

原

著

耐糖能異常における桑葉の効果 —基礎と臨床からのアプローチ—

渡辺 賢一・中野るりこ・井上 幹雄・文 娟
 国崎 恵・水戸沙耶佳・馬 梅蕾
 プニヤコッテイ T.V・ナラシマン G
 スレシュ P.S・パラス P・ワヘッド M
 ファデア K.A・リヤド A.E・ベナム H
 新潟薬科大学大学院薬学系研究科
 臨床薬理学教室

中山賀代子・平山 匡男
 新潟薬科大学応用生命科学部食品科学科
 機能性食品開発研究室

小林 隆司・小山 博史
 東京大学大学院医学系研究科
 クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット
 臨床情報工学部門

中村 雅彦
 たいまつ食品製品開発部

小田 勇司
 小田医院

Reprint requests to: Kenichi WATANABE
 Department of Clinical Pharmacology
 Niigata University of Pharmacy and
 Applied Life Sciences
 265 - 1 Higashizima Akiha - ku,
 Niigata 956 - 8603 Japan

別刷請求先：〒956 - 8603 新潟市秋葉区東島 265 番地 1
 新潟薬科大学大学院薬学研究科臨床薬理学教室
 渡辺 賢一

Basic and Clinical Study - Effects and Toxicity Studies of the Mulberry Leaf Powder (*Morus alba* Leaves) in Volunteers with Hyperglycemia and Normoglycemia

**Kenichi WATANABE, Ruriko NAKANO, Mikio INOUE
Juan WEN, Megumi KUNIZAKI, Sayaka MITO, Meilei MA,
Punniyakoti T VEERAVEEDU, Narasimman GURUSAMY,
Suresh P SELVARAJ, Paras PRAKASH, Mir I WAHED
Fadia K ALI, Reyad A ELBARBARY and Behnam HESHMATIAN**

*Department of Clinical Pharmacology,
Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences*

Kayoko NAKAYAMA and Masao HIRAYAMA

*Department of Food Science,
Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences*

Takashi KOBAYASHI and Hiroshi OYAMA

*Division of Clinical and Bioinformatic Engineering
Department of Clinical Bioinformatics,
Graduate School of Medicine, The University of Tokyo*

Masahiko NAKAMURA

Department of Development, Taimatu Foods Corporation

Yuji ODA

Oda Clinic

要 旨

【目的】桑葉には α -グルコシダーゼ阻害活性をもつ1-デオキシノジリマイシンが含まれている。桑葉パウダーのデオキシノジリマイシン含有量と糖質分解能を検討した。更に、耐糖能異常者と正常血糖値成人における桑葉粉末の有効性と安全性について検討した。

【方法と対象】(1) 桑葉パウダーの基礎実験として、ラット小腸アセトンパウダーを用いて二糖類水解酵素阻害活性を茶葉と比較検討し、蒸発光散乱検出高速液体クロマトグラフィー法にて桑葉パウダー中のデオキシノジリマイシン含有量を検討した。(2) 臨床試験の対象は、正常血糖値成人5名(N群)と耐糖能異常者8名(H群)のボランティア計13名(男/女=7/6。平均55歳 \pm 5歳)である。1回スプーン一杯(約1.8g)の桑葉パウダーを水・白湯に溶かし、食前に1日3回計桑葉5.4g/日を3ヵ月間飲用し、空腹時血糖・HbA1c・血液生化学・尿検査を検討した。

【結果】(1) 桑葉のマルターゼ阻害活性は茶葉と同等であったが、スクラーゼ阻害活性は茶葉の約10倍の強い阻害作用が見られた。桑葉パウダー中のデオキシノジリマイシン含有量は $128 \pm 12 \mu\text{g}/100\text{mg Leaf}$ ($0.13 \pm 0.01\%$)であった。(2) 全例で、診察所見・自覚所見の有害事象は見られなかった。N+H群では、摂取開始時と比べ3ヵ月後に空腹時血糖($127 \pm$

11mg/dl から 105 ± 5 mg/dl)・HbA1c (5.7 ± 0.3 % から 5.4 ± 0.2 %) 尿酸 (5.2 ± 0.5 mg/dl から 4.9 ± 0.4 mg/dl)・総コレステロール (203 ± 31 mg/dl から 189 ± 6 mg/dl)・中性脂肪 (150 ± 62 mg/dl から 103 ± 13 mg/dl) の有意な低下 (全て $p < 0.05$) が見られた。N群とH群に分けて検討すると、N群では摂取開始時と比べ3ヵ月後も空腹時血糖 (86 ± 2 mg/dl から 91 ± 4 mg/dl)・HbA1c (4.7 ± 0.1 % から 4.7 ± 0.1 %)・血液生化学の有意な変化は見られなかった。H群では、摂取1ヵ月後から空腹時血糖の低下傾向 (153 ± 9 mg/dl から 134 ± 11 mg/dl, NS) が見られ、開始時と比較して3ヵ月後には空腹時血糖 (106 ± 6 mg/dl, $p < 0.05$) とHbA1c (6.3 ± 0.3 % から 5.9 ± 0.2 %, $p < 0.05$) の有意な低下が見られた。

【総括】桑葉パウダーにはデオキシノジリマイシンが0.13%含まれ、茶葉よりもスクラーゼ阻害活性が強い。桑葉パウダー摂取後、正常血糖値者では血糖値に変化は見られなかったが、耐糖能異常者では緩やかに血糖値を降下させ、安全性が高いことが示唆された。

キーワード：桑葉，血清脂質，糖尿病，デオキシノジリマイシン， α -グルコシダーゼ阻害作用，スクラーゼ阻害活性

Abstract

It is known that the leaves of mulberry (*Morus alba* leaves) contains 1-deoxynojirimycin, α -glucosidase inhibitor. (1) We examined that inhibitory effects of mulberry leaf powder on the rat small intestinal disaccharidase activity and determined the deoxynojirimycin content in mulberry leaves by HPLC coupled to an evaporative light scattering detector. Although the inhibitory effect for maltase was very similar between tea and mulberry leaves, sucrase inhibitory effect of mulberry leaf was ten fold stronger than tea. The deoxynojirimycin content in mulberry leaves powder was $128 \pm 12 \mu\text{g}/100\text{mg}$ leaf (0.13 ± 0.01 %). (2) We investigated the effects of mulberry leaf powder on blood glucose level and safety in volunteers. There were five subjects with normal blood glucose level (Group - N) and eight with mild elevated blood glucose level (Group - H) (female/male = 6/7, 55 ± 5 years old). All subjects were taken 1.8 g of mulberry three times a day (5.4g/day) with water and it was contained for three months. Fasting blood glucose level and HbA1c (from 86 ± 2 mg/dl and 4.7 ± 0.1 % to 91 ± 4 mg/dl and 4.7 ± 0.1 %, respectively) did not change after three months in Group - N. However, fasting blood glucose level and HbA1c (from 153 ± 9 mg/dl and 6.3 ± 0.3 % to 106 ± 6 mg/dl and 5.9 ± 0.2 %, respectively, $p < 0.05$) were significantly decreased after three months in Group - H. Although there were no abnormal changes in blood and urinalysis tests, such as urea acid (from 5.2 ± 0.5 mg/dl to 4.9 ± 0.4 mg/dl, $p < 0.05$), total cholesterol (from 203 ± 31 mg/dl to 189 ± 6 mg/dl, $p < 0.05$) and triglyceride (from 150 ± 62 mg/dl to 103 ± 13 mg/dl, $p < 0.05$) were decreased after the intake. No adverse reaction was observed in subjects with mulberry treatment. These results demonstrate that sucrase inhibitory effect of mulberry leaf is stronger than tea, and mulberry exhibits mild hypoglycemic effect in subjects with mild hyperglycemia, and its long-term intake does not cause any adverse reaction.

Key words: Mulberry (*Morus alba* leaves), Hyperglycemia, Nutritional food, Diabetes mellitus, Cholesterol, Deoxynojirimycin, α -glucosidase inhibitor, Sucrase inhibitory effect

はじめに

桑葉には人の健康維持に欠かせないミネラル成分を多く含んでいることに併せ、 α -グルコシダーゼ阻害活性をもつ1-デオキシノジリマイシン(DNJ)が含まれている^{1)–3)}。このDNJはアザ糖類の一種であり、糖質の分解酵素(グルコシダーゼや二糖類水解酵素など)の阻害剤として働く。DNJを含む食品を摂取すると小腸刷子縁膜にある二糖類水解酵素の活性を阻害する結果、マルトースやスクロースの分解率が低下して食後の血糖値の上昇を抑制する⁴⁾。それゆえ桑葉摂取により、血中コレステロール低下作用・食後過血糖抑制作用などが推定されている^{1)–3)}。現在、日本では糖尿病やその予備軍は800–1200万人と言われ、これは成人の約7人に1人にあたり今後ますますその数が増えると思われる。

小島ら⁵⁾⁶⁾は動物実験にてI型糖尿病モデルマウスに桑葉を混餌し血糖上昇抑制作用を検討し、I型糖尿病モデルマウスでは5%桑葉を混餌した群で有意に血糖値上昇抑制作用を示したことを報告している。三ツ矢ら⁷⁾は4週間反復投与後、各器官・血液生化学的検査で何ら影響を及ぼすこともなく安全であることを報告している。また10名の被験者に対して行った安全性試験においては、通常の5倍量を摂取しても低血糖を起こすことはなく、通常量の1日9g程度の摂取は、安全であることが報告されている⁴⁾。今後さらなる研究にて、桑葉は生活習慣病対策を目的とした糖尿病の予防・進行防止に期待できる事と思われる。

マルターゼはマルトースを2分子のグルコースに、スクラーゼはスクロースをグルコースとフルクトースに分解する酵素である。よって、グルコースの生成量が低下するほど、マルターゼ及びスクラーゼ活性が阻害されているということになる。マルトースやスクロースの分解率は、市販のラット小腸アセトンパウダーをマルトース及びスクロースに作用させる *in vitro* 試験で評価できることが知られている⁸⁾。一方、本試験で用いる「たいまつ食品社製桑葉パウダー」にはDNJがどの程度含まれているか明らかとなっていないが、

DNJ含有量は蒸発光散乱検出-高速液体クロマトグラフィー(ELSD-HPLC)を用いて測定可能である。

本研究では、市販されている「たいまつ食品社製桑葉パウダー」を用い、基礎実験及び臨床試験にて桑葉の安全性と血糖値・コレステロール値などへの効果を検討した。

材料と方法

材料

- ・試験飲料・製品名 たいまつ食品(株)から市販されている桑の葉パウダー
- ・形態 「加湿熱風処理した粉末製品」
- ・試験粉末の原料は、新潟県JA岩船朝日支所管内で団地栽培されている新鮮な桑葉を原料として、たいまつ食品独自の加湿熱風処理した粉末製品である。

方法及び対象

(1) 基礎実験

1. 市販小腸粉末酵素の調製

ラット小腸アセトンパウダー(Sigma, St. Louis, MO)に0.2 Mリン酸緩衝液(pH 6)を加えて、100 mg/mLの懸濁液とし、氷冷下で超音波処理(15 min)後、遠心分離(3500 rpm, 15 min)した上清を粗酵素液とした。

2. 二糖類水解酵素阻害活性阻害試験

基質としてマルトース(100mM; Kanto Chemical, Tokyo, Japan)または、スクロース(100mM; Kanto Chemical, Tokyo, Japan)溶液200 μ Lに被験サンプル溶液(0.05–5 mg/mL)100 μ Lを加え、37°Cで2 min 予備加温した。さらに、粗酵素液100 μ Lを加えて15–120min 反応させ、沸騰水浴中で5 min 加熱し、酵素を失活させた。生成したグルコース量は、HPLCによって測定した。HPLC分析は、Inertsil NH2(4.6mm \times 250mm, GL Sciences Inc. Tokyo, Japan)を用い、アセトニトリル-水(75:25)を移動相として、流速1 mL/minで行った。検出は示差屈折(RI)検出器(RID-10A, Shimadzu, Kyoto, Japan)に

表1 スクリーニング時検査項目

項目	内容
被験者背景	既往歴、現病歴、常用薬、アレルギー体質の有無、現在の一般状態
自覚症状・他覚所見	問診、視診、聴診、触診、打診
理学的検査	身長、体重、Body Mass Index(BMI)、体脂肪、体温、12誘導心電図、血圧、脈拍
血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数
血液生化学・尿検査	血糖、ヘモグロビンA1c(HbA1c)、GOT(AST)、GPT(ALT)、ALP、 γ -GTP、Alb、A/G比、総コレステロール、HDL-C、TG、BUN、Cre、UA、Na、K、Cl、Mg、Ca、尿

より行った。カラムオーブンは35℃に設定した。

3. 被験サンプル溶液の調製

桑葉パウダー及び市販茶葉パウダー（手軽にカテキン, Ito En, Ltd. Tokyo, Japan）は、0.2 M リン酸緩衝液（pH 6）を加えて1 min ボルテックスで攪拌後に、懸濁液のまま試験に供した。

4. 桑葉パウダー中のDNJ含量の測定

DNJの測定はKimuraら⁹⁾の方法を用いた。桑葉パウダー（100mg）に1 mLの50%アセトニトリル/水（6.5mM 酢酸アンモニウムを含む；pH5.5）を加えて抽出し、遠心濾過後、濾液の一部をELSD-HPLC（ELSD-LT, Shimadzu, Kyoto, Japan）に供した。分離カラムとしてInertsil NH2（4.6mm × 250mm, GL Sciences Inc.）を用い、ELSD温度：56℃、空気圧：340 MPa、カラム温度：室温、移動相：87%アセトニトリル/水（6.5mM 酢酸アンモニウムを含む；pH5.5）、流速：1 ml/minで分析した。

(2) 臨床試験

1. 対象

下記の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しないもの

1-1. 選択基準

- ①年齢20歳以上（同意取得日現在）
- ②スクリーニング検査時に実施された各種検査

（表1）で重篤な異常が認められず、治験責任医師または治験担当医師が被験者として適切であると判断した者

- ③本治験への参加を志願し、文書により同意した者

1-2. 除外基準

- ①食品に対するアレルギーを有する者
 - ②治験食品摂取前7日以内に薬剤（血糖関係など）を使用した者
 - ③治験食品摂取前4ヵ月以内に、他の治験薬等を投与された者
 - ④緊急的な降圧療法を必要とする者
 - ⑤脳血管障害症候のある者
 - ⑥心不全患者及び心筋梗塞既往のある者
 - ⑦心房細動及び重篤な不整脈のある者
 - ⑧腎機能障害のある者（血清クレアチニン2.0mg/dl以上）
 - ⑨高度の肝機能障害のある者
 - ⑩コントロール困難な糖尿病患者
 - ⑪貧血（ヘモグロビン量9.5g/dl未満）のある者
 - ⑫妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある者
 - ⑬その他、治験責任医師等が被験者として不適格と判断した者
- ### 2. 治験デザイン
- 1回スプーン一杯（約1.8g）の桑葉を、正常血

表2 治験開始後の検査・観察項目

項目	内容
自覚症状・他覚所見	問診、視診、聴診、触診、打診
理学的検査	身長、体重、BMI、体脂肪、体温、12誘導心電図、
血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数
血液生化学・尿検査	空腹時血糖、HbA1c、GOT(AST)、GPT(ALT)、ALP、 γ -GTP、Alb、A/G比、総コレステロール、HDL-C、TG、BUN、Cre、UA、Na、K、Cl、Mg、Ca、尿
血圧測定	来院時の血圧と脈拍測定

糖値成人5名(N群)と耐糖能異常者8名(H群)のボランティア計13名(男/女=7/6、平均55歳±5歳)に摂取させた。両群ともに桑葉を水や白湯に溶かし、食前または食後に1日3回3ヵ月間摂取させた。摂取開始時(0週)・摂取1ヵ月後・3ヵ月後の空腹時血糖・HbA1c、摂取開始時・摂取3ヵ月後の血液生化学等(表2)を検査した。

3. 評価項目

- ①長期摂取による安全性の検証
- ②長期摂取による健常者及び耐糖能異常者に対する有効性の検証

4. 統計処理

数値は平均±SEで表した。統計学的手法として、摂取開始時・摂取1ヵ月後・3ヵ月後の比較に対応のあるt検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 試験飲料成分

作成された試験飲料の成分は表3のとおりである。

2. 基礎実験

2-1. 桑葉パウダーのマルターゼ及びスクラーゼ阻害活性

図1に桑葉及び比較対照とした茶葉のマルターゼ阻害活性を示した。桑葉・茶葉ともに、量依存

表3 試験粉末(桑葉パウダー)の分析表
栄養分析結果(100g中)

水分	4.5g
タンパク質	19.5g
脂質	2.3g
炭水化物	64.1g
食物繊維	39g
灰分	9.6g
熱量	355kcal
ナトリウム	7mg
食塩相当量(ナトリウム換算)	0.02g
ビタミンC(VC)	12mg
ビタミンB1(VB)	0.4mg
ビタミンB2(VB)	1.37mg
レチノール(VA)	3 μ g未満
カロテン(VA)	7200 μ g
レチノール当量(VA)	1200 μ g
マグネシウム	420mg
鉄	12.3mg
亜鉛	4.8mg
ルチン	170mg
カリウム	810mg
カルシウム	1300mg
γ -アミノ酪酸	101mg

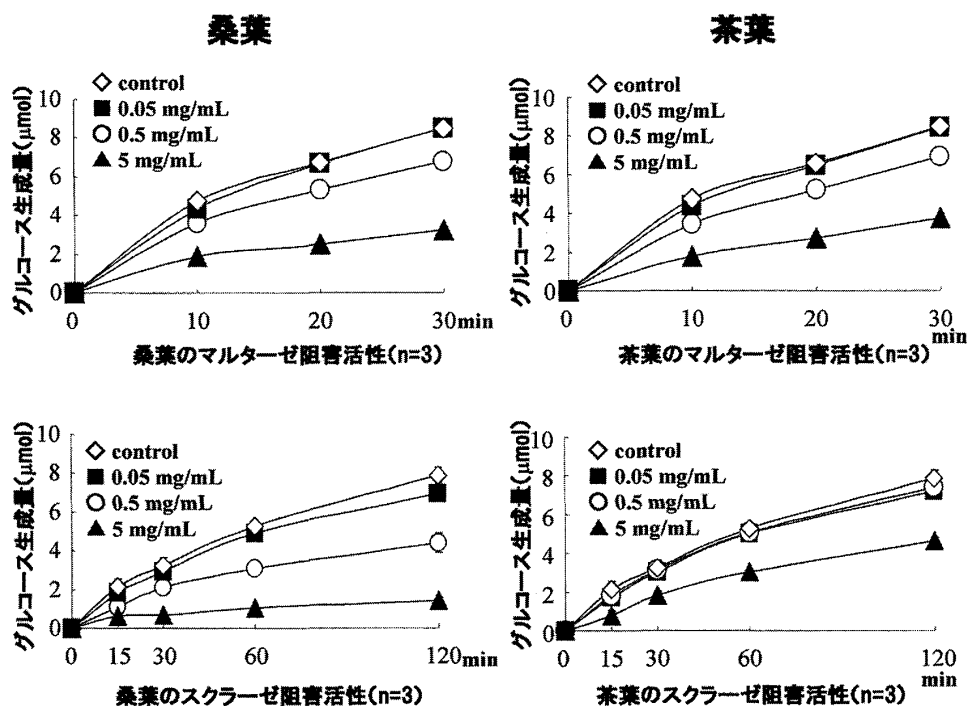


図1 桑葉と茶葉のマルターゼ阻害活性 (上. n = 3) とスクラーゼ阻害活性 (下. n = 3)

桑葉・茶葉ともに量依存的な阻害が見られた。マルターゼ阻害活性は同等の比活性が見られたが、スクラーゼ活性は茶葉よりも桑葉のほうが約10倍強い阻害作用が見られた。

的な阻害が示されており、その活性も重量あたりの比活性でも同等のマルターゼ阻害活性が認められた。

一方、スクラーゼ活性は量依存的な活性は示しているが、重量あたりの比活性はそれぞれ茶葉よりも桑葉のほうが強い阻害作用が見られた。その阻害作用は茶葉と比較して約10倍と強力であることが示唆され、この差異は含有する阻害成分(DNJ)によると推定された。

2-2. 桑葉パウダー中のDNJの定量

図2に桑葉抽出物のクロマトグラムを示す。桑葉パウダー中のDNJは、 $R_t = 36\text{min}$ にピークが見られ、DNJ含有量は $127.7 \pm 12.4 \mu\text{g}$ (100mg leaf, n = 3. $0.13 \pm 0.01\%$)であった。

3. 臨床試験

3-1. 診察所見・自覚所見で健常者及び耐糖能異常者に有害事象は見られなかった。

3-2. 空腹時血糖値の変化

N群では、摂取開始時 $86 \pm 2\text{mg/dl}$ 、摂取3ヵ月後 $91 \pm 4\text{mg/dl}$ であり有意差はみられなかった。H群では、摂取1ヵ月後から血糖値の低下傾向(開始時 $153 \pm 9\text{mg/dl}$ から $134 \pm 11\text{mg/dl}$, NS)が見られ、開始時と比較して3ヵ月後 ($106 \pm 6\text{mg/dl}$, $p < 0.05$)には空腹時血糖値の有意な低下が見られた。更に全例(N+H群)でも、摂取1ヵ月後から血糖値の低下(開始時 $127 \pm 11\text{mg/dl}$ から $117 \pm 9\text{mg/dl}$, NS)が見られ、開始時と比較して3ヵ月後 ($101 \pm 5\text{mg/dl}$, $p < 0.05$)には空腹時血糖値の有意な低下が見られた(表4)。

3-3. HbA1cの変化

N群では、開始前 $\text{HbA1c} 4.7 \pm 0.1\%$ から摂取3ヵ月後は $4.7 \pm 0.1\%$ (NS)と差が見られなかった。H群では、摂取1ヵ月後にはHbA1cは不変で

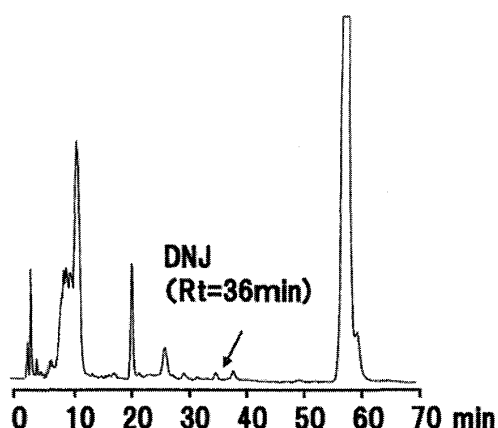


図2 桑葉抽出物のクロマトグラム
桑葉パウダー中の1-デオキシノジリ
マイシン (DNJ) は、 $R_t = 36 \text{ min}$ にピークが見られた (矢印)。

あったが³ (開始時 $6.3 \pm 0.3 \%$ から $6.2 \pm 0.3 \%$, NS), 3ヵ月後には $5.9 \pm 0.2 \%$ と有意に低下した ($p < 0.05$). 更に全例 (N + H群) でも, 摂取1ヵ月後の HbA1c は不変であったが (開始時 $5.7 \pm 0.3 \%$ から $5.6 \pm 0.3 \%$, NS), 3ヵ月後には $5.4 \pm 0.2 \%$ と有意に低下した ($p < 0.05$, 表4).

3-4. 血清脂質の変化

血清脂質は, 総コレステロール (T-CHO), 高比重リポ蛋白質 (HDL-C), 中性脂肪 (TG) の3項目について検討した (表4). 総コレステロールは, N群では摂取開始時 ($195 \pm 12 \text{ mg/dl}$) と摂取3ヵ月後 ($187 \pm 8.7 \text{ mg/dl}$, NS) とで差が見られなかったが, H群とN + H群では開始時 208 ± 6.9 と $203 \pm 31 \text{ mg/dl}$ から3ヵ月後では, 191 ± 8.0 と $189 \pm 6 \text{ mg/dl}$ と有意に低下した (共に $p < 0.05$). HDL-Cは, N群では開始時 ($66 \pm 8.1 \text{ mg/dl}$) と3ヵ月後 ($69 \pm 8.5 \text{ mg/dl}$, NS) で差が見られなかった. H群とN + H群でも開始時 (56 ± 6.0 と $60 \pm 4.4 \text{ mg/dl}$) と比較し3ヵ月後も (55 ± 3.0 と $60 \pm 5.3 \text{ mg/dl}$, NS) 差はなかった. 中性脂肪は, N群では開始時 ($114 \pm 20 \text{ mg/dl}$) と比較し3ヵ月後 ($78 \pm 9 \text{ mg/dl}$, NS) も差が見られなかったが, H群とN + H群では開始時 172 ± 27 と $150 \pm 62 \text{ mg/dl}$

から3ヵ月後 119 ± 18 と $103 \pm 13 \text{ mg/dl}$ と有意に (共に $p < 0.05$) 低下した.

3-5. 血液・尿検査, その他

全13例 (N + H群) で, 摂取前と摂取3ヵ月後とを比較して有意な変化があったものは, 尿酸 (摂取前 $5.2 \pm 0.5 \text{ mg/dl}$ から摂取3ヵ月後 $4.9 \pm 0.4 \text{ mg/dl}$, $p < 0.05$) であったが, 正常範囲内であり問題はないと考えられた (表4). 尿糖が減少したが, 血糖値低下に由来する結果と思われた. 血圧・脈拍・心電図の変化は見られなかった.

考 察

今回, 臨床実験に用いた桑葉パウダーは, たいまつ食品独自で加湿熱風処理した桑葉粉末製品である. 桑葉パウダー中のDNJ含有量は $127.7 \pm 12.4 \mu\text{g}$ (100 mg leaf), つまり, $0.13 \pm 0.01 \%$ であった. 桑葉パウダーは, 菓子・パン・味噌など様々な食品への利用が可能なることから, その応用により生活習慣病予防に優れた効果を発揮するのではないかと考えられる.

マルターゼはマルトースを2分子のグルコースに, スクララーゼは, スクロースをグルコースとフルクトースに分解する酵素である. よって, グルコースの生成量が低下するほど, マルターゼ及びスクラーゼ活性が阻害されているということになる. マルターゼ阻害活性は, 桑葉・茶葉ともに量依存的な阻害見られ重量あたりでも同等の阻害活性が認められた. 一方, スクララーゼ阻害活性は, 共に量依存的な活性は示しているが, 重量あたりの比活性は茶葉よりも桑葉のほうが約10倍強い阻害作用が見られた. この差異は含有される阻害成分によると推定され, 桑葉に含まれるDNJが茶葉に含まれるカテキン類よりもスクラーゼ活性を強く阻害していると考えられた¹⁰⁾.

現在研究されている桑葉の生理機能としては, 以下が挙げられている. 循環器系に及ぼす効果として血圧に及ぼす効果 (血圧の上昇を抑制する), 脂質に及ぼす効果 (血中コレステロールなど脂質増加を抑制する), 血糖に及ぼす効果 (摂食後の過血糖を抑制する), 血液の流動性に及ぼす効果

表4 摂取開始時(0週)と摂取後(1ヵ月後・3ヵ月後)の血液・生化学の変化

(n=13)

	基準値	摂取開始時	摂取1ヵ月後	摂取3ヵ月後	t-test 開始時 VS 3ヵ月後
RBC	400~540万/ μ l	437 \pm 10		446 \pm 11	—
HGB	13.0~17.8g/dl	13.8 \pm 0.3		14.2 \pm 0.4	—
Hct	40.0~52.0%	42.2 \pm 1.0		42.7 \pm 1.0	—
WBC	3000~8900/ μ l	4996 \pm 263		5804 \pm 345	—
PLT	15.0~35.0万/ μ l	23.0 \pm 1.1		24.9 \pm 1.2	—
GLU	55~109mg/dl	127 \pm 11	117 \pm 9	101 \pm 5	p<0.05
HbA1c	4.3~5.5%	5.7 \pm 0.3	5.6 \pm 0.3	5.4 \pm 0.2	p<0.05
UA	7.0mg/dl以下	5.2 \pm 0.5		4.9 \pm 0.4	p<0.05
AST(GOT)	8~37IU/l	25.1 \pm 1.1		21.2 \pm 1.3	—
ALT(GPT)	4~43IU/l	23.0 \pm 1.5		20.3 \pm 2.4	—
γ -GTP	14~58IU/l	36.5 \pm 21.8		31.6 \pm 5.9	—
T-CHO	130~219mg/dl	203 \pm 31		189 \pm 6	p<0.05
HDL-C	40~88mg/dl	60 \pm 4.4		60 \pm 5.3	—
TG	35~149mg/dl	150 \pm 6.2		103 \pm 13	p<0.05
CRE	0.5~1.3mg/dl	0.7 \pm 0.09		0.7 \pm 0.04	—
Na	135~155mEq/l	142 \pm 1.2		142 \pm 0.5	—
K	3.5~5.5mEq/l	4.1 \pm 0.2		4.1 \pm 0.1	—
Cl	98~107mEq/l	104 \pm 0.2		103 \pm 0.4	—

(血流の流動性を円滑にする)などである。消化器系に及ぼす効果としては、消化管に及ぼす影響(糞便排泄量を増加させる)、腸内細菌に及ぼす影

響(腸内フローラ中の有害菌を減少させる)である。発癌抑制における効果としては、ラット肝発癌モデルにおける効果(発癌初期病変の発生減少)

である。

このように様々な効果が期待され研究されている中、桑葉に含有される α -グルコシダーゼ阻害活性をもつDNJが抗糖尿病作用を発揮していると考えられていることから血糖値への効果に着目し、本臨床試験で血糖耐糖能異常者と正常血糖値成人における桑葉パウダーの有効性と安全性について検証した。今回の試験に参加したボランティア計13名は、治験担当医の説明をよく理解しかつ良く実行して、1名の脱落者も出なかった。その結果、正常血糖のN群では、血糖値・HbA1c・血清脂質など全ての検査値で摂取3ヵ月後に有意な変化は見られなかった。一方、耐糖能異常者H群では、血糖値・HbA1c・血清脂質(総コレステロール及び中性脂肪)が摂取3ヵ月後には有意に低下した。しかしHDL-C値(正常値40~88mg/dl)は、H群でも 56.1 ± 6.0 mg/dlから 54.8 ± 3.0 mg/dl(NS)と、有意な変化は見られなかった。このことから、桑葉パウダー摂取は、総コレステロール及び中性脂肪への影響はあるが、HDL-C値への影響は少ないと考えられる。更に、本試験で示されたように桑葉が食後血糖上昇抑制に有効であることから、長期摂取において抗糖尿病作用が期待出来る。更なる研究により、桑葉パウダー摂取による抗酸化作用などの検討も必要である。

結 論

耐糖能異常における桑葉の効果を基礎と臨床から検討した。桑葉パウダーにはデオキシノジリマイシンが0.13%含まれ、茶葉よりもスクラーゼ阻害活性が強い。桑葉パウダー摂取後、正常血糖値者では血糖値に変化は見られなかったが、耐糖能異常者では緩やかに血糖値を降下させ、安全性が高いことが示唆された。

参 考 文 献

- 1) Yoshikuni Y: Inhibition of intestinal α -glucosidase activity and postprandial hyperglycemia by moranoline and its N-alkyl derivative. *Agric Biol Chem* 52: 121-128, 1988.
- 2) Asano N, Tomioka E, Kizu H and Matsui K: Suger with Nitogen in the rine isolated from the leaves of *Morus Bonbycis*. *Carbohydrate Research* 253: 235-245, 1994.
- 3) 飯塚幸澄, 櫻井栄一, 田中頼久: 自然発症糖尿病ラット(GKラット)に対する桑葉の抗糖尿病作用. *薬学雑誌* 121: 365-369, 2001.
- 4) Miyahara C, Miyazawa M, Satoh S, Sakai A and Mizusaki S: Inhibitory effects of mulberry leaf extract on postprandial hyperglycemia in normal rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 50: 161-164, 2004.
- 5) 小島芳弘: 桑葉の保健機能. *食品と開発* 37: 54-56, 2002.
- 6) 小島芳弘, 利根川英一, 谷口啓一, 奈良崎律子, 蓮見恵司: 桑葉によるI型糖尿病モデルマウス(NODマウス)の糖尿病発症の抑制. *日本栄養・食糧学会誌* 54: 361-364, 2001.
- 7) 三ツ矢正安, 末柄信夫, 小島芳弘, 谷口啓一, 安部 茂, 山口英世, 斧 康雄: 桑葉のラットを用いた4週間反復経口投与による安全性試験. *応用薬理* 61: 169-176, 2001.
- 8) Hirayama M, Toyota K, Yamada K and Hidaka H: A convenient method for estimating the intestinal digestibility of saccharides. *Denpun Kagaku* 37: 259-262, 1990.
- 9) Kimura T, Nakagawa K, Saito Y, Yamagishi K, Suzuki M, Yamaki K, Shinmoto H and Miyazawa T: Determination of 1-deoxynojirimycin in mulberry leaves using hydrophilic interaction chromatography with evaporative light scattering detection. *J Agric Food Chem* 52: 1415-1418, 2004.
- 10) Honda M and Hara Y: Inhibition of rat small intestinal sucrase and α -glucosidase activities by tea polyphenols. *Biosci Biotechnol Biochem* 57: 123-124, 1993.

(平成18年11月2日受付)

1) Yoshikuni Y: Inhibition of intestinal α -glucosi-