治療薬の開発を目指しています。



図1. 研究戦略。

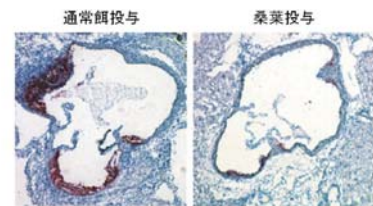
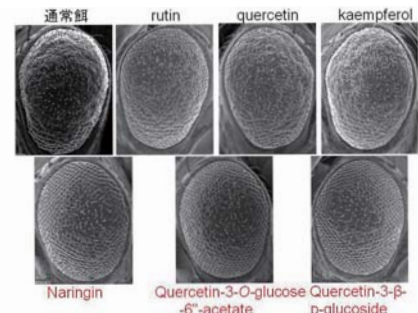
図2. 動脈硬化モデルマウス(*apoE*<sup>-/-</sup>) 大動脈基底部。動脈硬化領域を赤色に染色しています。通常飼投与群に比べ、桑葉投与群では動脈硬化が抑制されました。

図3. ヒトNADPHオキシダーゼ遺伝子導入ショウジョウバエの複眼に対する各種フラボノイド[3% (w/w)]経口投与の効果。通常飼投与群と比較し、Naringin, Quercetin-3-O-glucose-6''-acetate, Quercetin-3-β-D-glucoside 投与群では、複眼の形態異常が改善されました。しかし、rutin, quercetin, kaempferol投与群では改善効果は見られませんでした。

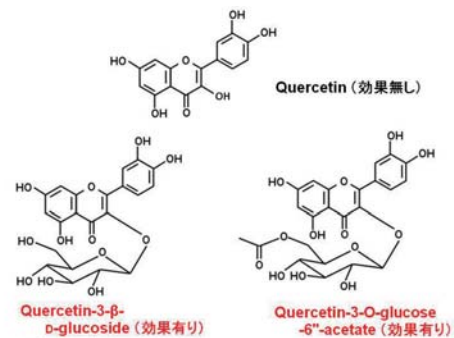


図4. フラボノイドの構造。NADPHオキシダーゼ遺伝子導入ショウジョウバエの異常な複眼に対する改善効果を示さなかったQuercetinは糖を持っていません。しかし、効果があったQuercetin誘導体はいずれも糖を持っていました。