

令和 7 年 11 月 26 日

報道機関 各位

国立大学法人 熊本大学

長年食されてきた植物の力：メリンジョ由来ポリフェノールが 肥満および 2 型糖尿病の症状を改善

—グネチン C による脂肪×肝への“二刀流”作用で効果を発揮—

【ポイント】

- ・ インドネシアで食用されてきた植物「メリンジョ」由来ポリフェノール、グネチン C が、肥満マウスにおいて体重および空腹時血糖を有意に改善しました。
- ・ 脂肪組織では PPAR γ -DsbA-L 経路を活性化し、アディポネクチン (APN) の高分子量多量体化を促進しました。
- ・ 肝臓では Sirt1 を介して FGF21 を誘導し、グネチン C による Sirt1 活性化はレスベラトロールより強力であることが確認されました。
- ・ 脂肪組織と肝臓の双方に作用し、APN と FGF21 を同時に高める天然由来成分として、グネチン C は代謝性疾患に対する新たなアプローチの可能性を示しました。

【概要】

熊本大学大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学研究センター(薬学系)の首藤剛准教授および大学院薬学教育部博士課程の岸本朋樹氏らの研究チームは、株式会社山田養蜂場との共同研究として、インドネシア原産の植物「メリンジョ」(*Gnetum gnemon*)の種子から得られるポリフェノール「グネチン C」に、肥満および 2 型糖尿病の改善作用があることをマウスモデルで明らかにしました。

本研究では、高脂肪食で肥満状態となったマウスにグネチン C を 4 週間投与し、体重、脂肪蓄積、空腹時血糖の改善効果を確認しました。その背景には、脂肪組織におけるアディポネクチンの高分子量多量体化を促す PPAR γ -DsbA-L 経路の活性化、ならびに肝臓での Sirt1 依存的な FGF21 産生の増加が関わることを突き止めました。

FGF21 は、肝臓から分泌され、脂肪細胞の β Klotho と FGFR1 を介して APN 活性をさらに高める「正のフィードフォワードループ」を形成することも示唆され、これらの機序も関わ

り、結果として、APN と FGF21 を同時に活性化し、全身の代謝バランスが改善されることが示されました。

この結果は、複数臓器を標的とする天然物治療の可能性を示す重要な成果です。本研究の成果は、Springer Nature の「Scientific Reports」(本年11月25日(日本時間)オンライン)に公開されました。

【研究の背景】

現在、熊本大学大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学研究センターでは、文部科学省「地域イノベーション・エコシステム形成プログラム事業」の一つ「有用植物×創薬システムインテグレーション拠点推進事業 (UpRod)」を推進し、世界各地の有用植物や天然物の成分単離・同定と薬理活性評価を行っています。

2 型糖尿病は世界の糖尿病患者の約 90%を占め、その主な原因は食生活の乱れや運動不足による肥満の進行とされています。とくに近年は、脂肪組織と肝臓の機能異常による臓器間の代謝連携障害が、糖尿病や脂肪肝 (NAFLD) の主要な病態として注目されています。しかし、現行の薬物療法は単一の臓器や経路に対する作用が中心で、副作用やコストの面でも課題が多く、より多臓器に作用し、安全性の高い新たな治療選択肢の開発が求められています。

首藤剛准教授らの研究グループはこれまで、インドネシア原産の食用植物「メリンジョ (*Gnetum gnemon* L.)」に含まれるポリフェノール類に注目し、その種子抽出物 (MSE) が脂肪細胞でアディポネクチン (APN) を多量体化させ、インスリン感受性を改善する作用を持つことを発見してきました。特に、APN 多量体化に関与する酵素 DsbA-L の発現がカギを握ることをマウス 2 型糖尿病モデルで明らかにしてきました (過去の首藤らの報告より)。そこで、首藤准教授らは、MSE の主成分候補として浮上していたグネチン C (Gnetin C) に着目しました。グネチン C はレスベラトロールの二量体であり、通常のレスベラトロールよりも体内滞留性が高く、安定して作用することから、MSE の主要な活性成分である可能性が想定されており、本研究では、Gnetin C のマウス 2 型糖尿病モデルに対する投与試験を実施し、そのメカニズムの解明を行いました。

【研究の内容】

本研究では、インドネシア原産の食用植物「メリンジョ (*Gnetum gnemon* L.)」の種子から得られる天然ポリフェノール「グネチン C (Gnetin C)」が、肥満および 2 型糖尿病モデルマウスにおいて、脂肪組織と肝臓の機能を統合的に調節することで全身の代謝バランスを回復させることを明らかにしました。

研究チームは、まず、遺伝的背景をそろえたマウスに高脂肪食(HFD)を与え、肥満・高血糖・脂肪肝といったメタボリックシンドローム様病態を誘導しました。そのうえで、グネチン C を 4 週間経口投与した結果、体重増加が有意に抑制され、空腹時血糖値も顕著に低下しました。さらに、白色脂肪組織の蓄積や肝臓への脂肪蓄積も改善され、グネチン C が脂肪代謝全体に広く作用することが示されました。

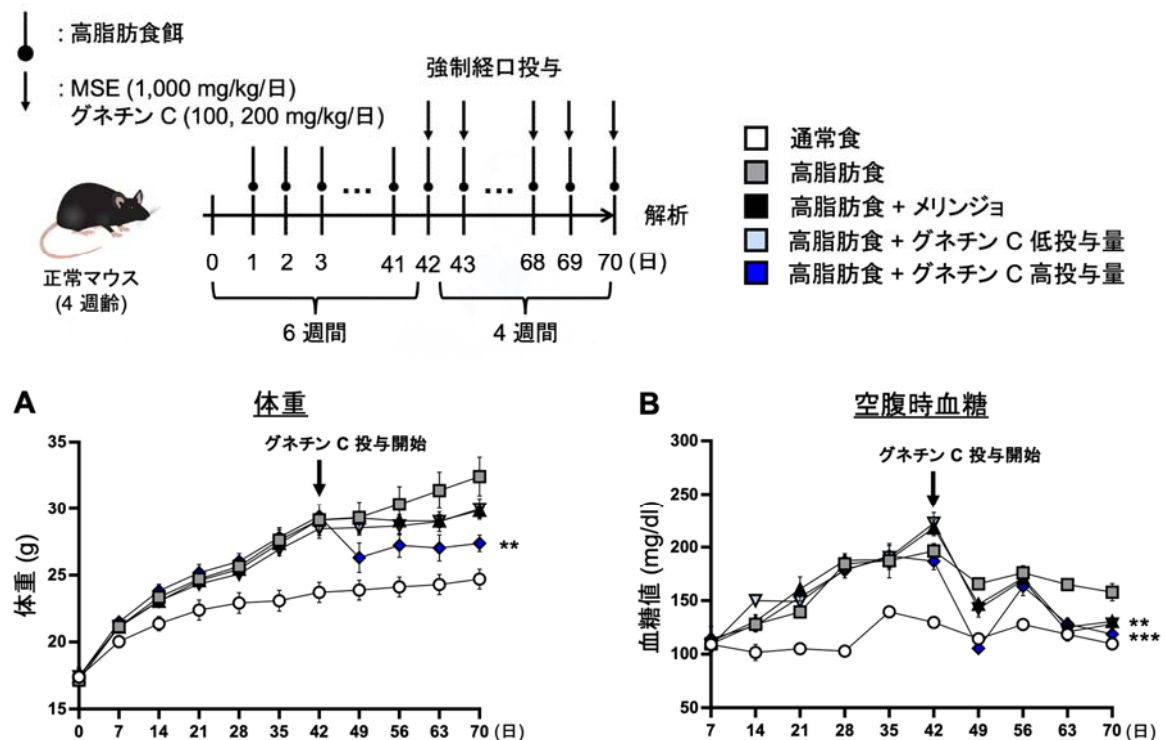


図 1: グネチン C が高脂肪食マウスの体重増加と空腹時血糖を抑制

→ グネチン C 投与群は HFD 群に比べて体重と血糖値が有意に低下。

この代謝改善効果のメカニズムを詳細に解析したところ、グネチン C は 2 つの主要な臓器、すなわち脂肪組織と肝臓において異なる分子経路を同時に活性化し、それらが協調して作用することが分かりました。

まず、脂肪組織では、グネチン C が核内受容体 PPAR γ (ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ) を刺激し、その下流で DsbA-L (Disulfide-bond A oxidoreductase-like protein) という酵素の発現を誘導しました。DsbA-L は、脂肪細胞が分泌する善玉ホルモンアディポネクチン (APN) の多量体化に関わる重要な酵素であり、これにより血中の高分子量アディポネクチン (HMW-APN) が増加しました。この HMW-APN は、インスリン感受性の改善、脂肪燃焼の促進、抗炎症作用など多様な代謝保護効果を発揮することが知られています。

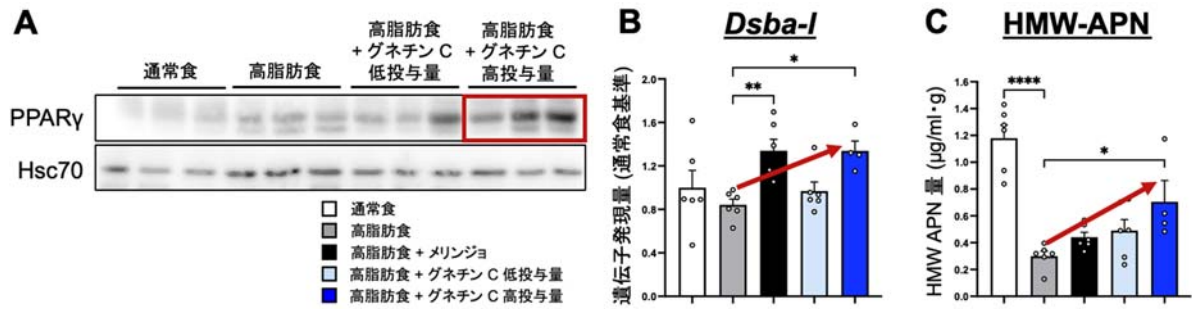


図 2: 脂肪組織における PPAR γ 、DsbA-L と血中の高分子量 APN の増加

→ 脂肪組織における PPAR γ 、DsbA-L の発現上昇および
脂肪組織より分泌された HMW-APN の増加が確認される。

一方、肝臓では、グネチン C がサーチュイン 1 (Sirt1) という NAD⁺依存性脱アセチル化酵素に直接結合し、その活性を高めることが明らかになりました。Sirt1 は、長寿遺伝子として知られる一方、代謝調節の中心因子でもあり、ここでは肝臓特異的ホルモン FGF21 (Fibroblast Growth Factor 21) の転写と分泌を顕著に促進していました。FGF21 は肝臓から血中へ分泌された後、脂肪細胞にある FGFR1 と補助因子 β Klotho を介して再び脂肪組織に作用し、PPAR γ と DsbA-L を間接的に刺激して APN 多量体化を“増幅”する可能性も示唆されました。

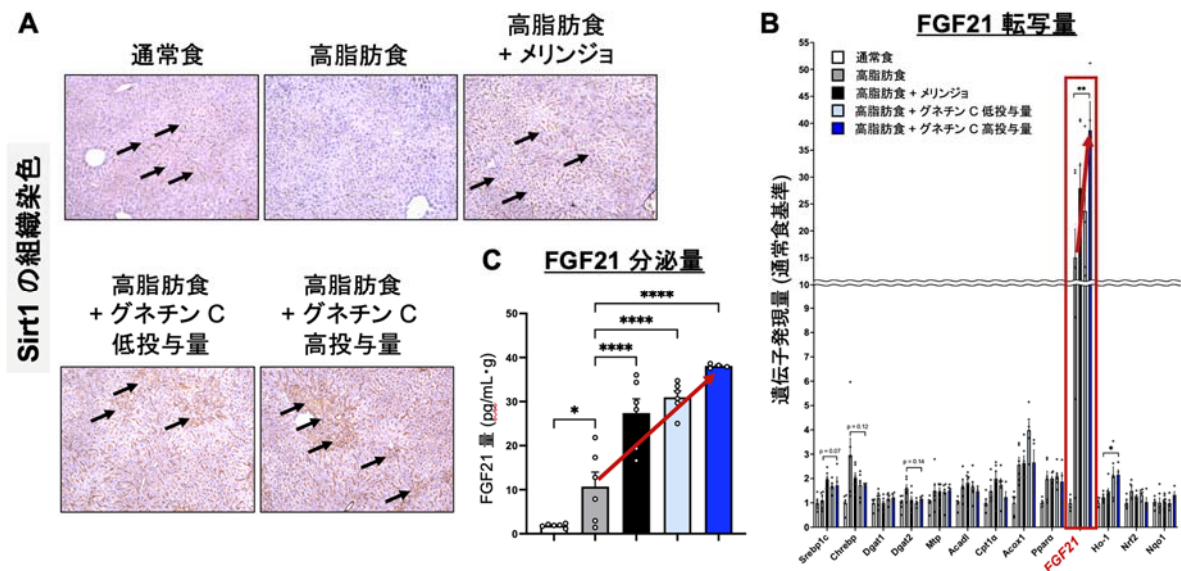


図 3: 肝臓における Sirt1 と FGF21 の発現亢進

→ qPCR および ELISA で、FGF21 の転写および分泌量の増加が示される。

このように、グネチン C は脂肪組織に直接作用して APN を活性化すると同時に、肝臓に作用して FGF21 を介した間接的な脂肪調節も促進するという、「直接 + 間接」二重のメ

カニズムをもって、臓器間のフィードフォワードループを形成し、全身の代謝機能を回復させることが明らかになりました。

この結果から、グネチン C は、従来の抗肥満・抗糖尿病薬が持つ「単一臓器・単一標的作用」ではなく、多臓器・多階層的な代謝制御ネットワークに働きかける新しい天然物由来の治療候補分子として高いポテンシャルを持つことが示されました。なお、本研究条件下では、グネチン C による Sirt1 活性化は、有名なポリフェノール成分であるレスベラトロールより強いことが確認されました。さらに、グネチン C はメリンジョという古来より食用されてきた植物由来であることから、安全性の面でも優れた特性を持ち機能性食品やサプリメント、あるいは新規代謝性疾患治療薬としての実用化への期待が高まります。

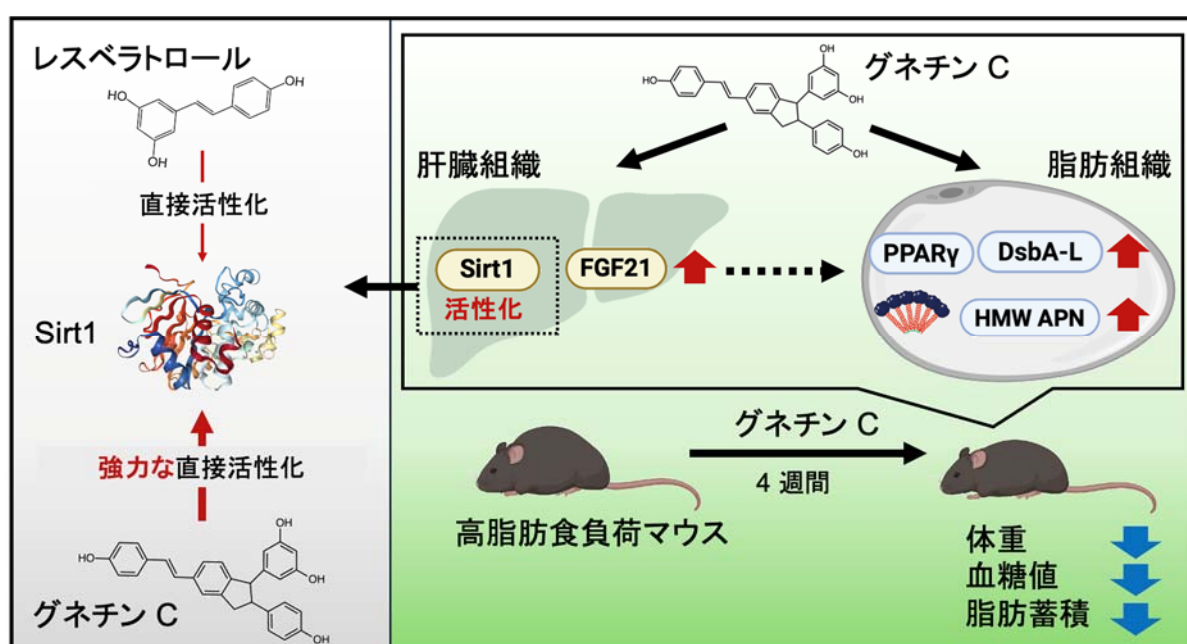


図 4: グネチン C による抗肥満・糖尿病作用の概念図

→ グネチン C が脂肪と肝臓に働きかけ、FGF21 と APN を媒介として多臓器間で相乗的な代謝改善ループを構築。

本研究は、文部科学省地域イノベーション・エコシステム形成プログラム事業「有用植物×創薬システムインテグレーション拠点推進事業(UpRod)」、文部科学省科学技術イノベーション創出に向けた大学フェローシップ創設事業「S-HIGO プログラム」、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)次世代研究者挑戦的研究プログラム「Better Co-being 社会を切り拓く異分野共創型博士イノベーター育成プログラム(JPMJSP2127)」、長井記念薬学研究奨励支援事業(N-247201, N-217201, N-197203)の支援を受けて行われました。また、本研究は、株式会社山田養蜂場との共同研究の成果です。

【論文名】

Melinjo-derived Gnetin C restores metabolic balance by integrating adipose-liver functions in high-fat diet mice

【著者名・所属】

Tomoki Kishimoto^{1,2}, Aoi Nasu¹, Mai Uemura¹, Keisuke Kawano¹, Choyo Ogasawara¹, Ayami Fukuyama¹, Hirofumi Nohara^{1,3}, Ryunosuke Nakashima¹, Noriki Takahashi^{1,3}, Yukio Fujiwara⁴, Tomoki Ikuta⁵, Mary Ann Suico^{1,6}, Hirofumi Kai^{1,6}, Tsuyoshi Shuto^{1,6,*}
(*責任著者)

¹ 熊本大学大学院薬学教育部遺伝子機能応用学分野

² 熊本大学次世代研究者挑戦的研究プログラム「Better Co-being 社会を切り拓く異分野共創型博士イノベーター育成プログラム」

³ 熊本大学「健康生命科学 S-HIGO プロフェッショナル養成フェローシッププログラム」

⁴ 熊本大学大学院医学教育部細胞病理学分野

⁵ 株式会社山田養蜂場健康科学研究所

⁶ 熊本大学生命科学研究部附属グローバル天然物科学研究センター

【掲載雑誌】

Scientific Reports

【doi】

doi: 10.1038/s41598-025-25705-x

【URL】

<https://www.nature.com/articles/s41598-025-25705-x>

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部附属
グローバル天然物科学研究センター
大学院薬学教育部 遺伝子機能応用学研究室
担当: 首藤剛 (准教授)
電話: 096-371-4407
e-mail: tshuto@gpo.kumamoto-u.ac.jp