

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

笠木 健

Takeshi KASAGI

Problem in Inhibitory Substances on the Intestinal Glucose Absorption and the Increment of Blood Glucose

動物が直接エネルギー源として使用している物質はブドウ糖で、血液中に溶存して体中の細胞に配給される。血中ブドウ糖濃度すなわち血糖値は正常状態では一定の範囲の値を保つように種々のホルモンや神経系の調節制御を受けている。例えばインシュリンのようなホルモンは血糖値が上昇し過ぎないように、当面は不要なブドウ糖をグリコーゲンに変換すること等により血糖値を低下させている。逆にブドウ糖が急に必要なときにはグリコーゲンを分解したり、アミノ酸の異化を促進したりして血糖値を上昇させるホルモンも存在する。しかしこの範囲を超えたブドウ糖が吸収された場合は、ブドウ糖は脂肪に変換されて貯えられる。そのため砂糖やデンプンが過剰に摂取されると肥満を生じることになる。そこで、たとえ砂糖やデンプンを過剰摂取しても血中に吸収されるブドウ糖をグリコーゲンとしてのみ貯蔵される程度に少なくすれば肥満は起こらないことになる。このような工夫は当然糖尿病治療にも生かされることになり、各方面で研究されている。本稿では文献的考察を簡単に加えながら、現在行なっている血糖値上昇抑制物質に関する研究の一端を紹介する。

文献的考察

砂糖（ショ糖）、デンプン等の糖類を摂取したときに伴う血糖値の上昇抑制をする物質を列挙し、若干の説明を加えておく（表1）。もちろんこれらすべてが現在実際に使用されているものとは限らず、使用が禁止されているものや、これから有望なものも含まれていることをあらかじめ断っておかねばならない。ブドウ糖

の腸管吸収抑制効果を有する物質として、古くからよく知られているものにフロリジンがある。これはリンゴ、サクラ、ナン等バラ科の植物の樹皮、根皮から得られる配糖体ですでに19世紀の半ばに発見されており^{1,2)}、Crane^{3,4)}らの研究でブドウ糖の吸収を特異的に阻害することが明らかにされている。その作用が強力であることから以前には糖尿病の治療薬に使用されたこともあるが、フロリジン自身が腸管からかなり吸収されて血中フロリジン濃度が上昇し、腎尿管でのブドウ糖再吸収を阻害して、新たに腎性糖尿病を引き起こしたり、さらには全身の代謝阻害をも生じることが判明して、現在では使用されていない。しかしフロリジンが持つブドウ糖吸収阻害効果は腸管上皮細胞刷子縁膜の糖輸送担体と特異的競合阻害をするので、ブドウ糖吸収に関する機構を解明するための研究手段に現在もよく使用されている。

ビグアナイド系の物質は腸管上皮細胞におけるTCA回路にかかわる酵素を阻害してエネルギー供給を断つことにより、Na⁺依存性のブドウ糖吸収を抑制すると説明されている。フェンフォルミン、プフォルミン、メトフォルミン等の薬品名で糖尿病治療薬として一時期よく使用されたが、この物質も血流に入って全身に回ったときの副作用が懸念されて、現在では使用されていない。

摂取したショ糖、デンプンが消化吸収されないようにする今一つの方法は、これら糖類の加水分解酵素の活性を阻害して吸収可能な単糖類にしないようにすることである。過去においてはトリスや、セトリモニウムといった加水分解酵素阻害剤が考えられたが、副作用や経口

表1. 小腸での糖吸収阻害剤ならびに血糖値上昇抑制剤

物質名	阻害機序	文献	備考
フロリジンおよびその類似物質	糖輸送担体で競合阻害	8) 9)	バラ科植物（リンゴ，サクラ，ナシ等）の樹皮，根皮
ビグアナイド系	TCA 回路の酵素阻害により能動輸送用 ATP 生産抑制	10) 11)	{ フェネチルビグアナイド (フェンホルミン) ブチルビグアナイド ジメチルビグアナイド
アカルボース	スクラーゼ， α -グルコシダーゼ等糖水解酵素阻害	12) 13)	含窒少糖類 (BAY g 5421) 放線菌類により合成
トリス	スクラーゼ阻害	14)	トリスヒドロキシメチルアミノメタン
セトリモニウムエステル	各種水解酵素阻害	15)	ステアリン酸エステル ブロマイドエステル
ハーマリンおよびその類似物質	糖輸送担体の Na^+ site で Na^+ と競合阻害	16) 17)	アルカロイド (<i>Peganum harmala</i>) その他ハルマン，ハルミン等
アマランス	界面活性効果による二糖類糖水解酵素の脱落	18)	食用赤色 2 号
抗生物質	各種糖水解酵素阻害	19) 20) 21) 22) 23)	ノジリマイシン S-AI アミラーゼ阻害剤 イソフラボノイド ピリジンドロール等 (<i>Streptomyces</i> sp.)

投与時の味の悪さを考慮すると実用化までには行かない。近年酵素阻害効果をもつもので注目されているものにアカルボースがある。このものは放線菌類が合成する含窒少糖類でその分子量に従ってショ糖水解酵素（スクラーゼ）を阻害したり，デンプン水解酵素（ α -アミラーゼ）を阻害したりする。その効果は強力であるといわれており，現在臨床的な面の応用に関して検討されている。同じように，微生物からなる酵素阻害剤という意味では，ノジリマイシン，S-AI，イソフラボノイド系物質，ピリジンドロール等の抗生物質も

考えられるが，*in vivo* の動物での実験例が少なくその効力に関しては未知な点が多い。その他糖輸送担体の Na^+ site で Na^+ と競合してその結果糖吸収を阻害するハーマリンおよびその類似物質や，糖水解酵素を界面活性剤で脱落させる方法までであるが，一長一短でこれといった方法がないと言った方がよいと思われる。

一方，豚ランゲルハンス島の β 細胞に作用してインシュリンの分泌を促進させ血糖値を下降させる物質に，スルフォニルウレア系やスルフォンアミド系の薬

物^{5,6)}がある。しかしこれらはブドウ糖の吸収そのものを抑制するものではなく、過剰の糖が摂取されればそれだけ血中に吸収されることに変わりはない。

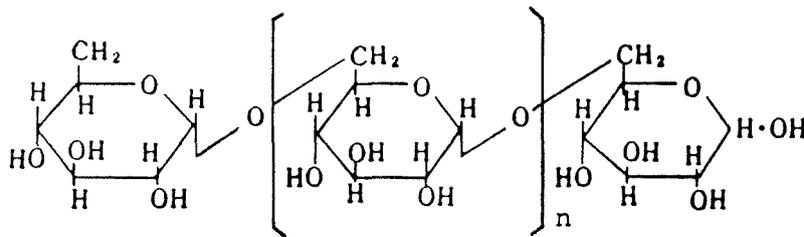
血糖値上昇抑制効果をもつ多糖類

ショ糖を摂取した後におこる血糖値上昇を抑制し得る物質について種々の検討をした結果、ブドウ糖で構成される少糖類、多糖類の分子の中に α -1, 6結合が反復して存在するものであれば、血糖値上昇を抑制するという共通の法則を見出した。例えばイソマルトリオース(分子量504)はブドウ糖分子が3個すべて α -1, 6結合をした少糖類であり、これを摂取ショ糖量の1/2000量添加してみると摂取後の血糖値は、無添加のショ糖摂取後にくらべて上昇が抑制され、添加量が1/400くらいまではその抑制効果が増大し、このとき血糖値上昇分の80%は阻害される。しかしある濃度以上の添加をしても抑制効果を増大させることは出来ず、却ってこの効果はなくなる。同じような効果は図1に示したような、デキストラン(分子量1万)、プルラン(分子量1.7万)でも見られ、添加物質の分子量で比較するとほとんど同等の力価を示していることが判った。ちなみに、デキストランは構成している

すべてのブドウ糖分子が α -1, 6結合になっており、プルランはブドウ糖分子が α -1, 4結合2コと α -1, 6結合1コが順次くり返して重合した多糖類である。

プルランを使用した場合のラット44頭を用いた実験結果を図2に示した。空腹時の血糖値が 67.6 ± 4.7 mg/100 mlであったものが、体重kg当り1.9gのショ糖を経口投与すると、30分後の血糖値は 118.4 ± 3.5 mg/100 mlに上昇した。ところが上記ショ糖にその1/100量のプルランを添加すると、投与後30分後の血糖値は79.2 mg/100 mlに抑制されたことを図は示している。プルランの添加量1/100程度が最も抑制効果が大きく、これより多くても少なくとも抑制効果は小さい。分子量約1万のデキストランの場合の最有効添加量は1/1000である。ところで α -1, 6結合多糖類が示すこれらの血糖値上昇抑制効果は、ショ糖やデンプンを摂取した時のみ見られるものであって、ブドウ糖摂取の時には効果は見られなかった。そのために、これら多糖類が有する血糖値上昇抑制効果は腸管上皮細胞に存在する二糖類水解酵素(例えばスクラーゼ、マルターゼ等)の活性に対する阻害効果として作用しているものと考えられるが今のところまだ確証を得ていない。しかし、インスリンの分泌を促進させるこ

Dextran



Pullulan

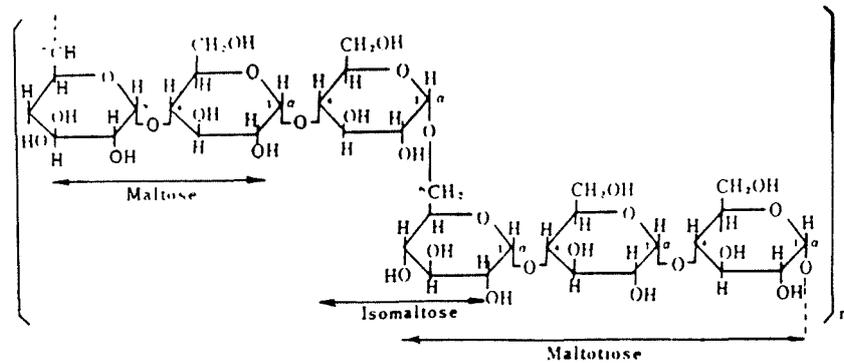


図1 デキストラン・プルランの分子構造

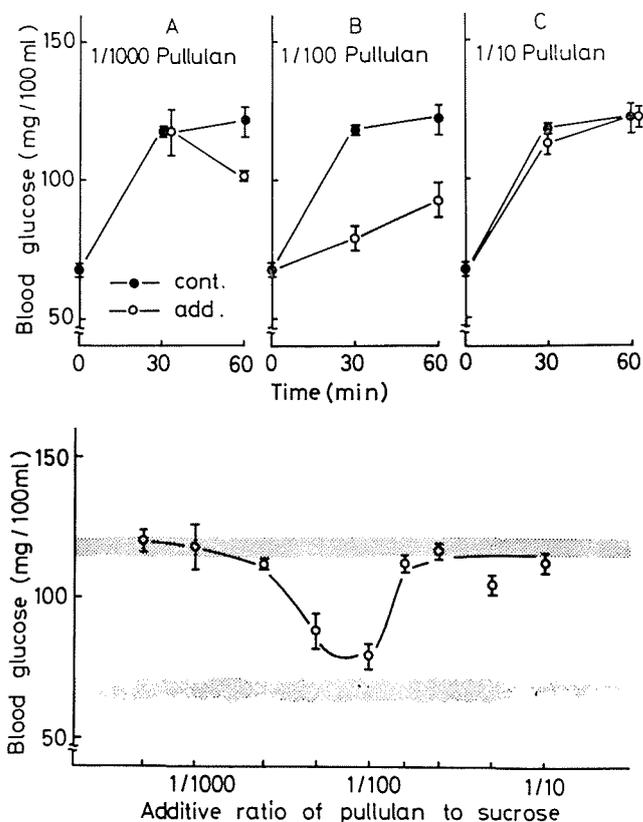


図2 ラットにショ糖を経口投与したときの血糖値変化

上図のA, B, Cはショ糖投与 (1.9g/kg 体重) に対して、その 1/1000, 1/100, 1/10量のプルランを添加したときの血糖値変化を経時的に示したものである。

下図は上図の30分値を使ってプルランの添加濃度依存性を示したものである。影をつけた部分は、ショ糖単独投与30分後の血糖値 ($118.4 \pm 3.5 \text{ mg/100ml}$) と空腹時血糖値 ($67.6 \pm 4.7 \text{ mg/100ml}$) を示す。

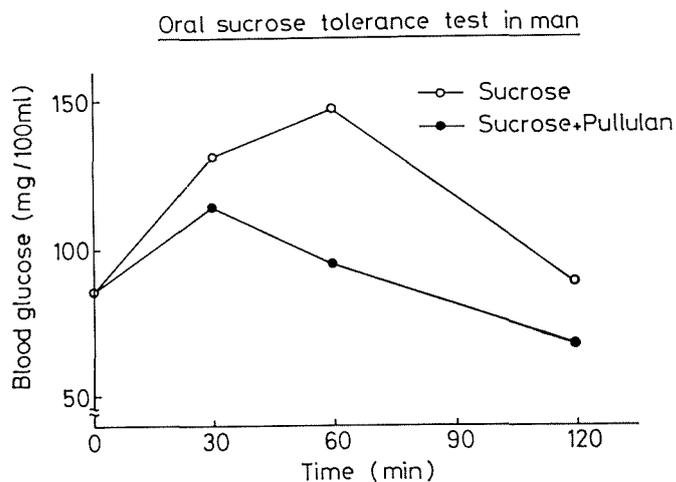


図3 健康人にショ糖を経口投与したときの血糖値変化

砂糖を単独投与 (100g/500ml) したときの血糖値とその1/40量のプルランを添加したときの血糖値の変化を経時的に比較したものである。

とによるものでないことは、ブドウ糖摂取時には抑制効果がないことで説明される。また抑制効果の濃度依存性において、濃度が大きすぎても、小さすぎても効果がないという現象の理由は未だ不明である。

実用化に向けての抑制物質の選定

多糖類が持つ血糖値上昇抑制効果は α -1, 6結合によるものであることを述べて来たが、実際に服用して使うとなると副作用の点を十分に考慮しなければならない。副作用の発現は添加物が腸管から直接吸収されて血中に入るために生じるものであって、例えば、先述のフロリジン(分子量436)やフェンフォルミン(分子量205)が敬遠されるのも分子量が小さいため血中に移行して種々の副作用を呈するからである。アカルボースは強力なスクラーゼ、 α -グルコシダーゼ、 α -アミラーゼ阻害剤であり、糖尿病、肥満、高脂血症の治療剤として注目されているが、その分子量が小さい。またイソマルトトリオースは添加量が少なくても抑制効果は強いが、分子量が小さくて血中に入る恐れがあるし、あるいは腸内の酵素で分解されてしまい、持続的な抑制効果は期待できないかも知れない。このようなことから、添加物質の必須条件は、十分大きな分子で、消化酵素によって分解を受けないことが挙げられる。しかし、デキストランは抑制効果が十分にあり、分子量が大で難消化性という有利な特徴を持っているが、万一血中に移行したときには血小板機能を低下させて血液凝固時間を延長させる危険性がある。このようなことから、プルランを最も安全で抑制効果が十分ある添加物質であると判定した。プルランは1978年に工業化された新しい天然の多糖類で、既に食品加工業の分野では、食品のコーティング、成型、接着等に应用されており、腸管内消化酵素で消化されない低カロリー食物として広く利用されている。このものは α -1, 6結合を1/3しか持っていないため、デキストランと比較すると血糖値上昇抑制効果はその分だけ弱くなるが、上述のように効果は十分にあることを実験結果が示している。毒性の面でも、急性、悪急性および慢性毒性試験の結果、全く毒性を示さず、試験動物の内臓所見からも異常は認められないと報告されているので⁷⁾、全く安全な物質であると考えて差し支えない。

実用化に向けての問題点

ラットにおける実験結果を踏まえてプルランを選定

し、人間が実際に服用した一例を図3に示す。空腹時血糖値が86.1mg/100mlの者にショ糖100gを500mlの水に溶解して服用させたところ30分後の血糖値は131.5mg/100mlに上昇した。このショ糖溶液に2.5gのプルランを添加すると、30分後の血糖値は114.4mg/100mlに抑制された。60分後の血糖値はさらに抑制されていて、プルランは人間においても血糖値上昇抑制効果があることが判明した。抑制効果の大きな者では、ほとんど空腹時の血糖状態のままに抑えられていたが、逆に顕著な効果のなかった者もあった。後者の場合も最適なプルラン添加量が存在すると思われるので、各人について現在これを検索中である。

最後に、今後実用化するに当たって検討すべきことをあげて見る。まず分子量の最適値を探すことで、これは添加するときの溶解度、粘性と関連が深く、舌ざわりにも影響する因子である。次にpHの変化や、イオン濃度、熱処理等に対して、抑制物質としての活性をどれだけ保持し得るかを検討しなければならない。コーヒー、紅茶等の砂糖パックにプルランを添加して利用する程度なら問題はないと思われるが、調理、食品加工の行程においての様々な処理に抑制効果が十分に保てるかどうかは問題になるところである。

稿を終えるにあたり、被験者となって添加物を服用して下さり、血液を提供して下さいました鳥取大学医学部、鳥取大学医療技術短期大学の教官ならびに学生諸兄姉に深くお礼を申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Petersen, C., *Ann.*, **15**, 75, 1835.
- 2) Stafs, J. S., *Ann.*, **30**, 192, 1938.
- 3) Crane, R. K., *Physiol. Rev.*, **40**, 605, 1960.
- 4) Alvarado, F. & Crane, R. K., *Biochim. Biophys. Acta*, **93**, 116, 1964.
- 5) Marshall, A. et al., *Metab. Clin. Exp.*, **19**, 1046, 1970.
- 6) Balodimos, M. C. & Marble, A., *Curr. Ther. Res.*, **13**, 6, 1971.
- 7) 奥恒行ほか, *栄養と食糧*, **32**, 235, 1979.
- 8) Alvarado, F. & Crane, R. K., *Biochim. Biophys. Acta*, **56**, 170, 1962.
- 9) Alvarado, F., *FEBS Symposium*, **20**, 131, 1970.
- 10) Czyzyk, A. et al., *Diabetes* **17**, 492, 1968.
- 11) Caspary, W. F. & Creutzfeldt, W.,

- Diabetologia, **7**, 379, 1971.
- 12) Schmidt, D. D. et al., Naturwissenschaften, **64**, 535, 1977.
- 13) Puls, W. & Krause, H. P., Adv. Exp. Med. Biol., **119**, 341, 1979.
- 14) Puls, W. & Keup, U., Metabolism, **24**, 93, 1975.
- 15) Nissim, J. A., Nature, **187**, 308, 1960.
- 16) Mahmood, A. & Alvarado, F., Biochim. Biophys. Acta, **483**, 367, 1977.
- 17) Alvarado, F. et al., Pflügers Arch. **382**, 35, 1979.
- 18) Kimura, T. et al., J. Nutr. Sci. Vitaminol., **27**, 389, 1981.
- 19) Niwa, T. et al., Agr. Biol. Chem., **34**, 966, 1970.
- 20) Murao, S. & Ohyama, K., Agr. Biol. Chem., **39**, 2271, 1975.
- 21) Koba, Y. et al., Agr. Biol. Chem., **40**, 1167, 1976.
- 22) Aoyagi, T. et al., J. Antibiotics, **28**, 1006, 1975.
- 23) Kumagai, M. et al., J. Antibiotics, **29**, 696, 1976.

(受付 1982. 12. 20)