

薬学総合研究所・食品薬学研究室

1. 研究課題名

「機能性食品素材から生活習慣病予防および改善作用を有する医薬シーズの探索研究」

2. 研究メンバー

森川 敏生 近畿大学薬学総合研究所食品薬学研究室・准教授
二宮 清文 近畿大学薬学総合研究所食品薬学研究室・講師
吉川 雅之 近畿大学薬学総合研究所食品薬学研究室・客員教授
三宅 荘八郎 ハイテクリサーチセンター・研究支援者
Saowanee Chaipech ハイテクリサーチセンター・RA

3. 研究成果

世界各地で食用に供され、有用な生物活性を有する食品、ハーブ、さらには天然薬物について、その機能を発現する化合物を探索・特定することによりその機能を科学的に評価するとともに、見出された化合物を医薬シーズとして、がんや生活習慣病をはじめとする難治性疾患の治療のための創薬研究を実施することを目的とし、探索研究を実施している。当研究室では、上述したような機能性食品素材から生活習慣病予防および改善作用についての生物活性評価試験を指標に活性寄与成分を探索し、その化学構造の解析およびその機能解明をおこなっている。

3-1. メタボリックシンドロームおよび肝障害予防・治療薬シーズの探索

3-1-1. タイ天然薬物 *Shorea roxburghii*^{1,2)}

近年、ポリフェノールを豊富に含有する食用素材に関する科学的機能解明研究が世界中で盛んに実施され、医薬品やサプリメント、機能性食品として利用されている。我々はこれまでに、ポリフェノールの機能解明研究の一環として、種々の植物由来ポリフェノールおよびその関連化合物に、糖尿病合併症のひとつである糖尿病性白内障進展の律速酵素であるアルドース還元酵素阻害活性、抗アレルギー活性、一酸化窒素産生抑制活性、抗酸化活性、エストロゲン様活性、胃粘膜保護作用および内臓脂肪蓄積抑制作用などを有することを明らかにするとともに、それらの構造活性相関や作用メカニズム解析などを報告している。今回、これら植物ポリフェノールのうち、フタバガキ科、ブドウ科、マメ科、カヤツリグサ科およびグネツム科植物などに広く分布するオリゴスチルベノイドの機能性に着目した。すなわち、タイにおいて *Phayom* と称されるフタバガキ科 (Dipterocarpaceae) 植物 *Shorea roxburghii* G. Don に豊富に含有されるオリゴスチルベノイド成分の機能性解明研究を実施した。*S. roxburghii* は、タイをはじめカンボジア、インド、ラオス、マレーシア、ミャンマーおよびベトナムなどのアジア地域に広く分布する広葉樹で、その樹皮は下痢および腸の炎症の改善などを期待して薬用に用いられるとともに飲料として食用にも供される。

Table 1. Inhibitory effects of the MeOH extract and its MeOH- and H₂O-eluted fractions from the bark of *S. roxburghii* on plasma triglyceride elevation in olive oil-treated mice

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	N	Plasma triglyceride (mg/dL) ^a		
			2.0 h	4.0 h	6.0 h
Normal	—	8	166.7 ± 12.3 ^c	151.2 ± 11.7 ^c	158.1 ± 12.8 ^c
Control	—	12	471.4 ± 36.7	513.8 ± 48.7	359.7 ± 36.2
MeOH ext.	125	8	594.6 ± 62.5	526.6 ± 43.4	301.0 ± 31.8
	250	8	494.7 ± 33.7	570.7 ± 86.8	401.5 ± 50.6
	500	8	191.2 ± 23.7 ^c	301.8 ± 52.0 ^b	310.3 ± 27.0
Normal	—	8	159.2 ± 22.8 ^c	125.2 ± 15.9 ^c	113.7 ± 18.6 ^c
Control	—	13	377.0 ± 24.9	420.4 ± 29.6	325.7 ± 42.7
MeOH-eluted fraction	125	7	446.5 ± 88.0	420.1 ± 62.3	305.4 ± 38.3
	250	8	358.8 ± 41.1	397.5 ± 36.5	298.8 ± 38.3
	500	7	83.5 ± 6.5 ^c	110.0 ± 19.7 ^c	128.5 ± 28.3 ^c
H ₂ O-eluted fraction	250	8	361.0 ± 61.1	380.3 ± 91.9	233.8 ± 53.1
	500	8	353.8 ± 57.4	426.1 ± 55.6	272.3 ± 44.9

^aValues represent the means ± S.E.M.

Significantly different from the control group, ^b*p* < 0.05, ^c*p* < 0.01.

メタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）とは、肥満症、糖尿病、脂質異常症および高血圧などの生活習慣病が一個人に集積したもので、おもに内臓脂肪の量的および質的異常が成
因基盤としていと考えられている。我々は、メタボリックシンドロームや生活習慣病などの
改善・治療に寄与する機能性食品素材およびその活性寄与成分の探索研究を実施しており、今
回、その一環として、*S. roxburghii*樹皮および含有オリゴスチルベノイド成分の機能解明研究に
着手した。まず、そのMeOH抽出エキスについて、オリーブ油負荷マウスにおける血中中性脂
質 (TG) 上昇抑制作用を検討したところ、500 mg/kgの経口投与において有意な血中TG濃度の
上昇抑制作用が認められた。次いで、MeOH抽出エキスをダイアイオンHP-20 カラムにてH₂O
およびMeOH-eluted fractionに分画し、各分画について同様に評価したところ、MeOH-eluted
fractionに活性の集約が認められた (Table 1)。また、消化管からのTG吸収に関与する消化酵素
である膵リパーゼに対する影響について検討したところ、MeOH抽出エキスにおいてIC₅₀ =
31.6 μg/mLの阻害活性が認められ、その活性はMeOH-eluted fractionに集約し (IC₅₀ = 24.3 μg/mL)、
H₂O-eluted fractionでは活性が認められなかった (IC₅₀ > 800 μg/mL)。

さらに、MeOH抽出エキスおよびその分画について、ショ糖負荷マウスにおける血糖値上昇
抑制作用を検討したところ、MeOH抽出エキスおよびMeOH-eluted fraction に500 mg/kgの経口
投与にて有意な血糖値上昇抑制作用が認められた (Table 2)。次いで、糖吸収に関わる糖質加水
分解酵素であるα-グルコシダーゼに対する阻害活性について、ラット小腸刷子縁膜由来のα-
グルコシダーゼ阻害活性について検討したところ、*in vivo* 試験と同様にMeOH抽出エキスおよ
びMeOH-eluted fraction に活性が認められた。加えて、アルドース還元酵素（ラットレンズ由
来）阻害活性試験について検討したところ、同様にMeOH-eluted fraction に活性の集約が認め
られた (Table 3)。

次に、*S. roxburghii* 樹皮のTGおよびブドウ糖吸収抑制作用成分の探索を目的に、活性の集約
が認められた MeOH-eluted fraction の詳細な成分探索を実施した。すなわち、順相および逆

Table 2. Inhibitory effects of the MeOH extract and its MeOH- and H₂O-eluted fractions from the bark of *S. roxburghii* on plasma glucose levels in sucrose-loaded mice

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	n	Plasma glucose (mg/dL) ^a		
			0.5 h	1.0 h	2.0 h
Normal	—	4	121.4 ± 14.7 ^c	124.9 ± 7.2 ^c	106.5 ± 3.9 ^b
Control	—	6	225.1 ± 12.5	229.9 ± 16.2	145.2 ± 7.2
MeOH extract	125	4	207.6 ± 22.6	213.4 ± 19.2	156.0 ± 7.4
	250	4	188.1 ± 17.9	180.0 ± 23.2	146.9 ± 12.6
	500	4	154.4 ± 9.8 ^c	179.3 ± 12.1	167.6 ± 6.9
MeOH-eluted fraction	125	4	198.0 ± 13.9	185.8 ± 14.4	152.5 ± 3.4
	250	4	159.9 ± 17.2	172.7 ± 6.1	152.8 ± 3.4
	500	4	137.3 ± 4.4 ^c	160.5 ± 14.4 ^d	162.3 ± 8.0
H ₂ O-eluted fraction	250	4	176.7 ± 12.6	178.6 ± 14.0	142.7 ± 14.4
	500	4	230.6 ± 34.3	210.0 ± 20.9	142.3 ± 14.6

^aEach value represents the mean ± S.E.M.

Significantly different from the control, ^b*p*<0.05, ^c*p*<0.01.

Table 3. Inhibitory effects of the MeOH extract and its MeOH- and H₂O-eluted fractions from the bark of *S. roxburghii* on enzyme activities of α-glucosidases, and aldose reductase activities

	α-Glucosidase IC ₅₀ (μg/mL) ^a		Aldose reductase IC ₅₀ (μg/mL) ^a
	Maltase	Sucrase	
MeOH extract	150	128	19.6
MeOH-eluted fraction	235	183	17.9
H ₂ O-eluted fraction	>400 (4.8) ^b	>400 (6.5) ^b	>400 (0.9) ^b
acarbose	2.0	1.7	
epalrestat			0.072

^aEach value represents the mean of 2–4 experiments.

^bValues in parentheses present inhibition % at 400 μg/mL.

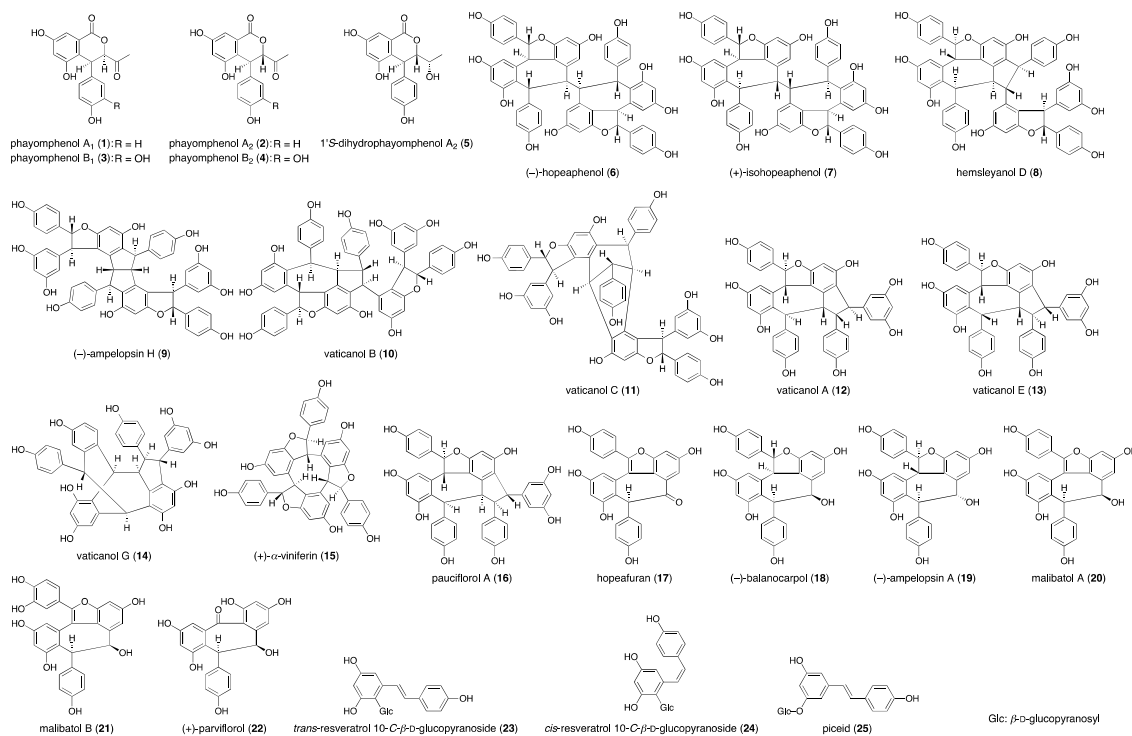


Chart 1. Constituents from the bark of *S. roxburghii*

相カラムクロマトグラフィーおよびHPLCにて精製し、5種の新規ジヒドロイソクマリン phayomphenol A₁ (1), A₂ (2), B₁ (3)およびB₂ (4) および 1'S-dihydrophayomphenol A₂ (5) を単離・構造決定するとともに、20種のスチルベノイド (6-25) を含む計22種の既知化合物を単離・同定した (Chart 1).

得られた含有成分について、抽出エキスおよび分画と同様に生物活性評価試験を実施した。まず、主要成分として得られた phayomphenol A₁ (1)およびA₂ (2), (-)-hopeaphenol (6), (+)-isohopeaphenol (7), hemsleyanol D (8), (+)- α -viniferin (15), (-)-balanocarpol (18) および *trans*-resveratrol 10-C- β -D-glucopyranoside (23) について、オリーブ油負荷マウスモデルによる血中TG上昇抑制作用試験を実施したところ、新規ジヒドロイソクマリン成分(2)およびオリゴスチルベノイド成分である (-)-hopeaphenol (6), (+)-isohopeaphenol (7), hemsleyanol D (8), (+)- α -viniferin (15) および (-)-balanocarpol (18) に 200 mg/kgの経口投与において有意な血中

Table 4. Inhibitory effects of the constituents from the bark of *S. roxburghii* on plasma triglyceride elevation in olive oil-treated mice

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	N	Plasma triglyceride (mg/dL) ^a		
			2.0 h	4.0 h	6.0 h
Normal	—	6	114.9±18.1 ^c	110.4±12.0 ^c	134.6±7.7 ^c
Control	—	8	546.7±59.4	375.9±66.2	271.5±62.5
phayomphenol A ₁ (1)	100	8	580.6±51.2	491.7±72.0	454.2±81.2
	200	8	599.4±65.6	459.5±57.6	352.1±56.6
phayomphenol A ₂ (2)	100	8	549.4±70.0	298.1±48.1	282.0±50.5
	200	8	217.5±51.7 ^c	401.6±80.1	412.3±46.8
resveratrol	100	8	408.4±50.7	388.3±57.0	497.8±55.0
	200	8	332.9±63.0	528.0±100.0	452.8±87.0
Normal	—	10	80.4±10.9 ^c	81.4±11.2 ^c	66.5±9.6 ^c
Control	—	14	518.7±63.1	404.0±72.6	174.4±21.0
(-)-hopeaphenol (6)	100	8	393.4±45.0	338.3±36.6	203.0±28.8
	200	7	269.5±56.8 ^c	139.6±25.7 ^c	127.3±16.2
(+)isohopeaphenol (7)	100	8	378.7±49.7	296.7±59.2	166.1±35.7
	200	8	237.2±36.2 ^c	176.0±20.4 ^c	148.0±13.7
hemsleyanol D (8)	100	4	580.0±186.5	537.9±111.7	275.9±67.1
	200	4	274.6±26.4 ^c	172.7±25.1 ^b	118.5±37.0
(+) -viniferin (15)	100	8	368.6±37.5	249.9±31.5	170.8±27.0
	200	8	266.9±40.3 ^c	156.5±19.9 ^c	97.7±10.7
(-)-balanocarpol (18)	100	8	512.9±61.0	372.7±37.1	219.7±33.9
	200	8	240.5±37.7 ^c	244.7±49.6	146.9±27.7
Normal	—	8	158.9±20.9 ^c	195.3±15.0 ^c	143.9±20.1 ^c
Control	—	8	483.5±36.1	500.5±53.4	297.4±25.2
<i>trans</i> -resveratrol 10-C-Glc (23)	100	8	475.7±28.8	424.4±43.2	261.8±33.9
	200		452.9±49.8	383.6±38.0	259.3±26.3
Normal	—	7	91.9±9.4 ^c	97.3±7.4 ^c	90.6±9.4 ^c
Control	—	9	440.3±60.2	393.2±60.1	263.3±45.0
orlistat	5	7	371.3±41.5	297.0±67.4	171.9±24.9
	10	7	203.8±52.1 ^c	160.4±47.7 ^c	129.1±16.6 ^c
	20	7	198.6±24.1 ^c	131.0±16.8 ^c	114.5±7.6 ^c

^aValues represent the means ± S.E.M.

Significantly different from the control group, ^b*p* < 0.05, ^c*p* < 0.01.

TG 上昇抑制作用が認められた。一方、単量体である resveratrol およびその配糖体である *trans*-resveratrol 10-*C*- β -D-glucopyranoside (**23**) には活性が認められなかった (Table 4)。

また、膵リパーゼ阻害活性について検討したところ、(-)-hopeaphenol (**6**), (+)-isohopeaphenol (**7**), hemsleyanol D (**8**), (-)-ampelopsin H (**9**), vaticanol B (**10**), C (**11**), A (**12**), E (**13**), and G (**14**), (+)- α -viniferin (**15**), hopeafuran (**17**), malibatol A (**20**) および B (**21**) に活性が認められた (Table 5)。

次いで、ショ糖負荷マウスにおける血糖値上昇抑制作用についても同様に検討したところ、オリゴスチルベノイド成分である (-)-hopeaphenol (**6**), hemsleyanol D (**8**), (+)- α -viniferin (**15**) および (-)-balanocarpol (**18**) に 200 mg/kg の経口投与において有意な

血糖値上昇抑制作用が認められた。一方、単量体である resveratrol およびその配糖体である *trans*-resveratrol 10-*C*- β -D-glucopyranoside (**23**) には活性が認められなかった (Table 6)。また、ラット小腸刷子縁膜由来 α -グルコシダーゼおよびラットレンズ由来アルドース還元酵素阻害活性試験についても同様に検討したところ、Table 7 に示す結果が得られ、数種のオリゴスチルベノイド [(-)-hopeaphenol (**6**), (+)-isohopeaphenol (**7**), hemsleyanol D (**8**), (-)-ampelopsin H (**9**), vaticanol B (**10**), C (**11**), A (**12**) および E (**13**), (+)- α -viniferin (**15**), hopeafuran (**17**), malibatol A (**20**) および B (**21**)] に弱いながら α -グルコシダーゼ阻害活性が認められた。一方、アルドース還元酵素阻害活性については、新規ジヒドロイソクマリン [phayomphenol A₁ (**1**), A₂ (**2**), B₁ (**3**) および B₂ (**4**)] およびオリゴスチルベノイド [hemsleyanol D (**8**), (-)-ampelopsin H (**9**), vaticanol B (**10**), C (**11**), A (**12**) および E (**13**), (+)- α -viniferin (**15**) および malibatol B (**21**)] およびスチルベン単量体の resveratrol に活性が認められた。以上の結果、オリゴスチルベノイド成分が *S. roxburghii* 樹皮の MeOH 抽出エキスの TG およびショ糖吸収抑制作用の主たる活性寄与成分であることが判明し、その作用発現の一部には、TG および糖吸収に関与する膵リパーゼおよび α -グルコシダーゼに対する酵素阻害活性が関与することが明らかとなった。しかしながら、これらの酵素阻害活性の活性強度は顕著なものではなく、他の作用点の関与が示唆された。

胃内容物は、胃の蠕動運動が強まり、胃内圧が幽門部の括約筋の収縮力や十二指腸の内圧より大きくなったときに十二指腸へ移送される。胃内容物の排出速度は血糖値や血中 TG 濃度な

Table 5. IC₅₀ Values of the constituents from the bark of *S. roxburghii* for pancreatic lipase

	IC ₅₀ (μ M)
phayomphenol A ₁ (1)	>400
phayomphenol A ₂ (2)	>400
(-)-hopeaphenol (6)	32.9
(+)-isohopeaphenol (7)	26.5
hemsleyanol D (8)	23.2
(-)-ampelopsin H (9)	9.3
vaticanol B (10)	25.1
vaticanol C (11)	12.5
vaticanol A (12)	51.7
vaticanol E (13)	85.5
vaticanol G (14)	58.8
(+)- α -viniferin (15)	46.3
hopeafuran (17)	26.6
(-)-balanocarpol (18)	340
(-)-ampelopsin A (19)	140
malibatol A (20)	60.8
malibatol B (21)	43.4
(+)-parviflorol (22)	284
<i>trans</i> -resveratrol 10- <i>C</i> -Glc (23)	>400
<i>cis</i> -resveratrol 10- <i>C</i> -Glc (24)	>400
resveratrol	>400
orlistat	0.056

Table 6. Inhibitory effects of the constituents from the bark of *S. roxburghii* on plasma glucose levels in sucrose-loaded mice

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	n	Plasma glucose (mg/dL) ^a		
			0.5 h	1.0 h	2.0 h
Normal	—	6	126.6 ± 5.2 ^c	139.8 ± 5.6 ^c	116.0 ± 3.2
Control	—	7	220.5 ± 16.9	221.4 ± 9.1	160.8 ± 3.5
phayomphenol A ₁ (1)	100	7	189.3 ± 10.1	199.5 ± 10.1	159.2 ± 5.9
	200	7	184.1 ± 15.5	178.1 ± 11.0 ^b	166.2 ± 7.0
phayomphenol A ₂ (2)	100	6	231.2 ± 22.6	226.7 ± 19.8	179.4 ± 12.9
	200	7	177.0 ± 10.4	197.3 ± 6.0	166.9 ± 8.0
Normal	—	7	115.7 ± 9.4 ^c	125.2 ± 10.3 ^c	129.9 ± 10.2 ^c
Control	—	10	232.9 ± 11.8	229.0 ± 9.6	172.0 ± 11.3
(–)-hopeaphenol (6)	100	6	191.6 ± 13.9	194.9 ± 5.9	160.6 ± 7.3
	200	7	158.3 ± 5.6 ^c	187.9 ± 6.1	179.4 ± 4.4
(+)–isohopeaphenol (7)	100	6	182.5 ± 19.1	204.9 ± 7.3	191.6 ± 10.8
	200	7	179.7 ± 8.2	209.4 ± 11.0	189.1 ± 6.8
hemsleyanol D (8)	100	6	173.5 ± 16.8 ^b	211.8 ± 24.3	174.1 ± 16.6
	200	7	142.4 ± 22.7 ^c	201.7 ± 24.9	177.4 ± 15.2
(+)– α -viniferin (15)	100	6	151.2 ± 21.2 ^c	219.8 ± 6.1	173.3 ± 9.1
	200	7	153.5 ± 19.2 ^c	184.2 ± 7.7	167.2 ± 6.9
(–)-balanocarpol (18)	100	6	227.9 ± 12.6	210.6 ± 12.0	157.4 ± 5.1
	200	7	169.2 ± 14.5 ^c	192.0 ± 10.8	156.4 ± 9.7
Normal	—	8	119.4 ± 4.8 ^c	131.9 ± 2.7 ^c	114.7 ± 3.9 ^c
Control	—	8	226.5 ± 17.3	200.9 ± 4.3	148.8 ± 6.3
<i>trans</i> -resveratrol 10-C-Glc (23)	100	8	184.3 ± 17.8	183.4 ± 10.0	140.9 ± 6.0
	200	8	188.7 ± 10.1	202.3 ± 12.4	147.9 ± 3.1
Normal	—	5	137.5 ± 7.2 ^c	142.1 ± 11.0 ^c	135.9 ± 8.1 ^c
Control	—	10	230.9 ± 15.7	203.0 ± 9.3	174.5 ± 7.1
resveratrol	100	7	218.3 ± 12.2	210.9 ± 14.0	181.4 ± 4.5
	200	6	205.6 ± 8.0	192.7 ± 7.7	158.7 ± 7.5

^aEach value represents the mean ± S.E.M.

Significantly different from the control, ^b $p < 0.05$, ^c $p < 0.01$.

どの調節に大きく関与し、糖尿病や肥満症患者においては健常人と比較して排出速度が速いとされるなど、その調節は栄養物の消化吸収において重要な調節機構のひとつである。すなわち、胃排出速度を抑制し、食後の血中 TG 濃度や血糖値を調節することは、高 TG 血症および糖尿病などの生活習慣病の予防や改善につながると考えられる。そこで、*S. roxburghii* 樹皮に含まれるオリゴスチルベノイド成分について、胃排出速度に及ぼす影響をフェノールレッド法にて検討した。その結果、Table 8 に示したように主要成分として得られたオリゴスチルベノイドである (–)-hopeaphenol (**6**), (+)-isohopeaphenol (**7**), (+)- α -viniferin (**15**) および (–)-balanocarpol (**18**) に 200 mg/kg の経口投与において有意な胃排出能抑制作用が認められた。この結果から、上記のオリゴスチルベノイド成分の血中 TG 濃度および血糖値上昇抑制作用には、胃排出能の抑制作用が関与していることが示された。また、血糖値降下に関わる他の作用点として、グルコースの取り込み能におよぼす影響について検討した。食事の炭水化物は、小腸の α グルコシダーゼによりグルコースにまで分解され、刷子縁膜上に存在するナトリウム-グルコース共輸送体 (SGLUT) を介して取り込まれる。そこで、ラット小腸組織片を用いたグルコース取

Table 7. Inhibitory effects of the constituents on enzyme activities of α -glucosidases, and aldose reductase activities

	α -Glucosidase IC ₅₀ (μ M) ^a		Aldose reductase
	Maltase	Sucrase	IC ₅₀ (μ M) ^a
phayomphenol A ₁ (1)	>400 (4.0) ^c	>400 (6.4) ^c	39.8
phayomphenol A ₂ (2)	>400 (19.6) ^c	>400 (3.7) ^c	47.7
phayomphenol B ₁ (3)	>400 (20.9) ^c	ca. 400	32.5
phayomphenol B ₂ (4)	>400 (40.4) ^c	211	26.6
1'S-dihydrophayomphenol A ₂ (5)	>400 (31.4) ^c	>400 (30.3) ^c	>100 (18.8) ^b
(-)-hopeaphenol (6)	338	195	69.0
(+)-isohopeaphenol (7)	216	90.0	>100 (34.4) ^b
hemsleyanol D (8)	266	218	29.4
(-)-ampelopsin H (9)	178	97.1	50.2
vaticanol B (10)	233	294	30.0
vaticanol C (11)	140	94.2	21.2
vaticanol A (12)	218	148	23.7
vaticanol E (13)	342	88.9	30.8
vaticanol G (14)	>400 (32.2) ^c	>400 (37.8) ^c	>100 (46.7) ^b
(+)- α -viniferin (15)	172	234	7.8
pauciflorol A (16)	>400 (44.0) ^c	55.7	29.5
hopeafuran (17)	142 ^c	105	6.9
(-)-balanocarpol (18)	>400 (29.4) ^c	>400 (36.6) ^c	30.0
(-)-ampelopsin A (19)	> 400 (-6.3)	>400 (0.4) ^c	68.8
malibatol A (20)	362	231	35.6
malibatol B (21)	262	143	10.0
(+)-parviflorol (22)	>400 (6.8) ^c	>400 (-0.8) ^c	>100 (43.7) ^b
<i>trans</i> -resveratrol 10-C-Glc (23)	>400 (20.1) ^c	>400 (14.7) ^c	>100 (30.3) ^b
<i>cis</i> -resveratrol 10-C-Glc (24)	>400 (36.6) ^c	>400 (26.8) ^c	>100 (39.2) ^b
piceid (25)	>400 (38.2) ^c	>400 (48.0) ^c	ca. 100
resveratrol	>400 (36.9) ^c	>400 (35.7) ^c	25.0
acarbose	2.0	1.7	
epalrestat			0.072

^aEach value represents the mean of 2-4 experiments.

^{b,c}Values in parentheses present inhibition % at 100 or 400 μ M.

り込み抑制作用について検討した。ジヒドロカルコン配糖体である phlorizin は、SGLUT1 と特異的に結合し、グルコースの取り込みを抑制することが知られている。そこで、phlorizin 1 mM 存在下におけるグル

コースの取り込み量を 0% (阻害率 100%) としたときのオリゴスチルベノイド成分のグルコース取り込み能におよぼす影響について検討した。その結果、今回検討した主要オリゴスチルベノイド化合物はいずれもグルコースの取り込み能について殆ど抑制作用を示さなかった

Table 8. Inhibitory effects of the constituents from the bark of *S. roxburghii* on gastric emptying in CMC-Na-loaded mice

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	<i>n</i>	Gastric emptying (%) ^a	Inhibition (%)
Control	—	9	82.0 ± 3.1	—
(-)-hopeaphenol (6)	200	8	58.2 ± 2.7 ^c	29.0
(+)-isohopeaphenol (7)	200	8	64.7 ± 5.1 ^c	21.1
hemsleyanol D (8)	200	4	74.9 ± 6.5	8.7
(+)- α -viniferin (15)	200	8	69.4 ± 3.4	15.4
(-)-balanocarpol (18)	200	7	61.7 ± 2.3 ^c	24.8

^aEach value represents the mean ± S.E.M.

Significantly different from the control, ^b*p*<0.05, ^c*p*<0.01.

(Table 9) ことから、血糖値上昇抑制作用の作用点としてグルコース輸送系の阻害による糖吸収抑制作用の関与は小さいことが推察された。

以上、タイ天然薬物の *S. roxburghii* 樹皮から得られたオリゴスチルベノイド成分に、メタボリックシンドローム予防および改善作用として、血中 TG 濃度および血糖値上昇抑制作用を見いだすとともに、その作用点として隣りパーゼおよび α -グルコシダーゼ阻害活性と胃排出能抑制作用による TG およびグルコース吸収の遅延作用が関与していることを明らかにした。

Table 9. Inhibitory effects of the constituents from the bark of *S. roxburghii* on glucose uptake in rats intestinal tissues

	Conc. (mM)	<i>n</i>	Glucose uptake (dpm/100 mg tissue) ^a	Inhibition (%)
Control	—	6	3172 ± 419	0.0
phrolizin	1	6	1606 ± 103 ^c	100.0
(-)-hopeaphenol (6)	1	6	2830 ± 259	21.8
(+)-isohopeaphenol (7)	1	6	3038 ± 240	8.5
Control	—	10	3992 ± 370	0.0
phrolizin	1	5	1642 ± 128 ^c	100.0
hemsleyanol D (8)	1	5	3595 ± 311	16.9
(+)- α -viniferin (15)	1	5	3564 ± 254	18.2
(-)-balanocarpol (18)	1	5	4088 ± 396	-4.1

^aEach value represents the mean ± S.E.M.

Significantly different from the control, ^b $p < 0.05$, ^c $p < 0.01$.

3-2-1. タイ天然薬物 *Kaempferia parviflora*^{3,4)}

ショウガ科 (Zingiberaceae) 植物 *Kaempferia parviflora* Wall. Ex Baker は、タイにおいて Krachai Dum と称される。その根茎は古くから炎症性疾患、胃腸障害および痛風などの治療に薬用として用いられるとともに、食用として強壯飲料などにも供されている。我々は、*K. parviflora* 根茎の詳細な成分探索を実施し、MeOH 抽出エキスから 6 種の新規化合物 (26-31) を単離・構造決定するとともに、24 種の既知化合物を単離・同定した (Chart 2, 3)。

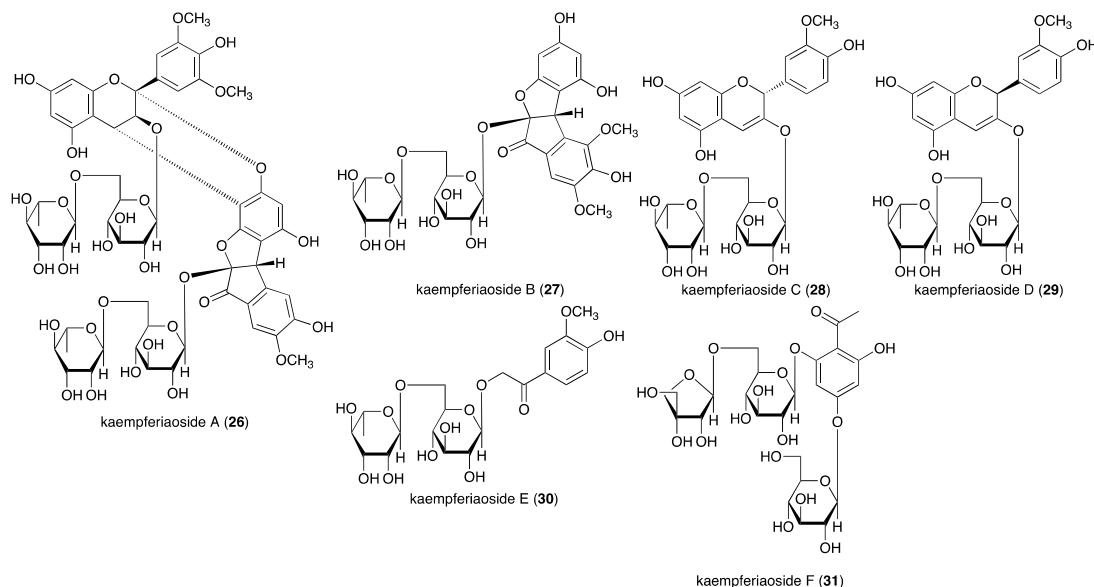


Chart 2. New phenolic glycosides from the rhizomes of *K. parviflora*

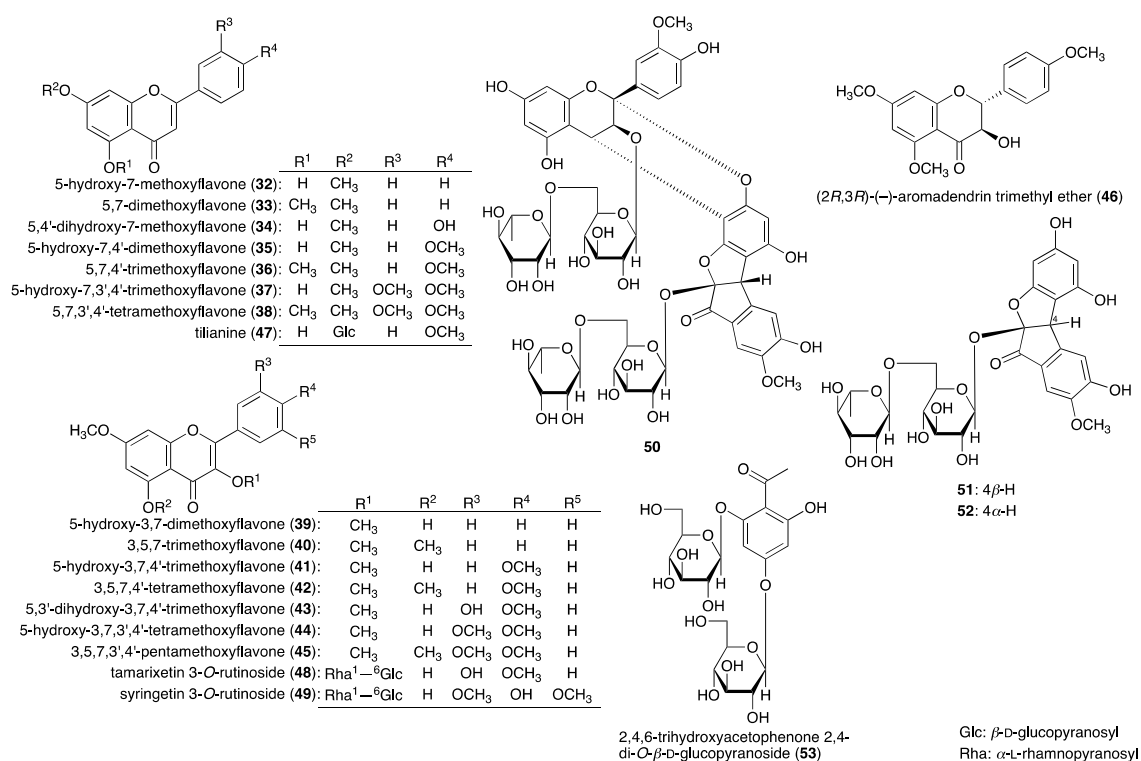


Chart 3. Constituents from the rhizomes of *K. parviflora*

Table 10. Inhibitory effects of the constituents from *K. parviflora* on D-GalN-induced cytotoxicity in primary cultured mouse hepatocytes

	Inhibition (%)			
	0 μ M	10 μ M	30 μ M	100 μ M
kaempferiaoside A (26)	0.0 ± 3.8	14.7 ± 3.1 ^b	17.5 ± 3.2 ^b	23.7 ± 4.9 ^b
5-hydroxy-7-methoxyflavone (32)	0.0 ± 1.4	9.8 ± 1.0 ^b	24.7 ± 2.8 ^b	17.8 ± 0.8 ^b
5,7-dimethoxyflavone (33)	0.0 ± 2.7	16.1 ± 2.5 ^b	28.3 ± 1.3 ^b	—
5,4'-dihydroxy-7-methoxyflavone (34)	0.0 ± 1.9	21.1 ± 2.2 ^b	23.3 ± 3.1 ^b	15.6 ± 1.6 ^b
5-hydroxy-7,4'-dimethoxyflavone (35)	0.0 ± 2.1	36.7 ± 2.8 ^b	27.5 ± 1.5 ^b	16.9 ± 1.4 ^b
5,7,4'-trimethoxyflavone (36)	0.0 ± 4.0	7.7 ± 2.4	18.3 ± 1.7 ^b	—
5,7,3',4'-tetramethoxyflavone (38)	0.0 ± 3.0	17.7 ± 2.9 ^b	39.5 ± 1.8 ^b	27.1 ± 3.4 ^b
5-hydroxy-3,7-dimethoxyflavone (39)	0.0 ± 0.6	23.6 ± 0.6 ^b	39.5 ± 2.1 ^b	21.6 ± 1.5 ^b
3,5,7-trimethoxyflavone (40)	0.0 ± 3.2	20.1 ± 2.4 ^b	34.3 ± 1.0 ^b	37.3 ± 2.1 ^b
5-hydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone (41)	0.0 ± 5.7	35.1 ± 2.4 ^b	34.4 ± 1.4 ^b	28.4 ± 0.8 ^b
3,5,7,4'-tetramethoxyflavone (42)	0.0 ± 2.5	26.8 ± 1.6 ^b	47.0 ± 1.5 ^b	41.6 ± 1.0 ^b
5,3'-dihydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone (43)	0.0 ± 3.1	24.6 ± 5.5 ^b	68.4 ± 2.7 ^b	38.4 ± 3.3 ^b
5-hydroxy-3,7,3',4'-tetramethoxyflavone (44)	0.0 ± 4.5	16.7 ± 2.6 ^b	41.6 ± 4.5 ^b	32.0 ± 3.2 ^b
3,5,7,3',4'-pentamethoxyflavone (45)	0.0 ± 3.2	33.0 ± 3.7 ^b	48.8 ± 0.7 ^b	32.7 ± 0.7 ^b
(2R,3R)-(-)-aromadendrin trimethyl ether (46)	0.0 ± 6.3	19.3 ± 4.3 ^a	14.6 ± 5.4 ^a	107.1 ± 3.7 ^b
tilianine (47)	0.0 ± 3.1	7.2 ± 3.8	21.4 ± 0.6 ^b	39.5 ± 0.9 ^b
50	0.0 ± 2.9	9.1 ± 2.3 ^a	14.0 ± 2.0 ^b	11.0 ± 1.6 ^b
51	0.0 ± 4.5	9.3 ± 3.8	0.6 ± 4.9	9.8 ± 2.1
52	0.0 ± 2.4	7.8 ± 4.7	-1.2 ± 3.8	-1.6 ± 2.8
2,4,6-trihydroxyacetophenone 2,4-di-O-Glc (53)	0.0 ± 5.4	8.3 ± 2.0	5.5 ± 8.1	29.4 ± 2.1 ^b
silybin ^c	0.0 ± 0.3	7.7 ± 0.7	45.2 ± 8.8 ^b	77.0 ± 5.5 ^b

Each value represents the mean ± S.E.M. (N=4).

Significantly different from the control, ^ap < 0.05, ^bp < 0.01.

^cCommercial silybin was purchased from Funakoshi Co., Ltd. (Tokyo, Japan).

得られた化合物について、マウス初代培養肝細胞を用いたD-ガラクトサミン (D-GalN) 誘発肝細胞障害抑制活性試験を実施したところ、5,3'-dihydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone (**43**, $IC_{50} = 18.4 \mu M$) に陽性対照剤として用いた天然由来肝保護作用物質である silybin ($C_{50} = 38.8 \mu M$) よりも強い活性が見いだされた (Table 10).

引用文献

- 1) Morikawa T., Chaipech S., Matsuda H., Hamao M., Umeda Y., Sato H., Tamura H., Kon'i H., Ninomiya K., Yoshikawa M., Pongpiriyadacha Y., Hayakawa T., Muraoka O.: Antidiabetogenic oligostilbenoids and 3-ethyl-4-phenyl-3,4-dihydroisocoumarins from the bark of *Shorea roxburghii*., *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 832-840 (2012).
- 2) Morikawa T., Chaipech S., Matsuda H., Hamao M., Umeda Y., Sato H., Tamura H., Ninomiya K., Yoshikawa M., Pongpiriyadacha Y., Hayakawa T., Muraoka O.: Anti-hyperlipidemic constituents from the bark of *Shorea roxburghii*., *J. Nat. Med.*, *in online*.
- 3) Chaipech S., Morikawa T., Ninomiya K., Yoshikawa M., Pongpiriyadacha Y., Hayakawa T., Muraoka O.: Structures of Two New Phenolic Glycosides, Kaempferiaosides A and B, and Hepatoprotective Constituents from the Rhizomes of *Kaempferia parviflora*., *Chem. Pharm. Bull.*, **60**, 62-69 (2012).
- 4) Chaipech S., Morikawa T., Ninomiya K., Yoshikawa M., Pongpiriyadacha Y., Hayakawa T., Muraoka O.: New flav-3-en-3-ol glycosides, kaempferiaosides C and D, and acetophenone glycosides, kaempferiaosides E and F, from the rhizomes of *Kaempferia parviflora*., *J. Nat. Med.*, *in online*.