

薬用食品から抗糖尿病作用成分の開拓に挑む

中村 誠宏, 松田 久司, 吉川 雅之*

Search for Antidiabetic Constituents of Medicinal Food

Seikou NAKAMURA, Hisashi MATSUDA, and Masayuki YOSHIKAWA*

Kyoto Pharmaceutical University, 5 Nakauchi-cho, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607-8414, Japan

(Received September 22, 2010)

Many foods are known to have not only nutritive and taste values but also medicinal effects. In Chinese traditional medicine, the treatment using medicinal foods has been recommended highly. Recently, we examined the effects of the extract and constituents of several medicinal foods on experimental models of diabetes. In this paper, we focus on the bioactive constituents of four medicinal foods, namely the antidiabetic constituents from 1) the roots, stems and leaves of *Salacia* plants, 2) the male flowers of *Borassus flabellifer*, 3) the flower buds of *Camellia sinensis*, 4) the processed leaves of *Hydrangea macrophylla* var. *thunbergii* (Hydrangeae Dulcis Folium).

Key words—antidiabetic; medicinal food; bioactive constituent; structure-activity relationship; mode of action

1. はじめに

近年、豊かな食生活の中で、動物性食品の増加、偏食や過剰栄養も手伝って、欧米諸国を始め日本においても糖尿病や肥満などの生活習慣病が深刻さを増しており、植物性食品を中心とした食事療法が必要と言われる。一方、「中薬大辞典」や「日本薬局方」に記載されている天然医薬品や、漢方方剤に配剤されている生薬の中には、惣菜や果物、甘味料、香料などとして食用にも供されているものが数多く認められる。また、日常の飲食物の多くに興味深い薬効が伝承されており、かつて薬として利用されていたことが窺い知れる。このような背景の下、筆者らは薬効が期待できる食物素材を“薬用食品”と呼び、これまでに種々の薬用食品に抗肥満、抗アレルギー、抗腫瘍、抗炎症、抗潰瘍、肝保護、免疫増強などの薬効を見出し、それらの活性成分を明らかにした。その一環として、糖尿病の予防や治療に有効な物質を薬用食品に求めて研究を行い、タラノメ（タラ、幼芽）やサトウダイコンなどに含有されているトリテルペンサポニン類に糖負荷後の血糖値上昇抑制作用を、¹⁾ 南米で“植物インシュリン”と呼

ばれる *Myrcia multiflora* に含有されているフラボノイド配糖体に顕著なアルドース還元酵素阻害活性を見出し、²⁾ 活性発現に必須な部分構造や作用機序を明らかにしてきた。本論文では、サラシア、パームシュガー、茶花（チャ花部）、甘茶成分の抗糖尿病作用及び構造と活性の相関や作用機序について報告する。

2. サラシア（サラキア属植物）からの抗糖尿病活性成分

デチナムル科の *Salacia* 属植物は、インド、スリランカを始め、タイやインドネシアなどの東南アジア、ブラジルなどの熱帯地域に広く分布し約 120 種が知られている。*Salacia* 属植物は糖尿病の予防や初期治療に有効であることが伝承されており、既に、抽出エキスでの抗糖尿病作用も報告されていた。筆者らは、スリランカ産 *S. reticulata* の根や幹の水可溶部エキスにショ糖の経口負荷ラットにおける血糖値上昇に対する顕著な抑制活性を見出した。しかし、*Salacia* 属植物エキスについて報告されていたブドウ糖経口負荷ラットや *alloxan* 誘発の糖尿病モデルでは血糖値上昇の抑制活性は認められなかった。そこで、さらに種々検討した結果 *S. reticulata* のショ糖吸収抑制活性が α -glucosidase 阻害作用によることが判明した。そして、ラット小腸由来の *sucrase* と *maltase* に対する阻害作用を指標

京都薬科大学(〒607-8414 京都市山科区御陵中内町5)

*e-mail: myoshika@mb.kyoto-phu.ac.jp

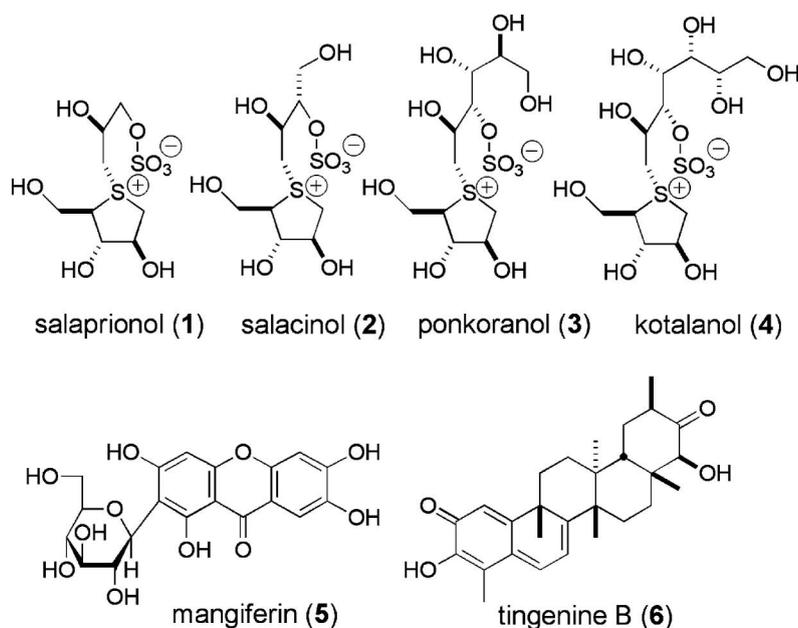
本総説は、日本薬学会第130年会シンポジウムS15で発表したものを中心に記述したものである。

として活性成分の探索を進めたところ、チオ糖スルホニウム硫酸分子内塩構造を有する salacinol (2) と kotalanol (4) が得られ、それらの化学構造を決定した。インド産 *S. oblonga* やタイ産 *S. chinensis* (*S. prinoides*) にも強い α -glucosidase 阻害作用と糖吸収抑制作用が認められ、主活性成分として 2 や 4 とともに、salaprinol (1), ponkoranol (3) 及び脱硫酸体 (neosalacinol や neokotalanol) が得られた (Fig. 1)。1 には活性が認められなかったが、2, 3, 4 などに sucrase と maltase に対して α -glucosidase 阻害による抗糖尿病薬 acarbose と同程度の阻害活性が認められ、isomaltase に対しては acarbose よりも非常に強いことが判明した (Table 1)。さらに、2, 3, 4 の分解生成物や関連化合物について阻害活性を検討したところ、活性発現の必須構造などの構造と活性に関する興味深い知見が得られた。また、ショ糖やマルトースの経口負荷ラットにおける血糖値上昇を濃度依存的に抑制し、その *in vivo* の作用は acarbose よりも非常に強いことが明らかとなった。これらの知見から、2, 3, 4 は新しい α -glucosidase 阻害活性抗糖尿病薬リード化合物として応用可能と期待された。一方、*S. reticulata* の水抽出エキスは、2型糖尿病モデルである KK-A^y マウスの血糖値上昇を有意に抑制し、その活性本体は mangiferin (5) であることが判明した。さらに、

S. chinensis 及び *S. oblonga* の含水 MeOH 抽出エキスに糖尿病合併症である白内障や神経障害に関与するポリオール代謝経路の律速酵素 Aldose 還元酵素の阻害活性が認められ、その活性本体は、mangiferin (5) や tingenine B (6) などの複数のトリテルペン成分であることが明らかとなった。また、*Salacia* 属植物は、主として根や幹部が薬用とされてきたが、インドの薬物書には葉部の煎液も糖尿病などの治療に用いると記載されていた。タイにおいても民間的に葉部も薬用とすると伝承されていたことからタイ産 *S. chinensis* 葉部の成分を探索した。その結果、トリテルペンやメガスチグマン配糖体など 28 種の新規化合物を含む計 68 種の成分を単離した。このように、*Salacia* 属植物の抗糖尿病作用は、2, 3, 4 などの α -glucosidase 阻害作用成分を始め、5 やトリテルペンなどの多数の成分によるものと考え

Table 1. α -Glucosidase Inhibitory Activities of 1-4

	IC ₅₀ (μ M)		
	maltase	sucrase	isomaltase
salaprinol (1)	>100	>100	—
salacinol (2)	5.2	1.6	1.3
ponkoranol (3)	3.2	0.29	2.6
kotalanol (4)	7.2	0.75	5.7
acarbose	1.3	1.1	100

Fig. 1. Structures of Constituents of *Salacia* Species

られる。³⁻²²⁾

3. パームシュガーからの血糖値上昇抑制成分

サトウヤシの一種 *Borassus flabellifer* (オウギヤシ) は、タイ、マレーシア、その他東南アジア、インド亜大陸及び熱帯アフリカなどに広く分布しているヤシ科植物で、スリランカのアーユル・ヴェーダ医学において、その雄花序部から採取される糖蜜 (パームシュガー) は糖尿病患者の甘味料として用いられている。*B. flabellifer* (雄花序部) メタノール抽出エキスにショ糖負荷ラットにおける血糖値上昇抑制作用を見出したことから、その活性成分の探索に着手し、6種の新規スピロスタン型ステロイドサポニン borassoside A-F (7-12) を単離・構造決定するとともに、dioscin (13) など23種の既知化合物を単離・同定した (Fig. 2)。次に、主要なスピロスタン型ステロイドサポニン成分である dioscin (13) について、ショ糖負荷ラット及びマウスにおける血糖値上昇抑制作用について検討した。その結果、ラットで 50 mg/kg (*p.o.*)、マウスで 100 mg/kg (*p.o.*) の用量で有意な血糖値上昇抑制作用が認められた (Fig. 3)。次に、グルコースを腹腔内投与したところ、ラット、マウスともに血糖値上昇抑制作用がみられなかったことから、13の

血糖値上昇抑制作用は消化管における作用であることが示唆された。また、13には小腸 α -グルコシダーゼ阻害活性が認められず、ラットで 25 mg/kg (*p.o.*)、マウスで 50 mg/kg (*p.o.*) 用量で有意な胃排出能抑制作用が認められた。この結果から、13の糖負荷後の血糖値上昇抑制作用は、主に経口投与した糖を胃から吸収部位である小腸に移行する過程を遅らせるためと考えられる。²³⁾

4. 茶花からの血糖値上昇抑制成分

ツバキ科植物チャ (*Camellia sinensis*) の花部 (茶花) は、島根県出雲地方などの日本各地で食用とされるほか、台湾などでは茶の香り付けに利用されている。しかし、茶花の生体機能は伝承されておらず、含有成分や薬理活性についても全く検討されていなかった。そこで、日本及び中国産茶花抽出エキス及び配糖体分画について機能性評価を行ったところ、日本及び中国産茶花抽出エキスと配糖体分画などにエタノール及びインドメタシン誘発胃粘膜損傷に対する保護作用、抗肥満作用、中性脂質吸収抑制作用、リパーゼ阻害活性、小腸内輸送能亢進作用、抗アレルギー作用及び抗酸化作用などが認められた。

茶花エキスの含有成分として、日本及び中国産茶

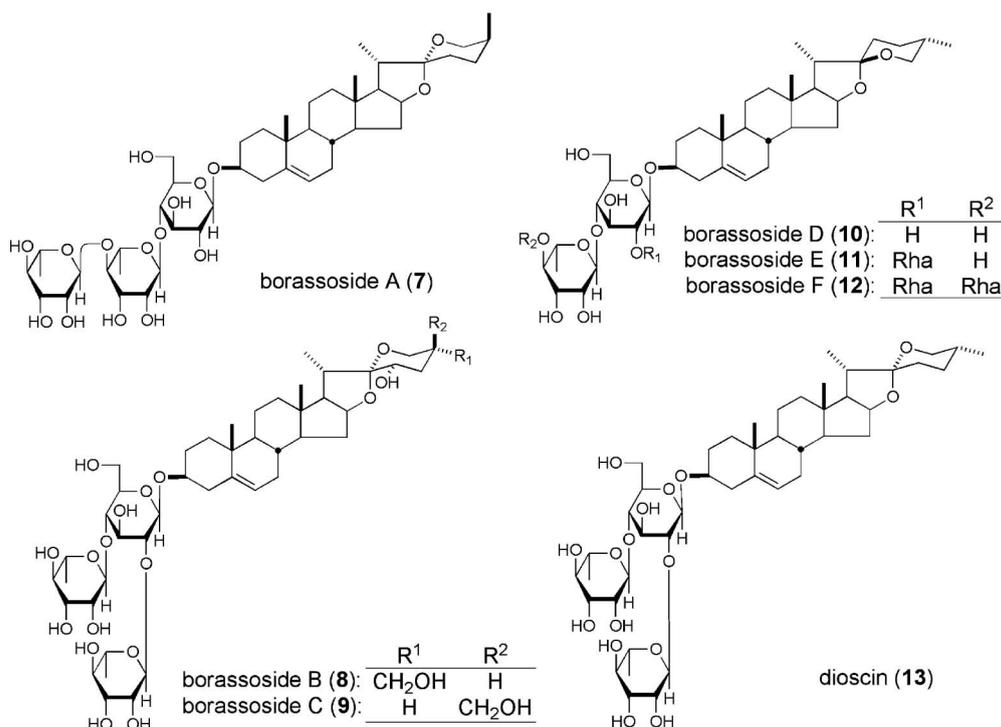


Fig. 2. Structures of Constituents of the Male Flowers of *Borassus Flabellifer*

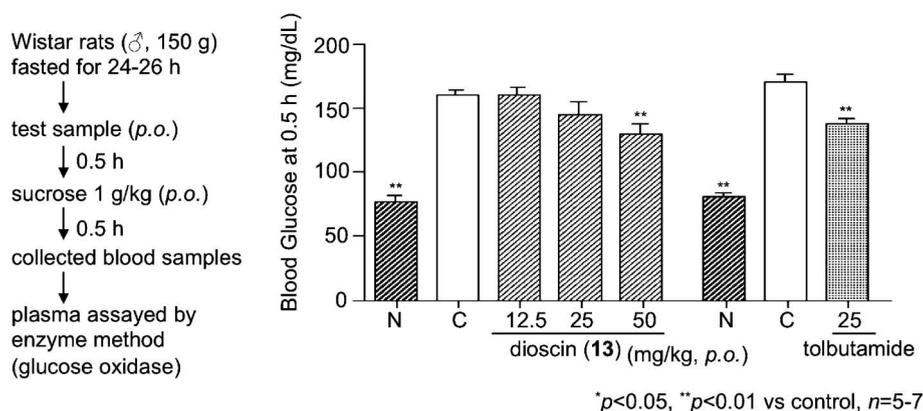


Fig. 3. Inhibitory Effects of Dioscin (13) on the Increase in Serum Glucose Levels in Sucrose-loaded Rats

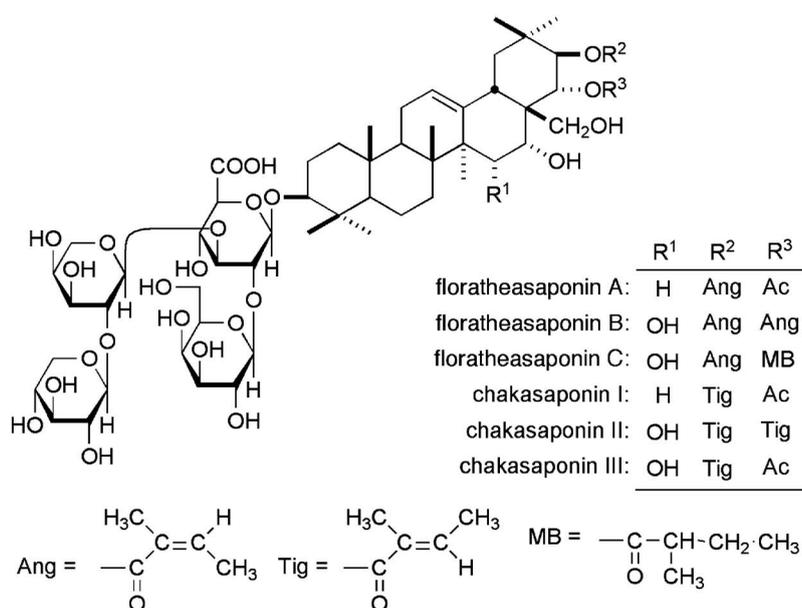


Fig. 4. Structures of Constituents of the Flower Buds of *Camellia Sinensis*

花の抽出エキスから、茶葉と共通するカテキン類やフラボノイド類のほかに、16種のサポニン floratheasaponin A-J, chakasaponin I-VI (Fig. 4), 2種のフラボノール配糖体 chakaflavonoside A, B, 2種の配糖体 chakanoside I, II を明らかにした。また、チャの部位別のサポニン成分を比較検討した結果、葉部、種子及び花蕾部などの部位の違いによって、それぞれに特有のサポニンが存在し、含量も大きく異なることが判明した。茶花の主要成分であるサポニンには 50–100 mg/kg の用量でショ糖及びリノール酸負荷ラットにおける血糖及び中性脂質値上昇の有意な抑制作用が認められた。また、マウスを用いた胃排出能抑制や腸運動亢進試験において、50 mg/kg (p.o.) 用量で有意な活性を示した。このほか、

茶花サポニンには抗アレルギー、胃保護、食欲抑制作用などの興味深い生体機能のあることが判明した。茶花などのサポニン成分の多様な薬理作用は、サポニンが代謝吸収されることなく、消化管での神経刺激によって各種神経メディエータと受容体を介して作用発現することが明らかになった。²⁴⁻³⁰⁾

5. 甘茶からの PPAR γ アゴニスト様作用成分

インスリン抵抗性改善薬として知られている pioglitazone などのチアゾリジン誘導体は、核内受容体 PPAR γ の強力なアゴニストで、主に脂肪細胞における PPAR γ に作用することによってインスリン抵抗性を改善すると考えられている。特に、血中アジポネクチン濃度を上昇させ、これが糖代謝異常の改善につながっていることが明らかとなってい

る。筆者らは PPAR γ アゴニストが脂肪前駆細胞 3T3-L1 の脂肪細胞への分化を促進し、細胞中の中性脂質 (TG) の蓄積やアジポネクチンの産生を増加させることに着目し、薬用食品を素材とした抗糖尿病物質の探索を進めたところ、甘茶に活性を見出した (Fig. 5)。

甘茶は、ユキノシタ科植物のアマチャ (*Hydrangea macrophylla* var. *thunbergii*) の葉部から発酵などの加工処理して調製される日本特産の生薬で第十五改正日本薬局方に記載されており、医薬品の苦味を和らげる矯味剤や口腔清涼剤及び糖尿病患者の甘味料として用いられている。今回、3T3-L1 細胞が成熟脂肪細胞に分化すると細胞内に中性脂質を蓄積する性質を利用して、細胞内中性脂質量を測定することによる甘茶成分の抗糖尿病作用を評価した。その結果、甘茶の主要成分 hydrangenol (14)、phyllodulcin (15) 及び hydrangeic acid (16) に有意な活性を見出した (Fig. 6)。一方、6 位に水酸基を有するジヒドロイソクマリニンやイソクマリニン及びジヒドロイソクマリニン配糖体においてはほとんど活性が認められなかったことから、活性発現にはジヒド

ロイソクマリニン構造又はスチルベン構造が重要であり、6 位水酸基や配糖体構造は活性を減弱させる傾向にあることが明らかになった。さらに、14, 15, 16 は adiponectin 濃度と 2-deoxyglucose の取り込みを濃度依存的に増加させた。定量 RT-PCR によって遺伝子発現に及ぼす影響を検討したところ、adiponectin mRNA 及び PPAR γ mRNA の発現増加とアジポサイトカインの 1 つである IL-6 mRNA の発現の減少が観察された。また、GLUT4 の発現を増加させる傾向が認められた。次に、KK-A γ マウスを用いた抗糖尿病作用について検討したところ、投与 2 週間後において有意な血糖値及び遊離脂肪酸濃度の低下が認められた。また、14 及び 16 は、いずれも PPAR γ アゴニスト troglitazone とは異なる遺伝子発現パターンを示し、Receptor Cofactor Assay System (EnBio RCAS for PPAR γ , EnBioTec Laboratories) を用いた実験においてアゴニストとしての活性が観察されなかった (Fig. 7)。これらの結果から、少なくとも PPAR γ アゴニストとは異なる作用機序で作用発現すると推察された。^{31,32)}

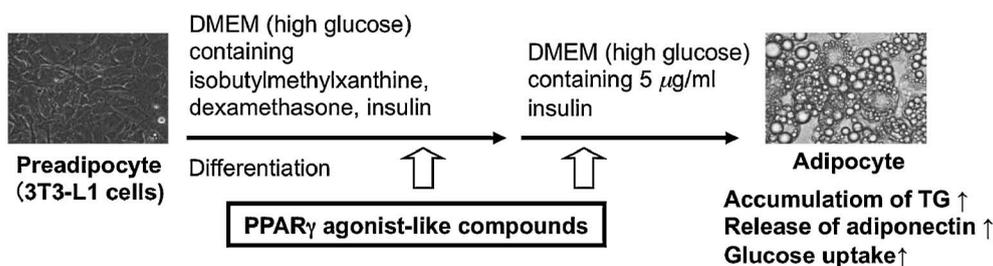


Fig. 5. Bioassay for PPAR γ Agonist-like Activity

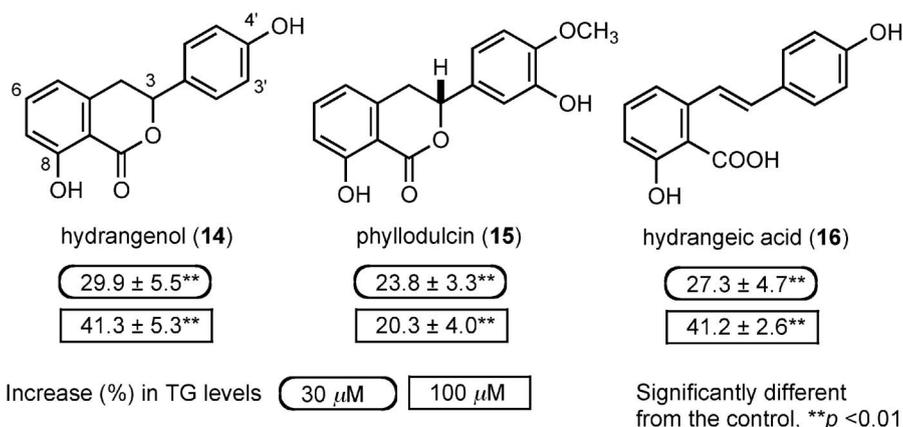


Fig. 6. Chemical Structures of Isolated Constituents from *Hydrangeae Dulcis Folium* and Their Effects on TG Levels in 3T3-L1 Cells

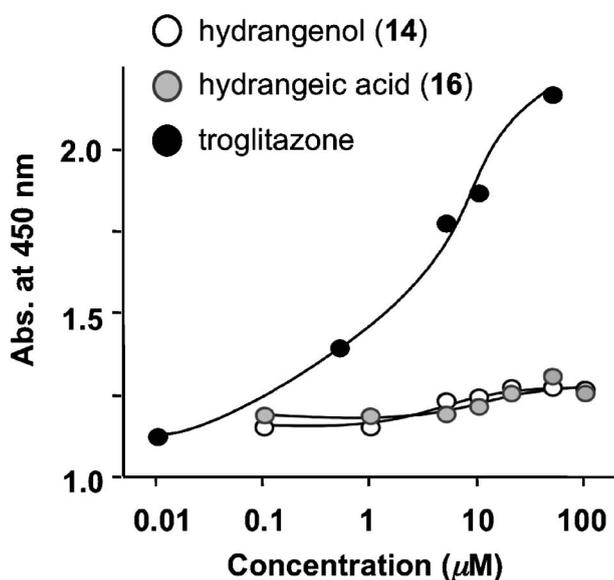


Fig. 7. Agonistic Activities of **14** and **16** for PPAR γ

Agonistic activity toward PPAR γ was examined using a nuclear receptor cofactor assay system (EnBio RCAS for PPAR γ , EnBioTec Laboratories). The change of absorbance (450 nm) by troglitazone at 50 μ M was calculated as 100%.

6. おわりに

人類が薬を発見した経緯の1つとして、食物の中から効力のあるものが選び出されたと言われている。この薬食同源の考え方は、中医学やアーユルヴェーダ医学などの東洋医学の根幹をなしており、栄養学や食物学とは異質のものと言える。薬用食品の生体機能が解明されるなど、薬食同源の科学研究がさらに進展して国民の健康に貢献することができればと念じている。

REFERENCES

- 1) Yoshikawa M., Matsuda H., *Biofactors*, **13**, 231–237 (2000).
- 2) Matsuda H., Nishida N., Yoshikawa M., *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 429–431 (2002).
- 3) Yoshikawa M., Murakami T., Shimada H., Matsuda H., Yamahara J., Tanabe G., Muraoka O., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8367–8370 (1997).
- 4) Yoshikawa M., Murakami T., Yashiro K., Matsuda H., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 1339–1340 (1998).
- 5) Matsuda H., Murakami T., Yashiro K., Yamahara J., Yoshikawa M., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 1725–1729 (1999).
- 6) Yoshikawa M., Nishida N., Shimoda H., Takada M., Kawahara Y., Matsuda H., *Yakugaku Zasshi*, **121**, 371–378 (2001).
- 7) Muraoka O., Ying S., Yoshikai K., Matsuura Y., Yamada E., Minematsu T., Tanabe G., Matsuda H., Yoshikawa M., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 1503–1505 (2001).
- 8) Yoshikawa M., Morikawa T., Matsuda H., Tanabe G., Muraoka O., *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 1547–1554 (2002).
- 9) Morikawa T., Kishi A., Pongpiriyadacha Y., Matsuda H., Yoshikawa M., *J. Nat. Prod.*, **66**, 1191–1196 (2003).
- 10) Yoshikawa M., Pongpiriyadacha Y., Kishi A., Kageura T., Wang T., Morikawa T., Matsuda H., *Yakugaku Zasshi*, **123**, 871–880 (2003).
- 11) Nakamura S., Zhang Y., Pongpiriyadacha Y., Wang T., Matsuda H., Yoshikawa M., *Heterocycles*, **75**, 131–143 (2008).
- 12) Zhang Y., Nakamura S., Pongpiriyadacha Y., Matsuda H., Yoshikawa M., *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 547–553 (2008).
- 13) Yoshikawa M., Zhang Y., Wang T., Nakamura S., Matsuda H., *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 915–920 (2008).
- 14) Yoshikawa M., Xu F., Nakamura S., Wang T., Matsuda H., Tanabe G., Muraoka O., *Heterocycles*, **75**, 1397–1405 (2008).
- 15) Nakamura S., Zhang Y., Wang T., Matsuda H., Yoshikawa M., *Heterocycles*, **75**, 1435–1446 (2008).
- 16) Zhang Y., Nakamura S., Wang T., Matsuda H., Yoshikawa M., *Tetrahedron*, **64**, 7347–7352 (2008).
- 17) Muraoka O., Xie W., Tanabe G., Amer M. F. A., Minematsu T., Yoshikawa M., *Tetrahedron Lett.*, **49**, 7315–7317 (2008).
- 18) Tanabe G., Sakano M., Minematsu T., Matsuda H., Yoshikawa M., Muraoka O., *Tetrahedron*, **64**, 10080–10086 (2008).
- 19) Tanabe G., Hatanaka T., Minematsu T., Matsuda H., Yoshikawa M., Muraoka O., *Heterocycles*, **79**, 1093–1100 (2009).
- 20) Tanabe G., Xie W., Ogawa A., Cao C., Minematsu T., Yoshikawa M., Muraoka O., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 2195–2198 (2009).
- 21) Muraoka O., Xie W., Osaki S., Kagawa A., Tanabe G., Amer M. F. A., Minematsu T.,

- Morikawa T., Yoshikawa M., *Tetrahedron*, **66**, 3717–3722 (2010).
- 22) Muraoka O., Morikawa T., Miyake S., Akaki J., Ninomiya K., Yoshikawa M., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **52**, 770–773 (2010).
- 23) Yoshikawa M., Xu F., Morikawa T., Pongpiriyadacha Y., Nakamura S., Asao Y., Kumahara A., Matsuda H., *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 308–316 (2007).
- 24) Yoshikawa M., Morikawa T., Yamamoto K., Kato Y., Nagatomo A., Matsuda H., *J. Nat. Prod.*, **68**, 1360–1365 (2005).
- 25) Yoshikawa M., Nakamura S., Kato Y., Matsuhira K., Matsuda H., *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 598–605 (2007).
- 26) Yoshikawa M., Wang T., Sugimoto S., Nakamura S., Nagatomo A., Matsuda H., Harima S., *Yakugaku Zasshi*, **128**, 141–151 (2008).
- 27) Yoshikawa M., Sugimoto S., Nakamura S., Matsuda H., *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 1297–1303 (2008).
- 28) Sugimoto S., Yoshikawa M., Nakamura S., Matsuda H., *Heterocycles*, **78**, 1023–1029 (2009).
- 29) Sugimoto S., Chi G., Kato Y., Nakamura S., Matsuda H., Yoshikawa M., *Chem. Pharm. Bull.*, **57**, 269–275 (2009).
- 30) Yoshikawa M., Sugimoto S., Kato Y., Nakamura S., Wang T., Yamashita C., Matsuda H., *Chem. Biodiv.*, **6**, 903–915 (2009).
- 31) Zhang H., Matsuda H., Kumahara A., Ito Y., Nakamura S., Yoshikawa M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 4972–4976 (2007).
- 32) Zhang H., Matsuda H., Yamashita C., Nakamura S., Yoshikawa M., *Eur. J. Pharmacol.*, **606**, 255–261 (2009).