

博士學位論文

Salacia chinensis と

その含有成分ネオコタラノールの

抗糖尿病作用と臨床応用に関する研究

博士學位論文

Salacia chinensis と

その含有成分ネオコタラノールの
抗糖尿病作用と臨床応用に関する研究

2021年11月

小林 正和

目次

序論	1
本論	5
第一章 肥満・2型糖尿病モデルマウスにおける <i>Salacia chinensis</i> エキス、およびネオコタラノールの抗糖尿病作用	5
第一節 <i>Salacia chinensis</i> エキスの抗糖尿病作用の検討	
第二節 ネオコタラノールの抗糖尿病作用の検討	
第二章 <i>Salacia chinensis</i> エキス配合食品の臨床での単回摂取における食後血糖上昇抑制作用	10
第一節 健常男性における単回摂取時の食後血糖上昇抑制作用（用量依存性）の検討	
第二節 健常男女における単回摂取時の食後血糖上昇抑制作用の検討	
第三章 <i>Salacia chinensis</i> エキス配合食品の臨床での継続摂取における安全性と有効性	17
第一節 12週間摂取における安全性の検討	
第二節 過剰量の4週間摂取における安全性の検討	
第三節 軽度糖尿病患者における継続摂取時の HbA1c 低下効果の検討	
結論	30
実験の部	32
引用文献	47
謝辞	

序論

近年、糖尿病患者の世界的な増加が問題視されている。糖尿病患者数は 2019 年で 4 億 6300 万人に達し、糖尿病関連医療費には年間 7600 億 USD (約 83 兆円、総医療費の約 10%) が費やされている。¹⁾日本においても、厚生労働省の「国民健康・栄養調査 (令和元年)」によると、20 歳以上の男女で糖尿病が強く疑われる者 ($\text{HbA1c} \geq 6.5\%$ 、糖尿病に相当)、および糖尿病の可能性が否定できない者 ($\text{HbA1c} \geq 6.0\% < 6.5\%$ 、糖尿病予備群に相当) がそれぞれ 14.6%、および 12.7% と推定されており、年々増加する傾向にある。²⁾日本人における糖尿病の大半を 2 型糖尿病が占めるが、その発症にはインスリン分泌の低下やインスリン抵抗性が関わっており、とくに食後の高血糖がこれらを増悪させると考えられており、実際に食後高血糖を抑制する医薬品を用いて糖尿病の発症を予防できることが報告されている。^{3,4)}また、長期間の血糖コントロールの指標として臨床で用いられており、過去 3 カ月の平均血糖値を反映するとされている HbA1c 値には、空腹時血糖値だけでなく食後血糖値も大きく関与していること、および HbA1c 値が比較的低い層ほど食後血糖値の影響を受けやすいことが知られている。^{5,6)}さらに心血管疾患や高血圧に対して、空腹時血糖値よりはむしろ食後血糖値が危険因子となることも報告されている。^{7,8)}これらのことから、糖尿病の発症を予防するためには食後高血糖のコントロールが非常に重要と考えられる。日本糖尿病学会の基準による糖尿病境界型 (空腹時血糖値 110~125 mg/dL)、⁹⁾ および空腹時血糖値正常高値者 (空腹時血糖値 100~109 mg/dL)¹⁰⁾ においては、糖尿病の前段階であるにもかかわらず、耐糖能異常を呈している者が相当数混在していることが知られている。¹¹⁾そのため、耐糖能異常者を含む糖尿病境界型や空腹時血糖値正常高値者において糖尿病の発症を予防するためには、早期からの食後高血糖への対処が必須であると考えられる。

このような状況の下、食後血糖上昇抑制作用を持ち、日常生活の中で摂取でき

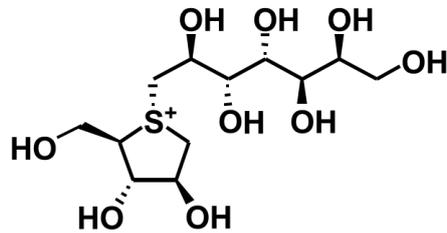
る食品素材としてサラシア属食物に着目した研究が行われてきた。サラシア属植物は、タイ、インドネシアなどの東南アジアや、インド、スリランカなどの南アジア一帯に広く分布しているつる性の多年生木本であり、幹や根の抽出物が伝統的に地域の住民により飲用され、糖尿病の予防や治療に用いられている。¹²⁾

これまでに、サラシア属植物 (*Salacia chinensis*, *S. reticulata*, および *S. oblonga*) の幹部や根部の 80%メタノール抽出物、あるいは水抽出物が、健常ラットにおいてマルトース、スクロース、およびデンプンを用いた糖負荷後の血糖値上昇を抑制することが報告されている。¹²⁻¹⁴⁾ さらに、2 型糖尿病モデルである KKAY マウスにおいて、*S. chinensis* の熱水抽出物を 3 週間投与することにより耐糖能の悪化と HbA1c の上昇が抑制されることが報告されている。¹⁵⁾



Salacia chinensis

また、これらの抽出物に含まれる活性成分についても詳細に検討されており、吉川らが 1997 年に *S. reticulata* の根部抽出エキスから顕著な α -グルコシダーゼ阻害活性を持つ化合物としてサラシノールを見出した^{14,16)} のを皮切りに、これまでにスルホニウム化合物計 8 種が単離・構造決定されている。¹⁷⁻²³⁾ このうち 6 種については医療用の血糖降下薬として用いられるアカルボースやボグリボースと同等の α -グルコシダーゼ阻害活性をもつことが報告されており、特にタイ産の *S. chinensis* においては、その活性の強さと含量の多さから、ネオコタラノールが抗糖尿病作用の主要な有効成分であることが示唆されている。²⁴⁾



Neokotalanol

サラシア属植物の生理活性や有効成分が明らかになるにつれ、わが国においても、サラシア属植物を配合した食品がお茶、顆粒、ドリンクなどのさまざまな形態で販売されるようになり、広く人々に利用されている。これらに主に用いられるサラシア種は、研究が先行して行われた *S. reticulata* や *S. oblonga* であるが、一般的には自生している野生種が利用されているため、その資源性や自然環境の保護は大きな課題である。

そこで我々は、これらのサラシア種と同様に α -グルコシダーゼ阻害活性を有し、南アジアから東南アジアにかけて広く分布していることから資源量が比較的豊富と考えられた *S. chinensis* の活用の可能性を検討することとした。まずは *in vivo* 試験にて *S. chinensis* の熱水抽出エキス (SCE) の抗糖尿病効果と、その効果への活性成分ネオコタラノールの寄与について検討するため、肥満・2型糖尿病モデルの *ob/ob* マウスを用いてこれらの食後血糖上昇や HbA1c に対する低下作用を評価した。(第一章)

in vitro 試験や *in vivo* 試験で生理活性を見出したとしても、実際にヒトが摂取して効果があるかどうかは臨床試験にて確認する必要がある。よって SCE のヒトにおける効果を検証するため、SCE を配合した錠剤形態のサプリメントを糖尿病境界型を中心とする被験者に摂取させ、米飯負荷後の経時的な血糖値とインスリン値を測定することにより、食後血糖上昇抑制効果の用量依存性と最低有効用量を評価した。(第二章)

一方、先に述べたとおり、食後に上昇する血糖値を適切にコントロールするこ

とは、糖尿病だけでなく高血圧、心血管疾患等の生活習慣病を予防するために非常に重要と考えられている。^{7,8)} よって、サラシア属植物の摂取により継続的に食後血糖の上昇を抑制することができれば、**HbA1c** のような長期的な血糖コントロール指標が改善し、糖尿病やそれに伴う合併症などの生活習慣病の発症・進展予防が期待できると考えられる。そこで、まずは健常者において、12 週間の継続摂取、および過剰量の 4 週間摂取における安全性を評価した。続いて軽度の糖尿病患者において、**SCE** を 12 週間継続して摂取した際の **HbA1c** 等の各種血糖指標に対する効果を評価した。(第三章)

本論

第一章 肥満・2型糖尿病モデルマウスにおける *Salacia chinensis* エキス、およびネオコタラノールの抗糖尿病作用

これまでの研究により、SCEには強い α -グルコシダーゼ阻害活性があり、それにより食後血糖上昇やHbA1cの改善作用を持つこと、および主要な活性成分としてネオコタラノールを含有することが示唆されている。本章では、SCEとネオコタラノールの抗糖尿病効果をさらに詳細に検討するため、肥満・2型糖尿病モデルの *ob/ob* マウスを用いてこれらの食後血糖上昇やHbA1cに対する低下作用を評価した。

第一節 *Salacia chinensis* エキスの抗糖尿病作用の検討

SCEの耐糖能に対する効果について、*ob/ob* マウスにおいてSCEとともに糖質源として経腸栄養剤であるEusure Hを投与して評価した。結果、Table 1に示す通り、SCEの単回投与により投与後30分に有意な血糖上昇抑制作用が認められ、またその作用は用量依存的(50、150 mg/kg)であった。 α -グルコシダーゼ阻害剤であるボグリボースにおいても同様に、投与後30分において有意な血糖上昇抑制作用を認め、その血糖値推移はSCEと類似していた。血糖値の曲

Table 1. Effects of SCE, voglibose, and alogliptin on blood glucose levels in Ensure H-loaded *ob/ob* mice

	Dose (mg/kg)	Blood Glucose (mg/dL)					iAUC (mg h/dL)
		0 min	15 min	30 min	60 min	120 min	
Control	—	263.2 ± 66.9	545.5 ± 27.8	524.7 ± 26.3	334.0 ± 36.3	205.7 ± 26.6	242.9 ± 69.2
SCE	50	210.7 ± 47.4	424.0 ± 36.5	354.3 ± 31.1*	289.2 ± 41.2	209.3 ± 29.1	214.5 ± 64.2
	150	243.3 ± 39.0	406.8 ± 44.1	304.7 ± 22.9**	277.5 ± 22.1	191.0 ± 12.3	110.3 ± 34.4**
Voglibose	0.3	211.7 ± 26.1	486.3 ± 30.7	373.2 ± 41.2*	257.5 ± 26.8	195.0 ± 32.1	176.0 ± 32.1*
Alogliptin	1	262.0 ± 59.1	485.7 ± 46.7	392.3 ± 55.2	200.0 ± 37.5**	140.7 ± 17.2	99.9 ± 21.8**

All values are means ± SE. (n = 6)

Significantly different from control, * p < 0.05, ** p < 0.01.

線下面積 (iAUC, incremental area under the curve) においては 150 mg/kg の SCE 投与が最も低値を示した。一方、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害剤であるアログリプチンは、投与後 30 分においては有意な差はなかったものの 60 分において強い血糖上昇抑制作用を示し、SCE やボグリボースとは異なる血糖値推移であった。 α -グルコシダーゼは小腸粘膜に存在するため、その阻害を介した血糖値上昇抑制作用は糖質の消化・吸収と同時に発現する。それに対して DPP-4 阻害剤であるアログリプチンは、腸管から吸収されて血中で DPP-4 を阻害して体内で GLP-1 の分解を抑制することにより血糖値上昇を抑制する²⁵⁾ ことから、その作用の発現に α -グルコシダーゼ阻害剤とはタイムラグが生じたものと考えられた。よって、*ob/ob* マウスにおける SCE の血糖上昇抑制作用は、ボグリボースと同様に α -グルコシダーゼ阻害活性によるものであることが示唆された。

次に、0.2%あるいは0.5%の SCE を 23 日間継続的に混餌投与した際の血糖値と HbA1c に対する効果を *ob/ob* マウスを用いて評価した。結果、Table 2 に

Table 2. Effects of SCE and voglibose on blood glucose and HbA1c levels after 23 days administration in CE-2 diet-fed *ob/ob* mice

	Dose (%)	Blood Glucose (mg/dL)			
		Day 0	Day 7	Day 15	Day 22
Control	—	290.2 ± 31.3	313.5 ± 57.9	263.0 ± 45.7	357.2 ± 51.5
SCE	0.2	316.8 ± 31.0	263.3 ± 56.0	250.3 ± 52.4	208.2 ± 28.3**
	0.5	298.4 ± 43.7	140.9 ± 19.9*	124.8 ± 19.7*	129.3 ± 11.6**
Voglibose	0.001	310.8 ± 29.6	184.6 ± 22.5	122.3 ± 15.8*	110.1 ± 13.6**
Lean	—	126.0 ± 8.3**	132.5 ± 4.6**	131.8 ± 9.9**	117.6 ± 12.2**
	Dose (%)	HbA1c (%)			
		Day 0	Day 7	—	Day 22
Control	—	4.3 ± 0.1	4.7 ± 0.2	—	6.1 ± 0.3
SCE	0.2	4.3 ± 0.1	4.5 ± 0.1	—	5.5 ± 0.2
	0.5	4.4 ± 0.1	4.2 ± 0.1	—	4.7 ± 0.2**
Voglibose	0.001	4.4 ± 0.1	4.5 ± 0.1	—	5.1 ± 0.3*
Lean	—	3.6 ± 0.1**	3.7 ± 0.1**	—	4.1 ± 0.2**

All values are means ± SE. (n = 5 or 6)

Significantly different from control, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

示す通り、0.2%の SCE 投与により血糖値が、また 0.5%の投与により血糖値と HbA1c の両方がコントロール群と比較して有意に低下した。

投与期間中の飲水量は、SCE 投与群にてコントロール群と比較して大きく減少しており、高血糖により引き起こされる多尿とそれに伴う口渴が SCE により改善されていたことが示唆された (Table 3)。また摂餌量において、0.5%SCE およびボグリボース投与による有意な減少が認められ、腸管内でのガスの発生などによる物理的な食欲抑制が示唆された。体重についてはいずれもコントロール群との有意な差を認めなかった。ただし、0.5%SCE およびボグリボース投与により体重は減少傾向にあり、摂餌量の減少が影響した可能性がある。

Table 3. Effects of SCE and voglibose on food intake, water intake and body weight after 23 days administration in CE-2 diet-fed *ob/ob* mice

	Dose (%)	Food Intake (g/day, Average)	Water Intake (g/day, Average)	Body Weight (g)			
				Day 0	Day 7	Day 15	Day 23
Control	—	6.1 ± 0.2	11.5 ± 2.0	41.4 ± 0.5	43.8 ± 0.6	47.2 ± 0.9	49.0 ± 1.2
SCE	0.2	5.6 ± 0.5	7.7 ± 1.2**	41.3 ± 0.5	43.5 ± 0.8	47.2 ± 1.1	48.1 ± 1.1
	0.5	5.2 ± 0.3**	6.2 ± 0.6**	41.7 ± 0.7	42.9 ± 0.6	45.6 ± 0.7	47.3 ± 0.8
Voglibose	0.001	4.9 ± 0.3**	5.6 ± 0.5**	41.8 ± 0.4	43.0 ± 0.6	45.8 ± 0.7	47.1 ± 0.8
Lean	—	4.6 ± 0.4**	7.5 ± 0.7**	23.8 ± 0.4**	24.4 ± 0.4**	25.3 ± 0.4**	25.4 ± 0.4**

All values are means ± SE. (n = 5 or 6)

Significantly different from control, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

以上より、SCE は α -グルコシダーゼ阻害活性により食後血糖の上昇を抑制し、継続投与においては HbA1c の上昇を抑制することが示された。

第二節 ネオコタラノールの抗糖尿病作用の検討

前節において、SCE の継続投与による HbA1c の低下効果を認めたため、次に SCE の主要な有効成分であるネオコタラノールを同様に継続投与した際の HbA1c に対する作用を評価することとした。

精製試料である AIN-93M を用い、SCE (ラット小腸マルターゼに対する IC50=80.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ネオコタラノールを 0.362%含有) あるいはネオコタラノール (ラット小腸マルターゼに対する IC50=0.54 $\mu\text{g}/\text{mL}$) をそれぞれ 0.05%、0.0003%で 20 日間混餌投与した際の HbA1c への効果を *ob/ob* マウスを用いて評価した。0.05%の SCE と 0.0003%のネオコタラノールの α -グルコシダーゼ阻害活性はほぼ同等である。

結果、投与 20 日目において、SCE 投与群、およびネオコタラノール投与群の HbA1c はコントロール群と比較して有意に低かった (Fig. 1)。また、両者の作用の強さはほぼ同等であったこと、および上記した SCE のマルターゼ阻害活性

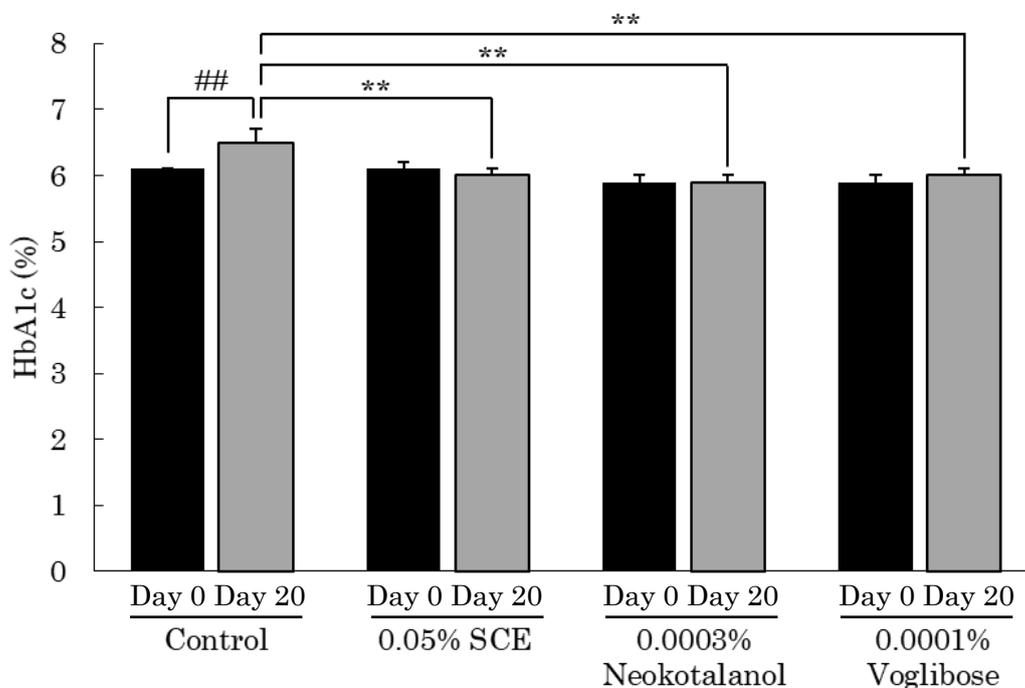


Fig. 1. Effects of SCE, neokotalanol, and voglibose on HbA1c levels after 20 days administration in AIN-93M purified diet-fed *ob/ob* mice. All values are means \pm SE. (n = 6). Significantly different from control at day 0, ## $p < 0.01$ or from control at day 20, ** $p < 0.01$.

およびネオコタラノール含量と、ネオコタラノールのマルターゼ阻害活性により SCE の活性に対するネオコタラノールの寄与を算出したところ約 54% (=80.9/0.54*0.362%) を占めたことから、SCE の主要な活性成分はネオコタラノールであると考えられた。なお、各群の体重に有意な変化はなかった (data not shown)。

また、0.05% SCE 投与群および 0.0001% ボグリボース投与群における HbA1c 低下効果は、前節の実験における 0.5% SCE および 0.001% ボグリボースとそれぞれほぼ同等であり、有効用量が 10 倍異なるが、これはそれぞれの実験に使用した飼料の違いに起因するものと考えられる。すなわち、今回の実験で使用した AIN-93M には糖質源としてデンプンやショ糖といった精製糖質が配合されていたのに対し、前節で用いた飼料は実験動物用の標準粉末飼料であり、糖質源として食品成分である小麦粉やトウモロコシ粉末が配合されていた。小麦粉やトウモロコシ粉末は糖質以外にもたんぱく質や脂質や食物繊維などの様々な成分を含む混合物である。よって、精製糖質を投与した今回の実験のほうが、マウス腸内における夾雑物が少なかったことが推察され、SCE やネオコタラノールがより直接的にその阻害活性を發揮したものと推察された。

以上より、SCE およびネオコタラノールは、 α -グルコシダーゼ阻害活性により糖尿病の予防に有効であることが、肥満糖尿病モデルである *ob/ob* マウスにおいて示された。また、SCE の抗糖尿病作用における主要な有効成分がネオコタラノールであることが示された。

第二章 *Salacia chinensis* エキス配合食品の臨床での単回摂取における食後血糖上昇抑制作用

前章では、糖尿病モデル動物を用いて、SCE およびネオコタラノールの食後血糖上昇抑制作用と HbA1c 低下作用を示した。本章では、ネオコタラノールを含有する SCE を配合した錠剤型の食品を用いて、臨床試験により食後血糖上昇抑制作用を評価した。

第一節 健常男性における単回摂取時の食後血糖上昇抑制作用（用量依存性）の検討

SCE 配合食品の単回摂取における食後血糖上昇抑制作用について、健常成人男性を対象にプラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー試験を実施して用量依存性（ネオコタラノールを 0.332、0.663、1.33 mg/回）を評価した。選抜された被験者は 32 名（年齢 36-65 歳）であり、試験期間中に除外基準に該当した者や被験者都合等により脱落した者はいなかったため、32 名全員を解析対象者とした。負荷後 3 時間後までの血糖値 iAUC について持ち越し効果の検定を行ったところ、時期効果 ($p=0.22$) と順序効果 ($p=0.80$) のいずれも有意ではなく、クロスオーバー法が成立していることを確認した。

各測定時点における血糖値およびインスリン値を Table 4 および Fig. 2 に示した。血糖値において、30 分後ではプラセボで 159 ± 3 mg/dL であったのに対して低用量で 149 ± 3 mg/dL ($p<0.01$)、中用量で 144 ± 3 mg/dL ($p<0.01$)、および高用量で 136 ± 3 mg/dL ($p<0.01$) とその上昇が有意に抑制された。さらに高用量においては、60 分後および 120 分後においてもそれぞれ 170 ± 5 mg/dL \rightarrow 151 ± 4 mg/dL ($p<0.01$)、 150 ± 5 mg/dL \rightarrow 138 ± 5 mg/dL ($p<0.05$) とプラセボに対して有意に抑制されていた。インスリン値においても同様に、プラセボ食に対して、低用量、中用量、および高用量のいずれの用量においても各測定時点で有意な低値が認められた。また、各測定時点における血糖値およびインスリン

値の低下は用量依存的であった。

血糖値 iAUC (Table 5) においては、プラセボに対して低用量で 118 ± 9 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{dL}$ → 104 ± 11 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{dL}$ と有意な低値 ($p < 0.05$) が認められ、中用量 (98 ± 8 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{dL}$) および高用量 (83 ± 8 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{dL}$) においてもそれぞれ有意な低値が認められた ($p < 0.01$, $p < 0.01$)。インスリン値 iAUC では、プラセボ (71 ± 7

Table 4. Changes in the blood glucose and insulin after *Salacia* supplementation and cooked rice loading

		Time after administration (min)				
		0	30	60	120	180
Blood Glucose (mg/dL)	Placebo	108 ± 1	159 ± 3	170 ± 5	150 ± 5	117 ± 3
	Low	108 ± 2	149 ± 3 **	165 ± 5	146 ± 6	113 ± 3
	Medium	107 ± 2	144 ± 3 **	163 ± 5	142 ± 5	113 ± 3
	High	107 ± 1	136 ± 3 **	151 ± 4 **	138 ± 5 *	113 ± 3
		Time after administration (min)				
		0	30	60	120	180
Insulin ($\mu\text{U}/\text{mL}$)	Placebo	7.2 ± 0.9	31.5 ± 3.1	37.7 ± 5.4	35.4 ± 3.3	21.6 ± 2.7
	Low	6.5 ± 0.8	26.3 ± 2.7 *	30.6 ± 3.3	28.4 ± 3.2 *	15.3 ± 2.1 **
	Medium	6.6 ± 0.7	22.8 ± 2.7 **	30.5 ± 3.5	28.3 ± 3.9 *	14.1 ± 1.6 **
	High	6.8 ± 0.7	19.5 ± 2.1 **	27.0 ± 3.1	23.9 ± 3.1 **	15.1 ± 2.1 **

Each data point is presented as the mean \pm SE.

Significant differences are shown: ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ compared with the placebo group

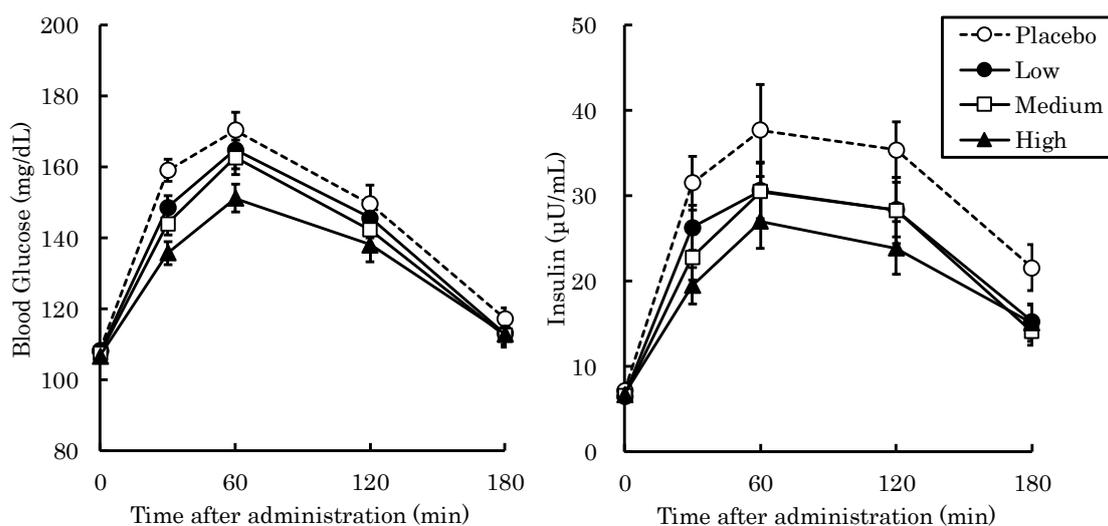


Fig. 2. Changes in the blood glucose and insulin after *Salacia* supplementation and cooked rice loading

Each data point is presented as the mean \pm SE.

μU·h/mL) に対して低用量 (54±6 μU·h/mL)、中用量 (52±7 μU·h/mL)、および高用量 (43±6 μU·h/mL) の全用量において有意な低値が認められた (p<0.05, p<0.01, p<0.01)。また、血糖値およびインスリン値の iAUC の低下はいずれも用量依存的であった。

Table 5. Blood glucose and insulin iAUCs after *Salacia* supplementation and cooked rice loading

	Blood Glucose iAUC (mg h/dL)	Insulin iAUC (μU h/mL)
Placebo	118 ± 9	70.6 ± 7.3
Low	104 ± 11 *	54.3 ± 6.0 **
Medium	98 ± 8 **	51.5 ± 6.6 **
High	83 ± 8 **	42.9 ± 5.6 **

Each data point is presented as the mean ± SE.

Significant differences are shown:

** P<0.01, * P<0.05 compared with the placebo group

以上の結果から、各測定時点における食後血糖値およびインスリン値、ならびにそれぞれの iAUC においてサラシア摂取による強い上昇抑制効果が認められた。またその抑制効果はネオコタラノールの 0.332mg から 1.33 mg の用量の間で用量依存的であったことから、ネオコタラノールの用量を 1.33 mg まで増量することで、より強い食後血糖上昇抑制作用を発揮することが期待できると考えられた。インスリンは、食後血糖の上昇が抑制されたことに伴いその分泌が抑制されたものと考えられ、より少ないインスリン量で血糖値を低く保つことは血糖コントロールに有用であると考えられた。

第二節 健常男女における単回摂取時の食後血糖上昇抑制作用の検討

SCE 配合食品単回摂取における食後血糖上昇抑制作用について、第一節の検討で用量依存性を認めたことから、さらに低用量の SCE（ネオコタラノールを 0.221 mg/回）による効果を健常成人男女を用いてプラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー試験にて評価した。被験者数は 32 名であり、平均年齢 51.1 ± 9.2 歳、男性 21 名、女性 11 名であった。

糖負荷後の血糖値とインスリンの推移を Fig. 3 に示した。血糖値については、試験食摂取時およびプラセボ食摂取時の双方において、糖負荷 1 時間後に最大値となりその後経時的に低下した。また SCE 摂取時（166.2 ± 19.1 mg/dL）において、糖負荷 30 分後にプラセボ食摂取時（173.5 ± 16.0 mg/dL）と比較して有意な低下が認められた（ $p < 0.05$ ）。インスリン値については、糖負荷 30 分後と 2 時間後にそれぞれ SCE 摂取時（32.2 ± 16.4、34.5 ± 18.7 μ U/mL）でプラセボ食摂取時（36.8 ± 18.9、43.0 ± 24.4 μ U/mL）と比較して有意に低値を示した（ $p < 0.05$ 、 $p < 0.05$ ）。

血糖値およびインスリンの摂取前から摂取 3 時間後までの iAUC を Table 6 に示した。SCE 摂取時の血糖値 iAUC（113.5 ± 51.5 mg · hr/dL）はプラセボ食

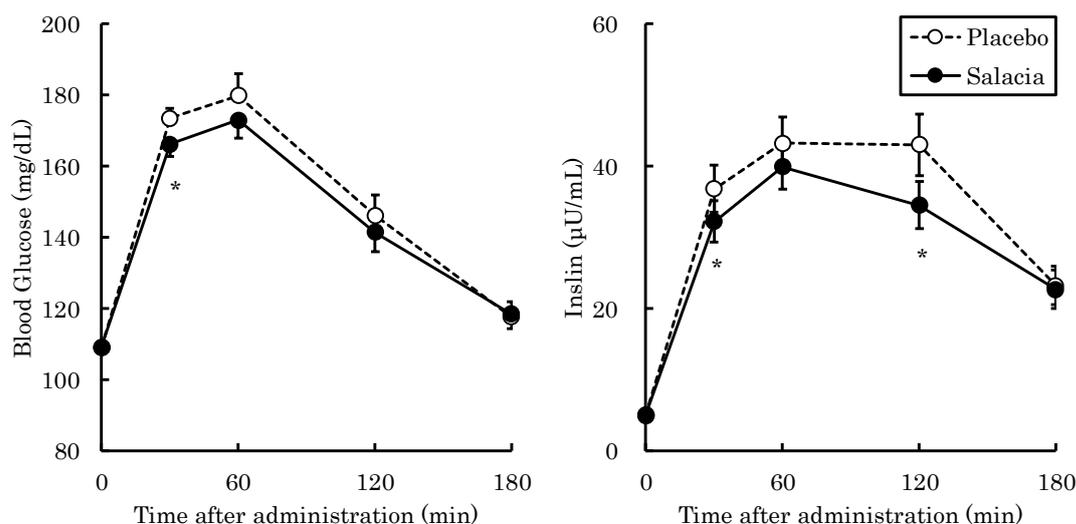


Fig. 3. Changes in the blood glucose and insulin after *Salacia* supplementation and cooked rice loading. Each data point is presented as the mean ± SE.

Significant differences are shown: * $P < 0.05$ compared with the placebo group

摂取時 ($126.9 \pm 63.8 \text{ mg} \cdot \text{hr/dL}$) に対して有意に低く ($p < 0.05$)、またインスリンについても同様に SCE 摂取時 ($124.6 \pm 54.8 \mu \text{U} \cdot \text{hr/mL}$) でプラセボ食摂取時 ($144.5 \pm 63.3 \mu \text{U} \cdot \text{hr/mL}$) に対して有意な低下が認められた ($p < 0.05$)

Table 6. Blood glucose and insulin iAUCs
after *Salacia* supplementation and cooked rice loading

	Blood Glucose iAUC (mg h/dL)	Insulin iAUC ($\mu\text{U h/mL}$)
Placebo	127 ± 11	144 ± 11
Salacia	114 ± 9 *	125 ± 10 *

Each data point is presented as the mean \pm SE.

Significant differences are shown:

* $P < 0.05$ compared with the placebo group

さらに、プラセボ食摂取時において糖負荷 1 時間後に血糖値が最大となったため、日本糖尿病学会による境界型の補助的な診断基準値⁸⁾である 1 時間値 180 mg/dL を基準に、A 群：1 時間値が 180 mg/dL 以上の群 (14 名) と B 群：1 時間値が 180 mg/dL 未満の群 (18 名) の 2 群に分けて血糖値およびインスリンの推移を比較した (Fig. 4)。A 群では、SCE 摂取時において糖負荷 30 分後と 1 時間後 (173.6 ± 17.9 、 $193.6 \pm 20.4 \text{ mg/dL}$) でプラセボ食摂取時 (183.9 ± 15.2 、 $212.4 \pm 18.2 \text{ mg/dL}$) と比較して有意に ($p < 0.05$ 、 $p < 0.01$) 血糖値の上昇が抑制され、被験者全体の場合と比較してその抑制効果はより顕著であった。それに対して B 群では、SCE 摂取時とプラセボ食摂取時で血糖値推移に差がなく、SCE の効果が認められなかった。また両群のプラセボ食摂取時の推移を比較すると、A 群では糖負荷後 60 分後に最大となったのに対して、B 群では 30 分後に最大となり、その後経時的に減少した。

インスリンについては、A 群で SCE 摂取時の糖負荷 1 時間後 ($32.2 \pm 15.3 \mu \text{U/mL}$) でプラセボ食摂取時 ($41.4 \pm 23.2 \mu \text{U/mL}$) より有意 ($p < 0.01$) な低値

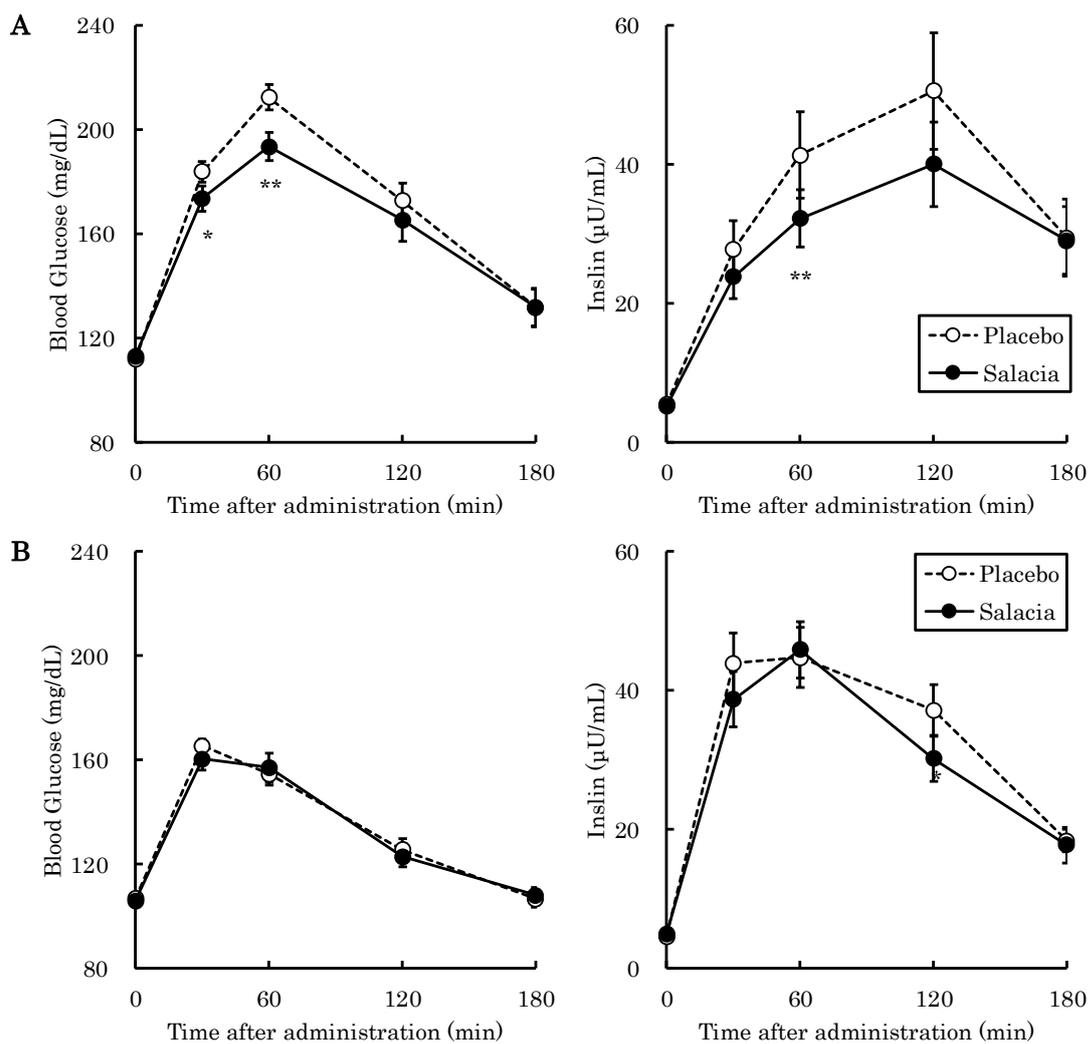


Fig. 4. Subgroup analysis for postprandial blood glucose level at 60 min A: ≥ 180 mg/dL or B: < 180 mg/dL
 Each data point is presented as the mean \pm SE.
 Significant differences are shown: ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ compared with the placebo group

を示したのに対して、B群では両群に差がなかった。また両群の推移を比較すると、A群では糖負荷後徐々に上昇して2時間後に最大となったのに対して、B群では30分後に急な上昇が認められ1時間後で最大となり、その後経時的に減少した。

食後の血糖コントロールが不良であると考えられるA群には耐糖能異常者が多く含まれる可能性が考えられたが、両群でインスリン値の推移を比較すると、A群においては大きく血糖値が上昇しているにもかかわらずゆるやかなインスリン分泌しか認められず、やはり1時間値が180 mg/dL以上のA群の被験者は

その多くが耐糖能異常者であったことが示唆された。よって、A 群で食後血糖上昇抑制効果が顕著に認められたことは、SCE 摂取の高い有用性を示すものと考えられた。それに対して B 群ではその多くがインスリン分泌の正常な耐糖能正常者であったことが示唆された。また、この群では SCE 配合食品の食後血糖上昇抑制効果を認めなかったことから、正常にコントロールされている血糖値を必要以上に下げることはないことが確認され、SCE 配合食品は低血糖を引き起こす危険性が低く安全性が高いと考えられた。

以上のことから、SCE 配合食品は、糖尿病境界型および空腹時血糖値正常高値者が食事の際に摂取することで、食後の血糖値やインスリンの上昇を抑制することができる有用な食品であると考えられ、その有効用量はネオコタラノールとして 0.221 mg/回であった。

第三章 *Salacia chinensis* エキス配合食品の臨床での継続摂取における安全性と有効性

前章において、臨床における SCE の単回摂取による食後血糖上昇抑制作用が明らかとなった。本章では、SCE を継続摂取した際の安全性と有効性について臨床試験により評価した。

第一節 12 週間摂取における安全性の検討

本節では、前章で有効性が確認された有効用量の SCE を 12 週間継続摂取した際の安全性を検討した。すなわち、ネオコタラノールを 0.221 mg/粒以上を含有するよう調製した SCE 配合食品を用い、糖尿病の境界型に属する者を中心とする成人男女を対象として、1 日 3 回毎食前に 1 粒を、12 週間摂取させるプラセボ対照二重盲検試験を実施した。また 12 週間の摂取終了から 4 週間後に後観察を設定した。

エントリーした被験者 42 名（男性：21 名、女性：21 名、平均年齢：49.3 ± 9.1 歳、平均身長：163.0 ± 7.3 cm）の全員が試験を完了した。理学的検査（体重、体脂肪率、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍）においては、いずれの項目においても群間に有意な差はなかった。摂取開始日との比較では、SCE 群の体脂肪率において摂取 4、12 週後および摂取終了 4 週後において有意な低値が、また拡張期血圧において摂取 8 週後で有意な高値がそれぞれ認められたものの、これらの変動はいずれも軽微であり生理的変動の範囲内であった。

血液学的検査および血液生化学的検査の結果を Table 7 および 8 に示した。各検査日におけるプラセボ群との群間比較では、SCE 群の無機リン、マグネシウムにおいて摂取 8、12 週後に有意な高値が、総鉄結合能において摂取 4、8 週後に有意な低値が、LDH において摂取終了 4 週後に有意な高値がそれぞれ認められた。それらの多くは摂取前からある程度の群間差があった項目であり、またそうでないものでも標準値範囲内の軽微な変動であった。

Table 7. Changes in hematological parameters

	Standard value	Group	0 w	4 w	8 w	12 w	Follow-up observation
White blood cell counts (μL)	3500-9700	Placebo	5653 \pm 1493	5420 \pm 1321	5426 \pm 1738	5682 \pm 1636	5585 \pm 1526
		SCE	5184 \pm 1428	5241 \pm 1221	5311 \pm 1298	5144 \pm 1541	5185 \pm 1156
Red blood cell counts ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	M:438-577 F:376-516	Placebo	463 \pm 36	463 \pm 41	466 \pm 37	470 \pm 40	466 \pm 38
		SCE	467 \pm 29	465 \pm 27	469 \pm 33	472 \pm 31	469 \pm 32
Haemoglobin (g/dL)	M:13.6-18.3 F:11.2-15.2	Placebo	14.2 \pm 1.5	14.3 \pm 1.6	14.3 \pm 1.6	14.4 \pm 1.7	14.2 \pm 1.6
		SCE	14.4 \pm 0.9	14.3 \pm 0.8	14.4 \pm 0.9	14.4 \pm 0.9	14.4 \pm 1.0
Hematocrit (%)	M:40.4-51.9 F:34.3-45.2	Placebo	43.3 \pm 3.9	43.1 \pm 4.2	43.9 \pm 4.0*	44.2 \pm 4.2*	43.3 \pm 3.8
		SCE	43.8 \pm 3.0	43.0 \pm 2.6	44.0 \pm 3.1	44.3 \pm 3.0	43.5 \pm 3.0
MCV (fL)	M:83-101 F:80-101	Placebo	93.6 \pm 5.4	93.1 \pm 5.3	94.3 \pm 6.2	94.2 \pm 5.8	93.2 \pm 6.8
		SCE	93.8 \pm 3.6	92.6 \pm 3.6*	93.8 \pm 4.2	94.0 \pm 3.9	92.9 \pm 4.3
MCH (pg)	M:28.2-34.7 F:26.4-34.3	Placebo	30.6 \pm 2.2	30.8 \pm 2.4	30.7 \pm 2.5	30.6 \pm 2.6	30.6 \pm 2.7
		SCE	30.7 \pm 1.1	30.8 \pm 1.3	30.8 \pm 1.2	30.6 \pm 1.3	30.7 \pm 1.5
MCHC (%)	M:31.8-36.4 F:31.3-36.1	Placebo	32.7 \pm 0.8	33.1 \pm 1.2*	32.5 \pm 1.1	32.5 \pm 1.3	32.8 \pm 1.1
		SCE	32.8 \pm 0.7	33.2 \pm 0.8**	32.8 \pm 0.8	32.5 \pm 0.6	33.0 \pm 0.8
Platelet counts ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	14.0-37.9	Placebo	26.4 \pm 3.9	26.0 \pm 3.3	26.5 \pm 4.5	25.8 \pm 4.3	25.6 \pm 4.0
		SCE	25.1 \pm 3.5	25.1 \pm 3.5	24.2 \pm 4.8	25.1 \pm 4.5	25.1 \pm 4.2

Each data point is presented as the mean \pm SD.

Significant differences are shown: ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ compared with baseline

Table 8. Changes in blood biochemical parameters

	Standard value	Group	0 w	4 w	8 w	12 w	Follow-up observation
Total cholesterol (mg/dL)	150-219	Placebo	201 ± 28	205 ± 33	207 ± 33	200 ± 29	207 ± 31
		SCE	207 ± 33	207 ± 31	211 ± 28	207 ± 31	212 ± 32
Triglyceride (mg/dL)	50-149	Placebo	97.9 ± 44.0	109.0 ± 128.0	87.3 ± 45.9	96.8 ± 53.7	90.4 ± 59.9
		SCE	105.0 ± 48.0	88.5 ± 44.4*	86.7 ± 40.0**	96.4 ± 44.8	93.6 ± 56.8
LDL cholesterol (mg/dL)	70-139	Placebo	111 ± 28	111 ± 30	117 ± 30	109 ± 27	115 ± 28
		SCE	125 ± 32	127 ± 25	129 ± 24	126 ± 27	126 ± 30
HDL cholesterol (mg/dL)	M:40-80 F:40-90	Placebo	70.9 ± 15.3	72.8 ± 17.0	71.7 ± 14.0	70.5 ± 17.4	69.9 ± 15.3
		SCE	63.2 ± 15.6	62.4 ± 16.7	63.5 ± 19.1	62.6 ± 18.0	64.3 ± 16.4
Urea nitrogen (mg/dL)	8.0-20.0	Placebo	11.9 ± 2.5	12.2 ± 2.1	13.3 ± 2.3*	12.6 ± 3.0	13.4 ± 2.5**
		SCE	12.9 ± 3.0	13.0 ± 3.3	12.6 ± 2.4	12.4 ± 2.7	14.0 ± 3.7*
Creatinine (mg/dL)	M:0.65-1.09 F:0.46-0.82	Placebo	0.67 ± 0.13	0.66 ± 0.13	0.67 ± 0.14	0.68 ± 0.14	0.65 ± 0.13*
		SCE	0.75 ± 0.17	0.75 ± 0.18	0.76 ± 0.17	0.75 ± 0.18	0.73 ± 0.16*
Uric acid (mg/dL)	M:3.6-7.0 F:2.7-7.0	Placebo	5.06 ± 0.84	5.02 ± 0.97	5.16 ± 0.96	4.95 ± 1.00	5.09 ± 1.01
		SCE	5.63 ± 1.48	5.69 ± 1.20	5.77 ± 1.34	5.51 ± 1.19	5.64 ± 1.39
AST (U/L)	10-40	Placebo	22.6 ± 11.3	23.5 ± 7.6	21.9 ± 7.5	20.9 ± 6.2	21.4 ± 10.4
		SCE	21.4 ± 7.5	22.3 ± 6.3	21.9 ± 4.7	20.9 ± 6.3	20.7 ± 5.7
ALT (U/L)	5-45	Placebo	23.5 ± 17.7	24.4 ± 20.8	22.2 ± 13.2	21.8 ± 14.1	21.6 ± 13.7
		SCE	21.6 ± 17.1	21.8 ± 9.6	22.6 ± 10.2	20.6 ± 9.3	20.4 ± 10.4
γ-GTP (U/L)	M: ≤ 79 F: ≤ 48	Placebo	38.5 ± 28.3	40.0 ± 30.8	42.2 ± 33.2	41.4 ± 34.8	39.0 ± 32.3
		SCE	31.8 ± 18.4	30.4 ± 17.7	32.0 ± 24.6	30.8 ± 18.2	37.3 ± 33.6
Total Protein (g/dL)	6.5-8.2	Placebo	7.41 ± 0.27	7.38 ± 0.30	7.23 ± 0.24**	7.23 ± 0.17*	7.25 ± 0.36*
		SCE	7.37 ± 0.42	7.33 ± 0.35	7.17 ± 0.44**	7.27 ± 0.40	7.30 ± 0.43
Albumin (g/dL)	3.7-5.5	Placebo	4.50 ± 0.21	4.53 ± 0.23	4.44 ± 0.20	4.40 ± 0.20*	4.47 ± 0.26
		SCE	4.47 ± 0.21	4.49 ± 0.17	4.38 ± 0.24*	4.37 ± 0.20*	4.42 ± 0.25
A/G ratio	1.30-2.00	Placebo	1.56 ± 0.18	1.60 ± 0.17	1.60 ± 0.15*	1.57 ± 0.18	1.62 ± 0.18**
		SCE	1.56 ± 0.20	1.60 ± 0.20	1.60 ± 0.23	1.53 ± 0.18	1.56 ± 0.21
LDH (U/L)	120-245	Placebo	163 ± 24	168 ± 27*	166 ± 25	162 ± 23	161 ± 26
		SCE	178 ± 26	178 ± 27	176 ± 25	178 ± 30	179 ± 27
ALP (U/L)	104-338	Placebo	197 ± 62	203 ± 76	203 ± 66	194 ± 55	196 ± 64
		SCE	205 ± 65	205 ± 66	204 ± 66	205 ± 64	206 ± 59
Na (mEq/L)	135-145	Placebo	141 ± 1	141 ± 2*	140 ± 2	141 ± 2	141 ± 2
		SCE	141 ± 1	141 ± 2	141 ± 2	141 ± 2	141 ± 2
K (mEq/L)	3.5-5.0	Placebo	4.01 ± 0.22	4.12 ± 0.21*	4.10 ± 0.23	4.08 ± 0.33	4.16 ± 0.27**
		SCE	4.01 ± 0.29	4.14 ± 0.22*	4.10 ± 0.30	4.12 ± 0.27*	4.12 ± 0.27*
Cl (mEq/L)	98-108	Placebo	103 ± 1	103 ± 2*	103 ± 2*	103 ± 2	104 ± 2**
		SCE	103 ± 2	104 ± 2	104 ± 2	104 ± 2	104 ± 2
Ca (mg/dL)	8.2-10.0	Placebo	9.21 ± 0.19	9.23 ± 0.27	9.14 ± 0.23	9.06 ± 0.27*	9.11 ± 0.26
		SCE	9.17 ± 0.29	9.12 ± 0.28	9.01 ± 0.30*	9.02 ± 0.36*	9.03 ± 0.32*
P (mg/dL)	2.5-4.5	Placebo	3.32 ± 0.41	3.42 ± 0.43	3.37 ± 0.27	3.27 ± 0.35	3.43 ± 0.44
		SCE	3.42 ± 0.33	3.58 ± 0.32*	3.59 ± 0.37*	3.53 ± 0.44	3.51 ± 0.38
Mg (mg/dL)	1.7-2.6	Placebo	2.17 ± 0.15	2.20 ± 0.14	2.19 ± 0.14	2.21 ± 0.15	2.22 ± 0.15*
		SCE	2.25 ± 0.12	2.28 ± 0.13	2.30 ± 0.14	2.30 ± 0.13	2.30 ± 0.12
Fe (µg/dL)	M:60-210 F:50-170	Placebo	126 ± 35	122 ± 51	120 ± 49	125 ± 55	107 ± 47*
		SCE	136 ± 32	116 ± 38*	115 ± 55	126 ± 39	118 ± 44
Ferritin (ng/mL)	M:21-282 F:5-157	Placebo	93.7 ± 66.5	89.0 ± 73.0	85.4 ± 73.3	86.8 ± 66.8	76.1 ± 65.3**
		SCE	111.0 ± 85.0	111.0 ± 91.0	116.0 ± 87.0	106.0 ± 83.0	95.0 ± 76.1*
TIBC (µg/dL)	M:250-410 F:250-460	Placebo	349 ± 52	353 ± 50	345 ± 45	349 ± 56	350 ± 55
		SCE	331 ± 34	325 ± 36	318 ± 35**	325 ± 40	332 ± 44
UIBC (µg/dL)	M:120-330 F:110-425	Placebo	223 ± 70	230 ± 85	225 ± 79	224 ± 88	244 ± 89*
		SCE	195 ± 47	209 ± 44	204 ± 57	198 ± 55	214 ± 63*

Each data point is presented as the mean ± SD.

Significant differences are shown: # $P < 0.05$ compared with placebo, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ compared with baseline

摂取開始日との比較で有意な高値が認められた項目は、プラセボ群の摂取開始 4 週前の MCV、ALP、摂取 4 週後の MCHC、ナトリウム、カリウム、クロール、A/G 比、LDH、摂取 8 週後のヘマトクリット、クロール、尿素窒素、A/G 比、摂取 12 週後のヘマトクリット、摂取終了 4 週後のカリウム、クロール、マグネシウム、不飽和鉄結合能、尿素窒素、A/G 比、SCE 群の摂取開始 4 週前のカリウム、摂取 4 週後の MCHC、カリウム、無機リン、摂取 8 週後の無機リン、摂取 12 週後のカリウム、摂取終了 4 週後のカリウム、不飽和鉄結合能、尿素窒素であり、有意な低値が認められた項目は、プラセボ群の摂取開始 4 週前の MCHC、血小板数、ナトリウム、鉄、総鉄結合能、トリグリセライド、総蛋白、摂取 8 週後の総蛋白、摂取 12 週後のカルシウム、総蛋白、アルブミン、摂取終了 4 週後の鉄、フェリチン、クレアチニン、総蛋白、SCE 群の摂取開始 4 週前の MCHC、ナトリウム、鉄、総鉄結合能、総蛋白、摂取 4 週後の MCV、鉄、トリグリセライド、摂取 8 週後のカルシウム、総鉄結合能、トリグリセライド、総蛋白、アルブミン、摂取 12 週後のカルシウム、アルブミン、摂取終了 4 週後のカルシウム、フェリチン、クレアチニンであった。これらの変動についてそれぞれ検討したところ、いずれも標準値範囲内の軽微なものであり、被験者個別の検討でも大きな変動を認めなかったことから、試験責任医師により臨床上問題のないものと判断された。

血糖およびその関連検査項目の推移を表 Table 9 に示した。各検査日におけるプラセボ群との群間比較では、SCE 群の 1,5-AG において摂取 4、8、12 週後に有意な高値が認められた。摂取開始日との比較では、SCE 群の 1,5-AG において摂取 4、8、12 週後、摂取終了 4 週後に有意な高値が認められ、摂取 12 週後に最大値となった。また、SCE 群およびプラセボ群の双方においてグリコアルブミンの有意な低下が認められ、HbA1c においては両群で有意な変動が認められたもののほぼ同様の推移であった。

Table 9. Changes in blood glucose related parameters

	Standard value	Group	0 w	4 w	8 w	12 w	Follow-up observation
Blood glucose (mg/dL)	70-109	Placebo	105 ± 8	105 ± 8	104 ± 7	106 ± 9	104 ± 8
		SCE	104 ± 9	102 ± 10	102 ± 8	104 ± 9	104 ± 8
HbA1c(%)	4.3-5.8	Placebo	5.13 ± 0.31	5.03 ± 0.28**	5.12 ± 0.27	5.10 ± 0.25	5.18 ± 0.26
		SCE	5.13 ± 0.30	5.07 ± 0.28**	5.17 ± 0.26	5.15 ± 0.27	5.21 ± 0.31**
Glycoalbumin (%)	11.6-16.4	Placebo	14.0 ± 1.2	13.9 ± 1.2*	13.8 ± 1.2*	13.8 ± 1.2*	13.9 ± 1.3*
		SCE	14.6 ± 1.3	14.3 ± 1.2**	14.3 ± 1.3**	14.2 ± 1.2**	14.4 ± 1.2**
Insulin (μU/mL)	2.2-12.4	Placebo	5.90 ± 3.53	6.26 ± 3.98	7.03 ± 4.85	5.60 ± 2.87	6.82 ± 4.89
		SCE	5.91 ± 2.33	5.45 ± 2.06	5.93 ± 2.90	5.12 ± 2.25	6.65 ± 2.71
C-peptide (ng/mL)	0.8-2.5	Placebo	1.8 ± 0.6	1.8 ± 0.6	1.9 ± 0.7	1.9 ± 0.6	1.8 ± 0.6
		SCE	1.8 ± 0.5	1.7 ± 0.5	1.8 ± 0.6	1.8 ± 0.5	1.8 ± 0.5
1,5-AG (μg/mL)	14.0-46.0	Placebo	20.4 ± 6.8	20.2 ± 6.6	20.0 ± 6.6	20.4 ± 6.6	20.3 ± 6.9
		SCE	22.7 ± 7.2	25.9 ± 6.8**]###	27.1 ± 7**]###	27.1 ± 7.3**]###	24.1 ± 7.4*

Each data point is presented as the mean ± SD.

Significant differences are shown: ### $P < 0.01$ compared with placebo, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ compared with baseline

尿検査では、いずれの項目においても異常な変動を認めなかった。

自覚症状では、両群において倦怠感、頭痛、下痢、軟便、便秘、腹部膨満感、腹痛等が散見されたが、医師の診察・問診の結果、被験者本人の体質や生活習慣に起因すると考えられたほか、被験食品摂取期間中であっても発生後速やかに消失したこと等から、被験食品摂取と因果関係のある有害事象の発生はないと判断された。

SCE を長期摂取した際の安全性を検討するため、SCE 配合食品あるいはプラセボ食の摂取目安量を 12 週間摂取させるプラセボ対照二重盲検試験を実施した。その結果、全ての検査項目において SCE 配合食品摂取と因果関係のある有害事象は認められなかったことから、SCE 配合食品は長期摂取に際して安全性の高い食品であると考えられた。また、摂取期間中の全検査日においてプラセボ群に対する SCE 群の 1,5-AG は有意に高値であり、摂取 12 週後に最大値となった。1,5-AG は食後血糖と負の相関を示すことが知られている²⁸⁾ ことから、日々の SCE の摂取により継続的に食後高血糖が抑制され、摂取期間を通じてその作用が減弱しなかったことを示唆するものと考えられた。

第二節 過剰量の 4 週間摂取における安全性の検討

前節で安全性が確認された SCE 配合食品について、本節ではその過剰量（5 倍量）を 4 週間摂取させた際の安全性を検討した。すなわち、ネオコタラノールを 0.221 mg/粒以上を含有するよう調製した SCE 配合食品を用い、糖尿病の境界型に属する者を中心とする成人男女を対象として、1 日 3 回毎食前に 5 粒を、4 週間摂取させるプラセボ対照二重盲検試験を実施した。また 4 週間の摂取終了から 4 週間後に後観察を設定した。

エントリーした被験者 41 名（男性：28 名、女性：13 名、平均年齢：48.7±9.4 歳、平均身長：167.3±10.1 cm）の全員が試験を完了した。理学的検査（体重、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍）では、いずれの項目においても摂取前および摂取後で群間に有意な差はなかった。プラセボ群の収縮期血圧において摂取 2 週間後および摂取終了 4 週後に摂取開始日と比較して有意な低値が認められたが、いずれも軽微で生理的変動の範囲内であった。

血液学的検査および血液生化学的検査の結果を Table 10 および 11 に示した。各検査日におけるプラセボ群との群間比較では、トリグリセライドにおいて摂取開始日、摂取 2 週間後、摂取 4 週間後に、LDL コレステロールにおいて摂取 4 週間後に、C-ペプチドにおいて摂取開始日に、インスリンにおいて摂取開始日および摂取 2 週間後に、それぞれ有意な低値が認められた。しかしながら、これらはいずれも摂取前から低値傾向が認められた項目であり、また両群とも標準値範囲内の軽微な変動であったため、臨床上問題となる差異ではないと考えられた。

摂取開始日との比較で有意な高値が認められた項目は、プラセボ群においては摂取 2 週間後の総鉄結合能およびアルブミン、摂取 4 週間後の赤血球数、総鉄結合能、総コレステロール、LDL コレステロール、アルブミンおよび 1,5-AG、摂取終了 4 週間後の総鉄結合能、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、総蛋白、アルブミン、HbA1c およびグリコアルブミン、ならびに SCE 群の摂取 2 週間後の白血球数およびアルブミン、摂取 4 週間後のヘマト

クリット、総鉄結合能、HDL コレステロール、総蛋白、アルブミン、HbA1c および 1,5-AG、摂取終了 4 週後のマグネシウム、総鉄結合能、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、総蛋白、アルブミン、HbA1c、グリコアルブミンおよび 1,5-AG であった。また、有意な低値が認められた項目は、プラセボ群の摂取 2 週後の MCV、カリウム、カルシウム、クレアチニン、HbA1c および C-ペプチド、摂取 4 週後のカリウムおよびグリコアルブミン、摂取終了 4 週後の MCV、カリウム、血糖および C-ペプチド、ならびに SCE 群の摂取 2 週後の MCV、MCH、ナトリウム、カリウム、カルシウム、ALP および血糖、摂取 4 週後の MCH、MCHC、ナトリウム、カリウムおよびグリコアルブミン、摂取終了 4 週後のカリウムであった。しかしながら、これらの変動はいずれも標準値範囲内の軽微なものであり、被験者個別の検討でも異常変動を認めなかったため、試験統括医師により問題ないものと判断された。以上のことから、血液検査結果において被験食品摂取による臨床上問題となる変動は認められないと判断された。

Table 10. Changes in hematological parameters

	Standard value	Group	0 w	2 w	4 w	Follow-up observation
White blood cell counts (/ μ L)	3500-9700	Placebo	5106 \pm 1250	5216 \pm 1284	5459 \pm 1263	5271 \pm 1204
		SCE	5016 \pm 1138	5483 \pm 1089**	5347 \pm 851	5101 \pm 757
Red blood cell counts ($\times 10^4$ / μ L)	M:438-577 F:376-516	Placebo	473 \pm 44	479 \pm 45	481 \pm 40*	480 \pm 46
		SCE	470 \pm 44	475 \pm 44	474 \pm 40	474 \pm 44
Haemoglobin (g/dL)	M:13.6-18.3 F:11.2-15.2	Placebo	14.4 \pm 2.0	14.6 \pm 2.0	14.6 \pm 2.0	14.5 \pm 2.1
		SCE	14.1 \pm 1.3	14.2 \pm 1.3	14.1 \pm 1.3	14.2 \pm 1.4
Hematocrit (%)	M:40.4-51.9 F:34.3-45.2	Placebo	44.0 \pm 4.7	44.2 \pm 4.8	44.7 \pm 4.7	43.9 \pm 5.0
		SCE	43.3 \pm 3.6	43.3 \pm 3.5	43.9 \pm 3.3*	43.6 \pm 3.8
MCV (fL)	M:83-101 F:80-101	Placebo	93.0 \pm 5.9	92.1 \pm 5.7*	92.9 \pm 6.2	91.6 \pm 6.6**
		SCE	92.3 \pm 5.0	91.5 \pm 4.8*	92.7 \pm 5.2	92.0 \pm 4.6
MCH (pg)	M:28.2-34.7 F:26.4-34.3	Placebo	30.5 \pm 2.8	30.3 \pm 2.8	30.2 \pm 2.9	30.3 \pm 3.1
		SCE	30.1 \pm 2.0	29.9 \pm 1.9*	29.8 \pm 1.9**	30.0 \pm 1.9
MCHC (%)	M:31.8-36.4 F:31.3-36.1	Placebo	32.7 \pm 1.6	32.9 \pm 1.5	32.5 \pm 1.4	33.0 \pm 1.5
		SCE	32.6 \pm 1.0	32.7 \pm 0.9	32.2 \pm 0.9**	32.6 \pm 0.9
Platelet counts ($\times 10^4$ / μ L)	14.0-37.9	Placebo	26.2 \pm 6.5	26.9 \pm 6.1	25.1 \pm 5.1	26.0 \pm 6.9
		SCE	24.1 \pm 3.8	24.4 \pm 4.8	23.4 \pm 4.3	23.8 \pm 4.6

Each data point is presented as the mean \pm SD.

Significant differences are shown: ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ compared with baseline

Table 11. Changes in blood biochemical parameters

	Standard value	Group	0 w	2 w	4 w	Follow-up observation
Total cholesterol (mg/dL)	150-219	Placebo	201 \pm 27	212 \pm 28	215 \pm 29*	220 \pm 33**
		SCE	191 \pm 29	197 \pm 32	198 \pm 29	208 \pm 29**
Triglyceride (mg/dL)	50-149	Placebo	121.0 \pm 72.4	125.6 \pm 83.4	121.0 \pm 66.6	127.1 \pm 91.9
		SCE	74.7 \pm 38.4	77.2 \pm 40.1	82.6 \pm 52.6	78.1 \pm 61.8
LDL cholesterol (mg/dL)	70-139	Placebo	125 \pm 29	131 \pm 27	136 \pm 26*	139 \pm 33**
		SCE	112 \pm 27	115 \pm 30	115 \pm 28	123 \pm 32*
HDL cholesterol (mg/dL)	M:40-80 F:40-90	Placebo	58.2 \pm 14.7	59.6 \pm 17.3	60.6 \pm 18.5	61.5 \pm 17.6*
		SCE	62.9 \pm 17.0	63.7 \pm 17.7	67.2 \pm 19.6**	68.9 \pm 17.8**
Urea nitrogen (mg/dL)	8.0-20.0	Placebo	13.8 \pm 2.9	13.1 \pm 4.2	14.8 \pm 5.8	13.3 \pm 3.0
		SCE	13.2 \pm 3.5	12.1 \pm 3.0	11.9 \pm 3.0	13.5 \pm 3.3
Creatinine (mg/dL)	M:0.65-1.09 F:0.46-0.82	Placebo	0.73 \pm 0.14	0.71 \pm 0.13*	0.75 \pm 0.14	0.74 \pm 0.15
		SCE	0.71 \pm 0.13	0.70 \pm 0.13	0.70 \pm 0.10	0.71 \pm 0.12
Uric acid (mg/dL)	M:3.6-7.0 F:2.7-7.0	Placebo	5.55 \pm 1.41	5.50 \pm 1.37	5.66 \pm 1.43	5.60 \pm 1.38
		SCE	5.25 \pm 1.16	5.31 \pm 1.00	5.21 \pm 0.92	5.35 \pm 1.03
AST (U/L)	10-40	Placebo	23.2 \pm 7.9	22.8 \pm 11.9	23.0 \pm 8.6	22.2 \pm 8.1
		SCE	23.2 \pm 8.0	20.1 \pm 6.2	20.5 \pm 6.2	21.0 \pm 4.9
ALT (U/L)	5-45	Placebo	26.5 \pm 20.7	27.0 \pm 26.8	27.9 \pm 24.0	27.9 \pm 22.4
		SCE	20.0 \pm 8.7	18.2 \pm 6.2	18.8 \pm 5.7	18.5 \pm 5.5
γ -GTP (U/L)	M: \leq 79 F: \leq 48	Placebo	39.0 \pm 34.9	38.6 \pm 39.1	38.8 \pm 39.6	39.4 \pm 37.5
		SCE	43.0 \pm 34.5	34.2 \pm 17.9	33.3 \pm 16.5	37.1 \pm 21.9

Table 11. (continued)

	Standard value	Group	0 w	2 w	4 w	Flow-up observation
Total Protein (g/dL)	6.5-8.2	Placebo	7.20 ± 0.44	7.23 ± 0.40	7.30 ± 0.33	7.38 ± 0.44*
		SCE	7.04 ± 0.33	7.12 ± 0.34	7.17 ± 0.35*	7.27 ± 0.35**
Albumin (g/dL)	3.7-5.5	Placebo	4.41 ± 0.25	4.54 ± 0.22*	4.56 ± 0.24*	4.54 ± 0.26**
		SCE	4.30 ± 0.24	4.41 ± 0.24**	4.43 ± 0.23**	4.48 ± 0.3**
LDH (U/L)	120-245	Placebo	161 ± 30	167 ± 31	166 ± 33	166 ± 34
		SCE	170 ± 32	168 ± 28	171 ± 36	168 ± 31
ALP (U/L)	104-338	Placebo	197 ± 61	194 ± 65	196 ± 64	202 ± 69
		SCE	212 ± 120	194 ± 95*	203 ± 108	206 ± 95
Blood glucose (mg/dL)	70-109	Placebo	104 ± 7	103 ± 7	102 ± 7	101 ± 7*
		SCE	103 ± 6	100 ± 6*	102 ± 7	101 ± 7
HbA1c(%)	4.3-5.8	Placebo	5.12 ± 0.31	5.08 ± 0.30**	5.15 ± 0.30	5.38 ± 0.43**
		SCE	5.00 ± 0.24	4.96 ± 0.23	5.08 ± 0.24*	5.19 ± 0.30**
Glycoalbumin (%)	11.6-16.4	Placebo	13.6 ± 1.2	13.5 ± 1.1	13.2 ± 1.1**	13.7 ± 1.0*
		SCE	13.9 ± 1.4	13.8 ± 1.4	13.6 ± 1.4**	14.1 ± 1.4*
C-peptide (ng/mL)	0.8-2.5	Placebo	2.12 ± 0.62	1.90 ± 0.54**	1.95 ± 0.65	1.88 ± 0.58**
		SCE	1.75 ± 0.48	1.71 ± 0.41	1.72 ± 0.78	1.70 ± 0.68
Insulin (μU/mL)	2.2-12.4	Placebo	7.56 ± 3.12	7.20 ± 2.69	6.51 ± 3.91	6.28 ± 3.02
		SCE	5.16 ± 2.28	5.40 ± 1.42	4.90 ± 2.55	5.54 ± 3.63
1,5-AG (μg/mL)	14.0-46.0	Placebo	22.0 ± 8.4	22.5 ± 8.7	23.2 ± 9.5*	22.5 ± 8.9
		SCE	20.3 ± 7.0	21.0 ± 6.9	22.2 ± 7.5**	21.5 ± 7.4*
Na (mEq/L)	135-145	Placebo	141 ± 1	141 ± 2	141 ± 2	141 ± 1
		SCE	142 ± 2	141 ± 2*	141 ± 1*	141 ± 1
K (mEq/L)	3.5-5.0	Placebo	4.30 ± 0.20	4.13 ± 0.21**	4.16 ± 0.30*	4.18 ± 0.31*
		SCE	4.35 ± 0.29	4.09 ± 0.21**	4.08 ± 0.28**	4.10 ± 0.22**
Cl (mEq/L)	98-108	Placebo	104 ± 2	104 ± 2	104 ± 2	104 ± 1
		SCE	104 ± 2	104 ± 2	104 ± 2	104 ± 2
Ca (mg/dL)	8.2-10.0	Placebo	9.28 ± 0.33	9.00 ± 0.39**	9.35 ± 0.33	9.22 ± 0.35
		SCE	9.24 ± 0.30	8.90 ± 0.26**	9.25 ± 0.24	9.22 ± 0.32
P (mg/dL)	2.5-4.5	Placebo	3.43 ± 0.42	3.38 ± 0.36	3.50 ± 0.30	3.44 ± 0.34
		SCE	3.25 ± 0.43	3.35 ± 0.42	3.36 ± 0.39	3.42 ± 0.39
Mg (mg/dL)	1.7-2.6	Placebo	2.22 ± 0.17	2.17 ± 0.13	2.27 ± 0.14	2.25 ± 0.15
		SCE	2.22 ± 0.15	2.17 ± 0.18	2.27 ± 0.16	2.29 ± 0.18*
Fe (μg/dL)	M:60-210 F:50-170	Placebo	104 ± 49	107 ± 36	105 ± 54	113 ± 38
		SCE	97 ± 29	106 ± 44	100 ± 32	103 ± 33
Ferritin (ng/mL)	M:21-282 F:5-157	Placebo	140 ± 126	131 ± 124	136 ± 117	132 ± 117
		SCE	87.2 ± 68.5	87.6 ± 69.9	84.9 ± 72.2	85.9 ± 71.4
TIBC (μg/dL)	M:250-410 F:250-460	Placebo	344 ± 40	360 ± 40**	360 ± 38**	360 ± 46**
		SCE	339 ± 29	345 ± 32	351 ± 30**	351 ± 29**
UIBC (μg/dL)	M:120-330 F:110-425	Placebo	239 ± 72	252 ± 62	255 ± 72	247 ± 68
		SCE	242 ± 39	239 ± 51	251 ± 45	249 ± 40

Each data point is presented as the mean ± SD.

Significant differences are shown: ## $P < 0.01$, # $P < 0.05$ compared with placebo, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ compared with baseline

尿検査の結果においては臨床上問題となる変動は認められないと判断された。

自覚症状として、両群において軟便、腹部膨満感、下痢、腹痛および便秘等の消化器症状や、かゆみ、イライラ感、不眠等の症状が散見された。このうち腹部膨満感については、SCE 群の 2 名において SCE 配合食品摂取との因果関係がある可能性が考えられたが、両者ともその程度は軽度であり、本試験の継続および日々の生活に支障をきたす程のものではなく、また腹部膨満感以外の消化器症状の発生は認められなかった。また、下痢および軟便が発現した 1 名についても SCE 配合食品摂取との因果関係がある可能性が考えられたものの、摂取期間中に軽快しており症状も軽度であった。以上のことから、これらの消化器症状については臨床上問題とならないと医師により判断された。その他の自覚症状については、医師の診断により被験食品摂取と因果関係はないものと判断された。

SCE 配合食品の過剰量摂取における安全性を検討するため、SCE 配合食品あるいはプラセボの 5 倍量を 4 週間摂取させるプラセボ対照二重盲検試験を実施した。その結果、血液検査、尿検査、自覚症状および医師の診断において臨床上問題となる所見は認められなかったことから、SCE 配合食品の過剰摂取時における安全性が確認された。

第三節 軽度糖尿病患者における継続摂取時の HbA1c 低下効果の検討

前節までに、SCE 配合食品の食後血糖上昇抑制作用は用量依存的であり、ネオコタラノールを 1.33 mg/回で摂取させた場合にその効果が最大となることを示した。また、SCE 配合食品（ネオコタラノールとして 0.221 mg/粒を 1 日 3 回摂取）を 12 週間摂取、あるいはその 5 倍量を 4 週間摂取させた臨床試験において、SCE の高い安全性が確認された。そこで本節では、軽度の糖尿病患者を対象として、SCE 配合食品（ネオコタラノールとして 1.33 mg/回を 1 日 3 回摂取）を 12 週間摂取させた際の血糖関連指標に対する有効性を検討した。すなわち、ネオコタラノールを 0.221 mg/粒以上を含有するよう調製した SCE 配合食品を用い、1 日 3 回毎食前に 6 粒を 12 週間摂取させるプラセボ対照二重盲検試験を実施した。

HbA1c が 6.5%以上、7.4%未満の軽度な糖尿病域に属する成人男女を被験者とした。被験者は合計で 26 名（男性 13 名、女性 13 名、年齢 35-69 歳）であり、試験開始後に除外基準に該当した者や被験者都合等により脱落した者はいなかったため、26 名全員を解析対象者とした。なお、試験開始時の体重、体脂肪率、および BMI に両群間で有意な差はなかった。

血糖関連指標の推移を Table 12 に示した。血糖値はプラセボ群との比較、および摂取前との比較で有意な変化を認めなかった。HbA1c においては、SCE 群で摂取 4、8、12 週後に摂取開始時と比較して有意に低下し（摂取前：6.93±0.08%、4 週後：6.71±0.09% (p<0.01)、8 週後：6.52±0.10% (p<0.01)、12 週後：6.62±0.08% (p<0.01))、プラセボ群との比較においても摂取 4、8、12 週後に有意に低値（4 週後：6.91±0.10%→6.71±0.09% (p<0.01)、8 週後：6.82±0.14%→6.52±0.10% (p<0.01)、12 週後：6.95±0.18%→6.62±0.08% (p<0.05)) であった。グリコアルブミンについては、SCE 群において摂取 4、8 週後に摂取開始時と比較して有意に低下し（4 週後：15.8±1.9% (p<0.01)、8 週後：16.0±2.0% (p<0.05))、プラセボ群との比較においては摂取 4 週後に

有意に低下 ($17.3 \pm 2.0\% \rightarrow 15.8 \pm 1.9\%$ ($p < 0.01$)) していた。1,5-AG においては、摂取開始時およびプラセボ群に対して摂取 4 週間後から試験食摂取による有意な上昇が認められ、12 週間まで継続した。

Table 12. Changes in the blood glucose-related parameters

	Group	Week 0	Week 4	Week 8	Week 12
Blood Glucose (mg/dL)	Placebo	120 ± 4	124 ± 6	128 ± 8	129 ± 8
	SCE	116 ± 3	118 ± 4	118 ± 3	124 ± 5
HbA1c (%)	Placebo	6.88 ± 0.11	6.91 ± 0.10	6.82 ± 0.14	6.95 ± 0.18
	SCE	6.93 ± 0.08	6.71 ± 0.09 ** ##	6.52 ± 0.10 ** ##	6.62 ± 0.08 ** #
Glycoalbumin (%)	Placebo	17.1 ± 0.5	17.3 ± 0.6	17.5 ± 0.7	17.6 ± 0.9
	SCE	16.4 ± 0.5	15.8 ± 0.5 ** ##	16.0 ± 0.6 *	16.0 ± 0.6
1,5-AG (µg/mL)	Placebo	13.5 ± 2.1	12.1 ± 2.0	12.4 ± 2.3	12.7 ± 2.7
	SCE	11.1 ± 1.6	16.2 ± 1.5 ** ##	15.6 ± 1.7 ** ##	15.5 ± 1.8 ** ##

Each data point is presented as the mean ± SE.

Significant differences are shown: ## $P < 0.01$ compared with placebo, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ compared with baseline

血糖コントロール状態を評価するため、12 週間の投与期間前後において経口糖負荷試験を実施したところ、SCE 群の負荷後 2 時間の血糖値、および糖負荷後 120 分間における iAUC において有意な改善が認められた (Table 13)。糖尿病用の医薬品として用いられる α -グルコシダーゼ阻害剤であるアカルボースに

Table 13. Results of the oral glucose tolerance test at weeks 0 and 12

	Group	Week 0	Week 12	
Blood Glucose (mg/dL)	Placebo	0 min	120 ± 4	129 ± 8
		30 min	190 ± 8	198 ± 11
		60 min	255 ± 7	254 ± 14
		120 min	247 ± 8	242 ± 19
	SCE	0 min	116 ± 3	124 ± 5
		30 min	197 ± 6	203 ± 9
		60 min	243 ± 11	242 ± 11
		120 min	233 ± 12	197 ± 18 **
iAUC (mg · hr/dL)	Placebo	200 ± 7	185 ± 12	
	SCE	194 ± 12	165 ± 14 *	

Each data point is presented as the mean ± SE.

Significant differences are shown: ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ compared with baseline

において継続摂取によりプラセボ群と比較した HbA1c の低下作用を示すことや、同じく α -グルコシダーゼ阻害剤であるボグリボースを摂取することによりインスリン感受性が改善することが知られている。^{29,30)} よって、本試験においても、サラシアエキスの継続摂取により日々の食後の血糖上昇が抑制されることで、平均血糖値を示す HbA1c の低下だけではなく、インスリン感受性そのものが改善したことが示唆された。

また、食事調査結果および運動量に試験期間を通じて群間、群内ともに有意な変化はなかった (data not shown)。試験期間中の自覚症状については、試験初期に胃腸症状が散見されたもののその程度は軽く一過性であり、試験期間中に速やかに回復したことから、医師により問題となるものではないと判断された。その他の自覚症状についても、軽度であったこと、および一過性で摂取を継続しているにもかかわらず速やかに回復したことから、医師の診察により被験食品摂取によるものではないと診断された。来院時の医師診察においてもその他の有害事象は認められず、また試験期間を通じて低血糖やそれに付随する症状はまったく認められなかった。本章第一節、および第二節において示されたのと同様に、SCE 配合食品の高い安全性が示された。

結論

肥満・2型糖尿病モデルマウスである *ob/ob* マウスを用いて、*Salacia chinensis* 熱水抽出エキス (SCE) およびネオコタラノールの抗糖尿病作用を検討した結果、以下の知見を得た。

- 1) 肥満・2型糖尿病モデルマウスである *ob/ob* マウスにおいて、SCE の単回投与が用量依存的な糖負荷後血糖上昇抑制作用を示すことを明らかにした。
- 2) 肥満・2型糖尿病モデルマウスである *ob/ob* マウスにおいて、SCE の継続投与が用量依存的な HbA1c の低下作用を示すことを明らかにした。
- 3) 肥満・2型糖尿病モデルマウスである *ob/ob* マウスにおいて、ネオコタラノールの継続投与が HbA1c の低下作用を示すことを明らかにした。

次に、SCE の臨床における有効性と安全性について検討し、以下の知見を得た。

- 1) SCE 配合食品が健常男性において単回摂取時に食後血糖上昇抑制作用を示すこと、およびその作用は用量依存的であること (ネオコタラノールとして 0.332、0.663、1.33 mg/回) を明らかにした。
- 2) SCE 配合食品がさらに低用量 (ネオコタラノールとして 0.221 mg/回) においても食後血糖上昇抑制作用を示すことを明らかにした。
- 3) SCE 配合食品 (ネオコタラノールとして 0.221 mg/回、1日3回毎食前に摂取) の12週間摂取における安全性を明らかにした。
- 4) SCE 配合食品の過剰量 (通常量の5倍量であるネオコタラノールとして 1.105 mg/回を1日3回毎食前に摂取) の4週間摂取における安全性を明

らかにした。

- 5) 軽度糖尿病患者に対して **SCE** 配合食品（ネオコタラノールとして **1.33 mg/**回を 1 日 3 回毎食前に摂取）を摂取させることにより、**HbA1c** の低下作用と耐糖能の改善作用を示すことを明らかにした。

実験の部

第一章の実験

第一節の実験

Salacia chinensis 幹部熱水抽出物 (SCE) の調製

タイ南部で採取された *S. chinensis* 幹部から熱水抽出エキス末を調製した。基原植物は、Yutana 博士 (Vice President of Rajamangala University of Technology Srivijaya) によって形態学的特徴より同定された。乾燥させた *S. chinensis* 幹部を粉碎後、2 時間の熱水抽出を 2 回行い、減圧乾燥にて賦形剤を加えず乾燥粉末を得た (収率 : 9.37%)。

実験動物

B6.Cg-Lepob/J (*ob/ob*) 雄性マウスとその正常型 (lean) を購入 (日本チャールズリバー) し、1 週間の予備飼育後に試験に供した。動物試験プロトコールは、近畿大学動物実験委員会にて承認を得た。

Ensure H 負荷時の血糖値に対する SCE の効果の評価

6 週齢の雄性 *ob/ob* マウスに、20 時間の絶食後、胃ゾンデにより 10 mL/kg の Ensure H (経腸栄養剤、10 mL あたりエネルギー : 15 kcal、デキストリン : 1170 mg、スクロース : 392 mg) と 50 あるいは 150 mg/kg の SCE を投与した。投与の 0、15、30、60、120 分後に尾静脈から採血し、直ちに血糖値を測定した。市販のボグリボース (医療用医薬品の α -グルコシダーゼ阻害剤、0.3 mg/kg) とアログリプチン (医療用医薬品の DPP-4 阻害剤、1.0 mg/kg) をポジティブコントロールとして用いた。

通常飼料で 23 日間飼育した *ob/ob* マウスの血糖値と HbA1c に対する SCE の効果の評価

6 週齢の雄性 *ob/ob* マウスを 1 週間の馴化後、体重、血糖値、および HbA1c が均等になるように 4 群に分けた。コントロール群には通常飼料として CE-2 を、SCE 投与群には SCE を 0.20%あるいは 0.50%にて CE-2 を用いて混餌投与した。ポジティブコントロール群には 0.001%のボグリボースを同様に混餌投与した。また、投与 0、7、15、23 日目に体重を測定した。飲水量と摂餌量は 3 日毎に測定し 1 日あたりの平均値を算出した。投与 0、7、15、22 日目に血糖値を、および 0、7、22 日目に HbA1c を、グルコースオキシダーゼ法と DCA Vantage Analyzer (Siemens, New York, USA) にてそれぞれ測定した。HbA1c 値は JDS 値で測定したが、次式のとおり NGSP 値に換算した。²⁶⁾

$$\text{HbA1c (NGSP)} = 1.02 \times \text{HbA1c (JDS)} + 0.25\%.$$

統計解析

結果は平均値±標準誤差で示し、ANOVA を実施した後に Student の t 検定または Dunnett 法で解析した。

第二節の実験

ネオコタラノールの調製

ネオコタラノールは村岡らの方法²⁷⁾により SCE から単離した。

精製飼料 AIN-93M で 20 日間飼育した *ob/ob* マウスの血糖値と HbA1c に対する SCE とネオコタラノールの効果の評価

6週齢の雄性 *ob/ob* マウスを1週間の馴化後、体重、血糖値、および HbA1c が均等になるように4群に分けた。コントロール群には AIN-93M 飼料を、サンプル投与群には SCE、ネオコタラノール、あるいはボグリボースをそれぞれ 0.05、0.0003、0.0001% (w/w) にて AIN-93M を用いて混餌投与した。投与 3、6、9、12、15、18、20 日目に体重を、また投与 0、20 日目に HbA1c を Quo-Lab (ニプロ、大阪) にて測定した。

統計解析

結果は平均値±標準誤差または標準偏差で示し、ANOVA を実施した後に Student の t 検定または Dunnett 法にて解析した。

第二章の実験

倫理的配慮

本章の臨床試験はいずれも倫理審査委員会の承認を得て行われており、また被験者に対しては、ヘルシンキ宣言の主旨に従った倫理的配慮のもと、試験統括医師により試験内容に関する十分な説明を行い書面による試験参加の同意を得た。

第一節の実験

被験者

被験者は、同意を取得した日本人成人男性（35歳以上 65歳以下）139名から、スクリーニング検査における空腹時血糖値が100 mg/dL以上 140 mg/dL未満の者（日本糖尿病学会の診断基準^{8,9)}において、空腹時血糖値正常高値から糖尿病境界型、および軽度の糖尿病域を含む）を選定し、また重篤な肝障害、腎障害、心疾患の既往歴のある者、糖尿病治療中の者等は除外し、32名を対象とした。

なお本試験は、芝パレスクリニック倫理審査委員会による承認を得て行なわれた。被験者に対しては、ヘルシンキ宣言の主旨に従った倫理的配慮のもと、試験統括医師により試験内容に関する十分な説明を行い書面による試験参加の同意を得た。

SCEの調製

Salacia chinensis は、タイ国内で採取されたものを生薬店にて購入し、The Forest Herbarium (Bangkok, Thailand) により対照標本と比較することで形態学的に *S. chinensis* であることを確認した。SCE は、第一章と同様に調製し

た。SCE に含まれる α -グルコシダーゼ阻害成分の指標としてネオコタラノールを定量²⁷⁾ したところ、0.221%であった。

被験食品の作製

SCE 配合食品として1錠あたり 50 mg の SCE と賦形剤を配合した錠剤を作製した。プラセボ食品には SCE のかわりにセルロースを配合し、さらに食品添加物の着色料を用いて着色したものを作製し、SCE 配合食品と外観上判別できないことを確認した。試験においては、プラセボ摂取時にはプラセボ食品を 12 錠、低用量摂取時には SCE 配合食品を 3 錠とプラセボ食品を 9 錠、中用量摂取時には SCE 配合食品を 6 錠とプラセボ食品を 6 錠、高用量摂取時には SCE 配合食品を 12 錠摂取させ、いずれにおいても錠剤を 12 錠摂取することとした。ネオコタラノールは低用量、中用量、高用量摂取時でそれぞれ 0.332 mg、0.663 mg、1.33 mg を含有していた。各用量の被験食品 1 回分について、中身を判別できない不透明な袋にそれぞれ充填したものを 4 種作製して 4 色のラベルを付し、被験者および介入実施者への盲検性を確保した。介入実施者とは別に設定されたコントローラーが各用量とラベルの色の対応表を作成し、データ固定後の開示まで封緘して厳重に管理した。

糖負荷試験

試験は、2008 年 7 月から 9 月にかけて、プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー試験にて実施した。盲検化の対象は被験者および介入実施者であり、解析対象者が固定されるまで割付け表は開封しないこととした。スクリーニング基準に合致した被験者 32 名（男性、年齢 50.7 ± 8.9 歳）を空腹時血糖値を調整因子とする層別ランダム化法により Group1~4 の 4 群に割り付けた。第 1 試験日には、Group1 に低用量、Group2 に中用量、Group3 にプラセボ、Group4 に高用量をそれぞれ摂取させた。第 2、第 3、第 4 試験日には、予め定められた

摂取順番に従い、異なる被験食品を順番に摂取させた。各摂取日の間のウォッシュアウト期間は6日間以上とした。各試験日においては、試験開始の12時間前から水以外は絶食とし、当日の試験開始後は被験食品摂取用を除いて水も摂取禁止とした。試験当日は、被験食品を水100 mLと共に摂取させ、さらに糖質負荷食として炊飯した米飯(200g、熱量302kcal、炭水化物69.4g)および少量のふりかけを摂取させた。被験食品の摂取前と、負荷食摂取を終了してから30、60、120、180分後に採血を行い、血糖値およびインスリン値を測定し、摂取前から摂取3時間後までの変化量から台形法にて曲線下面積(iAUC)を算出した。

統計解析

測定値は全て平均値±標準誤差で示した。摂取前から180分後までの血糖値iAUCについて各摂取時点間で比較し、持ち越し効果について評価した。

各測定時点における、プラセボ食品摂取時に対するSCE配合食品3用量摂取時それぞれの血糖値およびインスリン値の比較、ならびに血糖値iAUCおよびインスリン値iAUCの比較には、対応のあるt検定を行いHolmの方法により多重性を補正した。統計解析ソフトはDr. SPSS for Windows Ver.11.0(エス・ピー・エス・エス(株))を使用し、いずれの検定においても両側検定で危険率5%未満を有意差ありとした。

第二節の実験

被験者

被験者は、20歳以上65歳以下の日本人成人男女で空腹時血糖値が100 mg/dL以上、126 mg/dL未満の者とした。さらに糖尿病治療中の者、重篤な肝障害、腎障害、心疾患の既往歴のある者、妊娠中または妊娠している可能性のある者、および授乳中の者のほか、試験統括医師が適切でないと判断した者は除外

した。

なお本試験は、芝パレスクリニック倫理審査委員会による承認を得て行なわれた。被験者に対しては、ヘルシンキ宣言の主旨に従った倫理的配慮のもと、試験統括医師により試験内容に関する十分な説明を行い書面による試験参加の同意を得た。

被験食品の作製

SCE は前節と同じものを用いた。1錠あたり 100 mg の SCE を配合した SCE 配合食品（ネオコタラノールとして 0.221 mg/粒）を作製し、1回あたり 1粒を摂取することとした。プラセボ食品には SCE のかわりにセルロースを配合し、SCE 配合食品と外観上判別できないように着色料を用いて着色した。またプラセボ食品にはネオコタラノールが含有されていないことを確認した。

糖負荷試験

試験はクロスオーバー法による二重盲検試験にて行った。被験者を無作為に 2 群に分け、1週間以上の間隔を空けて 2 回の米飯負荷試験を実施した。第一試験日には一方のグループに SCE 配合食品を、他方にはプラセボ食品を摂取させ、第二試験日には SCE 配合食品とプラセボ食品をクロスオーバーさせた。被験者にはそれぞれの試験日でどちらを摂取したかわからないようにした。試験開始の 12 時間前から水以外は絶食とし、試験開始後は水も摂取禁止とした。試験当日は摂取前の採血を行った後、被験食品を水 100 mL とともに摂取させ、さらに糖負荷食として市販の米飯（200 g、熱量 302 kcal、炭水化物 69.4 g）および少量のふりかけを摂取させた。糖負荷食の摂取終了から 30、60、120、180 分後に採血を行い、血糖値およびインスリン値を測定した。また血糖値およびインスリン値について、台形法にて摂取前から摂取 3 時間後までの曲線下面積（iAUC）を算出した。

統計解析

測定値はすべて平均±標準誤差で示した。対応のある t 検定により、各測定時点間において SCE 配合食品摂取時とプラセボ食品摂取時の比較を行った。統計ソフトは SPSS Ver. 13.0 (エス・ピー・エス・エス株) を使用し、両側検定で危険率 5%未満を有意差ありとした。

第三章の実験

倫理的配慮

本章の臨床試験はいずれも倫理審査委員会の承認を得て行われており、また被験者に対しては、ヘルシンキ宣言の主旨に従った倫理的配慮のもと、試験統括医師により試験内容に関する十分な説明を行い書面による試験参加の同意を得た。

第一節の実験

被験者

被験者は、空腹時血糖値が 100 mg/dL 以上 126 mg/dL 未満の正常高値者および糖尿病の境界型に属する者で、20 歳以上 65 歳以下の日本人男女とした。重篤な肝障害、腎障害、心疾患の既往歴のある者、糖尿病治療中の者、妊娠中または妊娠している可能性のある者および授乳中の者のほか、試験統括医師が適切でないと判断した者は除外した。エントリーする被験者数は、類似の目的にて実施された他の試験の設計を参考とし 42 名とした。

なお本試験は、芝パレスクリニック倫理審査委員会による承認を得て行なわれた。被験者に対しては、ヘルシンキ宣言の主旨に従った倫理的配慮のもと、試験統括医師により試験内容に関する十分な説明を行い書面による試験参加の同意を得た。

被験食品の作製

SCE は前章と同様に調製した。SCE 配合食品は、有効成分として 1 粒あたりネオコタラノール 0.221 mg 以上を含有するように、SCE と食品添加物のセルロース、カルボキシメチルセルロース、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウ

ムを混合したものを打錠し作製した。プラセボ食品には SCE のかわりにセルロースを配合し、SCE 配合食品と外観上判別できないように食品添加物の着色料を用いて着色したものを作製し、ネオコタラノールが含有されていないことを確認した。

試験方法

試験は、2009年10月から2010年3月にかけて、プラセボ対照二重盲検試験にて実施した。被験者を無作為に2群に分け、プラセボ群およびSCE群とした。試験期間は12週間の摂取期間、および摂取終了後4週間の観察期間とした。摂取期間中は被験食品1回1粒を1日3回、朝昼夕の食事開始時に摂取させた。食事を摂れない場合は間食の際に摂取することとし、間食を摂れない場合でも1日の摂取量を守ることにした。また摂取開始日、摂取4、8、12週後および摂取終了4週後の計5回検査を行なった。検査日は、来院時間の12時間以上前から絶食とし水のみ摂取可とした。検査は、理学的検査項目(体重、体脂肪率、BMI、血圧、脈拍)、血液学的検査項目(白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板数)、血液生化学的検査項目(ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、マグネシウム、鉄、フェリチン、総鉄結合能、不飽和鉄結合、総コレステロール、トリグリセライド、LDLコレステロール、HDLコレステロール、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、AST、ALT、 γ -GTP、総蛋白、アルブミン、A/G比、LDH、ALP)、血糖関連検査項目(血糖、HbA1c、グリコアルブミン、インスリン、C-ペプチド、1,5-アンヒドロ-D-グルシトール(1,5-AG))、尿検査項目(ウロビリノーゲン、潜血、ビリルビン、ケトン体、ブドウ糖、蛋白質、pH)および医師による診察・問診を実施した。なお、被験者に対しては、試験期間中は不規則な生活を避け、食事・運動に関しては試験開始前と同様の量・質を維持するよう指示し、毎日の自覚症状を記録させた。

統計解析

測定値は全て平均値±標準偏差で示した。理学的検査項目、血液検査項目および尿 pH については、プラセボ群と SCE 群との比較は Student の t 検定、摂取開始日との比較は対応のある t 検定を行なった。統計解析ソフトは Dr. SPSS for Windows Ver.11.0 (エス・ピー・エス・エス株) を使用し、いずれの検定においても両側検定で危険率 5%未満を有意差ありとした。

第二節の実験

被験者

被験者は、空腹時血糖値が 100 mg/dL 以上 126 mg/dL 未満の正常高値者および糖尿病の境界型に属する者で、20 歳以上 65 歳以下の日本人男女とした。重篤な肝障害、腎障害、心疾患の既往歴のある者、糖尿病治療中の者、妊娠中または妊娠している可能性のある者および授乳中の者のほか、試験統括医師が適切でないと判断した者は除外した。エントリーする被験者数は、類似の目的にて実施された他の試験の設計を参考とし 41 名とした。

なお本試験は、芝パレスクリニック倫理審査委員会による承認を得て行なわれた。被験者に対しては、ヘルシンキ宣言の主旨に従った倫理的配慮のもと、試験統括医師により試験内容に関する十分な説明を行い書面による試験参加の同意を得た。

被験食品の作製

SCE は前章と同様に調製した。SCE 配合食品は、有効成分として 1 粒あたりネオコタラノール 0.221 mg 以上を含有するように、SCE と食品添加物のセルロース、カルボキシメチルセルロース、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウ

ムを混合したものを打錠し作製した。プラセボ食品には SCE のかわりにセルロースを配合し、SCE 配合食品と外観上判別できないように食品添加物の着色料を用いて着色したものを作製し、ネオコタラノールが含有されていないことを確認した。

試験方法

試験は、2010年1月から4月にかけて、プラセボ対照二重盲検試験にて行った。被験者を無作為に2群に分け、プラセボ群および SCE 群とした。試験期間は4週間の摂取期間、および摂取終了後4週間の観察期間とした。摂取期間中は、摂取目安量の5倍量となる被験食品1回5粒を1日3回、朝昼夕の食事開始時に摂取させた。食事を摂れない場合は間食の際に摂取することとし、間食を摂れない場合でも1日の摂取量を守ることにした。また摂取開始日、摂取2、4週間および摂取終了4週間後の計3回検査を行なった。検査日は、来院時間の12時間以上前から絶食とし水のみ摂取可とした。検査項目は前節の長期摂取試験と同様とし、自覚症状を同様に記録させた。

統計解析

測定値は全て平均値±標準偏差で示した。理学的検査項目、血液検査項目および尿 pH については、プラセボ群と SCE 群との比較は Student の t 検定、摂取開始日との比較は対応のある t 検定を行なった。統計解析ソフトは Dr. SPSS for Windows Ver.11.0 (エス・ピー・エス・エス株) を使用し、いずれの検定においても両側検定で危険率 5%未満を有意差ありとした。

第三節の実験

被験者

被験者は、同意を取得した日本人成人男女（20歳以上 65歳以下）38名から、日本糖尿病学会の診断基準において糖尿病型と診断される HbA1c 値 6.5%を下
限とし 7.4%未満を上限とする比較的軽度な糖尿病域の者を選定した。また重篤
な疾患（特に肝臓病や腎臓病）の既往歴のある者、過敏性大腸炎や腸閉塞の既往
のある者、糖尿病治療薬を服用している者または医師の糖尿病治療管理下にあ
る者、糖尿病の治療・予防などを目的とした健康食品・サプリメントを継続的に
摂取している者などは除外し、26名を対象とした。

なお本試験は、宮脇整形外科医院治験審査委員会による承認を得て行なわれ
た。被験者に対しては、ヘルシンキ宣言の主旨に従った倫理的配慮のもと、試験
統括医師により試験内容に関する十分な説明を行い書面による試験参加の同意
を得た。

被験食品の作製

SCE は前章と同様に調製した。1錠あたり 100 mg のサラシアエキス末と賦
形剤を配合した錠剤と、サラシアエキス末のかわりにセルロースを配合し、さら
に食品添加物の着色料を用いて着色したものを作製し、SCE 配合食品と外観上
判別できないことを確認した。摂取量は、SCE 配合食品またはプラセボ食品の
1回あたり 6錠（SCE 配合食品はネオコタラノール 1.33 mg を含む）を、朝昼
晩の 3食の開始時に摂取することとした。また食事を摂れない場合は間食の際
に摂取することとし、間食を摂れない場合でも1日の摂取量を守ることにした。
各食品は、外観からは中身が分からない不透明な袋に充填し、これにそれぞれ別
色のラベルを付し、被験者および介入実施者への盲検性を確保した。コントロ
ーラーが対応表を作成し、データ固定後の開示まで封緘して厳重に管理した。

試験方法

試験は、2011年8月から12月にかけて、プラセボ対照ランダム化二重盲検

試験にて実施した。盲検化の対象は被験者および介入実施者であり、解析対象者が固定されるまで割付け表は開封しないこととした。スクリーニング基準に合致した被験者 26 名（男性 13 名、女性 13 名、）を、性別、HbA1c 値、および空腹時血糖値を調整因子として層別ランダム化法によりプラセボ群 13 名（女性 7 名）と SCE 群 13 名（女性 6 名）の 2 群に割り付けた。被験食品の摂取期間は 12 週間とし、摂取開始日、摂取 4、8、12 週後に検査を行なった。検査項目は、血糖関連として空腹時血糖値、HbA1c、グリコアルブミンおよび 1,5-アンヒドロ-D-グルシトール (1,5-AG) のほか、血液学検査、血液性化学検査、尿検査、および医師による診察・問診を実施した。各検査日前の 3 日間においては食事調査および歩数計による運動量測定を行い、摂取期間を通じて自覚症状による体調の変化を記録させた。

摂取開始日と摂取 12 週間後には糖負荷試験を行った。前夜から絶食状態の被験者に対して採血を行った後、糖負荷液（トレーラン G 液 75g、味の素ファルマ）を摂取させ、負荷 30、60、120 分後に採血して血糖値を測定した。

なお、被験者に対しては、試験期間中の食生活は試験期間前と大きく変更させないようにし、試験期間中は規則的な生活を心がけ、過激な運動や暴飲暴食を慎むよう指導した。スクリーニング日より試験終了まで、血糖低下作用を標榜する医薬品および食品類は摂取させないこととした。

統計解析

パラメトリック値については結果を平均値±標準誤差で示した。群内の比較は、Mauchly の球面性の検定を実施後、反復測定分散分析を行った。この際、球面性の検定で有意の場合は反復測定分散分析で Greenhouse-Geisser 補正を行った。反復測定分散分析で有意な場合は、Dunnnett 法により平均値の比較を行った。群間の比較は、摂取前については F 検定による等分散性の確認を行い、等分散の場合は Student の t 検定を、不等分散の場合は Aspin-Welch の t 検定

を行った。摂取 4、8 及び 12 週目については摂取前を共変量とした共分散分析により平均値の比較を行った。有意水準は、Mauchly の球面性の検定、反復測定分散分析、共分散分析および F 検定については 5%、Dunnett 法、Student の t 検定、Aspin-Welch の t 検定、Wilcoxon の符号順位和検定および Wilcoxon の順位和検定については 5%および 1%とした。統計解析ソフトは SAS 9.1.3 日本語版 (SAS Institute Japan) を使用した。

引用文献

- 1) International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9th edition (2019)
- 2) 厚生労働省 国民健康・栄養調査（令和元年）
- 3) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359 (9323): 2072-2077.
- 4) Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Shimamoto K, Kaku K, et al. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* 2009; 373 (9675): 1607-1614.
- 5) Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients : variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003; 26 (3): 881-885.
- 6) Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, Tenner S, Irsigler A, Schirra J, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes : importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77 (2): 280-285.
- 7) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22 (6): 920-924.
- 8) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance : the STOP—

- NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290 (4): 486-494.
- 9) 葛谷健, 中川昌一, 佐藤譲, 金澤康徳, 岩本安彦, 小林正ほか. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* 1999 ; 42 (5): 385-404
 - 10) 門脇孝, 羽田勝計, 富永真琴, 山田信博, 岩本安彦, 田嶋尚子ほか. 糖尿病・糖代謝異常に関する診断基準検討委員会報告. *糖尿病* 2008 ; 51 (3): 281-283.
 - 11) 伊藤千賀子. 危険因子としての意義 : 大血管症. *糖尿病* 2004 ; 47 (1): 9-11.
 - 12) 吉川雅之, Yutana Pongpiriyadacha, 來住明宣, 蔭浦禎士, 王涛, 森川敏生ほか. タイ産 *Salacia chinensis* の生物活性 : α -グルコシダーゼ阻害活性を指標とした品質評価. *薬学雑誌* 2003 ; 123 (10): 871-880.
 - 13) Matsuda H, Yoshikawa M, Morikawa T, Tanabe G, Muraoka O. Antidiabetogenic constituents from *Salacia* species. *J Tradit Med* 2005; 22 (Suppl 1): 145-153.
 - 14) Yoshikawa M, Morikawa T, Matsuda H, Tanabe G, Muraoka O. Absolute stereostructure of potent α -glucosidase inhibitor, salacinol, with unique thiosugar sulfonium sulfate inner salt structure from *Salacia reticulata*. *Bioorg Med Chem* 2002; 10: 1547-1554.
 - 15) Morikawa T, Akaki J, Ninomiya K, Kinouchi E, Tanabe G, Pongpiriyadacha Y, Yoshikawa M, Muraoka O. Salacinol and related analogs: new leads for type 2 diabetes therapeutic candidates from the Thai traditional natural medicine *Salacia chinensis*. *Nutrients* 2015; 7: 1480-1493.
 - 16) Yoshikawa M, Murakami T, Shimada H, Matsuda H, Yamahara J, Tanabe G, 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 Lett* 1997; 38: 8367-8370

- 17) Tanabe G, Yoshikai K, Hatanaka T, Yamamoto M, Shao Y, Minematsu T, Muraoka O, Wang T, Matsuda H, Yoshikawa M. Biological evaluation of de-O-sulfonated analogs of salacinol, the role of sulfate anion in the side chain on the α -glucosidase inhibitory activity. *Bioorg Med Chem* 2007; 15: 3926-3937.
- 18) Tanabe G, Xie W, Ogawa A, Cao C, Minematsu T, Yoshikawa M, Muraoka O. Facile synthesis of de-O-sulfated salacinols: Revision of the structure of neosalacinol, a potent α -glucosidase inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19: 2195-2198.
- 19) Yoshikawa M, Murakami T, Yashiro K, Matsuda H, Kotalanol, a potent α -glucosidase inhibitor with thiosugar sulfonium sulfate structure, from antidiabetic Ayurvedic medicine *Salacia reticulata*. *Chem Pharm Bull* 1998; 46: 1339-1340.
- 20) Muraoka O, Xie W, Osaki S, Kagawa A, Tanabe G, Amer MFA, Minematsu T, Morikawa T, Yoshikawa M. Characteristic alkaline catalyzed degradation of kotalanol, a potent α -glucosidase inhibitor isolated from Ayurvedic traditional medicine *Salacia reticulata*, leading to anhydroheptitols: Another structural proof. *Tetrahedron* 2010; 66: 3717-3722.
- 21) Muraoka O, Xie W, Tanabe G, Amer MFA, Minematsu T, Yoshikawa M, On the structure of the bioactive constituent from Ayurvedic medicine *Salacia reticulata*: Revision of the literature. *Tetrahedron Lett* 2008; 49: 7315-7317.
- 22) Yoshikawa M, Xu F, Nakamura S, Wang T, Matsuda H, Tanabe G, Muraoka O. Salaprinol and ponkoranol with thiosugar sulfonium sulfate structure from *Salacia prinoides* and α -glucosidase inhibitory activity of

- ponkoranol and kotalanol desulfate. *Heterocycles* 2008; 75: 1397-1405.
- 23) Xie W, Tanabe G, Akaki J, Morikawa T, Ninomiya K, Minematsu T, Yoshikawa M, Wu X, Muraoka M. Isolation, structure identification and SAR studies on thiosugar sulfonium salts, neosalaprinol and neoponkoranol, as potent α -glucosidase inhibitors. *Bioorg Med Chem* 2011; 19: 2015-2022.
- 24) Akaki J, Morikawa T, Miyake S, Ninomiya K, Okada M, Tanabe G, Pongpiriyadacha Y, Yoshikawa M, Muraoka O. Evaluation of *Salacia* species as anti-diabetic natural resources based on quantitative analysis of eight sulphonium constituents: a new class of α -glucosidase inhibitors. *Phytochem Anal* 2014; 25: 544–550
- 25) Feng J, Zhang Z, Wallace MB, Stafford JA, Kaldor SW, Kassel DB, Navre M, Shi L, Skene RJ, Asakawa T, Takeuchi K, Xu R, Webb DR, Gwaltney SL 2nd. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. *J. Med. Chem.* 2007; 50 (10): 2297-2300
- 26) Kashiwagi A, Kasuga M, Araki E, Oka Y, Hanafusa T, Ito H, Tominaga M, Oikawa S, Noda M, Kawamura T, Sanke T, Namba M, Hashiramoto M, Sasahara T, Nishio Y, Kuwa K, Ueki K, Takei I, Umemoto M, Murakami M, Yamakado M, Yatomi Y, Ohashi H. Committee on the standardization of diabetes mellitus related laboratory testing of Japan Diabetes Society. International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: from Japan diabetes society to national glycohemoglobin standardization program values. *J Diabetes Investig* 2012; 3: 39-40
- 27) Muraoka O, Morikawa T, Miyake S, Akaki J, Ninomiya K, Pongpiriyadacha Y, Yoshikawa M. Quantitative analysis of neosalacinol

and neokotalanol, another two potent α -glucosidase inhibitors from *Salacia* species, by LC–MS with ion pair chromatography. *J Nat Med* 2011; 65: 142-148.

- 28) Dungan KM, Button EA, Buse JB, Kato S, Largay J, Wittlin S, et al. 1,5-Anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (6): 1214-9.
- 29) Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemc control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999; 22 (6): 960-964.
- 30) Shinozaki K, Suzuki M, Ikebuchi M, Hirose J, Hara Y, Harano Y. Improvement of insulin sensitivity and dyslipidemia with a new alpha-glucosidase inhibitor, voglibose, in nondiabetic hyperinsulinemic subjects. *Metabolism* 1996; 45(6): 731-737.

謝辞

本研究に際し、御指導、御鞭撻を賜りました 森川 敏生 教授 に衷心より感謝致します。

研究を進めるにあたり、御懇篤なるご指導を賜りました 薬学総合研究所 村岡 修 客員教授 および 京都薬科大学 吉川 雅之 名誉教授 に深謝致します。

また、共に本研究を行い、ご尽力頂いた 赤木 淳二 氏 に深く感謝致します。

さらに、本研究の機会を与えてくださいました 小林製薬株式会社 に感謝致します。

最後に、長きにわたって心の支えとなり応援し続けてくれた妻と子らに心より感謝致します。