

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 18 日現在

機関番号：12614

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350963

研究課題名(和文) 門脈系循環動態を標的とした血糖値調整機能分子の探索と活性評価

研究課題名(英文) Screening and evaluation studies of the blood glucose level-regulatory compound through hepatic portal circulation system

研究代表者

小山 智之 (KOYAMA, TOMOYUKI)

東京海洋大学・その他部局等・准教授

研究者番号：00377904

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では門脈血流量を変化させることで栄養成分の吸収量を変化させる食品素材を見出すことを目指し、マウスにおける血糖値上昇抑制作用を示す食品素材の探索、ならびに、超音波血流計を用いてマウス門脈血流量を測定する評価方法の確立を行った。探索研究では、天然由来粗抽出物から4種類の活性成分を単離して、その作用と構造とを明らかにした。これまでに見出した活性成分を評価した結果、門脈血流量を低下させることで血糖値上昇を抑制する成分は見出せなかったが、本方法は様々な消化器系疾患の評価にも応用できることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：This study is aimed to find a food material that regulates the absorption of nutritional components by changing the portal blood flow. Hence the screening study for food materials inhibiting elevation of the blood glucose level in glucose loading mice, and, the methods for evaluation on the portal blood flow rate and absorption of nutrients in mice were investigated. In the screening research, four active compounds were isolated from natural crude extract, and its activity and structure were determined. Then, the evaluation methods monitoring the blood flow using ultra sonic flow meter, and quantifying the blood components using clinical diagnostic kit were established in mice. As the results of evaluation with the purified compounds, I have not yet found the active compound suppressing an blood glucose levels by reducing the portal blood flow. These evaluation method can be useful and expected to be also applied for the evaluation of various digestive diseases.

研究分野：食品機能学

キーワード：血糖値上昇抑制成分 消化器系疾患予防

1. 研究開始当初の背景

肝臓は肝動脈と門脈の2つの血管系から栄養を受けているが、その約8割を門脈からの血流に依存している。この門脈系では、消化管から吸収された栄養素の運搬、肝臓への酸素やエネルギーの供給、各種内臓器官から分泌されるホルモンの分布などの重要な生理的役割を担っている。これらの背景から、心臓から全身を巡っている全身循環系における変化と比較して、門脈系の血流量の変化や血中の各種成分の変化は、肝臓を始めとした脾臓や胆のうなどの器官の機能に対して大きく影響を及ぼすことが知られている。門脈系と摂食中枢や栄養成分の代謝調節機構との関連性が注目されつつあり、食事由来の成分が門脈系を介して食欲や血糖値を調整し得る可能性が示され、肥満や糖尿病などの生活習慣病の予防が期待されている。

消化器系疾患により、門脈血流量の変化が引き起こされることもあり、その動態は健康状態の指標ともなりうる。摂取する食品成分を選択することでも門脈系の循環動態を調節することが可能であり、実際に食前のカフェイン摂取が、その有効な予防法の一つとして推奨されている。門脈系循環の血流量を適度に抑制することによって、消化管から吸収されたグルコースの急激な全身循環系への移行の緩和も期待される。すなわち、小腸における糖新生と消化管ホルモンが門脈系のネットワークを介して各種臓器に働きかけ、全身の血糖値の調整を行っており、このネットワークを制御することができれば、さまざまな作用機序により全身血糖値の調整が可能となる可能性を示唆している。

2. 研究の目的

本研究では、生体において血中のグルコース濃度を変化させる作用に着目したうえで、実験動物を用いたスクリーニング試験により、有用な医薬品素材、機能性食品素材を天然由来の抽出物から見だし、その活性成分を単離・同定することを目的としている。

(1) マウス糖負荷試験を指標とした血糖値上昇抑制成分の探索と解明：糖質負荷したマウスの血糖値変化を指標として、血糖値を調製する機能分子を含む天然素材を見出す。

(2) マウス門脈血流量を指標とした生物試験法の確立と評価：門脈血流量を指標とした評価法を確立させる。マウスにおいて血流量に影響を及ぼす作用を評価する。

(3) 門脈が分布する消化器系に影響を与える食品栄養成分の探索と機能解明：糖

質以外の栄養成分の吸収に影響を与える成分や、消化器系炎症の抑制作用を示す成分についても解明を進め、門脈循環への影響を考察する。

3. 研究の方法

(1) 種々の天然成分由来の抽出物を調製し、マウスに経口投与することで、血糖値上昇を抑制する作用をスクリーニングする。作用を示した抽出物については、マウスにおける活性試験を指標に、活性成分を単離し、機器分析により化学構造を同定する。

(2) マウス用プローブを備えたトランジット血流計を用いて、麻酔下のマウスの門脈血流量を測定する。既存の試薬や食品成分による変化を確認し、処置法などを含めた評価試験系を確立する。これまでに見出してきた血糖値上昇抑制成分を中心とした天然由来の成分をこの試験系に供して、門脈血流量への影響を評価する。

(3) これまでに見出した化合物を中心に、消化器系への影響を予備的に調べるために各種動物試験系に供する。脂質、コレステロール、アミノ酸などの栄養素の吸収への影響、および、胃潰瘍、肝炎、大腸炎などの抑制作用などから、適切な試験系を選択して評価する。門脈血流量または各臓器への影響についての相関性について検討する。

4. 研究成果

(1) マウス等負荷試験における糖質吸収の阻害作用を指標として、新しく5種類の天然由来抽出物に糖質吸収抑制作用が確認された。そのうち、グルコース吸収抑制作用を示した *Akebia* 属、*Acer* 属などの植物を起源とする4種類の抽出物については、活性を指標に活性成分を単離し、機器分析により平面構造を導き出してその成分を同定した。

(2) 麻酔下においてマウス門脈血流量を測定し、サンプルを腸管内投与することにより、門脈血流量に与える影響をモニターする方法を確立した。ポジティブコントロールとして用いた ACE 阻害剤であるロサルタンでは濃度依存的な血流減少が確認された。これまでの研究で見出してきた、血糖値上昇抑制作用を有する成分5種および血圧上昇を抑制する成分2種について評価を行ったが、門脈血流量への影響は見出せなかったものの、本方法は様々な消化器系疾患の評価にも応用できるものと考えている。

(3) 各種の動物を用いた評価試験において、いくつかの天然由来の抽出物および成分に有用な作用を見出した。褐藻由来の成分には潰瘍性大腸炎を抑制する作用が、藍藻由来の

成分には脂質の代謝を促進する作用が見出された。各々について、その作用機序の一部を解明した。これら天然物については、研究期間内には試験に必要な量が得られなかったため、門脈系への作用が確認できていないが、期間終了後も研究を継続していく計画である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

Tomoyuki Koyama, Yoshinori Kawazoe, Arihiro Iwasaki, Osamu Ohno, Kiyotake Suenaga, Daisuke Uemura, Anti-obesity activities of the yoshinone A and the related marine γ -pyrone compounds. The Journal of Antibiotics. 2016 [online publication 2 March 2016; doi: 10.1038/ja.2016.19] (査読あり)

Hiroya Shimizu, Tomoyuki Koyama, Sohsuke Yamada, Stuart A. Lipton, Takumi Satoh, Zonarol, a sesquiterpene from the brown algae *Dictyopteris undulata*, provides neuroprotection by activating the Nrf2/ARE pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **457**, 718-722, 2015. (査読あり)

Sohsuke Yamada*, Tomoyuki Koyama*, Hirosugu Noguchi, Yuki Ueda, Ryo Kitsuyama, Hiroya Shimizu, Akihide Tanimoto, Ke-Yong Wang, Aya Nawata, Toshiyuki Nakayama, Yasuyuki Sasaguri, and Takumi Satoh. Marine hydroquinone zonarol prevents inflammation and apoptosis in dextran sulfate sodium-induced mice ulcerative colitis. PLOS ONE, 9 (11): e113509. [Nov 19, 2014. doi:10.1371/journal.pone.0113509] (*: Equal contribution). (査読あり)

Yoshiki Mukudai, Seiji Kondo, Tomoyuki Koyama, Chunnan Li, Seika Banka, Akiko Kogure, Kazunaga Yazawa, Satoru Shintani, Potential anti-osteoporotic effects of herbal extracts on osteoclasts, osteoblasts and chondrocytes in vitro. BMC Complement and Alternative Medicine 2014 14:29. [Jan 17;14(1):29. doi: 10.1186/1472-6882-14-29.] (査読あり)

[学会発表](計 4 件)

Tomoyuki Koyama, Sohsuke Yamada, Takumi Satoh. Marine hydroquinone zonarol prevents inflammation and apoptosis in dextran sulfate sodium-induced mice ulcerative colitis. 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Honolulu, 2015.12.18)

Fu Yun, Atsushi Honma, Toshiaki Ohshima, Tomoyuki Koyama. Anti-hyperglycemic compounds isolated from Acer spp. 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Honolulu, 2015.12.18)

Yoshinori Kawazoe, Tomoyuki Koyama, Arihiro Iwasaki, Osamu Ohno, Kiyotake Suenaga, Daisuke Uemura, Yoshinone A: A novel natural product that shows an anti-obesity activity. 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Honolulu, 2015.12.17)

Tomoyuki Koyama, Health food industry in Japan focused on the seafood, NORWAY-JAPAN. MARINE SEMINAR (ODAIBA, TOKYO, 2014.06.04)

[図書](計 1 件)

小山智之, 植物工場野菜の栄養・機能性成分の分析・評価法, 「植物工場経営の重要課題と対策(監修:高辻正基、古在豊樹)」情報機構, 240-256, 2014. ISBN: 978-4-86502-053-3 (共著)(総ページ数 464)

[産業財産権]

出願状況(計 2 件)

名称: リパーゼ活性阻害剤、及び、その抽出製造方法

発明者: 小山智之、城崎美幸、佐藤拓己

権利者: 国立大学法人東京海洋大学、国立大学法人岩手大学

種類: 特許

番号: 特開 2015-107922(P2015-107922A)

出願年月日: 2013 年 12 月 03 日

国内外の別: 国内

名称: 抗肥満剤

発明者: 小山智之、上村大輔、川添嘉徳、末永聖武、岩崎有紘

権利者: 学校法人神奈川大学、国立大学法人東京海洋大学

種類: 特許

番号：特開 2015-107922
出願年月日：2015 年 1 月 8 日
国内外の別： 国内

取得状況（計 0 件）

〔その他〕
ホームページ等
<http://foodnutrition.jp/index.html>

6．研究組織

(1)研究代表者

小山 智之 (KOYAMA, Tomoyuki)
東京海洋大学・学術研究院・准教授
研究者番号：00377904