

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 河 秉瑾

植物エキス由来の天然物は最近、糖尿病などの代謝性疾患薬の候補として注目を集めている。本研究では、植物由来成分の低分子化合物であるゲニステインと、低分子化合物ライブラリーを用いて糖取り込みを指標としたスクリーニングにより見出したネポジンを用いて、培養筋管細胞の糖取り込み対するに効果、2 型糖尿病モデルマウスを用いた抗糖尿病効果、およびその調節メカニズムを検討した。

下記の結果を得ている。

1. 通常のグルコース濃度培地と高グルコース濃度培地の 2 種類の培地を用いて分化させた L6 筋管細胞を用い、ゲニステインとネポジンによる糖取り込みを検討した結果、ゲニステインとネポジンは濃度依存的に糖取り込みを促進した。
2. 2 型糖尿病マウスモデルである KKAY/Ta Jcl と C57BL/KsJ-*db/db* マウスを用いた実験で、ゲニステインとネポジンは、抗糖尿病作用を示した。特にネポジンの場合、ブドウ糖負荷試験において C57BL/KsJ-*db/db* マウスの耐糖能異常を改善させることが明らかとなった。
3. ゲニステインとネポジンの糖尿病モデルマウスにおける血中トリグリセリドおよびコレステロール値を検討した結果、ゲニステインとネポジンはこれらの値を抑制した。ネポジンは肝組織におけるグリコーゲン合成関連遺伝子の発現を増加させ、脂肪酸合成関連遺伝子の発現を抑制した。マウス筋肉細胞由来の C2C12 細胞において、ネポジン曝露により、糖の細胞内吸収に関連する glucose transporter 4 (GLUT4) の発現と糖と脂質メタボリズム制御に関連する Sirt1、Sirt4 の発現が増加し、さらに、CPT1 α 、PDK1、MCAD などの脂肪酸酸化に関連する遺伝子発現も増加した。
4. ゲニステインとネポジンは、筋管細胞において、GLUT4 の細胞膜移動を促進した。糖取り込みに関与する複数のキナーゼの阻害剤を用いた解析の結果、ゲニステインによる糖取り込み

は、PI-3K、PKC、AMPK、mTOR シグナル伝達が関与し、ネボジンによる糖取り込みは、AMPK、Sirt1 のシグナル伝達が関与することが明らかとなった。さらに、ゲニステインとネボジンは AMPK のリン酸化を時間依存的に増加させた。

以上、本論文は植物由来成分の低分子化合物であるゲニステインとネボジンの抗糖尿病活性を、2 型糖尿病のマウスモデルを用いた *in vivo* 実験および *in vitro* 実験により明らかにした。本研究は、新たな抗糖尿病治療の候補物質として、糖尿病治療に重要な貢献を果たす可能性を秘めており、学位の授与に値するものと考えられる。