

希少糖アルロースによる過食・肥満・糖尿病の改善： GLP-1と求心性迷走神経の役割

矢田 俊彦^{1,2}, 岩崎 有作³

希少糖 D-アルロース (allulose) は、フルクトースの異性体であり、ゼロカロリー甘味糖である。アルロースは、GLP-1 分泌-求心性迷走神経シグナリングを駆動して中枢神経に作用し、摂食抑制と耐糖能向上を引き起こす。高脂肪食肥満マウスにアルロースを連日明期 7:30 に投与すると、GLP-1 を介して、明期特異的な過食 (摂食リズム障害) を改善し、肥満・耐糖能不全を改善する。アルロースは 1 日の特定の時間に投与したときに限って効果が現れる、いわゆる時間治療効果を示す。砂糖や果糖 (フルクトース) の過剰摂取は肥満や糖尿病を誘導するが、これをアルロースで代替することにより、肥満・糖尿病への安定な食事療法の提供が期待される。

1. 抗肥満薬開発の歴史と食品

肥満は糖尿病、脂質異常症、高血圧を誘導し (メタボリックシンドローム)、これらは動脈硬化の主要な危険因子となる。さらに、肥満が脂肪肝、骨粗鬆症、大腸がん・乳がん、認知症などを含む広範な健康障害につながる (肥満症) ことが、近年の研究から明らかとなっている。肥満

は世界中で増加しており、obesity pandemic と称され、大きな健康問題、社会問題となっている¹⁾。

抗肥満の創薬は、半世紀に近い歴史を持つが、いまだに安全で有効な治療薬は得られていない。上市され臨床で用いられた有効な薬、期待された開発途上のものの多くが副作用のために消え去った、無念の歴史がある。肥満の最大の原因は過食であり、摂食は脳で調節されているため、有効な抗肥満薬は中枢神経に作用するものである。しかし、中枢神経は摂食・代謝に加えて循環・精神機能などを制御しているために、弁膜弁症や自殺率の増加などの副作用を示したことが理由で、撤退を余儀なくされてきた。

筆者はこの残念な歴史から学び、創薬への粘り強い努力とともに、肥満 (症) が生活習慣病であることに立ち戻り、食品 (成分) による肥満の予防・改善を目指すことが重要であると考え、希少糖の研究を進めてきた。

2. D-アルロースの特性

希少糖とは自然界に微量存在する糖であり、50 種類ほど存在し、その一つに D-アルロースがある。アルロースはフルクトースの異性体であり、フルクトースやグルコースと同等の甘味を持つがカロリーの無い、ゼロカロリー甘味糖である^{2,3)} (図 1)。これまでにアルロースによる肥満、糖尿病の改善が報告されているが、作用メカニズムは十分わかっていなかった⁴⁾。

¹ 関西電力医学研究所統合生理学研究センター統合生理学研究部 (650-0047 神戸市中央区港島南町 1-5-6 神戸バイオテクノロジー・人材育成研究センター 3F)

² 神戸大学大学院医学研究科システム生理学 (650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1)

³ 京都府立大学大学院生命環境科学研究科動物機能学 (606-8522 京都市左京区下鴨半町 1-5)

Rare sugar D-Allulose ameliorates hyperphagia, obesity and diabetes: role of GLP-1 and vagal afferent

Toshihiko Yada^{1,2} and Yusaku Iwasaki³ (¹ Director, Center for Integrative Physiology, Kansai Electric Power Medical Research Institute, Kobe Biotechnology Research and Human Resource Development Center 3F 1-5-6 Minatojima-minamimachi, Chuo-ku, Kobe 650-0047, Japan, ² Division of System Neuroscience, Kobe University Graduate School of Medicine, Kusunokicho 7-5-1, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan, ³ Graduate School of Life and Environmental Sciences, Kyoto Prefectural University, 1-5 Shimogamo-hangicho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8522, Japan)

本論文の図版はモノクロ (冊子版) およびカラー (電子版) で掲載。

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2019.910058

© 2019 公益社団法人日本生化学会

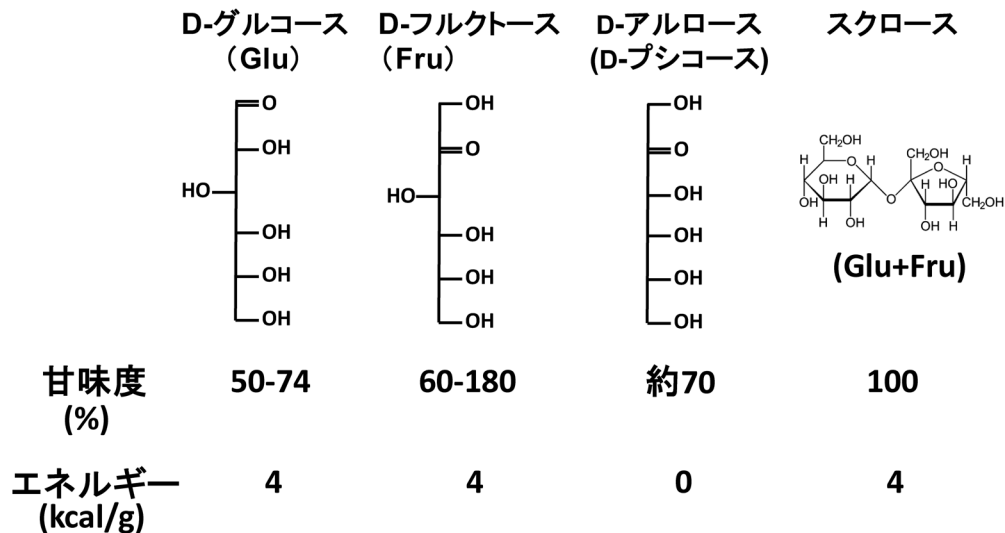


図1 希少糖 (rare sugar) のD-アルロース (D-プシコース) の構造と特徴

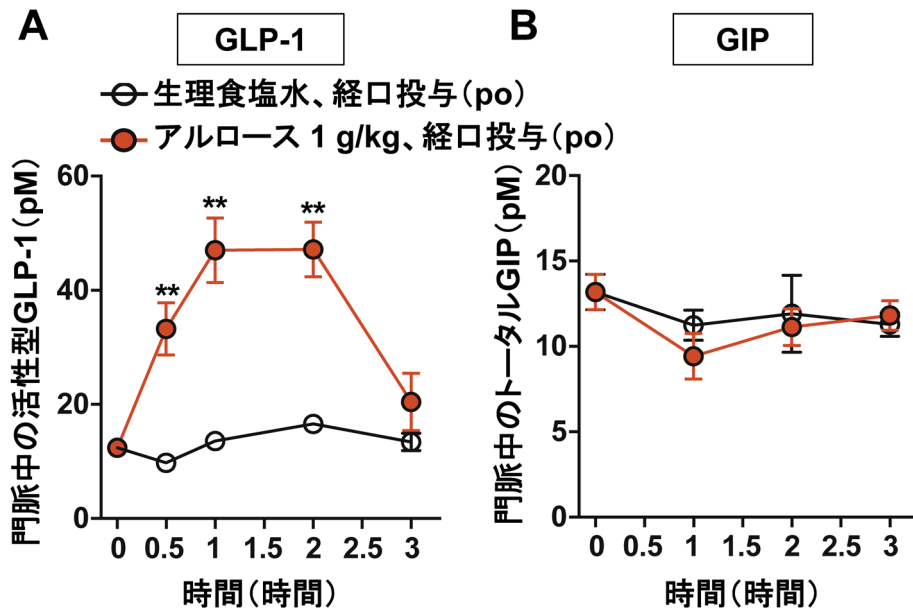


図2 アルロースの腸ホルモン分泌に対する作用
経口投与アルロースはGLP-1分泌を惹起し(A), GIP分泌に影響しない(B). ** $p < 0.01$ by two-way ANOVA followed by Bonferroni's test vs. saline. Iwasaki Y, Yada T. et al., *Nat Commun* 2018 (文献5) より一部改変.

3. アルロース単回投与の急性作用

1) GLP-1分泌亢進

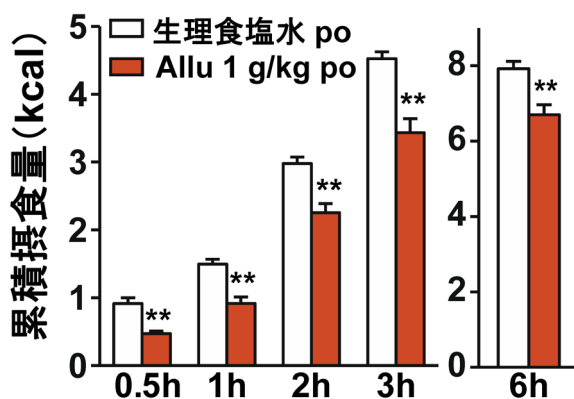
アルロース (Allu) 経口投与30分～2時間後、門脈血の活性型 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) レベルは約5倍に増加した (図2)⁵⁾. 門脈血の gastric inhibitory polypeptide (GIP), peptide YY (PYY), cholecystokinin (CCK) レベルは変化しなかった. これらの結果から、経口アルロースを選択的GLP-1リリーサーとして同定した.

2) 摂食抑制と耐糖能向上

健常マウスの実験で、アルロースの経口投与後30分～6時間で摂食量が抑制される急性効果を見いだした (図3A)⁵⁾. アルロースによる摂食抑制は、GLP-1受容体 (GLP-1R) 欠損マウスにおいて消失した (図3B).

摂食とは独立した急性効果として、糖負荷試験において、アルロースの経口投与は血糖上昇を抑制し (図4A), 初期 (15分後) インスリン分泌を促進した. さらにインスリン負荷試験において、インスリン作用を増強した⁵⁾. このアルロースによる耐糖能向上とインスリン作用増強は、GLP-1R欠損マウスにおいて消失した (図4B)⁵⁾. した

A 野生型マウス



B GLP-1受容体欠損マウス

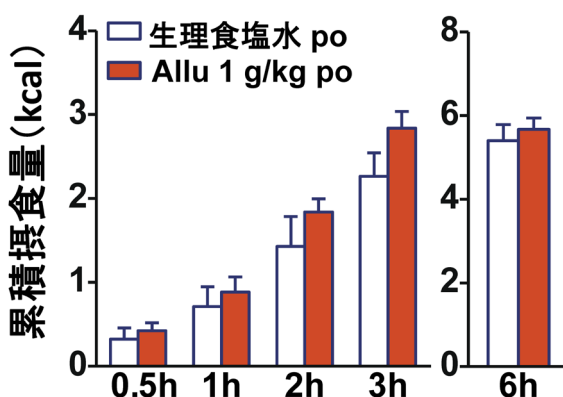


図3 アルロースの摂食行動に対する作用
アルロース (Allu) の摂食抑制作用(A), および, GLP-1 受容体欠損マウスにおける消失(B). ** $p < 0.01$ by unpaired t -test. 文献5より一部改変.

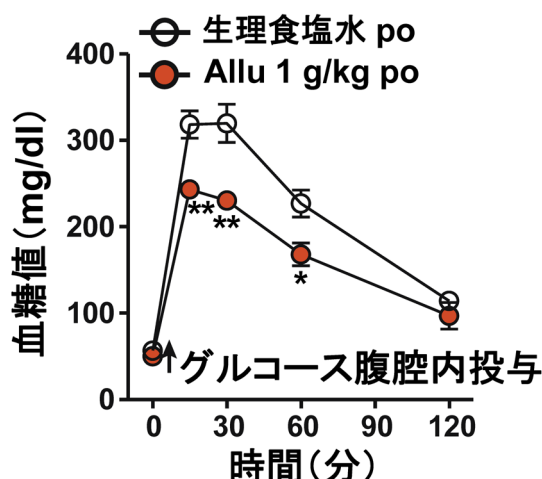
がって, アルロースはGLP-1の放出を促し, GLP-1を介して摂食を抑制し耐糖能を向上させることがわかった.

3) 求心性迷走神経による腸-脳シグナリング

摂食は脳により調節される機能であるが, GLP-1は以下の事情から脳に直接作用するとは考えられず, 疑問が生じる. 腸から分泌される活性型GLP-1は, 分解酵素DPP4の作用を受け速やかに分解されて不活性型となり, その寿命は1~2分であり, 有意な量が血液脳関門に到達できないと考えられる. さらに, GLP-1の血液脳関門通過率は低い⁶⁾.

一方, 我々はGLP-1が求心性迷走神経を活性化することを発表していた⁷⁾. そこで, アルロースにより腸から分泌されたGLP-1は, 求心性迷走神経により速やかに感受され, 神経情報に変換されて脳に伝達されるとの仮説を立て, これを検証する実験を行った. 第一に, 化学的な求心性迷走神経の遮断, および, 外科的な求心性迷走神経の切断により, アルロースによる摂食抑制と耐糖能向上は消失した(図5)⁵⁾. 第二に, アルロース経口投与は, 求

A 野生型マウス



B GLP-1受容体欠損マウス

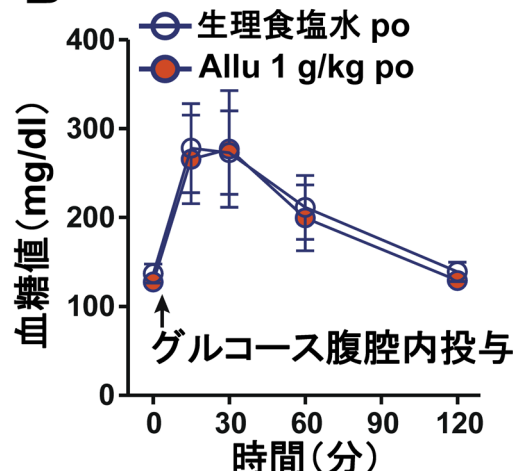


図4 アルロースの耐糖能に対する作用
アルロース (Allu) による耐糖能向上(A), およびGLP-1 受容体欠損マウスにおける消失. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ by two-way ANOVA followed by Bonferroni's test vs. saline group. 文献5より一部改変.

心性迷走神経の細胞体が集合する迷走神経節状神経節 (node ganglion) およびその神経の投射先である延髄孤束核 (NTS) を活性化した (pERKによる計測)⁵⁾. 第三に, 迷走神経節状神経節からニューロンを単離し, 細胞内 Ca^{2+} の測定によりニューロン活動をモニターして, その応答を調べた. GLP-1添加は単一求心性迷走神経ニューロンを活性化し, 一方, アルロースは効果がなかった(図6)⁵⁾. GLP-1の求心性迷走神経への作用の重要性をさらに立証するため, 求心性迷走神経特異的にGLP-1R発現をノックダウンすると, アルロースの摂食抑制作用が消失した⁵⁾. したがって, アルロースが, “GLP-1放出-求心性迷走神経-中枢神経”シグナリングを駆動して, 摂食抑制と耐糖能向上を引き起こす経路が解明された. この結果を支持する報告として, GLP-1による摂食と糖代謝の調節において, 膵

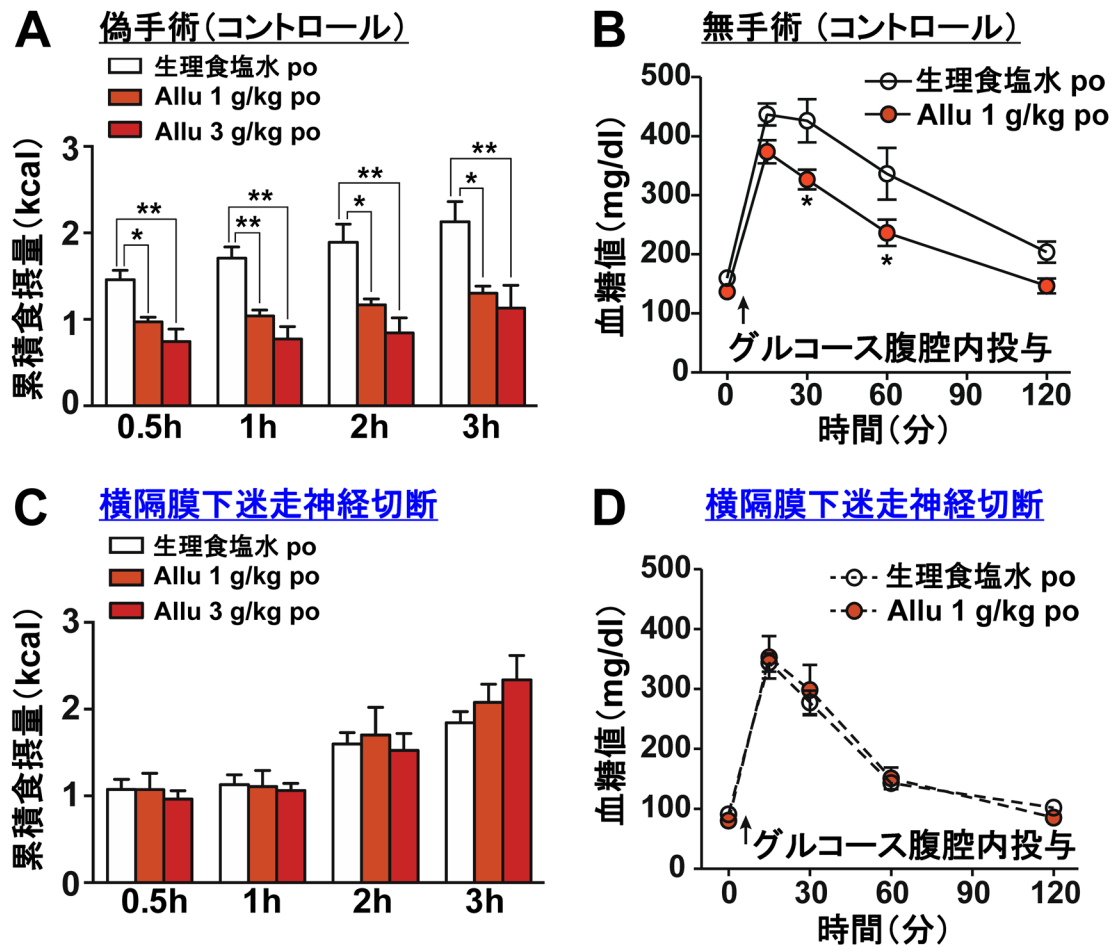


図5 アルロースの摂食行動、耐糖能に対する作用における迷走神経の役割
 アルロース (Allu) による摂食抑制(A)、耐糖能向上(B)は迷走神経切断により消失する (C, D). (A) * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ by one-way ANOVA followed by Tukey's test. (B) * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ by two-way ANOVA followed by Bonferroni's test vs. saline group. 文献5より一部改変.

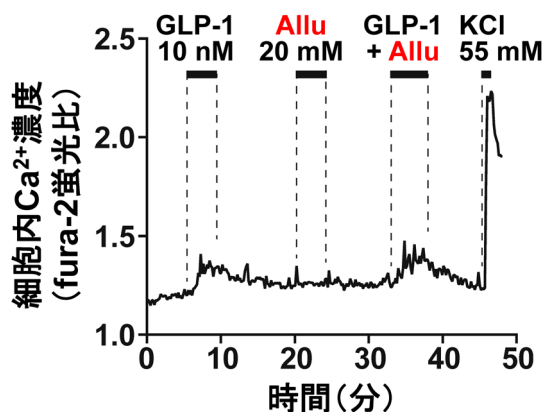


図6 アルロースとGLP-1の求心性迷走神経ニューロンに対する作用

GLP-1は単離求心性迷走神経ニューロンに直接作用し細胞内Ca²⁺濃度を増加させる。アルロースはこれに作用しない。文献5より一部改変。

β 細胞ではなく求心性迷走神経GLP-1Rが重要であることが、組織選択的ノックダウンの研究から示されている^{8,9)}。

4. アルロース連日投与の肥満症改善効果：時間治療

マウスを高脂肪食飼育すると、休息期である明期特異的な過食(摂食リズム障害)、体重増加を呈する(図7A, B)。このマウスに、アルロースを1日1回、明期の7:30に10日間投与すると、明期過食が改善し(図7A)、体重増加が抑制された(図7B)⁵⁾。これらの作用はGLP-1R欠損マウスでは観察されず(図7C, D)、長期病態改善もGLP-1を介していることがわかった。摂食リズム障害改善と連動して、内臓脂肪蓄積、脂肪肝(図8A)、空腹時高血糖・高インスリン血症(図8B, C)、耐糖能不全を改善した⁵⁾。さらに、興味深いことに、アルロースを暗期の19:30に投与すると、明期過食はまったく改善されなかった。それに伴い、上記の代謝改善作用も一切現れなかった。この結果は、1日の特定の時間にアルロースを投与したときに限って効果が現れる「アルロース時間治療」を示している(図9)⁵⁾。さら

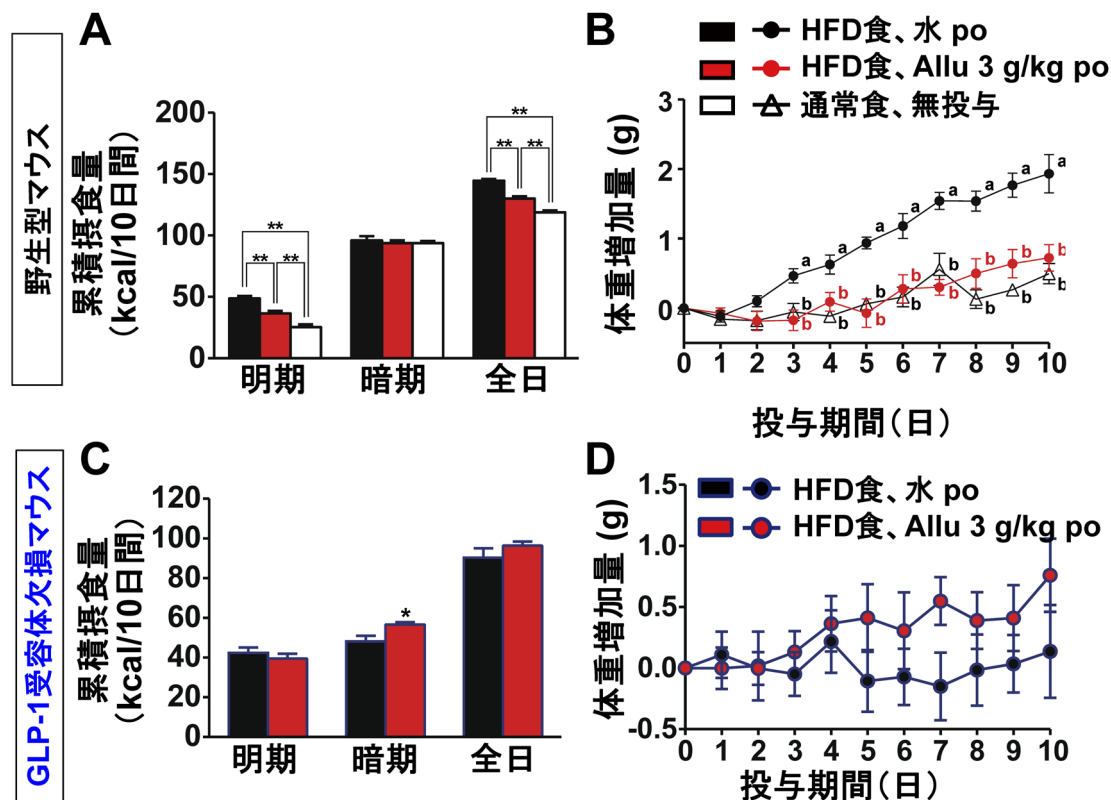


図7 アルロースの摂食リズム障害に対する作用

高脂肪食 (HFD) 肥満マウスの明期特異的過食 (摂食リズム障害) (A)と体重増加(B)は、アルロース (Allu) の明期10日間経口投与により改善する。それらの効果はGLP-1受容体欠損マウスで消失する (C, D)。^{a, b} $p < 0.05$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ by two-way ANOVA followed by Tukey's test. 文献5より一部改変。

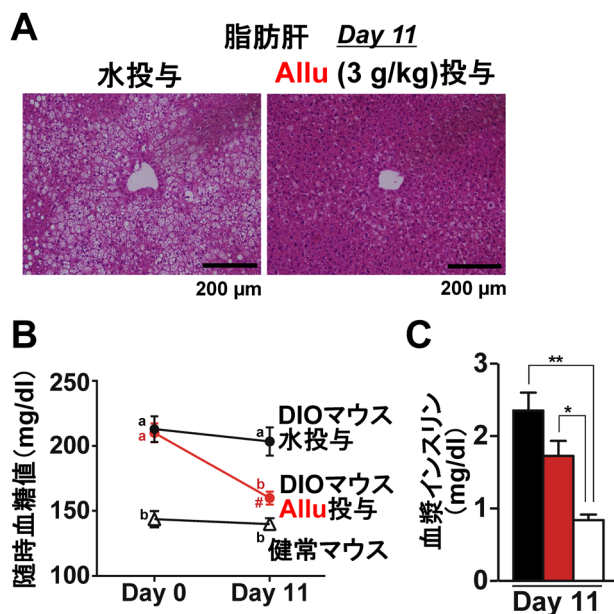


図8 アルロースの脂肪肝, 糖代謝障害に対する作用

高脂肪食肥満 (DIO) マウスの脂肪肝(A), 随時高血糖(B), 高インスリン血症(C)は、アルロース (Allu) の明期10日間経口投与により改善する。(B) ^{a, b} $p < 0.05$, * $p < 0.05$ by two-way ANOVA followed by Tukey's test. (C) * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ by one-way ANOVA followed by Tukey's test. 文献5より一部改変。

に、摂食リズムの復元が一連の代謝効果の上流に位置することが示唆される。

5. GLP-1 リリーサーと GLP-1 受容体作動薬の作用の違い

GLP-1受容体作動薬は、GLP-1への分子修飾によりDPP4耐性を持ち、長時間活性を保つもので、糖尿病治療薬として広く使用されている。GLP-1受容体作動薬は糖尿病に加えて肥満改善などの優れた作用を持つが、悪心・嘔吐、心拍数増加の副作用がある¹⁰⁾。その機序として、GLP-1受容体作動薬や脳内投与したGLP-1は、嘔吐および循環の調節に関与する視床下部、脳幹に直接作用することが示されている^{11, 12)}。一方、アルロースは嫌悪行動を誘導せず、これまでの動物およびヒトの試験で目立った副作用は観察されていない^{4, 5)}。その違いの機序として、GLP-1受容体作動薬は脳内移行し広範に作用しうるが、アルロースで分泌される内因性GLP-1は寿命が短く脳内に入らず¹³⁾、求心性迷走神経の限定された経路を介して効果系 (脳・腸) に作用することによると推察される (図9)。

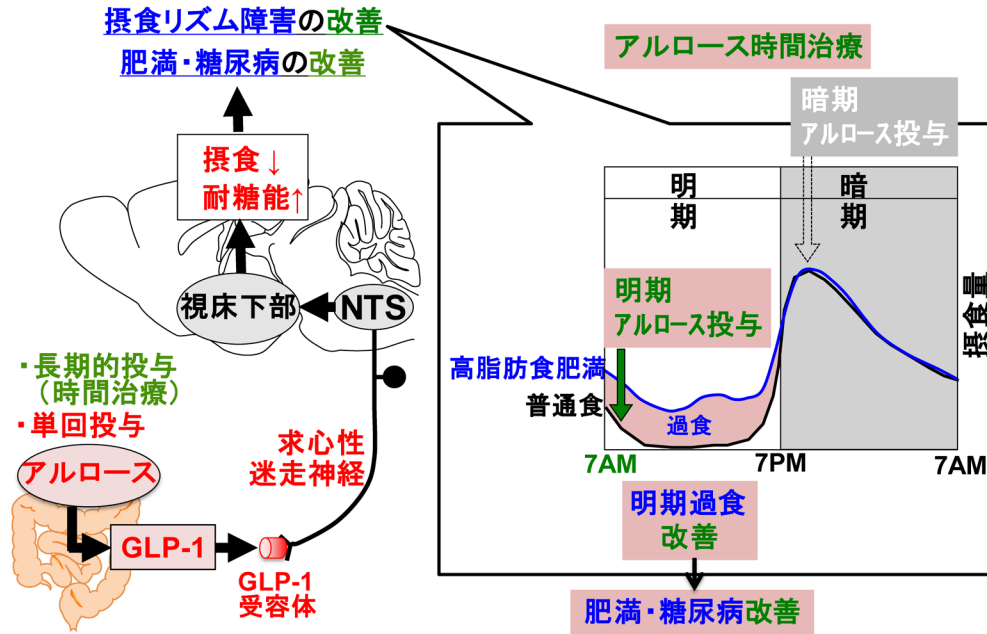


図9 アルロースの作用経路と代謝改善および時間治療効果
 アルロースのGLP-1分泌-求心性迷走神経経路を介した中枢伝達と代謝作用。10日間のアルロース（Allu）明期投与による摂食リズム障害（明期過食）、肥満・糖尿病の改善。アルロース暗期投与は効果がなく時間治療効果を示す。文献5より一部改変。

6. 将来展望

肥満において、マウスは明期特異的な過食を呈し、アルロースの明期投与がこれを改善し、代謝障害を改善する。昼夜逆転しているヒトの肥満では暗期（夜間）過食を示す場合が多く、夕方-夜のアルロース投与が有効である可能性が考えられる。

食事療法において、甘味を持つ糖質の制限は、食事の喜びを損ない、食事療法が継続しない一因となる。アルロースはゼロカロリー甘味糖であることから、砂糖や果糖と置き換えることができ、食の喜びを損なうことなくカロリー制限を実現でき、肥満症、糖尿病の食事療法への応用が期待される。

文 献

- World Health Organization. Obesity and Overweight: Fact Sheet N311. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (October, 2017)
- Iida, T., Hayashi, N., Yamada, T., Yoshikawa, Y., Miyazato, S., Kishimoto, Y., Okuma, K., Tokuda, M., & Izumori, K. (2010) Failure of D-psicose absorbed in the small intestine to metabolize into energy and its low large intestinal fermentability in humans. *Metabolism*, **59**, 206-214.
- Matsuo, T., Suzuki, H., Hashiguchi, M., & Izumori, K. (2002) D-psicose is a rare sugar that provides no energy to growing rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, **48**, 77-80.
- Hossain, A., Yamaguchi, F., Matsuo, T., Tsukamoto, I., Toyoda, Y., Ogawa, M., Nagata, Y., & Tokuda, M. (2015) Rare sugar D-allulose: potential role and therapeutic monitoring in maintain-

- ing obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pharmacol. Ther.*, **155**, 49-59.
- Iwasaki, Y., Sendo, M., Dezaki, K., Hira, T., Sato, T., Nakata, M., Goswami, C., Aoki, R., Arai, T., Kumari, P., et al. (2018) GLP-1 release and vagal afferent activation mediate the beneficial metabolic and chronotherapeutic effects of D-allulose. *Nat. Commun.*, **9**, 113.
- Campbell, J.E. & Drucker, D.J. (2013) Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab.*, **17**, 819-837.
- Kakei, M., Yada, T., Nakagawa, A., & Nakabayashi, H. (2002) Glucagon-like peptide-1 evokes action potentials and increases cytosolic Ca^{2+} in rat nodose ganglion neurons. *Auton. Neurosci.*, **102**, 39-44.
- Smith, E.P., An, Z., Wagner, C., Lewis, A.G., Cohen, E.B., Li, B., Mahbod, P., Sandoval, D., Perez-Tilve, D., Tamarina, N., et al. (2014) The role of beta cell glucagon-like peptide-1 signaling in glucose regulation and response to diabetes drugs. *Cell Metab.*, **19**, 1050-1057.
- Krieger, J.P., Arnold, M., Pettersen, K.G., Lossel, P., Langhans, W., & Lee, S.J. (2016) Knockdown of GLP-1 receptors in vagal afferents affects normal food intake and glycemia. *Diabetes*, **65**, 34-43.
- Filippatos, T.D., Panagiotopoulou, T.V., & Elisaf, M.S. (2014) Adverse effects of GLP-1 receptor agonists. *Rev. Diabet. Stud.*, **11**, 202-230.
- Secher, A., Jelsing, J., Baquero, A.F., Hecksher-Sørensen, J., Cowley, M.A., Dalbøge, L.S., Hansen, G., Grove, K.L., Pyke, C., Raun, K., et al. (2014) The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J. Clin. Invest.*, **124**, 4473-4488.
- Katurada, K. & Yada, T. (2016) Neural effects of gut- and brain-derived glucagon-like peptide-1 and its receptor agonist. *J. Dia-*

betes Investig., 7(Suppl 1), 64–69.

- 13) Tsukamoto, I., Hossain, A., Yamaguchi, F., Hirata, Y., Dong, Y., Kamitori, K., Sui, L., Nonaka, M., Ueno, M., Nishimoto, K., et

al. (2014) Intestinal absorption, organ distribution, and urinary excretion of the rare sugar D-psicose. *Drug Des. Devel. Ther.*, **8**, 1955–1964.

著者寸描

●矢田 俊彦（やだ としひこ）



関西電力医学研究所統合生理学研究センター長，同研究部長，神戸大学大学院医学研究科客員教授。医学博士。

■略歴 1952年北海道に生る。75年北海道大学工学部卒業。83年京都大学大学院医学研究科修了。86年米国コーネル大学研究員。87年鹿児島大学医学部生理学助教授。2000年自治医科大学統合生理学教授。18年より現職。

■研究テーマと抱負 摂食，エネルギー・糖代謝調節機構。末梢-脳連関と胃腸腸ホルモン・求心性迷走神経の役割。希少糖。食欲不振・サルコペニア・フレイルの予防・治療法の探索。

■趣味 ジャズ・クラシック音楽（マイルス・デイビス，キース・ジャレット，バッハにはまっている）。神戸の街の探索。料理。