

青花(*Commelina communis* var. *hortensis*)の 食後血糖上昇抑制機能

The Potential to Reduce Postprandial
Hyperglycemia of *Commelina communis* var. *hortensis*

芝野 真喜雄

Makio Shibano

大阪薬科大学

Osaka University of Pharmaceutical Sciences

馬場 きみ江

Kimiye Baba

大阪薬科大学

Osaka University of Pharmaceutical Sciences

草野 源次郎

Genjiro Kusano

大阪薬科大学

Osaka University of Pharmaceutical Sciences

The Potential to Reduce Postprandial Hyperglycemia of *Commelina communis* var. *hortensis*青花 (*Commelina communis* var. *hortensis*) の食後血糖上昇抑制機能

芝野 真喜雄 馬場 きみ江 草野 源次郎

Makio Shibano

Kimiye Baba

Genjiro Kusano

大阪薬科大学生薬科学教室

大阪府高槻市奈佐原4-20-1

Osaka University of Pharmaceutical Sciences

4-20-1, Nasahara, Takatsuki-shi, Osaka 569-1094, Japan

Summary

Inhibitors of α -glucosidase have been developed and used for non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM or type 2 diabetes) for the purpose of control of the blood glucose level after meals. Furthermore, these α -glucosidases are expected to have type 2 diabetes prevention effects.

Commelina communis var. *hortensis* ('Ooboushibana' or 'Aobana' in Japanese), is cultivated in Kusatsu City (Siga, Japan) but only the flower is used, to produce a blue dye, with which the people make a rough sketch for YUZEN (Japanese traditional dying). The herb

grows 3 - 5 times as big as *C. communis*. We isolated 1-deoxynojirimycin (DNJ) and (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*) 2, 5-bishydroxymethyl 3, 4-dihydropyrrolidine (DMDP) from this herb. 1-Deoxynojirimycin (DNJ) and (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*) 2, 5-bishydroxymethyl 3, 4-dihydropyrrolidine (DMDP) have glycosidase inhibitory activities, and this herb has the potential to reduce postprandial hyperglycemia.

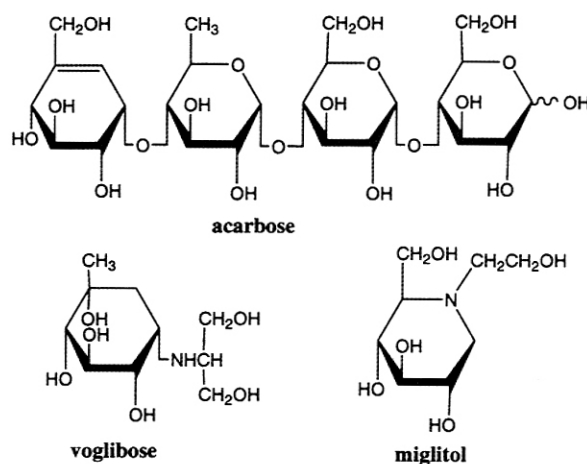
Thus we propose that this herb (*C. communis* var. *hortensis*) may be a useful food material for diabetic patients and for prophylaxis of type 2 diabetes.

1. はじめに

糖加水分解酵素の一つである α -glucosidaseは、炭水化物の消化・吸収に関与している重要な消化酵素である。この酵素の阻害剤 (α -GI: acarboseやvoglibose、申請中のmiglitol) は、ブドウ糖の吸収遅延の目的で、糖尿病患者に対して、食後血糖値上昇の抑制薬として医療の現場で広く使用されている (図1)。

これから以下に述べる様々な報告から、有効性の高い α -glucosidase阻害活性を有する安全な食材の開発が求められている。そこで著者らは、約300種の生薬や植物について α -glucosidase阻害活性スクリーニング実験を行い、約50種の新規アルカロイドを単離し、その構造とglycosidase阻害活性について報告してきた¹⁾。今回の総説では、2型糖尿病発症予防を目的とした食材開発として有望と考えられた青花: オオボウシバナ (*Commelina communis* var. *hortensis*) について、この植物の紹介とその α -glucosidase阻害活性成分の単離および分析法、

そしてその有用性について述べたい。また、糖尿病予防についての最近の話題もあわせて紹介する。

図1. α -GIの構造

2. 糖尿病実態調査結果

全世界の糖尿病患者数は約1億1千万人、2030年にはその数は2億数千万人になり、その7割はアジア地区に集中すると予想されている。

日本国内においては、マスメディアが「国内糖尿病患者数は690万人」と大きく報じたのが今から約5年前（1997年、国内初の糖尿病実態調査）であった。そして、最近、第2回目の糖尿病実態調査（2002年の調査）の結果が2003年8月に速報として報告された。それによると、“糖尿病が強く疑われる人”が約740万人、“糖尿病の可能性を否定できない人”（糖尿病予備軍）が約880万人と推計された（図2）。このように糖尿病患者数は爆発的に増加し続けている。また、糖尿病が強く疑われる人の中で受診している人の比率は約50%にすぎない。さらに、糖尿病予備軍の大半を占めるIGT（耐糖能異常：食後2時間後血糖値が正常値より高値を示す。血糖、血清インスリンなどの濃度が特に食後において異常値を示す）などは、これといった症状がでないため放置される傾向が大きい。高齢化社会の中で中年層に爆発的に増加し続ける糖尿病予備軍に対して、いかにして糖尿病への発症を抑えるかが、医療費負担ということをつとめても重要であることは明らかである。即ち、糖尿病に対し、国民の啓発運動と一次予防運動は大変重要な課題であると考えられている。

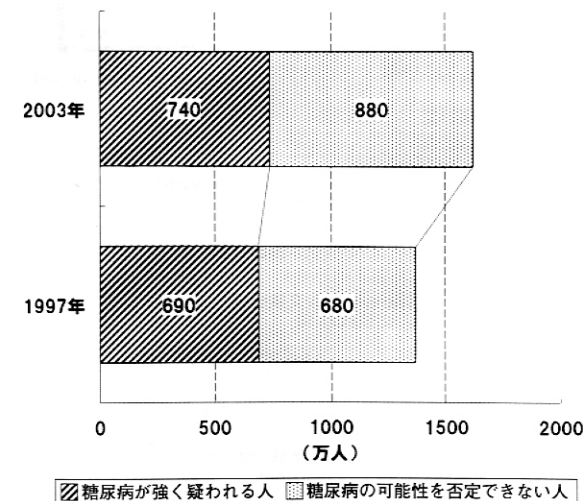


図2. 糖尿病実態調査結果（厚生労働省）

3. 危険なIGT

従来、血糖コントロールの評価基準や検診の診断基準としては空腹時血糖値が重視されてきたが、今日では、食後血糖値が空腹時血糖値と同等もしくは、それ以上に重要であることは、広く認識されている。即ち、この食後高血糖を放置していると、この高血糖が膵β細胞を刺激し、遅延かつ過剰なインスリン分泌をするとともに肥満を惹起し、ひいては膵β細胞を疲弊するなどの悪循環を生み出す。さらに、最近、非糖尿病患者においても空腹時高血糖のみならず食後高血糖が心血管疾患の危険因子として強調されている。

4. 2型糖尿病予防（一次予防）

Diabetes Prevention Program (USA)、Da Qing Study (China) やFinnish Diabetes Prevention Study (Finland) などの2型糖尿病発症予防のための生活習慣への介入研究は、全世界で行われており、生活習慣の是正が一次予防にきわめて有効なことが示されている。一方、薬剤の介入によるSTOP-NIDDM (Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus) ではIGT患者をα-GI薬であるacarboseで治療して、食後血糖値を低下させることにより、糖尿病の発症リスクを低減できることを示した²⁾。さらに最近、同研究から、食後の高血糖を低下させることが心筋梗塞を抑制するとともに、高血圧症の発症を予防したとの報告があった³⁾。

これらの結果から、2型糖尿病の一次予防では、糖尿病予備軍の大半を占めるIGTに対して、生活習慣の是正を第一に、薬剤使用も念頭に入れ、食後の異常な高血糖状態をいかに抑えるかが重要なポイントになってくると考えられる。さらに心血管疾患の危険因子である高血圧症にも配慮して減塩などの指導も行う必要があるといわれている。

5. 青花（アオバナ）とツユクサについて

青花は植物名をオオボウシバナ（*Commelina communis* var. *hortensis*）（写真1）といい、ツユクサ

(*Commelina communis*) (写真2) の変種である。オオボウシバナはツクサと比較して、茎が太く、茎丈も約3~4倍高くなり、花弁の大きさも3~4倍ある。オオボウシバナ (大帽子花) は、ツクサをボウシバナと呼んだので、それを大きくした草花という意味が込められている。この青花は、昭和56年 (1981年) 1月に滋賀県草津市の「市の花」に指定され、市民に親しまれている。

青花の花弁の汁は水にきわめてよく溶解し、染料としては不向きであるが、水洗することで色を洗い流すことができるという特性を上手く利用し、鮮やかな青色の絞り汁を和紙に塗り込め、友禅染の下絵用絵具として使用されてきた。また、この塗り込められた和紙を青花紙と呼んでいる。この青花紙を生産する目的で、滋賀県草津市においては、この青花を300年以上前から栽培してきた。しかし、安価な化学染料の出現と着物離れなどの影響で需要が減少し、全盛期には、約500戸あった農家も現在では2~3戸の篤農家で栽培、生産している状況で



写真1.



写真2.

ある。先人から受け継がれてきたものをいつまでも残してゆきたいものである。

一方、ツクサはツクサ科の一年草で、日本全土、中国、朝鮮、ロシア西部に分布し、北米の一部で野生化している。道傍や荒地のやや湿った場所に普通に見られる。わが国では約300種の地方名があり、人々の暮らしと深く結びついていたことが伺われる。主な地方名のうち、アオバナ、インキバナ、ウツシバナ、ツクサなど、青色の花弁を染料として広く利用してきたことが伺われる。

全草を乾燥したものが、生薬の鴨跖草 (オウセキソウ) である。この水煎剤は、黄色ブドウ球菌や連鎖球菌に対して抗菌作用を示すほか、血圧降下作用も知られている。日本では、民間薬として、乾燥した茎葉を煎じて利尿薬や咽喉痛に用いられていた。また、野草料理などにもよく紹介されている⁴⁾。

6. 青花の α -glucosidase阻害活性試験

Dahlqvistの方法⁵⁾を一部改良した3,5-dinitrosalicylic acid (DNS) 法を用いて試験した。その基本反応は図3に要約するように、ショ糖を基質とし、 α -glucosidase

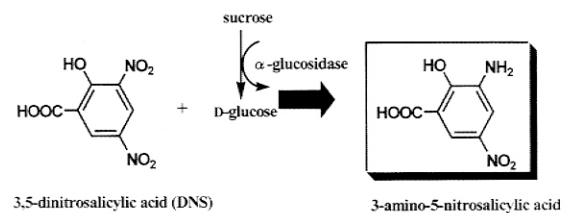
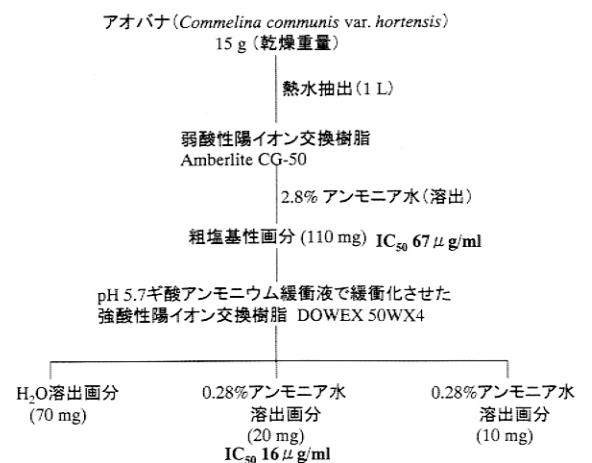


図3. DNS法の原理

図4. 青花の α -glucosidase阻害活性調査

により生成する還元糖によりアルカリ存在下、DNSから3-amino-5-nitrosalicylic acidへの還元反応を540nmで比色するものである。この方法に従って、乾燥させた青花の全草を熱水抽出し、弱酸性陽イオン交換樹脂により調製した粗塩基性画分について試験を行った結果、 IC_{50} 値が $67 \mu\text{g/ml}$ 、0.28%アンモニア水溶出画分に IC_{50} 値 $16 \mu\text{g/ml}$ と、他の植物と比較し非常に強い α -glucosidase阻害活性を示した (図4)。

7. 活性成分とLC-MSによる定量

青花の α -glucosidase阻害活性を示す本体は、1-deoxynojirimycin (DNJ) と (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*) 2,5-bishydroxymethyl-3,4-dihydropyrrolidine (DMDP) であった (図5)。DNJは桑白皮やクワ葉の α -glucosidase阻害活性成分としてよく知られている。また、著者らより少し前に、これらの化合物は、韓国のLeeらによりツクサ (*Commelina communis*) の α -glucosidase阻害活性成分として報告された⁶⁾。著者らは、国内での栽培実績

があり、ツクサよりも大型の青花について注目していたので、DNJおよびDMDPがどの程度含有されているのかを定量することにした。しかし、DNJおよびDMDPはその構造から理解できるように、紫外線吸収がなく、高感度検出が非常に困難であることが予想できた。そこでLC-MS法を採用したところ、 $m/z164$ ($M+1$)⁺ (両化合物の分子量は163) のマスキロマトグラムを用いることにより高感度に定量可能であった (図6)。その結果、DNJおよびDMDPの含量は乾燥した青花に対し各々0.045~0.092%、0.017~0.141%で、活性成分としては約0.062~0.194%の含量であった (表1)。即ち、これらの含量調査結果において、青花は十分な効果が期待できる

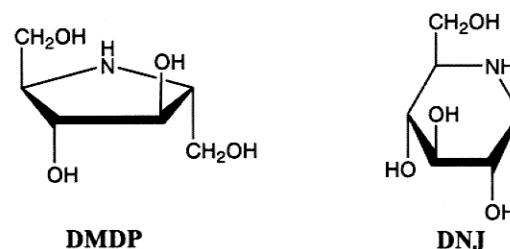


図5. 青花中の α -GI活性成分の構造

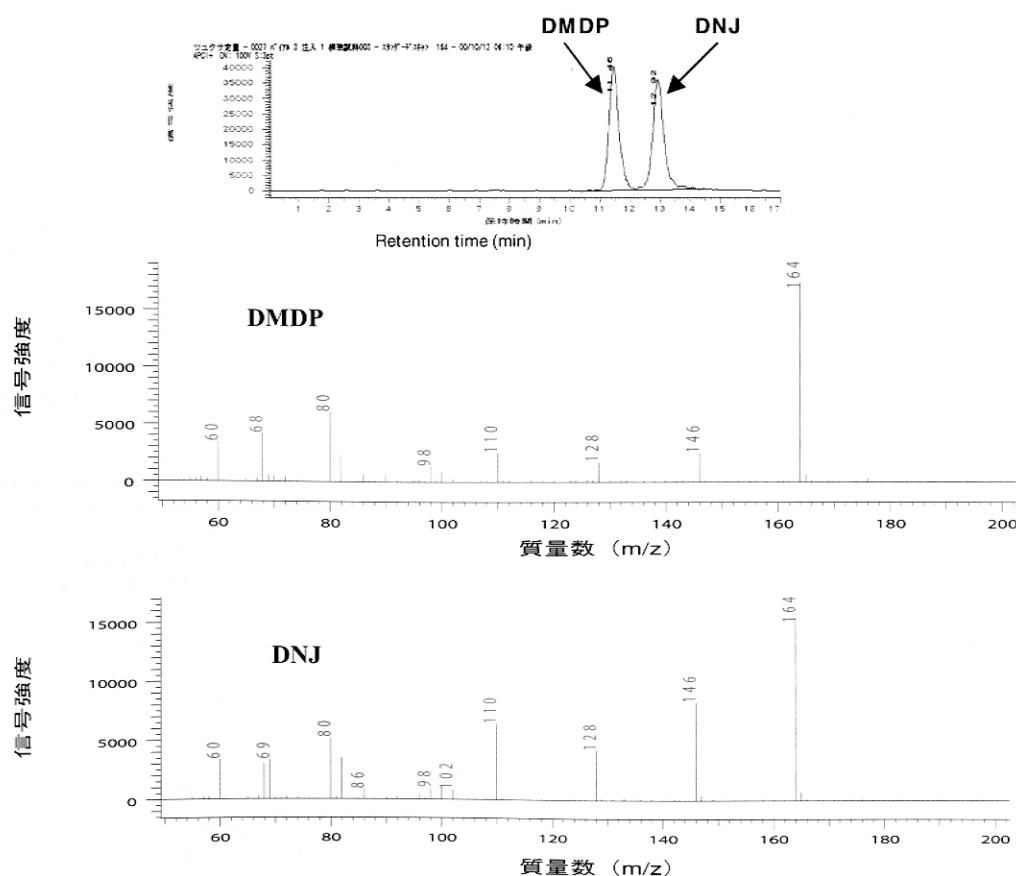


図6. $m/z164$ のマスキロマトグラム

表1. 青花中のDNJ、DMDP含量

採集場所	DNJ含量(%)	DMDP含量(%)	活性成分含量(%)
草津市(6月)	0.067	0.045	0.112
草津市(10月)	0.045	0.017	0.062
草津市(6月)	0.054	0.023	0.077
草津市(硫安肥料)	0.053	0.141	0.194
富山医科薬科大	0.092	0.054	0.146
大阪薬大植物園	0.055	0.054	0.109

ものと考えられた⁷⁾。現在、効率的な栽培法および高含量植物の選抜試験を実施している。

8. 食後血糖値上昇抑制効果

マウスを用いた動物実験により検討を行った(図7、8)。即ち、24時間絶食させたマウスに、ショ糖または麦芽糖と試験サンプルとを同時にゾンデを用いて経口投与し、30分後に尾から血液を採取し血糖値を測定した。その結果は、DNJおよびDMDPは、ショ糖または麦芽糖負荷による血糖値上昇を有意に抑制した。また、熱水抽出エキス200mg/kgとの同時投与では、DNJ 20mg/kg投与に匹敵する抑制効果を認めた。そのエキスではDNJとDMDPを各々約1mg/kg投与した換算となり、エキス投与の方がDNJやDMDPなどの単独投与より、強く血糖値上昇を抑制した。さらに、乾燥粉末200mg/kgではDNJとDMDPを計約1mg/kg投与の換算となり粉末の方がより強く血糖値上昇を抑制した。これは、青花に含有されるフラボノイドや食物繊維などの相互作用であると考えられる。また、予備実験レベルではあるが、12カ月間の長期にわたる自由摂取(ショ糖のみ負荷の餌と青花エキス粉末とショ糖負荷の餌を自由摂取させた)では、青花エキス粉末とショ糖負荷の餌を摂取していた群が明らかに死亡数が少なかった。

次に、ボランティアによる人での実験を試みた。即ち、青花3gの熱水抽出液とショ糖75g投与時の血糖値上昇抑制効果の一例を図9に示した。ボランティアは、著者らや実験に携わった学生および研究開発者で行ったが、年齢が20代前半の正常血糖値を示す者では、糖負荷による急激な血糖上昇が確認されず有意なデータは得られなかった。しかし、IGTと思われる者では糖負荷による血糖上昇を抑制した。また、常用でも、食後血糖値の上昇抑制効果、空腹感の遅れ、便秘改善以外には、異常は認められなかった。

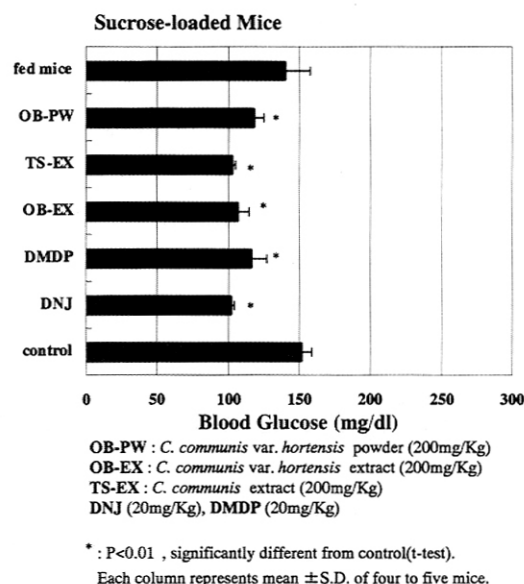


図7. ショ糖負荷マウスにおける血糖値上昇抑制効果

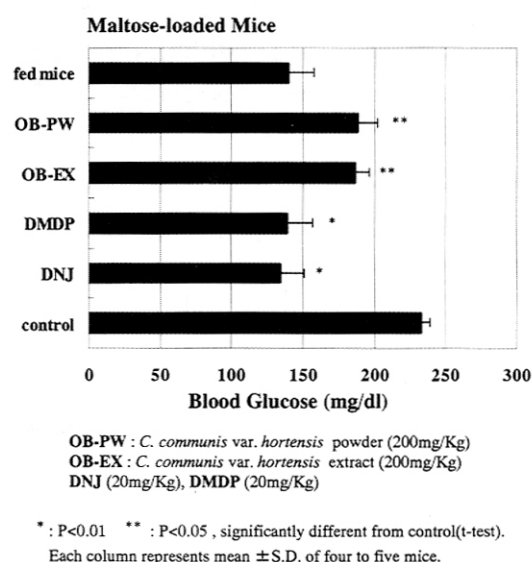


図8. マルトース糖負荷マウスにおける血糖値上昇抑制効果

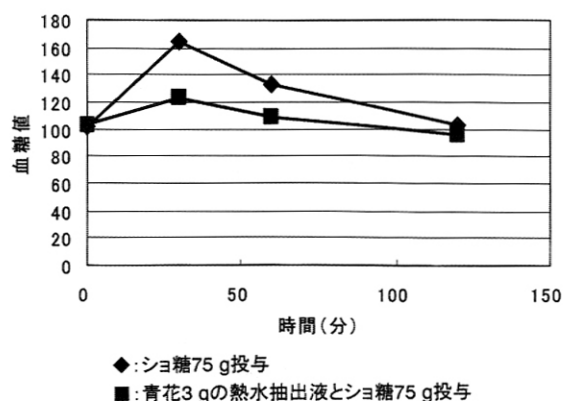


図9. 血糖値上昇抑制効果 (ボランティアによる人での実験)

9. 青花のその他の成分

青花のミネラル成分の特徴としては、カリウムを高含量に含んでいることが挙げられる（表2）。高塩分食の現代食に対し、非常に有用であると考えられる。なぜなら、2型糖尿病の一次予防では、生活習慣の是正を第一に、食後の異常な高血糖を抑えることが重要であることは述べたが、それと同時に、心血管疾患の危険因子である高血圧にも配慮して減塩などの指導も行う必要があるからである。

また、アミノ酸分析装置により青花の煎液に存在する遊離アミノ酸の定量分析を行った（表3）。

その他、著者らはstigmasterol、 β -sitosterolなどの植物sterolやglutininなどのtriterpen、carotenoidsなどを確認するとともに、多数のkaempferol配糖体やquercetin配糖体を単離しており（詳細は報告予定）、抗酸化作用なども期待できる。

さらに、 α -glucosidase活性を阻害すると、小腸で吸収できなかった糖質が大腸へ到達し、腸内細菌の増加によるガスの増加で腹部膨満があることはよく知られている。

表2. 青花中のミネラル成分

鉄	18.4mg/100g
カルシウム	1.22g/100g
カリウム	4.16g/100g
マグネシウム	277mg/100g
亜鉛	5.77mg/100g

表3. 青花3gの煎液中の遊離アミノ酸

アミノ酸	含有量 (mg)
アスパラギン酸	3.9
トレオニン	12.1
セリン	12.2
グルタミン酸	4.3
プロリン	3.6
グリシン	0.6
アラニン	1.0
バリン	0.4
システイン	1.0
メチオニン	1.2
イソロイシン	0.3
ロイシン	0.2
チロシン	0.8
フェニルアラニン	1.4
リジン	0.4
ヒスチジン	0.9
アルギニン	4.5

るが、青花などの植物由来のものには、この症状が少ない。これは、植物に含有されるフラボノイドなどにより腸内細菌の増加が抑えられているのかもしれない。

10. まとめ

青花もツクサも食用に供され、中毒例などは知られていない安全性の高い植物である。さらに、ツクサ科植物には有毒植物も知られていない。DNJもDMDPも高い水溶性を有し、腸管でほとんど吸収されない。このようなことから安全かつ食後の血糖上昇を有意に抑制する食品であると考えられる。

STOP-NIDDMの結果報告は、IGTに対して薬物の介入による食後高血糖の抑制が糖尿病の発症リスクを低下でき、心血管疾患の予防につながるといった非常に注目される成果ではあるが、国内においては予防医療に薬物介入が必要であるかどうか、また、副作用を心配する意見なども多く、さらには、予防医療への薬物療法に対する保険適用の可否といった解決しなければならない問題が多数残されている。このような観点から食後の血糖上昇を抑制する食品は大変有用かつ重要な役割を果たすと考えられ、このような食品を上手く利用することにより、生活習慣の是正による予防をより効果的に達成できるものと考えている。

青花は滋賀県草津市の「市の花」であり、市民の関心は高い。また、篤農家、（財）草津市コミュニティー事業団、草津市農業共同組合、企業そして著者らが協力し、この青花の有効な利用法を開発している。さらに、この馴染みある青花が市民の庭先で植栽され、糖尿病に対する啓発となり、生活改善などに役立つことも目標にしている。そして、先人から受け継がれてきた青花を絶やすことなく、糖尿病予防という新しい役割で、未来に引き継がれていくことを強く願っている。

引用文献

- 1) M. Shibano, D. Tsukamoto and G. Kusano, *Heterocycles*, 57 (8), 1539-1553 (2002).
- 2) J. L. Chiasson and R. G. Josse *et al.*, *Lancet*, 359(9323), 2072-2077 (2002).
- 3) J. L. Chiasson and R. G. Josse *et al.*, *JAMA*, 290(4), 486-494 (2003).
- 4) 原色牧野和漢草大図鑑, 北隆館 (1988).

- 5) A. Dahlqvist, *Anal. Biochem.*, **7**, 18-25 (1964).
- 6) H. S. Kim et. al., *Planta Medica*, **65**, 437-439 (1999).
- 7) M. Shibano et. al., *Natural Medicines*, **55**(5), 251-254 (2001).

PROFILE

芝野 真喜雄

大阪薬科大学
助手
薬学博士



1967年生まれ、1991年大阪薬科大学卒業、同年アサヒビール株式会社入社、1993年大阪薬科大学副手、1994年同大学助手、1999年薬学博士、現在に至る。

馬場 きみ江

大阪薬科大学
教授
薬学博士



1968年大阪薬科大学薬学部卒業、助手、講師、助教授を経て、2002年教授、現在に至る。

草野 源次郎

元 大阪薬科大学
教授
薬学博士



1935年生まれ、1966年東北大学大学院薬学研究科修了、1966年同助手、1985年同助教授、1990年大阪薬科大学教授、2003年同大学退職、現在に至る。