

30-0799

コーヒーによる 2 型糖尿病予防効果の分子基盤 (第 4 報) 焙煎コーヒー中の熱反応産物によるラット血中脂質濃度の変化

○鏡 圭介¹, 原 貴史¹, 山田 健二¹, 岡 希太郎¹ (¹東京薬大薬)

【目的】 コーヒー飲用と 2 型糖尿病発症リスクの負の相関は、コーヒー中の有効成分に基づいている可能性が最も高い。我々は焙煎コーヒー中の熱反応産物に注目し、これらが糖尿病予防と関係していることを薬理的に検討する。

【方法】 熱反応産物としてニコチン酸 (NA) とメーラード反応産物 (MRPs) に焦点を絞った。まず、数種の MRPs を選んで肝代謝を調べた。次に、代表的 MRP として 2,5-ジメチルピラジン (2,5-DMP) をモデルに選んだ。コーヒーを飲用しても NA 単独投与による副作用 (顔面紅潮) とリバウンド現象 (血中遊離脂肪酸 FFA の過上昇) が回避されている理由を探るため、NA と 2,5-DMP の薬物動態を調べた。次に、2,5-DMP を単独投与して、血中 FFA と TG の変化を測定した。さらに、2,5-DMP の薬効を代謝産物である 5-MPCA と比較した。

【結果】 モノメチルピラジン (MMP) とピロールアルデヒド (PA) は、それぞれ対応するカルボン酸に代謝された。これらは NA 受容体 HM74 に結合した。2,5-DMP の薬物動態では、活性代謝物のピークが 1-8 時間まで幅広く観察された。このとき血中 FFA は強く抑制され、NA のリバウンド現象に対抗し得ることが示唆された。尚、文献を精査したところ、MRPs の肝代謝物は、HM74 アゴニストとしての作用を有し、NA 同様に幅広い脂質低下作用に寄与している。

【考察】 焙煎中に産生する MRPs の肝代謝産物は、含有量が少なく半減期が短い NA の作用を補って、血中 FFA を低下させている。血中 FFA の低下は、間接的に HDL を上昇し、肥満に特徴的な低インシュリン感受性を改善することによって、糖尿病の予防に寄与していると考えられる (特願 2004-289202)。