

食用植物の抗肥満、抗糖尿病効果を分子レベルで 理解するための生物活性成分の探索と機能解析



北海道大学大学院農学研究院 加藤 英介

はじめに

肥満者や糖尿病患者数の増加は、日本を含めた世界各国共通の社会問題である。そのため対策研究は広く行われており、その1つとして食用植物の有する機能を活用した肥満や糖尿病の予防、改善がある。食用植物の機能性は、実験動物を用いることで個体レベルへの影響は示すことができる。しかし分子レベルでの機能性を理解するには、個別の食用植物素材について含有成分を分析し、その生物活性を解析し、さらには標的となる生体組織やタンパク質の特定、など様々なことを調べる必要があり、多大な労力が必要となる。これらの労力は、様々な植物成分の生物活性情報が充実するほどに軽減することが出来、最終的には成分分析により食用植物素材の分子レベルでの機能性を推定することができるようになると考えられる。本研究ではこのような考えから、肥満や糖尿病に関わる各種のタンパク質や細胞モデルを標的として、植物素材中の生物活性成分を探索し、その機能性について解析した。

1. 消化管内を標的とする抗肥満、抗糖尿病生物活性成分

食用植物素材は経口的に摂取され消化管を経由するため、それら成分は必ず各種消化酵素と接触する。消化酵素の阻害は、糖や脂肪の吸収を抑制して糖尿病や肥満を防ぐことが知られている。

1-1. α -グルコシダーゼ、腓リパーゼ阻害成分

糖質消化酵素である α -グルコシダーゼや、脂質の消化酵素である腓リパーゼを阻害する植物中の生物活性成分は広く研究されている。そこで化学的研究が比較的行われていないインドネシアの植物、北海道に特有の植物や日本の各種食品素材より小腸 α -グルコシダーゼ、腓リパーゼ阻害成分を探索し、各種の生物活性成分を新たに見出した。

1-2. α -アミラーゼ阻害成分

α -アミラーゼはデンプンなどの多糖の消化を担う酵素である。 α -アミラーゼを阻害する成分の報告例は少なく、また阻害活性を指標として阻害成分の探索を行うと、クロマトグラフィーによる分離により阻害活性が分散して有用な成分を同定することができないことが多い。

そこでアプローチを変え、酵素や基質の構造や加水分解機構を参考に設計した化合物**1**を合成して阻害活性を測定することで(図1)、どのような化合物が α -アミラーゼ阻害剤として適し

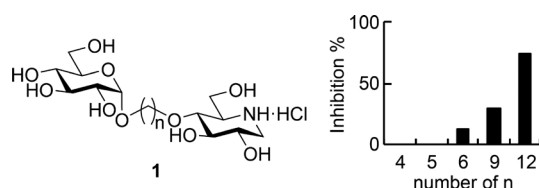


図1. α -アミラーゼ阻害剤として設計した化合物(1)と鎖長別の阻害活性(3 mM)

ているかを解析した¹⁾。その結果、極性部位に疎水性部位が結合し、かつ分子サイズの比較的大きな分子が阻害剤として適していることが推定された。

そこで分子量の大きな成分を標的として探索することで、生薬素材であり健康食品素材としても販売されているアカショウマ(*Astilbe thunbergii*)の根抽出物より α -アミラーゼ阻害成分として平均重合度(mDP)が11.8と高い重合度を有するプロアントシアニジンを見出した(図2)²⁾。他にも幾つかの植物素材に含まれる高重合度プロアントシアニジンのいずれもが α -アミラーゼ阻害活性を有することを見出しており、これらが食品素材の α -アミラーゼ阻害活性を担うことが多いのではないかと推定している。またこうした高重合度プロアントシアニジンについては、小腸上皮細胞の消化、吸収関連タンパク質の遺伝子発現に影響を与えることも見出しており、消化管内部での糖質の消化吸収に大きな影響を与えているのではないかと考えている。

2. 体内を標的とする抗肥満、抗糖尿病生物活性成分

摂取された成分は体内に吸収された後、その生物活性を発揮することも考えられる。従って、体内を標的とした場合の機能性も解析しなければ、分子レベルでの理解は難しいと考えられる。そこで血液中のタンパク質や細胞に作用する食用植物素材成分についても探索し、その機能について解析した。

2-1. ジペプチジルペプチダーゼ4阻害成分

ジペプチジルペプチダーゼ4は消化管ホルモンであるインクレチンの分解に関わる酵素である。インクレチンは血糖調節ホルモンであるインスリンの分泌を促進するため、ジペプチジルペプチダーゼ4の阻害は抗糖尿病効果となる。食品成分としては様々なペプチドが阻害成分として報告されているが、ペプチド以外の成分例はあまり多くない。本研究ではヒト由来ジペプチジルペプチダーゼ4に対する各種植物素材のスクリーニングを行うことによって、バラの蕾よりルゴシンAやBを含むエラジタンニン類を同定し、これらがジペプチジルペプチダーゼ4に対して強い阻害活性を示すことを見出した³⁾。また、ユーカリ、メグスリノキ、ヤエヤマアオキからも阻害成分を見出している。

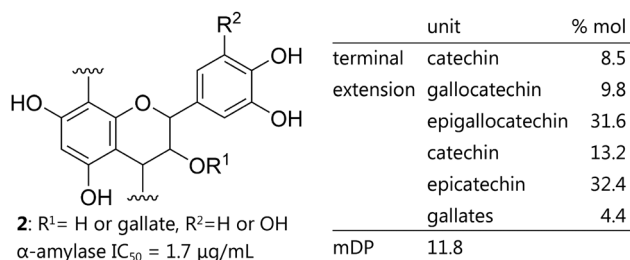


図2. アカショウマ由来のプロアントシアニジン

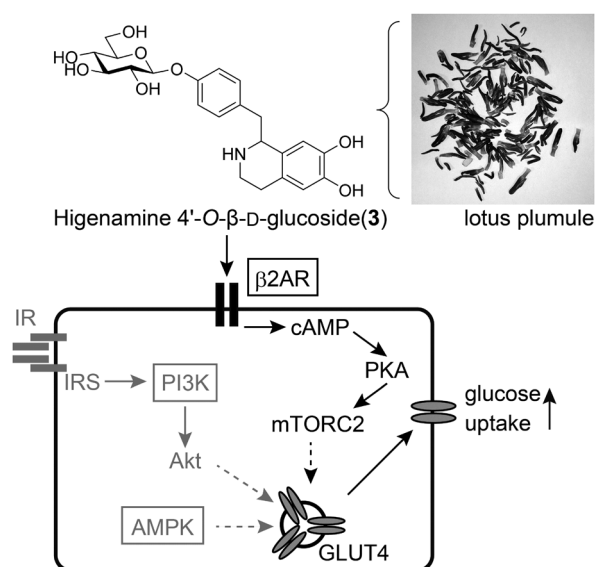


図3. 蓮芯に含まれるヒゲナミン配糖体 (3) と骨格筋に対する糖取り込み促進作用機構

2.2. 骨格筋細胞に作用する成分

骨格筋は体の最大の組織であり、血液中の糖を消費して血糖値を下げる働きも大きい。高血糖は糖尿病の特徴的な症状であり合併症の原因ともなるため、インスリンのように骨格筋の糖取り込み過程を促進する生物活性は、抗糖尿病効果として知られている。様々な植物成分や素材について、骨格筋モデル L6 細胞への糖取り込み促進活性を指標としてスクリーニングを行い、有用素材や化合物を探索した。このうちレンシンから見出したヒゲナミン配糖体 (3) については、合成した各種関連化合物との比較による活性と構造の関係を解明した⁴⁾。また糖取り込み促進作用には幾つかの作用経路が知られているが、ヒゲナミン配糖体 (3) が作用標的とする受容体が β_2 アドレナリン受容体であり、この受容体を経由して生物活性を発揮していることを明らかにした (図3)⁵⁾。また植物素材を研究する過程で関連化合物として非常に小さな分子であるヒドロキシアミンが糖取り込み促進作用を示すことを見出し、この作用がインスリンシグナル経路の活性化に由来することも見出している。

2.3. 脂肪細胞に作用する成分

脂肪細胞に過剰な脂肪が蓄積された状態が肥満であり、また生理機能が変化してインスリン抵抗性を伴う糖尿病を発症する原因となる。従って、脂肪細胞の脂肪蓄積量を減少させる効果は、肥満の解消を手助けするとともに、糖尿病の予防にも寄与する効果である。脂肪モデル 3T3-L1 細胞への脂肪蓄積抑制効果を指標としたスクリーニングを行い、各種素材に有用な効果を見出した。これらについて次に、3T3-L1 脂肪細胞を用いたインスリン感受性向上活性試験を行い、肥満とともに糖尿病にも有用な素材としてインドネシアの薬用植物である *Eurycoma logifolia* を見出した⁶⁾。さらに *E. logifolia* から脂肪分解促進成分として苦味成分として知られる eurycomanone (4) を見出し、その作用機構が PKA を介したホルモン感受性リパーゼの活性化による脂肪代謝経路の活性化であることを明らかにした (図4)⁷⁾。

おわりに

本研究では肥満と糖尿病を標的疾患として、生体内の各種の

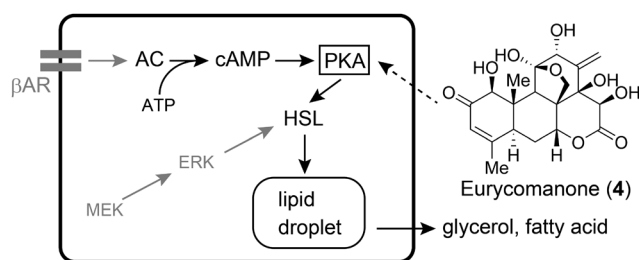


図4. *E. longifolia* に含まれる eurycomanone (4) と脂肪細胞への脂肪分解促進機構

段階に対する生物活性成分を探索して見出し、細胞を標的とするものについては作用機構についても明らかとした。今後はさらに各種成分の生物活性を示すことで植物素材の個体レベルにおける抗肥満、抗糖尿病効果を、分子レベルで説明するための基礎情報を蓄積していきたい。また生物活性成分と作用機構の詳細な解析から食用植物素材の機能性に関する新しい知見も得られるのではないかと考えており、そうした方面についても追求していきたいと考えている。

(引用文献)

- 1) Kato E, Iwano N, Yamada A, *et al.* Synthesis and α -amylase inhibitory activity of glucose-deoxynojirimycin conjugates. *Tetrahedron* 2011; **67**: 7692-7702.
- 2) Kato E, Kushibiki N, Inagaki Y, *et al.* *Astilbe thunbergii* reduces postprandial hyperglycemia in a type 2 diabetes rat model via pancreatic α -amylase inhibition by highly condensed procyanidins. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2017; **81**: 1699-1705.
- 3) Kato E, Uenishi Y, Inagaki Y, *et al.* Isolation of rugosin A, B and related compounds as dipeptidyl peptidase-IV inhibitors from rose bud extract powder. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2016; **80**: 2087-2092.
- 4) Kato E, Kimura S, Kawabata J. Ability of higenamine and related compounds to enhance glucose uptake in L6 cells. *Bioorg. Med. Chem.* 2017; **25**: 6412-6416.
- 5) Kato E, Inagaki Y, Kawabata J. Higenamine 4'-O- β -D-glucoside in the lotus plumule induces glucose uptake of L6 cells through β_2 -adrenergic receptor. *Bioorg. Med. Chem.* 2015; **23**: 3317-3321.
- 6) Lahrita L, Kato E, Kawabata J. Uncovering potential of Indonesian medicinal plants on glucose uptake enhancement and lipid suppression in 3T3-L1 adipocytes. *J. Ethnopharmacol.* 2015; **168**: 229-236.
- 7) Lahrita L, Hirosawa R, Kato E, *et al.* Isolation and lipolytic activity of eurycomanone and its epoxy derivative from *Eurycoma longifolia*. *Bioorg. Med. Chem.* 2017; **25**: 4829-4834.

謝 辞 本研究は北海道大学大学院農学研究院食品機能化学研究室で行われたものです。本研究を行う機会を下さり、様々な助言やご指導を頂きました川端潤教授 (北海道大学) に感謝申し上げます。共に研究を行って頂きました食品機能化学研究室内の皆様、キューサイ株式会社の稲垣洋介様、黒川美保子様に感謝申し上げます。また各種機器分析においてご助言を頂きました北海道大学農学部GC-MS&NMR分析室の皆様にも感謝申し上げます。本賞にご推薦頂きました日本農芸化学会北海道支部支部長の福島道広教授 (帯広畜産大学) に感謝申し上げます。