

平成24年度 学内研究助成金 研究報告書

近畿大学

課題番号：SR11

研究種目	<input checked="" type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input type="checkbox"/> 21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	TNF- α 誘発炎症性応答阻害を機序とする機能性食品からの新規抗糖尿病薬シーズの探索	
研究者所属・氏名	研究代表者：薬学総合研究所 講師 二宮 清文	

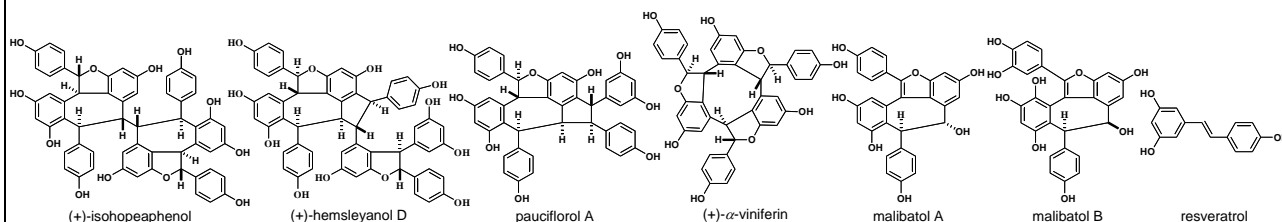
1. 研究目的・内容

糖尿病におけるインスリン抵抗性や慢性関節リウマチにおいて、腫瘍壊死因子 (TNF- α) は病態の増悪に関与することが知られている。本研究では、TNF- α により惹起される細胞の炎症性応答を制御する化合物を機能性食品および天然薬物より探索し、医薬シード化合物を提示することが目的である。

2. 研究経過及び成果

上記の目的に従い、報告者の研究室において保有する機能性食品および天然薬物スクリーニングライブラリより、TNF- α により惹起されるマウス繊維芽細胞由来 L929 細胞 (RCB1422) の細胞障害抑制活性を指標に活性成分を探索した。その中で、タイ産天然薬物であるフタバガキ科 (Dipterocarpaceae) 植物 *Shorea roxburghii* G. Don の樹皮から得た MeOH 抽出エキスが強い抗 TNF- α を有することを見出した。*S. roxburghii* は、タイをはじめカンボジア、インド、ラオス、マレーシア、ミャンマーおよびベトナムなどのアジア地域に広く分布する広葉樹であり、タイにおいて樹皮は下痢および腸の炎症の改善などを期待して薬用に供される。

報告者は、*S. roxburghii* 樹皮に含まれる抗 TNF- α 活性成分を明らかにすべく、樹皮に含有される化学成分を精査し、得られた化学成分 23 種について、抗 TNF- α 活性を検討した。*S. roxburghii* 樹皮より得られた化学成分の化学構造は、ポリフェノールとして著名な resveratrol と同様なスチルベンを構造単位とする 4, 3, および 2 量体成分を中心とするスチルベンオリゴマーであった。これらの抗 TNF- α 活性を検討した結果、(+)-isohopeaphenol, (+)-hemsleyanol D, (+)- α -viniferin, pauciflorol A, malibatol A および malibatol B において有意な抗 TNF- α 活性が観察された。また、これらの抗 TNF- α 活性は、それぞれ 30 μ M の濃度において、細胞障害の抑制率として、それぞれ、69.8%, 91.5%, 84.4%, 54.6%, 86.9% および 90.7% を示すことを明らかにした。興味深いことに抗 TNF- α 活性を認めた化合物については、いずれも 2 量体~4 量体のスチルベンオリゴマーであり、単量体である resveratrol や、その配糖体成分には本活性は認められなかった。従って、*S. roxburghii* の特徴的成分であるスチルベンオリゴマーの有する新規機能として、炎症性サイトカインである TNF- α により惹起される生物学的な応答を制御する化学物質を当初の計画通り見出した。今後、インスリン抵抗性の改善等、本研究で見出した化合物の有用性を確認していく予定である。また、本研究課題の一環として行った局方生薬である釣藤鈎の抗 TNF- α 活性成分についても、含有アルカロイド成分に抗 TNF- α 活性が確認されており、平成 25 年 9 月に開催される日本生薬学会年会にて報告する。



3. 本研究と関連した今後の研究計画

S. roxburghii 樹皮については、MeOH 抽出エキスを用いて、*in vivo* での評価、即ち耐糖能や内臓脂肪含量に与える影響等を検討していく。また、MeOH 抽出エキスにおいて明確な薬理活性が観察された場合には、その作用機序および関与成分の特定を行って行く予定である。

釣藤鈎については、臨床においてアルツハイマー症や痴呆症の改善に使用されていることから、神経細胞における神経突起の形成に与える影響や、神経細胞において観察される TNF- α 誘発神経突起形成不全抑制活性などを検討していくとともに、作用機序についても検討していく。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類(著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
日本生薬学会第 59 回年会	ポスター	2012 年 9 月 17 日
日本生薬学会第 60 回年会	ポスター	2013 年 9 月 7 日