

メタボリックシンドロームにおけるノニ果実の改善効果 Improvement effects of *Morinda citrifolia* on the metabolic syndrome

岩井 秋絵¹, 吉富 久恵¹, 西垣 敏明², 高明¹

¹ 武庫川女子大学 薬学部 東洋医薬学研究室

² 株式会社M&Kラボラトリーズ,



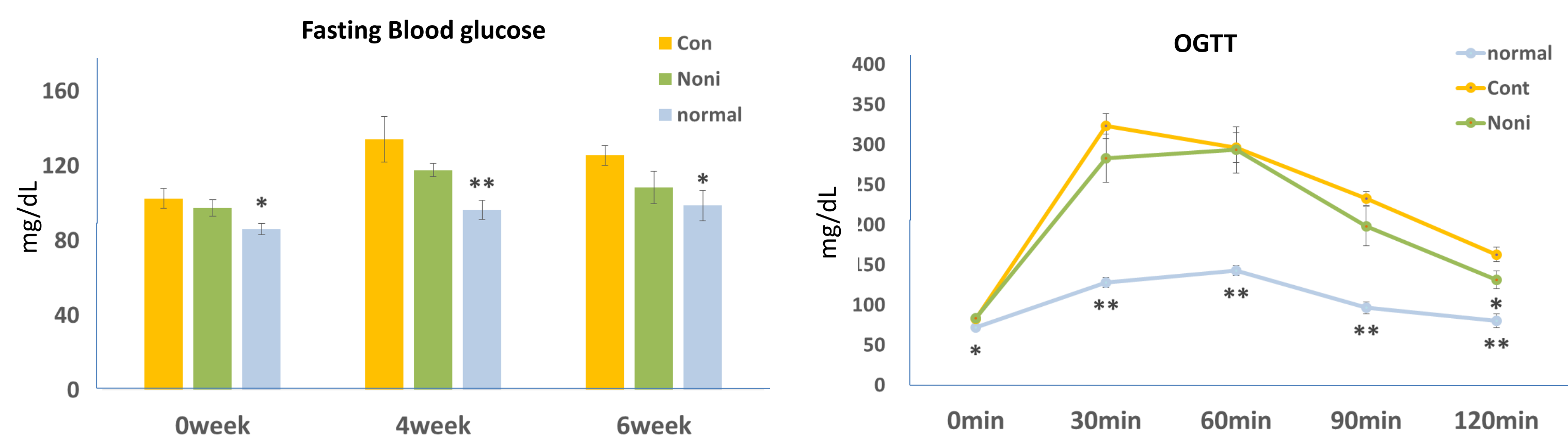
Introduction

ノニ(*Morinda citrifolia*)はインドネシアのモロッカ諸島原産のアカネ科(Rubiaceae)の薬用植物である。その果実は栄養成分を豊富に含んでおり、これまでに抗菌作用や血小板凝集抑制作用、抗酸化作用といった薬理作用があることがわかっている^{1,2)}。しかし、生活習慣病に対する報告はまだ少ない。

当研究室はこれまで、脳卒中易発症高血圧自然発症ラットであるSHRSPを用いて、ノニ果汁の主に血圧に関する効果の検討を行い、血圧に上昇抑制効果を証明した。そこで我々は、若年期より肥満や高血圧、代謝異常を自然発症するSHR-CPラットを用いて、ノニ果汁が血圧だけでなくメタボリックシンドローム予防及び改善効果を検討し、さらにIn vitroにおいて、ノニの詳細なメカニズムの検討を行った。

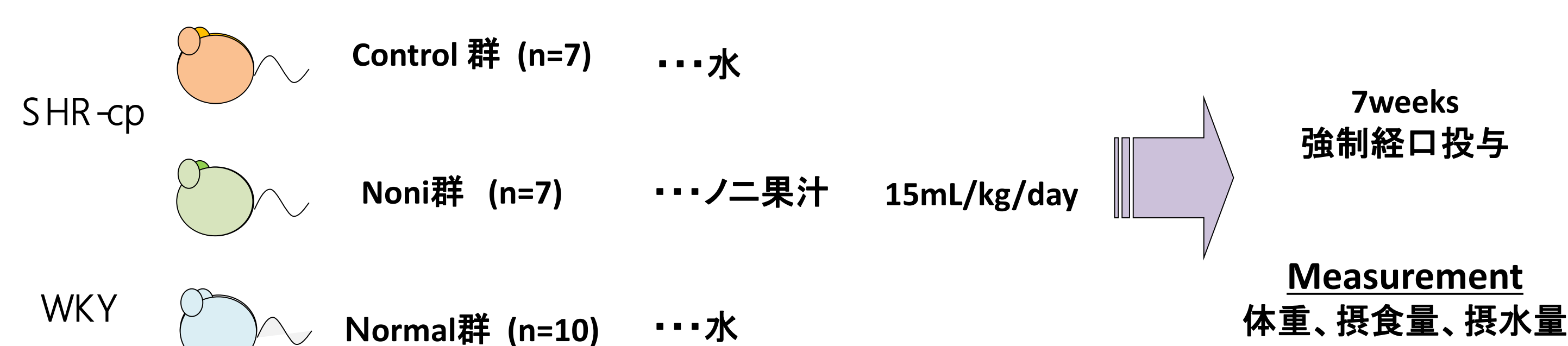


Figure3



~In vivo~

Methods



Measurement of TG, CHO, FFA, Insulin

投与開始6週目に12時間の絶食をかけた採血を行い、専用キットを用いて血中のトリグリセリド・総コレステロール・遊離脂肪酸・インスリン値を測定した。

Measurement of Blood pressure

投与開始前、開始2,4,6週目に、ラットを38°Cの加温器中で10分間加温、順応させ、非麻酔下で収縮期血圧および拡張期血圧を測定した。

Measurement of Fasting Blood Glucose

投与開始前、開始4,6週目に、12時間絶食させたラットの空腹時血糖値を測定した。

Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)

投与開始6週目に12時間の絶食後、OGTT(2g/kg Glucose)を実施した。

Results

Table1 ノニの体重・摂食量・摂水量に対する影響

体重(g)	0week	2week	4week	6week	摂食(g/day)	0week	2week	4week	6week
Con	256.4±16.5	324.0±17.1	389.1±21.6	440.1±30.2	Con	28.1±1.9	30.0±2.3	28.0±1.3	25.2±0.6
Noni	245.0±15.0	322.0±15.7	388.2±21.8	436.7±24.1	Noni	28.9±0.9	30.3±2.0	25.2±5.6	27.0±1.0
Normal	219.2±7.2**	270.0±10**	314.6±8.8**	351.7±15.9**	Normal	18.3±1.5**	22.0±0.9**	20.5±1.3*	21.6±1.0*

摂水(mL/day)	0week	2week	4week	6week
Con	33.5±3.1	34.1±3.1	34.0±1.0	32.8±7.4
Noni	33.5±1.5	32.9±2.2	34.4±4.5	32.0±4.0
Normal	33.1±1.2	34.7±3	37.3±1.9	35.8±2.5

Figure1

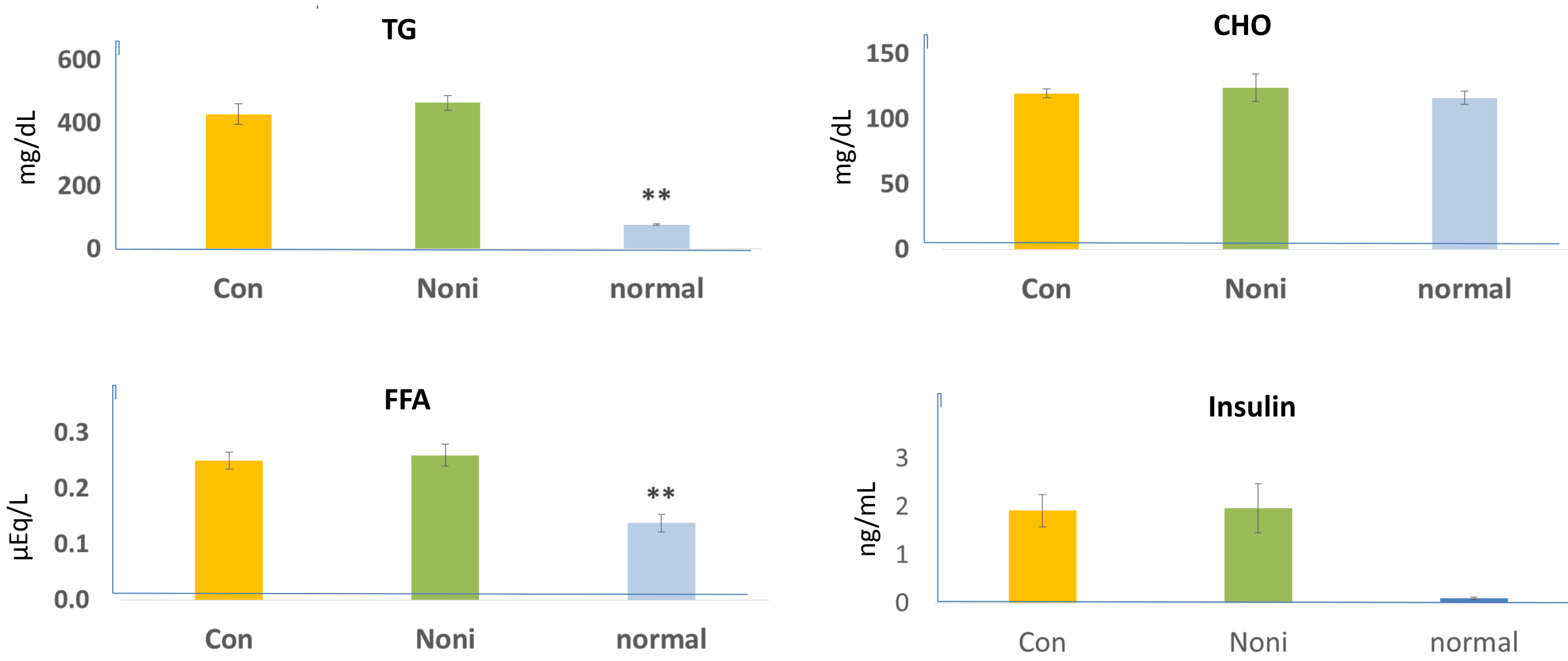
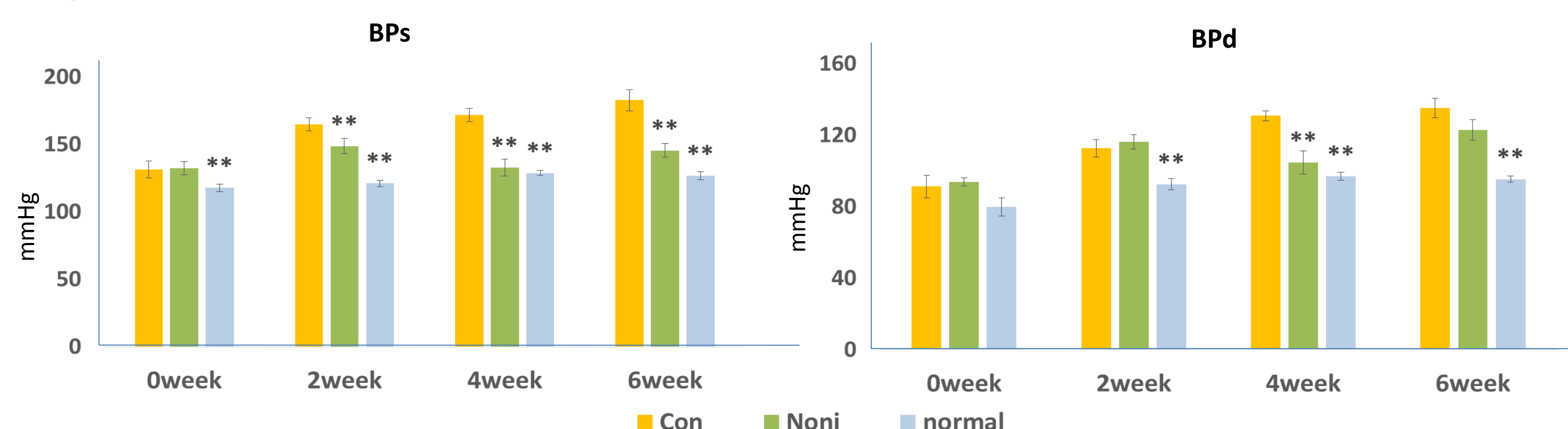


Figure2



mean±S.E **P<0.01 *P<0.05 vs cont.

ノニ果汁投与群はコントロール群に比べ、体重・摂食量・摂水量に有意な差は見られなかった(Table1)。また、実験開始6週目に測定した血中のTG・CHO・FFA・Insulin値にも影響はなかった(Figure1)。一方で、血圧は投与開始2週目、4週目でノニ群の血圧が有意に低下した(Figure2)。空腹時血糖値では有意な差は認められなかったが、ノニ群に低下傾向が見られた(p=0.08)。さらにOGTTでは糖負荷120分値においてノニ群で有意な低下が示された(Figure3)。

~In vitro~

Methods

Preparation of *Morinda citrifolia* extracts
ノニジュース5mLを遠心(5min, 2000rpm)にかけた後にろ過を行い、エバポレーターを用いて濃縮した。エキス粉末は滅菌水で溶かし4°Cで保存した。

Glucose up take

細胞を無血清条件下で、インスリン(100nM)・ノニ(1mg/mL及び0.1mg/mL)の前処理を行った。試薬処理後は細胞内への糖取り込みについて2NBDGを用いて分析した。

Cell differentiation

37°C、5%CO₂条件下で培養させたマウス由来の線維芽細胞C2C12細胞を2%ウマ血清培地で筋細胞へと7日間分化させた。

Western Blotting

インスリンシグナル関連酵素であるAkt, GLUT4および、エネルギー恒常性の中心的役割を担うAMPKのタンパク質解析をWestern Blotting法により行った。

Results

Figure4

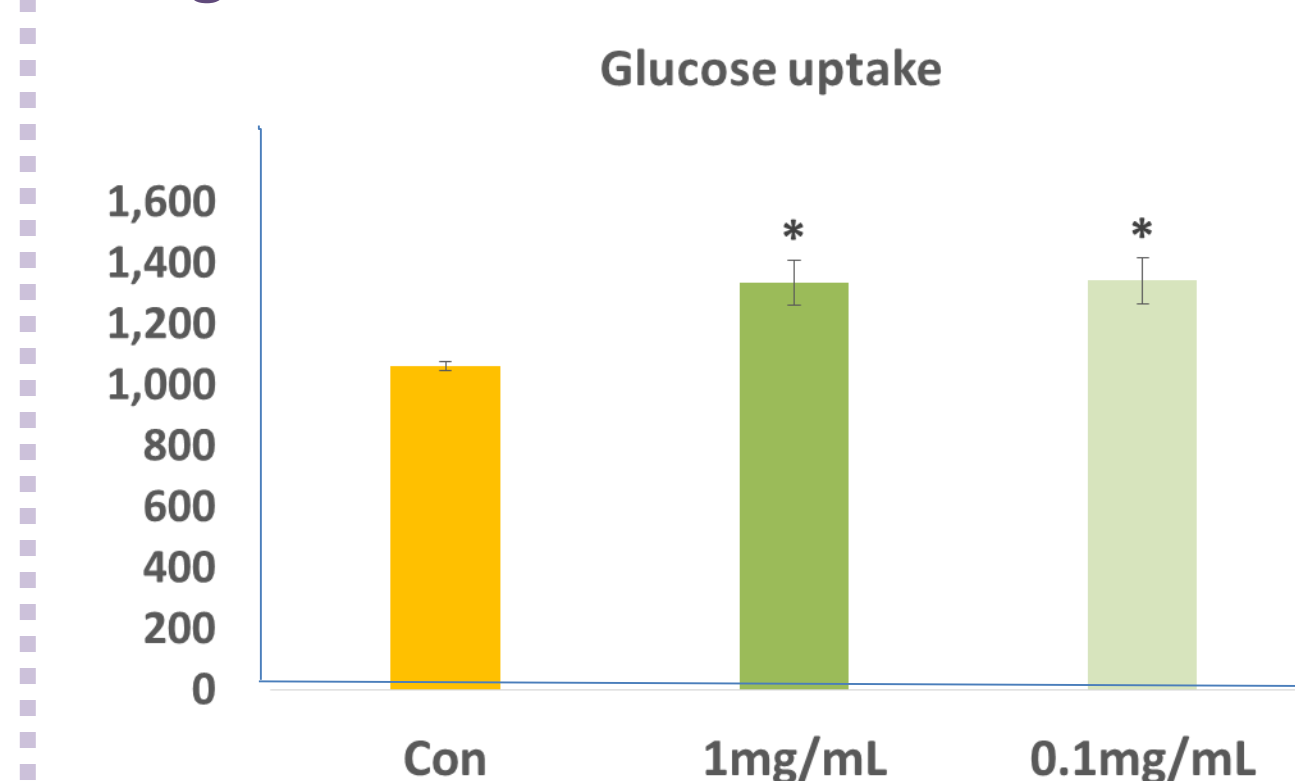


Figure5

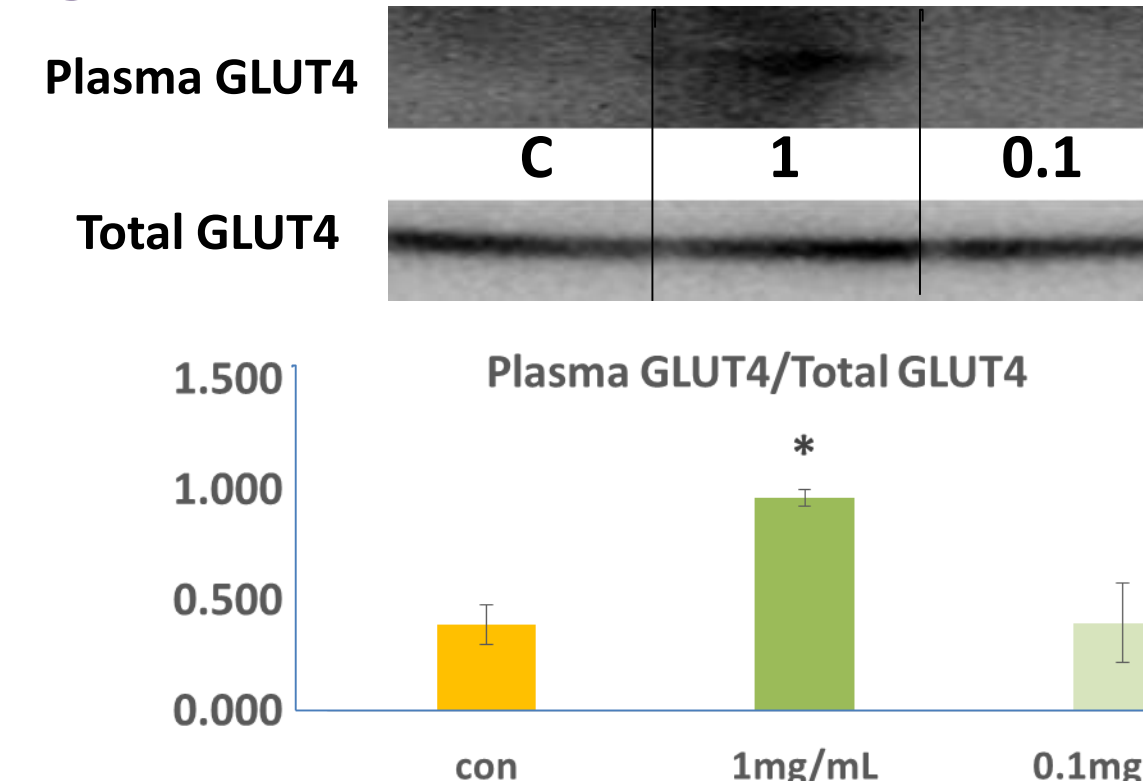


Figure6

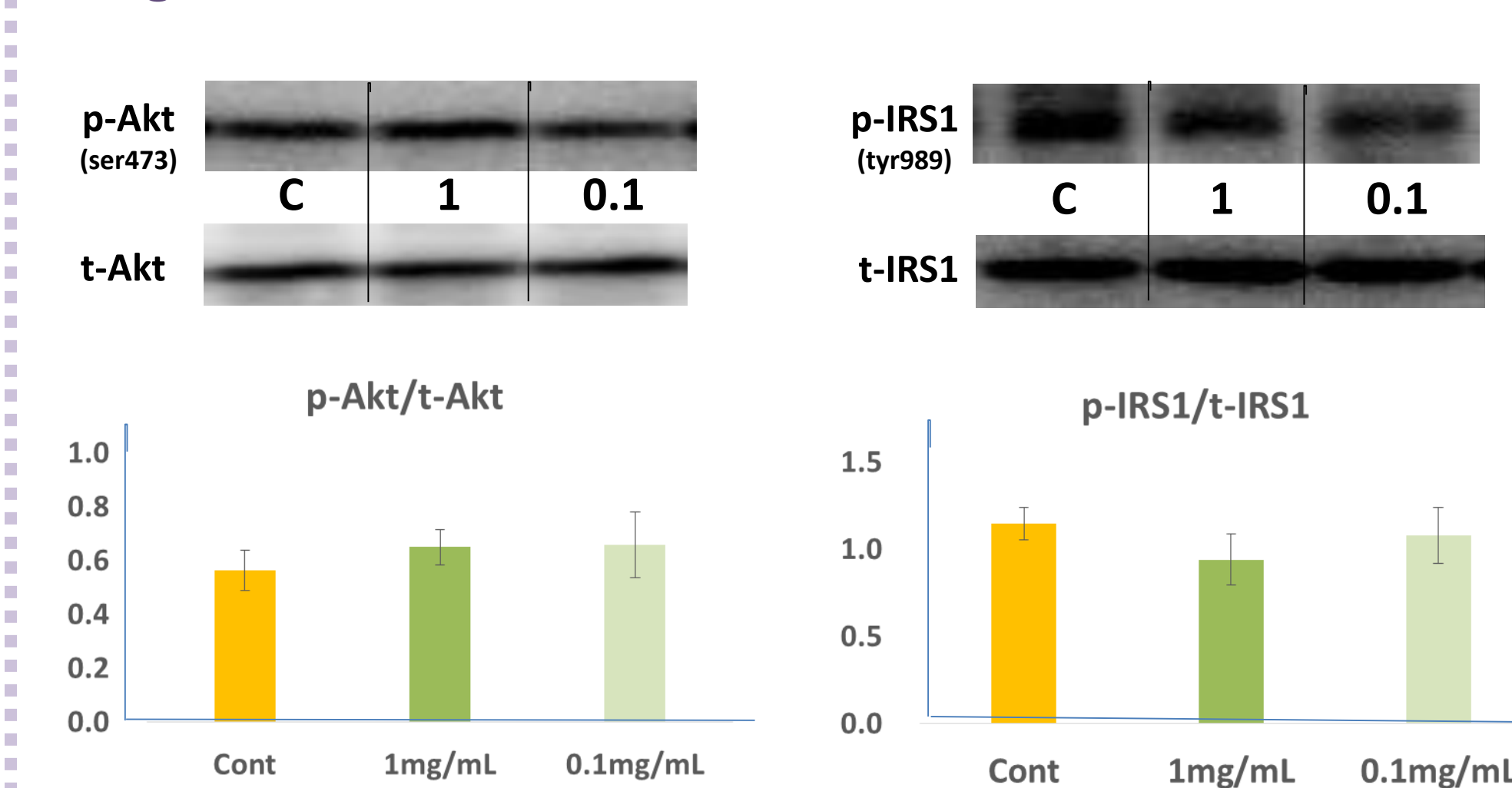
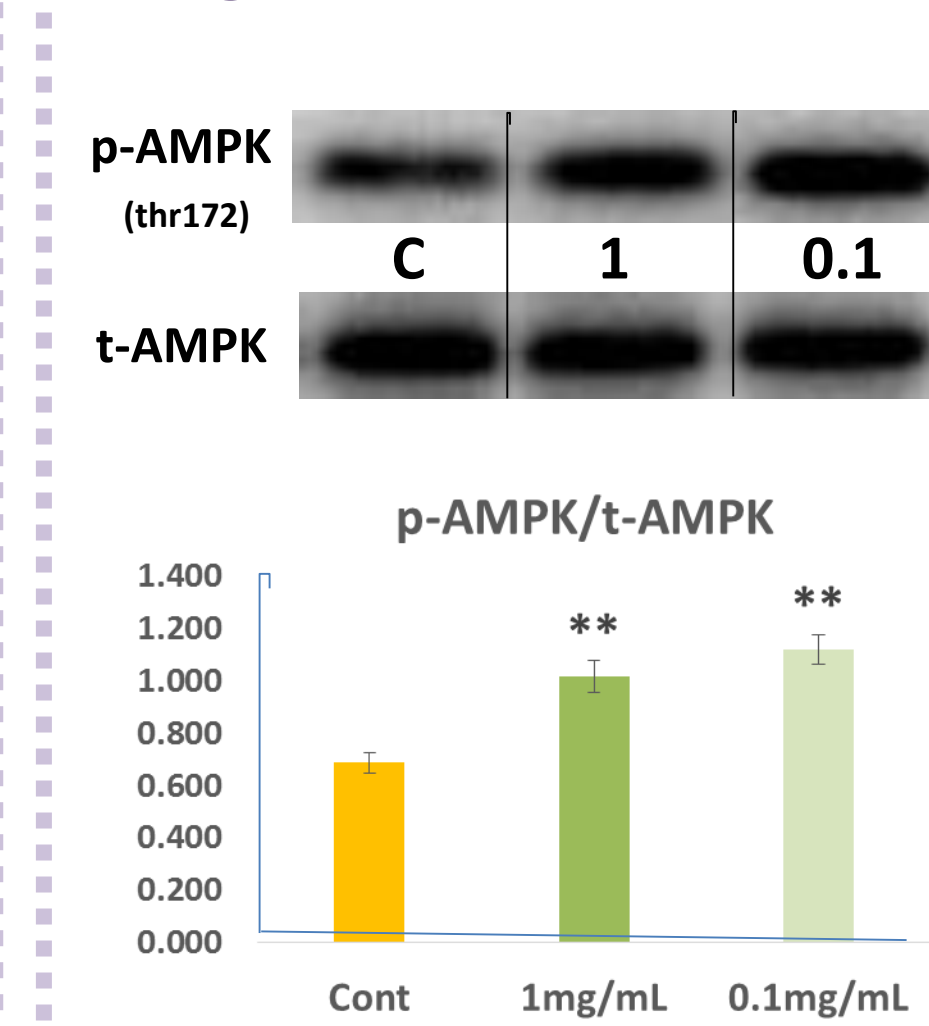


Figure7



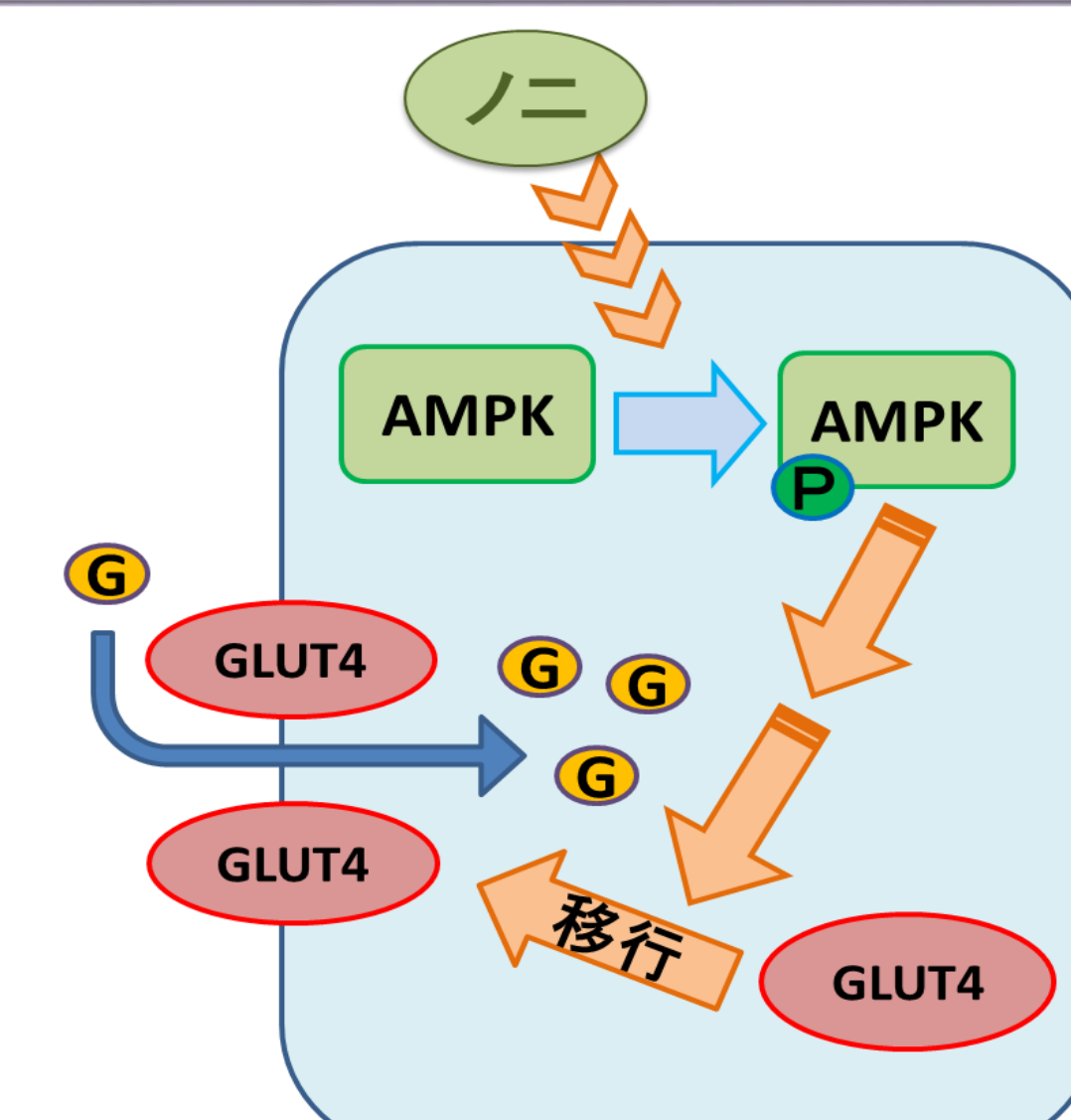
C2C12筋細胞を用いた実験で、細胞内の糖取り込みではコントロール群と比べノニ群に有意な増加が見られた(Figure4)。さらに、細胞膜に移行したGLUT4の発現量は有意に増加した(Figure5)。しかし、インスリンシグナルの中心的酵素であるAktのリン酸化値と、その上流に位置するIRS1のリン酸化値に有意な増加は見られなかった(Figure6)。これらの結果から、ノニはインスリン経路以外の経路に関与していると考え、筋細胞においてエネルギー恒常性に関与しているAMPKのリン酸化活性について検討した。その結果、ノニ群ではAMPKのリン酸化が有意に上昇していることが確認できた(Figure7)。

Conclusion

In vivoにおいて、ノニ果汁は血圧上昇抑制、および糖代謝改善に対し有用であることが示された。

In vivoの結果を踏まえて、In vitroでは糖代謝改善効果に着目置き、そのメカニズムについて検討を行った結果、ノニは細胞内でインスリン経路を介さず、エネルギー消費に関与するAMPKのリン酸化増強によりGLUT4細胞膜へのトランスロケーション促進および筋細胞内への糖の取り込みが促進が示唆された^{3,4)}。また、ノニ果汁がラットの体重、摂食量、摂水量に影響せず、副作用などもみられなかったことから、ノニは安全かつ有効な機能性食品として、今後の臨床応用にも期待される。

今後はノニ果汁のさらなる詳細なメカニズムを検討して、シグナル経路の解明、有効成分の検討を行う予定である。



1. R Ikeda et al. Quantification of cumarin derivatives in Noni (*Morinda citrifolia*) and their contribution of quenching effect on reactive oxygen species. Food Chemistry 113(2009)1169-1172

2. Herbal hepatotoxicity; acute hepatitis caused by a Noni preparation (*Morinda citrifolia*): European J Gastroenterology and Hepatology 2005;17(4):445-447

3. Zygmunt K, Faubert B, MacNeil J, Tsiani E (2010) Naringenin, a citrus flavonoid, increases muscle cell glucose uptake via AMPK. Biochem Biophys Res Commun 398, 178-183

4. Park CE, Kim MJ, Lee JH, Min BI, Bae H, Choe W, Kim SS, Ha J (2007) Resveratrol stimulates glucose transport in C2C12 myotubes by activating AMP-activated protein kinase. Exp Mol Med 39, 222-229