ロスマリン酸を多く含むシソ抽出物のラットでの血糖値上昇抑制作用

誌名	日本食品科学工学会誌 : Nippon shokuhin kagaku kogaku kaishi = Journal of the Japanese Society for Food Science and Technology
ISSN	1341027X
著者名	東野,英明 木下,孝昭 栗田,隆 濱田,寛 江藤,浩市 福永,裕三
発行元	日本食品科学工学会
巻/号	58巻4号
掲載ページ	p. 164-169
発行年月	2011年4月

ロスマリン酸を多く含むシソ抽出物のラットでの血糖値上昇抑制作用

東野英明§，木下孝昭，栗田　隆，濱田　寛*，
江藤浩市*，福永裕三*

近畿大学医学部薬理学教室
*タナカ理研株式会社

Inhibitory Effects of Shiso (*Perilla frutescens*) Extracts on an Increase of Blood Glucose Level in Rats

Hideaki Higashino§, Kosho Kinoshita, Takashi Kurita, Hiroshi Hamada*, Hiroshi Etoh* and Yuzo Hukunaga*

Department of Pharmacology, Kinki University School of Medicine, 377-2, Ohno-Higashi, Osaka-Sayama, Osaka 589-8511
* Section of Product Development, Tanaka-Riken Co., 1-86, Nishi-Itamochi, Tondabayashi, Osaka 584-0048

Diabetes mellitus is considered to be one of the main life style diseases. As one of the treatment methods for postprandial hyperglycemia in patients with diabetes, several α-glucosidase inhibitors that inhibit the absorption of glucose have been used clinically, with some mild and severe side effects. We prepared a Shiso (*Perilla frutescens*) -extract fraction containing a large quantity (>5% in weight) of the flavonoid rosmarinic acid. We studied the effects of this fraction *in vitro* and *in vivo*, in enzymological and physiological experiments, using rats with or without diabetes mellitus. Results indicated two different hypoglycemic activities, an α-glucosidase inhibitor and a glucose transport inhibitor, which are present at safe levels and which act at the level of the small intestine. This discovery will facilitate the use of Shiso-extract for the control of postprandial hyperglycemia in diabetes mellitus.

(Received Nov. 8, 2010 ; Accepted Dec. 15, 2010)

Keywords : Shiso (*Perilla frutescens*), rosmarinic acid, hypoglycemic effects, α-glucosidase inhibitor, glucose transport

キーワード : シソ抽出液，ロスマリン酸，血糖値上昇抑制作用，α-グルコシダーゼ活性阻害，ブドウ糖輸送体

シソ（チリメンジソ：*Perilla frutescens* (L.) Brriton var. *crispa* (Thumb.) Decne.）は，シソ科，シソ属に分類される一年草である．シソには，抗酸化力[1]，抗アレルギー作用[2]，循環器疾患への効用[3]があるとされ，紫蘇葉[4]，紫蘇子[5]として薬用に供せられることもある．

糖尿病や肥満は短命につながる生活習慣病の代表疾患として，日常より生活習慣改善が必要である．対処法の一つとして，腸管上皮に存在する糖類の分解酵素であるα-グルコシダーゼ（E.C.3.2.1.20，α-glucosidase）活性を阻害して腸管からのブドウ糖吸収を減ずる方法がある[6]．代表的なα-グルコシターゼ阻害薬としては，デオキシノジリマイシン[7]やアカルボース[8]，ボグリボース[9]が知られ，臨床適用されている．しかし，これらのα-グルコシダーゼ阻害薬は微量で強い阻害活性を有して食後の血糖値上昇を抑制するが，その投与量や使用方法について医師の処方の下での厳密な取り扱いが要求される．また，腹部膨満，放屁の増加，軟便，下痢，肝障害などの副作用[10]があり，安全性の面で問題が残されている．このため，α-グルコシダーゼ阻害活性が高く食後の血糖値の上昇を十分に抑制すると共に，安全性が高く，優れた香成分と美しい色調を保有するシソエキスの開発努力がなされてきた[11][12]．その中の特許情報によると，シソを水または含水エタノールで抽出したシソ抽出物にα-グルコシダーゼ阻害作用があり薬用に供せられるとされている．しかし，記載されているシソ抽出物では，5%（w/w）以上のシソ抽出物を添加しなければ，十分なα-グルコシダーゼ阻害活性を有さず，α-グルコシダーゼ阻害活性以外の評価もされていなかった．

上記問題点を解決するべく，シソに含有されるロスマリン酸[13]が糖吸収を抑制するとの情報から，シソの主成分であるアントシアニンに対してロスマリン酸の割合が多く，しかもその含量が多いシソ抽出物が得られるように抽出・濃縮操作上に若干の工夫をした．その製品について糖吸収阻害作用を調べたところ，α-グルコシダーゼ阻害作用に加え，グルコース自体の吸収を抑制して食後血糖値の上昇を抑制できる可能性があることを見出すことができた．

1. 実験方法

(1) シソ葉の入手

シソ葉としてチリメンジソ（*Perilla frutescens* (L.) Brriton var. *crispa* (Thumb.) Decne.）を選び，中国四川省彭州市近郊で栽培され6月から8月に収穫したものを輸入し，国内でシソ抽出物に加工して濃縮した抽出物を実験に用いた．

(2) シソ抽出物の作成

シソの生葉を重量比で6倍量の5%（w/w）クエン酸水溶液中に入れて室温下で1～3日間浸漬した．その後，濾布とNo. 131濾紙を用いて加圧濾過をし，40-50℃で減圧濃縮してシソ抽出物を得た．得られた抽出物の10%（w/w）水溶液がpH3.0で525 nmの吸光度を測定した場合に約100の色価（色価とは吸光度×希釈倍率÷原料（g）で表される値）が得られるよう，あるいはロスマリン酸含量が5%（w/w）以上となるように減圧濃縮を行った．その結果，シソ粗抽出液からの濃縮率が約500倍程度（シソ葉全量からでは約100倍）で，アントシアニン含量に対するロスマリン酸含量が2.5～3.8重量比で6.86-7.89%（w/w）の

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2
*〒584-0048 大阪府富田林市西板持町1-86
§ 連絡先（Corresponding author），higasino@med.kindai.ac.jp

ロスマリン酸が含まれるシソ液状抽出物が得られた．ロスマリン酸の定量は，Ascentis RP-Amide，$\phi 3\mu m$ を充填した直径 4.6 mm，15 cm 長のカラム（SUPELCO 社製）を装填した高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用い，2.5% 酢酸：アセトニトリル：メタノール＝35：7：5 を移動相として 35℃，流速 1.0 ml/min で泳動し，標準物質としてロスマリン酸（97%）（アルドリッチ社製）を用いて波長 330 nm の吸収を測定することにより行った．また，アントシアニンの定量は，シソ抽出液を 2% 塩酸酸性メタノールで希釈し，分光吸光光度計を用いて 540 nm 付近の極大吸収を測定することにより行った．

(3)　α-グルコシダーゼ活性阻害作用の測定

シソ抽出物の水希釈液および対象とした純水の α-グルコシダーゼ活性に対する阻害作用を酵素活性測定により評価した．すなわち，まず，基質として蔗糖または麦芽糖（10 mg/ml）を含む 10 mmol/l の酢酸緩衝液（pH 6.0）に，希釈シソ抽出液試料を添加し，37℃ で 5 分間予備加温した．その後，α-グルコシダーゼ（オリエンタル酵母社製）を最終活性濃度 10 U/ml となるように添加して攪拌し，37℃ で 60 分間の酵素反応を行った．酵素反応終了後に 90℃ で 5 分間加熱して反応を停止し，生成されたブドウ糖量を，ブドウ糖オキシダーゼ法に基づくブドウ糖 C テストワコーキット（和光純薬工業）を用いて定量し，その抑制度を算出して α-グルコシダーゼ活性阻害作用とした．

(4)　α-アミラーゼ（E.C.3.2.1.1，α-amylase）活性阻害作用の測定

シソ抽出物の水希釈液および対象とした純水の α-アミラーゼ活性に対する阻害作用を酵素活性測定により評価した．すなわち，2%（w/w）デキストラン合成基質溶液（CCD：Cyclic cluster dextrin, 江崎グリコ社製，ブランチング酵素によりクラスター状にした分子量約 16 万の水可溶性均質デキストリン）に，ラット小腸生食水加水ホモジネートを α-アミラーゼ酵素活性液として添加して，生成されるブドウ糖濃度を測定して，シソ抽出物希釈液が及ぼす阻害作用から α-アミラーゼ活性阻害活性を測定した．

(5)　動物実験

実験には，6 週齢の Wistar 系雄性ラットを日本 SLC 株式会社（静岡県）から購入して用いた．飼育は温度 22℃，湿度 50%，12 時間の明暗サイクルの条件下にて行った．本研究プロトコールは近畿大学動物実験委員会で承認された後（KAME 06-012），日本動物実験学会のガイドラインに則って実施した．

(6)　シソ抽出物の腸管からのブドウ糖吸収抑制作用の測定

シソ抽出物のラット小腸でのブドウ糖吸収に対する作用を，反転腸管法により評価した．

i）　ラット反転腸管の作成[14]

Wistar 系雄性ラット（6〜12 週齢）から 35 mg/kg ペントバルビタールナトリウム液腹腔内注射麻酔下に小腸を摘出して，空腸末端を含む回腸部分を得た．得られた回腸部分を約 2 cm 長の断片とし，一方の断端を絹糸で結紮した後，腸管を反転して 95% O_2，5% CO_2 を通気した 10 mmol/l ブドウ糖を含む KRBB（Krebs-Ringer bicarbonate buffer solution）冷却液を満たして，他端を絹糸で結紮し反転腸管標本を得た．

ii）　反転腸管外液（インキュベーション液）の組成

反転腸管外液には，900 倍希釈液，300 倍希釈液となるように調製したシソ抽出物希釈液，0.1 mmol/l と 0.5 mmol/l のロスマリン酸，またはそれらを含まないもののいずれかと，20 mmol/l ブドウ糖または麦芽糖を含み，95% O_2，5% CO_2 を通気した KRBB 液とした．

iii）　腸管からのブドウ糖吸収量測定

上記反転腸管外液中で，37℃，60 分間，反転腸管標本をインキュベーションし，終了後に反転腸管の一端を切開して内液を採取し，内液のブドウ糖量を測定した．ブドウ糖量はブドウ糖 CII テスト（ワコー）で測定した．

(7)　シソ抽出物希釈液の糖経口負荷後血糖値変化の測定

被検動物として，Wistar 系雄性ラット（8-12 週齢，体重：120-180 g）を用いた．糖経口負荷試験は夜間絶食処置した翌朝に，シソ抽出物の 300 倍または 100 倍希釈液，0.5 mmol/l のロスマリン酸液，または水に 20%（w/v）蔗糖またはブドウ糖を溶解した液の 5 ml/kg を経口ゾンデを用いてラット胃内に投与し，蔗糖液投与の場合には投与前，30 分，60 分，90 分後に，またブドウ糖投与の場合には投与前，60 分，120 分後に尾静脈を注射針で穿刺採血して，アボットジャパン社製 G3b 血糖測定電極とプレシジョンエキストラ測定器を用いて血糖値を測定した．

(8)　シソ抽出物希釈液一回投与後の正常および糖尿病誘発ラットにおける経日血糖値変化の測定

被検動物として，正常雄性 Wistar ラット（10-14 週齢）と，ストレプトゾトシン誘起糖尿病誘発雄性 Wistar ラット（12-14 週齢）を用いた．ストレプトゾトシンを 50 mmol/l クエン酸ナトリウム緩衝液（pH＝4.5）に 35 mg/ml 量溶解し，その 1 ml/kg 量を腹腔内投与して，5 日後に空腹時血糖値が 300 mg/dl 以上のラットを糖尿病誘発ラットとして用いた．正常ラットの場合には，100 倍および 30 倍に希釈したシソ抽出物希釈液および 1 mmol/l のロスマリン酸液を，また糖尿病誘発ラットには，シソ抽出物の 30 倍水希釈液 5 ml/kg を経口ゾンデにより前日に一回経口投与し，翌朝の午前中に尾静脈血中の血糖値を G3 型血糖値測定電極により測定し，その後も 3 日間に渡って連日同時刻（10：00-11：00 a.m.）に測定した．なお，対照群には水を投与した．

(9)　シソ抽出物のラットへの長期経口投与実験

正常 Wistar ラットおよびストレプトゾトシン誘起糖尿病誘発ラットへのシソ抽出物投与にはシソ抽出物パウダー（パインデックス＃100（可溶性でんぷん分解産物：松本化

学工業製）にシソ抽出物を吸着させた乾燥粉末で，重量の約 80% がシソ抽出物）を用いた．その 1.67 g/kg 体重/日（シソ葉に換算して 15 枚/kg 体重/日）を 4 週間，続いて 16.7 g/kg 体重/日（シソ葉に換算して 150 枚/kg 体重/日）を 2 週間，ラット用粉末飼料 CE-2（日本クレア社製，100 g/kg 体重/日）と混餌して投与し，生体への影響を観察した．なお，ストレプトゾトシン誘起糖尿病誘発ラットは，長期観察の目的から 30 mg/kg のストレプトゾトシンを腹腔内投与して，5 日後に空腹時血糖値が 180-220 mg/dl のラットを糖尿病誘発ラットとして用いた．

(10)　統計解析

数値は平均±標準誤差（mean±S.E.M.）で表し，群間の平均値の差は分散分析（ANOVA）検定と Scheffe の多重比較試験を使い，統計的有意水準を $p<0.05$ として結果を得た．

2.　実験結果および考察

(1)　α-グルコシダーゼ活性阻害作用とα-アミラーゼ活性阻害作用

蔗糖または麦芽糖を基質にした場合のα-グルコシダーゼ活性阻害作用を測定した結果，水やシソ抽出液の 300 000 倍希釈液から 9 000 倍希釈液には全く阻害作用が観察されなかったが，蔗糖，麦芽糖を基質にした場合に 900 倍希釈液でそれぞれ 23% と 16% の，また 300 倍希釈液では 79%，80% のα-グルコシダーゼ活性阻害作用が観察された．希釈倍数による IC_{50} 値は，蔗糖の場合に 517 倍希釈濃度，麦芽糖の場合には 568 倍希釈濃度であった．α-アミラーゼ活性阻害活性を測定したところ，900 倍希釈液で CCD を 6.9%，また 300 倍希釈液で 25.1% の抑制作用を観察したが，シソ抽出液には強い抑制作用は無かった．このことから，シソ抽出物にはα-アミラーゼ活性阻害作用は殆ど認められないが，α-グルコシダーゼ活性阻害作用が強く存在することが明らかとなった．

(2)　反転腸管を用いたシソ抽出物のブドウ糖吸収抑制作用

反転腸管外液に 20 mmol/l ブドウ糖を含んだ 300 倍水希釈シソ抽出液は，900 倍水希釈液では無かったブドウ糖吸収抑制作用を示し，0.1 mmol/l および 0.5 mmol/l ロスマリン酸も用量依存的に抑制した（図 1A）．なお，外液のブドウ糖を麦芽糖に変えた実験では，300 倍水希釈シソ抽出液とロスマリン酸で糖吸収が有意に抑制された（図 1B）．

ブドウ糖吸収をシソ抽出物希釈液が阻害したことから，腸絨毛におけるブドウ糖吸収をグルコーストランスポーター阻害作用によって直接抑制する可能性を示唆した．シソ抽出物がグルコーストランスポーターを直接阻害して，小腸レベルで糖吸収を抑制したとする報告は無いが，クエルセチンを含むフラボノイド類が Na^+/ブドウ糖共輸送担体（SGLT1）を抑制してブドウ糖吸収を抑制したとする報告がある．[15] この機構で糖吸収を抑制しているか否かは判然としないが，シソ抽出物がブドウ糖の腸管からの吸収をα-グルコシダーゼを介さずに直接的に抑制することを示した．なお，外液のブドウ糖を二糖類の麦芽糖に変えた実験では，シソ抽出物の 300 倍希釈液は 0.1 mmol/l のロスマリン酸と同等程度に糖吸収を抑制した．以上の結果から，酵素レベルでも，また腸絨毛に存在するα-グルコシダーゼに対しても，十分な量であればシソ抽出物はその活性を強く抑制して糖吸収を抑制することが明らかになった．本実験に用いたシソ抽出物は，ロスマリン酸（MW：360）を約 7% 含む．シソ抽出物の 300 倍希釈液には，233 mg/dl（7×10^{-2} g/dl/300）のロスマリン酸が含まれることにな

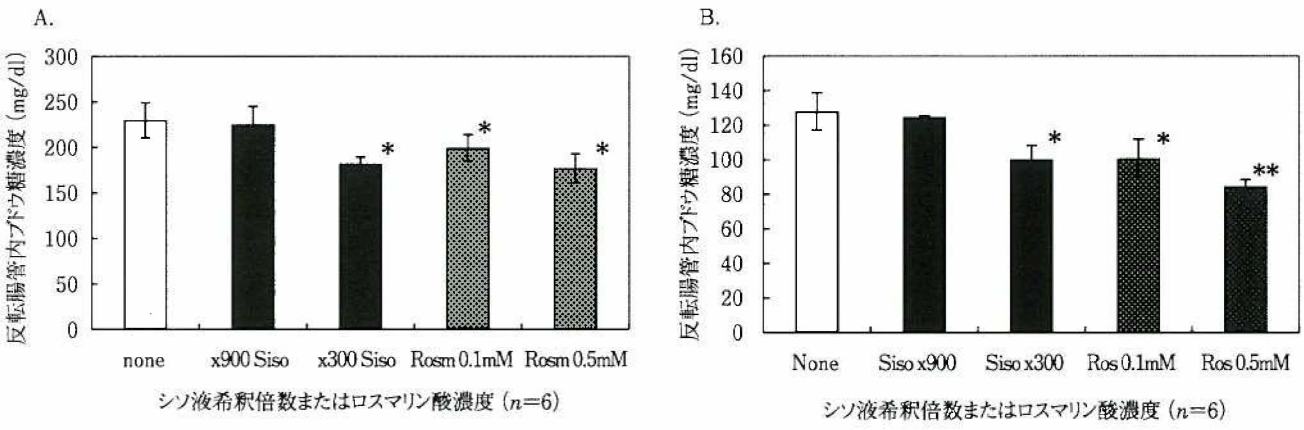

図 1　シソ抽出物希釈液とロスマリン酸液のラット反転腸管におけるブドウ糖吸収抑制作用（A）と麦芽糖からのブドウ糖吸収抑制作用（B）

ラットの反転回腸袋を用いて外液からのブドウ糖取り込み阻害作用を水を対照にしてシソ抽出物希釈液とロスマリン酸液とで調べた．

None, Siso x900, Siso x300, Ros 0.1 mM, Ros 0.5 mM は，それぞれ水，シソ抽出物 900 倍希釈液，シソ抽出物 300 倍希釈液，0.1 mmol/l ロスマリン酸液，0.5 mmol/l ロスマリン酸液を表す．

*：$p<0.05$ は対照群（水）に対しての有意差を示す．

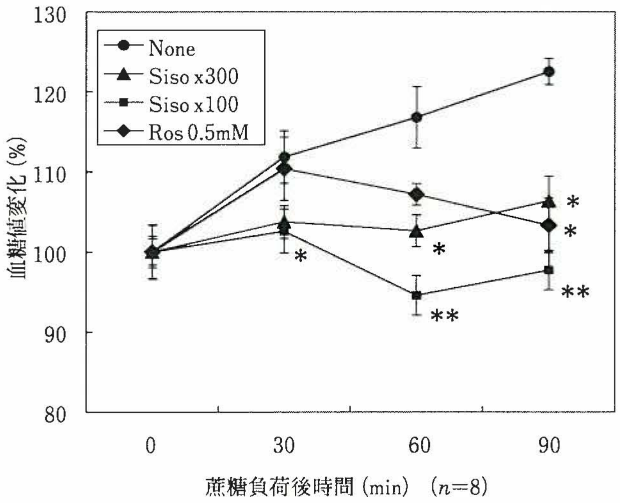

図 2 ラットでのシソ抽出物希釈液，ロスマリン酸液の蔗糖経口投与後の血糖値上昇抑制作用

シソ抽出物希釈液またはロスマリン酸液を混じた 20%（w/v）蔗糖液 5 ml/kg を胃ゾンデを用いて空腹時のラットに経口投与した際の経時的血糖値変化（%）を示す.
None（●），Siso x300（▲），Siso x100（■），Ros 0.5 mM（◆）は，それぞれ水，シソ抽出物 300 倍希釈液，シソ抽出物 100 倍希釈液，0.5 mmol/l ロスマリン酸濃度を表す.
*：$p<0.05$，**：$p<0.01$ は，対照群（水投与）に対しての有意差を示す.

り，その濃度は 0.65 mmol/l ((233 mg/360 g/M)/1 000) となる．したがって，ロスマリン酸を単独で用いた場合に匹敵する麦芽糖-ブドウ糖取り込み阻害がシソ抽出物希釈液でも得られたと考えられる．この結果は，シソ抽出物の腸管からの糖吸収阻害作用が主として内在するロスマリン酸に依るが他の成分も関与すると推察させた．

(3) シソ抽出物希釈液の蔗糖またはブドウ糖経口負荷後の血糖値上昇抑制作用

図 2 に，シソ抽出物の 300 倍，100 倍希釈液および 0.5 mmol/l ロスマリン酸液に 20%（w/v）となるように蔗糖を溶解した液の 5 ml/kg 体重をラット用経口ゾンデを用いてラット胃内に投与した後，経時的に尾静脈中の血糖値変化を測定した結果を示す．シソ抽出物の 300 倍希釈液では負荷後 60 分と 90 分の，また 100 倍希釈液では 30 分，60 分，90 分後の血糖値上昇を有意に抑制し，0.5 mmol/l のロスマリン酸は 90 分後に血糖値上昇を抑制した．蔗糖をブドウ糖に変えた実験では，ロスマリン酸で抑制できなかった血糖値上昇を，シソ抽出物の 100 倍希釈液では 120 分後に抑制した．この結果は，酵素レベル実験や反転腸管を用いた in vitro での実験結果が in vivo でも同様機作により観察されたことを示し，それは主としてロスマリン酸を多く含むシソ抽出物の α-グルコシダーゼ阻害作用によるが，一部は小腸において直接的にブドウ糖吸収を抑制する結果と思われた．

(4) シソ抽出物希釈液一回投与後の正常および糖尿病誘発ラットにおける血糖値上昇抑制作用

シソ抽出物には，多くの shisonin (cyaniding-3-(6-p-coumaroyl-β-D-glucoside)-5-β-D-glucoside)，perillaldehyde, l-limonene, menthol, caffeic acd, rosmarinic acid などのテルペノイド，フラボノイド類が含まれているため，一旦経口的に投与すると，それらが腸管粘膜に結合して作用が持続すると考え，比較的高濃度のシソ抽出物希釈液を投与しておいた後，経日的に非空腹時の血糖値を測定した．図 3A は，シソ抽出物希釈液を 1 回投与した正常ラットの 3 日後までの経日的血糖値変化を示し，図 3B は，シソ抽出物希釈液を 1 回投与した糖尿病誘発ラットの 3 日後までの経日的血糖値変化を示す．正常ラットにおいては，シソ抽出物の 100 倍希釈液では殆ど影響が無かったが，30 倍希釈液では 2 日目にコントロール群の値から有意に血糖値を低下させ，1 mmol/l のロスマリン酸投与群では 2 と 3 日後の血糖値を低下させた．他方，糖尿病誘発ラットでは，シソ抽出物の 30 倍希釈液を投与した群で，対照群と比べて 1 日目と 2 日目に有意な血糖値低下が観察された．4 日後に屠殺して腸管を摘出し，50 倍量の弱アルカリ液で腸管内腔を洗浄した液の中和液の 540 nm 吸光を分光光度計で測定したところ，0.01〜0.02 の吸光度が観察され，アントシアニン類の存在が確認できた．したがって，シソ抽出物中のアントシアニンを含むフラボノイド類が腸管粘膜に吸着され，数日間はそこに留まりブドウ糖吸収を阻害することが明らかとなった．なお，両負荷実験とも，シソ抽出物の 30 倍希釈液を投与してもラットに下痢や食欲低下は観察されなかった．

(5) シソ抽出物のラットへの長期経口投与実験

7 週齢の正常 Wistar ラットおよびストレプトゾトシン誘起糖尿病誘発 Wistar ラットへシソ抽出物パウダーを 6 週間混餌経口投与して，生体への影響を観察した際の主要パラメーター変化を表 1 に示す．空腹時血糖値が両ラットで 4 週後に，1 日尿糖排泄量については糖尿病誘発ラットで 4 と 6 週後に低下傾向が観察されたが，体重，血清アルブミン，血清クレアチニン値には両群共 6 週間の飼育期間中に有意な差異が生じなかった．また，双方のラットにおいて，血清コレステロールと中性脂肪の脂質代謝パラメーター，および AST, ALT などの肝系酵素パラメーターにも影響が無かった．血糖値や尿糖排泄に対して降下または減少の傾向は認められたが有意な影響を与えなかったことから，混餌法においては更に高用量が必要，あるいは有意な血糖値降下を得るには，混餌法では無く実験法 (8) の結果から一度に高用量を与える必要性を示唆した．

以上の結果から，シソ抽出物には二糖類である麦芽糖や蔗糖に対して α-グルコシダーゼ阻害作用を介して糖吸収を抑制し，腸管においてはブドウ糖吸収を直接抑制する作用があることが明らかになった．また，高濃度の場合には

A.　B.

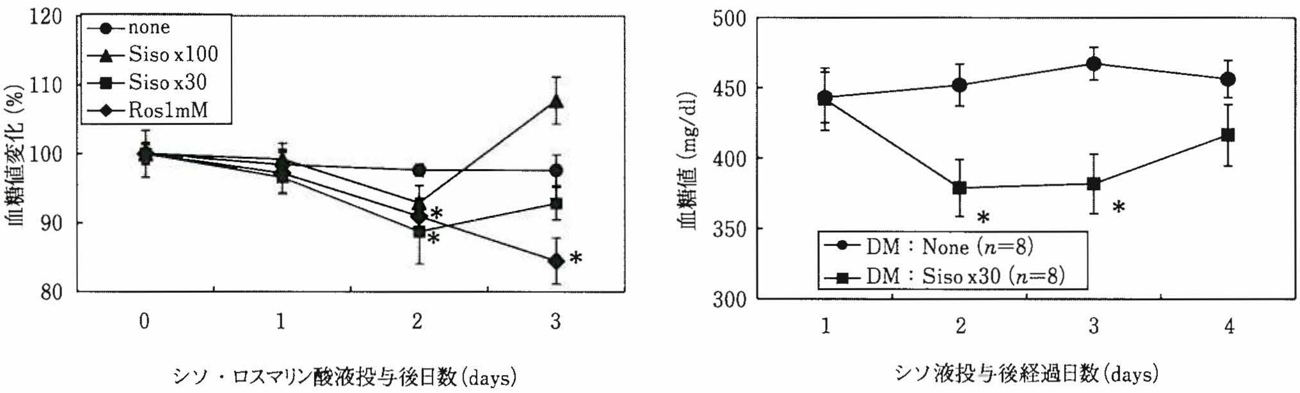

図 3　正常ラット（A）と糖尿病誘発ラット（B）へのシソ抽出物 1 回投与後の経日的非絶食時血糖値変化

正常ラットまたは糖尿病誘発ラットに 100 または 30 倍シソ抽出物希釈液，あるいは 1 mM ロスマリン酸液を 5 ml/kg 投与した 3 日後までの経日的非絶食時血糖値変化を示す.
None (●)，Siso x100 (▲)，Siso x30 (■)，Ros 1 mM (◆) は，それぞれ水，シソ抽出物 100 倍希釈液，シソ抽出物 30 倍希釈液，1 mmol/l ロスマリン酸液を表す.
*: $p < 0.05$ は，対照群（水投与）に対しての有意差を示す.

表 1　非糖尿病ラットと糖尿病誘発ラットへのシソパウダー混餌飼料投与後の主要パラメーター経過値

	非糖尿病ラット (n=6)				糖尿病誘発ラット (n=6)			
週 (weeks)	0	2	4	6	0	2	4	6
体重 (g)								
非投与群	248.3± 3.4	271.5± 5.8	283.2± 3.9	315.7± 4.0	218.4± 3.9	213.1± 7.1	192.9± 9.5	230.0±10.8
シソパウダー投与群	238.0± 6.4	262.7±10.7	283.2±15.1	303.0±16.1	219.3± 6.4	215.4±10.7	209.1±15.1	226.0±16.1
空腹時血糖値 (mg/dl)								
非投与群	111.0± 8.1	85.3± 7.4	86.8± 7.2	67.3±12.4	184.8±27.4	169.4±36.6	200.6±43.1	171.2±14.0
シソパウダー投与群	104.8± 7.1	98.3± 6.4	63.3± 5.3	75.0±13.2	191.1±32.0	178.4±44.6	131.3±33.3	169.0±48.2
一日尿糖排泄量 (g/day/rat)								
非投与群	0±0	0.08±0.01	0.12±0.03	0.09±0.01	9.72±0.38	7.91±0.36	5.00±0.47	6.98±0.71
シソパウダー投与群	0.01±0.01	0.07±0.01	0.10±0.03	0.08±0.01	7.53±1.75	7.37±1.44	4.09±0.74	5.89±1.18
血清アルブミン (mg/dl)								
非投与群	4.07±0.03	3.98±0.03	3.97±0.03	4.00±0.03	3.90±0.04	3.89±0.05	3.85±0.05	3.92±0.03
シソパウダー投与群	4.10±0.03	4.07±0.02	4.00±0	4.12±0.03	3.93±0.05	3.90±0.07	3.81±0.08	3.99±0.05
血清クレアチニン (mg/dl)								
非投与群	0.50±0.13	0.22±0.05	0.30±0.04	0.27±0.04	0.21±0.04	0.20±0.05	0.21±0.05	0.20±0.03
シソパウダー投与群	0.38±0.06	0.35±0.11	0.32±0.07	0.32±0.05	0.33±0.05	0.19±0.03	0.26±0.06	0.21±0.04

作用が数日間持続することが判明した．したがって，無害の色素として，または糖吸収抑制を目的とした安全な食品添加物として利用できる可能性が得られた．色付けや香料食品添加物として，または高血糖改善のための健康食品素材として広く活用されることが期待できる．

3. 要　約

経済的余裕や農業生産技術の普及・発展により食質と食量が豊富で過剰となり，それによって生活習慣病が増加し，現今ではその克服が現代人の最大関心事になりつつある．生活習慣病の中でも，治療困難性と致死的続発症から糖尿病治療が緊急の課題になってきている．2 型糖尿病は原因遺伝因子保有者の過食による肥満が原因で，高血圧，動脈硬化，心筋梗塞，腎障害，脳卒中などの続発症を招来する．食後の血糖値を α-グルコシダーゼ阻害薬を用いて上昇抑制すると，ある程度改善できるが副作用の報告も多い．その点，古くから食物の色付け，匂いつけ，食欲増進，防腐，抗酸化，抗アレルギー，心臓血管保護作用物質として用いられてきた安全性の高いシソには，α-グルコシダーゼ阻害作用を持つロスマリン酸が含まれている．そこで，ロスマリン酸を多含有するシソ抽出物製造法を工夫し，正

常および糖尿病誘発ラットを用いてin vitro, in vivoで酵素学的，生理学的にその糖代謝に及ぼす影響を総合的に実験観察した．その結果，ロスマリン酸多含量シソ抽出物希釈液は，生体に悪影響を与えずに，α-グルコシダーゼ阻害作用，直接的なブドウ糖吸収抑制作用，遷延的作用で有意な食後血糖値上昇抑制作用を示すことが証明された．この結果は，シソ抽出物のこれまでの単純な食品添加物以外の利用，つまりは健康維持面での利用拡大が図れることを示唆している．

文　献

1) 原沢光男，松本克之，大司麻利子，シソエキスの製造方法，特許：特開2004-97108（2004）．
2) Sanbongi, C., Takano, H., Osakabe, N., Sasa, N., Natsume, M. *et al.*, Rosmarinic acid in perella extract inhibits allergic inflammation induced by mite allergen, in a mouse model. *Clin. Exp. Allergy,* **34**, 971-977 (2004).
3) Takagi, S., Goto, H., Shimada, Y., Nakagomi, K., Sadakane, Y., Hatanaka, Y. and Terasawa, K., Vasodilative effect of perillaldehyde on isolated rat aorta. *Phytomedicine,* **12**, 333-337 (2005).
4) 上海科学技術出版社，小学館，中薬大辞典，(小学館，東京) pp. 1079-1081（1990）．
5) 上海科学技術出版社，小学館，中薬大辞典．(小学館，東京) P. 1078（1990）．
6) Van de Laar, F.A., Lucassen, P.L., Akkermans, R.P., Van de Lisdonk, E.H., Rutten, G.E. and Van Weel, C., Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *ACP J. Club,* **143**, 66 (2005).
7) Kimura, T., Nakagawa, K., Kubota, H., Kojima, Y., Goto, Y., Yamagishi, K., Oita, S., Oikawa, S. and Miyazawa, T., Food-grade mulberry powder enriched with 1-deoxynojirimycin suppresses the elevation of postprandial blood glucose in humans. *J. Agric. Food Chem.,* **55**, 5869-5874 (2007).
8) Lee, S.M., Bustamante, S., Flores, C., Bezerra, J., Goda, T. and Koldovsky, O., Chronic effects of an aipha-glucosidase inhibitor (bay o 1248) on intesitinal disaccharidase activity in normal and diabetic mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.,* **240**, 132-137 (1987).
9) Kawamori, R., Tajima, N., Iwamoto, I., Kashiwagi, A., Shimamoto, K. and Kaku, K., Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus : a randomized, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet,* **373**, 1579-1580 (2009).
10) 高久史麿，矢崎義雄，「治療薬マニュアル2001」，(医学書院，東京) pp. 702-704（2001）．
11) 亀山祥之，桑葉，梅仁，梅肉，紫蘇葉等を素材とする健康食品及びその製法，特許：特開平10-127253（1998）．
12) 山岸　喬，船木　稔，松浦英幸，石原智明，金澤　勉，宮崎浩之，オルガノ抽出物のα-グルコシダーゼ阻害剤およびその利用，特許：特開2006-8555（2006）．
13) Kwon, Y.I., Vattem, D.A. and Shetty, K., Evaluation of clonal herbs of Lamiaceae species for management of diabetes and hypertension. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.,* **15**, 107-118 (2006).
14) Yuasa, H., Miyamoto, Y., Iga, T. and Hanano, M., Determination of kinetic parameters of a carrier-mediated transport in the perfused intestine by two-dimensional laminar flow model : effects of the unstirred water layer. *Biochem. Biophys. Acta,* **856**, 219-230 (1986).
15) Kottra, G. and Daniel, H., Flavonoid glycosides are not transported by the human Na^{+}/glucose transporter when expressed in Xenopus laevis oocytes, but effectively inhibit electrogenic glucose uptake. *J. Pharmacol. Exp. Ther.,* **322**, 829-835 (2007).

(平成22年11月8日受付，平成22年12月15日受理)