

シリーズ 果物由来機能性成分研究のフロントライン

ノビレチンはカンキツの機能性成分として知られていますが、ノビレチンのメキシ基(CH3O-)が水酸基(-OH)に置き換わったフラボノイドには、ノビレチンよりも優れた活性が認められたとの報告が開始しています。

スタチで見つかった3個のメキシ基が3個の水酸基に置き換わったスタチチンの優れた機能性について、徳島大学大学院の堤理恵氏に紹介していただきます。

スタチの機能性 —スタチ果皮抽出成分スタチチンの抗糖尿病作用の発見—

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 実践栄養学分野 堤 理恵・酒井 徹  
徳島県立工業技術センター 新居佳孝

はじめに

スタチ(Citrus sudachi Hort, ex Shirai)は徳島県を代表する香酸柑橘類で、独特の香りと風味の良さから広く食用され、年間収穫量は約6,000トンにもなる。一部の果皮は薬味としても利用されているが、約半分は搾汁され加工用原料となっている。そのため搾汁残渣は年間1,500トンにも及び、スタチ果皮の有効利用が求められている。これまでに、糖尿病ラットの餌にスタチ果皮を混合することで糖尿病を改善するという報告があり、我々はこのスタチ果皮の有効成分に注目してきた。

スタチ果皮には、ポリフェノール的一种であるヘスペリジンのほか、スタチ果皮に特有のスタチチン(Sudachitin: 4',5,7-trihydroxy-3',6,8-trimethoxyflavone)が含まれており(図1)、ポリメキシフラボノイドに分類される。ノビレチンに代表されるポリメキシフラボノイドは、がんやメタボリックシンドローム、アツルハイマー病などに対する効果が多数報告されており、我々はスタチチンにもこうした作用があるのではないかと仮説を立て、肥満および糖尿病に対する効果を検討した。本稿では、マウスにおけるスタチチンの抗肥満・抗糖尿病作用について紹介したい。

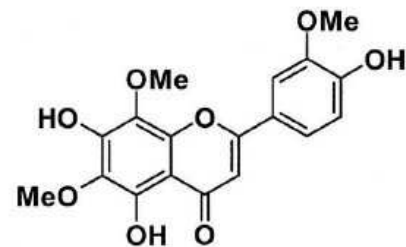
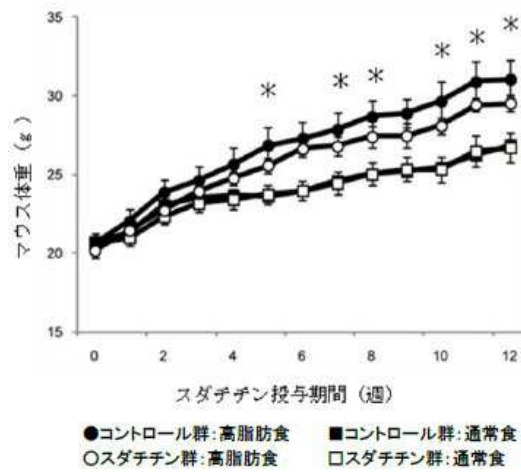


図1. スタチチンの構造

1. スタチチンによる食餌誘導性肥満マウスにおける体重増加抑制効果と糖・脂質代謝の改善効果

C57Bl/6マウスに5週齢より40%の脂質を含む高脂肪食を与え、体重kgあたり5mgのスタチチンを1日1回経口投与し体重の変化をみると、5週目より生理食塩水を投与したコントロール群に比べて有意に体重増加が抑制されていた(図2)。また、マウスのCTスキャンによる体脂肪率、皮下脂肪率、内臓脂肪率においても同様にスタチチン投与群で低値を示した。投与12週間後の血清脂質を比較すると、スタチチン投与群では、中性脂肪値、遊離脂肪酸濃度が高脂肪食コントロール群よりも有意に低く、血清コレステロール値では差がなかった。一方で通常食管理におけるマウスでは、スタチチン投与によるこのような体重および血清脂質の減少は認められなかった。

さらに、上記のマウスのうち、高脂肪食を摂取させたマウスを用いて、スタチチン投与開始より8週間後に糖負荷試



120 \*

験及びインスリン負荷試験を行った。マウスの空腹時血糖およびインスリン濃度はスタチチン投与群で有意に低く、同様に、糖負荷試験、インスリン負荷試験でも、高脂肪食誘導性の耐糖能異常およびインスリン抵抗性が改善されていることが示された。血漿アディポネクチンは、肥満や糖尿病で低値となるため<sup>1)</sup>、高脂肪食コントロール群では高脂肪食の摂取による内臓脂肪の増加に伴い減少していたが、スタチチン投与群では減少が抑制されていた。さらに、肝臓、骨格筋におけるAMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)の活性化も確認された。これにより、筋肉での糖取り込みや脂肪酸化を高め、肝臓での糖新生を抑制することでインスリン抵抗性を改善していると考えられた。

2. スタチチンは骨格筋に作用し、エネルギー消費量を増加させる

体重増加を抑える原因には、食欲および食餌量の減少、エネルギー消費量の増大、栄養の吸収障害の3つが挙げられるが、今回の実験で飼育したマウスでは、摂餌量はどの群にも変化がなく、また、吸収不良を示唆するような異常便も見受けられなかったため、スタチチン投与によってエネルギー消費量が増大している可能性を考えた。そこで、実際にスタチチンの投与により体重増加抑制が認められるのは5週間以上の投与後であったため、体重に差のない投与後4週間の時点でオキシマックスを用いてエネルギー消費を測定した。図3に示すように、明暗期ともにスタチチン投与群でエネルギー消費量は増大していることが明らかになった。

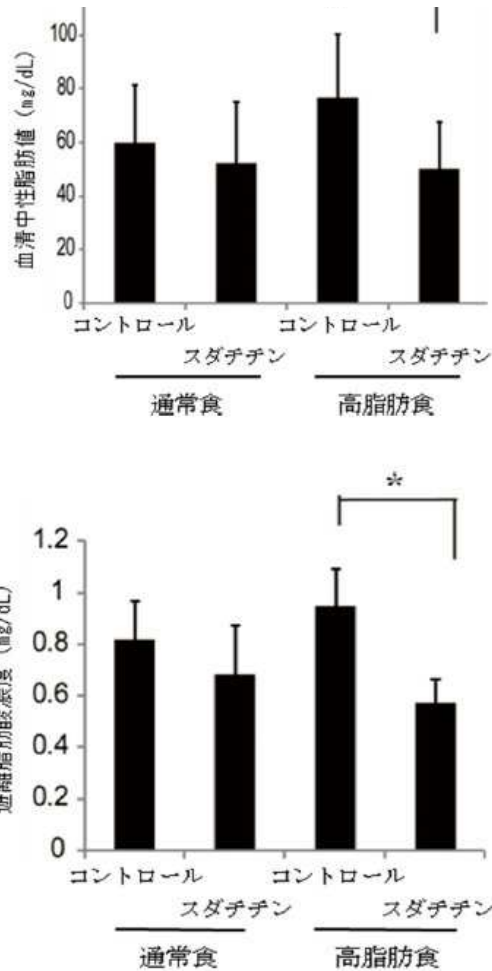


図2. スタチチンの投与がマウスの体重、血清中性脂肪値、遊離脂肪酸濃度に及ぼす影響 \* P<0.05

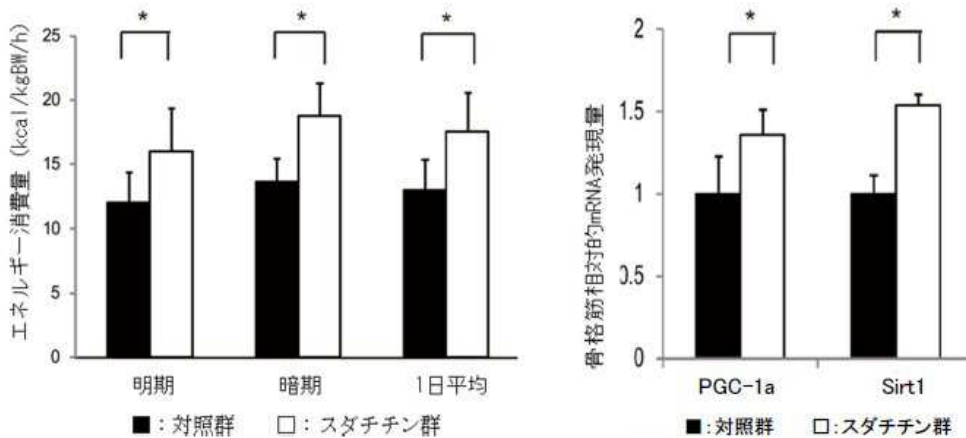
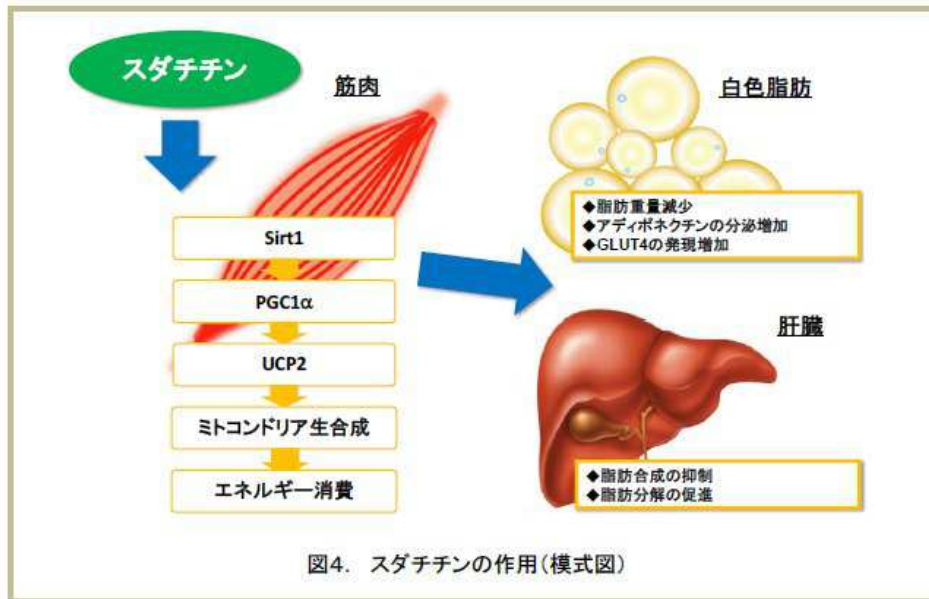


図3. スタチチンの投与がエネルギー消費量、骨格筋 mRNA 発現量に及ぼす影響 \* P<0.05

エネルギー消費量はミトコンドリア機能に関連することが知られており、ミトコンドリアに関連する遺伝疾患では、2型糖尿病患者や高齢者に特徴的な症状が現れる<sup>2)</sup>。我々はスタチチンによるエネルギー消費量の増大がミトコンドリア機能と関連しているのではないかと考え、ミトコンドリア脱共役関連遺伝子UCP1-3やミトコンドリア生合成に関連するPGC-1やSirt1の遺伝子発現も検討した。PGC-1はエネルギー代謝に関わる遺伝子を制御する転写活性補助因子であり、外部の整理回路

とミトコンドリア生合成とを直接結びつける<sup>3)</sup>。PGC-1は骨格筋や心臓など、ミトコンドリアが豊富で酸素代謝が活発な組織で高濃度に発現している。一方Sirt1は長寿遺伝子ともいわれるが、これを活性化させることにより、寿命や老化以外にも、アルツハイマー病のような神経変性疾患、炎症性腸疾患、肥満や2型糖尿病など様々な疾患を改善するとの報告があり、その機能が注目されている遺伝子であるが<sup>4,5)</sup>、この遺伝子発現量もスタチチン投与マウスで増加していた。これらの検討より、スタチチンにより誘導された血漿アディポネクチン濃度の増加がAMPKを活性化し、Sirt1を増加させ、骨格筋でPGC-1を活性化したという可能性が考えられる。つまり、図4に示すように、スタチチン、あるいはその代謝物が体内で骨格筋でのミトコンドリア生合成を促進し、エネルギー消費を増大させることで、内臓脂肪や皮下脂肪の蓄積を抑制し、結果として糖代謝や脂質代謝を改善するのではないかと考えた。スタチチンが体内でどのように吸収され、代謝されて骨格筋で作用するのか、詳細な機序については今後の検討が必要である。



おわりに

前述したような結果は、スタチ果皮抽出物スタチチンが多くのフラボノイド研究で用いられている濃度よりもはるかに低濃度で抗糖尿病効果を示すことを明らかにするものである。スタチ果皮中におけるスタチチン含量は約0.1%とされており、スタチ1個あたりでは8~20mg含有していることになる。徳島県ではこうしたスタチ果皮を積極的に利用した商品の開発に取り組むだけでなく、スタチ果皮を使用したレシピの普及などにも尽力している。

今後は、スタチチンの体内での代謝や作用機序を明らかにするとともに、他のフラボノイドで研究されているようながんや免疫系疾患、脳血管疾患などを含む様々な疾患の予防・治療に有用かについて研究を広げ、スタチ果皮のさらなる利用価値を見出したい。継続的なスタチチンあるいはスタチ果皮の摂取が肥満および糖尿病に効果的であることを支持するこれらの結果が、スタチ果皮の積極的な消費、商品化につながることに期待したい。

引用文献

1. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*. 2001;50(5):1126-33.
2. 1)Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*. 2001;50(5):1126-33.
3. Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annual review of genetics*. 2005;39:359-407.
4. Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell metabolism*. 2005;1(6):361-70.

5. Winnik S, Stein S, Matter CM. SIRT1 – an anti-inflammatory pathway at the crossroads between metabolic disease and atherosclerosis. *Current vascular pharmacology*. 2012;10(6):693–6.
6. Pirinen E, Lo Sasso G, Auwerx J. Mitochondrial sirtuins and metabolic homeostasis. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2012;26(6):759–70.

[Back](#)

[Olive](#) [Apple](#) [Grape](#) [Peach](#) [Strawberry](#) [Cherry](#) [Persimmon](#) [Kiwifruit](#) [Watermelon](#) [Pear](#) [Lemon](#) [Mango](#)