KK-Ay マウスにおけるコトラヒムブツ, アンマロク およびすいおうの糖尿病改善作用

新井千加子[§], 竹井恭彦, 國方敏夫, 宮田聡美, 岩城完三, 福田恵温

(株)林原生物化学研究所, 研究センター医薬研究部門

Antidiabetic Effects of *Salacia reticulata* (Kothala himbutu), *Emblica officinalis*
(Anmaroku) and *Ipomoea batatas* (Suiou) on KK-Ay Mice

Chikako Arai[§], Yasuhiko Takei, Toshio Kunikata, Satomi Koya-Miyata,
Kanso Iwaki and Shigeharu Fukuda

Biomedical Institute, Research Center, Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc.,
675-1 Fujisaki, Okayama 702-8006

We have examined antidiabetic effects of water-extracts of the stems of *Salacia reticulata* (kothala himbutu) and the fruits of *Emblica officinalis* (anmaroku), and of homogenates of the stalks and leaves of *Ipomoea batatas* (suiou) using KK-Ay mice, which develop type II diabetes spontaneously. Male KK-Ay mice were fed solid CE-2 diets containing 3% (W/W) of each sample *ad libitum* for 5 weeks. Intake of Kothala himbutu significantly inhibited elevation of non-fasting blood glucose levels, and decreased food and water intake. Moreover, Kothala himbutu significantly suppressed blood insulin levels and HOMA-IR. In Suiou-fed mice, significant suppression of fasting blood glucose levels and HOMA-IR was observed, although the suppressive effect was lower than that of Kothala himbutu. At 5 weeks, only Kothala himbutu supplementation significantly decreased levels of HbA1c, compared with those of the control group. Histopathologically, degeneration of pancreatic islets and renal glomerular sclerosis were remarkably suppressed by Kothala himbutu supplementation. Suppression of renal glomerular sclerosis was also seen to a lesser extent in the Anmaroku and Suiou-fed mice. Thus, for its strong antidiabetic effect, Kothala himbutu may improve the disorders associated with diabetes. Our results further suggest that Suiou is an excellent daily food for regulating blood glucose due to the antidiabetic effect observed following use of the homogenates of its stalks and leaves.

(Received Jun. 25, 2007 ; Accepted Sep. 3, 2007)

Keywords : *Salacia reticulata*, *Emblica officinalis*, *Ipomoea batatas*, diabetes, KK-Ay

キーワード : コトラヒムブツ, アンマロク, すいおう, 糖尿病, KK-Ay

2003年の厚生労働省の糖尿病実態調査によると,日本で「糖尿病を強く疑われる人」が約740万人,「糖尿病の可能性が否定できない人」が約880万人で,合計1620万人と推計された¹⁾.この数値は1997年のデータと比べ,糖尿病患者数が250万人増加しており,患者数が急激に増加している現状が明白である.その内訳として,糖尿病予備軍の患者数が200万人を占めることは,将来さらに患者数が増加の一途を辿ることを暗示している.全糖尿病患者の90%以上を占め,食文化の西洋化に伴って増加の一途を辿っているといわれるインスリン抵抗性を特徴とするⅡ型糖尿病は,過食,運動不足,ストレスなどのさまざまな要因により誘発されるといわれている²⁾.正常な状態ではインスリン

が細胞膜上の受容体に結合すると受容体チロシンキナーゼが活性化され,シグナル伝達のカスケードが動き糖代謝が行われる.また,インスリン刺激により,インスリン感受性糖輸送担体(GLUT)4が細胞内から細胞膜上に移動し,糖の取り込みを促進する.ゆえにインスリン抵抗性のメカニズムとしてはインスリン受容体への結合の抑制,および細胞内シグナル伝達の阻害, GLUT4の移動の障害などが報告されている³⁾.インスリン抵抗性の結果,初期には,よりインスリンを分泌しようとして膵臓ランゲルハンス島が肥大したり,β細胞の脱顆粒による変性がみられる⁴⁾.

また,糖尿病には糖尿病腎症や糖尿病網膜症,粥状動脈硬化症などの合併症が認められ,糖尿病本態と同様に合併症を抑制することも重要な課題となっている.たとえば,糖尿病腎症のメカニズムについて述べると,高血糖に起因

〒702-8006 岡山県岡山市藤崎 675-1

[§] 連絡先 (Corresponding author), fujisaki@hayashibara.co.jp

する細胞内のソルビトール蓄積, PKC 活性の亢進, TGF- β 産生増加, また AGE (advanced glycation end product : グルコースなどの還元糖に存在するアルデヒド基と蛋白のアミノ基が非酵素的に縮合反応をおこして生成された物質) の蓄積などにより, 糸球体メサンギウム細胞の細胞傷害, 細胞外基質の増加が起これ, 糸球体硬化, 腎機能障害が惹起されるといわれている⁵⁾.

近年, 糖尿病患者の増加に伴い, 人々の糖尿病への関心は高まり, 糖尿病を予防あるいは改善させる食品および食品素材の研究が盛んに行なわれるようになり, さまざまな植物素材が糖尿病に対して有効であると報告されている. しかしながら各素材の有効性の報告は単独での評価がほとんどであり, したがって, それぞれの素材の有効性がどの程度であるのかを考察することは難しい. そこで我々は糖尿病に対して効果を有するとされている植物素材の中から数種類を対象に, 糖尿病モデル動物に対する有効性を検討し, その効果の特徴付けることを試みた. 植物素材の選択にあたっては, まず *in vitro* で, 消化酵素である α グルコシダーゼの阻害活性⁶⁾ を指標にスクリーニングを行ない, 強い阻害活性を示したスリランカ等に自生するニシキギ科の植物 *Salacia reticulata* (コトラヒムブツ)^{7), 8)} の幹の熱水抽出物, およびインド原産のトウダイグサ科の植物 *Embllica officinalis* の果実⁹⁾ (アンマロク) の熱水抽出物を選択した. さらに, ポリフェノールを多く含む強い抗酸化能を有することから注目を集めつつあるヒルガオ科の甘藷 (*Ipomoea batatas*) の一品種であるすいおう¹⁰⁾ の茎葉を選択し, これら 3 種の素材の糖尿病に対する作用を II 型糖尿病のモデル動物である KK-Ay マウスを用いて詳細に検討することとした. 本論文は KK-Ay マウスモデルを用いてこれら 3 種の素材について, 糖尿病の指標である血糖値, HbA1c に加え, インスリン値およびインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR 値やさらに膵臓や腎臓の病理組織変化を調べた初めての報告である.

実 験 方 法

1. 標 品

コトラヒムブツには根および樹皮に有効成分が多く含まれていることが知られている⁶⁾. 今回の試験に用いた標品 (lot 050210, コトラヒムジャパン, 東京) はスリランカ原産の樹皮を含む原木を粉碎後, 熱水抽出し, 粉末化したものである.

アンマロクは Men-tsee-khang (インド) から分与された果肉の乾燥物を当研究所にて熱水抽出した標品を用いた. 熱水抽出は果肉乾燥物 37g を 4L の精製水にて液量が約 2 分の 1 となるまで煎じることにより行った. 本抽出液は 57.8% の固形分を含んでいた. 抽出液は凍結乾燥により粉末化し使用した.

すいおうの葉にはポリフェノールが比較的多く含まれて

いることが報告されており, 茎葉部分をまるごと粉碎した標品に血糖改善作用があることが報告されている¹⁰⁾. したがって今回の試験には野菜として食べることを意識し, 岡山県農業開発研究所より入手した, すいおうの茎葉粉碎品を使用した.

2. 実験動物と標品の投与

5 週齢の KK-Ay マウス (日本クレア (株)) を市販飼料 (CE-2, 日本クレア (株)) で 1 週間予備飼育した後, 血糖値および体重の均等な 4 群 ($n=7$ ないし 8 匹) に群分けした. 実験飼料として CE-2 飼料に各標品を 3% (W/W) 配合し, 水を加えてペレット状にした後, 凍結乾燥したものを 5 週間, 自由摂取させた. 飼育環境は温度 $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 12 時間のライトサイクル (点灯 7:00-19:00) で, 実験飼料および水は自由摂取とした. 給餌 1 週間ごとに非空腹時血糖値, 摂餌量, 飲水量, 体重を測定した. さらに, 給餌 4 週後の空腹時血糖値, 空腹時インスリン値を測定した. 給餌 5 週後に剖検し, HbA1c を測定した.

3. 血糖値の測定

非空腹時および空腹時の血糖値は尾静脈から, 簡易血糖値測定器 (アドバンテージ II, ロシュ・ダイアグノステイク株) を用いて測定した.

4. インスリン値の測定

インスリン値は, 前日の夕方から絶食したマウスの眼静脈叢から採血し, 遠心分離した血清をレビスインスリンキット (シバヤギ (株)) で測定した.

5. HbA1c の測定

HbA1c は, 剖検時 (非空腹時) に腹大静脈から採血した血液を対象として, FALCO biosystems (岡山) に測定を依頼した.

6. 病理組織評価

剖検時, 膵臓, 腎臓を採取し, 中性緩衝ホルマリン固定後, 常法により, 病理組織切片を作製, H-E 染色, PAS 染色を施した. その標本について, 対照群と比較の上, 病理所見を下記のごとくスコア化して表記した.

(膵臓のラ氏島の肥大) - : 肥大なし, + : 肥大あり

(膵臓のラ氏島の変性) - : 全く変化なし, $\pm$: 殆ど変化なし, + : 軽い変化が認められる, ++ : 中等度以上の変化がみられる.

(腎臓の糸球体硬化) - : 糸球体硬化は認められない, $\pm$: ごくまれに糸球体硬化が認められる. + : 全糸球体の 50% 以下の糸球体に硬化が認められる. ++ : ほとんどすべての糸球体に硬化が認められる.

7. 統 計

各群について対照群とで Dunnett より多重比較検定を行ない, $p < 0.05$ を有意とした.

図 1 血糖値の変化

6 週齢の KK-Ay マウスを試験食の給餌開始前に非空腹時の血糖値を測定し、血糖値の均一な 4 群に分けた。各標品を 3% 含有する飼料を給餌開始後、1, 2, 3, 4, および 5 週目に非空腹時血糖値を測定した。血糖値は平均±標準偏差で表示した。各時点における対照群との有意性を Dunnett 検定にて行った。**: $p < 0.01$ 。

図 2 飲水量の変化

各週の飲水量 (g/mouse/day) を平均±標準偏差で示した。各時点における対照群との有意性を Dunnett 検定にて行った。**: $p < 0.01$ 。

実験結果

1. 血糖値の経時的変化

対照群の非空腹時の血糖は、試験開始時点では 200 mg/dl であったが、1 週目以降は 400 mg/dl 前後で推移した。コタラヒムブツ群では 1 週目以降も 200 mg/dl と経時的な上昇は認められず、全試験期間を通して血糖値の有意な上昇抑制作用が認められた ($p < 0.01$) (図 1)。アンマロクおよびすいおうでは、対照群と差は認められなかった。

2. 摂餌量, 飲水量, 体重の変化

コタラヒムブツ群では、対照群と比較して実験全期間中、摂餌量や飲水量の有意な低下が認められた ($p < 0.01$)

図 3 摂餌量の変化

各週の摂餌量 (g/mouse/day) を平均±標準偏差で示した。各時点における対照群との有意性を Dunnett 検定にて行った。*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ 。

図 4 体重の変化

各週の体重を平均±標準偏差で示した。

(図 2, 図 3)。一方、体重についてみると、コタラヒムブツ群では給餌 1-2 週で若干の低下はみられたものの、給餌 4-5 週では対照群とほとんど差は無く、全期間で有意差は認められなかった (図 4)。

3. 給餌 4 週後の空腹時血糖値, インスリン値および HOMA-IR 値

試験開始 4 週目の時点で、血糖値およびインスリン値を測定した。空腹時血糖値は対照群が 140 mg/dl であったのに対し、コタラヒムブツ・アンマロク・すいおう共に低値を示し、すいおうではその低下は有意であった ($p < 0.05$) (図 5A)。

インスリン値は対照群が 93.1 μ U/ml であったのに対し、コタラヒムブツ群では 36.1 μ U/ml であり、有意な低下作用が認められた ($p < 0.01$) (図 5B)。

図 5 給餌 4 週目の空腹時血糖値, 空腹時インスリン値および HOMA-IR 値

A: 空腹時血糖値, 値は平均±標準偏差で示した. 対照群との有意性を Dunnett 検定にて行った. *: $p < 0.05$.

B: 空腹時インスリン値, 値は平均±標準偏差で示した. 対照群との有意性を Dunnett 検定にて行った. **: $p < 0.01$.

C: HOMA-IR 値, 算出方法は方法の項に記載. 値は平均±標準偏差で示した. 対照群との有意性を Dunnett 検定にて行った. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

血糖値およびインスリン値からインスリン抵抗性の指標とされる HOMA-IR 値を算出 (空腹時血糖値 mg/dl × 空腹時インスリン値 μU/ml ÷ 405) し, 比較すると, 対照群では 32.7 と著しい上昇が認められたのに対し, コタラヒムブツ群では 10.0 と明らかな低下が認められ, コタラヒムブツによるインスリン抵抗性の改善が示唆された ($p < 0.01$) (図 5C). また, すいおう群でも 17.5 と有意な HOMA-IR 値の低下が認められた ($p < 0.05$) (図 5C).

図 6 給餌 5 週後の HbA1c

値は平均±標準偏差で示した. 対照群との有意性を Dunnett 検定にて行った. **: $p < 0.01$.

表 1 病理組織スコア

	膵臓 (ラ氏島)						腎臓			
	肥大		細胞変性				糸球体硬化			
	-	+	-	±	+	++	-	±	+	++
対照	0	7	0	0	6	1	0	0	4	4
コタラヒムブツ	4	4	4	0	4	0	3	0	5	0
アンマロク	4	3	1	1	5	0	0	0	7	1
すいおう	2	6	0	1	3	4	0	0	7	1

数字は認められた n 数を示す.

スコアのつけ方は実験方法の項参照.

4. 給餌 5 週後の HbA1c

対照群では 8.6% であったのに対し, コタラヒムブツ群では 4.9% と有意な HbA1c の低下が認められた ($p < 0.01$). 他の素材では対照群と差がなかった (図 6).

5. 病理組織所見

対照群では膵臓のラ氏島の肥大が 7/7 に認められたが, コタラヒムブツ群では 4/8 に抑制され, 膵臓のラ氏島の変性も, 対照群で (+) が 6/7 であるのに対し, コタラヒムブツ群では 4/8 と著しく抑制されていた (表 1). 対照群のラ氏島を観察すると, ラ氏島細胞の腫大および核の空胞化, 好酸性変性など, 核の変性した細胞が多く認められ, 細胞質の空胞変性も認められた. しかしながら, コタラヒムブツ群では変性細胞はほとんど認められなかった (図 7 A, B).

次に腎臓組織で比較すると, 対照群では 4/8 個体で, 全糸球体の 80% 以上のメサンギウム領域の著しい拡大 (スコア ++, PAS 陽性物質の重度沈着) が認められた. しかしながら, コタラヒムブツ群では, 同レベルの所見の個体は認められず (血管係蹄壁やメサンギウム領域の厚さは正常), 糸球体の硬化は著しく抑制されていた (表 1, および図 8A, B).

アンマロク群でも, ラ氏島の肥大や糸球体硬化の抑制がみられたが, コタラヒムブツ群よりは弱い効果だった (表 1). すいおうにはラ氏島の肥大や変性の抑制効果はほとん

図 7 給餌 5 週目の膵臓の病理組織像

A: 極端なラ氏島の肥大が認められる対照群の膵臓

核の空胞変性 (→) および核の好酸性変性 (→) が認められる (スコア: ++). ヘマトキシリン・エオジン染色. Bar=50 μm.

B: コタラヒムブツ群の膵臓

ラ氏島の肥大やラ氏島細胞の変性は認められない (スコア: -). ヘマトキシリン・エオジン染色. Bar=50 μm.

図 8 給餌 5 週目の腎臓の病理組織像

A: 対照群の腎臓 糸球体全域に PAS 陽性物質の沈着が認められ, 糸球体硬化 (スコア: ++) と判定した. (→) は硬化した糸球体. PAS 染色. Bar=50 μm.

B: コタラヒムブツ群の腎臓 糸球体 (係蹄壁, メサンギウム) は正常 (→) で, PAS 陽性物質の沈着は認められない (スコア: -). PAS 染色. Bar=50 μm.

どなかったが, 糸球体硬化の抑制効果が認められた (表 1).

考 察

Ⅱ型糖尿病モデルである KK-Ay マウスは, 糖尿病を自然発症する KK マウスに肥満発現を誘導する A^y 遺伝子を導入することにより, 糖尿病を重症化した系統である⁴⁾¹¹⁾. 本マウスは KK マウスよりも早期に高血糖, 高インスリン血症を発症することから, 様々な素材の糖尿病に対する効果を調べるためのモデルマウスとして広く使用されている. 今回, 本マウス系統を用いて糖尿病に有効とされるいくつかの植物素材を比較検討した. 今回用いた素材の中ではコタラヒムブツが最も良く調べられており, その作用の一つである食後血糖上昇抑制は小腸粘膜の α -グルコシダーゼ阻害による腸管からのグルコースの吸収阻害に基づくもので, Yoshikawa らによって活性成分としてコタラノール⁶⁾ やサラシノール¹²⁾ が単離されている. さらには空

腹時の血糖上昇を抑制する成分として, 糖新生系の酵素を阻害するマンギフェリンが単離されている¹³⁾. しかしながら, コタラヒムブツの糖尿病改善作用に関して, 血糖値や HbA1c などの指標のみならず, インスリン抵抗性や病理組織学的な評価も含めて総合的に解析を加えた論文はこれまで報告されていない.

今回我々はまず, コタラヒムブツにより非空腹時の血糖上昇が抑制されることを明らかにした. インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR 値からみると, 対照群の個体ではインスリン抵抗性が著しく進行していることは明白である. 一方, コタラヒムブツ群では 対照群と比較してインスリン抵抗性が大きく改善され, 糖の利用が促進された結果, 非空腹時の血糖値が低下したと考えられる. このことはコタラヒムブツ群の飼料効率が上昇していることを意味すると考えられる. コタラヒムブツ群と対照群を比較した場合, 体重にはほとんど差が無いにもかかわらず, コタラ

ヒムブツ群では約 20% 摂餌量が少ないことからこのことが裏付けられる。

次に組織学的に見ると、コタラヒムブツ群ではラ氏島の肥大および変性の抑制が観察された。KK-Ay マウスの糖尿病初期ではラ氏島が肥大し、 β 細胞が変性するという報告がある⁴⁾。 β 細胞の変性は、インスリン抵抗性の増大に伴ってより多量のインスリンを分泌した結果、細胞の疲弊に起因するとされている。コタラヒムブツ群で認められたラ氏島細胞の変性の抑制は、インスリン抵抗性が改善された結果を組織学的な観点から示しているものと考えられる。また、糖尿病が進行すると腎臓に糸球体硬化症が認められるが¹⁴⁾、腎糸球体の硬化には糖化タンパク質 AGE の組織沈着が深く関与しているとされている¹⁵⁾。今回の試験では病理組織学的にコタラヒムブツ群で腎糸球体の硬化が著しく抑制されていた。このことは血中の AGE が減少したことによるものと考えられ、事実、血液中の糖化タンパク質の一つである HbA1c の比率が大きく改善している。コタラヒムブツには抗酸化作用を示す特長成分としてコタラノールやマンガフェリンが存在していることが知られており、さらには一般的な抗酸化成分としてトリテルペン¹⁶⁾やポリフェノール¹⁷⁾も存在する。今回のコタラヒムブツによる腎糸球体硬化の抑制作用は、これら抗酸化成分によって AGE 生成が抑制されたためと考えられる。

アンマロクには非空腹時血糖値、HbA1c、飲水量、摂餌量、体重の有意な低下は認められなかった。一方、空腹時血糖値は有意ではないが、対照群に比べてやや低下し、インスリン値も低下、HOMA-IR 値も低下していた。このことから、アンマロクには軽度のインスリン抵抗性改善作用があると考えられた。また、HbA1c や血糖値の低下がないにもかかわらず、糸球体硬化が抑制された。アンマロクには、抗酸化作用から CCl₄ による肝障害を抑制する効果¹⁸⁾や心筋の虚血再還流による傷害を抑制する効果¹⁹⁾が報告されている。一方で、抗酸化剤による糖尿病腎病変の抑制物質としては α -lipoic 酸²⁰⁾や Probuco²¹⁾が報告されており、両者ともに血糖値や HbA1c レベルは対照群と変わらないのに腎糸球体の TGF- β やコラーゲン IV 沈着の低下や尿蛋白・血清クレアチニンの低下など、腎病変の軽減が認められている。以上から、今回、アンマロクで HbA1c、血糖値の低下はないものの腎病変が軽減されたのはアンマロクの持つ抗酸化作用によるものと推測され、ただしその軽減作用はインスリン抵抗性改善作用と同様、さほど強いものと思われる。

すいおうにも非空腹時血糖値、HbA1c、飲水量、摂餌量、体重の有意な低下は認められなかった。しかし、空腹時血糖値および HOMA-IR 値には有意な低下が認められた。この点から、すいおうにはインスリン抵抗性改善作用があると考えられた。ただし、病理組織学的にはラ氏島の肥大はあまり抑制されておらず、ラ氏島の細胞変性も進んでいた

点から、ラ氏島がさらにインスリン分泌を行おうとして疲弊していると考えられた。また、非空腹時血糖値、HbA1c の改善が認められなかったことから、すいおうのインスリン抵抗性改善は軽度で、糖尿病症状や膵臓病変を抑制するほどの効果はなかったと考えられた。その一方で、腎糸球体硬化は対照に比べ抑制されていた。糖尿病合併症においてはアルドースレダクターゼがソルビトールおよびフルクトース蓄積を促進し、AGE 沈着に結びつくと言われており⁵⁾、すいおうにはそのアルドースレダクターゼを阻害する作用があると報告されている¹⁰⁾。従って今回の糸球体硬化抑制効果はすいおうの持つアルドースレダクターゼ阻害作用によるものかもしれない。

以上、コタラヒムブツはⅡ型糖尿病モデル (KK-Ay) マウスの非空腹時血糖値の上昇、HbA1c を有意に低下させ、糖尿病による多飲多食症状を抑制した。また、病理組織学的にもラ氏島の変性や腎糸球体硬化などの糖尿病性二次病変の悪化を抑制していた。コタラヒムブツは下田らによるラットを用いた単回および反復投与毒性試験で、ほとんど毒性のないことが確認されている²²⁾²³⁾ため、糖尿病の食事療法の素材として有用なものとなる可能性が考えられた。またアンマロク群およびすいおう群にも、軽度のインスリン抵抗性改善作用と糖尿病による糸球体硬化の抑制作用が認められた。すいおうは今回、茎葉の粉碎物を使用しており、糖尿病改善を目的として常食する野菜として優れた機能があると考えられた。

要 約

Ⅱ型糖尿病モデルの KK-Ay マウスにコタラヒムブツ、アンマロク、すいおうを 3% (W/W) となるように飼料に添加し飼育した。経時的に非空腹時血糖値、飲水量、摂餌量、体重を測定し、給餌 4 週後に空腹時血糖値、インスリン値を測定した。また、給餌 5 週後 (剖検時) の HbA1c を測定、膵臓・腎臓の病理組織検索を行なった。得られた結果は下記の通りである。

- (1) コタラヒムブツは、給餌 1~5 週後の非空腹時血糖値の上昇を著しく抑制した。
- (2) コタラヒムブツは、給餌 4 週後のインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR 値を有意に抑制した。
- (3) 給餌 5 週後 (剖検時) の HbA1c は、コタラヒムブツ群のみで有意な低下が認められた。
- (4) コタラヒムブツは、Ⅱ型糖尿病の増悪に伴う膵ラ氏島の変性や腎糸球体硬化を著しく抑制した。
- (5) アンマロクには軽いインスリン抵抗性改善作用が認められ、膵ラ氏島の肥大や腎糸球体硬化を抑制した。
- (6) すいおうには給餌 4 週後の空腹時血糖値および HOMA-IR 値の有意な低下が認められ、腎糸球体硬化の抑制が認められた。

本研究を行うにあたり, アンマロクを供与していただいた Men-tsee-Khang およびすいおうを分与していただいた岡山県農業開発研究所に深謝いたします。

文 献

- 1) 岩本安彦, 糖尿病診療の現況と今後の動向, 医学のあゆみ, **207**, 693-697 (2003).
- 2) 門脇 孝, 石橋 俊, 佐倉 宏, 戸邊一之, 野田光彦, 糖尿病学 基礎と臨床, 「2 型糖尿病の成因と病態」(西村書店, 東京), pp. 294-298 (2007).
- 3) 小谷 光, 春日雅人, インスリン情報伝達系: Up to date, 医学のあゆみ, **207**, 635-640 (2003).
- 4) Iwatsuka, H., Shino, A. and Suzuoki Z., General survey of diabetic features of yellow KK mice. *Endocrinol. Japon.*, **17**, 23-35 (1970).
- 5) 羽田勝計, 糖尿病性腎臓症・進展の分子機構, 医学のあゆみ, **207**, 675-679 (2003).
- 6) Yoshikawa, M., Murakami, T., Yashiro, K. and Matsuda, H., Kotalanol, a potent α -glucosidase inhibitor with thio-sugar sulfonium sulfate structure, from antidiabetic ayurvedic medicine *Salacia reticulata*. *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 1339-1340 (1998).
- 7) 下田博司, 川守秀輔, 河原有三, スリランカ有用植物サラシア・レティキュレータ (*salacia reticulata*) 水抽出物のラットおよびヒトの食後過血糖に及ぼす作用, 栄食誌, **51**, 279-287 (1998).
- 8) 梶本修身, 川守秀輔, 下田博司, 河原有三, 平田 洋, 高橋丈生, *Salacia reticulata* 水抽出物における境界型および軽症 2 型糖尿病症例に対する臨床効果, 栄食誌, **53**, 199-205 (2000).
- 9) Rao, T.P., Sakaguchi, N., Jeneja, L.R., Wada, E. and Yokozawa, T., Amla (*Embllica officinalis* Gaertn.) extracts reduce oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Med Food.*, **8**, 362-368 (2005).
- 10) 鐸田仁人, 高垣欣也, 吉元 誠, 倉田理恵, 山川 理, 甘藷若葉末の血糖値改善効果, 食品と開発, **39**, 57-58 (2004).
- 11) 武富滋久, 自然発症糖尿病モデル動物 肥満 2 型糖尿病モデル動物 (KK マウス, KK Ay マウスおよび Wistar fatty ラットなど), 日本臨床, **60**, 38-44 (2002).
- 12) Yoshikawa, M., Murakami, T., Shimada, H., Matsuda, H., Yamahara, J., Tanabe, G. and Muraoka, O., Salacinol, potent antidiabetic principle with unique thiosugar sulfonium sulfate structure from the ayurvedic traditional medicine *Salacia reticulata* in Sri Lanka and India. *Tetrahedron Letters*, **38**, 8367-8370 (1997).
- 13) Yoshikawa, M., Nishida, N., Shimoda, H., Takada, M., Kawahara, Y. and Matsuda, H., *Salacia* 属植物のポリフェノール成分: α -グルコシダーゼ及びアルドースレダクターゼ阻害活性成分, Mangiferin の定量分析, 薬学雑誌, **121**, 371-378 (2001).
- 14) 藤井晶子, 糖尿病の病理, 日本臨床, **60**, 131-136 (2002).
- 15) 永井竜児, 堀内正公, AGE と糖尿病合併症, 医学のあゆみ, **207**, 663-667 (2003).
- 16) Matsuda, H., Murakami, T., Yashiro, K., Yamahara, J. and Yoshikawa, M., Antidiabetic principles of natural medicines. IV. Aldose reductase and α -glucosidase inhibitors from the roots of *Salacia oblonga* Wall. (Celastraceae): Structure of new friedelane-type triterpene, kotalagenin 16-acetate. *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 1725-1729 (1999).
- 17) Yoshikawa, M., Ninomiya, K., Shimoda, H., Nishida, N. and Matsuda, H., Hepatoprotective and antioxidative properties of *Salacia reticulata*: Preventive effects of phenolic constituents on CCl₄-induced liver injury in mice. *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 72-76 (2002).
- 18) Sultana, S., Ahmad, S., Khan, N. and Jahangir, T., Effect of *Embllica officinalis* (Gaertn) on CCl₄ induced hepatic toxicity and DNA synthesis in Wister rats. *Indian J of Exp. Biol.*, **43**, 430-436 (2005).
- 19) Rajak, S., Banerjee, S.K., Sood, S., Dinda, A.K., Gupta, Y. K., Gupta S.K. and Maulik S.K., *Embllica officinalis* causes myocardial adaptation and protects against oxidative stress in ischemic-reperfusion injury in rats. *Phytother. Res.*, **18**, 54-60 (2004).
- 20) Melhem, M.F., Craven P.A. and Derubertis, F.R., Effects of dietary supplementation of α -lipoic acid on early glomerular injury in diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol*, **12**, 124-133 (2001).
- 21) Endo, K., Miyashita, Y., Sasaki, H., Ohira, M., Saiki, A., Koide, N., Otsuka, M., Oyama, T., Takeyoshi, M., Ito, Y. and Shirai, K., Probucoal delays progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.*, **71**, 156-63 (2006).
- 22) 下田博司, 藤村高志, 牧野浩平, 吉島賢一, 内藤一嘉, 井保田尋美, 三輪芳久, ニシキギ科植物サラシア幹抽出エキスの安全性, 食衛誌, **40**, 198-205 (1999).
- 23) 下田博司, 古橋忠和, 内藤一嘉, 長瀬孝彦, 岡田雅昭, ニシキギ科植物サラシア・レティキュレータ (*Salacia reticulata*) 水抽出物のラットを用いる 13 週間経口投与による反復投与毒性試験, 医学と薬学, **46**, 527-540 (2001).

(平成 19 年 6 月 25 日受付, 平成 19 年 9 月 3 日受理)