

リンゴポリフェノールであるプロシアニジンのラット小腸 SGLT依存性グルコース吸収に対する抑制効果

— 膜電位測定による生理学的検討 —

熊谷早苗*・川俣幸一

Inhibitory effect of procyanidin (apple polyphenol) on
SGLT-induced glucose absorption using electrophysiological
technique in rat small intestine

Sanae KUMAGAI* and Koichi KAWAMATA

Abstract : There is a great deal of food functional research on glucose absorption (e.g. alpha-glucosidase inhibitor) in the alimentary canal using polyphenol, but few studies focus on glucose transport by SGLT (sodium-dependent glucose transporter) and GLUT (glucose transporter). In this study, we measured the membrane potential difference (PD) in the everted upper ileum (middle of the intestine) of a seven-week-old male rat to observe the effect of procyanidin B1, a type of apple polyphenol, on SGLT-type1.

In control studies, we discovered that the more concentrated the glucose became when administered to the rat's ileum, the more positive the electrogenic property showed. We also found out that phlorizin significantly inhibited that reaction, which indicated that a positive electrogenic property occurred due to SGLT-type1. Procyanidin B1 was added to the same experiment and a positive electrogenic property was slightly suppressed

In conclusion, the inhibition by procyanidin B1 was not strong but our data suggested that SGLT-type1 induced glucose absorption may be inhibited by procyanidin B1.

Key words : SGLT, procyanidin (プロシアニジン), physiology (生理学), food function (食品機能), clinical nutrition (臨床栄養)

目 的

平成24年度の農林水産省の作物統計調査によればリンゴ出荷量の一位は青森県で40万2600トン、二位が長野県で14万6300トンとなっており¹⁾、この二県で国内出荷量の77.5%を占めている。その一方で、青森県では10万ト

ンに及ぶリンゴ関連未利用資源(農業排出物)が発生しており、無視できるものでは無くなっている²⁾。この農業排出物の資源活用の一つとして、近年、摘果リンゴ(未熟果リンゴ)より抽出された食品成分(ポリフェノール)の活用が注目されている。このポリフェノールの主成分は主にプロシアニジン類である事

2014年2月27日受付；2015年1月28日受理

*熊谷きこの園

論文責任者 川俣幸一 E-mail : k.kawamata@mishima.ac.jp

熊谷・川俣：

リンゴポリフェノールであるプロシアニジンのラット小腸SGLT依存性グルコース吸収に対する抑制効果

が示されており³⁻⁶⁾、これまでも脂質代謝改善作用⁷⁻⁹⁾、抗う菌作用^{10,11)}、抗アレルギー作用¹²⁾、抗炎症作用¹³⁾、抗腫瘍作用などが報告されているが¹⁴⁾、糖尿病を対象とした研究もいくつか存在する^{15,16)}。

近年、糖尿病治療薬（特に α グルコシダーゼ阻害剤）をアウトプットとし小腸の糖吸収を阻害する食品成分の探索が積極的に行われ一部は健康食品としても市販されている¹⁶⁻²⁰⁾。一方で、小腸には α グルコシダーゼにより生成されたグルコースを吸収する2つの機能性たんぱく質の存在も知られているが、これら機能性たんぱく質阻害を目的とした食品成分の探索研究となると利用できる情報が非常に少なくなる。Sodium dependent glucose transporter (以下SGLT) は、促進拡散としてグルコースを受動的に取り込む Glucose transporter (以下GLUT) とは異なり、血液側のNa-K-ATPaseの生み出す電気化学的エネルギー勾配を利用して能動的に細胞内にグルコースを輸送する機能性たんぱく質の一種である^{21,23)}。主に小腸ならびに腎臓の管腔側に配置されているが、小腸に存在するSGLTはグルコースとの親和性が高く空腹時または膜消化の導く1-20mM程度のグルコース濃度であれば吸収の大部分を担うと考えられている^{24,25)}。更に糖吸収においては初期のSGLTの活性化がその後のGLUTのトラフィッキングを誘導する事も知られている²⁶⁾。これらの事実は小腸糖吸収の研究においてSGLTがファーストターゲットとなる事を意味している。小腸SGLTによる吸収は1molのグルコースに対して2molのNa⁺イオンの流入を必要とする起電性の挙動を示すため電気生理学的手法により測定可能である事も知られている²⁷⁻³⁰⁾。さて、これまでに行われた糖吸収を対象とした研究では、無ナトリウム下でも発生するグルコース吸収（すなわちGLUTによる輸送）に対してリンゴポリフェノールの阻害効果を証明した報告、SGLTとGLUTによる合計の輸送量を観

察している条件下におけるリンゴポリフェノールの阻害効果の報告はあるものの^{8,15)}、SGLTのみを対象とし直接的な効果を確認した報告となると見当たらない。この理由にはインタクトなフラックス測定系においてはSGLTとGLUT輸送の明確な区別が付けにくい背景がある。しかしながら、この2つのグルコース輸送体はKmもVmaxも明確に異なるため両者は区分して論じられるべきである³⁰⁾。

以上の背景から、今回我々は電気生理学的手法を用いたSGLT測定系において、リンゴポリフェノール（プロシアニジン）の直接的な効果を観察する目的で種々の実験を行った。その結果を報告する。

方 法

本研究の動物実験は「動物の保護（愛護）及び管理に関する法律」(昭和48年法律第105号) および「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」(昭和55年総理府告示第6号) に基づいて行い、飯田女子短期大学動物実験倫理委員会の承認を経て実施した。

実験動物

7週齢のSprague-Dawley系の雄ラットを業者より購入し、飯田女子短期大学動物飼育室内のアルミ製の個別ゲージの中で搬入より4日間の予備飼育を行った。飼育は2009年11～12月にかけて実施した。飼育室のエアコン温度は23℃に設定した。ラットは実験に用いるまで自由摂食、自由摂水とした。飼料はオリエンタル酵母社の固形標準食(MF)を用い、照明時間は12時間とした。

代 用 液

管腔側ならびに血液側代用液にはリンゲル液を採用した。両側共通の組成は、NaCl 119mM, NaHCO₃ 21mM, K₂HPO₄ 2.4mM, KH₂PO₄ 0.6mM, CaCl₂ 1.2mM, MgCl₂ 1.2mMであった。血液側代用液にのみGlucose 10mMを予め加えた。代用液は95%O₂+5%CO₂ガスにて実験中は十分に通気した(pH7.4)。

標 本

エーテル麻酔下にてラットを頸椎脱臼し、腹壁皮膚を正中切開し、腹筋および腹膜を切開して小腸を露出させ回腸上部（中位小腸）を摘出した。直ちに血液側代用液にて内容物を洗い流し、コルク付きシャーレに針で固定した。次いでルーツェピンセットを用いて管腔側と血液側を一度に反転させた標本（いわゆる反転腸管）を作成し、ポリエチレンチューブ（直径7mm, 内径5mm）に結紮、チューブ内部に血液側代用液を十分に満たした。その後、管腔側代用液50mLを加えた遠心沈殿管内にクランプにて固定した。実験を通じて管腔側代用液へは95%O₂+5%CO₂ガスの十分な通気を行い、遠心沈殿管の外側は恒温槽にて37°Cに保った。いくつかの実験においては遠心沈殿管内のリンゲル液を途中で完全に交換する処理を行った（洗い処理）。

膜電位の測定

反転腸管囊の内側（血液側代用液）に一对の塩橋（直径2mm, 内径1mmのポリエチレンチューブに2M K₂SO₄の2%寒天溶液を満たし一方をカロメル電極に接続したもの）の片側を陽極側として差込み、もう片側を陰極側として遠心沈殿管内の管腔側代用液内に接続し内外の電位差を測定した。すなわち膜電位は管腔側を零とした時の血液側電位として示した。なお標本差を考慮し、結果は腸管1cmあたりの電位差（mV/cm）で示した。

試 薬

主な試薬は関東化学㈱の特級を使用した。フロリジンとアカルボースはSigma社のものを用いた。プロシアニジンは2量体（B1）をフナコシ㈱より購入した。

統計処理

結果は平均値±標準誤差にて示した。統計ソフトにはMicrosoft Excel 2010を用い、有意水準は5%以下とした。図1における繰り返し三回の群間比較においては対応のあるt検定にて1回目と2回目、1回目と3回目を

それぞれ検定した。一方、今回の標本においては腸管の体積・表面積までは厳密に一定にできないため、図3と図4の薬理実験においては標本差を考慮したセルフコントロール実験とした。具体的には最初に薬物非存在下で行うコントロール投与の結果を基準（分母）とし、その後に行う薬物存在下における結果を百分率で示したものを統計処理に用いた。この検定には等分散を仮定しない対応のないt検定（すなわち1サンプルt検定）を採用した。

結果および考察

1. コントロール実験

SGLT依存性のグルコース吸収の測定系を確立するために種々の実験を行った。まずラット中位小腸において管腔側グルコース投与にプラス方向に反応する電位変化がある事（図1-1）、この変化が濃度依存性である事を確認した（1mM=0.60±0.10mV/cm, 5mM=1.66±0.04mV/cm, 10mM=2.20±0.21mV/cm）。またこの結果は二重逆数プロットの検討により明白な直線性を示し（r=1.00）、回帰式よりKm=4.71mM, Vmax=3.18mV/cmを導いた（図1-2）。次いでグルコース投与5mMにおいて再現性を確認したところ（図2）、リンゲルを2度入れ替えた繰り返し3回の実験においても同等の電位変化を示した（1回目=1.66±0.04mV/cm, 2回目=1.54±0.45mV/cm, 3回目=1.51±0.22mV/cm）。なお1回目と2回目、1回目と3回目において有意差は確認されなかった（それぞれp=0.808, p=0.518）。以上の結果より実験の条件を、管腔側グルコース投与の濃度をED₅₀として5mM、効果の検討には繰り返し2回のセルフコントロール実験（すなわち投与1回目コントロール条件下による電位変化、投与2回目薬物入りリンゲルに入れ替えた条件下（薬物存在下）による電位変化）に決定し、以降の薬理実験を実施した。

熊谷・川俣：

リンゴポリフェノールであるプロシアニジンのラット小腸SGLT依存性グルコース吸収に対する抑制効果

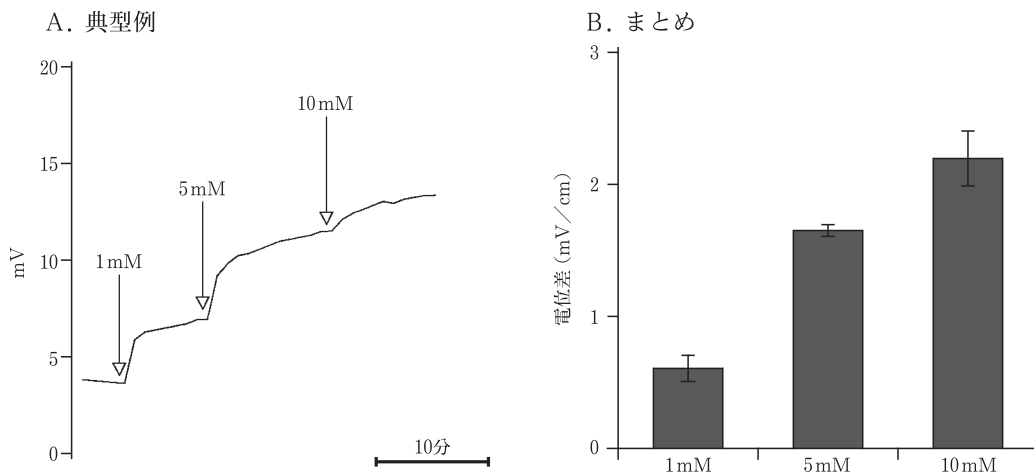


図1-1 SGLT依存性グルコース吸収の濃度依存性

値は平均値±標準誤差で表す. n=3

本測定系において、ラット中位小腸における管腔側グルコース投与の電位変化は濃度依存性を示した。

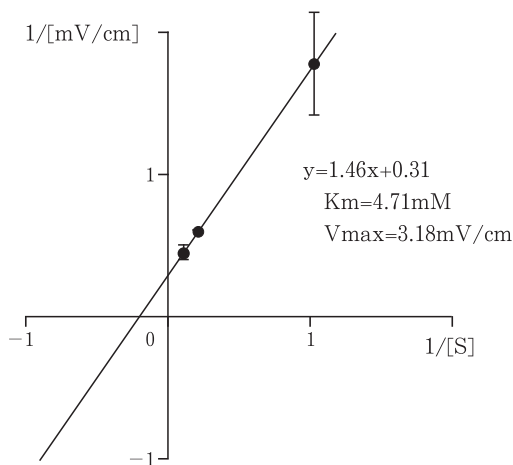


図1-2 ラインウェーバー・バーク式による当てはめ

図1-1より作成. n=3

二重逆数プロットにより直線性を示した。この事は本データが酵素反応速度論に従うことを意味している。

2. 薬理実験

管腔側グルコース依存性の起電性の反応に対してグルコース配糖体の一種であるフロリジンの影響を確認した(図3)。フロリジンはSGLTの拮抗阻害剤として知られている。薬理実験の結果、フロリジン存在下において、図1や図2で見られたグルコースによる電位変化は全く確認できなかった(-7.63 ± 1.46

%, $p < 0.001$)。すなわち今回のコントロール実験で示されてきた起電性の反応がSGLT依存性のグルコース吸収によるものと推定された。

次いで、この起電性のグルコース吸収に対して、管腔側プロシアニジンの効果を検討した(図4)。今回は2量体の一つであるプロシアニジンB1を採用した。りんご抽出物に

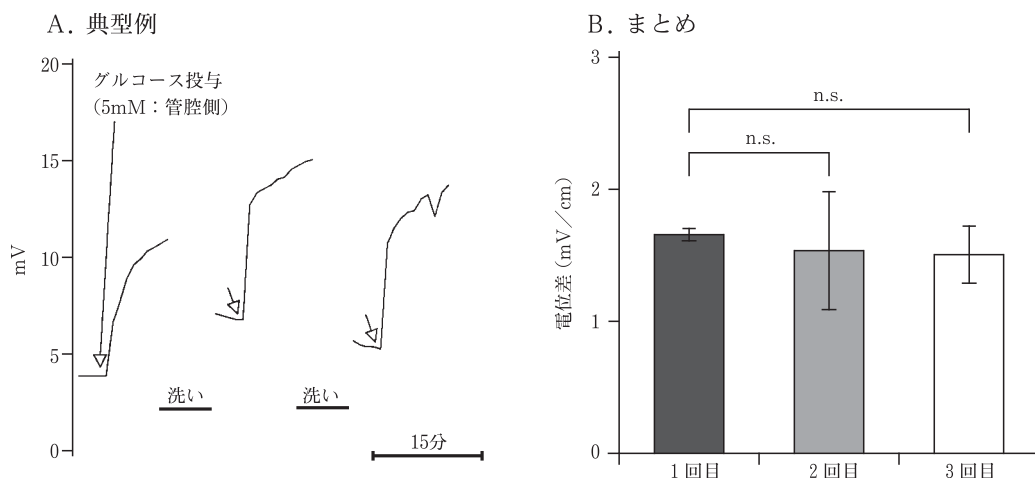


図2 SGLT依存性グルコース吸収のコントロール実験(繰り返しの検討)

値は平均値±標準誤差で表す. n=3

本測定系において, 3回の繰り返し実験を経ても, ラット中位小腸はほぼ同等の電位変化を示した.

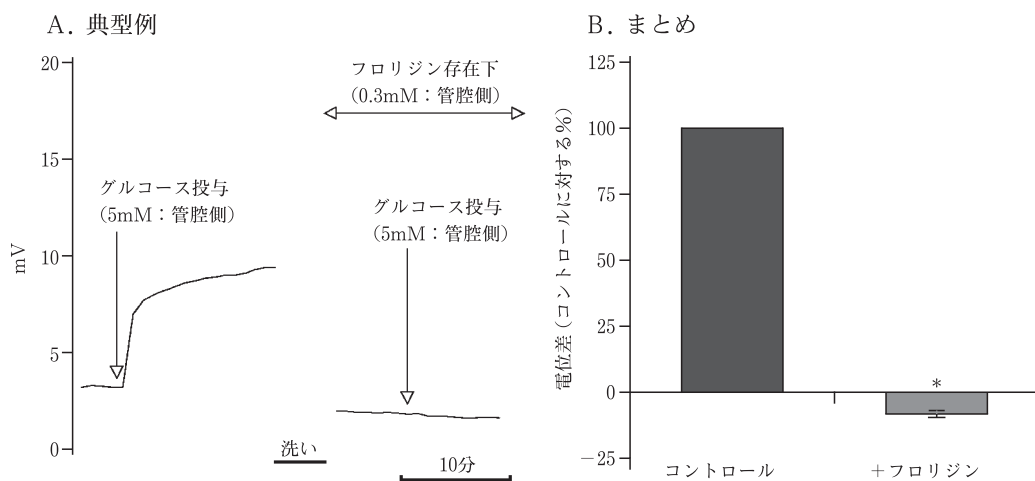


図3 SGLT依存性グルコース吸収に対するフロリジンの抑制効果

値は平均値±標準誤差で表す. *はコントロールに対して有意差がある事を示す (p<0.05). n=3

本測定系において, ラット中位小腸グルコース吸収は, SGLT阻害剤であるフロリジン (0.3mM: 管腔側) の存在により完全に抑制された.

含まれるプロシアニジンの中で二量体が最も多く含まれるとする報告もある¹³⁾. その結果, フロリジンと比して大きなものではなかったものの3mg/LプロシアニジンB1は有意な抑制効果を示した (73.21±8.26%, p=0.048), 一方0.3mg/LプロシアニジンB1は抑制効果を示さなかった (88.48±12.29%, p=0.502).

3. 総合考察

近年, 食品成分により小腸の糖吸収を遅らせる研究が数多く取り組まれており, いくつかの食品成分が α グルコシダーゼを抑制するとする報告がある¹⁶⁻²⁰⁾. その一方で小腸にて能動的にグルコース吸収を行うSGLTをその阻害対象とした動物実験もいくつかあり, これまでにもShirosakiらが小腸のSGLTを想

熊谷・川俣：

リンゴポリフェノールであるプロシアニジンのラット小腸SGLT依存性グルコース吸収に対する抑制効果

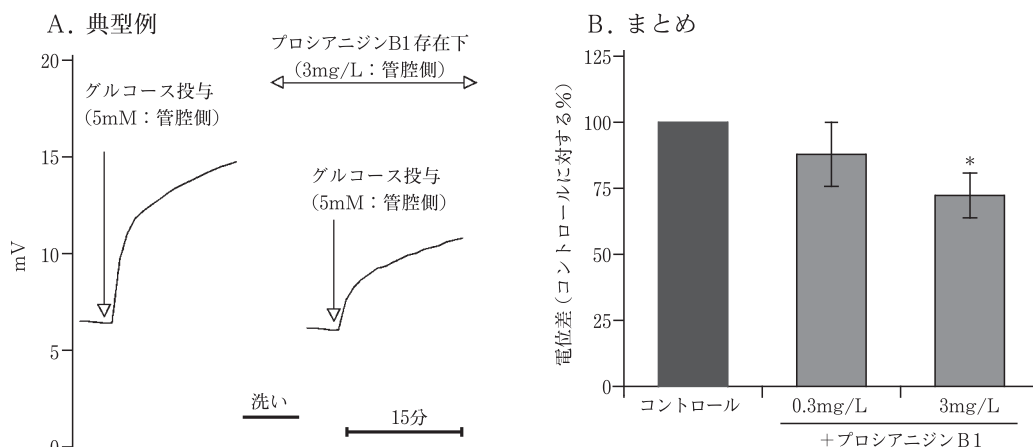


図4 SGLT依存性グルコース吸収に対するプロシアニジンB1の抑制効果

値は平均値±標準誤差で表す。*はコントロールに対して有意差がある事を示す ($p < 0.05$)。n=3-4
本測定系において、ラット中位小腸のグルコース吸収はプロシアニジンB1 (3mg/L：管腔側)の存在により一部抑制された。

定した動物実験下でモモの葉の抽出物が阻害効果を持つ事を³¹⁾、Kobayashiらは種々の動物実験において茶カテキンのガレート基によるSGLT抑制効果などを報告している²⁹⁾。またラット小腸のSGLTとGLUTによる合計輸送量を観察した東らの結果でも市販のリンゴポリフェノール混合物の阻害効果を示している⁸⁾。他にも、培養細胞においてカイコ粉末がSGLTのmRNA発現を抑制した知見¹⁷⁾、フロリジンを含むリンゴポリフェノール配糖体がSGLTを抑制したとする報告¹⁵⁾、また消化管への作用の一つとしてマウスの毒素性下痢症に対してリンゴポリフェノールが抑制的に働いたとする事例もある³²⁾。これらの先行研究は、今回の我々の消化管における結果を少なくとも「食品成分ポリフェノールによる(みかけの)生理的な抑制」という部分で共通して支持している。ポリフェノールによる糖吸収の抑制の可能性は本報でも示されたため、その阻害メカニズムについては先行研究を含め詳細に解明されていないものの、今後はリンゴのみならず種々の食品ポリフェノールにおいて小腸SGLTの阻害研究が広く進んでいくのかもしれない。

食品成分による小腸のSGLTの研究を推奨

するもう一つの理由として、ごく近年、糖尿病の治療薬として腎臓にあるSGLTの2型(小腸SGLTは1型のアイソフォーム)を対象とした阻害薬が開発され2014年から国内市場に投入されている現状がある。この治療薬は、尿路感染症などの少なくない副作用もあるものの(2-10%)、腎臓に分布するSGLTの2型に特異的であり、近位尿細管のグルコースの再吸収を阻害し尿中のグルコース排泄量を増加させることで血糖値の低下を導いていく^{33,34)}。さて、視点を変えると、小腸のSGLTの1型に対する薬物による阻害もまた血糖値の低下に直接的に寄与するものと考えられるが、小腸のSGLTの1型の遺伝子欠損は致死性の下痢症を引き起こす事がこれまでも示されている²²⁾。加えて今回用いたフロリジンには古くから重篤な副作用(毒性)がある事が知られ臨床的には使用されていない現状がある³⁵⁾。他方でAbdulらは腎臓のSGLTの2型のみ薬物阻害の場合SGLTの1型による代償作用が発生し効果が薄れていく事を指摘しており³⁶⁾、近年では海外でLapuertaとZambrowiczらのグループがSGLTの1型と2型を同時に阻害するLX4211を紹介している^{37,38)}。しかしながらこの阻害剤の安全試験等は今後の議論と

なっている。上述したこれらの近年の背景は、今回我々も示唆した「食品成分により小腸のSGLTの1型の働きを抑制する取り組み」を前向きに支援するものである。なぜならばSGLTの2型の阻害薬の普及は食事療法の意義を失わせてしまうものであるが³⁴⁾、小腸のSGLTの1型をマイルドに抑制する食品成分と腎臓のSGLTの2型の阻害薬との量的なコンビネーション(薬食相互作用)は、副作用のあるこの薬の投与量を減らす意味においても、前向きに考えられていく可能性があるからである。

最後に本研究における限界点について3つ述べる。1つ目は試料としてカテキンの2量体(プロシアニジンB1)における結果のみである事、2つ目は研究デザインの例数が各群とも最小例(n=3)である事とin vitroによる結果のみであり検討不十分な事、3つ目は阻害メカニズムについての詳細な検討が無い事である。これについては具体的に培養細胞(Caco-2)レベルの結果であるが最近になってポリフェノールの吸収(輸送)がSGLTを介する可能性が指摘され始めてきている^{39,40)}。これら3つの理由は本報を一般モデルとして論ずることを困難にしている。以上の問題を解決するためには3量体以上の縮合型による再検討や、阻害メカニズムを解明するための薬理実験やグルコースとの拮抗阻害実験²⁹⁾、in vivoの飼育実験や消化・代謝による総合的な検討も今後は丹念に行っていかななくてはならない。

まとめ

本研究では、SGLT依存性の小腸グルコース吸収の実験系の確立と、その反応に対するリンゴポリフェノールの一種であるプロシアニジンB1の効果を検討した。

結論として、今回の我々の結果は小腸のSGLT依存性グルコース吸収に対してプロシアニジンB1が有意な抑制作用を持つ若干の可能性を示唆していた。

付 記

本研究において利益相反はありません。また掲載データが特定のリンゴ及びその加工品の食効・薬効を証明するものではありません。We also thank Mr Carr Lance (Lecturer at California State University, Fullerton) and his wife for helping us edit the English text.

引用文献

- 1) 農林水産省ホームページ：作物統計調査 < <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001115237> > (2014年2月13日)
- 2) 泉谷真実：青森県における「農業排出物」の発生と利用. 弘前大学農学生命科学部学術報告, 5, 68-74, 2003.
- 3) 柳田顕郎：りんごポリフェノールの抗酸化成分と各種生体調節機能. フレグランスジャーナル, 25(4), 63-69, 1997.
- 4) 浜渦康範, 飯島悦子, 伴野 潔：リンゴ果実の発育に伴うカテキン類およびプロシアニジン類の含量・組成の変化. 園芸学雑誌, 68(6), 1184-1193, 1999.
- 5) Shoji T, Mutsuga M, Nakamura T, et al: Isolation and structural elucidation of some procyanidins from apple by low-temperature nuclear magnetic resonance. *J Agric Food Chem*, 51, 3806-3813, 2003.
- 6) 庄司俊彦：リンゴポリフェノールの食品素材としての応用. 日本食品科学工学会誌, 53(3), 159-164, 2006.
- 7) 太田 豊, 船山 誠, 清野博威, 他：リンゴポリフェノールによる易肥満性ラットの脂質代謝およびインスリン非依存性の改善. 日本食品科学工学会誌, 54(6), 287-294, 2007.
- 8) 東知 宏, 長田恭一, 相倉悦子, 他：り

熊谷・川俣：

リンゴポリフェノールであるプロシアニジンのラット小腸SGLT依存性グルコース吸収に対する抑制効果

んご未熟果実由来ポリフェノール摂取による肥満予防作用. 日本食品科学工学会誌, **60**(4), 184-192, 2013.

- 9) Boque N, Lglesia R, Garza A, et al: Prevention of diet-induced obesity by apple polyphenols in wister rats through regulation of adipocyte gene expression and DNA methylation patterns. *Mol Nutr Food Res*, **57**, 1473-1478, 2013.
- 10) Yanagida A, Kanda T, Tanabe M, et al: Inhibitory effects of apple polyphenols and related compounds on cariogenic factors of *Mutans streptococci*. *J Agric Food Chem*, **48**, 5666-5671, 2000,
- 11) Matsudaira F, Cordeiro J, Yamada H, et al: Protective effect of apple polyphenols on rampant caries in hamsters. *J Dent Hlth*, **58**, 113-124, 2008.
- 12) Kanda T, Akiyama H, Yanagida A, et al: Inhibitory effects of apple polyphenol on induced histamine release from RBL-2H3 cells and rat mast cells. *Biosci Biotechnol Biochem*, **62**(7), 1284-1289, 1998.
- 13) Denis M, Furtos A, Dudonne S, et al: Apple peel polyphenols and their beneficial actions on oxidative stress and inflammation. *PLoS ONE*, **8**(1), 1-17 (e53725), 2013.
- 14) Hibasami H, Shohji T, Shibuya I, et al: Induction of apoptosis by three types of procyanidin isolated from apple (*Rosaceae Malus pumila*) in human stomach cancer KATO III cells. *Int J Mol Med*, **13**, 795-799, 2004.
- 15) Manzano S and Williamson G: Polyphenols and phenolic acids from strawberry and apple decrease glucose uptake and transport by human intestinal Caco-2 cells. *Mol Nutr Food Res*, **54**, 1773-1780, 2010.
- 16) Barbosa A, Pinto M, Sarkar D, et al: Varietal influences on antihyperglycemia properties of freshly harvested apples using in vitro assay models. *J Med Food*, **13**(6), 1313-1323, 2010.
- 17) Han J, Inoue S, Isoda H: Effects of silkworm powder on glucose absorption by human intestinal epithelial cell line Caco-2. *J Nat Med*, **61**, 387-390, 2007.
- 18) Hosaka T, Nii Y, Tomotake H, et al: Extracts of common buckwheat bran prevent sucrose digestion. *J Nutr Sci Vitaminol*, **57**, 441-445, 2011.
- 19) 木村俊之： α グルコシダーゼ阻害作用を有する桑葉の糖尿病予防食素材への可能性. 日本食品科学工学会誌, **57**(2), 57-62, 2010.
- 20) 新海シズ, 竹山恵美子, 福島正子：柿の葉茶浸出液のヒト飲用試験による食後の血糖上昇抑制効果. 学苑・生活科学紀要, **866**, 42-46, 2012.
- 21) Hediger M, Coady M, Ikeda T, et al: Expression cloning and cDNA sequencing of the Na⁺/glucose co-transporter. *Nature*, **330**, 379-381, 1987.
- 22) Turk E, Zabel B, Mundlos S, et al: Glucose/galactose malabsorption caused by a defect in the Na⁺/glucose cotransporter. *Nature*, **350**, 354-356, 1991.
- 23) Chen X, Coady M, Jackson F, et al: Thermodynamic determination of the Na⁺:glucose coupling ratio for the human SGLT1 cotransporter. *Biophys J*, **69**, 2405-2414, 1995.

- 24) Ferraris R, Yasharpour S, Kent-Lloyd K, et al: Luminal glucose concentrations in the gut under normal conditions. *Am J Physiol*, **259**, G822-837, 1990.
- 25) Kellett G, Helliwell P: The diffusive component of intestinal glucose absorption is mediated by the glucose-induced recruitment of GLUT2 to the brush-border membrane. *Biochem J*, **350**, 155-162, 2000.
- 26) Kellett G: The facilitated component of intestinal glucose absorption. *J Physiol*, **531** (3), 585-595, 2001.
- 27) Barry B, Dikstein S, Matthews J, et al: Electrical potentials associated with intestinal sugar transfer. *J Physiol*, **171**, 316-338, 1964.
- 28) Hoshi T, Suzuki Y, Kusachi T, et al: Interrelationship between sugar-evoked increases in transmural potential difference and sugar influxes across the mucosal border in the small intestine. *Tohoku J exp Med*, **119**, 201-209, 1976.
- 29) Kobayashi Y, Suzuki M, Satsu H, et al: Green tea polyphenols inhibit the sodium-dependent glucose transporter of intestinal epithelial cells by a competitive mechanism. *J Agric Food Chem*, **48**, 5618-5623, 2000.
- 30) 岡田泰伸, 井村裕夫, 松原謙一, 他: 編集: チャンネルとトランスポーター: その働きと病気, 第6章 糖トランスポーターと糖吸収不全および糖尿病. *メジカルレビュー*, 東京, 1997, pp.145-157.
- 31) Shirosaki M, Koyama T and Yazawa K: Suppressive effect of peach leaf extract on glucose absorption from the small intestine of mice. *Biosci Biotechnol Biochem*, **76** (1), 89-94, 2012.
- 32) Saito T, Miyake M, Toba M, et al: Inhibition by apple polyphenols of ADP-ribosyltransferase activity of cholera toxin and toxin-induced fluid accumulation in mice. *Microbiol Immunol*, **46** (4), 249-255, 2002.
- 33) 寺内康夫: SGLT2阻害薬の作用機序と臨床効果. *診断と診療*, **101** (12), 1907-1913, 2013.
- 34) 楠 知里, 前川 聡: 新規糖尿病薬としてのSGLT2阻害薬. *最新医学*, **69** (1), 84-89, 2014.
- 35) 笠木 健: 腸管糖吸収阻害物質ならびに血糖値上昇抑制物質の現状と開発における問題点. *鳥取大学医療技術短期大学部研究報告*, **7**, 11-16, 1983.
- 36) Abdul-Ghani M, DeFronzo R and Norton L: Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans. *Diabetes*, **62**, 3324-3328, 2013.
- 37) Lapuerta P, Rosenstock J, Zambrowicz B, et al: Study design and rationale of a dose-ranging trial of LX4211, a dual inhibitor of SGLT1 and SGLT2, in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Clin Cardiol*, **36** (7), 367-371, 2013.
- 38) Zambrowicz B, Ogbaa I, Frazier K, et al: Effects of LX4211, a dual sodium-dependent glucose cotransporters 1 and 2 inhibitor, on postprandial glucose, insulin, glucagon-like peptide 1, and peptide tyrosine tyrosine in a dose-timing study in healthy subjects. *Clin Ther*, **35** (8), 1162-1173, 2013.
- 39) Teng Z, Yuan C, Zhang F, et al: Intestinal absorption and first-pass metabolism of polyphenol compounds in rat and their transport dynamics

熊谷・川俣：

リンゴポリフェノールであるプロシアニジンのラット小腸SGLT依存性グルコース吸収に対する抑制効果

in Caco-2 cells. *PLoS ONE*, **7**(1), 1-9
(e29647), 2012.

- 40) Tarko T, Duda-Chodak A and Zajac N:
Digestion and absorption of phenolic

compounds assessed by in vitro
simulation methods. *Rocz Panstw
Zaki Hig*, **64**(2), 79-84, 2013.