

フェルラ酸の抗酸化作用と血糖上昇抑制

和歌山大学教育学部 森下比出子
関西鍼灸大学 大西基代、松尾貴子
和歌山県工業技術センター 谷口久次、野村英作、細田朝夫
築野食品工業株式会社 築野卓夫、辻脇里美
和歌山県立医科大学 佐々木秀行

2003年10月10日受理

Antioxidant Activity and Hypoglycemic Effect of Ferulic Acid in STZ-induced Diabetic Mice and KK-A^y Mice

H.Morishita¹, M.Ohnishi², T.Matuo², H.Taniguchi³, E. Nomura³, A.Hosoda³,
T.Tsuno⁴, S.Tsujiwaki⁴ and H.Sasaki⁵

¹Faculty of Education, Wakayama University, 930 Sakaedani, Wakayama 640-8510, Japan

²Department of Pharmaceutical Sciences, Institute of Medical Sciences, Kansai Shinkyu Medical University, 1-11, 2 Wakaba Kumatori Sennan, Osaka 590-0433, Japan

³Industrial Technology Center of Wakayama Prefecture, 60 Ogura Wakayama 649-6261, Japan

⁴Tsuno Food industrial Co., LTD, 94 Shinden, Katsuragicho, Itogun, Wakayama 649-7194, Japan

⁵1st Department of Internal Medicine, Wakayama University of Medical Science, 811-1 Kimiidera, Wakayama 641-8509, Japan

Summery

Antioxidant activity and biological properties of ferulic acid are well recognized. This study was designed to estimate the potential utility of ferulic acid administered orally at low dosage for improvement of hyperglycemia in diabetes. With this aim we have evaluated the hypoglycemic effect of ferulic acid in two type diabetic animal models: (1) streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice, a model of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM); (2) KK-A^y mice, a model of non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). In addition, we measured the production of TBARS in liver, kidney and brown adipose tissues of diabetic mice at the end of ferulic acid feeding experiment. Ferulic acid at 0.01% and 0.1% of basal diet showed to suppress significantly blood glucose levels in STZ-induced diabetic mice. In

KK-A^y mice 0.05% ferulic acid suppressed effectively blood glucose levels. In addition, ferulic acid inhibited the lipid peroxidation in liver, kidney and brown adipose tissue of diabetic mice. Taken together, these findings suggest that dietary ferulic acid may be useful in alleviating oxidative stress and attenuating the hyperglycemic response associated with diabetes.

はじめに

フェルラ酸は、図1に示す構造をした植物の二次代謝産物で、植物の葉、茎、根、種子などの細胞壁に存在している。フェルラ酸は、細胞壁で一部は遊離の状態が存在しているが、大部分は多糖類や種々の化合物と結合して存在し、植物の発芽調節と伸長成長の制御や生体防御に関する情報伝達物質として機能している⁽¹⁾。フェルラ酸は、野菜や果物にはわずかしき含まれていないが、穀物類には、かなりの量で含まれている。分析値の一例を示すと次のようである⁽²⁾。大麦の糠：50mg/kg、米の胚芽：9g/kg、全粒小麦：20~30mg/kg、小麦の糠：4~7g/kg、トウモロコシの糠：30g/kg。糠は、玄穀を精白したときに除去された糊粉層と胚芽である。玄米を精白したときに出てくる米糠には、 γ -オリザノールと総称されるフェルラ酸エステル化合物が含まれている⁽³⁾。 γ -オリザノールには、血中コレステロール濃度を下げる作用があり、現在、高脂血症や粥状動脈硬化症の治療薬として検討されている⁽⁴⁾。ところで、 γ -オリザノールを加水分解するとフェルラ酸が遊離する。米糠から米油を抽出した残さ（米糠ピッチ）には、 γ -オリザノールが濃縮されて残存しているが、和歌山県工業技術センターでは、米糠ピッチをアルカリで処理することによって、高純度のフェルラ酸の結晶を得ることに成功した⁽⁵⁾。一般的に、植物の二次代謝産物の存在量は微量であるために、動物や人における生理活性を調べることは極めて困難なこ

とである。しかしながら、フェルラ酸に関しては、米糠ピッチから大量に結晶を得る技術が確立されたことによって、一挙に問題が解決し、フェルラ酸を人の健康増進に利用することが可能になった。

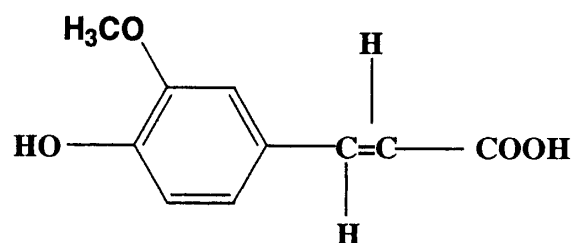


Fig. 1 Structure of ferulic acid

これまで、フェルラ酸の抗酸化作用、紫外線吸収作用、LDL酸化抑制作用、発ガン抑制作用等が報告されている^(6, 7)。さらに、最近、我々はフェルラ酸の糖尿病発症抑制作用を報告した⁽⁸⁾。糖尿病は、ひとたび発症すると生涯完治することのない病気である。現在、世界的に糖尿病の患者が増加しているが、適切な食事による一次予防が重要視されている。そこで、我々は、米糠から大量に安価に得られるフェルラ酸を用いた抗糖尿病食品の開発を目的とし、本研究では、糖尿病マウスに対するフェルラ酸の経口投与の影響を明らかにすることとした。糖尿病は、I型糖尿病（インスリン依存型糖尿病）とII型糖尿病（インスリン非依存型糖尿病）に大別される。それぞれのモデル動物としてSTZ誘発糖尿病マウス（ICR系マウス）と自然発症肥満型糖尿病マウス（KK-A^y系マウス）を用いた。

実験方法

1. 実験動物

ICRマウス（5週齢、雄性）25匹とKK-A^yマウス（5週齢、雄性）15匹を日本クレア（株）より購入し、1週間の予備飼育後、実験に供した。温度 $27\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm 5\%$ 、照明時間12時間を環境条件とした飼育室を用い、ステンレス製ケージに5匹ずつ飼育した。飼料は、粉末飼料CE-2（日本クレア）を、水は水道水を用い、それぞれ自由摂取させた。フェルラ酸は、粉末飼料に所定の濃度に混合した。

2. I型糖尿病モデルマウスに対するフェルラ酸の経口投与

5週齢のICR系マウス25匹を1週間予備飼育した後、ブランク群（STZ無処置、フェルラ酸無投与）、対照群（STZ処置、フェルラ酸無投与）、0.5%フェルラ酸投与群（STZ処置、0.5%フェルラ酸混合飼料投与）、0.1%フェルラ酸投与群（STZ処置、0.1%フェルラ酸混合飼料投与）、0.01%フェルラ酸投与群（STZ処置、0.01%フェルラ酸混合飼料投与）の5群に分けた。実験飼育開始の初日に、ブランク群を除く4群にSTZ（150mg/kg）を腹腔内に注射し、その直後から、7週間フェルラ酸を混合した飼料を自由摂取させた。飼育期間中、定期的に空腹時血糖値と摂餌量と体重を測定した。

3. II型糖尿病モデルマウスに対するフェルラ酸の経口投与

5週齢のKK-A^yマウス（雄性）15匹を1週間予備飼育後、対照群（無投与群）、0.05%フェルラ酸混合飼料投与群、0.01%フェルラ酸混合飼料投与群の3群に分けて、フェルラ酸混合飼料を自由摂取させた。飼育期間中、定期的に空腹時血糖値と摂餌量と体重を測定した。

4. 血糖値の測定

飼育期間中、定期的に空腹時（4時間絶食）血糖値を測定した。尾部から少量の血液を採取し、小型血糖値測定器「グルテストエース」（松下寿電子工業製）を用いて測定した。

5. 脂質過酸化物質（TBARS）の測定

実験飼育最終日にと殺、解剖して肝臓、腎臓、褐色脂肪組織を摘出し、 -80°C で冷凍保存し、測定用試料とした。脂質過酸化物質は、大川らの方法⁹⁾に準じて測定した。

6. 血液分析

実験飼育最終日の屠殺直前に、眼球を摘出し、眼窩から全血を絞り出して採血し、直ちに和歌山医化学研究所に分析を依頼した。分析項目は、ヘモグロビンA_{1c}、中性脂肪、コレステロール、遊離脂肪酸の4項目とした。

7. 統計処理

各測定値は、平均値、標準偏差（SD）で表し、各群間の差はt-検定を行い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

実験結果

1. STZ誘発糖尿病マウスに対するフェルラ酸の経口投与

(1) 血糖値に及ぼすフェルラ酸の影響

6週齢のICR系マウスの腹腔内にSTZを注射し、その直後からフェルラ酸を混合した餌（0.5%、0.1%、0.01%）を与えて、7週間飼育した。その間、マウスの空腹時血糖値を定期的に測定した。結果を図2に示す。対照群では、STZを処置する直前の血糖値は、 $159\pm 26\text{mg/dl}$ であったが、STZ処置3日後には $229\pm 25\text{mg/dl}$ に上昇し、7日後には $435\pm 120\text{mg/dl}$ に達した。

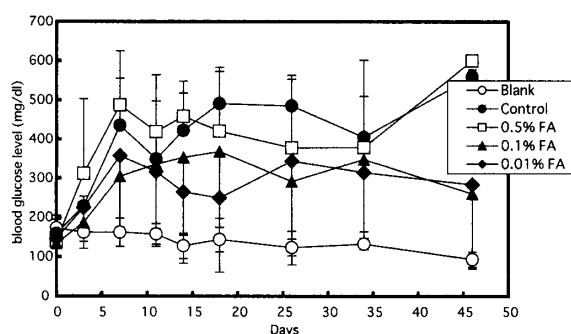


Fig.2 Blood glucose level in STZ-induced diabetic mice administered ferulic acid

一方、0.1%フェルラ酸混合餌群では、 134 ± 12 mg/dlから3日後に 187 ± 66 mg/dl、7日後には 305 ± 146 mg/dlになった。0.01%フェルラ酸混合餌群では、 146 ± 21 mg/dlから、3日後に 224 ± 86 mg/dl、7日後には 357 ± 181 mg/dlになった。0.1%と0.01%フェルラ酸群では、STZ処置後の血糖上昇が、対照群の70%と80%程度に各々抑制されている ($p < 0.05$)。他方、0.5%フェルラ酸群の血糖値は、STZ処置前は、 139 ± 34 mg/dlであったが、3日後には 312 ± 191 mg/dl、7日後には 487 ± 138 mg/dlと、対照群を超えて上昇した。但し、対照群と0.5%フェルラ酸群との差は、統計的に有意ではない。STZ処置後、4群とも7日目までは血糖値が劇的に上昇したが、7日以降49日までの間は、血糖値が大きく変動することはなかった。実験終了日の血糖値は、対照群； 559 ± 18 mg/dl、0.5%フェルラ酸群； 600 ± 0 mg/dl、0.1%フェルラ酸群； 262 ± 174 mg/dl (対照群の47%)、0.01%フェルラ酸群； 284 ± 214 mg/dl (対照群の51%)であった。7日以降実験終了日までの間においても、0.1%と0.01%フェルラ酸群の血糖値は、対照群よりも有意に低く ($p < 0.05$)、フェルラ酸による血糖上昇抑制が示された。摂餌量と体重に関しては、群間に有意な差は認められなかった。

STZが、肝臓で代謝されると酸化窒素(NO)が生成する。他の臓器に比べ膵臓は、活性酸

素消去酵素が少ないために、NOのターゲットとなり、 β 細胞のDNAが傷つけられ、その結果、インスリンが不足し、血糖が異常に高くなり、I型糖尿病(インスリン依存型糖尿病)の発症に至る⁽¹⁰⁾。従って、抗酸化化合物の投与によって、NOをすみやかに消去すれば、糖尿病の発症を阻止することができると考えられる⁽¹¹⁾。フェルラ酸は、スーパーオキシドアニオンや脂肪酸ラジカルを消去するとともにNOも消去することが、A. Saija⁽¹²⁾によって報告されている。先に、我々は、STZ処置後のマウスの腹腔内にフェルラ酸(300mg/kgまたは600mg/kg)を3回(直後と4日後と6日後)投与したところ、血糖の上昇が完全に抑制されることを見出した⁽⁸⁾。これは、STZの代謝で生じたNOが、フェルラ酸によって消去され、 β 細胞が保護された結果、インスリンが十分に分泌され、血糖が正常に維持されたことを示唆するものであった。今回は、マウスにSTZを処置した後、フェルラ酸を混合した餌を摂取させたが、血糖は劇的に上昇した。これは、フェルラ酸によるNOの消去が十分でなかったために、 β 細胞が大きなダメージを受け、インスリン不足による血糖の急上昇を招いたものと推測される。A. N. Booth⁽¹³⁾は、ラットにフェルラ酸を経口投与し、8時間尿からフェルラ酸のグリシン抱合体、水酸化フェルラ酸、バニリン酸、バニリンのグリシン抱合体の4種類の化合物を検出している。さらに8~24時間尿からは、m-ヒドロキシ馬尿酸を検出している。遊離のフェルラ酸は、いずれの尿からも検出されていない。フェルラ酸の経口摂取で、NOを完全に消去できなかった理由の一つとして、摂取されたフェルラ酸が、腸管から吸収された後、肝臓で短時間のうちに代謝され、尿中に排泄されるため

に、血液中の遊離のフェルラ酸が少ないことが考えられる。一方、F. Virgiliら⁽¹⁴⁾は、フェルラ酸を高濃度に含むサプリメントを健康なボランティアに摂取させ、24時間尿をHPLC分析し、遊離のフェルラ酸の尿中への排泄率は、摂取したフェルラ酸量の2~20%に過ぎず、個体差が大きかったと報告している。R. R. Scheline⁽¹⁵⁾は、腸内細菌叢によるフェルラ酸の分解、資化について詳細に報告し、ポリフェノール化合物の吸収と代謝に関しては、消化管内微生物の影響を十分配慮するべきであると述べている。マウスの腸内細菌によるフェルラ酸の取り込みと分解が、フェルラ酸の吸収率の低下をもたらし、さらに血液中のフェルラ酸の濃度にも影響していると推測される。

ところで、NOによるβ細胞の損傷によって引き起こされる血糖値の上昇に対するフェルラ酸の経口投与の影響は、濃度依存的ではない。0.5%フェルラ酸群では、血糖値の抑制作用はまったく見られない。それどころか、統計的に有意ではないが、血糖を上昇させる傾向すら見られる。C. Rice-Evans⁽¹⁶⁾とV. W. Bowry⁽¹⁷⁾は、フェルラ酸やビタミンEは、実験条件次第でLDLに対し抗酸化剤ともなり酸化促進剤にもなると警告を発している。濃度も条件のひとつである。従って、NOの消去に対するフェルラ酸の濃度の影響を、さらに詳細に検討することが必要である。

最近、E. Nomura⁽¹⁸⁾は、ラットの膵臓の培養β細胞でフェルラ酸は、マイクロモルのレベルでインスリン分泌を促進したと報告している。I型糖尿病に対するフェルラ酸投与の作用として非常に興味深い報告である。0.01%と0.1%フェルラ酸混合食餌を摂取したマウスにおける血糖上昇抑制には、フェルラ酸によるNOの消去とは別に、わずかに生き残ったβ

細胞でのフェルラ酸によるインスリンの分泌促進の可能性も考えられる。

(2) フェルラ酸混合飼料の長期摂取が、組織の脂質酸化に及ぼす影響

I型糖尿病では、酸化ストレスに対する感受性が高く、フリーラジカル生成系が促進されており、その結果、組織の酸化損傷が起きやすい⁽¹⁹⁾。STZ誘発糖尿病マウスの肝臓、腎臓、褐色脂肪組織における脂質過酸化物質 (TBARS) の生成に及ぼすフェルラ酸の長期摂取の影響を調べた。結果を表1に示す。

Table 1. The formation of TBARS in liver, kidney and brown adipose tissue of STZ-induced diabetic mice.

	TBARS (nmol MDA/g)		
	Liver	Kidney	Brown adipose tissue
Blank	1225 (144)	887 (104)	1194 (322)
Control	549 (82)	721 (25)	2111 (1202)
0.5% Ferulic acid	438 (28)**	688 (64)	2139 (646)
0.1% Ferulic acid	537 (170)	576 (81)*	1218 (288)
0.01% Ferulic acid	472 (75)*	663 (37)	808 (320)*

Values are mean (SD). n=5

Significant differences from the control. *p<0.05, **p<0.01

肝臓にはSOD、GSH-Px、カタラーゼなどの活性酸素消去酵素が存在し、活性酸素に対する十分な防御システムが備わっている。データは、高血糖が7週間持続しているにもかかわらず、肝細胞の脂質過酸化は、十分抑制されていることを示している。STZを投与した4群のTBARS生成量は、ブランク群 (STZ無処理群) の50%以下である。一方、肝臓におけるフェルラ酸の補助的な抗酸化作用としては、0.5%と0.01%群で対照群との間に統計的な有意差が認められる (p<0.05)。0.1%群では個体差が大きく、有意差は認められない。

腎臓にも活性酸素消去酵素が存在し、活性酸素に対する防御機構が備わっている。

TBARSの生成量は、ブランク群と同じ程度、もしくは若干低い程度である。フェルラ酸の補助的な抗酸化作用は、0.1%群でのみ認められた ($p<0.05$)。

体内の脂肪組織には、白色脂肪組織と褐色脂肪組織がある。白色脂肪組織は、皮下脂肪などの単純な貯蔵脂肪である。他方、褐色脂肪組織は長年、謎の脂肪組織とされてきたが、最近の研究でその生理機能が明らかになってきている。褐色脂肪組織からは、レプチンなどの肥満ホルモンが分泌されており、糖質の代謝に大きく関与している⁽²⁰⁾。褐色脂肪組織における抗酸化酵素の存在に関する報告は、見当たらない。高血糖の持続によって酸化が促進される傾向にあることが窺える。0.01%フェルラ酸群でのみ、褐色脂肪組織の酸化が抑制されている。

肝臓、腎臓、褐色脂肪組織でフェルラ酸或いはフェルラ酸の代謝産物による抗酸化作用が示されたが、作用濃度は各々の臓器で異なっている。慢性的な高血糖によって各臓器の細胞が受ける酸化ストレスの程度は、当然、各臓器によって異なる。従って、得られた実験結果は、フェルラ酸のような外来性の抗酸化化合物の作用濃度は、各臓器の酸化ストレスの程度と抗酸化システムのレベルに影響されることを示唆している。今後、各臓器の α -トコフェロール含量なども測定し、考察を深めたい。

2. 自然発症肥満型糖尿病マウスに対するフェルラ酸の影響

(1) 血糖値に及ぼすフェルラ酸の影響

KK-A^yマウスは、遺伝子の欠損が原因で、成長に伴って肥満し、やがて糖尿病を発症することから、ヒトのII型糖尿病(インスリン

非依存型糖尿病)のモデルとして開発された系統のマウスである。5週齢のマウスを購入し、1週間の予備飼育後、フェルラ酸を混合した餌(0.05%、0.01%)を与え12週齢まで飼育した。この間、定期的に空腹時血糖値を測定した。結果を図3に示す。対照群、フェルラ酸投与群共に実験開始と同時に血糖値が徐々に上昇し始め、9週齢目に入って、血糖値の上昇は止まり、9週齢以降はそのまま高血糖が持続した。

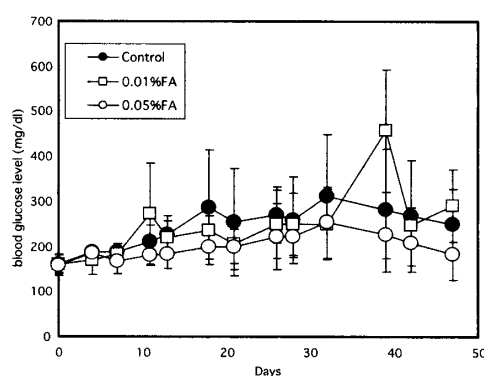


Fig. 3 Blood glucose level in KK-Ay mice administered ferulic acid

しかし、0.05%フェルラ酸混合餌摂取群の血糖は、対照群よりも平均20%低く抑制された ($p<0.05$)。0.01%群では血糖の抑制は認められなかった。摂餌量と体重に関しては、群間に有意な差は、認められなかった。

II型糖尿病は、中高年齢の肥満者に多いインスリン抵抗性の糖尿病である。習慣的な過食、特に糖分の習慣的な過剰摂取と運動不足が、糖質と脂質の代謝異常を招き、高血糖が慢性化してゆく過程で、糖尿病の発症と症状の悪化に酸化ストレスが関与していることが、Y. Ihara⁽²¹⁾によって明らかにされている。II型糖尿病モデルのGKラットに対するビタミンEの投与では、高濃度(500mg/kg)で耐糖能が著しく改善されたが、低濃度(20mg/kg)では何らの効果も得られていない。KK-A^yマウスにおいても0.01%では血糖値の上昇抑制は見られないが、0.05%では約20%の血糖上昇抑

制が見られた。フェルラ酸の吸収率と代謝速度等を考慮して、さらにフェルラ酸の添加濃度を変えて検討する必要がある。

(2) 臓器の脂質過酸化に対するフェルラ酸の影響

慢性的な高血糖による組織の酸化に対するフェルラ酸の影響を、脂質過酸化物の生成量から検討した。表2に示すように、肝臓における過酸化反応生成物は、0.01%フェルラ酸群

Table 2. The formation of TBARS in liver, kidney and brown adipose tissue of Kk-Ay mice.

	TBARS (nmol MDA/g)		
	Liver	Kidney	Brown adipose tissue
Control	1190 (184)	874 (136)	2260 (328)
0.01% FA	744 (196)**	833 (78)	1664 (162)**
0.05% FA	1292 (235)	773 (80)*	1562 (268)**

Values are mean(SD). n=5

Significant differences from the control. *p<0.05, **p<0.01

で有意に低いが (p<0.05)、0.05%では、対照群と同じ程度である。腎臓では、0.05%、0.01%群ともに、わずかであるが抗酸化活性が認められる (p<0.05)。褐色脂肪組織に関しては、0.05%群と0.01%で同程度の脂質過酸化の抑制が認められる (p<0.05)。

(3) 血液性状に対するフェルラ酸の影響

実験飼育の最終日、屠殺直前に眼球を摘出し、眼窩から全身の血液を搾り取り、血液分析用試料とした。血清中ヘモグロビンA_{1c}、中性脂肪、コレステロール、遊離脂肪酸量を測定した。結果を表3に示す。ヘモグロビンA_{1c}は、赤血球中の糖化ヘモグロビンである。糖尿病の診断に使われ、6.5%以上が糖尿病のボーダーラインである。無投与群、フェルラ酸投与群 (0.05%、0.01%) ともボーダーライ

Table 3. HbA_{1c}, TG, Cholesterol and FFA level in Kk-Ay mice administered ferulic acid

	Liver	Kidney	Cholesterol	FFA
	%	mg/dl	mg/dl	mg/dl
Control	8.6(0.8)	265(132)	100(10)	0.96(0.28)
0.01% FA	9.1(0.8)	206(157)	99(25)	0.69(0.35)
0.05% FA	8.2(0.7)	234(147)	93(16)	0.79(0.33)

Values are means (SD). n=5

ンを超えており、糖尿病を発症していることが確認された。3群の間に有意差は認められなかった。血液中の中性脂肪とコレステロール、遊離脂肪酸の濃度に関しても、無投与群とフェルラ酸投与群で有意差は検出されなかった。

考察

糖尿病患者は、今世界的な傾向として増加の一途を辿っている。最近の調査によれば、日本には500~600万人の糖尿病患者がおり、40歳以上の成人では10人に1人は糖尿病にかかっている。今後、高齢化の進展とともにさらに増加することが報告されている⁽²¹⁾。糖尿病の発症には、I型、II型ともに活性酸素が関与していることから⁽²²⁾、抗酸化食品の摂取による一次予防が期待される。フェルラ酸は、抗酸化剤として食品添加物の認可をすでに受けており、現時点では、特に安全性に関する問題はない。したがって、米糠から大量に、しかも安価に結晶化する技術が確立されており、フェルラ酸を主成分とする抗糖尿病食品の開発は、可能な状況にある。フランスでは、フランス松 (*Pinus maritima*) の樹皮から抽出したフェルラ酸を主成分とする抗酸化サプリメントがすでに商品化されている⁽¹⁴⁾。イギリスでは、低アルコールビールのフェルラ酸が注目されているが、人における吸収率の低さから、その効果が問題になっている⁽²³⁾。我々

の実験においても、フェルラ酸は腹腔内投与では、血糖値の上昇を効果的に抑制したが、経口投与では期待される程の効果は得られなかった。摂取されたフェルラ酸が、①消化管内微生物によってどの程度分解されるのか、②腸壁からの吸収は能動的か、受動的か、③代謝産物は抗酸化活性をもつのか、④血液中にはどれほどの濃度で遊離のフェルラ酸が存在するのか、等、フェルラ酸の薬理動力的な研究が必要である。

糖尿病の約95%を占めるII型糖尿病の治療では、食事制限、中でも糖質の摂取が血糖のコントロールを左右する。しかしながら、長期にわたる厳しい食事制限は、患者にとって大きな苦痛である。それに対し、普通に食事をして食後血糖が高くない α -グルコシダーゼ阻害剤のような薬物は、食事制限から患者を開放してくれる。フェルラ酸の同族化合物であるクロロゲン酸については α -グルコシダーゼ阻害作用⁽²⁴⁾やグルコース-6-リン酸転送酵素の阻害作用⁽²⁵⁾が報告されている。植物の二次代謝産物として、フェルラ酸は、種子の発芽抑制作用を持っている⁽¹⁾。その機序は不明であるが、フェルラ酸が、胚乳のデンプンの加水分解酵素やグルコースの代

謝関連酵素の活性を阻害することによって、種子の発芽を抑制するという仮説もあり得る。そのような観点から α -グルコシダーゼやグルコース-6-リン酸転送酵素の活性に対するフェルラ酸の影響を調べることも今後の課題として残されている。

現在、米は、世界の人口の50%以上の人達の主食である。玄米の精白過程で膨大な量の米糠が、毎年、廃棄されている。その中には米の生理活性物質と生体防御物質が含まれている。フェルラ酸は、その中のひとつに過ぎないが、その働きは多彩である。フェルラ酸のヒトにおける生理、生化学的作用の研究は、始まったばかりである。今後、さらにフェルラ酸に関する研究が進展すると共に、さらに米糠から新規の物質が見い出されることも期待されている。

本研究は、平成13年度地域新生・食品産業活性化技術支援事業（財団法人 食品産業センター）として実施し、さらに平成14年度和歌山大学特別研究経費（教育・研究）、平成14年度和歌山医学研究助成金（財団法人 和歌山県医学振興会）によって支援されたものである。

文献

- 1) 石井忠 (1997) 植物細胞壁に結合したフェノール酸の構造と役割、バイオサイエンスとインダストリー、55(3)、202-204
- 2) M. N. Clifford (1999) Chlorogenic acids and other cinnamates, nature, occurrence and dietary burden, *J. Sci. Food Agric.*, 79, 362-372
- 3) E. Graf (1992) Antioxidant potential of ferulic acid, *Free Radical Biol. Med.*, 13, 435-448
- 4) A. F. G. Cicero and A. Gaddi (2001) Rice Bran Oil and γ -Oryzanol in the Treatment of Hyperlipoproteinaemias and Other Conditions. *Phytother. Res.*, 15, 277-289
- 5) H. Taniguchi, E. Nomura, T. Tsuno, S. Minami, K. Kato and C. Hayashi (1991) *Japanese patent*, No. 2095088
- 6) R. J. Dowdell and D. S. Reid (1999) Special Issue Devoted to Presentations made at Ferulate '98, *J. Sci. Food Agric.*,

- 1999, 79, 355-490
- 7) T. Ishikawa, S. Ogawa and A. K. M. Shamsuddin (1999) Proceedings of the first international symposium on disease prevention by IP6 and other rice components, *Anticancer research*, 19, 3633-3808
 - 8) H. Morishita, M. Ohnishi, T. Tsuno, A. Hosoda, E. Nomura and H. Taniguchi (2001) Bioavailability of ferulic acid and synthetic related compound from rice bran, *Res. Adv. in Phytochem.*, 2, 1-17
 - 9) H. Okawa, N. Ohishi and K. Yagi (1979) Assay for Lipid Peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction, *Analytical Biochemistry*, 95, 351-358
 - 10) K. D. Kroncke, K. Fehsel, A. Sommer, M. L. Rofriguez and V. Kolb-Bachofen (1995) NO generation during cellular metabolism of diabetogenic N-methyl-N-nitroso-urea streptozotocin contributes to islet cell DNA damage, *Biological Chemistry Hoppe Seyler*, 376, 179-185
 - 11) J. Mendola, J. R. Wright and P.E. Lacy (1989) Oxygen free radical scavengers and immune destruction of murine islets in allograft rejection and multiple low-dose streptozotocin induced insulinitis. *Diabetes*, 38, 379-385
 - 12) A. Saija, A. Tomaino, R. LoCasio, D. Trombetta, A. Proteggente, A. Depasqule, N.Uccella and F. Bonina (1999) Ferulic and Caffeic acids as potential protective agents against photooxidative skin damage, *J. Sci. Food Agric.*, 79, 476-480
 - 13) A. N. Booth, O. H. Emerson, F.T. Jones and F. DeEDs (1957) Urinary Metabolites of Caffeic and Chlorogenic Acids, *J. Biol. Chem.*, 229, 51-59
 - 14) F. Virgili, G. Pagana, L. Bourne, G. Rimbach, F. Natelca, C. Rice-Evans and L. Packer (2000) Ferulic Acid Excretion as a Marker of Consumption on a French Maritime Pine Bark Extract, *Free Radical Biol. Med.*, 28(8), 1249-1256
 - 15) R. R. Scheline (1973) Metabolism of Foreign Compounds by Gastrointestinal Microorganisms, *Pharmacological Reviews*, 25(4), 451-523
 - 16) C. Rice-Evans, D. Leake, K. R. Bruckdorfer and A. Diplock (1996) Practical Approaches to Low Density Lipoprotein oxidation: Wheys, Wherefores and Pitfalls, *Free Rad. Res.*, 25(4), 285-311
 - 17) V. W. Bowry, K. U. Ingold and R. Stocker (1992) Vitamin E in human low-density lipoprotein, when and how this antioxidant becomes a pro-oxidant, *Biochem. J.*, 288, 341-344
 - 18) E. Nomura, A. Kashiwada, A. Hosoda, K. Nakamura, H. Morishita, T. Tsuno, H. Taniguchi (2003) Synthesis of Amide Compounds of Ferulic Acid and Their Stimulatory Effects on Insulin Secretion in Vitro, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 11, 3807-3813
 - 19) S. R. J. Maxwell, H. Thomason, D. Sandler, C. Leguen, M.A. Baxter, G. H. G. Thorpe, A. F. Jones and A. H. Barnett (1997) Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus, *European Journal of Clinical Investigation*, 27, 48-49
 - 20) 小川佳宏 (2003) 肥満と食欲調節の分子機構- レプチンを中心に-, 日本栄養食糧学会誌, 56(1), 47-51
 - 21) 中井継彦 (1996) 糖尿病と動脈硬化, 糖尿病記録号, 12-20
 - 22) Y. Ihara and Y. Seino (2000) oxidative stress and type 2 diabetes, *Free Radicals in Chemistry, Biology and Medicine*, 432-438
 - 23) L. Bourne, G. Paganga, D. Baxter, P. Hughes and C. Rice-Evans (2000) Absorption of Ferulic Acid from Low Alcohol Beer, *Free Rad. Res.*, 32(3), 273-280

- 24) 寺田澄男 (2003) ヤーコン地上部の α -グルコシダーゼ阻害活性成分と血糖上昇抑制活性、生薬学雑誌、57(3)、89-94
- 25) J. C. Parker (2001) Glucose-6-phosphate translocase as a target for the design of antidiabetic agents, *Drugs of the Future*, 26(7), 687-693