

所属	薬学部医療薬学科生物薬剤学研究室	氏名	岩城 正宏
----	------------------	----	-------

課題名	薬用資源由来成分の薬物動態に関する検討		
研究分担者	氏名	所属	職位
	川瀬 篤史	薬学部医療薬学科生物薬剤学研究室	准教授
	島田 紘明	薬学部医療薬学科生物薬剤学研究室	助教

研究概要

薬用資源由来成分として、マンジェリコンおよび苦丁茶を取り上げ抗糖尿病作用について薬物動態に関する検討を行った。① これまでにマンジェリコンエキスが、糖の消化に寄与するアミラーゼおよびマルターゼや糖の消化管吸収に関わる SGLT1 を阻害し、食後の血糖上昇を抑制することを明らかにしてきた。現在はマンジェリコンエキス中の糖消化酵素および SGLT1 に対する阻害活性を示す成分の探索を行っている。② 中国で伝統的に健康増進を目的に飲用されている苦丁茶を用い、マウスにおいてデンプン負荷後の血糖上昇を苦丁茶エキスが抑制すること、アミラーゼおよびマルターゼや糖の消化管吸収に寄与するグルコーストランスポーターを阻害することを明らかにした。現在は苦丁茶エキス中の有効成分の探索を行っている。その他以下③～⑦の課題について検討した。③ 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 誘発性肝障害における代謝酵素および輸送体の役割, ④ トランスポーター周辺タンパク質の調節による抗がん薬デリバリー効率の改善, ⑤ 薬物誘発性肝障害における肝組織中 prostaglandin (PG) E₂ 動態変動, ⑥ 炎症時の塩基性薬物の脳移行性およびトランスポーター機能変動, ⑦ プロテインキナーゼ N ファミリー機能遺伝的欠損マウスにおける肝代謝酵素変動。

研究成果

① マンジェリコンエキスを 4 フラクションに分画し、各フラクションによる糖の消化酵素アミラーゼ、マルターゼ、スクラーゼに対する阻害活性を検討したところ、複数のフラクションで強い阻害活性が確認された。さらに、それらのフラクションを細かく分画したところ、いずれのフラクションにおいても阻害活性が観察されたことから、含有される複数の成分が協調的に糖の消化酵素を阻害することが示唆された。また、各フラクションに含まれる成分を測定したところ、複数の未知化合物を同定した。今後、含有される化合物を精製し、各フラクションによる糖の消化酵素に対する阻害活性や SGLT1 を介したグルコース取込みに対する阻害活性を検討予定である。② 苦丁茶エキスを水、メタノール、酢酸エチルに溶解する画分に分画し、アミラーゼ、マルターゼ、スクラーゼに対する阻害活性検討した結果、特にメタノール画分、酢酸エチル画分に強い阻害活性が確認された。また、各画分に含有される成分を検討したところ、全画分にカフェオイルキナ酸誘導体が含有されること、特にメタノール画分にサポニン類である Kudinoside 類が含有されることが明らかになった。①および②の検討課題で得られた成果は、植物エキスの抗糖尿病作用メカニズムのひとつを明らかにし、アンチエイジングの観点からも糖尿病予防にこれらエキスを活用していくうえで有用な知見であると考えられる。上記、①～⑦の検討課題で得られた研究成果の一部は、以下に示す原著論文または学会発表として報告した。

① 原著論文

Shimada H, Hashimoto R, Aoki A, Yamada S, Oba K, Kawase A, Nakanishi T, Iwaki M. The regulatory mechanism involved in the prostaglandin E2 disposition in carbon tetrachloride-induced liver injury. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 155, 102081 (2020)

Kawase A, Nakasaka M, Bando H, Yasuda S, Shimada H, Iwaki M. Changes in radixin expression and interaction with efflux transporters in the liver of adjuvant-induced arthritic rats. *Inflammation*, 43, 85-94 (2020)

Kawase A, Chuma T, Irie K, Kazaoka A, Kakuno A, Matsuda N, Shimada H, Iwaki M. Increased penetration of diphenhydramine in brain via proton-coupled organic cation antiporter in rats with lipopolysaccharide-induced inflammation. *Brain Behav Immun Health*, 100188 (2021)

②学会発表

清水佑里子, 島田紘明, 藤原麻由, 川瀬篤史, 岩城正宏. In situ 肝還流法によるジクロフェナクの肝毒性評価, 日本薬学会第 140 年会 (京都)

島田紘明, 井芹太一, 笹井剛一, 上野省一, 岩城正宏. Ilex latifolia による食後血糖上昇抑制作用, 日本薬学会第 140 年会 (京都)

山下莉央, 川瀬篤史, 高島桜花, 吉里 翼, 島田紘明, 岩城正宏. 肝細胞とマクロファージの共培養系を用いたジクロフェナク誘発性細胞傷害の評価, 日本薬学会第 140 年会 (京都)

中馬泰平, 川瀬篤史, 入江浩太, 覚野明日香, 松田尚也, 島田紘明, 岩城正宏. Lipopolysaccharide 投与ラットにおける diphenhydramine 脳移行性の変動, 日本薬学会第 140 年会 (京都)

川瀬篤史, 向井秀幸, 立石駿介, 黒田真太郎, 松田尚也, 佐藤亮介, 島田紘明, 杉浦麗子, 岩城正宏. マウスにおけるシトクロム P450 誘導過程におけるプロテインキナーゼ N ファミリーの役割, 日本薬学会第 140 年会 (京都)

大場憲一, 島田紘明, 吉川幸伽, 山田爽, 川瀬篤史, 岩城正宏. 薬物誘発性肝障害における肝プロスタグランジン E2 量調節機構, 第 62 回日本脂質生化学会 (東京)

島田紘明. 四塩化炭素誘発性肝障害における PGE2 動態調節機構, 日本脂質生化学会・日本植物脂質科学研究会共催シンポジウム「COOL STRUTTIN' 細胞内脂質輸送」 (東京)

清水佑里子, 島田紘明, 藤原麻由, 川瀬篤史, 岩城正宏. In situ 肝還流法によるジクロフェナクの肝毒性評価, 日本薬学会関西支部大会第 70 年会 (滋賀)

横飛暉斗, 島田紘明, 吉川幸伽, 川瀬篤史, 岩城正宏. Acetaminophen 誘発性肝障害における肝 Prostaglandin E2 量調節機構とその意義, 日本薬学会関西支部大会第 70 年会 (滋賀)

生田博之, 島田紘明, 熊澤佳亮, 岩城正宏. 非ステロイド性抗炎症薬のアシルグルクロン酸抱合体の加水分解特性による毒性予測の可能性, 日本薬学会関西支部大会第 70 年会 (滋賀)

大場憲一, 島田紘明, 橋本凌汰, 川瀬篤史, 岩城正宏. Carbamazepine 誘発性肝障害における肝 prostaglandin E2 量調節機構, 日本薬学会関西支部大会第 70 年会 (滋賀)

山下莉央, 川瀬篤史, 高島桜花, 吉里 翼, 島田紘明, 岩城正宏. NSAIDs アシルグルクロン酸抱合体のグルクロン酸転移酵素に対する立体選択的な共有結合体生成, 日本薬学会関西支部大会第 70 年会 (滋賀)

中馬泰平, 川瀬篤史, 入江浩太, 松田尚也, 覚野明日香, 島田紘明, 岩城正宏. LPS ラットにおけるジフェンヒドラミン投与時の脳移行性の変動, 日本薬学会関西支部大会第 70 年会 (滋賀)