

令和3年10月18日	発表者 梅野 仁
【Journal】 <i>J. Agric. Food Chem.</i> 2019 , 67, 3662–3669	
【Title】 Gymnemic Acid Alleviates Type 2 Diabetes Mellitus and Suppresses Endoplasmic Reticulum Stress <i>in Vivo</i> and <i>in Vitro</i>	
【Affiliation & Authors】 Key Laboratory of Food Nutrition and Safety, Ministry of Education, College of Food Engineering and Biotechnology, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China Yumeng Li, Mingzhe Sun, Yaping Liu, Junjie Liang, Tianxin Wang, and Zesheng Zhang	
【Abstract】 <p>Ⅱ型糖尿病は、持続的なインスリン抵抗性や高血糖状態等を特徴とする慢性代謝疾患である。また、従来の血糖降下薬は、急激な血糖降下や副作用が懸念される他、副作用を伴わない天然由来の血糖降下剤がほぼ存在しないことから、血糖降下作用を持ち、かつ副作用の少ない天然物が要求されている。慢性的な不健康状態で小胞体が機能不全に陥ると、異常なタンパク質が形成され、小胞体ストレスが発生する。小胞体ストレスは、糖代謝に関与するインスリン等の作用に悪影響を与え、糖尿病を誘発する。また、ホウライアオカズラ (<i>Gymnema sylvestre</i>) 由来のギムネマ酸 (Gymnemic acid:GA) が、マウスで血糖降下作用を示す事が知られていたが、詳細な作用機序は未解明だった。本研究では、ヒト肝臓癌由来の HepG2 細胞や、Ⅱ型糖尿病ラットを用いて、GA の小胞体ストレス軽減活性と血糖降下のシグナル伝達機構に対する作用を調査した。</p> <p>まず、GA による HepG2 のアポトーシス誘導性を評価した所、1.00 mg/mL 以上でアポトーシス細胞数が増加した。次に、HepG2 の糖代謝の変化を検証するため、パルミチン酸や GA を添加した所、パルミチン酸で減少したグルコースの取込みが GA で改善した他、GA でグルコース産生量が減少した一方、グリコーゲン含有量は増加した事から、GA の糖代謝促進作用が示された。続いて、ラットにおける抗糖尿病作用を調べるため、Streptozotocin (STZ) を腹腔内投与してⅡ型糖尿病のモデルとしたラットに GA を 40、80 mg/kg/day で6週間経口投与した所、STZ 投与で上昇していた空腹時血糖値やインスリン値、HbA1c 比が低下した。次に、RT-PCR 法や Western blotting 法で、HepG2 やラットの肝臓の小胞体ストレス指標タンパク質の ORP150、c-Jun、PERK、eIF2αや、その関連遺伝子の発現を調べた所、ORP150 及びリン酸化されたタンパク質の p-c-Jun、p-PERK、p-eIF2α は HepG2、ラット共に GA 投与で減少した。よって GA は <i>in vivo</i>、<i>in vitro</i> 共に小胞体ストレスから肝細胞を保護する事が示された。</p> <p>本研究では、GA には HepG2 のグルコース取込み促進、モデル化ラットの血糖値低下によるグルコースや脂質の代謝改善等の作用がある事が示された。この事から、GA に糖尿病治療の血糖降下剤としての可能性が示されている。</p>	