

31A-04

ベルベリンの血糖下降作用機序

(株)ツムラ・中央研究所

○新井一郎, 山本剛史, 吉田雅光, 山崎優子, 吉田理恵, 佐藤俊次, 遠藤徹, 岡田 稔

【目的】黄蓮エキスおよびそれに含有されるベルベリンは、中国において血糖下降作用が報告されており^{1,2,3)}、糖尿病の治療にも応用されている³⁾。その血糖下降作用機序については糖新生の抑制、糖分解の促進²⁾、膵島β細胞の再生、機能回復³⁾などが想定されているが、詳細には検討されてこなかった。そこで、今回は、各種糖尿病モデルでベルベリンの血糖下降作用を明らかにするとともに、末梢のインスリン感受性を中心にその作用機序を検討した。

【方法】(1)マウス耐糖能に対する作用：6週齢雄性ICRマウスにベルベリン0.5, 1.0g/kgを経口投与し、30分後にグルコース2g/kgを経口投与した。グルコース投与3時間後まで経時的に眼底静脈叢から採血し、血糖値を測定した。(2)ストレプトゾトシン糖尿病マウス血糖に対する作用：5週齢雄性ICRマウスを一晩絶食後、ストレプトゾトシン120mg/kgを尾静脈投与した。1週間後、ベルベリン0.5, 1.0g/kgを経口投与し、6時間後まで経時的に血糖を測定した。(3)db/dbマウス血糖に対する作用：6週齢雄性db/dbマウスにベルベリン1.0g/kgを経口投与し、6時間後まで経時的に血糖を測定した。(4)培養骨格筋細胞への糖取り込みに対する作用：L6細胞にベルベリン0.1~100μMを加え15時間、37°C、5% CO₂条件下にてインキュベーションし、ベルベリン除去後、インスリン0.1μM存在、非存在下で1時間インキュベーション後、15分間の2-[³H]deoxyglucoseの取り込み量を測定した。(5) Euglycemic clamp study：8週齢雄性Wistarラットの頸動脈、頸静脈にカテーテルを挿入し、1週間後の一晩絶食後、インスリン注入率3mU/kg/minにて、意識下にてeuglycemic clamp studyを実施した。血糖値が空腹時血糖で安定後、ベルベリン1g/kgを経口投与し、さらにeuglycemic clampを実施し、ベルベリン投与前後のグルコース代謝除去率(metabolic clearance rate of glucose:MCR)を求め、末梢組織におけるインスリン感受性の指標とした。

【結果】(1)ベルベリン0.5, 1.0g/kgは用量依存的に糖負荷後の血糖の上昇を抑制した。(2)ベルベリン0.5, 1.0g/kgは用量依存的にストレプトゾトシン糖尿病マウスの血糖を低下させた。(3)ベルベリン1.0g/kgはdb/dbマウスの血糖を低下させた。(4)ベルベリン1~100μMはインスリン存在下、非存在下ともL6細胞への2-[³H]deoxyglucose取り込みを用量依存的に促進した。(5)ベルベリン1.0g/kgはeuglycemic clamp studyにおいてMCRを上昇させた。

【考察】ベルベリンは正常マウスの糖負荷後の高血糖を抑制するとともに、IDDMモデルであるストレプトゾトシン糖尿病マウス、NIDDMモデルであるdb/dbマウスの血糖を低下させた。その作用機序のひとつは骨格筋などの末梢組織における糖の取り込みの促進によるものと考えられた。

1) 陳 其明：薬学学報 **21**, 401 (1986), 2) 陳 其明：薬学学報 **22**, 161 (1987).

3) 倪 艶霞：中西医結合雑誌 **8**, 711 (1988).