

令和3年7月12日	発表者 梅野 仁
【Journal】 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> <b>2021</b> , 43, 128096	
【Title】 Identification of bioactive compounds from mulberry enhancing glucose-stimulated insulin secretion	
【Affiliation & Authors】 College of Korean Medicine, Gachon University, Seongnam 13120, Republic of Korea, School of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon, Gyeonggi-do 16419, Republic of Korea, Department of Medicine, Dankook University, Cheonan, Chungnam 31116, Republic of Korea Dahae Lee, Ki Hyun Kim, Tae Su Jang, Ki Sung Kang	
【Abstract】 <p>Ⅱ型糖尿病は、主に遺伝的要因による膵β細胞の機能低下やインスリン抵抗性に加えて劣悪な生活習慣に起因し、全糖尿病の約90%を占めている。Ⅱ型糖尿病は生命に深刻な影響を及ぼす合併症を伴う恐れがあり、新たな治療戦略が期待されている。また、クワ <i>Morus alba</i> Linn 果実の抗糖尿病活性が知られていたが、有効成分や作用機序はほぼ未解明であった。本研究ではクワ果実由来の複素環化合物が、ラット膵β細胞 (INS-1) のグルコース応答性インスリン分泌 (GSIS、Glucose-stimulated insulin secretion) に及ぼす影響を検討した。</p> <p>先ず、細胞生存率を比較する事で各化合物の無毒性濃度を評価した所、添加量 10 μM 以下では何れの物質も毒性を示さなかった。次に、インスリンと <i>Gaussia luciferase</i> (GLase) を融合させた inslin-GLase と呼ばれる複合タンパク質を発現する膵β細胞を用いたアッセイ法である GSIS assay を行った。各化合物が INS-1 の GSIS に及ぼす効果を比較した所、(R)-5-hydroxypyrrolidin-2-one (<b>1</b>) 及び indole (<b>6</b>) で GSIS 値の有意な増加を示した他、共に positive control として用いた Gliclazide を上回る GSIS 促進活性を示した。続いて、Western blotting 法を用いて IRS-2 (insulin receptor substrate-2)、PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)、Akt、及び PDX-1 (pancreatic and duodenal homeobox-1) のタンパク質発現量をそれぞれ解析した結果、<b>1</b> を 2.5 μM 或いは <b>6</b> を 5 μM 用いた際に、PDX-1 及びリン酸化されたタンパク質である P-IRS-2、P-PI3K、P-Akt のタンパク質相対発現量が増加した。以上の結果より、<b>1</b>、<b>6</b> が膵β細胞の機能に重要とされる IRS-1/PI3K/Akt 経路を活性化する事が判明した。</p> <p>本研究では、クワ果実より単離した2種の複素環化合物から抗糖尿病活性を示す物質が明らかになった事で T2DM 治療薬の候補が見出された。今後は動物実験を用いた更なる薬効の解明が期待される。</p>	