

**[成果情報名]** ニュートリゲノミクスによるフラボノイドの Maus 糖尿病症状軽減効果の解析

**[要約]** DNA マイクロアレイを用いた組織遺伝子発現の網羅解析により、糖尿病誘発マウスにおけるケルセチンの糖尿病症状軽減作用及びフロリジンの血糖値低下作用のメカニズムが示される。

**[キーワード]** ケルセチン、フロリジン、DNA マイクロアレイ、糖尿病

**[担当]** 食総研・食品機能研究領域・機能性評価技術ユニット

**[代表連絡先]** 電話 029-838-8041

**[区分]** 食品

**[分類]** 研究・普及

---

**[背景・ねらい]**

健康に対する関心の高まり、健康食品の過剰摂取による健康被害の問題等から信頼性の高い機能性評価技術の開発が必要とされている。そこで、ニュートリゲノミクスで用いられる DNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現の網羅解析により、機能性発現機構の解析を試みた。ケルセチンおよびフロリジン等のフラボノイドは生活習慣病予防効果を示すことが期待されている。そこで、糖尿病を誘発したマウスにケルセチンまたはフロリジンを摂取させ、糖尿病の症状と肝臓の遺伝子発現に及ぼす影響等を調べ、これらフラボノイドの有効性と作用機構を解明する。

**[成果の内容・特徴]**

1. ケルセチンは糖尿病マウスでみられる血糖値の上昇を抑制する。また血中インスリン濃度の減少を抑制すると共に肝臓で酸化ストレスの指標である TBARS を減少させる (表 1)。
2. 肝臓の遺伝子発現解析では、ケルセチンが糖尿病の肝障害発症に関わる細胞周期制御因子遺伝子グループ (表 2) の発現を抑制し、細胞周期を回復させて肝障害を軽減することが示唆される。また、膵臓においても、ケルセチンは細胞周期制御因子 *Cdkn1a* の発現を抑制する。
3. 断片化した DNA を染色する TUNEL 法による肝臓組織の損傷の観察により、ケルセチン摂取による肝障害の軽減が確認される (図 1)。
4. 同様の試験で、フロリジンは糖尿病マウスの血糖値の上昇を抑制するが、血中インスリン濃度及び肝臓の TBARS レベルには影響を及ぼさない (図 2)。DNA マイクロアレイ及び RT-PCR 法による遺伝子発現解析を行い、フロリジンは小腸で、糖尿病マウスで 3.4 倍に上昇したグルコース共輸送体 *SGLT1* の発現を 2.1 倍まで有意に抑制することを明らかにする。グルコースの吸収を減少させ、結果として血糖値が低下する。

**[成果の活用面・留意点]**

1. DNA マイクロアレイによる組織遺伝子発現の網羅解析は食品成分の機能性発現機構の解明に活用することができる。
2. DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析により機能性およびその発現機構を解明するためには、動物実験において適切な評価系を用い、遺伝子発現解析では適切な統計解析手法を用いることが重要である。

[具体的データ]

表1 ケルセチン摂取が糖尿病マウスの体重、血中グルコース濃度、血漿中インスリン濃度及び肝臓の酸化ストレスマーカー (TBARS) に対する影響

	Control	STZ	SQ 0.1 %	SQ 0.5 %
Weight (g)	28.49 ± 0.52	21.82 ± 1.32 <sup>a</sup>	22.85 ± 0.89 <sup>a</sup>	22.05 ± 0.88 <sup>a</sup>
Blood glucose (mg/dL)	101 ± 7.3	413.2 ± 42.2 <sup>a</sup>	333.7 ± 36.25 <sup>b</sup>	279.8 ± 29.2 <sup>b</sup>
Plasma insulin (ng/mL)	2.06 ± 0.10	0.47 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.73 ± 0.04 <sup>a</sup>	1.02 ± 0.08 <sup>b</sup>
TBARS (nmol/g in liver)	15.21 ± 0.46	34.70 ± 1.38 <sup>a</sup>	28.32 ± 0.91 <sup>b</sup>	25.06 ± 0.96 <sup>b</sup>

異符号間において有意差有りとする P<0.05, n=6

STZ : ストレプトゾトシン (STZ) 処理により糖尿病を誘発したマウス、SQ 0.1% : 糖尿病マウスにケルセチン0.1%含有飼料を摂取させた、SQ 0.5% : 糖尿病マウスにケルセチン0.5%含有飼料を摂取させた

表2 ケルセチン摂取により糖尿病マウス肝臓で発現が抑制される細胞周期抑制因子グループの遺伝子

GenBank Accession No.	Gene symbol	Gene name	STZ	SQ 0.1 %	SQ 0.5 %
AK007630	<i>Cdkn1a</i>	cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (P21)	12.28	7.76	7.09
BG065754	<i>Ccng1</i>	cyclin G1	3.06	2.51	1.96
BG065754	<i>Btg2</i>	B-cell translocation gene 2, anti-proliferative	2.42	2.42	1.68
U95826	<i>Ccng2</i>	cyclin G2	1.30	0.93	0.83
AW322026	<i>Btg1</i>	B-cell translocation gene 1, anti-proliferative	1.17	1.04	0.85
NM_009875	<i>Cdkn1b</i>	cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (P27)	1.07	0.63	0.86

0.5%ケルセチン摂取により細胞周期抑制因子グループの遺伝子が有意に抑制された (GSEA法, n=6, P<0.05, FDR<0.25)。無処理コントロールの遺伝子発現量を1として各群における遺伝子発現量の相対値を示す。STZ : ストレプトゾトシン (STZ) 処理により糖尿病を誘発したマウス、SQ 0.1% : 糖尿病マウスにケルセチン0.1%含有飼料を摂取させた、SQ 0.5% : 糖尿病マウスにケルセチン0.5%含有飼料を摂取させた

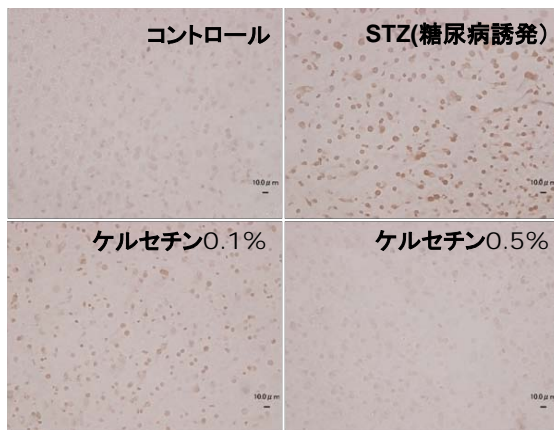


図1 ケルセチンの肝障害軽減効果

肝臓組織の損傷をTUNEL染色 (損傷を受けて断片化した核DNAを染色する方法) により観察した。コントロール : 糖尿病でない正常マウス、STZ (糖尿病誘発) : ストレプトゾトシン (STZ) 処理により糖尿病を誘発したマウス、ケルセチン0.1% : 糖尿病マウスにケルセチン0.1%含有飼料を摂取させた、ケルセチン0.5% : 糖尿病マウスにケルセチン0.5%含有飼料を摂取させた。

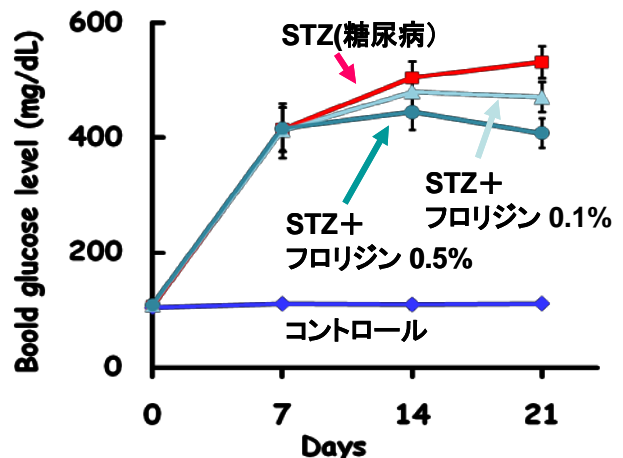


図2 フロリジン誘発糖尿病マウスにおける血糖値低下効果

ストレプトゾトシン (STZ) 処理7日後に糖尿病を誘発したマウスを群分けし、ケルセチン含有飼料を14日間摂取させた。コントロール : 糖尿病でない正常マウス、STZ (糖尿病) : STZ処理により糖尿病を誘発したマウス、STZフロリジン0.1% : 糖尿病マウスフロリジン0.1%含有飼料を摂取させた、STZ+フロリジン0.5% : 糖尿病マウスにフロリジン0.5%含有飼料を摂取させた。

[その他]

研究課題名 : 農産物・食品の機能性評価技術の開発及び機能性の解明

中課題整理番号 : 312e

予算区分 : 基盤、委託プロ (食品プロ)

研究期間 : 2006~2009年度

研究担当者 : 小堀真珠子、大池秀明

発表論文等 : 1) Kobori et al. (2009) *Mol. Nutr. Food Res.* 53, 859-868.

2) Masumoto et al. (2009) *J Agric. Food Chem.* 57, 4651-4656.