

希少糖の医薬品への応用可能性

徳田 雅明^{1*2}・山口 文徳¹・松尾 達博³・木村 正司¹
大森 浩二¹・村尾 孝児¹・板野 俊文¹・隋 麗¹

香川大学で確立した希少糖の新しい生産戦略体系化である「イズモリング」を応用して多くの希少糖の供給が可能となり、さまざまな応用研究が可能となってきた。特に、D-ブシコースとD-アロースは大量に生産され、大量の糖を使用する動物を用いた医薬品開発研究が可能となった。

香川大学医学部と農学部および希少糖研究センターでは、協力して生理活性の探究を行ってきた。

以下にD-ブシコース（D-フラクトースのC3エピマー）およびD-アロース（D-グルコースのC3エピマー）について明らかになってきた生理活性について報告する。

D-ブシコースの生理活性

これまでの我々の研究により、D-ブシコースには、生活習慣病（メタボリックシンドローム）克服の素材としての可能性があることが判明した。

抗糖尿病作用 D-ブシコースはエネルギー値がほぼゼロのノンカロリー単糖である。このD-ブシコースには経口摂取により腸管内での多糖類の分解を抑制し、腸管からの糖の吸収を抑えとともに、インスリンの分泌を促進するなどの働きがあることが判明した。

その結果として図1に示すように、5%D-ブシコース入りの食餌を与えているラットにおいては、血糖値が1日を通じて低めに維持された¹⁾。この結果を元にして、現在D-ブシコースを血糖値を下げる働きのある特定保健用食品として開発しようと試みている。

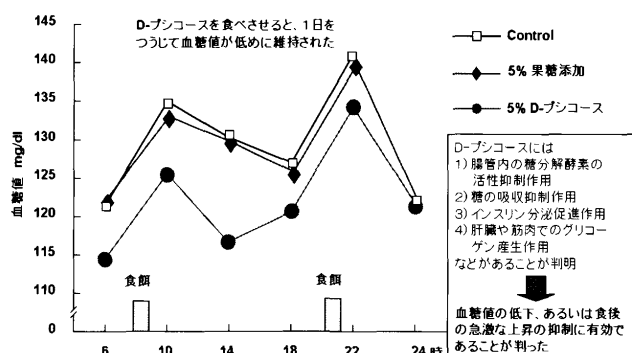
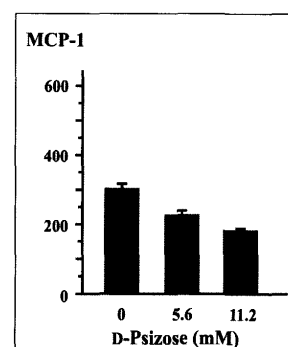


図1. D-ブシコースの血糖降下作用



MCP-1は動脈硬化の形成に関与している因子である。D-ブシコースはMCP-1の分泌を抑制する。

図2. D-ブシコースによるMCP-1産生抑制

抗動脈硬化・抗肥満作用 動脈硬化はさまざまな原因により発症し進行するが、図2で示すように、D-ブシコースには動脈硬化の悪化因子であるMCP-1（monocyte chemoattractant peptide-1）の血管内皮細胞からの分泌を抑制する効果があることが判明した²⁾。

この他にも、肝臓での脂肪の合成を抑制する作用³⁾、コレステロール逆転送系の活性化による肝臓へのコレステロールの取り込みと胆汁への排泄促進作用、筋肉への脂肪の蓄積の抑制などが判明した。これらの作用により、D-ブシコースは動脈硬化を抑制する。また組織への脂肪の蓄積を抑制することは、肥満の抑制にもつながることが容易に推測できる。

このようにD-ブシコースには特定保健用食品素材としての可能性があり、食品企業との共同研究により開発を進めているところである。

D-アロースの生理活性

希少糖D-アロースには、D-ブシコースとはまったく異なる生理活性があることが判明した。

活性酸素の産生抑制作用 D-アロースには、活性酸素の産生を抑制する働きがあることが判明した⁴⁾。このD-アロースの活性酸素産生抑制作用は、他の糖には見られない特異的なものであった。この作用を利用すると、活性酸素が関与するさまざまな病態において、D-アロースを治療的に応用することが可能であると考え、研究を

* 著者紹介 ¹ 香川大学医学部（教授） E-mail: tokuda@med.kagawa-u.ac.jp

² 香川大学希少糖研究センター、³ 香川大学農学部

特 集

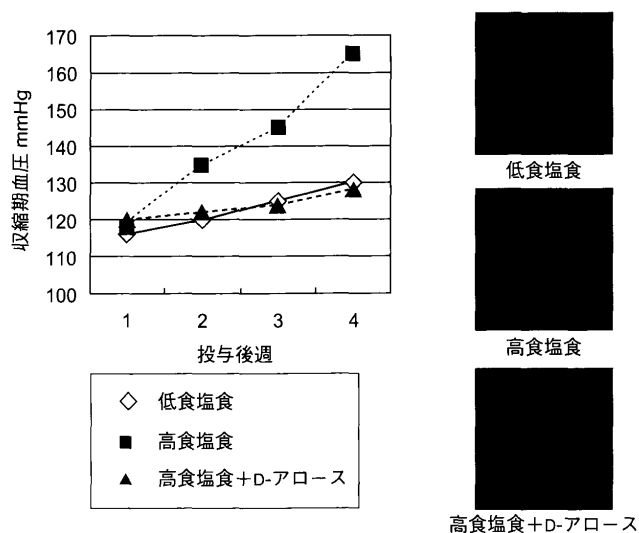


図3. D-アロースの高血圧発症抑制作用

進めた。

高血圧発症抑制作用 まず、D-アロースを高血圧症において用いた。高血圧の進行に活性酸素が関与することはよく知られている。食塩を過剰に投与させることにより高血圧を発症するラット (Dahr ラット) にD-アロースを投与した。その結果D-アロース投与群においては、高血圧の発症が抑制された⁵⁾。図3に示すように、高食塩食では収縮期血圧が上昇したが、D-アロースを同時に摂取することにより、この上昇はほぼキャンセルされた。その際の動脈の切片を用いて活性酸素を染色したものである。高食塩食では多量の活性酸素が産生されたが、D-アロースにより抑制された。活性酸素の産生抑制が、高血圧発症の抑制につながるという例である。特定保健用食品としての可能性があると考えている。

虚血・再環流障害抑制作用 虚血とは「臓器への血流量が低下もしくは停止する状態」である。その後血流が増加もしくは再開すると大量の活性酸素が産生し、それによる組織障害が起こる。

虚血・再環流障害で最も临床上でよく遭遇する症例は、心筋梗塞と脳梗塞であり、これらの動物でのモデルでのD-アロースの効果を検証した。

図4が心筋梗塞での結果である。心臓を栄養する冠状動脈を30分間閉塞し、閉塞をして10分後にD-アロースを注射した群と、生理食塩水 (対象) を注射した群とを作製した。実験終了後に心臓を輪切りにして染色を行い、正常領域と梗塞に陥った領域を判別しその比を取った。その結果、D-アロースは梗塞領域を著しく縮小することが判った。

同様の実験を、脳梗塞モデルにおいて行ったものが図5である。中大脳動脈を90分間閉塞し、閉塞と同時にD-

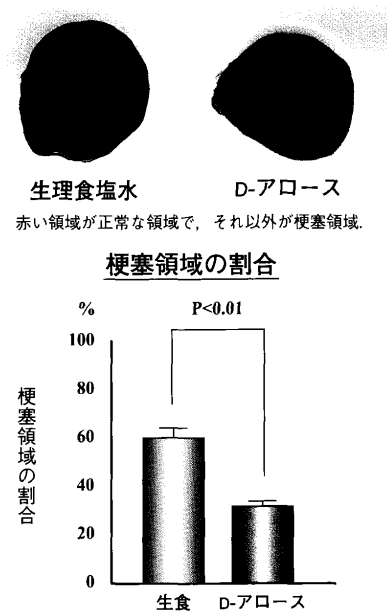


図4. D-アロースの心筋梗塞への効果

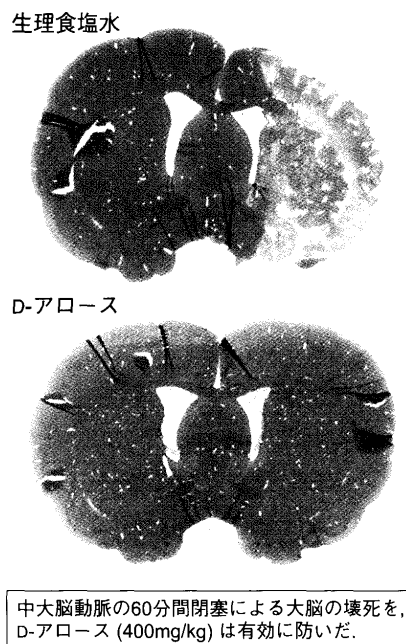


図5. D-アロースの脳梗塞への効果

アロースを注射した。対象は生理食塩水を用いた。2週間後に脳を取り出し、切片を作製して染色を行い、脳梗塞の領域を比較検討した。その結果脳梗塞では、心筋梗塞以上に顕著な効果が認められた。すなわち、D-アロース投与群においては、ほとんど脳梗塞領域が消失したのである。

これ以外の臓器としては、肝臓、腎臓、網膜においても虚血再環流障害の保護効果が認められた。これらの結

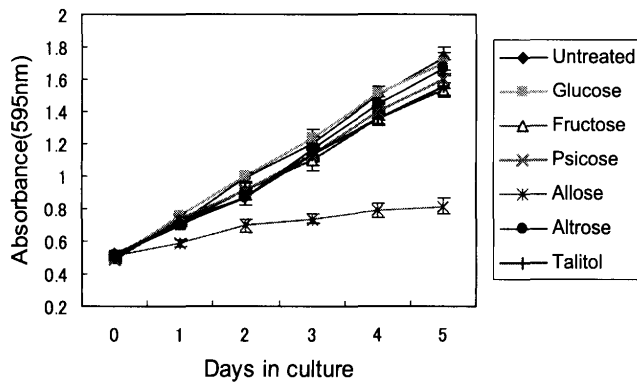


図6. D-アロースの癌細胞増殖抑制作用

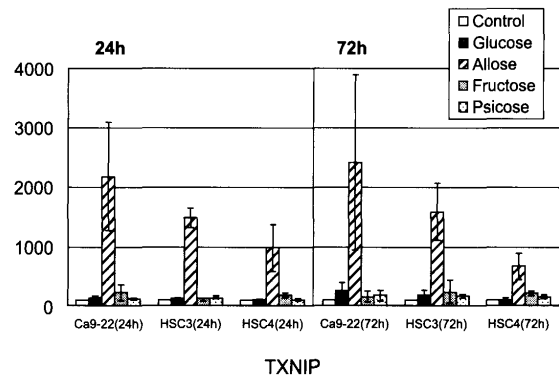


図7. D-アロースによるTXNIPの発現促進

果において、D-アロースは活性酸素の産生を抑えていることを確認している。

D-アロースは、虚血・再灌流障害により生じる臓器障害を軽減する目的で、注射液として利用できる可能性があることを確認した。現在医薬品メーカーとの共同研究を行っている。

癌細胞増殖抑制作用 D-アロースのもう一つの興味深い作用は、癌細胞増殖抑制作用である。

図6は卵巣癌細胞OVCAR3の増殖に及ぼす各種単糖の作用をみたものである。培地に単糖を20 mMの濃度添加し効果を比較検討した。D-アロースのみが細胞増殖を抑制した⁶⁾。他の癌細胞でもD-アロースは増殖抑制作用を示した⁷⁾。

癌細胞の増殖抑制作用のメカニズムの解析が進んでいる。D-アロースを添加した細胞では、多くの細胞内因子に変動が起こることが判った。

新規物質を医薬品として開発するには、メカニズムの解明が必須である。我々はD-アロースの抗癌作用のメカニズムの解明のために、マイクロアレイ法などの網羅的な解析法を用いて、D-アロースを添加した癌細胞において変動する因子を解析した。いくつかの細胞において共通して大きな変動を示した因子にTXNIP (Thioredoxin Interacting Protein) がある。図7には、3種類の癌細胞においてさまざまな単糖を作用させた24時間後と72時間後のTXNIPの変動をみたものである。明らかにD-アロースに反応して、大きな発現上昇が認められた。

TXNIPの上昇がいかんして細胞増殖抑制につながるのかについて、更なる解析を行った結果、癌細胞にはTXNIPの発現量が非常に少ないこと、D-アロースによりTXNIPの発現が増すこと、TXNIPは次いで細胞の中で、細胞増殖に関わる細胞周期を抑制するp27というタンパク因子の安定化を促進することで働いていることを突き止めた⁸⁾。この効果を実際に抗癌剤として用いた

めの、動物実験を開始している。

希少糖の医薬品分野への応用の展望

以上述べたように、希少糖D-ブシコースおよびD-アロースは、人の健康の増進や、病気の治療や予防に用いる医薬品・医薬部外品として応用できる可能性を秘めている。そして我々は、これらのほとんどについて特許出願を行っている。

また希少糖には数十種類があり、香川大学希少糖研究センターでは、それらの生産技術の確立に成功している。今後は、D-ブシコースやD-アロース以外の単糖についての研究の推進も重要であると考えている。世界中でも全六炭糖を生産できるのは当地域だけであり、その優位性を十分に生かした戦略で、多くの研究者や企業との連携を図りたい。

現在最も事業化に近いのは、D-ブシコースの血糖上昇抑制作用を有する特定保健用食品の開発である。D-ブシコースの動物および人での安全性の確認、D-ブシコースの体内動態の確認、人での血糖降下の効果の検証などが並行して進みつつある。これらの研究は、食品分野や植物分野の研究とも相互に連携して進めており、希少糖応用研究でも世界的拠点となりつつある。

上記研究は、文部科学省「知的クラスター創成事業」などのサポートにより実施された。

文 献

- 1) 松尾達博: 日本栄養・食糧学会誌, **59**, 119 (2006).
- 2) Murao, K. *et al.*: *Life Sci.*, **81**, 592 (2007).
- 3) Matsuo, T. *et al.*: *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, **10**, 233 (2001).
- 4) Murata, A. *et al.*: *J. Biosci. Bioeng.*, **96**, 89 (2003).
- 5) Kimura, S. *et al.*: *Hypertension*, **43**, 841 (2004).
- 6) Sui, L. *et al.*: *Anticancer Res.*, **25**, 2639 (2005).
- 7) Sui, L. *et al.*: *Int. J. Oncol.*, **27**, 907 (2005).
- 8) Yamaguchi, F. *et al.*: *Int. J. Oncol.*, **32**, 377 (2008).