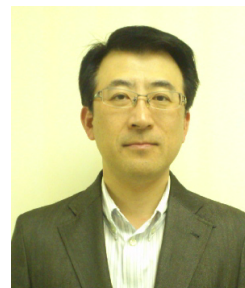


酵素による新たな世界

—オリゴ糖生成酵素による健康維持—

愛知医科大学消化器内科 佐々木誠人



ヒト体内への摂取が不足すると、健康に障害をきたす物質は多く知られている。生体の健康維持に非常に重要であるにも関わらず、社会の変化などで知らず知らずに摂取不足となる事態は、今日の生活習慣による危機であるといえる。そのため、生体にとって重要な物質の不足を無理なく補うことができれば、健康維持の一助となりえる。ある種の薬剤を利用して、普段の食事で摂取する因子から現代人に不足している物質をヒトの体内で生成させる手法を用いて、健康維持への寄与ができないかと考え研究を進めてきた。我々が最大の目標としたのは糖尿病予防である。平成 19 年の国民健康・栄養調査によると、「糖尿病が強く疑われる人」の 890 万人と「糖尿病の可能性を否定できない人」の 1,320 万人を合わせると、全国に糖尿病の人が 2,210 万人いると推定され、増加の一途をたどっている。糖尿病により年間 1,500 人が透析を開始し、3 万人に視力障害が発生していることから、糖尿病の予防は急務といえる。糖尿病予防の原点は食事療法と運動療法があるが、いずれも容易ではない。しかし、現代人の食生活を大きく変えることなく、糖尿病予防が可能となればその普及は容易であり、大きな効果が期待できる。

この手法に利用した薬剤は、我が国では食品添加物として用いられているオリゴ糖生成酵素（トランスグルコシダーゼ、レバンスクラーゼ）である。トランスグルコシダーゼは α -1, 6 グルコシド結合を有するパノース、イソマルトオリゴ糖を、レバンスクラーゼはラクトースとスクロースからラクトスクロースを合成する。これら酵素の第一の利点として、薬物を経口投与した際の関門である胃酸曝露に対して安定性を有していることにある。薬物を経口投与した際、胃酸や消化酵素などによる薬効への影響には十分な注意を要する。そのため我々は、まずこれらの酵素の活性が生体内における胃酸曝露に実際に耐え得るかを、ラット膵管結紮モデルを用いて検証し、胃内（酸性環境下）において酵素用量依存的なオリゴ糖の生成を確認した。さらに、腸管細菌叢の改善や、体重増加の抑制効果もあることを、動物実験にて確認した。第二の利点として、酵素により生成されるオリゴ糖に関しては、消化吸收の遅延、コレステロールの吸収抑制、カルシウムの消化管からの吸収促進、ダイオキシン排泄促進、腸内細菌叢の改善など健康を維持するための多くの作用を有することが既に報告されており、糖尿病の予防や大腸癌、心疾患の抑制効果があると考えられている。オリゴ糖の摂取増加は、厚生労働省が国民健康づくり運動として推進した「健康日本 21」において、肥満、糖尿病、心筋梗塞などの予防のため定めた、食物繊維 18g/日を達成する一助となりえる。第三の利点として、経口摂取した食物を難消化性のオリゴ糖に変換することから、摂取カロリーの抑制効果が期待できる点にある。すなわち、健康維持食品を摂取する代わりに、ごく少量の酵素を摂

取するだけで摂取不足が指摘されているオリゴ糖が補充され、摂取カロリーの抑制が期待できることから、食生活を変えることなく日常の食事を楽しみながら糖尿病予防をはじめとする生活習慣病を予防できる可能性がある。オリゴ糖生成酵素を摂取する手法は、誰もが無理なく導入できる容易な健康維持方法を意味し、広く普及する可能性を秘めていおり、その効果に関する研究をするに至った。

オリゴ糖生成酵素はビーグル犬の食後血糖の上昇を抑制し、インスリン分泌をも抑制した。またストレプトゾトシン投与により糖尿病を発症させたビーグル犬においては、食後血糖の上昇をより強く抑制し、インスリンの分泌も抑制した。このことは、オリゴ糖生成酵素の血糖抑制作用が腸管からの糖吸収を抑制したことを示唆する。さらに、オリゴ糖生成酵素は食後の血中中性脂肪の上昇も抑制していた。この結果は、糖尿病の発症予防さらには治療への応用が期待できると同時に、高脂血症の予防・治療効果も期待させる。ヒト健常人ボランティアにオリゴ糖生成酵素を投与した場合も同様に、食後の血糖上昇が抑制され、この効果は耐糖能異常を疑わせる糖尿病予備軍においてより顕著であった。これら結果をふまえ、2型糖尿病患者に対するオリゴ糖生成酵素の効果を検討する目的で、二重盲検プラセボコントロール試験を行ったところ、血糖コントロールの改善する患者（ヘモグロビンA1cの低下）が酵素投与群において有意に多かった。インスリン分泌抑制、脂質改善効果に加え、体重増加抑制や血圧抑制効果かみられた。このことは、オリゴ糖生成酵素の効果か糖尿病に対する血糖コントロール作用にとどまらず、現代社会における特徴的疾患、メタボリック症候群に対する予防効果を示唆する。

一方、社会の欧米化に伴い増加している疾患に、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎とクローン病）があげられる。若年者に発症する難治性の慢性腸管炎症であり、生活の質（QOL）を低下させる。摂取不足が指摘されている難消化性食物繊維が、腸内細菌叢の改善を介して炎症性腸疾患の発症抑制につながるとの期待があり、現在、発芽大麦が潰瘍性大腸炎用の個別評価型病者用食品として許可されている。そこで、マウス腸炎モデルを用いてオリゴ糖生成酵素による腸炎抑制効果を検討したところ、酵素投与群において下痢や血便、体重減少といった症状や組織学的腸管炎症の軽減を認めた。オリゴ糖による腸内細菌叢改善やToll-like receptor, 単鎖脂肪酸を介した腸炎抑制メカニズムが考えられるが、詳細は現在検討中である。

これまでの検討から、オリゴ糖生成酵素による健康維持効果には、肥満、糖尿病、高脂血症、高血圧といったメタボリック症候群の予防効果に加え、炎症性腸疾患の予防効果が期待できる。この他にも心血管病変や脂肪肝、動脈硬化の予防、便秘障害の改善や骨粗鬆症予防など、その健康維持効果には多くが期待できる。多くの人に長期的に使用してもらうためには、酵素の形状にも配慮し容易に服用できるようにする必要がある。今後は酵素の改良を視野に入れ研究を進めていきたい。