

称号及び氏名 博士 (保健学) 小崎 誠

学位授与の日付 令和3年3月31日

論文名 薬用植物由来成分の抗糖尿病作用検証と食品用途における有用性に関する研究  
Anti-diabetic ingredients from medicinal plants and the utility as food use

論文審査委員 主査 乾 博  
副査 神谷 重樹  
副査 竹中 重雄

## 学位論文の要旨

糖尿病は、ほとんど自覚症状がなく、放置しておくとう重篤な合併症を引き起こす。故に、糖尿病の怖さは、慢性的な高血糖状態によって血管障害あるいは神経障害を起こし、高血圧、動脈硬化、肥満、腎障害等の様々な合併症を引き起こし、重篤な病態へと進展することにある。しかし、糖尿病は、長期に亘る血糖管理により合併症への移行を防ぐことが可能な病気であり、その予防対策は極めて重要といえる。

本研究では、民間伝承的に糖尿病に有用とされる 2 種の植物：コタラヒムブツ (*Salacia reticulata* WIGHT) および白甘藷 (*Ipomoea batatas* L.) に着目し、主に有効成分の構造・作用を明らかにするとともに、食品として利用することの有用性について検証することを目的とした。

コタラヒムブツ (*Salacia reticulata* WIGHT) は、インド・スリランカ原産のデチンムル科つる性植物であり、初期の糖尿病に有効とされる。その効果は、吉川らによって、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害作用（以下、 $\alpha$ -GI 作用）を介した血糖上昇抑制効果であることが確認され、阻害成分としてチオ糖類が報告されている。しかし、これらの成分では当該植物の全  $\alpha$ -GI 作用を説明できないことから、未知の阻害成分が存在するのではないかと考えた。そこで、 $\alpha$ -GI 作用を指標に阻害物質を単離した結果、全体活性の約 70~80% に寄与する新規有効成分ネオコタラノール ( $C_{12}H_{25}O_9S^+$ ) の存在が明らかとなった。さらに、本成分を配合した食品は、境界型糖尿病患者等を対象にした臨床試験により、食後血糖値の上昇抑制に有効であること、安全性において問題のないことが確認され、ヒトの食後血糖管理に有用であることが示された。

白甘藷は、中南米原産のヒルガオ科植物であり、サツマイモの一種である。その有効性については、既にインスリン感受性改善を介した血糖降下作用を有することが臨床試験で確認されている。しかし、有効成分は構造に関する情報も少ない等、依然不明な点があることから、あらたに単離同定をすすめた。

その結果、糖質 95% (w/w) およびタンパク質 5% (w/w) で構成される分子量 約 13 万の糖タンパク質 (アラビノガラクトタンパク質) を単離した。NMR 解析の結果、主鎖(1→3)- $\beta$ -D-galactan が C6 位で高度に分岐し、(1→6)- $\beta$ -D-galactan が結合しており、さらにこの分岐鎖の C3 位に  $\alpha$ -L-Araf-(1→ や  $\alpha$ -L-Araf-(1→5)- $\alpha$ -L-Araf-(1→、C6 位には末端残基として  $\alpha$ -L-Rhap-(1→4)- $\beta$ -D-GlcAp-(1→ が結合した構造を有することが示唆された。非常に嵩高い構造を有することが推測されたが、小角 X 線散乱法による解析においても支持する結果が得られた。

作用については、糖尿病マウス (*db/db*) への連続投与、糖負荷およびインスリン負荷試験より、インスリン感受性改善による空腹時血糖の低下がみられたほか、*hs-CRP* の有意な低下が確認された。肝臓・腸間膜脂肪の PCR 発現解析では、糖・脂質代謝関連では変化がみられなかったが、腸間膜脂肪における *TNF- $\alpha$*  の有意な発現抑制 ( $p < 0.01$ ) のみ確認された。炎症性サイト

カインである TNF- $\alpha$  はインスリン抵抗性因子であり、本成分のインスリン感受性の改善には抗炎症作用が関与している可能性が強く示唆された。db/db マウスは、腸バリア機能低下（透過性亢進）によって血中の内毒素濃度が上昇し、炎症状態が形成される。このことから、本成分の腸管防御への関与が考えられ、骨髄細胞増殖性を指標にした腸管免疫活性を評価した。その結果、腸管免疫賦活作用を有することが確認された。なお、消化試験および Caco-2 を用いた透過試験を実施したが、構造変化はなく透過性もみられないことから、本成分は摂取後未変化体のまま腸管に到達し、免疫調節による抗炎症作用によりインスリン感受性を改善し、その結果として血糖値が低下することが示唆された。近年、糖尿病を含む代謝異常において、腸管免疫の重要性が着目されるようになってきていることから、WSSP-AGP はあらたな血糖コントロール剤としての可能性が示された。

本研究では、民間伝承的に糖尿病に有用とされる 2 種の植物について、有効成分の単離・同定と作用機序について検証した。それぞれ機序は異にするが、ともにヒトに対する血糖値改善作用が確認され、これまでの経験則に加えあらたな知見によって、その効果が裏付けされた。これら天然資源の食品としての有効利用が予防対策の一助になることを期待する。

## 論文審査結果の要旨

本研究は、民間伝承的に糖尿病予防・改善作用を有するとされる2種類の薬用植物、コタラヒムブツ (*Salacia reticulata* WIGHT) および 白甘藷 (*Ipomoea batatas* L.) に着目し、主に有効成分や作用機序を明らかにするとともに、食品として利用することの有用性について検証することを目的としている。

コタラヒムブツは、インド・スリランカ原産のデチンムル科つる性植物であり、初期の糖尿病に有効とされる。本研究では、コタラヒムブツ熱水抽出物から強力な $\alpha$ -グルコシダーゼ(マルターゼ、スクラーゼ、イソマルターゼ)阻害作用を有する新規化合物であるネオコタラノール ( $C_{12}H_{25}O_9S^+$ ) を見出し、本物質が主要な関与成分であることを明らかにした。さらに、ラットとヒトを対象にした単回投与試験を実施し、ネオコタラノールが食後血糖上昇に対する有意な抑制作用を有することを示した。また、ヒト長期摂取試験を行い、その有用性や安全性についても検証している。なお、コタラヒムブツ抽出物は、機能性表示食品として上市されている。

白甘藷は、中南米原産のヒルガオ科植物であり、サツマイモの一種である。その有効性については、既にインスリン感受性改善を介した血糖降下作用を有することが臨床試験で確認されている。しかし、その有効成分や作用機序の詳細については不明であった。本研究では、有効成分として分子量約 130,000 の糖タンパク質(アラビノガラクトタンパク質)を単離し、その詳細は糖鎖構造について明らかにしている。さらに、糖尿病モデルマウスを用いてその作用機序の詳細について検討し、腸管免疫系を活性化させて炎症性サイトカインでありインスリン抵抗性を惹起させる腫瘍壊死因子- $\alpha$ の発現を抑制することで糖尿病の改善に働いている可能性を示唆している。近年、糖尿病を含む代謝異常において、腸管免疫の重要性が着目されるようになってきており、このような観点から本研究結果は大変興味深いものである。

これらの研究成果は、食品機能学や栄養生化学のみならず天然物化学や糖質科学などの幅広い学問領域の発展に貢献するものであり、最終試験並びに学力試験の結果と併せて博士(保健学)の学位を授与することを適当と認める。