

インドネシア原産の樹木「メリンジョ」種子抽出物の
健康増進や肥満・糖尿病改善作用のメカニズムを解明
— 善玉物質アディポネクチンの活性化が鍵 —

【ポイント】

- ・ メリンジョ種子抽出物が、善玉物質であるアディポネクチンを活性化するメカニズムを解明し、その効果に DsbA-L という遺伝子の型の違いが関与することを見出しました。
- ・ メリンジョ種子抽出物は、経口摂取することにより、ヒト及びマウスにおいてもアディポネクチンを活性化し、特にマウスにおいては肥満・糖尿病病態を改善することも明らかにしました。
- ・ 今回の発見をきっかけに、メリンジョ種子抽出物に注目した健康増進や肥満・糖尿病治療への応用が期待されます。

【概要】

熊本大学大学院生命科学研究部(薬学系)薬物治療学研究室の鬼木健太郎助教及び遺伝子機能応用学研究室の首藤剛准教授らは、インドネシア原産の樹木である「メリンジョ」の種子の抽出物が、生体内で DsbA-L (Disulfide-bond-A oxidoreductase-like protein) 遺伝子を誘導し、脂肪細胞から出る善玉物質の一つ、アディポネクチンの活性化を促進するメカニズムを解明しました。

メリンジョは、インドネシア等の国々で、古くから食されている安全性の高い天然物であり、その種子に含まれるポリフェノール類「レスベラトロール」の一種である「グネチン C」という成分に近年注目が集まっています。

一方で、アディポネクチンは、脂肪細胞から分泌される生理活性物質の一種で、その健康増進作用が注目され、特に、肥満や糖尿病を防ぐ作用があることで知られています。

鬼木助教らは、メリンジョ種子抽出物がヒトの DsbA-L 遺伝子の働きを高め、アディポネクチンの活性化に作用することを臨床研究で解明しました。さらに首藤准教授らは、マウスを使った動物実験でも同様に、メリンジョ種子抽出物が DsbA-L 遺伝子の働きを高め、アディポネクチンを活性化させることを証明し、肥満・糖尿病病態を改善することを明らかにしました。今後、メリンジョ種子抽出物による DsbA-L 遺伝子の誘導促進作用に注目することで、人々の健康増進や肥満・糖尿病治療への応用が期待されます。本研究の成果は、Nature Research の「Scientific Reports」に令和2年3月9日午前10時(英国時間)に公開される予定です。

【研究の背景】

現在、熊本大学大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学研究センターでは、文部科学省「地域イノベーション・エコシステム形成プログラム事業」の一つ「有用植物×創薬システムインテグレーション拠点推進事業 (UpRod)」を推進し、世界各地の有用植物や天然物の成分単離・同定と薬理活性評価を行っています。

インドネシア原産の樹木「メリンジョ」は、実や花及び葉が古くから食料として利用されています。中でも、メリンジョの実には高い抗酸化作用、抗菌作用があり、主な成分としてレスベラトロール等のポリフェノール類が多く含まれていることが知られています。また、メリンジョ種子抽出物に多く含まれるレスベラトロールの一種である「グネチン C」は、一般的なレスベラトロールよりも、高い薬理活性（抗酸化作用）と体内滞留性（長く作用し続ける力）を有することが知られています。

一方、レスベラトロールは古くから健康に良いとされ、脂肪細胞から産生される善玉因子アディポネクチンを誘導することが報告されており、この作用により、メタボリックシンドローム等の生活習慣病を改善する作用があることが知られていました。しかし、メリンジョ種子抽出物がアディポネクチンを誘導する詳しいメカニズムは分かっていませんでした。

鬼木助教らは、これまでのヒトの遺伝子解析研究により、DsbA-L (Disulfide-bond-A oxidoreductase-like protein) 遺伝子の型の違いがアディポネクチンの活性化に影響を与えることを見出し、すなわち、DsbA-L の誘導が、アディポネクチンの活性化を促し、メタボリックシンドローム等の生活習慣病を改善する作用を有する可能性を示してきました。そこで、鬼木助教らは、ヒトや動物においてメリンジョ種子抽出物が、1) DsbA-L の働きを高めるのか、また、2)アディポネクチンの活性化を促進するのか、さらには、3) 肥満・糖尿病治療効果を発揮するのか、について明らかにするための調査を行いました。

【研究の内容】

まず、鬼木助教らは、健康成人男性 42 名を対象に、メリンジョ種子抽出物を 14 日間服用する試験（二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験）を実施しました。その結果、メリンジョ種子抽出物を 1 日 300 mg 服用することにより、生体内のアディポネクチンが活性化されることを示しました。さらに、その効果は各個人が持つ DsbA-L 遺伝子の型の違い (G/G、G/T、T/T) によって異なり、遺伝子の発現量が低いとされる G/T 又は T/T 遺伝子型保有者で、効果が大きいことを示しました。(図 1)

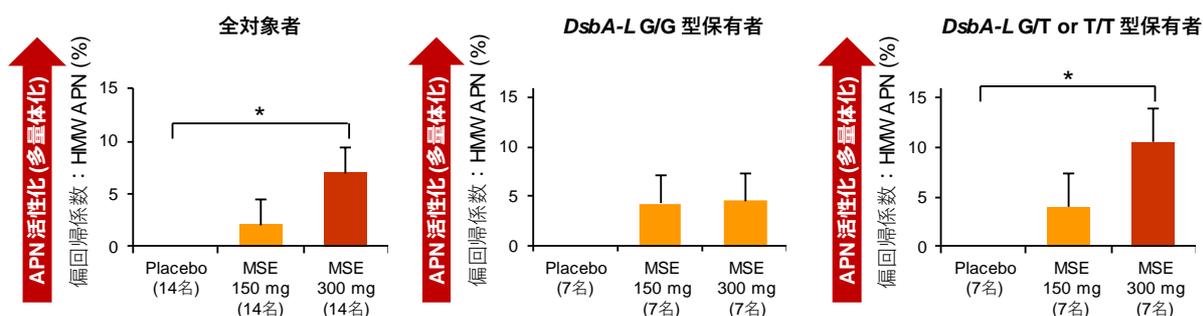


図 1 メリンジョ種子抽出物の服用量及び DsbA-L 遺伝子の型の違いが、アディポネクチンの活性化に与える影響

上記のヒト臨床試験の結果を受け、首藤准教授らは、メリンジョ種子抽出物を高脂肪食負荷マウス（肥満誘導性糖尿病モデルマウス）に投与し、各組織における DsbA-L の発現や血中アディポネクチン量などに与える影響を検討しました。その結果、メリンジョ種子抽出物の連日経口投与（4 週間）は、生体内の DsbA-L の発現や活性化アディポネクチンの量を増加させ、主に筋肉組織における糖尿病病態を改善することで、蓄積脂肪量や空腹時血糖値の上昇などの糖尿病症状を有意に改善することを明らかにしました。（図 2）

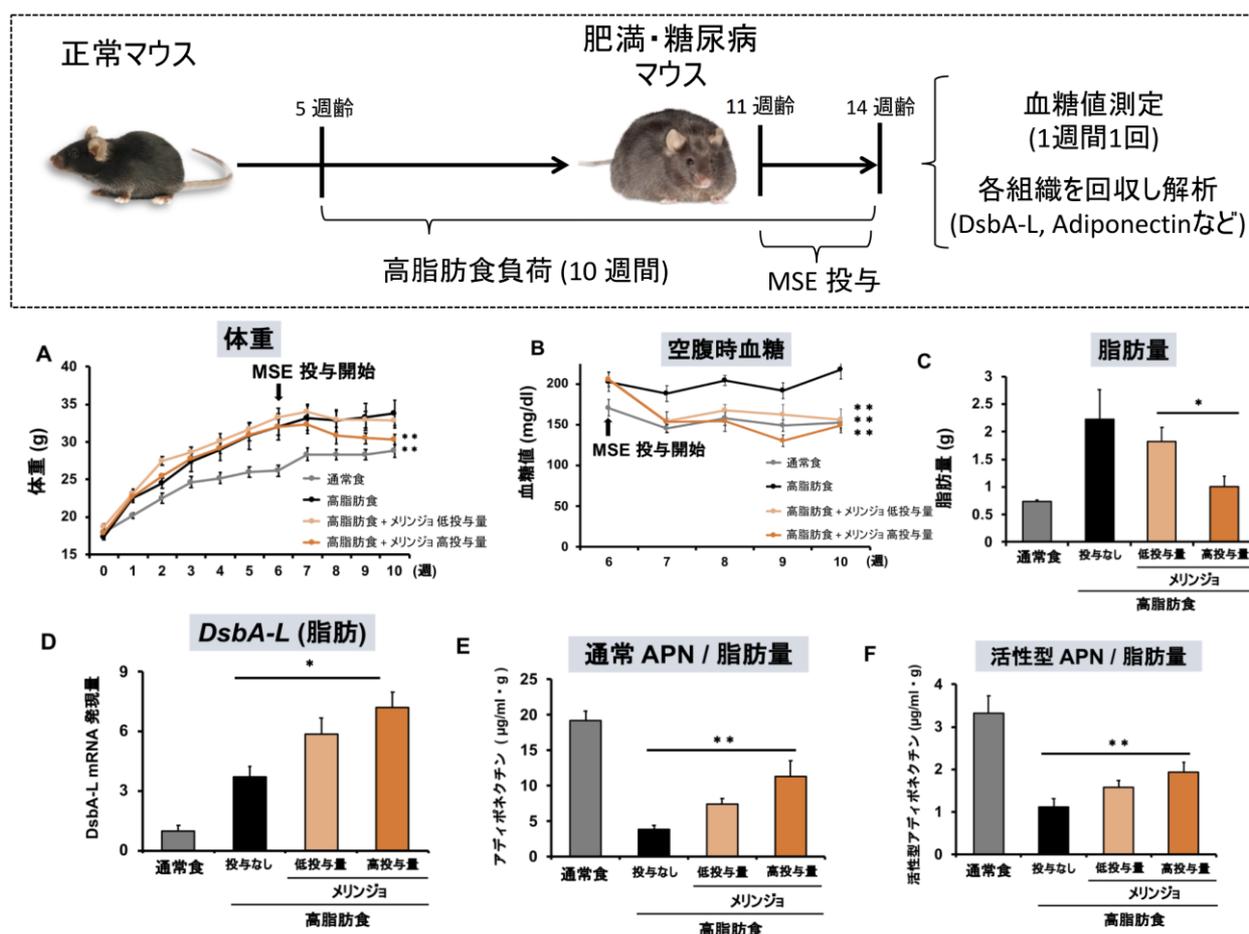


図 2 通常食マウスおよびメリンジョ種子抽出物を投与した高脂肪食負荷マウスの体重、空腹時血糖値、蓄積脂肪量、DsbA-L 発現量、APN 量

以上のヒト及びマウスを用いた検討から、メリンジョ種子抽出物は、生体内の DsbA-L の発現を促進し、活性化アディポネクチンの量を増加させ、特にマウスにおいては肥満や糖尿病症状の改善作用を有することが明らかになりました。(図 3)

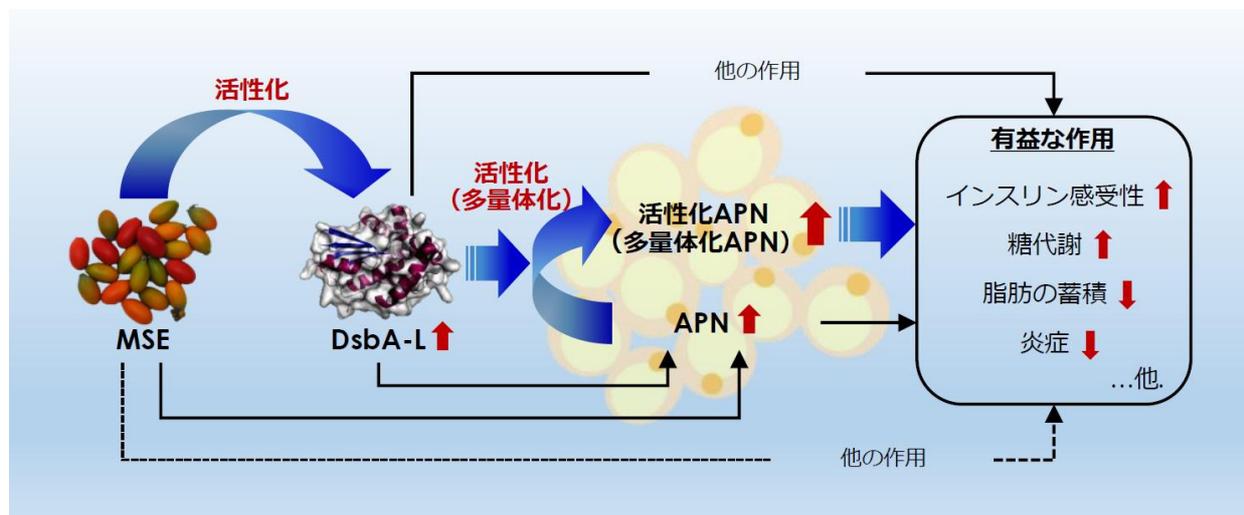


図 3 メリンジョ種子抽出物が生体内の DsbA-L の発現を促進し、活性化アディポネクチンの量を増加させ、肥満や糖尿病症状の改善作用を有するメカニズム

本研究の成果により、今後、メリンジョ種子抽出物を介した DsbA-L 遺伝子の誘導促進作用に注目することで、人々の健康増進や肥満・糖尿病治療への応用が期待されます。また、熊本大学が進めている「有用植物×創薬システムインテグレーション拠点推進事業 (UpRod)」の一環でもある本研究は、植物などの天然資源から革新的な医薬品や健康社会づくりに役立つ産物を生み出すだけでなく、新興国の天然資源の有益性に科学的エビデンスを与え、「有用植物×創薬・健康促進」によって、世界の幸せに貢献する成果です。

本研究は、山田養蜂場みつばち研究助成基金 (#0217)、文部科学省科研費 (17K15510、25460102、17H03570、JP17J11629、16K08406 [to J.S.])、熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム、文部科学省地域イノベーション・エコシステム形成プログラム事業「有用植物×創薬システムインテグレーション拠点推進事業(UpRod)」の支援を受けて行われました。

【論文名】

Melinjo seed extract increases adiponectin multimerization in physiological and pathological conditions

【著者名・所属】

Kentaro Oniki*, Taisei Kawakami, Azusa Nakashima, Keishi Miyata, Takehisa Watanabe, Haruka Fujikawa, Ryunosuke Nakashima, Aoi Nasu, Yuka Eto, Noriki Takahashi, Hirofumi Nohara, Mary Ann Suico, Shunsuke Kotani, Yui Obata, Yuki Sakamoto, Yuri Seguchi, Junji Saruwatari, Tadashi Imafuku, Hiroshi Watanabe, Toru Maruyama, Hirofumi Kai, Tsuyoshi Shuto (*責任著者)

【掲載雑誌】 Scientific Reports

【doi】 10.1038/s41598-020-61148-2

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部附属

グローバル天然物科学研究センター

大学院薬学教育部 遺伝子機能応用学研究室

担当: 首藤剛 (准教授)

電話: 096-371-4407

e-mail: tshuto@gpo.kumamoto-u.ac.jp