

平成31年 2月

酒井知恵子 学位論文審査要旨

主 査 今 村 武 史
副主査 片 岡 英 幸
同 花 木 啓 一

主論文

A randomized placebo-controlled trial of an oral preparation of high molecular weight fucoidan in patients with type 2 diabetes with evaluation of taste sensitivity

(味覚感受性を評価した2型糖尿病患者への高分子フコイダン経口剤の無作為化プラセボ対照試験)

(著者：酒井知恵子、阿部直、河月稔、下廣寿、大太好恵、先灘浩功、竹内龍男、大倉毅、笠木健、花木啓一)

平成31年 Yonago Acta Medica 掲載予定

参考論文

1. Association between serum soluble low-density lipoprotein receptor levels and metabolic factors in healthy Japanese individuals

(健常日本人における血清可溶性低密度リポタンパク質受容体レベルとメタボリック因子との関連)

(著者：下廣寿、谷口晋一、孝田雅彦、酒井知恵子、山田貞子)

平成27年 Journal of Clinical Laboratory Analysis 29巻 52頁～56頁

学 位 論 文 要 旨

A randomized placebo-controlled trial of an oral preparation of high molecular weight fucoidan in patients with type 2 diabetes with evaluation of taste sensitivity
(味覚感受性を評価した2型糖尿病患者への高分子フコイダン経口剤の無作為化プラセボ対照試験)

糖尿病の食事療法では、糖質、脂質摂取量の適正化に加えて、食物繊維の摂取が重要である。健康的な食事とされる日本料理で多用される海藻：もずくには、可溶性食物繊維フコイダンが含まれていて、近年、注目されている。

動物実験では、低分子フコイダンがインスリン分泌促進、膵保護、糖尿病腎症の進行抑制など糖代謝へ作用することが知られている。その一方で、高分子フコイダンにはヒトで腸蠕動を増加させるとの報告があるが、糖尿病のコントロール状況や糖代謝への影響については明らかにされていない。

そこで本研究では、高分子フコイダンが2型糖尿病患者の臨床指標や腸内環境に与える影響を明らかにすることを目的として、薬物療法を受けていない糖尿病患者を対象に、高分子フコイダン経口剤長期間投与の無作為化プラセボ対照試験を計画し、糖尿病の臨床指標と腸内環境と関連の深い味覚感受性を評価し解析した。

方 法

糖尿病外来に通院し食事療法だけを受けている2型糖尿病患者30例(男22例、女8例、年齢 59.10 ± 13.24 歳、BMI 25.18 ± 3.88 、HbA1c $7.04 \pm 1.24\%$)を無作為に2群に分け、一方には、12週間のフコイダン内服、12週間のプラセボ内服の順で介入し、他方には、プラセボ、フコイダンの順に介入した。両群とも、フコイダン介入とプラセボ介入の間に4週間の休薬期間を置いた。対象者には、フコイダン1,620 mg、または色調・粘度を調整したプラセボを含む60 mLの試験飲料を、介入期間中に毎日内服するよう指示した。

各介入の前後で、摂食量、便回数・性状、身体指標(BMI、腹囲、血圧等)、生化学指標(血糖、HbA1c、インスリン、HOMA-IR、脂質値、肝機能、レプチン、アディポネクチン、GLP-1基礎値、亜鉛等)、味覚感受性を評価した。味覚感受性は濾紙ディスク法により基本5味質(甘味、塩味、酸味、苦み、うま味)の認知閾値を、摂食量は自記式食事歴法質問票(BDHQ)により1日摂取量を評価した。

結 果

フコイダンとプラセボの各介入前の海藻類の摂取量には有意差を認めず、期間中に摂食量の有意な変化は認めなかった。便回数はフコイダン摂取後に有意に増加した(介入第1週 7.78 ± 4.64 回、週5週 9.15 ± 5.03 回、 $p < 0.001$)。

全対象の検討では、フコイダンまたはプラセボ摂取後に、BMI、血圧、空腹時血糖、HbA1c、血清脂質、肝機能、亜鉛等の臨床指標に有意な変化を認めなかったが、フコイダン摂取後に、GLP-1基礎値およびHDL-Cの低下、プラセボ摂取後にレプチン値の上昇を示した。

フコイダン摂取による便回数の増加が平均以上であった11例(男7例、女4例)の検討では、フコイダン摂取後にレプチン値の上昇とGLP-1基礎値の低下を示した(レプチン:前 0.36 ± 0.30 nmol/L、後 0.51 ± 0.43 nmol/L、GLP-1:前 5.70 ± 1.76 pmol/L、後 4.76 ± 2.22 pmol/L)。味覚閾値は、フコイダン摂取後のみで4味質において有意な低下が認められた(甘味:前 3.30 ± 1.34 、後 2.10 ± 0.88 、塩味:前 2.60 ± 0.97 、後 1.70 ± 0.67 、苦味:前 3.20 ± 1.23 、後 2.10 ± 0.88 、うま味:前 5.20 ± 0.92 、後 4.20 ± 1.40)。

インスリン抵抗性指標HOMA-IRが2.5未満の14例(男10例、女4例)の検討では、フコイダン摂取後のみで、HbA1cおよびGLP-1基礎値が有意に低下した(HbA1c:前 $6.73 \pm 1.00\%$ 、後 $6.59 \pm 1.00\%$ 、GLP-1基礎値:前 6.42 ± 3.52 pmol/L、後 4.93 ± 1.88 pmol/L)。

考 察

フコイダン内服後に便回数が増加したが、そのために内服中断する例はなかった。食物繊維の長期摂取であることから懸念された血清亜鉛値の低下も認めなかったことから、便回数増加の事前説明とHDL-CやGLP-1基礎値の経過観察を行うことで長期間の投与が可能と考えられた。

フコイダンによって便回数の増加した群で、低下していた味覚感受性の改善やGLP-1基礎値の変化がみられたことは、フコイダンによる腸内環境の変化や改善を示唆するものである。さらに、インスリン抵抗性の少ない群で、フコイダンによってHbA1cやGLP-1基礎値の低下を認めたことは、この腸内環境の変化が糖尿病コントロールにも影響を与えている可能性を示唆するものである。

結 論

高分子フコイダンの持続摂取は、便回数増加や味覚の鋭敏化など腸内環境や消化器系に作用し、インスリン感受性が正常である場合には、糖代謝の改善につながる可能性が示唆された。