

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 2 日現在

機関番号：33906

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K00855

研究課題名(和文) 食後脂質代謝に対する希少糖プシコースの効果に関する研究

研究課題名(英文) Effect of a rare sugar, D-allulose on postprandial lipid metabolism

研究代表者

内藤 通孝 (Naito, Michitaka)

椋山女学園大学・生活科学部・教授

研究者番号：10198012

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、果糖や果糖ブドウ糖液糖(HFS)による食後高脂血を防止する方策を明らかにすることを目的とした。果糖、HFSによる食後高脂血の増悪・遅延を、これらの甘味料を希少糖アルロースで置き換えて検討した。糖質代謝については脂肪と同時にアルロースを摂取した場合には、果糖やHFSと比べて優れていたが、脂質代謝については、これらと同様に食後代謝の遅延・増悪をきたした。市販の希少糖含有シロップ(RSS)では、HFSと比べて食後糖・脂質代謝に差は見られなかった。さらに、果糖やHFSによる食後高脂血に対する水溶性食物繊維、難消化性デキストリン(RMD)の効果を検討したが、有意な抑制効果は見られなかった。

研究成果の概要(英文)：We aimed to suppress the exaggerating effect of fructose and high fructose syrup (HFS) on postprandial lipidemia induced by fat cream ingestion, using a rare sugar, D-allulose (also called as D-psicose). Allulose was effective in ameliorating postprandial glycemia compared with fructose and HFS. However, allulose similarly exaggerated postprandial lipidemia induced by the ingestion of fat cream compared with fructose and HFS. A commercially available rare sugar syrup (RSS) has no difference with HFS in terms of postprandial lipidemia and glycemia. We also tested the effect of a water-soluble dietary fiber, resistant maltodextrin (RMD), but no effect. In conclusion, exaggeration and delay of postprandial lipidemia induced by fructose or HFS were not inhibited by substituting with allulose or by adding RMD.

研究分野：栄養保健学

キーワード：希少糖 プシコース アルロース 食後脂質代謝 食後高脂血 果糖 果糖ブドウ糖液糖 難消化性デキストリン

1. 研究開始当初の背景

現代の日常生活では、真の空腹状態は1日の中の2~3時間に過ぎず、1日の大半は食後の状態にあると言える。食後における糖・脂質代謝異常は、これらの空腹時の値よりも心血管疾患の危険因子として重要であることが明らかにされている (Curr Med Chem 2005;12:1931)。即ち、現代人は1日の大部分を食後状態として過ごすので、食後高血糖、食後高脂血症の意義は大きい。臨床的に用いられている経口ブドウ糖負荷試験 (75gOGTT) では、正常者の血糖値はブドウ糖負荷後、遅くとも3時間以内に前値 (空腹時の値) に戻る。一方、脂肪負荷試験は臨床的には実用化されていない。我々は糖負荷試験に相当する経口脂肪負荷試験のプロトコルを作成し、若年健常者においても、脂肪クリーム摂取後の血漿トリグリセライド (TG) 値が前値に戻るには4~6時間以上を要することを示した (J Atheroscler Thromb 2007;14:142)。

また、中年女性では、

閉経前であるか閉経後であるかに関わらず、経口脂肪負荷試験では、若年女性に比べてレムナント様リポ蛋白 (RLP-C) のクリアランスが遅延していること、

閉経後には空腹時 RLP-C 濃度の上昇が見られるが、低密度リポ蛋白 (LDL) の粒子サイズには変化なく、小粒子高密度 LDL (sdLDL) は増加していないこと、を明らかにした (J Atheroscler Thromb 2007;14:142)。

若年健常肥満男性、即ち、肥満以外に糖・脂質など、空腹時の採血で何ら異常を認めない者においても、非肥満男性に比べて、経口脂肪負荷試験では、

血漿 TG 値の前値への回復が遅延すること、TG クリアランスの遅延は内臓脂肪量と関連すること、

これらの肥満男性には明らかなインスリン抵抗性は見られないにも関わらず、既に TG クリアランスの遅延が認められ、食後 TG の処理障害はインスリン抵抗性の発現に先行すること、

等を示した (Clin Chim Acta 2010;411:1694)。

さらに、健康の維持・増進のために継続可能な有酸素運動 (時間、強度ともに) の食後糖・脂質代謝に対する効果を単回と長期に分けて検討した。

単回30分間のトレッドミル歩行の効果を検討した結果では、脂肪クリーム摂取前の運動に比べて、摂取30分後の運動の方が食後脂質代謝の促進に効果的であることを示した (J Atheroscler Thromb 2011;18:891)。

また、脂肪クリームのみ摂取に比べて、ブドウ糖を脂肪と同時に摂取すると、糖の代謝が優先され、脂質に対する効果は減弱すること、即ち、食後の運動では糖の代謝が優先されて、脂肪の処理が後回しになることを示した (J Atheroscler Thromb 2013;20:204)。

運動習慣を持たない健常若年女性におい

て、中等度の有酸素運動 (最大酸素摂取量の約50%で、30分間) の4週間トレーニングは、食後脂質代謝 (血漿 TG 曲線下増加面積 AUC の減少) と血漿中の抗酸化能 (8-epiPGF_{2α}) を改善した (J Integr Study Diet Habits 2011;22:114)。

果糖は、広く食品中に存在し、少量であるが単糖として多くの果物や野菜に含まれており、また、ショ糖の構成成分であり、小腸のスクラーゼによって分解されて吸収される。果糖はブドウ糖に次いで多く摂取される糖質であり、欧米の1日当たりの摂取量は50gを超えている。とくに米国では、HFCS (high-fructose corn syrup, HFCS) と呼ばれる高果糖ブドウ糖液糖が汎用されており、糖分量の半分以上を異性化糖 (デンプンから作られたブドウ糖を酵素などで処理し、ブドウ糖の一部を果糖に転化したもの) が占めている (Physiol Rev 2010;90:23)。日本においても、炭酸飲料、ミルクセーキ (シェイク) などのソフトドリンクや、その他のファストフードには、ショ糖よりも安価で甘味も強い果糖ブドウ糖液糖 (一般に、果糖55%、ブドウ糖45%のものが頻用されている) が用いられることが多く、果糖摂取量は、とくに若年層において増加している。

そこで、次に糖・脂質代謝に対する果糖摂取の影響を検討した。その結果、

脂肪クリームとともに果糖を摂取すると、ブドウ糖に比べて、食後脂質代謝が増悪・遅延すること (J Atheroscler Thromb 2013;20:591)。

果糖ブドウ糖液糖の場合、果糖のブドウ糖に対する割合が高いほど、食後脂質代謝に対する影響が強いこと (J Atheroscler Thromb 2015;22:85)。

果糖とブドウ糖の割合が等しいショ糖では、果糖の割合が高い果糖ブドウ糖液糖に比べて、食後脂質代謝に対する影響が少ないこと (J Food Nutr Sci 2018;6:1)。

実際にファストフードの代表であるコーラ (果糖ブドウ糖液糖を含む) とハンバーガー (高脂肪食) を同時に摂取すると、コーラの替わりに同量の水を飲んだ場合と比べて、食後の脂質代謝が遅延・増悪すること (J Food Nutr Sci 2017;5:116)。

を示した。ブドウ糖に対する果糖の割合がショ糖よりも高い果糖ブドウ糖液糖は、しばしばコーラなどの清涼飲料水に用いられており、とくに若年者がこれらの食習慣を継続することにより、食後脂質異常症 (食後高脂血症)、ひいては虚血性心疾患、脳梗塞などの動脈硬化性疾患を来す可能性がある。

希少糖 (rare sugar) は自然界に存在するが、存在量が少ない単糖類 (国際希少糖学会の定義) である。このうち、アルロース (D-allulose、本研究の申請時にはプシコース D-psicose と呼んでいたが、その後国際希少糖学会によってアルロースに統一された) は果糖の3位のエピマーであり、ショ糖の7

割ほどの甘味を有するが、カロリーはほぼゼロで、動物実験において食後血糖上昇を抑制し (Biochem Biophys Res Commun 2011; 405:7)、内臓脂肪の蓄積を抑制する (Biosci Biotechnol Biochem 2013;77:1123) などの効果が示されており、ヒトに対する効果も期待できる。香川大学の何森健らは、果糖をアルロースに変換する酵素である D-tagatose 3-epimerase を発見し、大量生産への道を開いたことにより、アルロースが炭酸飲料やシロップに用いられるようになった。

2. 研究の目的

食生活の欧米化に伴い、日本人の脂肪摂取量が増加している。とくに食後の脂質値は、空腹時の値よりも、動脈硬化性疾患の危険因子として重要であることが明らかにされている。本研究では、食後脂質代謝の増悪・遅延因子である果糖および果糖ブドウ糖液糖 (HFS) の、とくに若年者に対する健康影響を回避するために、希少糖の一つであるアルロース (プシコース) を役立てることを目的とした。そのために、まずアルロースの食後脂質代謝に対する効果を、果糖、シヨ糖などと比較検討した (2015 年度)。続いて、実際に日常の飲食で用いられている HFS、シヨ糖と、希少糖含有シロップ (RSS) の食後脂質代謝に対する影響を比較検討した (2016 年度)。さらに、食後高血糖・食後高脂血に対する効果が期待されている水溶性食物繊維の一つ、難消化性デキストリンの効果について検討した (2017 年度)。

3. 研究の方法

1) 2015 年度：アルロースの食後脂質代謝に対する効果を、果糖、シヨ糖と比較検討した。健康常若年女性を対象に、前日の 22 時以降絶食とし、翌朝、次の試験飲料の 1 つを順不同、無作為交叉法で摂取させた。

脂肪クリーム (OFTT クリーム™、上毛食品、1 g/kg、脂肪として 0.35 g/kg)

脂肪クリーム + アルロース (0.5 g/kg)

脂肪クリーム + 果糖 (0.5 g/kg)

脂肪クリーム + シヨ糖 (0.5 g/kg)

の計 4 回の試験は、性周期を考慮して 4 週間隔で実施した。試験飲料摂取前 (0)、0.5、1、2、4、6 時間後の計 6 回、肘静脈より採血し、血液成分を分析した。

2) 2016 年度：前年度に使用したアルロースは現在単品で食用としては市販されておらず、2016 年度には実際に市販されている希少糖含有シロップ (Rare Sugar Sweet™、RSS、レアスウィート) を用いて同様の検討を行った。健康常若年女性を対象に、前日の夜から 12 時間以上絶食とし、

脂肪クリーム、

脂肪クリーム + RSS、

脂肪クリーム + 果糖ブドウ糖液糖 (HFS)

脂肪クリーム + シヨ糖、

の計 4 回の試験を 4 週間ごとに無作為交叉法

で実施した。摂取前と 0.5、1、2、4、6 時間後に採血し、血液成分を分析した。

3) 2017 年度：過去 2 年間の研究では、果糖による食後脂質代謝の増悪・遅延に対し、果糖をアルロースや希少糖シロップで置換することによって防止しようとする方法は実を結ばなかった。そこで最終年度 (2017 年度) には、発想を転換し、果糖の害を、他の物質を加えることによって予防できるか否かを検討することにした。食後の高血糖・高脂血を軽減できる可能性が示唆されている水溶性食物繊維、難消化性デキストリン (RMD、パインファイバー™、松谷化学工業) に着目し、

脂肪クリーム、

脂肪クリーム + RMD、

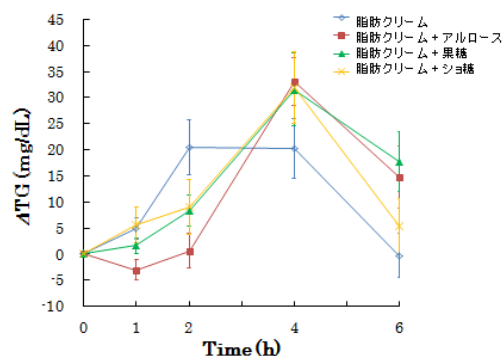
脂肪クリーム + 果糖、

脂肪クリーム + 果糖 + RMD、

の計 4 回の摂取試験を 4 週間ごとに無作為交叉法で実施した。摂取前と 0.5、1、2、4、6 時間後に採血し、血液成分を分析した。

4. 研究成果

1) 2015 年度：脂肪クリームとともにアルロースを摂取した場合には、脂肪クリームとともに果糖を摂取した場合と同様に、食後トリグリセライド (TG) および TG リッチリポ蛋白の代謝遅延を引き起こす可能性が示唆された。一方、脂肪クリームとともにアルロースを摂取した場合には、脂肪クリームのみを摂取した場合と比べて、血中グルコースおよびインスリン濃度に有意な影響を与えず、果糖やシヨ糖と比べて有意に優れていた。



TG変動の時間経過

2) 2016 年度： 、 、 では血糖とインスリンが有意に上昇したが、3 群間で有意差はなかった。また、食後の TG および TG リッチリポ蛋白の上昇にも 3 群間で有意差はなく、(脂肪クリームのみ) に比べて、TG の有意な高値と遅延を示した。以上、HFS やシヨ糖と比べて、食後糖・脂質代謝に対する RSS の優位性は認められなかった。

3) 2017 年度：最終年度には、発想を転換し、果糖の害を、他の物質を加えることによって予防できるか否かを検討した。食後の高血糖・高脂血を軽減できる可能性が示唆されている水溶性食物繊維、難消化性デキストリン

ン (RMD) に着目した。しかし、RMD は、果糖による食後 TG 上昇の増悪を有意に抑制しなかった。

4) 結論：果糖あるいは果糖ブドウ糖液糖による食後脂血 (TG 濃度の上昇) の増悪・遅延は、希少糖アルロースによって抑制できなかった。アルロースは、食後血糖上昇を抑制し、糖代謝に対しては有用であるものの、アルロース自体に食後脂血を増悪・遅延させる作用があることが明らかになった。また、市販の希少糖含有シロップは、アルロースなどの希少糖の含有量が少なく (5%以下) 果糖ブドウ糖液糖に対する優位性は認められなかった。さらに、果糖による食後脂血の増悪・遅延は、食後高血糖・食後高脂血に対する効果が示されている難消化性デキストリンによっても抑制されなかった。

アルロースによる食後脂質代謝の遅延・増悪の機序は不明であるが、現在のところ、果糖による食後脂血の増悪・遅延を防止する有用な方策はなく、脂肪とともに過剰な果糖を同時に摂取することを避けることが肝要である。

脂肪と糖の同時摂取

| | 血糖 | TG ピーク値 | TGピーク までの時間 | TG前値に戻る までの時間 |
|-------|----|------------|----------------|------------------|
| ブドウ糖 | ↑↑ | ↑ | → | → |
| 果糖 | ↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ |
| アルロース | → | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ |



脂肪とアルロースの同時摂取は、脂肪とフルクトースの同時摂取と同様に、食後脂質代謝の増悪・遅延を引き起こす可能性がある。一方で、アルロースでは有意な血糖上昇はみられず、糖代謝の面では優れている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

Erika Mizutani, Sayuki Hashimoto, Hiromi Saito, Maiko Kato, Akihiro Yoshida, Michitaka Naito: Differential effects of sucrose, fructose, and glucose on postprandial carbohydrate and lipid metabolism in young Japanese women. *J Food Nutr Sci* 2018;6:1-11 (<http://www.sciencepublishinggroup.com/jfjns>)

Maiko Kato, Akihiro Yoshida, Michitaka Naito: Fast food ingestion for lunch delays postprandial lipid metabolism in young women. *J Food Nutr Sci* 2017;5:116-121 (doi: 10.11648/j.fjns.20170503.18)

Hiromi Saito, Maiko Kato, Akihiro Yoshida, Michitaka Naito: The ingestion

of high-fructose syrup-containing cola with a hamburger delays postprandial lipid metabolism in young healthy Japanese women. *J Food Nutr Sci* 2015;3:139-146 (doi: 10.11648/j.fjns.20150304.11)

Sayuki Hashimoto, Erika Mizutani, Maiko Suzuki, Akihiro Yoshida, Michitaka Naito: Effects of aerobic exercise on postprandial carbohydrate and lipoprotein metabolism following cookie ingestion in healthy young women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2015;61:299-305 (<http://doi.org/10.3177/jnsv.61.299>)

Hiromi Saito, Maiko Kato, Akihiro Yoshida, Michitaka Naito: The ingestion of a fructose-containing beverage combined with fat cream exacerbates postprandial lipidemia in young healthy women. *J Atheroscler Thromb* 2015;22:85-94 (<http://dx.doi.org/10.5551/jat.22681>)

[学会発表] (計 10 件)

内藤通孝: 食後糖・脂質代謝に対する D-アルロース配合チョコレートの効果について (招待講演) 第 7 回希少糖研究会 20180223 伊丹

Kaori Kuzawa, Amu Shinshi, Eri Ikeda, Akihiro Yoshida, Li Sui, Akram Hossain, Kazuyo Kamitori, Ikuko Tsukamoto, Masaaki Tokuda, Michitaka Naito: Effect of ingesting rare sugar syrup with fat on postprandial carbohydrate and lipid metabolism in young women. The 49th Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society, 20170707, Hiroshima (The 49th Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society Program & Proceedings, p270, 2017)

内藤通孝: 糖・脂質の血中濃度日内変動に対する D-アルロース摂取の影響 (招待講演) 第 6 回希少糖研究会 20170306 伊丹

Michitaka Naito: Effect of ingesting a rare sugar D-allulose on postprandial carbohydrate and lipid metabolism in healthy young women. *In Symposium 'Rare sugars for medicine and health'*. The 6th Symposium of International Society of Rare Sugars, 20161125, Takamatsu, Japan (シンポジウム指定演者)

Sayuki Hashimoto, Erika Mizutani, Akihiro Yoshida, Michitaka Naito: Study of postprandial lipoprotein metabolism in middle-aged Japanese men using an oral fat tolerance test. 17th International Congress of Dietetics, 20160907-10, Granada, Spain (<http://www.icdgranada2016.com/posters.asp>)

Hiromi Saito, Erika Mizutani, Chiharu Iijima, Eri Ikeda, Kaori Kuzawa, Misato Kimbara, Akihiro Yoshida, Michitaka Naito: Association between the intake of mono- and disaccharides and body composition or lipid profile in young healthy women. The 48th Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society, 20160715, Tokyo (The 48th Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society Program & Proceedings, p264, 2016)

Kaori Kuzawa, Chiharu Iijima, Eri Ikeda, Akihiro Yoshida, Li Sui, Akram Hossain, Kazuyo Kamitori, Ikuko Tsukamoto, Masaaki Tokuda, Michitaka Naito: Effect of ingestion of a rare sugar D-psicose with fat on postprandial carbohydrate and lipid metabolism in young women. The 48th Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society, 20160715, Tokyo (The 48th Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society Program & Proceedings, p263, 2016)

Chiharu Iijima, Eri Ikeda, Hiromi Saito, Akihiro Yoshida, Daisuke Manita, Yuji Hirowatari, Michitaka Naito: Effects of pre- vs. postprandial aerobic exercise on postprandial lipidemia induced by the ingestion of fructose with fat in healthy young women. The 48th Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society, 20160715, Tokyo (The 48th Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society Program & Proceedings, p239, 2016)

内藤通孝: 食後脂質代謝に対する果糖摂取の影響 (シンポジウム指定演者) シンポジウム6「食後脂質異常」第48回日本動脈硬化学会学術集会 20160714 東京 (第48回日本動脈硬化学会総会・学術集会プログラム・抄録集 p127, 2016)

内藤通孝: 食後糖・脂質代謝に対する希少糖 D-プシコースの効果について(招待講

演) 第5回希少糖研究会 20160304 伊丹

〔図書〕(計1件)
内藤通孝: 第5章 健康の基礎 E 生活習慣と健康 佐藤祐造、柴田英治編: テキスト健康科学 改訂第2版 南江堂 p122-136, 2017 ISBN978-4-524-25885-7

〔その他〕
ホームページ等
椋山女学園大学 生活科学部管理栄養学科教員紹介
http://nutr.food.sugiyama-u.ac.jp/staffs/72_staff.html

椋山女学園大学生活科学部管理栄養学科栄養保健学研究室ブログ
<http://nutr.food.sugiyama-u.ac.jp/blog/003/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内藤 通孝 (NAITO, Michitaka)
椋山女学園大学・生活科学部・教授
研究者番号: 10198012

(2) 研究分担者

徳田 雅明 (TOKUDA, Masaaki)
香川大学・医学部・教授
研究者番号: 10163974

(3) 連携研究者

加賀谷 みえ子 (KAGAYA, Mieko)
椋山女学園大学・生活科学部・准教授
研究者番号: 10131145

(4) 研究協力者

九澤 香織 (KUZAWA, Kaori)
椋山女学園大学・生活科学部・助手