



# TOKYO 2005 有明・台場

## 第125年会 日本薬学会

会期 平成17年 3月29日(火)-31日(木)

会場 東京ピッグサイト  
日本科学未来館  
東京国際交流館



## プログラム PROGRAM

The Pharmaceutical Society of Japan



日本薬学会第125年会

2005年3月29日(火)~31日(木) (東京)

東京臨海副都心

31-1010

## 糖尿病に対するEF 2001(乳酸球菌)の改善効果

○田邊 裕朗1, 岩佐 広行2, 具 然和

(1 先端医療センター, 2(株) 日本BRM中央研究所, 3 鈴鹿医療科学大学大学院)

【目的】本研究では、乳酸球菌 (EF 2001; EF) における抗糖尿効果を実験的に検討するため、血糖値低下の有無をグルコース濃度測定と連続投与によるインスリン濃度を行った。

【方法】グルコース濃度と連続投与によるインスリン濃度の影響についてKK-Ay マウスと ddY マウスに単回投与し、グルコース濃度を測定し、検討した。実験群は、KK-Ay マウスと ddY マウスそれぞれの Control 群 (水道水投与)、EF 群 (EF を 250mg/kg 投与) と計 4 群とした。投与方法は、胃ゾンデにて投与物 250mg/kg を毎日強制経口投与とした。血糖値測定法は、投与物投与前、投与 2 時間後、4 時間後、7 時間後にマウスの眼窩から採血し、吸光光度計を用いて測定した。そして、標準液から作成した検量線を用いて吸光度から血糖値を求めた。

【結果及び考察】KK-Ay マウスの単回投与および連続投与により血糖値低下作用がみられた。正常マウスの単回投与および連続投与により血糖値低下作用がみられなかった。KK-Ay マウスの連続投与では 1 週間目より有意な血糖値低下作用がみられた。連続投与後のインスリン値に増加がみられた。EF の血糖値低下作用は、EF に多く含まれる多糖類による、糖の吸収抑制のためと、正常マウスでは血糖値が低下しなかったことから EF のさまざまな有効成分による新陳代謝プロセスの改善のためのインスリンレセプター正常化とインスリン抵抗性の軽減であると考えられる。正常な血糖値まで強制的に下げてしまうのではなく、異常な血糖値だけを低下させるので副作用のない安全な抗糖尿食品としての期待ができる。

# 糖尿病に対するEF 2001(乳酸球菌)の改善効果

田邊裕朗<sup>1,3</sup>, 岩佐広行<sup>2</sup>, 具 然和<sup>3</sup>

1先端医療センター

2(株)日本BRM中央研究所

3鈴鹿医療科学大学大学院

Gu Lab

## 研究目的

1. 糖尿病治療の研究も長足の進歩を遂げ、食事療法、運動療法、薬物療法とその恩恵は、短日時のうちに広く普及している。
2. しかし、これだけ進歩した今日の医学でも糖尿病を完治させることはできず対症療法にしかすぎないのが現状である。それゆえ、原因療法の一日も早い到来が望まれている。
3. 糖尿病治療の際の薬物療法ではインスリン注射や、副作用が問題となってくるが、健康食品にはそのような問題がなく、一般の治療との併用も可能であるため、期待されている。
4. 本研究では、EF 2001を用いてⅡ型糖尿病に対する効果についてKK-AyマウスとddYマウスを用いて検討した。

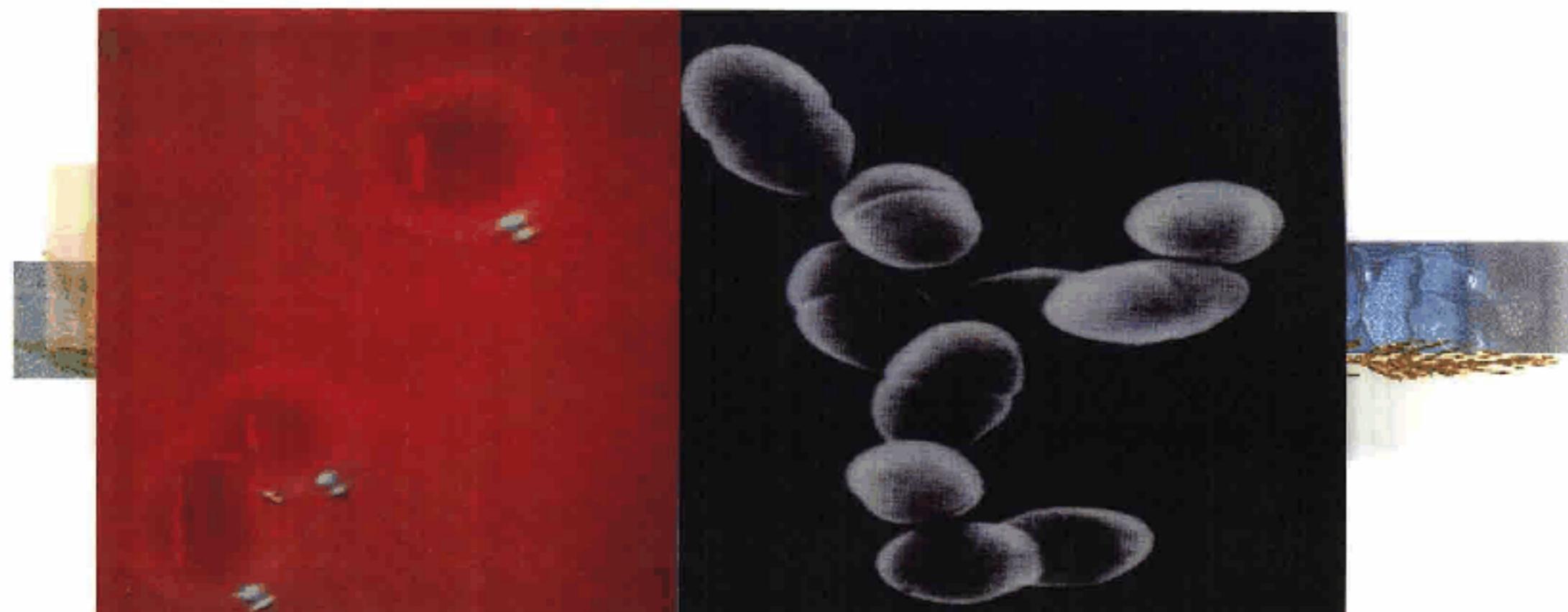
# 研究方法

- ・ 単回投与におけるグルコース濃度の影響(投与前、投与後2, 4, 7時間測定)
- ・ 連続投与におけるグルコース濃度の影響(投与前、1週間後、2週間後、3週間)
- ・ 実験動物: EF 2001をKK-AyマウスとddYマウスに単回投与し、グルコース濃度を測定し、検討
- ・ KK-Ayマウス(2型糖尿病モデルマウス); 6週齢の雄性マウス(体重28~31g)を購入 ファイティングによる傷等を防ぐため単独に1ヶ月予備飼育した後、血糖値350mg/dl以上を示したものを使用。
- ・ ddYマウス(正常マウス); 6週齢の雄性マウス(体重29~31g)を購入し、1ヶ月予備飼育 飼育条件は24±1°C、湿度60~65%で、午前7時から12時間の明暗サイクル: 飼料および水を自由摂取
- ・ *E. faecalis* EF-2001 加熱死菌体由来水溶性画分の抽出: EF-2001 株の加熱死菌体粉末20 g に対して蒸留水 200 ml の割合で加え、室温にて 2 時間攪拌。上清液を採取、濃縮、凍結乾燥させた水溶性画分をEF 2001水溶性抽出物として供試。
- ・ EF 2001 水溶性抽出物の分画: 抽出物は Sephadex G-50(Pharmacia社)を充填したカラム(3.2 × 72.5 cm)にてゲル濾過。

- 実験群
- KK-Ayマウス：① Control群((以下C群)、水道水投与)  
② *E. faecalis* EF-2001投与群(LD250mg/kg投与)
- ddYマウスも同様に2群使用
- 胃ゾンデ：投与物LD250mg/kgを毎日強制経口投与
- グルコース濃度測定：グルコースC II-テストワコー
- 血糖値測定法：投与物投与前、投与2時間後、4時間後、7時間後にマウスの眼窩から採血し、吸光度から血糖値を求めた。
- 統計学的処理：2群間の検定はStudentのt検定を、3群間以上の検定にはANOVA検定。グルコース濃度の検定：前値との比較により、その他はコントロール群との比較によりP<0.05から有意な差があると判定
- 連続投与によるインスリン濃度の影響
- 3週間連続投与、有意な血糖値低下作用を示したKK-Ayマウスに対してインスリン濃度を測定(グライザムInsulin-EIA TEST)

# *Enterococcus Faecalis 2001(乳酸球菌)*とは？

EF 2001は、学名(*Enterococcus Faecalis*)といい乳酸球菌の加熱死菌体である。乳酸菌とは整腸作用がその特徴であるが、免疫乳酸菌EF-2001株は腸内の悪玉菌を減らし、善玉菌を増やすことにより、腸管免疫を高める。



*Enterococcus Faecalis 2001 by microscope (left)  
×20, (right) ×12900*

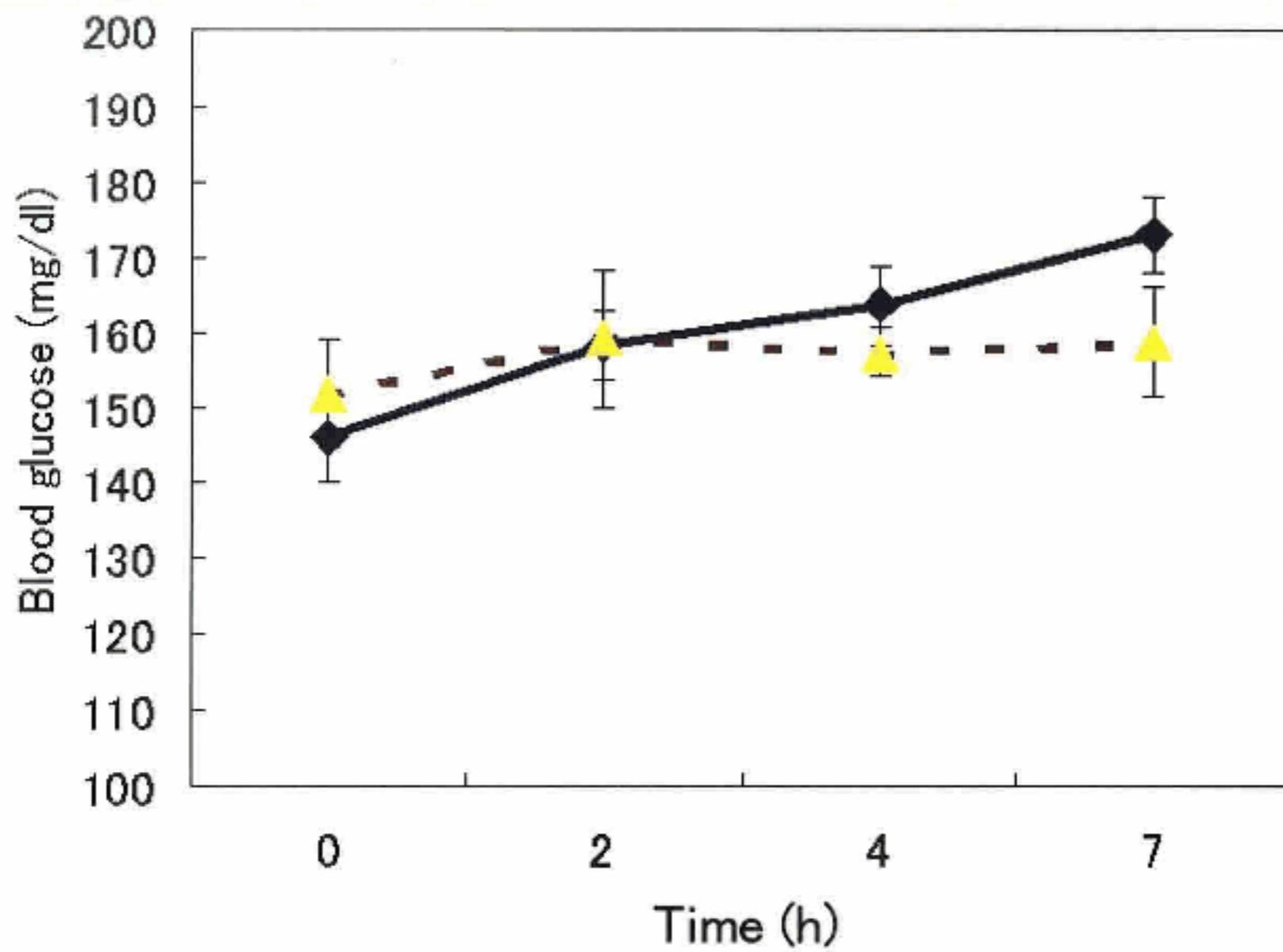


Fig.2. EF 2001投与による マウス(ddY mice)の血糖値の濃度  
(mean ± S.E). 実線:コントロール群、点線:EF 2001投与群

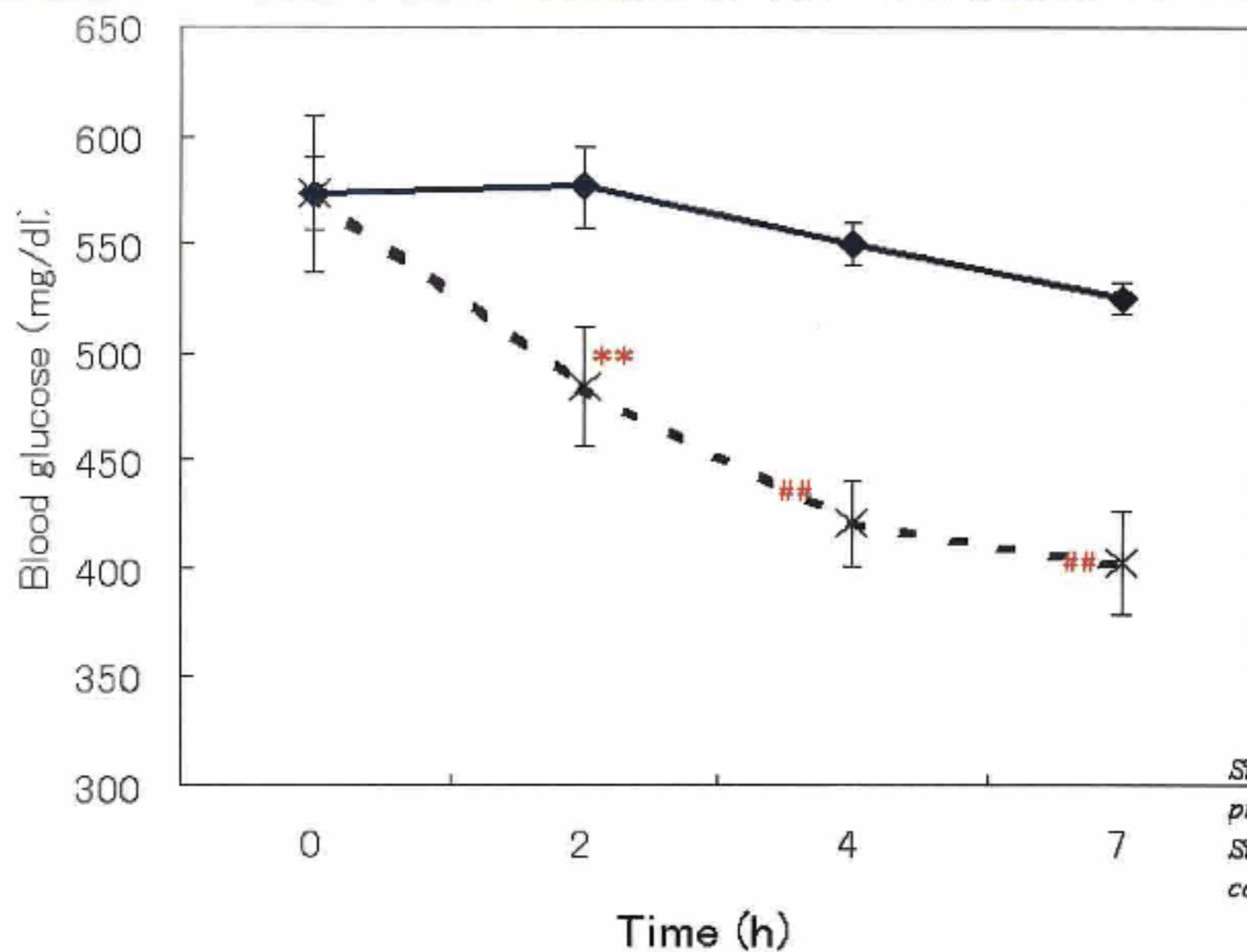


Fig.1. EF 2001 投与による糖尿病マウス(KK-Ay mice)の血糖値の濃度  
 (mean ± S.E.) 実線:コントロール群、点線:EF 2001 投与群

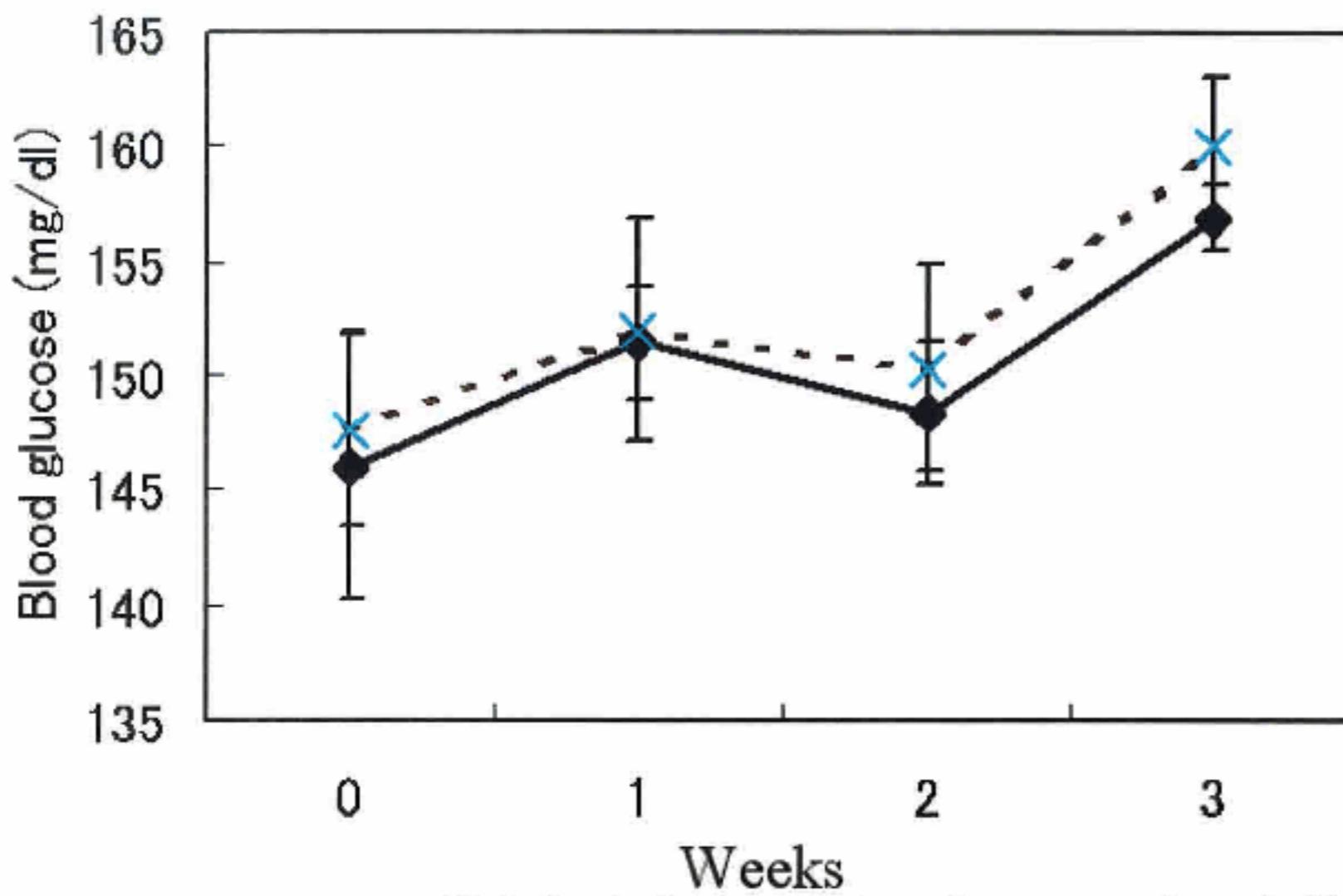


Fig.4. EF 2001投与によるマウス(ddY mice)の血糖値の濃度  
(mean ± S.E). 実線:コントロール群、点線:EF 2001投与群

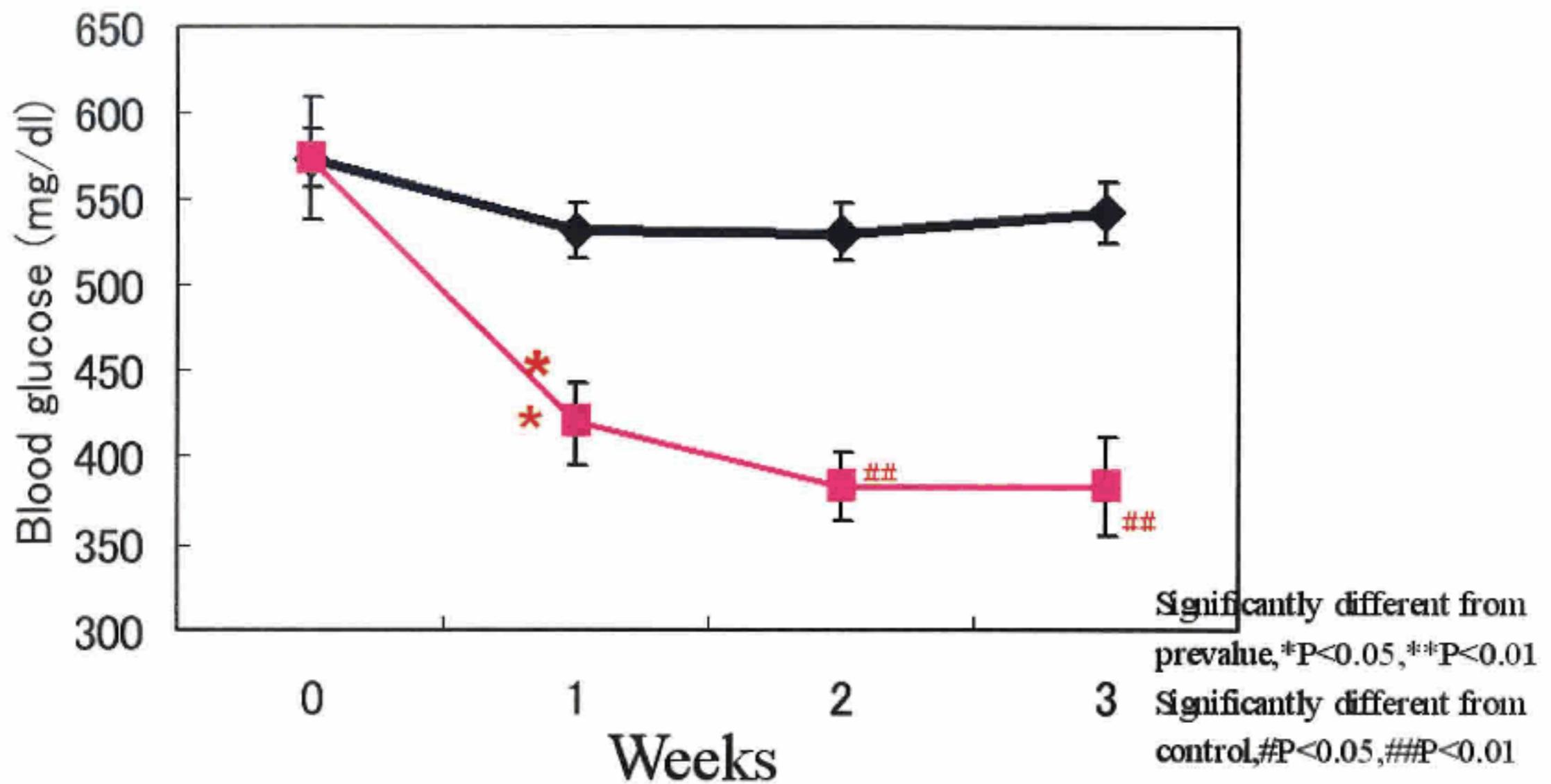


Fig.3. EF 2001投与による糖尿病マウス(KK-Ay mice)の血糖値の濃度(mean ± S.E). 実線:コントロール群、点線:EF 2001投与群

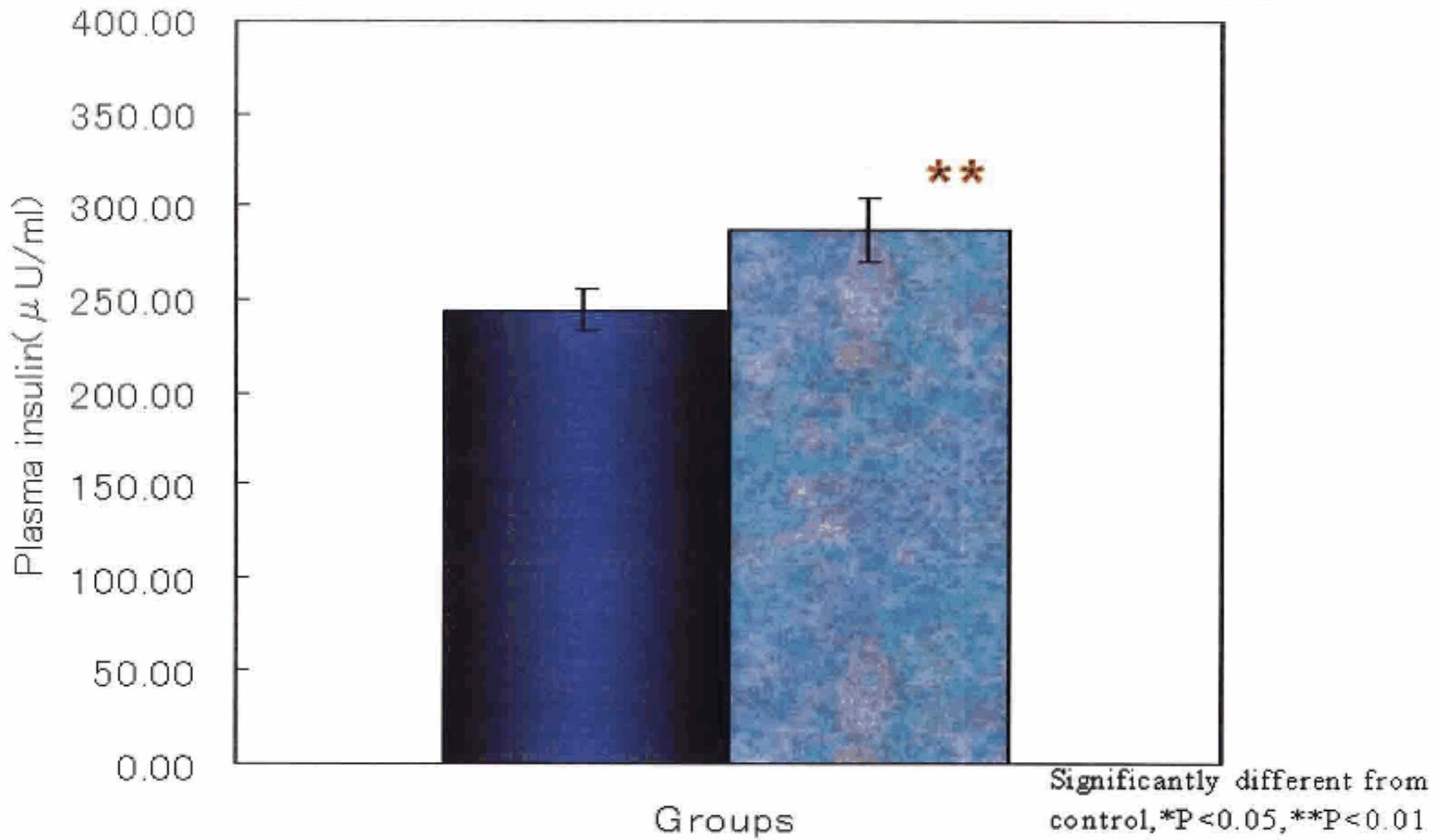


Fig.5. EF 2001 投与による KK-Ay mice の insulin の 濃度 (mean  $\pm$  S.E). 円筒: コントロール 群、四角: EF 2001 投与群

# 結論1

- ▲ KK-Ayマウスの単回投与および連続投与により血糖値低下作用がみられた。
- ▲ 正常マウスの単回投与および連続投与により血糖値低下作用がみられなかつた。
- ▲ KK-Ayマウスの連続投与では1週間目より有意な血糖値低下作用がみられた。
- ▲ 連続投与後のインスリン値に増加がみられた。
- ▲ 以上のことより、インスリン値の上昇のみならず、インスリンレセプター正常に作用し、それが主な作用機序であると考えられる。また、正常マウスには影響が及ばず、KK-Ayマウスで血糖値低下作用を示すことから、EF 2001の2型糖尿病への有効性が示唆された。
- ▲ 単回投与におけるグルコース濃度の影響：正常な血糖値まで強制的に下げてしまうのではなく、異常な血糖値だけを低下させるので副作用のない安全な抗糖尿食品としての期待できる。
- ▲ 連続投与におけるグルコース濃度およびインスリン濃度の影響：3週間投与したマウスに明らかな行動変化や、体重変動はみられなかったことからも今実験で用いた濃度で連続して飲用しても安全である。また、インスリンには1日中ある一定濃度を出す基礎分泌と、血糖の上昇を抑えようとする追加分泌があるが、連続投与によって基礎分泌の量が増えたのだと考えられる。

- ▲ EF 2001の血糖値低下作用は、EF 2001に多く含まれる多糖類による、糖の吸収抑制のためと、正常マウスでは血糖値が低下しなかったことからEF 2001のさまざまな有効成分による身体の新陳代謝のプロセスの改善のためのインスリンの上昇とインスリン抵抗性の軽減であると考えられる。
- ▲ EF 2001により、マクロファージが出現してきてリンパ球の分裂を促進する各種インターロイキンを産生する。
- ▲ マクロファージは TNF- $\alpha$  やインターフェロン $\gamma$ などを生産する。このように免疫系を還して内分泌系にホメオスタシス効果を誘発させ、抗腎尿効果があったと期待される。