

ボタンボウフウ葉粉末摂取による 食後血糖値上昇抑制効果検証試験

—無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験—

Effects of Dietary Intake of *Peucedanum japonicum* Leaves on Postprandial Blood Glucose in Humans

—A Randomized, Placebo Controlled, Double-blind, Crossover Study—

中野 隆之¹⁾ 野崎 勉²⁾ 田中 郁郎²⁾
木村 昌代²⁾ 石原 健夫³⁾

ABSTRACT

Objectives *Peucedanum japonicum* is a vegetable in the family Apiaceae. Previous studies have suggested some effects on health. We evaluated effects of this material on postprandial blood glucose levels.

Methods A randomized, placebo controlled, double-blind, crossover study was conducted for 23 healthy adult volunteers (14 males and 9 females aged from 21 to 64 years) with fasting glucose levels less than 126 mg/dL and 30 min postprandial blood glucose level ranging 140–200 mg/dL. Subjects consumed either placebo or test food, followed by a carbohydrate loading diet, and the levels of blood glucose and insulin were determined after 30–120 min.

Results Intake of the test food significantly suppressed the elevation of postprandial blood glucose levels compared to that in the placebo group. The value at 30 min after the intake of test food (121.5 ± 3.8 mg/dL) was significantly lower than that of placebo (130.3 ± 3.6 mg/dL, $P < 0.05$). Total area under the curve of blood glucose level was $12,685 \pm 2329$ mg · min/dL in the test group and $13,283 \pm 482$ mg · min/dL in the placebo group ($P < 0.05$). Total AUC of blood glucose was significantly attenuated in test group.

Conclusions These results suggested that *Peucedanum japonicum* would be a viable prevention tool for type 2 diabetes.

(Jpn Pharmacol Ther 2017 ; 45 : 627–34)

KEY WORDS *Peucedanum japonicum* leaves, Chlorogenic acid, Postprandial blood glucose level, GLP-1, DPP4

¹⁾鹿児島純心女子大学 看護栄養学部 ²⁾ビーエイチエヌ株式会社 ³⁾株式会社喜界島薬草農園

Takayuki Nakano: Department of Food Science and Technology, Faculty of Health and Nutrition, Kagoshima Immaculate Heart University; Tsutomu Nozaki, Ikuro Tanaka, and Masayo Kimura: Research and Development Dept. BHN Co., Ltd.; Ken-o Ishihara: Kikaijima Herb Farm Co., Ltd

はじめに

I 対象と試験方法

高血圧、脂質異常症などの生活習慣病の一つに高血糖いわゆる糖尿病が知られている。厚生労働省「平成26年患者調査概況」によれば、わが国の総糖尿病患者数は316万6000人¹⁾、「平成26年度国民医療費の概要」における糖尿病の年間医療費は1兆2196億円と発表されている²⁾。糖尿病の他疾患との違いとして、自覚症状がほとんどなく、放置することで神経障害、網膜症、CKD(慢性腎臓病)などの合併症の発症や動脈硬化による心筋梗塞、脳梗塞等の危険率を高めるなど全身へ影響が及ぶことである。このような重篤な疾患にもつながる糖尿病の予防として、慢性的な高カロリーの摂取を控える、適度な歩行や体操、筋トレなどの運動を継続して行うなどのことが推奨されている。

ボタンボウフウ (*Peucedanum japonicum*) はわが国では鹿児島県、沖縄県などの温暖な地域で海岸沿いに自生するセリ科カワラボウフウ属の多年草である。ミネラルやビタミンが豊富に含まれていることが特徴で、古来より料理や民間薬として健康に役立てられてきた食材である。Hisamotoらはボタンボウフウ葉に酸化抑制因子としてフラボノイドやクロロゲン酸、クマリン関連化合物などを含有していることを報告³⁾、Nukitrangsanらはボタンボウフウ葉抽出物が高脂肪食を与えたマウスにおいて、肝臓や脂肪細胞および筋肉における肥満関連遺伝子発現を調節することにより肥満を抑制することを報告している⁴⁾。また、Leeらはボタンボウフウから抽出したクマリンとシクリトール化合物がOGTTにおいて血糖上昇抑制作用を有することを動物試験で報告している⁵⁾。しかしながら、ボタンボウフウ葉のヒトでの食後血糖値の上昇抑制作用に関する詳細な報告は行われていない。われわれは以前、ボタンボウフウ葉と桑葉を含む青汁食品の食後血糖値に関する試験を実施し、この青汁食品が食後の血糖値上昇抑制作用を有することを報告した⁶⁾。そこで本研究では、ボタンボウフウ葉単独での摂取による食後血糖値変動について検討を行ったので、ここに報告する。

1 対象者

本試験は鹿児島純心女子大学研究倫理委員会の審査・承認(承認日:2014年12月17日)を得たうえで、「ヘルシンキ宣言」を遵守し、ヒト試験実施にあたっては「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省告示:平成20年一部改正)に従った。対象者は20歳以上64歳以下の男女で、空腹時血糖値が126 mg/dL未満に該当する者とした。対象者には試験の目的、方法、予想される効果と副作用、プライバシー保護について口頭および書面で説明を行い、内容を理解し、同意を書面にて得たうえで実施した。なお、被験者の選定は表1の基準に従って行った。

2 試験食品

試験食品はビーエイチエヌ(株)が製造したボタンボウフウ葉粉末を被験食品(以下:被験食品)として使用した。試験に供した被験食品の熱量、一般栄養成分値および機能性成分値を表2に示す。クロロゲン酸含量はHPLC法にて測定を行った。また、デキストリン粉末をプラセボ食品(以下:プラセボ食品)として使用した。

3 負荷食品

負荷食品は、白飯(パパッとライス、はごろもフーズ(株))を用いた。1回あたりの摂取量は200g、熱量284 kcal、タンパク質5.2 g、脂質0.2 g、炭水化物65.4 gとした。

4 試験デザイン

試験は無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験とした。被験者をA群とB群の2群に分け、飲用試験は1週間以上の回復期間を設けて、群ごとに被験食品とプラセボ食品を替えて試験を行った。負荷試験当日、各被験者に対して絶食状態であることを確認のうえ、採血を行った後、被験食品もしくはプラセボ食品1gを摂取させ、5~10分後に負荷食品を摂取させた。なお、負荷食品の摂取時間は5分間とした。負荷食品摂取後、30分、60分、90分、120分に採血を行い、血糖値の測定を行った。また、血中インスリン濃度についても測定を行った。

表 1 被験者の選定基準

選択基準
1. 年齢が 20 歳以上 64 歳以下の男女
2. 事前検査時の空腹時血糖値が 126 mg/dL 未満
3. 食後 30 分の血糖値が 140 mg/dL 以上 200 mg/dL 未満
除外基準
1. ボタンボウフウ葉もしくはこれを含む食品を摂取している者
2. 青汁その他の各種健康食品を摂取している者
3. 糖代謝に影響を及ぼす可能性のある医薬品や特定保健用食品を摂取している者
4. 現在治療中あるいは治療が必要と判断される者
5. 糖尿病, 肝疾患, 腎疾患, 高血圧, 虚血性心疾患, 消化器系疾患等の重篤な疾患のある者およびその既往症を有する者
6. ボタンボウフウ葉および負荷食品によるアレルギーを引き起こすおそれのある者
7. 妊娠中, 妊娠を希望する者, 授乳中の者
8. 生活習慣アンケート, 摂取前検査の臨床検査値, 理学検査値から被験者として不相当と判断される者
9. 本試験への参加同意取得 1 ヶ月以内に他の臨床試験に参加していた者, 参加中の者あるいは他の臨床試験に参加予定の者

5 解析方法

負荷食品摂取後の経時的な血糖値の変動, 血糖値の最大値 (血糖 C_{max}), 負荷食品摂取後の血糖値時間曲線下面積 (血糖 AUC), 血中インスリン濃度等を評価項目とした。解析にはエクセル統計 (SSRI 社) を用い, 試験結果は平均値 ± 標準偏差 (SD) または標準誤差 (SE) で表し, 被験食品とプラセボ食品との比較は 2 標本 t 検定で行い, 有意水準は両側 5% および 1% とした。なお, 多時点での検定について多重性の補正はしなかった。

II 結 果

1 被験者背景

同意が得られた 25 名を被験者として試験を行った。被験者には飲用試験に先立ち, 採血を行い, 血液一般, 血糖, 脂質, 肝機能, 腎機能等の生化学検査を実施したが, 異常値を示す者はおらず, 全員を健常者として飲用試験を実施した。試験が終了した被験者のうち, 負荷食品摂取後の血糖値の数値が事前に設定された除外基準値 200 mg/dL よりも高かった被験者 2 名は解析対象除外基準に該当したため, 解析対象から除外した。その結果, 解析対象者は 23 名 (男性 14 名, 女性 9 名, 平均年齢 39.4 ± 9.7 歳) となった。解析対象被験者の背景を表 3 に示す。

表 2 被験食品の熱量, 一般栄養成分および機能性成分 (100 g あたり)

	エネルギー	274 kcal
	水分	2.9 g
	タンパク質	12.3 g
一般栄養成分	脂質	5.7 g
	糖質	22.9 g ^{*1}
	炭水化物	63.7 g ^{*2}
	ナトリウム	183 mg
機能性成分	クロロゲン酸	1.68 g

*1 $100 - (\text{水分} + \text{タンパク質} + \text{脂質} + \text{灰分} + \text{食物繊維})$

*2 $100 - (\text{水分} + \text{タンパク質} + \text{脂質} + \text{灰分})$

年齢, 身長, 体重, BMI, 空腹時血糖値は被験食品先行群とプラセボ食品先行群とのあいだに有意な差は認められなかった。

2 解析結果

1) 食後血糖値の経時変化

被験食品およびプラセボ食品の負荷食品摂取後の食後血糖値の変動を図 1-1 に示した。負荷食品摂取後, 被験食品およびプラセボ食品摂取ともに血糖値の上昇が認められ, 30 分後に最大値を示した後, 120 分まで徐々に減少していった。被験食品での食後 30 分の血糖値は 121.5 ± 3.8 mg/dL となり, プラセボ食品での値 130.3 ± 3.6 mg/dL に比べて有意に低い値が得られた ($P < 0.05$)。また, 60 分後では

表 3 被験者の背景

項目	全体 (n=23)	被験食品 先行群 (n=12)	プラセボ食品 先行群 (n=11)	P 値
男/女 (人)	14/9	7/5	7/4	
年齢 (歳)	39.4±9.7	35.8±6.1	43.5±11.5	0.06
身長 (cm)	165.2±9.1	163.8±9.6	166.6±8.7	0.47
体重 (kg)	63.0±11.3	60.3±11.3	66.0±11.0	0.24
BMI (kg/m ²)	23.0±3.2	22.4±3.7	22.6±2.6	0.39
空腹時血糖値 (mg/dL)	86.1±5.4	84.0±5.0	88.4±5.0	0.05

平均値±標準偏差

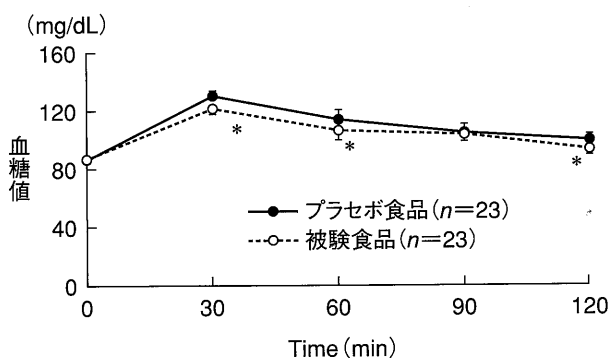


図 1-1 負荷食品摂取後の食後血糖値の変動

平均値±標準偏差

*P<0.05

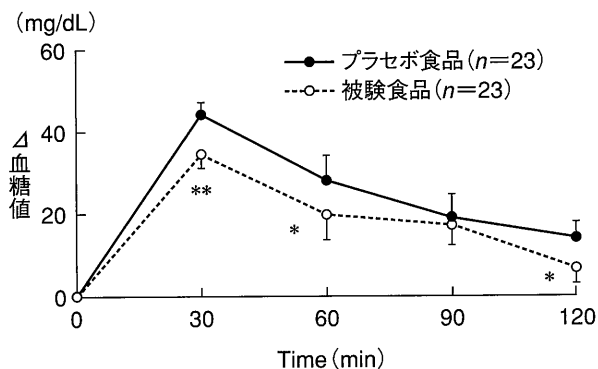


図 1-2 負荷食品摂取後の食後Δ血糖値の変動

平均値±標準偏差

**P<0.01, *P<0.05

表 4 血糖 AUC, Δ血糖 AUC および血糖 C_{max}

Parameter	単位	食品	Mean±SD	P 値
血糖 AUC	mg・min/dL	プラセボ食品	13,283±2312	0.025*
		被験食品	12,685±2329	
Δ血糖 AUC	mg・min/dL	プラセボ食品	303±1613	0.58
		被験食品	176±1474	
血糖 C _{max}	mg/dL	プラセボ食品	130.3±17.4	0.014*
		被験食品	121.5±18.0	

平均値±標準偏差

*P<0.05 (プラセボ食品と比較して有意差あり)

被験食品で 106.8±6.4 mg/dL, プラセボ食品で 114.2±6.5 mg/dL (P<0.05) を示し, 120 分後では被験食品で 93.7±4.1 mg/dL, プラセボ食品で 100.3±4.0 mg/dL (P<0.05) となった。また, Δ血糖値については図 1-2 に示した。負荷食品を摂取して 30 分後の Δ 値は被験食品群では 34.6±3.4 mg/dL であったのに対してプラセボ食品群では 44.2±2.9 mg/dL となり, 有意に低い値となることが認められ

た (P<0.01)。また, 60 分および 120 分後でも同様に被験食品群で低い値となることが認められた (P<0.05)。

血糖 C_{max} については被験食品およびプラセボ食品ともに負荷食品摂取 30 分後にみられ, プラセボ食品にくらべ, 被験食品を摂取した場合, 8.8 mg/dL 低い値となることが認められた (P<0.05)。

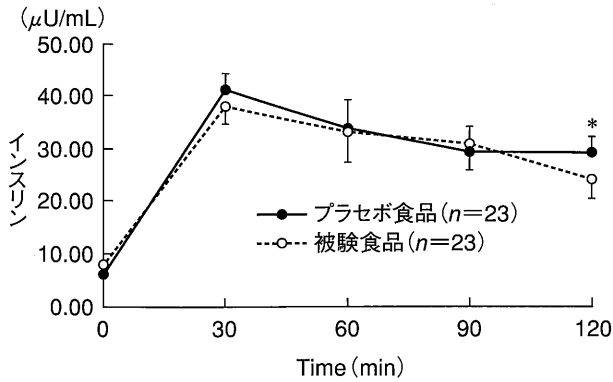


図 2-1 負荷食品摂取後の血中インスリン値の変動
 平均値±標準偏差
 * $P < 0.05$

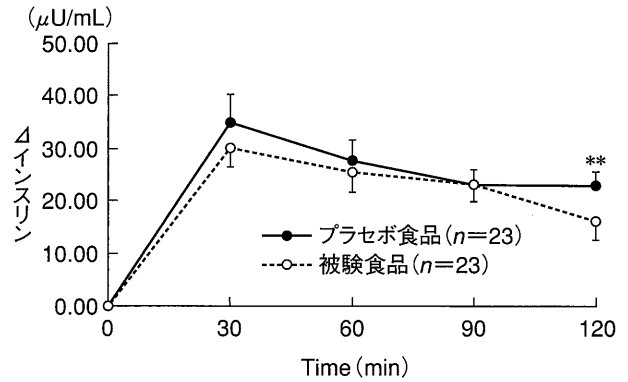


図 2-2 負荷食品摂取後の血中Δインスリン値の変動
 平均値±標準偏差
 ** $P < 0.01$

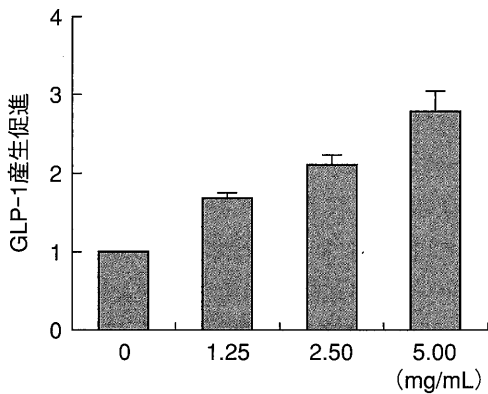


図 3 ボタンボウフウ葉粉末の GLP-1 産生促進作用

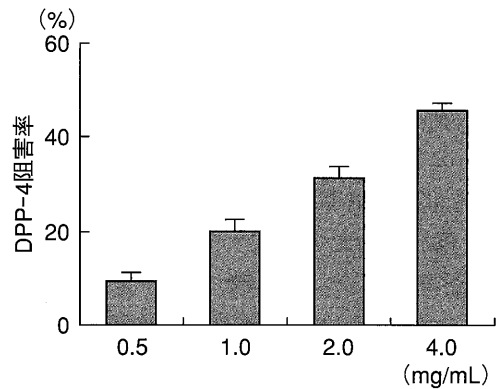


図 4 ボタンボウフウ葉粉末の DPP-4 に対する阻害活性

2) 血糖 AUC

血糖 AUC についての結果は表 4 に示した。被験食品では数値が $12,685 \pm 2329 \text{ mg} \cdot \text{min}/\text{dL}$ であったのに対して、プラセボ食品では $13,283 \pm 2312 \text{ mg} \cdot \text{min}/\text{dL}$ の値が得られ、被験食品摂取により AUC は有意に低くなることが認められた ($P < 0.05$)。

3) 食後血中インスリン濃度の経時的变化

被験食品およびプラセボ食品の負荷食品摂取後の血中インスリン濃度およびΔインスリン濃度の変動を図 2-1 および図 2-2 に示した。負荷食品摂取後、被験食品およびプラセボ食品摂取ともに血糖値と同様に血中濃度の上昇がみられ、30 分後に最大値を示した後、120 分まで徐々に減少していった。被験食品での食後 30 分のインスリン濃度は $38.1 \pm 3.4 \mu\text{U}/\text{mL}$ となり、プラセボ食品での値 $41.3 \pm 3.1 \mu\text{U}/\text{mL}$ に比べて低い値を示した。また、120 分後では被験食品で $24.0 \pm 3.7 \mu\text{U}/\text{mL}$ 、プラセボ食品で $29.2 \pm$

$3.0 \mu\text{U}/\text{mL}$ となり、有意に低い値となることが認められた ($P < 0.05$)。

3 体調確認

飲用試験当日、測定開始から終了時まで体調不良等を訴える被験者はみられず、試験実施後のアンケート調査においても臨床上の不具合を申し出た者はおらず、有害事象の発生はみられなかった。

III 考 察

今回、実施された無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験により、ボタンボウフウ葉粉末は、単回摂取により食後血糖値の上昇抑制効果を示すことが認められた。試験ではプラセボ食品、被験食品ともに負荷食品摂取後に血糖値の上昇がみられたが、120 分間の観察時間のすべての区間で、被験食品のほうがより低い値を示した。とくに 90 分を

除くすべての採血時間において被験食品で有意に低い値を示した。また、血糖 C_{max} および血糖 AUC に関して有意差が認められたことから、ボタンボウフウ葉粉末は日常の食事をする際、食前もしくは同時摂取を行うことにより、食後血糖値の急激な上昇を抑制する効果が期待され、たとえば、食後血糖値が高めになりやすい人などの慢性的な食後高血糖を防ぐことで、糖尿病の発症リスクを軽減するのに有効な手段となりうることを示唆された。

ボタンボウフウに関しては動物試験による高血糖抑制作用や抗糖尿病効果などの報告がなされている^{4,5,7)}。今回、被験食品として試験に供したボタンボウフウ葉粉末には栄養成分値(表2)にも記載したとおり、機能性成分としてクロロゲン酸を1680 mg/100 g 含有している。クロロゲン酸は強い活性酸素除去能を有するカフェ酸とキナ酸からなるポリフェノール類で、血糖上昇抑制作用、脂質代謝改善作用、抗がん作用等の各種の生理機能を有していることが報告されている^{8~10)}。また、3T3-L1 と HepG2 細胞を用いた試験ではプテリキシンが *SREBP-1c*, *FASN*, *ACC1* 等の発現を抑制し、アディポネクチンの発現を促進させ、脂質代謝関連の遺伝子ネットワークを制御することが報告されており、この点に関しても興味をもたれる^{11,12)}。本試験において、被験食品として用いたボタンボウフウ葉粉末の摂取により食後血糖値の上昇が抑制されたことは、関与成分としてクロロゲン酸が大きく寄与したことが示唆された。Ishikawa らはラット試験においてキョウチクトウ葉抽出物がマルトースもしくはスクロース摂取時の血糖上昇抑制効果があることを報告し、その関与成分としてクロロゲン酸をあげている¹³⁾。また、Narita らはブタ膵由来 α アミラーゼ活性がクロロゲン酸により阻害されるメカニズムについて報告を行っている¹⁴⁾。

2型糖尿病治療薬としては、 α -グルコシダーゼ阻害剤をはじめとして、インスリン抵抗性を改善するビッグアナイド系薬剤やチアゾリジン系薬、インスリン分泌を促進させるスルホニル尿素薬、グリニド系薬剤などの作用機序の異なる各種薬剤が処方されている。われわれは、以前にボタンボウフウ葉粉末について GLP-1 (glucagon-like peptide-1) に関する試験を行ったところ、図3に示したように、ボタン

ボウフウ葉粉末に GLP-1 産生促進作用があることを見いだした(2016年;日本薬学会第136回発表)。GLP-1 はインクレチンホルモンとしてグルコース濃度依存的に膵臓の β 細胞からインスリンを分泌させることが知られている。近年、従来の2型糖尿病の治療として食事療法・運動療法の加えてスルホニル尿素剤(SU剤)に対して効果が得られない場合の治療薬として、リラグルチドやエキセナチド、デュラグルチドなどが用いられ、治療効果を上げている。これらの薬剤は GLP-1 受容体作動薬といわれ、皮下注射薬ではあるが、GLP 受容体を介して cAMP を増加させ、グルコース濃度依存的にインスリンの分泌を促進させ、逆にグルカゴン分泌を抑制する^{15~18)}。今回の試験は経口摂取によるものであり、この点からもボタンボウフウ葉粉末の血糖上昇抑制機序に関して興味をもたれる。

また、GLP-1 受容体作動薬と並んで2型糖尿病の新規治療薬として使用されているものに DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害剤がある。インクレチンの一つである GLP-1 はインスリン分泌を促進させることにより食後血糖値のコントロールに関与しているが、DPP-4 は GLP-1 などにすみやかに作用し、半減期2~3分の非常に短時間でインクレチンを分解する酵素であり、この酵素の存在は食後血糖値の上昇に大きくかかわっている^{19~21)}。シタグリプチン酸塩水和物は DPP-4 阻害剤として経口血糖降下薬で使用されており、SU 剤にくらべて低血糖のリスクが低いことが特徴としてあげられる^{22~24)}。われわれは DPP-4 に関する試験を行った結果、図4に示したように、ボタンボウフウ葉粉末が DPP-4 に対して強い阻害活性を有することがわかった(2014年;第61回日本生薬学会発表)。

以上のように、今回の試験において、ボタンボウフウ葉粉末の単回摂取により食後血糖上昇に対する抑制効果が認められた。この食後血糖値上昇抑制の作用機序としては α -グルコシダーゼに対する阻害活性や GLP-1 産生促進および DPP-4 阻害作用が一因として考えられ、糖尿病発症リスクの高い方への高血糖抑制に対する有効な手段となりうることを示唆され、今後、さらに詳細な検討が必要と思われる。

結 論

健康成人を対象としてボタンボウフウ葉粉末摂取による食後血糖値上昇抑制に対する効果検証試験を、無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー法を用いて実施した。

その結果、プラセボ食品にくらべ、ボタンボウフウ葉粉末摂取により負荷食品摂取後の食後血糖値の上昇が明瞭に抑制され、また、血糖 AUC も有意に低い値を示した。被験食品に起因する有害事象は認められなかった。

以上の結果より、ボタンボウフウ葉粉末は食後血糖の上昇抑制効果を示し、糖尿病発症リスクの高い人への高血糖抑制に対する有効な手段となりうることが示唆された。

【利益相反】 本試験の実施にかかる費用は(株)喜界島薬草農園が負担した。

文 献

- 厚生労働省. 平成 26 年患者調査の概要.
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/index.html>
- 厚生労働省. 平成 26 年国民医療費の概要.
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/14/index.html>
- Hisamoto M, Kikuzaki H, Ohigashi H, Nakatani N. Antioxidant compounds from the leaves of *Peucedanum japonicum* Thunb. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 5255-61.
- Nukitragan N, Okabe T, Toda T, Inafuku M, Iwasaki H, Oku H. Effect of *Peucedanum japonicum* Thunb extract on high-fat diet-induced obesity and gene expression in mice. *J Oleo Sci* 2012; 61 (2): 89-101.
- Lee SO, Choi SZ, Lee JH, Chung SH, Park SH, Kang HC, et al. Antidiabetic coumarin and cyclitol compounds from *Peucedanum japonicum*. *Arch Pharm Res* 2004; 27: 1207-10.
- Nakano T, Nozaki T, Tanaka I, Kimura M, Ishihara K. Effects of dietary intake of food containing *Peucedanum japonicum* and mulberry leaves on postprandial blood glucose in humans: a randomized, placebo controlled, double-blind, crossover study. *Jpn Pharmacol Ther* 2016; 44: 391-7.
- Wu H, Guo J, Chen S, Liu X, Zhou Y, Zhang X, et al. Recent developments in qualitative and quantitative analysis of phytochemical constituents and their metabolites using liquid chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2013; 72: 267-91.
- Takahashi A, Okazaki Y, Nakamoto A, Watanabe S, Sakaguchi H, Tagashira Y, et al. Dietary anthocyanin-rich haskap phytochemicals inhibit postprandial hyperlipidemia and hyperglycemia in rats. *J Oleo Sci* 2014; 63: 201-9.
- Matsui T, Ebuchi S, Fujise T, Abesundara KJ, Doi S, Yamada H, et al. Strong antihyperglycemic effects of water-soluble fraction of brazilian propolis and its bioactive constituent, 3,4,5-tri-O-caffeoylquinic acid. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 1797-803.
- Inoue N, Nagao K, Nomura S, Shirouchi B, Inafuku M, Hirabaru H, et al. Effect of vaccinium ashei reade leaf extracts on lipid metabolism in obese OLETF rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011; 75: 2304-8.
- Nugara RN, Inafuku M, Iwasaki H, Oku H. Partially purified *Peucedanum japonicum* Thunb extracts exert anti-obesity effects *in vitro*. *J Nutr* 2014; 30: 575-83.
- Nugara RN, Inafuku M, Takara K, Iwasaki H, Oku H. Pteryxin: a coumarin in *Peucedanum japonicum* Thunb leaves exerts antiobesity activity through modulation of adipogenic gene network. *J Nutr* 2014; 30: 1177-84.
- Ishikawa A, Yamashita H, Hiemori M, Inagaki E, Kimoto M, Okamoto M, et al. Characterization of inhibitors of postprandial hyperglycemia from the leaves of *Nerium Indicum*. *J Nutr Sci Vitaminol* 2007; 53: 166-73.
- Narita Y, Inoue K. Kinetic analysis and mechanism on the inhibition of chlorogenic acid and its components against porcine pancreas α -amylase I and II. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 9218-25.
- Drucker DJ, Nauck M. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-705.
- Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3853-60.
- Juhl CB, Hollingdal M, Sturis J, Jakobsen G, Agersø H, Veldhuis J, et al. Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivative, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 424-9.
- Hui H, Nourparvar A, Zhao X, Perfetti R. Glucagon-like peptide-1 inhibits apoptosis of insulin-secreting cells via a cyclic 5'-adenosine monophosphate dependent protein kinase A-and a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway. *Endocrinology* 2003; 144: 1444-55.
- Åhren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2078-84.

- 20) Mu J, Woods J, Zhou YP, Roy RS, Li Z, Zycband E, et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic {beta}-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 1695-704.
- 21) Pospisilik JA, Martin J, Doty T, Ehses JA, Pamir N, Lynn FC, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2003; 52: 741-50.
- 22) Herman G, Stevens C, Van Dyck K, Bergman A, Yi B, De Smet M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78 (6): 675-88.
- 23) Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373 (3): 232-42.
- 24) Herman G, Bergman A, Liu F, Stevens C, Wang A, Zeng W, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the oral DPP-4 inhibitor sitagliptin in middle-aged obese subjects. *J Clin Pharmacol* 2006; 46 (8): 876-86.
- 受理日 (2017-3-13), 採択日 (2017-3-31)

* * *