



NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

2018
Feb.
特別号

希少糖アルロースはGLP-1分泌と求心性迷走神経を介した脳作用により食リズム異常を伴った過食・肥満・糖尿病を改善する

生理学講座統合生理学部門の岩崎有作講師・矢田俊彦教授らは、希少糖アルロースがGLP-1分泌と求心性迷走神経を介した脳作用により食リズム異常を伴った過食・肥満・糖尿病を改善することを発見し、その研究成果がNature Communications (9:113, 2018)誌に掲載されました。そこで、岩崎講師、矢田教授に研究の経緯、成果、意義を伺いました。

Q1. 希少糖のアルロースとは？

希少糖とは、天然に微量にしか存在しない単糖の総称で、その種類は約50種存在します。その一種アルロース（別名：プシコース）は、グルコースと同程度の甘味を有しますが、小腸で吸収されたアルロースは代謝されず、摂取24時間後にはほぼ尿中に排泄されます。従って、アルロースは新しいゼロカロリー甘味料として近年注目されています。そして、アルロースは、アメリカFood and Drug Administration (FDA)の Generally Recognized as Safe (GRAS)認証に認定され、食品添加物としての安全性が保証されています。アルロースの機能として、肥満・糖尿病の改善効果が報告されていますが、その作用メカニズムは概ね不明でした。

Q2. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)とは？

腸ホルモンのGlucagon-like peptide-1 (GLP-1)は、食後に腸から分泌されてインスリン分泌を促進するインクレチンホルモンとしてよく知られています。近年、GLP-1の受容体作動薬は、糖尿病治療薬として広く使用され、優れた治療成績を挙げていますが、一方で皮下注射が必要で、悪心、吐き気、心拍数の増加といった副作用も報告されています。そこで、副作用が少なく経口投与できる薬剤の開発が待たれていました。

Q3. 今回の研究成果を教えてください。

我々は、希少糖アルロースをマウスへ経口投与すると、腸ホルモンGLP-1が選択的に分泌促進されることを発見しました。そして、この腸GLP-1が、腸や肝臓に分布する求心性迷走神経（内臓感覚神経）を活性化し、神経情報として脳に情報を伝達し、摂食量を抑制し、さらに耐糖能を向上させることを明らかにしました（図）。アルロースの腸GLP-1分泌・求心性迷走神経活性化を介した耐糖能向上作用の作用機序として、インスリンの分泌亢進に加え、インスリン感受性の亢進と肝糖産生の抑制が大きく関与していることを発見しました。腸GLP-1の脳作用には、①GLP-1が脳神経への直接作用する経路と、②求心性迷走神経を介して脳に作用する経路と考えられています。今回我々は、ウイルスベクターを用いて求心性迷走神経特異的にGLP-1受容体をノックダウンさせたラットの作成に成功し、このラットではアルロースの摂食抑制作用が完全に消失したことより、腸GLP-1の摂食抑制作用（脳作用）には求心性迷走神経の活性化が必須であることを証明しました。

夜行性のマウスは、主として暗期に食事を摂取します。しかし、高脂肪食で誘導した肥満マウスは、明期（ヒトでは夜間）に健常マウスの2倍量摂取し（無駄食い）、これが肥満の原因となります（図）。この肥満マウスに、明期の開始時にアルロースを毎日投与すると、この無駄食い（摂食リズム異常）を是正し、さらに体重増加、内臓肥満、高血糖を改善しました（図）。一方、暗期開始時にアルロースを投与した場合には、これらの改善はみられませんでした。従って、アルロースには、投与時間依存的（時間治療学）な食リズム異常・肥満・高血糖改善作用を有することが明らかとなりました。

Q4. 今後期待されることは？

肥満、それを伴う糖尿病の主要な成因に過食、そして食事リズム異常が挙げられます。減量を目的とした現行の食事制限は、継続が容易でなく、リバウンドを起こしやすいという問題があります。アルロースは、ゼロカロリーの甘味料であり、天然に存在し安全性が確保されていることから、有効かつ継続する食事療法を提供でき、機能性食品への応用が期待されます。さらに、現在臨床で使用されている糖尿病治療薬のGLP-1受容体作動薬は注射が必要ですが、アルロースは経口摂取によりGLP-1分泌を起こし糖尿病・無駄食い・肥満を改善する優位性を持つことから、優れた治療法の開発に繋がるのが期待されます。

食リズム異常（無駄食い）の是正 肥満、糖尿病の改善

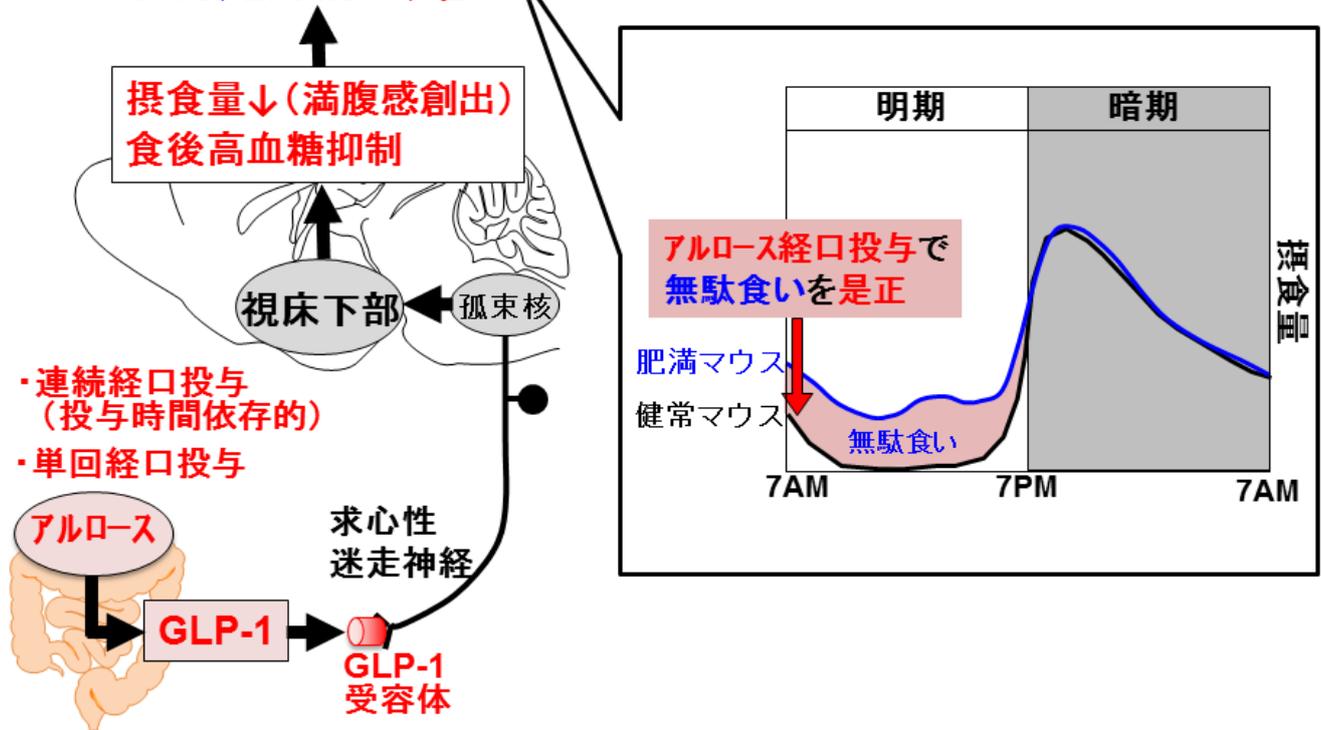


図 本発見の概略図

【発行】 自治医科大学大学院医学研究科広報委員会
自治医科大学地域医療オープン・ラボ