

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：82108

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2015

課題番号：24650510

研究課題名(和文) ナノフードテクノロジーによる希少糖の利用効率の改善

研究課題名(英文) Improvement of the digestibility of rare-sugars by nano-food-technology

研究代表者

白井 暢子 (Shirai, Yoko)

国立研究開発法人物質・材料研究機構・生体機能材料ユニット・主幹エンジニア

研究者番号：10399404

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：希少糖は体脂肪の減少や血糖値、血中インスリンがコントロールされることが知られているが、腸管からの吸収率が悪く体内動態がグルコースのような糖類と異なるため利用は進んでいない。本研究ではDDS技術を応用して希少糖の血中閾値を制御し、さらに機能性食品へ応用するため、安全、低コストで使いやすい担体を選んで希少糖との複合体を合成し、糖の担持量や生体環境における糖の放出効率を検討した。ラットに希少糖-担体の複合体を含む試料を長期投与し、食品安全性に関する基礎的な評価を行ったところ、コントロール群と比較して体重、飼料効率、血清生化学値には差がなく安全性が認められた。

研究成果の概要(英文)：Rare-sugars have various physiological activities such as the decrease of body fat accumulation, the decline in serum glucose level, and the elevation of serum insulin level. Because of the low digestion ratio and the disposition different from glucose, the availability of rare sugars is limited. In this study, we attempted to improve the blood threshold of rare sugars by means of drug-delivery techniques. In order to apply for functional food we chose several safe, easily available, and inexpensive carriers and prepared the complexes of them with rare sugars. We assessed the effects of chronic feeding of the rare-sugars-carrier-complexes for rats to obtain the basic data on the safety of the complexes as nutritional substrates. No difference was found between the control group and the complex-fed groups in body weight gain, food efficiency, and most serum chemical levels. These results suggest that the rare-sugars-carrier-complexes have no dietary toxicity for rats.

研究分野：栄養生化学

キーワード：希少糖 DDS 機能性食品

## 1. 研究開始当初の背景

希少糖は、自然界に微量しか存在しない単糖で、ほとんどのものは市販されておらず、また市販されていても大変高価であったため、研究に必要な量の供給が困難であった。近年、希少糖を自然界に多量に存在する単糖から安価で大量に合成する方法が確立され機能の解明が進んだ。これら単糖類がショ糖の70%の甘味を持ち、ノンカロリーである上に、小腸の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害、血糖上昇反応抑制、細胞からのインスリン分泌促進脂肪酸合成酵素阻害など、様々な生理作用を持ち、糖尿病等の治療食に利用できる可能性があることや抗酸化作用や癌細胞の増殖抑制作用を持つことを明らかにした。しかしD-グルコースなどの一般的な単糖類と比較すると血中の存在閾値が低いこと等、単体では食品として利用し難い性質を持つことが指摘されてきた。

## 2. 研究の目的

本研究では、希少糖の持つ問題点を解消するため、香川大で開発された希少糖合成技術と(独)物質・材料研究機構の包接化合物や高分子ミセル等を用いたナノキャリア作成技術を併用して細胞内への送達効率を高めた新規の希少糖-DDS キャリアの複合体を作成することで、希少糖の腸管での消化吸収率を改善させ、あるいは体内での徐放作用により許容1日摂取量(ADI)を増やすなど、希少糖本来の生理作用を失うことなく効率よく発揮させることを試みた。

## 3. 研究の方法

### (1)包接型担体の選択および調製

主に物理的相互作用と内包化、さらに目的に応じて数種類のナノテクノロジーの手法を組み合わせる方法により従来法よりも徐放性・標的指向性に優れ、希少糖の特性を活用したナノキャリアを作成した。複合体の溶解性は複合体を構成する各化合物の溶解性パラメータに大きく起因するため、吸光度測定により溶解度パラメータを評価した。

### (2)希少糖のナノ・マイクロカプセル化および希少糖 - キャリア複合体の機能性評価

希少糖の徐放化とキャリアの保護・送達を目的としてカプセル化を行い、希少糖の力

プセル内担持率を、残留溶液の希少糖濃度測定や、アルカリ処理によってカプセルから放出された希少糖量から算定した。上記で得られた低分子担体と希少糖との複合体を食品として用いる場合、その構造が生理条件下において安定に存在する必要があるため、擬似的な生理条件としてリン酸緩衝液や生理食塩水中における複合体の安定性を塩濃度及びpH変化について評価する。また、結合タンパク質共存下における影響も同様に評価した。

### (3)希少糖 - キャリア複合体安全性評価

ラットの食餌中に0.3%~5.0%程度の希少糖 - ナノキャリア複合体を添加して長期投与を行い、食餌摂取量、体重増加量、体脂肪率、血清生化学などを初め希少糖単独による先行研究との比較検討し、毒性の有無について確認した。

## 4. 研究成果

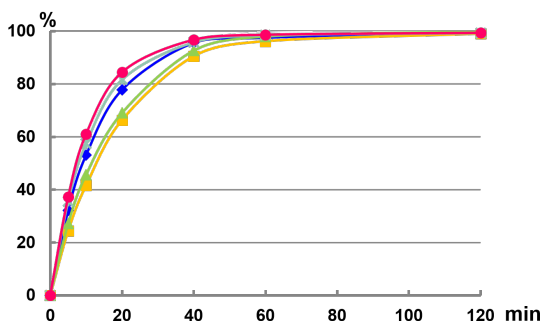
### (1)包接型担体の選択および調製

経口摂取が可能でありかつ安定な高分子ミセル構造を持つ高分子多糖であるアルギン酸に脱水縮合反応によって担持させたDDSを作製した。得られたDDS中の担体と希少糖との相互作用をUV吸収、元素分析により合成効率の確認および基礎的な物性解析を行い、HPLCを用いてDDS中に含まれている希少糖の放出挙動を経時的に測定したところ、D-ブシコースやD-フルクトースなどのケトースと比較してD-アロース、D-グルコースなどのアルドースの担持効率が良いことが確認され、腸管での吸収や除放効果を期待できることが示唆された。

### (2)希少糖のナノ・マイクロカプセル化および希少糖 - キャリア複合体の機能性評価

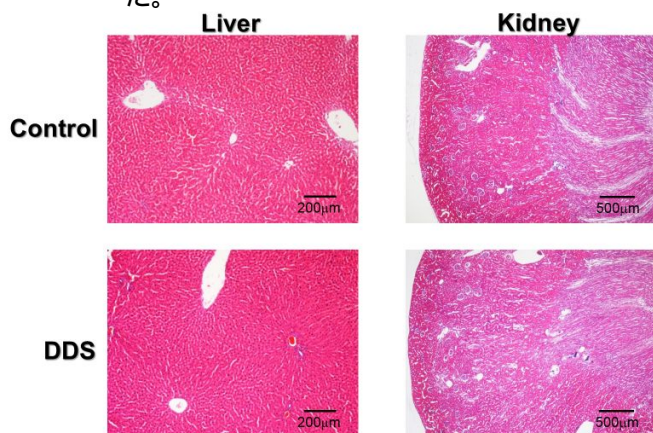
希少糖を脱水縮合反応によってアルギン酸に担持させ得られたDDS中の担体と希少糖との相互作用をUV吸収、元素分析により合成効率の確認および基礎的な物性解析を行い、HPLCを用いてDDS中に含まれる希少糖の放出挙動を経時的に測定した。脱水縮合反応後に合成溶液中に残存する希少糖の利用効率を向上させることを目的として5~10回程度反応溶液を再利用して希少糖を担持させた場合でも、初回と同程度の放

出挙動を示すことが確認された。



### (3) 安全性評価

最も嗜好性が高い条件で D-ブシコース含む希少糖 - DDS 複合体を作成し、ラットに長期投与したところ、食餌摂取量、体重増加量、体脂肪率、血清生化学のいずれの指標においても対象群との違いは認められなかった。組織生化学評価においてもいずれの臓器にも異常は認められず、ブシコース - DDS の安全性が示された。D-ブシコース単独で長期投与を行った先行研究において報告されていた肝重量や腎重量の増加がブシコース - DDS の長期投与においては認められなかった。



### 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 1 件)

1. Ishii R, Matsuo T and Shirai Y, The 90-day oral toxicity study of D-psicose in male wistar rats. J Clin Biochem Nutri 50(2) 2012 158-161 査読有

〔学会発表〕(計 2 件)

1. Shirai Y and Kamimura W, Safety evaluation of Long-term Feeding of D-psicose-carrier-complex for Rats Experimental Biology, Mar 28, 2014, Boston, USA
2. Shirai Y, Kamimura W, *et al*, Formulation of the rare sugar delivery system for functional food, Experimental Biology, Apr 20, 2013, Boston, USA

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

白井 暢子 (SHIRAI, Yoko)  
国立研究開発法人・物質・材料研究機構・  
生体機能材料ユニット・主幹エンジニア  
研究者番号：10399404

#### (2) 研究分担者

上村 渉 (KAMIMURA, Wataru)  
東京大学・医学部付属病院・研究員

研究者番号： 80399394

(3)連携研究者

松尾達博 (MATSUO, Tatsuhiro)

香川大学・農学部・教授

研究者番号：202700019