

II-B-6

漢方薬の aldose reductase 阻害作用 (第3報) GU—17 (isoliquiritigenin) について

山梨医科大学第3内科, 津村研究所*

○会田 薫, 多和田真人, 新藤英夫, 女屋敏正, 佐々木博*, 山口琢児*, 陳 政雄*, 三橋 博*

目的 Sorbitolの細胞内蓄積が, 糖尿病の合併症の成因の1つとされている。また, 多くの aldose reductase(AR) 阻害剤が開発され, その有用性が示唆されている。我々はこれまでに, 漢方薬には AR 阻害作用を有するものがあること, 昨年の本学会では甘草・芍薬から単離した物質の中に強力な AR 阻害作用を有するものがあることを報告した。今回, 甘草より新たに6種の物質を単離し検討した結果, GU—17(isoliquiritigenin) に強い AR 阻害作用のあることを見い出したので報告する。

方法 ①甘草からの物質の単離: 前回報告した如く, 甘草を LH-20 column chromatography により6分画して得た Fr.D を, さらに数種の column により今回新たに GU 9—17を得た。②ラットレンズ(RL) AR活性及びヒト赤血球中 sorbitol 含量は既報の如く行なった。③STZ糖尿病ラットに GU—17 及び ONO—2235 を 100mg/kg, 2週間経口投与し, レンズ, 坐骨神経, 赤血球中の sorbitol(Sor) 含量を測定した。

成績 ①DL-glyceraldehydeを基質とした場合, 0.1 μ g/ml の濃度で, GU—9: 13.8%, GU—10: 19.5%, GU—12—15: 0%, GU—17: 61.7%, RLAR活性を抑制した。GU—17のIC₅₀は, DL-glyceraldehyde, glucoseを基質とした場合, それぞれ 3.2×10^{-7} M, 1.6×10^{-6} M であり, その阻害様式は不拮抗阻害であった。また, GU—17はisoliquiritigeninと同定された。②GU—17はヒト赤血球中 sorbitol 蓄積を濃度依存性に阻害し, そのIC₅₀は 2.0×10^{-6} M であった (ONO—2235のIC₅₀は 6.2×10^{-6} M)。③STZ糖尿病ラットに GU—17(G), ONO—2235(O)を投与した場合, 赤血球中 Sor は G: 44.3%, O: 54.5% 抑制し, 坐骨神経中 Sor は G: 63.6%, O: 12.1% 抑制した。レンズ中 Sor は G: 13.7%, O: 15.6% 抑制された。

結論 甘草より単離した GU—17(isoliquiritigenin) は強力な AR活性阻害作用を有することを見い出した。また, GU—17は in vivo でも, sorbitolの蓄積を阻害した。さらに我々は GU—17には, 強力な血小板凝集抑制作用のあることを見い出している。従って, GU—17は糖尿病の合併症の予防・治療に有効な物質であると思われる。