

# ブラジル産プロポリスの糖尿病関連マーカーへの働きに 免疫が関与 —日本農芸化学会 2015 年度大会で発表—

株式会社山田養蜂場(本社:岡山県苫田郡鏡野町 代表・山田英生)は、このたび、「山田養蜂場 みつばち研究助成基金」にて酪農学園大学の北村 浩教授を助成し、**ブラジル産プロポリス<sup>※1</sup>の2型糖尿病関連マーカーへの働きは内臓脂肪組織中の免疫細胞が関与している可能性**を新たに確認しました。この成果は学術誌“Adipocyte”(詳細は3頁目をご覧ください)、および3月29日(日)に開催された日本農芸化学会<sup>※2</sup>2015年度大会ランチョンセミナー<sup>※3</sup>にて発表いたしました。(※セミナーの写真がご入用の方は、下記までご連絡お願い致します。)

## 発表概要

### ブラジル産プロポリスの糖尿病発症予防効果

—脂肪組織中の免疫細胞をターゲットとした予防メカニズムの検証—

【座長】岡山大学大学院 教授 中村 宜督 先生 【講演者】酪農学園大学 教授 北村 浩 先生

#### 【背景・目的】

糖尿病は全世界で約3億8,670万人以上の患者がいるとされています(2014年国際糖尿病連合調べ)、このうちの約90%以上は、生活習慣が原因で発症する2型糖尿病の患者です。2型糖尿病は、心筋梗塞やアルツハイマー型認知症といった重大な疾患の原因となることから、その克服が健康長寿のための大きな課題といえます。これまでに、**ブラジル産プロポリスの働きとしてインスリン抵抗性の改善や、内臓脂肪重量の増加抑制、コレステロールや中性脂肪の抑制など、多くの報告がなされていますが、そのメカニズムについては十分に明らかにされていませんでした。**

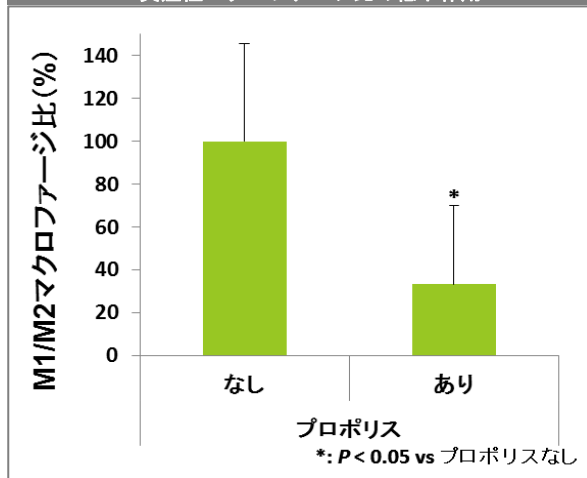
そこで、酪農学園大学獣医学群の北村 浩先生は、内臓脂肪組織で糖尿病の発症・進行に関わる免疫細胞に着目し、ブラジル産プロポリスの抗糖尿病効果とそのメカニズムを調べました。

#### 【試験概要】

**方法)**肥満モデルを2群に分け、一方にブラジル産プロポリス溶液を、もう一方にプラセボ溶液を12週間投与しました(n=9、詳細は2ページ目をご覧ください)。

**結果)**プロポリスを投与したグループでは、プロポリスを投与していないグループよりも、炎症性のM1型マクロファージ<sup>※4</sup>の減少による組織の炎症状態の抑制と、血糖値の上昇を防ぎインスリン抵抗性の発症を抑えることが報告されている好酸球数の増加が認められました。また、血糖値と総コレステロール値も有意に低下しました。このことから、**ブラジル産プロポリスの抗糖尿病効果には、脂肪組織中の免疫細胞が関与している可能性が示唆されました。**

図：ブラジル産プロポリスによる炎症性マクロファージ比の低下作用



#### 【座長・中村 宜督教授(岡山大学大学院 環境生命科学研究科)コメント】

食品には、健康維持や疾病予防に有効な成分が豊富に含まれています。ブラジル産プロポリスには桂皮酸誘導体など複数の機能性成分があり、それらが相互的に働いて糖尿病予防効果を発揮している可能性も考えられますので、今後さらなるメカニズムの解明と、関与成分の特定が望まれます。



#### 【講演者・北村 浩教授(酪農学園大学 獣医学群)コメント】

本研究でインスリン抵抗性の獲得に、脂肪組織内の免疫細胞が関与していることを明らかにしました。さらに、ブラジル産プロポリスはそのメカニズムを介して抗糖尿病効果を発揮する可能性も認められました。免疫を介して糖尿病の発症を予防する天然素材は珍しく、ブラジル産プロポリスの更なる追及は、糖尿病発症予防効果の新たな作用メカニズム発見に繋がると期待しています。

お問い合わせ) 株式会社山田養蜂場 文化広報室 関(ts0975@yamada-bee.com) 〒708-0393 岡山県苫田郡鏡野町市場194  
TEL:0868-54-1906 (月～金 9:00～17:30、土日祝除く) / FAX:0868-54-3346 / HP:http://www.3838.com  
みつばち健康科学研究所 HP:http://www.bee-lab.jp / Twitter:@yamadabeelab / Facebook:https://www.facebook.com/bee.lab.3838

【背景と目的】

1) 国民病ともいえる糖尿病。9 割は生活習慣が原因

糖尿病の患者数は世界中で爆発的に増加しており、その数は約 3 億 8,670 万人にも上るとされています(国際糖尿病連合糖尿病 ATLAS 第 6 版 2014UPDATE)。日本も例にもれず、糖尿病有病者(糖尿病が強く疑われる者を含む)は、男性 16.2%、女性 9.2%と、約 8 人に 1 人が有病者とされています(厚生労働省平成 25 年度国民健康・栄養調査)。さらに、2012 年の調査では、糖尿病を発症する危険性の高い予備軍も含めると約 2,050 万人に達すると推定されています(厚生労働省平成 24 年度国民健康・栄養調査)。

糖尿病には、インスリン産生細胞が破壊され、インスリン量が絶対的に足りなくなる 1 型糖尿病などがありますが、糖尿病の約 90%以上が不適切な生活習慣が原因となり引き起こされる 2 型糖尿病です。2 型糖尿病は、糖尿病性の腎症や網膜症、壊疽などの合併症を引き起こすほか、心筋梗塞や脳梗塞、アルツハイマー型認知症といった重大な疾患の原因となることから、その克服が健康長寿のための大きな課題といえます。

2) 糖尿病の発症に免疫が関与している可能性が報告されている

糖尿病発症に関わるインスリン抵抗性の引き金として、様々な原因が報告されていますが、近年注目されているのが免疫細胞、すなわち、M1 型および M2 型のマクロファージと、好酸球です。M1 型のマクロファージ(M1 マクロファージ)は炎症性、M2 型のマクロファージ(M2 マクロファージ)は抗炎症性の免疫細胞であり、M1 マクロファージと M2 マクロファージの比(M1/M2 比)が大きくなると、組織が炎症状態になり、インスリン抵抗性が引き起こされます。また、好酸球は血糖値の上昇を防ぎ、インスリン抵抗性の発症を抑えると報告されています。

3) 試験の目的: ブラジル産プロポリスの抗糖尿病作用メカニズムを明らかにする

これまでに、ブラジル産プロポリスの糖尿病関連マーカーへの働きとしてインスリン抵抗性の改善や、内臓脂肪重量の蓄積抑制、コレステロールや中性脂肪の増加抑制など、多くの報告がなされていますが、そのメカニズムについては十分に明らかにされていませんでした。そこで本試験では、抗炎症や、抗肥満など、多彩な健康効果を持つブラジル産プロポリスの投与が、糖尿病関連マーカーへの働きをどのようにもたらすのか検証いたしました。

【試験概要】

肥満モデルを 2 群に分け、一方にブラジル産プロポリス溶液を、もう一方にプラセボ溶液を投与しました(n=9)。12 週間投与した後、血糖値、総コレステロール値、および脂肪重量を測定。同時に、脂肪組織における免疫細胞集団の組成や、関連遺伝子の発現について調べました。

結果 1) ブラジル産プロポリスは糖尿病関連マーカーを改善する可能性が示唆

肥満モデルに 12 週間ブラジル産プロポリスを投与した結果、プロポリスを投与していないグループと比較して、血糖値が有意に減少しました(図 1)。また、総コレステロール値が有意に低くなり、内臓脂肪重量が顕著に減少しました。さらに、耐糖能とインスリン抵抗性の改善も認められました。

結果 2) メカニズム 1: 脂肪組織の免疫細胞を調節し、炎症を抑制する

脂肪組織の免疫細胞を調べた結果、血糖値の上昇を防ぎインスリン抵抗性の発症を抑えることが報告されている、好酸球数の増加が認められました(図 1)。また、炎症性の M1 型マクロファージと抗炎症性の M2 型マクロファージ比(M1/M2 比)が低下したことから、組織の炎症状態の抑制が示唆されました(図 2)。

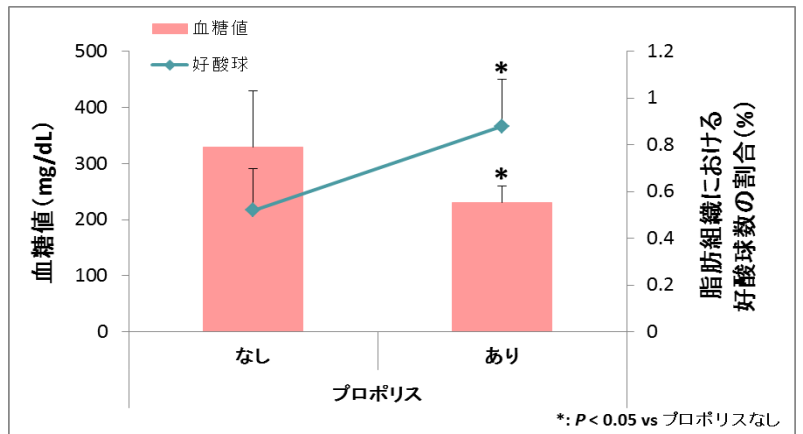


図 1 : ブラジル産プロポリスによる血糖値低下・好酸球数増加作用

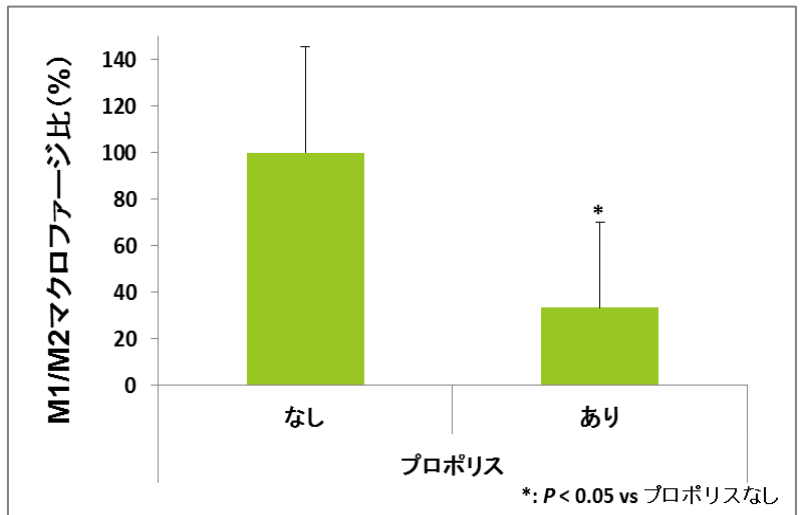


図 2 : M1/M2 マクロファージ比

### 結果3)メカニズム 2:炎症性の免疫関連遺伝子、動脈硬化関連遺伝子の発現も抑制

さらにブラジル産プロポリスの影響を追求するために、遺伝子発現により評価したところ、M1 型マクロファージに関連する遺伝子である *Itgax*、*Il12a*、*Il12b*、*Cd40* の発現が有意に減少していました。このことから、ブラジル産プロポリスが遺伝子レベルで影響を与えている可能性が示唆されました。

また、糖尿病により発症リスクが高くなるとされる動脈硬化についても、関連が深い遺伝子である *Cd36*、*Mmp12* の発現を評価したところ、両遺伝子とも発現が抑えられていました。

### 【まとめ】

これまでに、ブラジル産プロポリスはインスリン抵抗性の改善や血中コレステロールや総脂肪量を減少させる可能性が報告されていました。今回の試験で、糖尿病関連マーカーへの働きがどのようなメカニズムで得られているのか調べた結果、内臓脂肪組織での好酸球数の増加とM1/M2 比の低下という免疫細胞の数的変化が関与していることが示唆されました。また、北村教授らは、ブラジル産プロポリスが種々のメタボ関連遺伝子の発現変化を明らかにしました。このことから、ブラジル産プロポリスは2型糖尿病だけでなく、メタボ関連疾患に対しても治癒的効果を持つ可能性があると考えられます。

【出典】本リリースでご報告した研究成果は、下記の論文で発表されています。

Hiroshi Kitamura, Yoshinori Naoe, Shunsuke Kimura, Tomomi Miyamoto, Shiki Okamoto, Chitoku Toda, Yoshinori Shimamoto, Toshihiko Iwanaga, Ichiro Miyoshi. Beneficial effects of Brazilian propolis on type 2 diabetes in ob/ob mice. Possible involvement of immune cells in mesenteric adipose tissue, *Adipocyte*, 2(4), 1-10, 2013.

### 【用語解説】

- ※1 プロポリス：ミツバチが採取した植物の新芽や樹皮などに、ミツバチ自身の分泌物などを混合して作る暗緑色から褐色の樹脂状物質。産地などによって、起源となる植物や有用成分が異なる。
- ※2 日本農芸化学会：農芸化学の進歩を図り、それを通じて科学、技術、文化の発展に寄与することを目的として設立された学会。会員数は10,000名を超え、大会の参加者数は例年約5,000名にのぼる。本大会では、「生命・食・環境」の広範囲な分野をカバーする最新の研究成果が発表・討論される。
- ※3 ランチョンセミナー：ランチタイムを活用して情報を提供するセミナー。
- ※4 M1型マクロファージ：細菌、ウイルスや真菌類の感染時に活性化される細胞。病原体の排除に重要な腫瘍壊死因子、一酸化窒素、また、IL-6、IFNやIL-1 $\beta$ などのサイトカインを産生する。慢性炎症を惹起して、インスリン抵抗性に関わっていると報告されている。

### 【山田養蜂場 みつばち研究助成基金について】

「山田養蜂場 みつばち研究助成基金」は、予防医学的健康観に基づいて、蜂産品を初めとする天然素材を対象とした研究を活性化し、その成果を皆さまの健康や美容に活かしたいとの思いから、2008年、創業60周年を機に設立した基金です。これまでに、医学、薬学、生物学、機械工学などの幅広い分野における国内外の研究を支援してまいりました。

本基金も8年目を迎え、その成果は、国内外の学術誌や学術大会などで続々と発表されております。今後も、ニュースリリースやホームページ、セミナーなどで成果をお知らせしてまいります。どうぞご期待ください。