

所属	薬学部	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	准教授
	島田紘明	薬学部	講師

研究概要

薬用資源として、中国で美容や健康長寿を目的に古くから飲用されてきた苦丁茶、および沖縄県石垣島で糖尿病治療に有効とされてきたマンジェリコン茶に着目した。それぞれダイエットや血糖低下作用などを目的に伝統的に引用され、現在も茶葉が市販されているが、その作用メカニズムや主要有効成分は明らかにされていない。そこで本研究ではそれぞれの茶葉として用いられる *Ilex latifolia* (IL) および *Ocimum gratissimum* (OC) 葉抽出エキスによる食後血糖上昇抑制作用とその有効成分を明らかにすることで、苦丁茶やマンジェリコン茶の有効性に対して科学的根拠を得ることを目的とした。IL 葉および OC 葉から 50% ethanol により含有成分を抽出した (IL-ext および OC-ext)。ICR マウスに α -starch 溶液 (4 g/kg, p.o.) もしくは glucose 溶液 (2 g/kg, p.o.) とともに IL-ext を経口投与し、食後血糖上昇抑制作用を検討した。IL-ext については、溶媒抽出法およびカラムクロマトグラフ法により、主要含有成分として知られる caffeoylquinic acids (CQAs) と triterpenoid saponins (TSs) をそれぞれ豊富に含む画分を分取し、糖消化酵素に対する阻害活性を検討した。主要含有成分が不明な OC-ext については溶媒抽出法により、水溶出 (W) 画分と酢酸エチル (AE) 画分に分配後、さらにカラムクロマトグラフ法により 4 画分を分取し (Fr. AE1-4)、糖消化酵素に対する阻害活性を検討した。

その他以下の課題について検討を行った。非ステロイド性抗炎症薬誘発性肝障害における肝障害誘導機構の解明と代謝酵素および輸送体の役割、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、薬物誘発性肝障害における肝組織中 prostaglandin E2 動態変動、炎症時の肝臓および腎臓におけるトランスポーター変動機構。

研究成果

α -Starch および glucose 投与後の血糖上昇は、IL-ext 同時投与によりいずれも有意に抑制された。次に IL-ext による血糖上昇抑制作用機構を明らかにするため、糖の消化酵素に対する阻害活性を検討した。IL-ext はヒト由来 maltase を濃度依存的に阻害し、50% 阻害濃度 (IC_{50}) は 272.5 μ g/mL と算出された。そこで IL-ext の血糖上昇抑制作用に対する有効成分を特定するため、CQAs 画分と TSs 画分を分取して maltase 阻害活性を検討したところ、 IC_{50} は CQAs 画分で 27.0 μ g/mL、TSs 画分で 614.8 μ g/mL と算出された。CQAs 標品を用いて maltase に対する IC_{50} を検討した結果、3-CQA、4-CQA、5-CQA は 682.4、428.0、469.7 μ g/mL、3,4-di-CQA、3,5-di-CQA、4,5-di-CQA は 9.0、81.1、65.4 μ g/mL であった。また、IL-ext の maltase IC_{50} 中 3,4-di-CQA 濃度に対する 3,4-di-CQA の maltase IC_{50} 比 ($[IC_{50}]/[IC_{50}]$) は 1.027 であったことから、阻害活性は主に 3,4-di-CQA によることが示唆された。以上より、IL-ext による血糖上昇抑制効果は、3,4-di-CQA による糖の消化酵素阻害が一因であることが明らかとなった。

OC-ext についても α -Starch および glucose 投与後の血糖上昇を、同時投与によりいずれも有意に抑制した。また糖の消化酵素に対する阻害作用を示す有効成分を探索するため、1 mg/mL の W 画分と AE 画分でマルターゼ阻害活性を比較した結果、AE 画分で有意に強い阻害活性が確認された。さらに Fr. AE1-4 のうち、水に可溶性 Fr. AE2-4 について同様に検討した結果、Fr. AE3 および 4 で有意に強い阻害活性が確認された。現在、主要な有効成分を同定するため HPLC により分取精製を試みている。

研究発表

①原著論文

1. 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. Kawase A, Hirosoke M, Sugihara Y, Koyama Y, Fukae A, Shimada H, Iwaki M, **NHERF1/EBP50 as a target for modulation of MRP function in HepG2 cells** Pharmaceuticals, 14(3), 239 (2021)
3. Kawase A, Kazaoka A, Shimada H, Iwaki M **Increased brain penetration of diphenhydramine and memantine in rats with adjuvant-induced arthritis**, Brain Res, 1768, 147581 (2021)
4. Kawase A, Mukai H, Tateishi S, Kuroda S, Kazaoka A, Satoh R, Shimada H, Sugiura R, Iwaki M, **Protein Kinase N Family Negatively Regulates Constitutive Androstane Receptor-mediated Transcriptional Induction of Cytochrome P450 2b10 in the Livers of Mice**, J Pharmacol Exp Ther, 379(1), 53-63 (2021)
5. Oba K, Shimada H, Hashimoto R, Kawase A, Nakanishi T, Iwaki M, **Assessment of hepatic prostaglandin E2 level in carbamazepine-induced liver injury**, Endocr Regul (2021)

②学会発表

1. 島田紘明, 笹井剛一, 井芹太一, 森川敏生, 上野省一, 岩城正宏, *Ilex latifolia* による食後血糖上昇抑制作用, 第 21 回日本抗加齢医学会
2. 横飛暉斗, 島田紘明, 吉川幸加, 川瀬篤史, 岩城正宏, Acetaminophen 誘発性肝障害における prostaglandin E2 量調節機構とその役割, 第 63 回日本脂質生化学会
3. 川瀬篤史, 小山勇之介, 深江彩加, 首藤礼華, 島田紘明, 岩城正宏, NHERF1/EBP50 を標的とした排出トランスポーターの機能調節, 第 71 回日本薬学会関西支部
4. 田中さつき, 川瀬篤史, 高島桜花, 島田紘明, 岩城正宏, Diclofenac による細胞傷害に対する HepG2 と THP-1 の接触型および非接触型共培養の影響, 第 71 回日本薬学会関西支部
5. 岡祐里奈, 川瀬篤史, 山下莉央, 吉里 翼, 吉川真白, 島田紘明, 岩城正宏, NSAIDs アシルグルクロン酸抱合体と肝臓内タンパク質の共有結合体生成における立体選択性, 第 71 回日本薬学会関西支部
6. 高井柚希, 川瀬篤史, 入江浩太, 松田尚也, 島田紘明, 岩城正宏, LPS 誘発炎症モデルマウスの肝臓および腎臓におけるトランスポーター変動における HMGB1 の役割, 第 71 回日本薬学会関西支部
7. 島田紘明, 横飛暉斗, 山田 爽, 川瀬篤史, 岩城正宏, 四塩化炭素およびアセトアミノフェン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 71 回日本薬学会関西支部
8. 生田博之, 島田紘明, 川瀬篤史, 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ラットおよびヒト肝ミクロソーム中における加水分解, 第 71 回日本薬学会関西支部
9. 笹井剛一, 島田紘明, 上野省一, 川瀬篤史, 森川敏生, 岩城正宏, *Ilex latifolia* 葉抽出物の食後血糖上昇抑制作用, 日本薬学会第 142 年会
10. 阪本健次郎, 島田紘明, 生田博之, 川瀬篤史, 岩城正宏, 肝ミクロソーム中における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, 日本薬学会第 142 年会
11. 松田尚也, 川瀬篤史, 入江浩太, 高井柚希, 島田紘明, 岩城正宏, LPS 投与による炎症モデルマウスにおける肝臓と腎臓のトランスポーター発現変動に対する HMGB1 の役割, 日本薬学会第 142 年会
12. 横飛暉斗, 島田紘明, 吉川幸加, 山本望乃花, 川瀬篤史, 岩城正宏, Acetaminophen 誘発性肝障害に対する 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase 阻害の影響, 日本薬学会第 142 年会

③特許

特許第 7090267 号 : 血糖値上昇抑制剤, 上野省一, 岩城正宏, 島田紘明, 出願日 2020 年 3 月 4 日, 公開日 2021 年 9 月 16 日