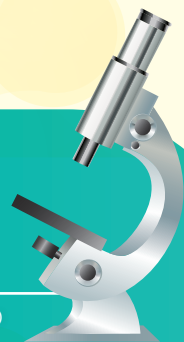


芋焼酎の有効成分
ゲラニオールは血糖降下作用鄭 凱駿¹⁾、宇都 奈々美¹⁾、榎 弥香¹⁾、小林 由基¹⁾
安宅 弘司¹⁾、奥津 果優²⁾、乾 明夫¹⁾1) 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座
2) 鹿児島大学 農学部附属・焼酎発酵学教育研究センター 焼酎製造学部門

はじめに

焼酎は鹿児島で独自に発達し個性豊かな味わいを持つ蒸留酒として、全国各地で愛飲されている。芋焼酎は南九州で広く栽培されているサツマイモを原料とした焼酎で、飲用時芋に由来する独特な香りを感じることができる。近年、本格芋焼酎に血糖値の上昇を抑制する効果があることが臨床研究で示された¹⁾。食事1時間後、2時間後、12時間後に採血し、血糖値、インスリン、アルコール濃度を測定した。その結果、芋焼酎を飲用した被験者の血糖値の上昇が最も抑制されていた。しかし血糖値抑制のメカニズムは、未だ解明されていない。

われわれは芋焼酎の成分を分析し、芋焼酎にゲラニオール(Geraniol)・リナロール(Linalool)・シトロネロール(Citronellol)などの物質が含まれていることを確認した。ゲラニオールは複数の植物アロマオイルの中に存在し、アロマやアロマ業界において最も注目されている分子の一つである。先行研究によって、防蚊剤の効果があることが示されており、抗菌・抗酸化・抗炎症作用があることが明らかになっている。ゲラニオールはがん細胞の化学療法薬に対する感受性を高め、乳がん・肝がん・大腸がんなどについて増殖抑制作用が報告されている。また、近年ゲラニオールの血糖値をコントロールする作用が注目されてきた。リナロールはモノテルペンアルコールの一種であり、優れた香料としてフラワー系エッセンスやアロマなどで用いられ、鎮静効果や抗不安効果、抗菌効果が知られている。リナロールは細胞周期を阻害し、腫瘍細胞の崩壊を促進する。また、糖尿病のラットモデルにおいて、腎保護作用が報告されている²⁾。シトロネロールは天然の有機化合物であり、複数の植物精油及び果物で見られるモノテルペノイドに該当する。シトロネロールも抗菌・抗炎症作用があり、肝保護作用が報告されている³⁾。

胆汁酸は、食事による脂質吸収とコレステロールホメオスタシスに深く関わるが、肝臓や小腸において糖代謝の調節に関与していることが注目されている。胆汁酸受容体 Transmembrane G protein-coupled receptor 5 (TGR5) は、G蛋白結合型受容体で腸管L細胞に存在し、TGR5アゴニストはL細胞からのグルカゴン様ペプチド-1

(GLP-1, Glucagon-like peptide-1)分泌を亢進させる。GLP-1は膵臓ランゲルハンス島β細胞に作用して、インスリン分泌を介した血糖降下作用を示す。GLP-1は中枢に作用し食欲を低減させるなどの報告がある。TGR5遺伝子欠損マウスを用いた検討で、TGR5が食後のGLP-1分泌、血糖低下作用に関与していることが報告された⁴⁾。近年の研究で、ゲラニオールはGLP-1の分泌を促進することが見出された⁵⁾。したがって、芋焼酎の香気成分は、血糖のコントロールに対して重要な意義があると考えられ、TGR5との関連にも興味を持たれる。

そこで、本研究ではマウス肝細胞系AML12を使用して実験を行った。肝細胞でのグルコース取り込みに及ぼすゲラニオールの効果を測定した。次いで、ストレプトゾトシン(STZ)を使って糖尿病モデル動物を作製し、ゲラニオール投与後の血中GLP-1濃度を測定した。また、TGR5拮抗薬を用いて、胆汁酸受容体との関連性を検討した。

試験方法と結果

【方 法】

1. 実験動物

実験動物は、8週齢のWistar系雄性ラット(日本クレア)を使用した。12時間明暗サイクルにセットした実験動物飼育施設内において、設置した動物飼育用アイソレーター内で室内温度23℃、湿度50%に調整して4週間飼育した。

試験当日は、前日より10時間以上の絶食期間を設けた後、早朝空腹時のラットにSTZ 60mg/kg/BW(Sigma)を腹腔内投与した。糖尿病発症の確認については、STZ投与の7日後に簡易血糖測定機を用いて空腹時の尾静脈血の血糖測定を行い、空腹時血糖値260mg/dL以上を糖尿病発症とみなした。

2. 薬物投与

濃度が異なるゲラニオール、リナロール、シトロネロール(TAIWAN TEKHO FINE-CHEM Co., Lt)をそれぞれラットの静脈内・腹腔内に投与した。2週間にわたる実験食の摂取期間終了後、各実験動物は12時間の絶食を行い、尾静脈から採血した。また採血後の血液は3,000rpmで遠心分離して血漿を採取後、測定まで氷冷保存した。

3. 血糖値と血漿GLP-1濃度測定

血糖値の測定は、ムタロターゼ・GOD法を用いた市販血糖値分析キットを使用した。血漿GLP-1値はELISAサンドイッチ法を用いた市販キット (EZGLP1T-36K; EMD Millipore Co., Billerica, MA, USA) で行った。

4. グルコース細胞内取込量測定

肝細胞としてマウスhepatocyte cell line AML12を用いた。細胞内にゲラニオール、リナロール、シトロネロール溶液1 μ L/10mLをそれぞれ投与し、24時間後に細胞内のグルコース取り込み量を測定した。

市販キットを用い、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (G6PDH) による酵素反応による2DG6P量に比例してNADPHを産生、さらにNADPHの酸化に伴って蛍光基質から生じる蛍光物質の蛍光強度を測定した。

5. 統計分析

群間の母平均の差の検定は、Tukey-Kramerの多重比較検定 (全群比較、両側検定) を用い、同じアルファベットを持たない群間に $p < 0.05$ で有意な差が認められるとして表現した。これらの検定は、SPSS統計を用いて行った。

【結果】

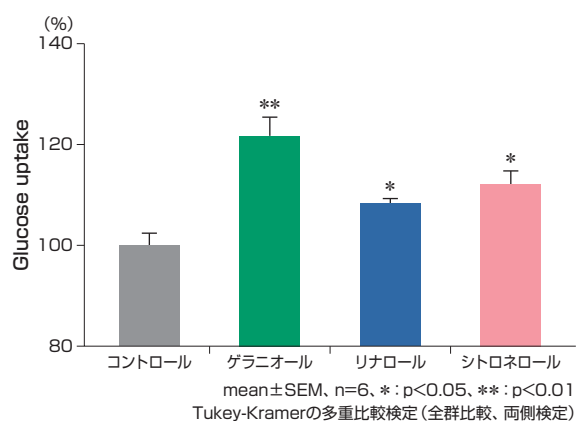
1. グルコース細胞内取込量 (図1)

AML12細胞はゲラニオール、リナロール、シトロネロールを投与した24時間後に2DG6Pの吸収率が著しく増加し (有意な増加)、その中でゲラニ奥ールの増加量が最も著明であった。

2. 芋焼酎の香気成分の1型糖尿病モデルラットに対する影響 (図2、3)

STZによる1型糖尿病モデルラットにおいて、香気成分連続投与2週後、血糖値の増加が抑制された。その中でもゲラニ奥ールの血糖降下率が最も大きく、用量依存性も認められた。また、ゲラニ奥ールのGLP-1分泌に対する促進効果が最も大きく、血中GLP-1濃度の増加も用量依存性が認められた。

図1 グルコース細胞内取込量に及ぼす効果



3. 芋焼酎の香気成分と胆汁酸受容体TGR5との関係 (図4)

トリアムテレン (Triamterene) (Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, MO, USA) はTGR5阻害剤である⁶⁾。TGR5とゲラニ奥ールの関連性を判明するため、糖尿病モデルラットにゲラニオール (75mg/kg) を投与する30分前に、濃度の異なるトリアムテレンを2週間連続で腹腔内投与した。トリアムテレン使用量の増加に伴い、ゲラニオールによる血中GLP-1濃度の増加が抑制された。

図2 芋焼酎の香気成分が血糖値に及ぼす効果

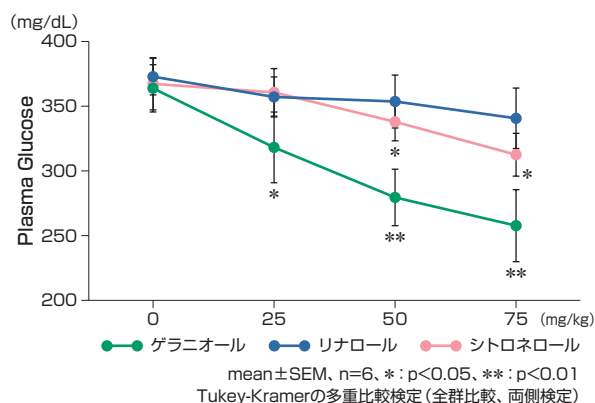


図3 芋焼酎の香気成分がGLP-1分泌に及ぼす効果

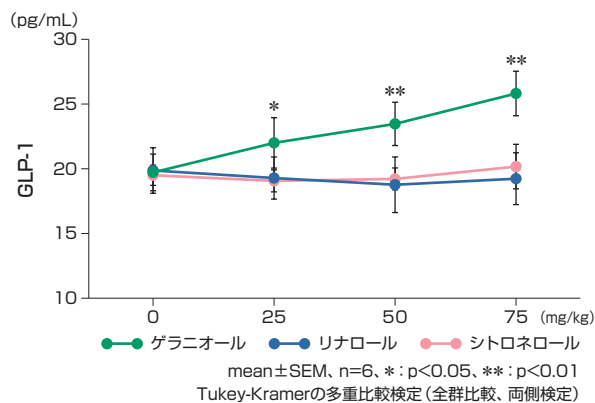
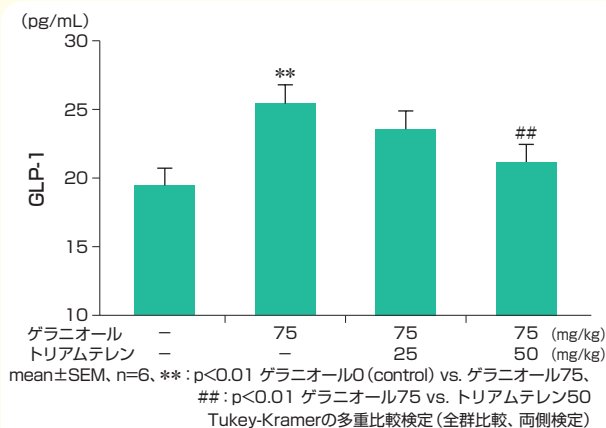


図4 芋焼酎の香気成分と胆汁酸受容体TGR5との関係



考察とまとめ

芋焼酎は鹿児島などの南九州を代表する酒であり、さつま芋を原料とするため味はかなり濃厚で、しばしば独特の甘い香りがある。過去のわれわれの研究において、ビールと日本酒、芋焼酎を飲用した際の摂食後の血糖値を比較すると、芋焼酎はビールや日本酒と比べ、食後の血糖値の上昇幅がより小さく、芋焼酎に糖の取り込みを促進する効果があることがわかる¹⁾。本試験では、芋焼酎の特定成分ゲラニオール、リナロール、シトロネロールの血糖値上昇抑制作用について検討した。その結果、ゲラニオールは肝細胞内へのグルコースの取り込みを促進することが判明した。ゲラニオールを連続投与すると、糖尿病モデルラットの血糖値が下がり、血中GLP-1濃度も上昇する。

糖尿病治療では、合併症の進展を阻止するために、良好な血糖コントロールが求められる。1型糖尿病では、インスリンを分泌する膵β細胞の破壊消失により、インスリン欠乏に至る⁷⁾。今回のSTZラットモデルでも、空腹時血糖値は400mg/dL近くにまで上昇が認められた。ゲラニオールの血糖上昇抑制効果は、GLP-1によるインスリン分泌促進や二糖類分解酵素の阻害活性に加え、グリコーゲン合成亢進のメカニズムも重要であると考えられた。

GLP-1は、血糖値を上昇させるホルモンであるグルカゴンの分泌を抑制する。また、膵臓のβ細胞を増殖させる作用が、動物モデルにおいて報告されている。GLP-1受容体は、膵β細胞以外に様々な臓器に発現している。GLP-1は、摂取した食物の胃排出能や食欲を抑制する重要な満腹ホルモンである。日本人はインスリン分泌、とりわけ食後のインスリン分泌能が低いといわれている。TGR5はユビキタスに発現の認められる受容体で、種々の胆汁酸をリガンドとして認識し、細胞内cAMPを上昇させる。小腸下部、大腸においては、胆汁酸によりTGR5が活性化されると、インクレチンGLP-1分泌が亢進する⁸⁾。本研究でも、TGR5阻害剤によってゲラニオールがもたらしたGLP-1分泌が

著しく抑制された。ゲラニオールはTGR5を介してGLP-1分泌を促進し、肝臓のグルコース取り込みを増加させることにより、血糖抑制作用をもたらすものと思われる。

本研究からも、芋焼酎の有効成分ゲラニオールは、糖尿病モデルラットの血糖改善効果を有することが証明された。適量に芋焼酎を飲用すると、血糖のコントロールに対して有効となりうる可能性が示唆される。ゲラニオールは生姜⁹⁾、薄荷¹⁰⁾にも含まれ、その2つの生薬は、漢方薬では防風通聖散に含まれる。ゲラニオールが防風通聖散の作用の一翼を担うかどうか、今後の検討が必要である。

謝 辞

焼酎の研究は、鹿児島大学重点領域研究食と健康プロジェクトの一環として行われてきた。鹿児島大学農学部焼酎・発酵学教育研究センターの吉崎由美子准教授および高峯和則教授に謝意を表する。

【参考文献】

- 1) Kido M, et al.: Acute effects of traditional Japanese alcohol beverages on blood glucose and polysomnography levels in healthy subjects. *PeerJ* 4: e1853, 2016
- 2) Deepa B, et al.: Linalool, a plant derived monoterpene alcohol, rescues kidney from diabetes-induced nephropathic changes via blood glucose reduction. *Diabetologia Croatica* 40-44, 2011
- 3) Ozkaya A, et al.: Geraniol attenuates hydrogen peroxide-induced liver fatty acid alterations in male rats. *J Intercult Ethnopharmacol* 4; 6: 29-35, 2016
- 4) Morimoto K, et al.: Intestinal bile acid composition modulates prohormone convertase 1/3 (PC1/3) expression and consequent GLP-1 Production in male mice. *Endocrinology* 157: 1071-81. 0, 2016
- 5) Kim KS, et al.: Activation of intestinal olfactory receptor stimulates glucagon-like peptide-1 secretion in enteroendocrine cells and attenuates hyperglycemia in type 2 diabetic mice. *SciRep* 25; 7: 13978, 2017
- 6) Li Y, et al.: Investigation of triamterene as an inhibitor of the TGR5 receptor: identification in cells and animals. *Drug Des Devel Ther* 5; 11: 1127-1134, 2017
- 7) Liu JM, Liou SS, Lan TW, Hsu FL, Cheng JT. Myricetin as the active principle of *Abelmoschus moschatus* to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. *Planta Med* 71: 617-21, 2005
- 8) Katsuma S, Hirasawa A, Tsujimoto G. Bile acids promote glucagon-like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1. *Biochem Biophys Res Commun* 1; 329: 386-390, 2005
- 9) Azam Dehghani-Samani, Samin Madreseh-Ghahfarokhi, Amir Dehghani-Samani, Yaser Pirali. In-vitro anti-giardial activity and GC-MS analysis of *Eucalyptus globulus* and *Zingiber officinalis* essential oils against *Giardia lamblia* cysts in simulated condition to human's body. *Annals of Parasitology* 65(1), 129-138, 2019
- 10) B. R. Rajeswara Rao, A. K. Bhattacharya, G. R. Mallavarapu, S. Ramesh. Volatile constituents of different parts of coriander (*Mentha arvensis* L.). *FLAVOUR AND FRAGRANCE JOURNAL* 14; 262-264, 1999