

## 砂漠人参カンカニクジュヨウの糖尿病予防および初期症状の改善効果と作用メカニズムに関する研究

研究者氏名 □ □ 教授 村岡 修日

本所属機関 □ 近畿大学薬学部

共同研究者名 □ 森川 敏生, 二宮 清文

中国研究者氏名 所長 賈 曉光

中国所属機関 □ 新疆ウイグル自治区中薬民族薬研究所

### 要 旨

新疆ウイグル自治区ホータン地区において、砂漠緑化事業にともなう地域振興策として栽培生産されている生薬“カンカニクジュヨウ”の糖尿病予防および初期症状の改善効果を見いだした。すなわち、カンカニクジュヨウに含有される主要フェニルエタノイド配糖体である echinacoside (1) および acteoside (2) に 250—500 mg/kg の経口投与においてデンブン負荷マウスを用いた血糖上昇抑制作用が認められた。また、1 および 2 について、マウスに 125—250 mg/kg/day の用量にて二週間連続投与したところ、体重増加や摂餌量に影響を与えることなく、耐糖能の有意な改善効果が認められた。また、カンカニクジュヨウに含有される 18 種のフェニルエタノイド配糖体成分 (1—18) について、ラットレンズ由来アルドース還元酵素阻害活性試験を実施したところ、1 ( $IC_{50} = 3.1 \mu M$ ), 2 ( $1.2 \mu M$ ), isoacteoside (3,  $4.6 \mu M$ ), 2'-acetylacteoside (4,  $0.071 \mu M$ ), tubulosides A (5,  $8.8 \mu M$ ) and B (9,  $4.0 \mu M$ ), syringalide A 3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside (10,  $1.1 \mu M$ ), campneoside I (13,  $0.53 \mu M$ ) および kankanoside J<sub>1</sub> (14,  $9.3 \mu M$ ) に強い活性が認められた。とりわけ 4 は、陽性対照剤として用いた医薬品の epalrestat ( $0.072 \mu M$ ) と同定の活性強度であった。

**Key Words** カンカニクジュヨウ, echinacoside, acteoside, 抗糖尿病作用, アルドース還元酵素阻害

### 緒 言 :

ハマウツボ科 (Orobanchaceae) ニクジュヨウ属の多年生草本であるカンカニクジュヨウ (*Cistanche tubulosa* (Schrenk) R. Wight) は、ギョリュウ科 (Tamaricaceae) の小高木タマリクス (*Tamarix ramosissima* Ledeb.) の根に寄生して生育する。新疆ウイグル自治区のタクラマカン砂漠周辺では、地下 10 m 近くを流れる伏流水にまで根を伸ばせるポプラやタマリクスなどが生育可能であり、カンカニクジュヨウはそのタマリクスに寄生することで水や養分をもらい成長する。タクラマカン砂漠の西南部に位置するシルクロード西域南道最大の町であるホータン地区は、その苛酷な気候風土にもかかわらず世界有数の長寿地域として知られている。この地域ではカンカニクジュヨウを砂漠人参および不老長寿の源として常食してきたと伝えられている。<sup>1,2)</sup> 中華人民共和国薬典では、カンカニクジュヨウと、その同属植物のジュヨウ (*C. deserticola* Y. C. Ma) の肉質茎を乾燥したものを漢薬“肉蓯蓉”と規定している。<sup>3)</sup> また、新農本草経において、ニクジュヨウは上薬 (上品) に収載されており、その薬効として「五勞、七傷を主治し、中を補い・・・精気を益し、子多からしむ。婦人の腹中の硬結、腫瘍を治す」と記されている。その後の多くの本草書や医学書にも収載され、例えば「日華子本草」には、「男子の絶陽で興奮せぬもの、婦人の絶陰で妊娠せぬものを治す」などと記載されている。このように、ニクジュヨウは中国伝統医学において強壯、補精薬としてインポテンツ、腰膝の冷痛、遺尿、婦人の不妊症、血崩、帯下、便秘などの治療に用いられてきたが、近年の生物資源の枯渇から供給量が激減しており、その代替生薬としてカンカニクジュヨウが注目されている。

これまでにカンカニクジュヨウに関する生薬学的研究は、日中の研究者らによって盛んに実施されており、その男性ホルモン様作用、免疫増強作用、抗老化作用および認知障害改善作用などが報告されている。<sup>4,5)</sup> 我々の研究グループでもこれまでに、その含有成分研究や血管拡張作用および肝保護作用などに寄与する活性成分の同定を行っている。<sup>6-10)</sup> 本研究では、カンカニクジュヨウの機能解明研究の一環として、その主要フェニルエタノイド配糖体である echinacoside (1) および acteoside (2) が、デンプン負荷マウスにおいて血糖上昇抑制活性が認められたことから、含有フェニルエタノイド成分の抗糖尿病作用を検討した (Figure 1).

#### 対象と方法：

Echinacoside (1) および acteoside (2) について、食後血糖上昇抑制作用を検討する目的で、6 週齢の ddY 系雄性マウスを用い、 $\alpha$ 化デンプン (1 g/kg) および 1 または 2 (250-500 mg/kg) を同時経口投与し、30分、1時間および2時間後の血糖値におよぼす影響について検討した。また、10 週齢の ddY 系雄性マウスに 1 または 2 (125-250 mg/kg/day) を投与し、MF 固形飼料にて 2 週間飼育したのち、20 時間絶食後 $\alpha$ 化デンプン (1 g/kg) 経口投与し、30分、1時間および2時間後の血糖値におよぼす影響について検討し、耐糖能におよぼす影響について検討した。一方、小腸に存在する糖質加水分解酵素である $\alpha$ -グルコシダーゼの阻害活性について、Figure 1 に示す 18 種の含有フェニルエタノイド成分 (1—18) について、ラットおよびヒト小腸由来の酵素を用い、基質として麦芽糖およびショ糖を用いて検討した。あわせて、糖尿病性白内障や末梢神経障害の律速酵素であるアルドース還元酵素について、ラットレンズ由来酵素を用い、DL-glyceraldehyde を基質とした阻害活性試験を実施した。

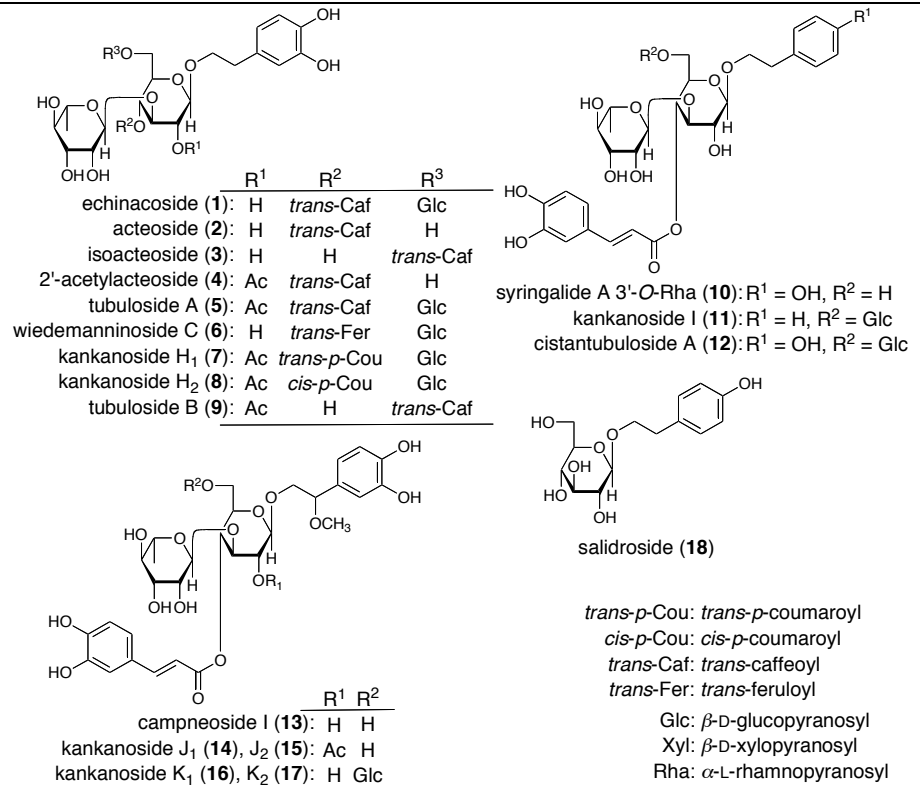
#### 結 果：

**Table 1.** Effects of single dose of echinacoside (1) and acteoside (2) on blood glucose levels in starch-loaded mice

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	N	Plasma glucose (mg/dL) <sup>a</sup>			
			0 h	0.5 h	1 h	2 h
Control	—	9	88.9 ± 3.8	246.9 ± 10.5	210.0 ± 9.8	174.8 ± 8.2
Echinacoside (1)	250	5	87.7 ± 7.0	255.0 ± 11.6	179.5 ± 4.1 <sup>b</sup>	148.1 ± 8.2
	500	5	81.4 ± 7.1	227.5 ± 5.2	175.7 ± 3.0 <sup>c</sup>	135.7 ± 7.9 <sup>c</sup>
Acteoside (2)	250	5	88.1 ± 4.2	235.4 ± 4.7	195.8 ± 4.3	164.6 ± 10.0
	500	5	87.0 ± 5.1	222.3 ± 8.0	178.5 ± 3.3 <sup>b</sup>	143.6 ± 5.3 <sup>b</sup>
Control	—	9	100.4 ± 7.2	216.0 ± 8.4	197.3 ± 7.1	172.8 ± 5.1
Acarbose	12.5	7	103.6 ± 7.9	160.6 ± 7.4 <sup>c</sup>	190.5 ± 6.7	201.2 ± 8.8 <sup>b</sup>
	25		99.2 ± 3.4	136.1 ± 3.8 <sup>c</sup>	149.9 ± 4.2 <sup>c</sup>	182.0 ± 10.0

<sup>a</sup>Values represent the means ± S.E.M.

Significantly different from the control group, <sup>b</sup> $p < 0.05$ , <sup>c</sup> $p < 0.01$ .



**Figure 1.** Principal phenylethanoids (1—18) from stems of *Cistanche tubulosa*

Table 1 に示すように、**1** および **2** は 250-500 mg/kg の経口投与において有意な血糖上昇抑制作用が観察された。

また、Table 2 に示すように、**1** および **2** の125-250 mg/kg/day の群において、デンプンを用いた耐糖能試験を実施したところ、有意な血糖上昇抑制作用が認められたことから、**1** および **2** が食後過血糖の上昇抑制のみならず耐糖能の改善作用を有することが示唆された。

**Table 2.** Effects of two weeks administration of echinacoside (**1**) and acteoside (**2**) on blood glucose levels in starch-loaded mice

Treatment	Dose (mg/kg/d, p.o.)	N	Plasma glucose (mg/dL) <sup>a</sup>			
			0 h	0.5 h	1 h	2 h
Control	—	9	99.2 ± 8.5	203.9 ± 8.5	172.4 ± 5.4	146.8 ± 5.3
Echinacoside ( <b>1</b> )	125	5	82.2 ± 4.3	182.9 ± 10.9	143.7 ± 8.4 <sup>b</sup>	122.1 ± 2.7 <sup>c</sup>
	250	5	84.0 ± 4.9	185.7 ± 10.2	147.1 ± 7.7 <sup>b</sup>	124.4 ± 2.3 <sup>c</sup>
Acteoside ( <b>2</b> )	125	5	86.1 ± 5.6	210.7 ± 10.5	179.5 ± 8.4	145.0 ± 4.0
	250	5	79.4 ± 2.3	170.6 ± 6.9	144.4 ± 6.4 <sup>b</sup>	107.1 ± 5.0 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Values represent the means ± S.E.M.

Significantly different from the control group, <sup>b</sup>*p* < 0.05, <sup>c</sup>*p* < 0.01.

また、ヒト小腸マイクロゾーム分画由来α-グルコシダーゼを用いたマルターゼ阻害活性を検討したところ、中程度の活性が認められたのみであ

った [**1** (IC<sub>50</sub> = 125 μM), **2** (154 μM), acarbose (15.2 μM)] ことから、本活性の作用点としては糖質加水分解酵素の阻害作用による寄与は低いものと考えられる。加えて、アルドース還元酵素阻害活性について検討したところ、**1** (IC<sub>50</sub> = 3.1 μM), **2** (1.2 μM), isoacteoside (**3**, 4.6 μM), 2'-acetylacteoside (**4**, 0.071 μM), tubuloside A (**5**, 8.8 μM) および B (**9**, 4.0 μM), syringalide A 3-O-Rha (**10**, 1.1 μM), campneoside I (**13**, 0.53 μM) および kankanoside J<sub>1</sub> (**14**, 9.3 μM) に強い活性が認められた。とりわけ、**4** は市販アルドース還元酵素阻害剤の epalrestat (0.072 μM) と同程度の活性強度であった。<sup>11)</sup>

**Table 3.** Inhibitory effects on enzyme activities on rat small intestinal α-glucosidases, and rat lens aldose reductase (AR) activities

	Rat α-glucosidase IC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>		AR IC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>
	Maltase	Sucrase	
Echinacoside ( <b>1</b> )	149	174	3.1
Acteoside ( <b>2</b> )	188	152	1.2
Isoacteoside ( <b>3</b> )	70.4	152	4.6
2'-Acetylacteoside ( <b>4</b> )	>300 (47.2) <sup>b</sup>	277	0.071
Tubuloside A ( <b>5</b> )	200	220	8.8
Wiedemanninoside C ( <b>6</b> )	>300 (46.2) <sup>b</sup>	>300 (43.5) <sup>b</sup>	>10 (37.8) <sup>c</sup>
Kankanoside H <sub>1</sub> ( <b>7</b> )	>300 (37.1) <sup>b</sup>	>300 (32.5) <sup>b</sup>	>10 (33.9) <sup>c</sup>
Kankanoside H <sub>2</sub> ( <b>8</b> )	>300 (4.6) <sup>b</sup>	>300 (3.1) <sup>b</sup>	
Tubuloside B ( <b>9</b> )	88.2	175	4.0
Syringalide A 3'-O-Rha ( <b>10</b> )	>300 (32.7) <sup>b</sup>	>300 (27.3) <sup>b</sup>	1.1
Kankanoside I ( <b>11</b> )	>300 (27.1) <sup>b</sup>	>300 (26.2) <sup>b</sup>	>10 (33.9) <sup>c</sup>
Cistantubuloside A ( <b>12</b> )	>300 (20.5) <sup>b</sup>	>300 (27.2) <sup>b</sup>	>10 (29.4) <sup>c</sup>
Campneoside I ( <b>13</b> )	>300 (27.0) <sup>b</sup>	>300 (38.8) <sup>b</sup>	0.53
Kankanoside J <sub>1</sub> ( <b>14</b> )	130	242	9.3
Kankanoside J <sub>2</sub> ( <b>15</b> )	131	228	>10 (39.6) <sup>c</sup>
Kankanoside K <sub>1</sub> ( <b>16</b> )	>300 (44.9) <sup>b</sup>	>300 (38.7) <sup>b</sup>	>10 (41.7) <sup>c</sup>
Kankanoside K <sub>2</sub> ( <b>17</b> )	>300 (47.6) <sup>b</sup>	>300 (38.7) <sup>b</sup>	>10 (38.2) <sup>c</sup>
Salidroside ( <b>18</b> )	>300 (5.9) <sup>b</sup>	>300 (8.1) <sup>b</sup>	>10 (12.3) <sup>c</sup>
Acarbose	1.7	1.5	
Epalrestat			0.072

<sup>a</sup>Each value represents the mean of 2-4 experiments. Values in parentheses present inhibition % at <sup>b</sup>300 μM (for α-glucosidases) or <sup>c</sup>10 μM (for aldose reductase).

## 考 察 :

新疆ウイグル自治区にて砂漠緑化事業に伴う人工栽培に取り組んでいる有用植物資源のカンカニクジュヨウについて、新たに抗糖尿病作用を見だし、その活性寄与成分としてフェニルエタノイド配糖体である echinacoside (**1**) および acteoside (**2**) を同定した。加えて、含有フェニルエタノイド成分の2'-acetylacteoside (**4**) に、糖尿病性白内障や末梢神経障害の律速酵素であるアルドース還元酵素に対する強い阻害活性を見出すなど、カンカニクジュヨウの機能性食品素材としての高付加価値化に資する成果を得た。

参考文献：

1. 吉川雅之, 村岡 修 監修：砂漠人参「カンカ」の機能と砂漠緑化, 薬用食品の開発II-薬用・有用植物の機能性食品素材への応用-, シーエムシー出版 (東京), 2012, pp. 249-262.
2. 楊衛 星, 賈 曉光 編：新疆常見薬用植物実用図譜, 新疆科学技術出版社 (新疆・中国), 2006, p. 122.
3. 国家薬典委員会 編：中華人民共和国薬典2010年版 一部, 中国医葯科技出版社 (北京・中国), 2010, p. 126.
4. 第 1 回国際カンカシンポジウム講演要旨集 (大阪), 2007.
5. 第 2 回国際カンカシンポジウム講演要旨集 (大阪), 2008.
6. Xie H., Morikawa T., Matsuda H., Nakamura S., Muraoka O., Yoshikawa M., *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 669—675 (2006).
7. Yoshikawa M., Matsuda H., Morikawa T., Xie H., Nakamura S., Muraoka O., *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 7468—7475 (2006).
8. Morikawa T., Pna Y., Ninomiya K., Imura K., Matsuda H., Yoshikawa M., Yuan D., Muraoka O., *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 1882—1890 (2010).
9. Pan Y., Morikawa T., Ninomiya K., Imura K., Yuan D., Yoshikawa M., Muraoka O., *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 575—578 (2010).
10. Morikawa T., Pan Y., Ninomiya K., Imura K., Yuan D., Yoshikawa M., Hayakawa T., Muraoka O., *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 1403—1407 (2010).
11. Morikawa T., Ninomiya K., Imamura M., Akaki J., Fujimura S., Pan Y., Yuan D., Yoshikawa M., Jia X., Li Z., Muraoka O., *J. Nat. Med.*, submitted.

注：本研究は、2013年8月31日-9月1日『第30回和漢医薬学会学術大会』にて口演発表、2013年11月1-2日『第5回食品薬学シンポジウム』にてポスター発表および『*Journal of Natural Medicines*』誌に投稿中 (参考文献11) である。

作成日：2014年 3月12日