

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96133521

※申請日期：96年9月7日

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文)

血糖上升預防治療劑

A61K^{33/00} (2006.01)

A61K^{33/24} (2006.01)

A61K^{33/56} (2006.01)

A61P^{3/00} (2006.01)

二、申請人：(共2人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 國立大學法人琉球大學/ University of the Ryukyus

2. 日商·沖繩珊瑚生技公司/ Coral Biotech KK

代表人：(中文/英文)

1. 岩政輝男/ IWAMASA, TERUO

2. 小田光男/ ODA, MITSUO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 日本國沖繩縣中頭郡西原町字千原1番地

1, Aza-Senbaru, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa 903-0213, Japan

2. 日本國沖繩縣那霸市曙3丁目21番1-101號

21-1-101, Akebono 3-chome, Naha-shi, Okinawa 900-0002, Japan

國籍：(中文/英文)

1. 日本/ Japan

2. 日本/ Japan

三、發明人：(共1人)

姓名：(中文/英文)

1. 真榮平房子/ MAEHIRA, FUSAKO

國籍：(中文/英文)

1. 日本/ Japan

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

日本；2006年9月7日；2006-242951

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於一種血糖上升預防治療劑，更詳言之，其係關於一種以無機成分作為有效成分之血糖上升預防治療劑。

【先前技術】

由於現代人的高脂肪飲食及運動不足等生活習慣，而漸趨肥胖化。此種肥胖雖被認為有遺傳性因素與環境性因素，然而，一般認為人類所具有之遺傳性因素，也就是蓄積能量以備飢餓時所需的機制，與肥胖有所關聯。亦即，當處於來自食物的能量供給無法經常獲得保證的環境下，則當攝取的能量過剩時，多餘部分就會被貯存為中性脂肪，以在飢餓等情況之際迅速釋放、利用此能量而有利於生存及種族的繁榮；然而在目前這樣食物充足的時代，此種能量利用效率的優點，卻反而成為害處，使得脂肪蓄積及肥胖易於發生，而導致胰島素阻抗性第2型糖尿病的發病。

更且，目前已知在如上述般地胰島素分泌低下之遺傳因素，亦即對於胰島素阻抗性低的患者而言，其係為共同的原因，使得肥胖、葡萄糖耐受不良、高三酸甘油酯血症、高血壓等疾病發生，動脈硬化的危險因子也增加。

由於如上述般的高脂肪飲食及運動不足等之生活習慣，而使得目前在日本的糖尿病患者人數估計達700萬人

以上，但令人擔憂的是這種生活習慣並不容易改變，糖尿病患者及可能患者將更為增加。

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明之目的，係根據利用飲食來進行一次預防(也就是利用飲食和運動來增進健康)之觀點，使上述屬於生活習慣疾病之糖尿病的患者及可能患者減少，而本發明解決的問題則在於找出具有抑制血糖上升之作用的天然材料，來提供一種能預防、治療糖尿病之手段。

[解決問題之技術手段]

本發明者為解決上述課題而專心研究，結果找出一種含有特定無機成分之化合物，其能有效防止血糖上升，並對於糖尿病之預防及其治療具有效果，而完成了本發明。

亦即，本發明係一種血糖上升預防治療劑，其有效成分為含有可溶性矽及/或鋇之化合物。

[功效]

本發明之血糖上升預防治療劑，係一種藉由一定期間之服用，而可降低因胰島素阻抗性第2型糖尿病而升高的血糖、血中胰島素量、血中瘦素(leptin)量等之物質。

因此，本發明之血糖上升預防治療劑，係一種可作為醫藥品或健康食品等而易於投予或攝取之物，可有效地利

用於防止屬於生活習慣疾病之糖尿病及肥胖等。

【實施方式】

[實施發明的較佳形態]

所謂本發明中所使用的含有可溶性矽及/或鋇之化合物，意指含有可溶性矽或鋇之任一方的化合物、以及同時含有可溶性矽及鋇之兩者的化合物。

其中，含有可溶性矽或鋇之任一方的化合物，可舉出如含有可溶性矽之化合物、以及含有鋇之無機化合物及有機化合物。

其中，含有可溶性矽的化合物，可舉出如偏矽酸或矽酸之外，以及這些矽酸的鈉、鉀、鈣、鎂鹽等。

又，含有鋇之無機化合物，可舉出如：氯化鋇、溴酸鋇、溴化鋇、氫氧化鋇、氧化鋇、碳酸鋇、磷酸鋇、硫酸鋇等；含有鋇之有機化合物，則可舉出如醋酸鋇、乳酸鋇、草酸鋇等，以及雷尼酸鋇(strontium ranelate, 5-[雙(羧甲基)胺基]-2-羧基-4-氟基-3-噻吩乙酸二鋇鹽；S12911-PROTOS, Institut de Recherches Internationales Servier, Coubevoie, France)等之含有鋇之有機合成化合物。

又，同時含有可溶性矽及鋇之化合物，可舉出如未經焙燒的珊瑚鈣等。

上述之中，同時含有可溶性矽與鋇之未經焙燒的珊瑚鈣，係所謂風化造礁珊瑚之未經焙燒物，通常使用其微粉末，例如其平均粒徑為10至5微米左右的粉末。風化造礁

珊瑚若經焙燒，則可溶性矽將因焙燒而消失，而無法得到預防、治療糖尿病等之效果。

未經焙燒之風化造礁珊瑚的粉末(以下稱為「造礁珊瑚粉」)，係將來自於例如沖繩縣等具有珊瑚礁之區域的風化造礁珊瑚予以粉碎而得，此物質之組成中，含有 30 至 39 質量%(以下僅以「%」表示)之鈣(Ca)、1.5 至 2.5%之鎂(Mg)，Ca 與 Mg 之重量比約為 26:1 至 12:1 左右。又，此物質含有少量例如 0.01 至 0.05%左右的矽，其中約 0.0005 至 0.002%乃是可溶性矽(細胞膜通過型; bioavailable type)之形式。

此造礁珊瑚粉，使用例如由珊瑚生技(Coral Biotech)股份有限公司所販售之「Coralbio PW」亦可。此「Coralbio PW」之造礁珊瑚粉的分析例，如下表所示。

鈣	36.1%
鎂	2.03%
硫	0.40%
鈉	0.32%
鋇	0.28%
氟	0.075%
鐵	0.039%
矽	0.025%

本發明之血糖上升預防治療劑，舉例而言，將上述含有可溶性矽及/或鋇之化合物，分散、溶解於適當的溶媒，或將其經過粉碎等處理後，可作為有效成分而調製之。

此時，本發明之血糖上升預防治療劑中的有效成分之可溶性矽的添加量，若在不呈現毒性的範圍內則無特別限制，但若單獨添加可溶性矽的情況，則成人每日攝取量為5微克至200毫克左右，而特別以10至20毫克左右為佳。

另一方面，有效成分之鋁亦同樣在不呈現毒性的範圍內無特別限制，若單獨添加則成人每日攝取量為1.5毫克至1500毫克左右，而特別以500至700毫克為佳。若使用兩者兼具之化合物，則可比照此標準而決定添加量。

本發明之血糖上升預防治療劑的形態之一，可舉出如粉末、顆粒、錠劑、膠囊等醫藥劑型。若採用這些形態時，可依需要而使用常用之各種醫藥載體。若採用這些醫藥劑型，則將上述份量分為一日1至數次攝取之形態較佳。

又，除上述含有可溶性矽及/或鋁之化合物外，再添加以其他健康食品材料，例如各種食品添加物、維生素、礦物質等，則其亦可成為具有多種有效成分之健康食品型態的血糖上升預防治療劑。

更且，本發明的血糖上升預防治療劑，亦可作為食品添加物，藉由將其添加於各種食品材料中，而得到具有預防血糖上升作用之飲品或食品。這類飲品或食品可舉例如清涼飲料、營養飲料、果汁、乳酸飲料等之飲料（包含用以調製這些飲料之濃縮原液及/或粉末）；冰淇淋、雪霜（sherbet）等冰品；蕎麥麵、烏龍麵、麵包、麻糬、各種飯類、各種義大利麵類、餃子皮等之穀類加工品；飴糖、硬糖、巧克力、點心（snack）、餅乾（biscuit）、小甜餅（cookie）、

鹹餅乾(cracker)、果凍、果醬等甜點類；魚板、魚糕、火腿、香腸等之水產、畜產加工食品；調味乳、乾酪、乳油等之乳製品；人造奶油、豬油、蛋黃醬等之油脂及油脂加工品；醬油、調味醬、味噌、橙醋、昆布高湯、湯料等之調味料；各種家常菜類；醬菜類；以及其他各種形態的健康及營養(補助)食品等。

另一方面，若為添加於食品中的血糖上升預防治療劑，最終的攝取量亦與前述相同、或是將該攝取量以下程度的量添加於食品中即可。

本發明之作用機制，雖尚有不明處，但可推測如後述。亦即，過氧化體增生劑活化受體(peroxisome proliferator-activated reseptor, PPAR) γ ，作為配體(ligand)，屬於利用抗糖尿病劑、噻唑烷二酮類(thiazolidinedione，胰島素增敏劑)衍生物而被活化的標的(Okuno A, *et al.* "J. Clin. Invest.", 101. 1354-1361(1998))，但該藥劑近來被認為對於長期治療之患者的骨骼代謝具有不良影響。

最近，由於有使人類之 PPAR- γ 活性低下之多型基因，可抑制胰島素阻抗性及糖尿病之發病的報告(Hara K, *et al.* "Biochem. Biophys. Res. Commun.", 271, 212-216 (2000))，以及 PPAR- γ 表現量約為野生型小鼠的 50%之 PPAR- γ 基因缺陷小鼠(heterozygous PPAR- γ -deficient mice (+/-))對於高脂肪飲食及高碳水化合物飲食，其肥胖、胰島素阻抗性、糖尿病之發病相較於野生型小鼠受到抑制的報告(Yamauchi T, *et al.* "J. Biol. Chem." 276,

41245-41254(2001))，而有門脇等研究者主張對脂肪細胞 PPAR- γ 之中度抑制可具有抗肥胖、抗糖尿病之作用，及以 PPAR- γ 拮抗劑(antagonist)治療第 2 型糖尿病之可能性。

在本發明之血糖上升預防治療劑中，作為有效成分之可溶性矽及鋇，具有中度降低上述 PPAR- γ 表現的作用，藉由此作用，而可解釋為其具有抗糖尿病之效果。

[實施例]

接著舉出實施例以更加詳細地說明本發明，但本發明並不受這些實施例所限制。

(實施例 1)

生化實驗：

首先，準備 4 種用於動物實驗之飼料：(1)於缺乏鈣之精製飼料(Oriental 酵母工業股份有限公司製)中添加碳酸鈣使鈣含量達 1%之飼料(CT 飼料)、(2)於缺乏鈣之精製飼料中添加未焙燒之珊瑚鈣(Coralbio PW, Coral Biotech 公司製)使鈣含量達 1%(CS 飼料)、(3)於上述(1)飼料中添加偏矽酸鈉使矽含量達 50ppm 之飼料(Si 飼料)、以及(4)於上述(1)飼料中添加氯化鋇使鋇含量達 750ppm 之飼料(Sr 飼料)。

將 5 週齡之自然發病的肥胖性胰島素阻抗型糖尿病雄性小鼠(KK_{Ay})，分為 1 組 8 隻，各以上述 CT 飼料至 Sr 飼料之 4 種飼料飼養 2 個月(分別稱為對照組、CS 組、Si 組

及 Sr 組)。此 4 群小鼠之飼養為個別飼養、自由飲水。

測定飼養期間(至第 51 日為止)之血糖值，以及飼養結束時(第 56 日)之血糖量、血中胰島素濃度、血中瘦素濃度及脂聯素(Adiponectin)濃度，探討各成分對於小鼠之作用。又，為與糖尿病模式小鼠比較，以同樣為 13 週齡之正常小鼠(雄性 8 隻)作為正常組，於飼養結束時採血，並測定上述各濃度。

(血糖量測定)

在 2 個月的飼養期間中，於飼養開始時(0 日)、飼養開始後 15 日、37 日及 51 日時採取小鼠之尾靜脈血液，測定其中之血糖量。結果如第 1 圖所示。

由第 1 圖可明顯看到，相較於對照組之平均值變化(167、214、386 及 339 毫克/分升)，CS 組之平均值(163、206、285 及 227 毫克/分升)、Si 組之平均值(156、231、268 及 235 毫克/分升)、Sr 組之平均值(150、200、288 及 247 毫克/分升)均顯示較低值，特別是第 37 日之後，任一組均僅為對照組血糖值的約 70%，且顯著抑制血糖值上升。

又，如第 2 圖所示，相對於對照組於飼養結束時(第 56 日)之血糖值 306 毫克/分升(100%)，CS 組為 83%、Si 組為 86%、Sr 組為 55%而顯著較低，顯示本發明之血糖上升預防治療劑能將血糖值朝正常小鼠之水準(34%)降低。

(血漿胰島素濃度測定)

於飼養結束時(第 56 日)測定血漿胰島素濃度。結果如

第 3 圖所示。

由第 3 圖可明顯看到，相較於對照組之血漿胰島素濃度 7.0 奈克/毫升(100%)，CS 組為 44%、Si 組為 68%、Sr 組為 70%而顯著較低，顯示本發明之血糖上升預防治療劑可使胰島素阻抗性朝正常小鼠之水準(16%)降低。

(血漿瘦素濃度測定)

由脂肪細胞合成、釋出至血中，而與體脂肪有正相關之血漿中的瘦素，主要係透過中樞神經系統促進糖之代謝循環與攝入，而作為抗糖尿病因子進行作用。關於此瘦素之濃度，於飼養結束時(第 56 日)時測定。結果如第 4 圖所示。

由第 4 圖可明顯看到，相對於對照組之血漿瘦素濃度 7.3 奈克/毫升(100%)，CS 組為 75%、Si 組為 76%、Sr 組為 71%而顯著降低，顯示出本發明之血糖上升預防治療劑藉由對體脂肪之減少(肥胖之改善)，使血漿瘦素濃度朝正常小鼠之水準(15%)降低，亦即與對胰島素的情況相同，其改善對瘦素之阻抗性、降低血糖值。

(血漿中脂聯素濃度測定)

來自脂肪而為抗糖尿病、抗動脈硬化因子之血漿脂聯素，由於其具有活化全身肌肉中脂肪酸之氧化、降低中性脂肪含量之作用，而被認為能更加提高對胰島素之敏感性而改善胰島素阻抗性糖尿病(下村伊一郎、舟橋徹、松澤佑

次：來自脂肪組織之抗糖尿病、抗動脈硬化因子，脂聯素。"Molecular Medicine", vol. 39, No. 4, 416-423, 2002)。由於其與胰島素及瘦素同樣藉由特殊受體而發揮作用(山內敏正、門脇孝：脂聯素受體" Molecular Medicine", vol. 42, No. 1, 22-29, 2005)，而被認為胰島素阻抗性所致之高血胰島素，會降低在骨骼肌及肝臟之特殊受體的表現，導致脂聯素作用不全，產生肥胖中的脂聯素阻抗性，而陷入促進胰島素阻抗性糖尿病的惡性循環中。關於此脂聯素濃度，亦於飼養結束時(第 56 日)測定。結果如第 5 圖所示。

由第 5 圖可明顯看到，相對於對照組之血漿脂聯素濃度 1.1 微克/毫升(100%)，CS 組為 63%、Si 組為 70%、Sr 組為 42%而顯著較低；顯示出本發明之血糖上升預防治療劑，能將血漿脂聯素濃度，與對胰島素及瘦素的情況相同，朝正常小鼠之水準(46%)降低，改善脂聯素阻抗性，而降低血糖值。

(安全性)

在前述飼養條件下，於 Si 組與 CS 組 6 個月長期飼養之結果，認為並不具有毒性。

(實施例 2)

遺傳學試驗(1)：

將上述實施例 1 之各組小鼠犧牲。依照一般方法，抽

取胰臟、腎臟細胞之 RNA。由此 RNA 藉反轉錄得到互補 DNA (cDNA)，以即時定量 PCR (Real-time Quantitative PCR) 對有關糖尿病之 mRNA 表現量之定量，以下述方式進行。在以下實驗中，mRNA 表現量之定量係使用 Mx3000P (STRATAGENE 公司製) 以分析。PCR 之設定條件，均以 95 °C、10 分鐘進行熱啟動 (hot start)，而以 95 °C 30 秒、60 °C 1 分鐘、72 °C 30 秒反覆進行 45 次循環。同時使用濃度 5 奈克/微升之對照 RNA 進行 5 階段之系列稀釋，以所得之標準曲線求取 RNA 表現量。PCR 之試劑係使用 Brilliant SYBR Green QPCR Master Mix (STRATAGENE 公司製)，而遵循其使用手冊之規定。使用於各試驗之引子 (primer) 如下。另外，各試驗中之試驗物質的 mRNA 表現量，以相對於普遍有表現之 GAPDH 酵素 (甘油醛磷酸脫氫酶) 之 mRNA 量 (內部標準) 的奈克比來表示。

(胰臟之 PPAR- γ mRNA 表現之定量)

促進用以合成分泌胰島素之胰臟 β 細胞中葡萄糖檢測構造之基因表現的 PPAR- γ ，其 mRNA 表現量在糖尿病中低下，因此在胰臟中的高血糖會引起過大的胰島素分泌刺激，而成為胰島素阻抗性的原因之一 (Kim HI, Ahn YH. Role of peroxisome proliferators-activated receptor- γ in the glucose-sensing apparatus of liver and β -cells. "Diabetes", 53(Suppl. 1), S60-S65 (2004))。

此 PPAR- γ mRNA 之表現量，使用下述引子 (primer)

並以 PCR 測定之。其結果如第 6 圖所示。

PPAR- γ :

(正向：序列號 1)

5'-CGAGCCCTGGCAAAGCATTGTAT-3'

(反向：序列號 2)

5'-TGTCTTTCCTGTCAAGATCGCCCT-3'

由第 6 圖可明顯看出，相對於對照組之 PPAR- γ mRNA 表現量 0.28%(100%)，CS 組為 111%、Si 組為 125%、Sr 組為 181%而顯著上升；顯示出本發明之血糖上升預防治療劑，能將血漿脂聯素濃度，與對胰島素及瘦素相同，朝正常小鼠之水準(161%)提升，改善血糖敏感性亦即胰島素阻抗性、降低血糖值。

(胰臟之脂聯素 mRNA 表現之定量)

目前已有報告指出，脂聯素能藉由促進組織內脂肪酸燃燒而解除胰島素阻抗性(Yamauchi T, Kamon J, Waki H, *et al.* The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. "Nat. Med.", 7, 941-946(2001))。目前臨床使用之藥物中，能顯著使血中脂聯素上升者僅有作為 PPAR- γ 配體之四氫噻唑(thiazolidine)衍生物(Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, *et al.* PPAR-g ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, an adipose-derived protein. "Diabetes", 50, 2094-2099(2001))，亦有

報告認為此脂聯素表現之上升，係藉由 PPAR- γ 所進行 (Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, *et al.* Induction of adiponectin, a fat-derived anti-diabetic and anti-athrogenic factor, by nuclear receptors. "Diabetes", 52, 1655-1663(2003))。

脂聯素之 mRNA 表現量，使用下述引子並以 PCR 測定之。結果如第 7 圖所示。

脂聯素：

(正向：序列號 3)

5'-GCACTGGCAAGTTCTACTGCAACA-3'

(反向：序列號 4)

5'-AGAGAACGGCCTTGTCCTTCTTGA-3'

由第 7 圖可明顯看出，相對於對照組之脂聯素 mRNA 表現量 1.07(100%)，CS 組為 128%、Si 組為 128%、Sr 組為 117%而顯著上升，顯示本發明之血糖上升預防治療劑能藉由顯著提升上述 PPAR- γ mRNA 表現量，而使胰臟脂聯素表現量朝正常小鼠的水準(145%)提升，而改善血糖敏感性亦即胰島素阻抗性、降低血糖值。

(胰臟之 PPAR- α mRNA 表現之定量)

PPAR- α mRNA 表現量，係受高血糖濃度所抑制，因而促進 β 細胞分泌胰島素，而與以血糖刺激調節胰島素分泌有關，另一方面，高脂肪酸濃度則使其表現量上升，而促進脂肪酸的氧化分解及脂質之細胞內運輸 (Sugden MC, Holness MJ: Potential role of peroxisome proliferators-

activated receptor- α in the glucose-stimulated insulin secretion. "Diabetes" 53 (Suppl. 1): S71-S81, 2004)。以脂聯素促進脂肪酸燃燒之機制，則由脂聯素增加 PPAR- α mRNA 表現量來進行而得以闡明 (Yamauchi T, Kamon J, Waki H, *et al.* The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. "Nat. Med" 7, 941-946(2001))。

此 PPAR- α mRNA 之表現量，使用下述引子以 PCR 測定之。結果如第 8 圖所示。

PPAR- α :

(正向：序列號 5)

5'-AAGAACCTGAGGAAGCCGTTCTGT-3'

(反向：序列號 6)

5'-GCAGCCACAAACAGGGAAATGTCA-3'

由第 8 圖可明顯看出，相對於對照組之 0.61(100%)，CS 組為 95%、Si 組為 116%、Sr 組為 104%，並無顯著變化，而受到正常小鼠(123%)之約 80%左右的抑制。根據此結果，顯示本發明之血糖上升預防治療劑並不會造成高脂肪酸濃度。

如同實施例 1 之第 1 圖與第 2 圖所示，本發明之血糖上升預防治療劑可抑制血糖值約 300 毫克/分升達 30%左右，但血糖值尚有約 200 毫克/分升，推測其因此而抑制 PPAR- α mRNA 表現之上升。如同前述，由於使 PPAR- α mRNA 表現量增加之脂聯素及進一步促進脂聯素表現之

PPAR- γ mRNA 的表現量明顯上升，因此認為血糖正逐步恢復正常。

(胰臟之胰島素 mRNA 表現之定量)

在胰臟的胰島素 mRNA 表現量，使用下述引子以 PCR 測定之。結果如第 9 圖所示。

胰島素：

(正向：序列號 7)

5'-AAAGGCTCTTTACCTGGTGTGTGG-3'

(反向：序列號 8)

5'-ACTGATCCACAATGCCACGCTTCT-3'

由第 9 圖可明顯看出，在臟器中唯一能合成分泌胰島素之胰臟中，相對於正常小鼠已具有相當高之胰島素 mRNA 表現量 (5.5×10^3)，對照組之肥胖型胰島素阻抗性糖尿病小鼠則合成分泌了其 10 倍量之 5.12×10^4 (100%) 的胰島素。相對於此，CS 組為對照組之 21%、Si 組為 9%、Sr 組為 64% 而顯著較低，顯示本發明之血糖上升預防治療劑能使反映血中胰島素濃度之胰臟胰島素 mRNA 表現量朝正常小鼠水準 (11%) 降低，並改善胰島素阻抗性、降低血糖值。

(腎臟之 PPAR- γ mRNA 表現之定量)

若出現糖尿病性腎疾病之腎病症候群 (Nephrotic syndrome)，則由於白蛋白 (albumin) 於尿中流失，導致肝臟因極低密度脂蛋白 (VLDL) 之輸出增加，而增加中性脂肪及

膽固醇。高血脂症乃是使絲球體病變惡化之危險因子，在腎組織中之脂肪處理對於預防腎病惡化而言相當重要。

此促進組織中脂肪酸燃燒之脂聯素以及調節其表現的 PPAR- γ mRNA 於腎臟之表現量，使用下述引子以 PCR 測定之。結果如第 10 圖所示。

PPAR- γ :

(正向：序列號 1)

5'-CGAGCCCTGGCAAAGCATTGTAT-3'

(反向：序列號 2)

5'-TGTCTTTCCTGTCAAGATCGCCCT-3'

由第 10 圖可明顯看出，相對於對照組在腎臟的 PPAR- γ mRNA 表現量 0.56(100%)，CS 組為 133%、Si 組為 141%、Sr 組為 136%而顯著上升，顯示出本發明之血糖上升預防治療劑可促進脂肪之氧化燃燒而保護腎臟免於腎病惡化。

(腎臟之脂聯素 mRNA 表現之定量)

在腎臟之脂聯素 mRNA 表現量，使用下述引子以 PCR 測定之。結果如第 11 圖所示。

脂聯素：

(正向：序列號 3)

5'-GCACTGGCAAGTTCTACTGCAACA-3'

(反向：序列號 4)

5'-AGAGAACGGCCTTGTCCTTCTTGA-3'

由第 11 圖可明顯看出，相對於對照組脂聯素 mRNA 表現之定量 2.53×10^{-3} (100%)，CS 組為 153%、Si 組為 135%、Sr 組為 123% 而顯著上升，顯示本發明之血糖上升預防治療劑可促進脂肪之氧化燃燒而保護腎臟免於腎病惡化。

(腎臟之 PPAR- α mRNA 表現之定量)

在腎臟之 PPAR- α mRNA 表現量，使用下述引子以 PCR 測定之。結果如第 12 圖所示。

PPAR- α :

(正向：序列號 5)

5'-AAGAACCTGAGGAAGCCGTTCTGT-3'

(反向：序列號 6)

5'-GCAGCCACAAACAGGGAAATGTCA-3'

由第 12 圖可明顯看出，相對於對照組 PPAR- α mRNA 表現量之 0.532 (100%)，CS 組為 160%、Si 組為 171%、Sr 組為 169% 而顯著上升，顯示出本發明之血糖上升預防治療劑可促進脂肪之氧化燃燒而保護腎臟免於腎病惡化。

(實施例 3)

遺傳學試驗 (2) :

目前已有諸多報告指出，老年糖尿病患者較同齡之非糖尿病患者具有較高之骨折危險度 (Schwartz A, Sellmeyer DE, Ensrud Ke, *et al.* Older women with diabetes have an

increased risk of fracture: a prospective study. "J. clin. Endocrinol. Metab.", 86, 32-38(2001)), 以及如上所述, 抗糖尿病劑噻唑烷二酮類之衍生物對骨骼代謝具有有害效果 (Rzonca SO, Suva LJ, Gaddy D, *et al.* Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. "Endocrinology", 145, 401-406(2004)), 因此亦研究本發明之血糖上升預防治療劑對於骨骼代謝之作用。

將上述實施例 1 之各組小鼠犧牲後, 依照一般方法, 自大腿骨之骨髓細胞抽取 RNA。自此 RNA 經由反轉錄反應而得到 cDNA, 以即時定量 PCR 進行與骨骼代謝有關之 mRNA 表現量之定量。

結果, 未分化之中胚層幹細胞朝造骨細胞或脂肪細胞分化之際, 作為朝脂肪細胞分化之分化轉錄因子的核內受體 PPAR- γ 表現量, 相對於對照組之表現量 5.05×10^{-2} (100%), CS 組、Si 組、Sr 組各為 46%、50%、65% 而顯著地中度低下, 在骨骼代謝上與其他各項指標共同顯示出有良好結果。

[產業上之利用可能性]

本發明之含有可溶性矽及/或鋇之化合物, 藉由其所具有的可溶性矽及/或鋇之作用, 可顯著降低生物體內之血糖值及胰島素值, 而為一種對於非胰島素依存性(胰島素阻抗性)第 2 型糖尿病之預防及治療具有功用之物質。

接著, 舉例而言, 關於可溶性矽, 有報告指出使正常

人飲用半衰期 150 年之 ^{32}Si 時，所飲用的 Si 約 50% 被吸收，其中 90% (亦即飲用量的 45%) 在 ^{32}Si 的半衰期 2.7 小時內被排泄至尿中，而剩餘的 10% (亦即飲用量的 5%) 則在半衰期 11.3 小時內被排泄至尿中 (二相性的尿中排泄)，而在 48 小時後所吸收的 ^{32}Si 幾乎完全排出 (Popplewell JF, *et al.* "J. Inorg Biochem.", 69, 177- 180(1998))，因此可判斷其為無蓄積性、安全性高之物質。

又，關於鐳亦有報告指出，給予 32 名骨質疏鬆症患者每日 6.4 克乳酸鐳 (含鐳 1.7 克)，持續 3 個月~3 年，而有 84% 患者得到改善之例 (Janes JM, McCaslin F. The effect of strontium lactate in the treatment of osteoporosis. "Mayo. Clin. Proc.", 43, 329-443(1959))，故可判斷其為安全性高之物質。

如此，本發明之血糖上升預防治療劑，是一種可作為新型之非胰島素依存性第 2 型糖尿病之預防治療劑，而廣為利用之物質，特別在與含有被視為具降低骨質傾向之噻唑烷二酮類衍生物的抗糖尿病劑共同使用時，可期待其能同時防止骨質低下。

【圖式簡單說明】

第 1 圖係表示在各飼料飼養期間中的血糖量變化之圖。

第 2 圖係表示飼養結束時所使用飼料與血糖量的關係之圖。

第 3 圖係表示飼養結束時所使用飼料與血漿胰島素量的關係之圖。

第 4 圖係表示飼養結束時所使用飼料與血漿瘦素量的關係之圖。

第 5 圖係表示飼養結束時所使用飼料與血漿脂聯素量的關係之圖。

第 6 圖係表示所使用飼料與胰臟中的 PPAR- γ mRNA 表現量的關係之圖。

第 7 圖係表示所使用飼料與胰臟中的脂聯素 mRNA 表現量的關係之圖。

第 8 圖係表示所使用飼料與胰臟中的 PPAR- α mRNA 表現量的關係之圖。

第 9 圖係表示所使用飼料與胰臟中的胰島素 mRNA 表現量的關係之圖。

第 10 圖係表示所使用飼料與腎臟中的 PPAR- γ mRNA 表現量的關係之圖。

第 11 圖係表示所使用飼料與腎臟中的脂聯素 mRNA 表現量的關係之圖。

第 12 圖係表示所使用飼料與腎臟中的 PPAR- α mRNA 表現量的關係之圖。

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

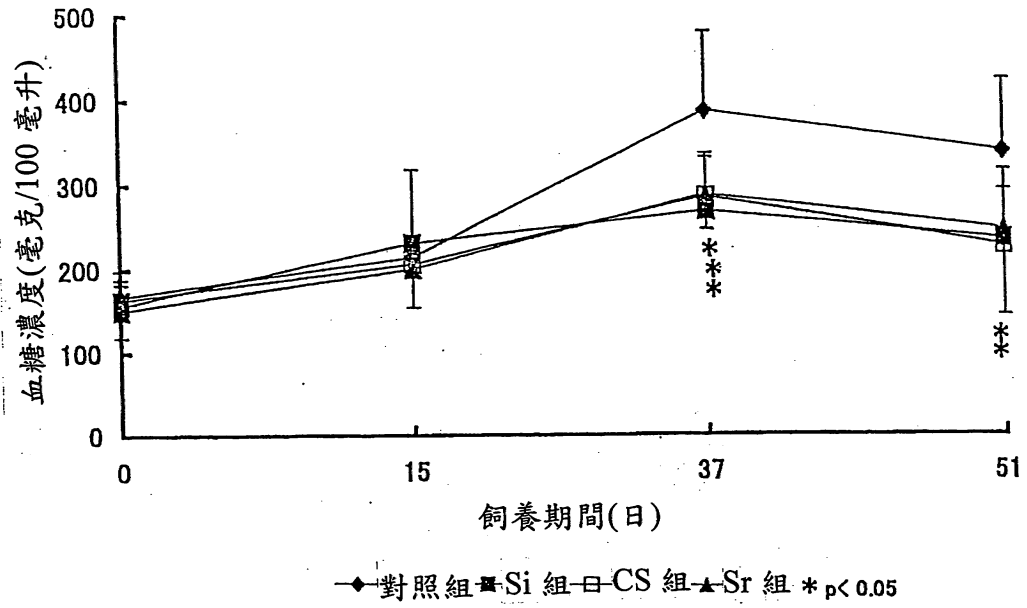
本發明係提供一種血糖上升預防治療劑，目的在於以具有血糖上升抑制作用之天然材料來提供預防、治療糖尿病之手段，而以含有可溶性矽及/或鋇之化合物為有效成分。

六、英文發明摘要：

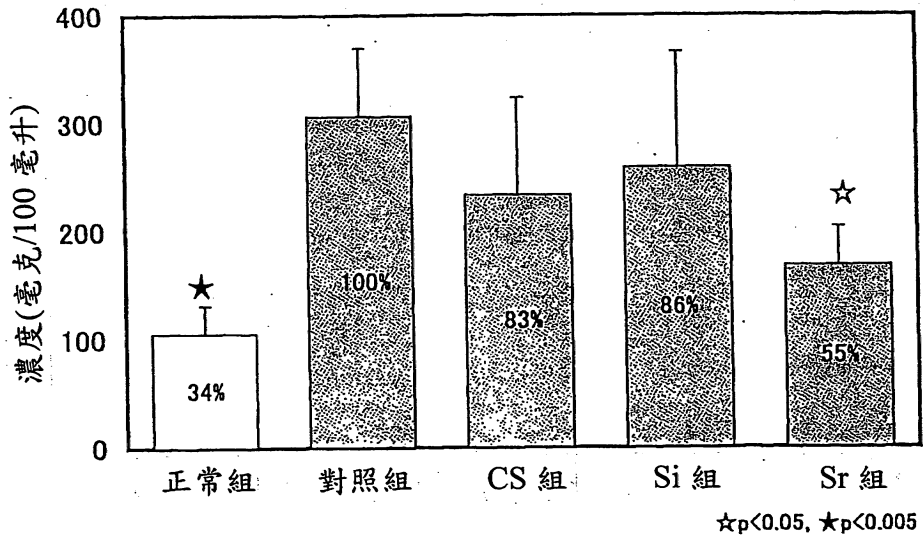
十、申請專利範圍：

1. 一種血糖上升預防治療劑，其係以含有可溶性矽及/或鋇之化合物為有效成分。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之血糖上升預防治療劑，其中添加有每日投予量為 5 微克至 200 毫克之可溶性矽。
3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之血糖上升預防治療劑，其中含有可溶性矽之化合物，係為偏矽酸、矽酸或此二者之鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽或鎂鹽。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之血糖上升預防治療劑，其中添加有每日投予量為 1.5 毫克至 1500 毫克之鋇。
5. 如申請專利範圍第 1 項或第 4 項所述之血糖上升預防治療劑，其中含有鋇之化合物，係為氯化鋇、溴酸鋇、溴化鋇、氫氧化鋇、氧化鋇、碳酸鋇、磷酸鋇或硫酸鋇。
6. 如申請專利範圍第 1 項或第 4 項所述之血糖上升預防治療劑，其中含有鋇之化合物，係含有醋酸鋇、乳酸鋇、草酸鋇或含鋇之有機合成化合物。
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之血糖上升預防治療劑，其含有可溶性矽及鋇之化合物，係為未經焙燒之珊瑚鈣。

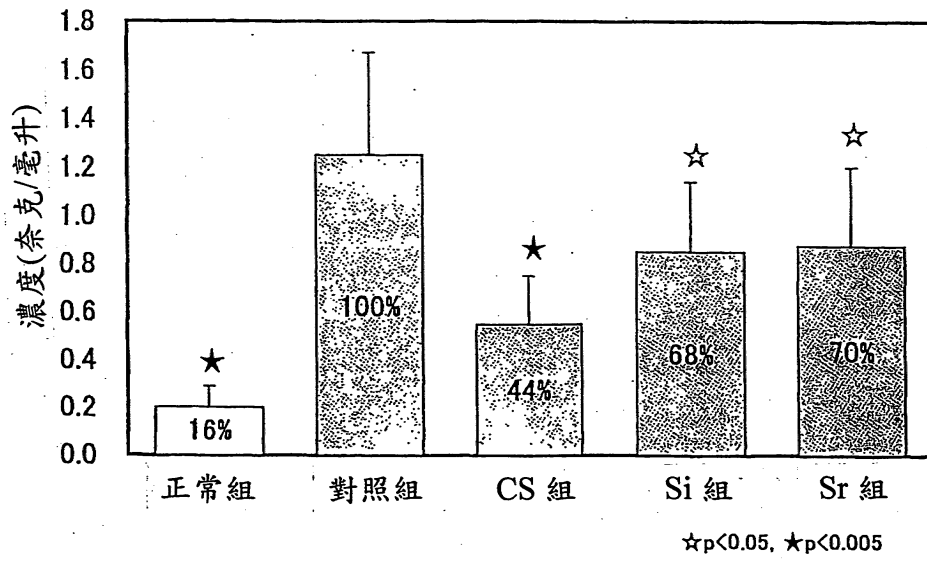
第 1 圖



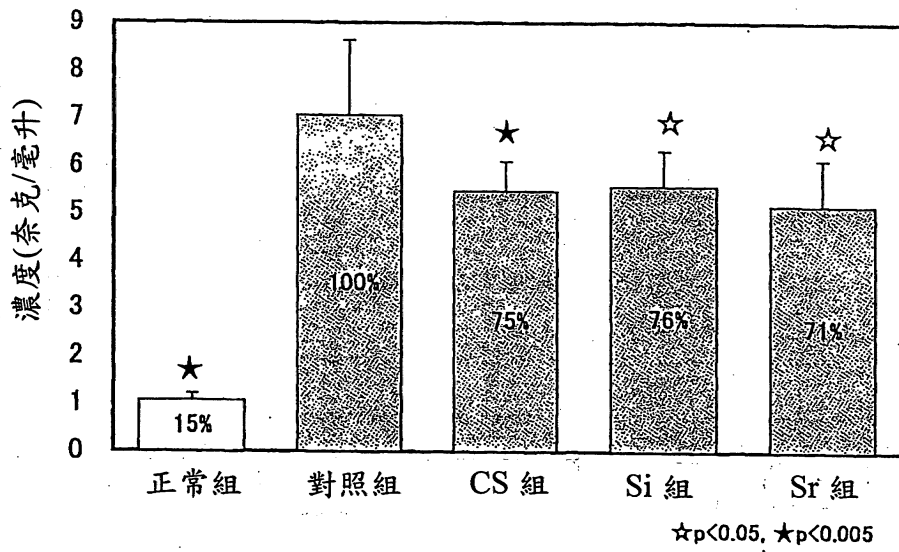
第 2 圖



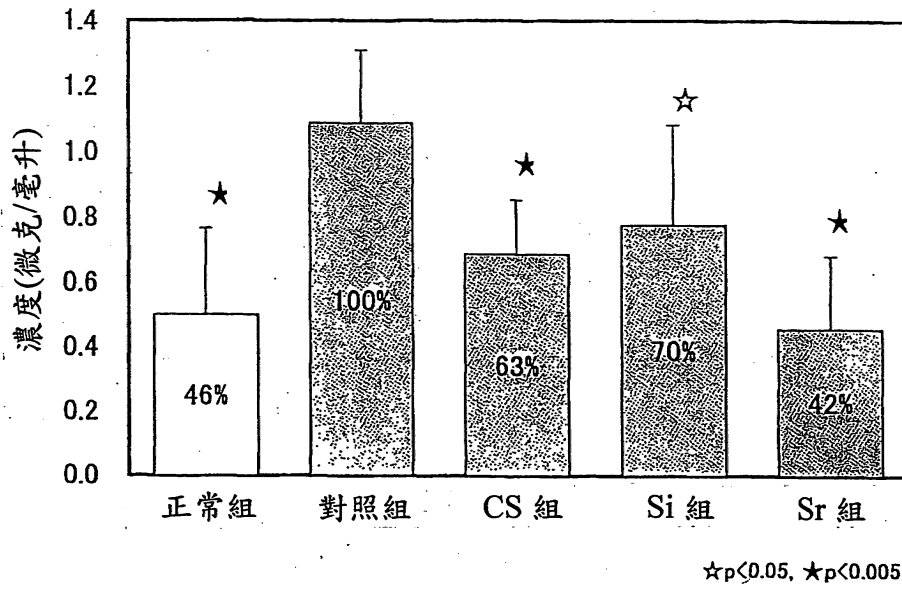
第 3 圖



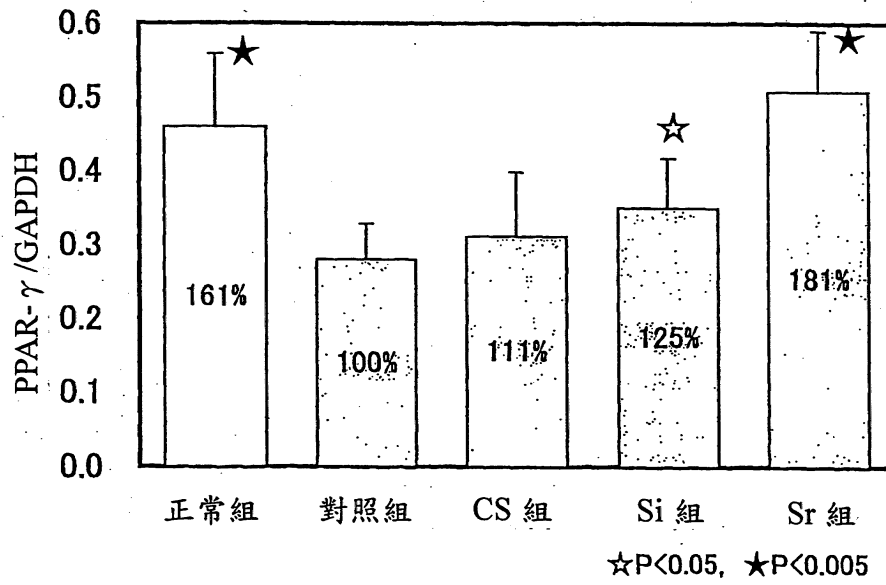
第 4 圖



第 5 圖

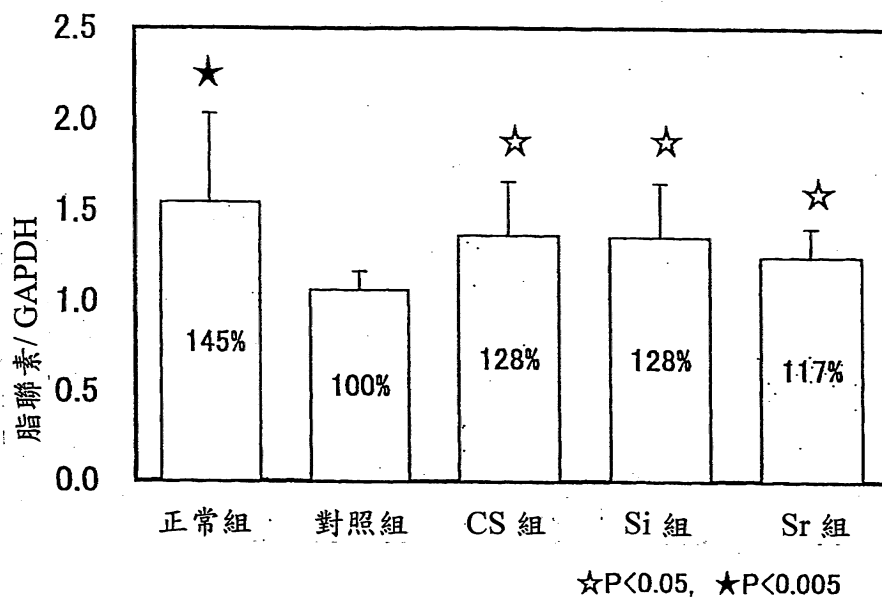


第 6 圖

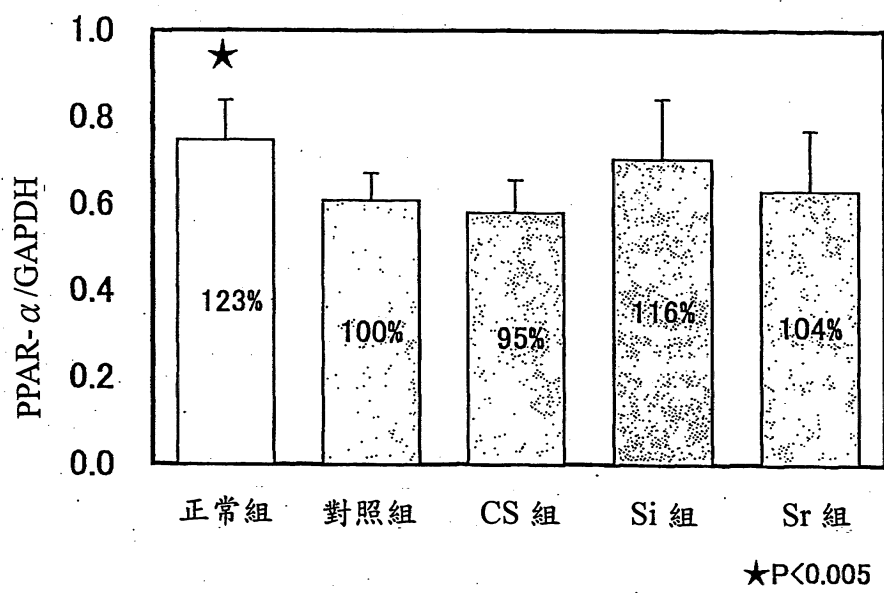


200824698

第 7 圖

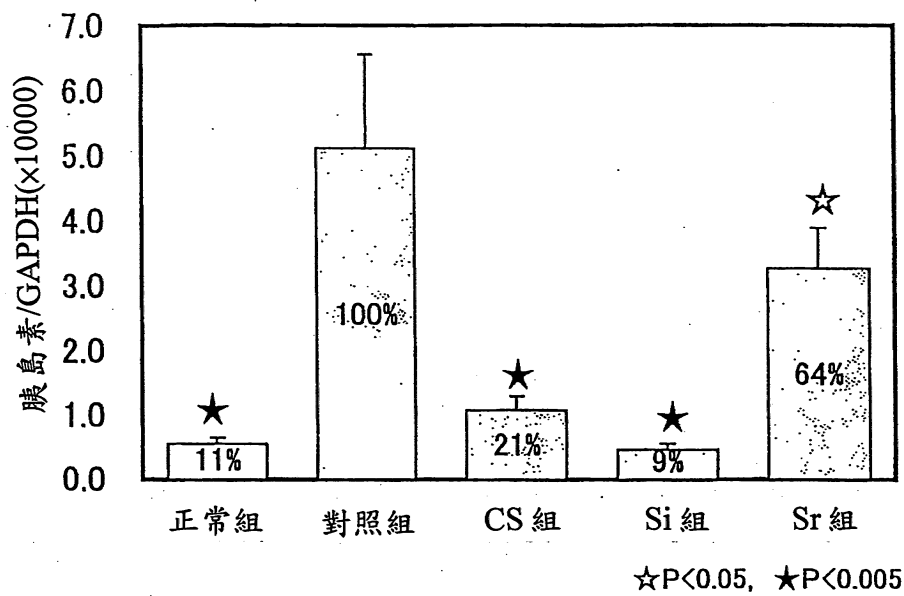


第 8 圖

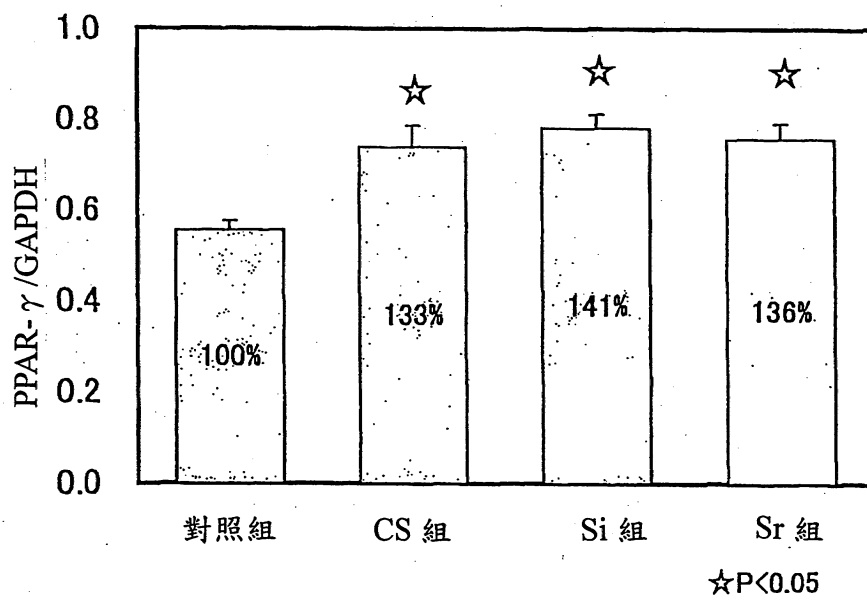


200824698

第 9 圖

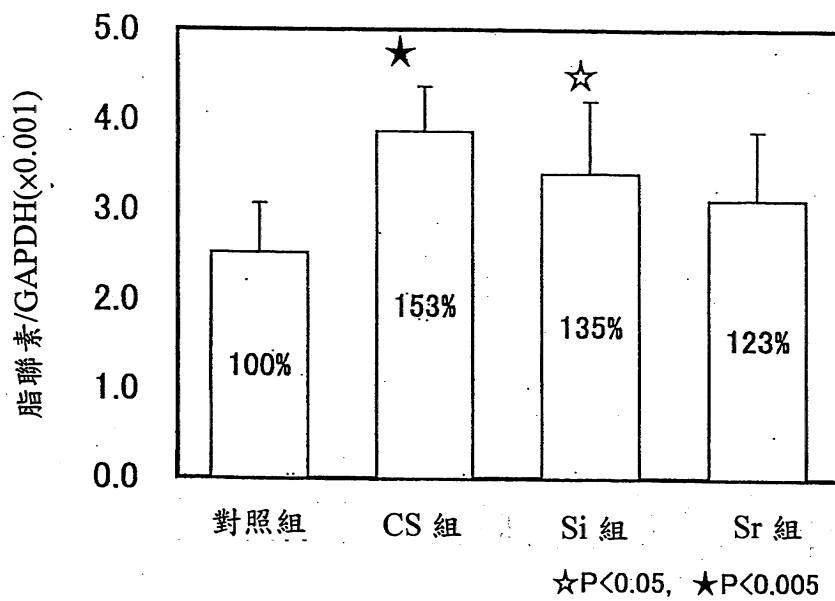


第 10 圖

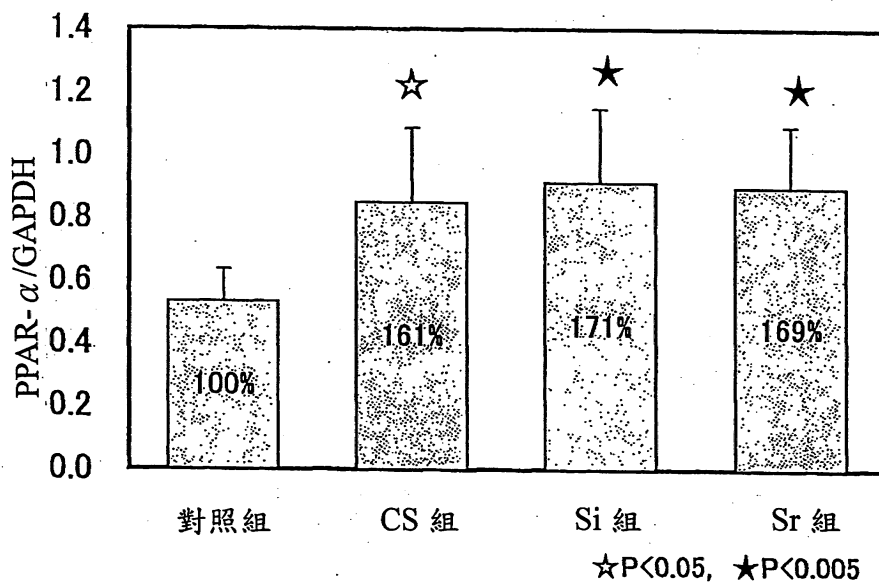


200824698

第 11 圖



第 12 圖



七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無