カロリー制限模倣物質としての希少糖 D- プシコース及び D- アロース ー抗メタボリックシンドローム効果からアンチエイジング 効果へー

20 年以上前、フレンチパラドックスが提唱され、赤ワインの人気の一気に高まったことは有名であるが、最近、そのことを証明するかのように、赤ワイン中のポリフェノールの一種、レスベラトロールが長寿遺伝子を活性化すると報道はまだ耳新しい。著者らはこれらアンチエイジング効果と、これまで余り注目されなかった希少糖にも見いだしており、メタボリックシンドロームを抱える我々には、必読の解説である。

新谷知也¹・大隈一裕¹・砂古口博文²・佐藤正資³

1. はじめに

摂取カロリーの制限によって寿命が延長することが、酵母、線虫、ショウジョウバエ、マウス、サルなど多くの実験動物で知られている¹⁾。ヒトにおいてもカロリー制限は加齢性疾患の発症を遅らせ、健康寿命を延ばすと考えられている。しかし、生涯にわたってカロリー制限食を続けることは非常に困難である。そこで、食事と一緒に摂取することでカロリー制限と同様のアンチエイジング効果が得られるカロリー制限模倣物質 (calorie restriction mimetic ; CRM) の開発が注目されている。CRM は、細胞レベルにおいては抗酸化作用、エネルギー・物質代謝の適正化や遺伝子の発現調整・修復が期待される。これらの作用は、それぞれ完全に独立した作用ではなく、互いに影響し合う作用と考えられる。その結果として、個体レベルにおいては、抗メタボリックシンドローム効果を有し、健康寿命を延長する。一方、自然界に微量にしかない希少糖は、多彩な生理活性を持つことが報告されている。本報では、アンチエイジング効果を有する既知 CRM の共通

点を整理し、希少糖の開発背景及び機能性について詳しく述べ、これら希少糖の既知の機能性と一本の線上にあるアンチエイジング効果に関して考察したい。

2. 開発途上のアンチエイジング物質

CRM には、ダウンストリーム型とアップストリーム型の 2 つのタイプがある²⁾。ダウンストリーム型 CRM はシグナル伝達系の上流に働きかけ下流方向 (downstream) にカロリー制限と同様の効果を発揮する作用機序をもつ物質である。一方、アップストリーム型 CRM は下流のエネルギー代謝系に働きかけ上流方向 (upstream) にシグナルを伝達しカロリー制限を模倣する作用機序をもつ物質である。

1) ダウンストリーム型

このタイプの CRM としては、レスベラトロール、メトフォルミン、そして最近注目のラバマイシン等が挙げられる。(第 1 図)

赤ワインに含まれるポリフェノールの一種であるレスベラトロールはヒストンデアセチラーゼである Sir-tuin 遺伝子を活性化させ、寿命を伸ばすとの報告があ

Rare Sugars D-Psicose and D-Allose as Calorie Restriction Mimetic
-Anti-metabolic syndrome effects and Anti-aging effects-

¹ Tomoya SHINTANI (Research Institute, Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.)

¹ Kazuhiro OHKUMA (Research Institute, Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.)

² Hirofumi SAKOGUCHI (Kagawa Prefectural Research Institute for Environmental Sciences and Public Health)

³ Masashi SATO (Department of Applied Biological Science, Faculty of Agriculture, Kagawa University)

物質	一般的な用途	作用機序	CRM タイプ
レスベラトロール	ワインポリフェノール	Sirtuin 活性化	ダウンストリーム
メトフォルミン	糖尿病治療薬	AMPK 活性化	ダウンストリーム
ラパマイシン	免疫抑制剤	mTOR 阻害	ダウンストリーム
2-デオキシ-D-グルコース	ATP 枯渇試薬	解糖系阻害	アップストリーム

第1図 既存のCRM一覧

る³⁾。ただし Sirtuin 遺伝子自体に関しては懐疑的な報告もでてきており、その真偽には更なる検証が必要である⁴⁾。しかしながら、レスベラトロールを始めとする一部のポリフェノール類に遺伝子調節または抗酸化作用を介した寿命延長効果があるという事実には非常に多くの報告がある。レスベラトロールは cAMP から 5'-AMP に変換する酵素を阻害することで cAMP を増加させ、AMPK (AMP-activated protein kinase) を活性化する⁵⁾。哺乳類において異なる投与量のレスベラトロールが、高脂肪食による代謝への影響に拮抗し、生存率を増大することが報告されている^{6,7)}。

また、他の CRM では、Ⅱ型糖尿病治療薬として開発されたメトフォルミンがある⁸⁾。肝臓の糖新生を抑制し、末梢でのぶどう糖の取り込みを促進し、小腸からのぶどう糖の吸収を減少させる。そして、脂肪酸の酸化は増加する。また、細胞レベルにおいては、エネルギーセンサーである AMPK を活性化することが知られている⁹⁾。

そして、免疫抑制剤として以前から FDA に認可されているラパマイシンも、CRM として脚光を浴びている。ラパマイシンは、インスリンシグナル伝達系の下流にあり細胞成長の司令塔である mTOR (mammalian target of rapamycin) を抑制する。インスリンシグナル伝達系に存在する mTOR は、細胞成長、細胞増殖、細胞寿命、タンパク合成や翻訳に関与するセリンスレオニンキナーゼである。ラパマイシンを与えたマウスで約 10% の寿命延長が確認された¹⁰⁾。また、ラパマイシンは、mTOR を抑制することで、細胞内のタンパク質の新陳代謝を高めアンチエイジング効果を誘導することでも注目されている¹¹⁾。

2) アップストリーム型 CRM

アップストリーム型 CRM には 2-Deoxy-D-Glucose がある。糖代謝系に働きかけ上流方向にカロリー制限を模倣するシグナルを伝達する。2-Deoxy-D-Glucose は、D-グルコースと同様にグルコーストランスポーターを介して細胞内に入り、ヘキソキナーゼによって

リン酸化を受け 2-Deoxy-D-Glucose-6P となる (第2図)。2-Deoxy-D-Glucose-6P は、解糖系のグルコース 6 リン酸イソメラーゼを強く阻害する。また、細胞内の ATP を減少させることで AMPK を活性化する。そして mTOR を抑制することでエネルギー代謝に影響を与え、寿命を延ばすことが実験動物で確認されている¹²⁾。

これら開発されてきた CRM とカロリー制限食には結果に共通点がある。それは抗メタボリックシンドローム効果、抗肥満効果を有し健康寿命を延長するという点である。分子レベルでは、代謝や成長に関わるインスリンシグナル経路や mTOR, AMPK を抑制や活性化することが知られている。これまで述べてきたように、CRM の候補が報告されているが、毒性や効果に問題があり薬剤として実用化されたものは殆どなく、新しい研究が望まれる。一方で、我々は抗メタボリックシンドローム効果を始めとする様々な生理活性を有する安全・安心な糖の開発を進めてきた。

3. 希少糖の開発

1) 希少糖の開発背景

自然界には、糖鎖や糖蛋白質、核酸の構成糖などの状態で、D-グルコースをはじめとする糖が広く存在し、主にエネルギー源として生命活動には欠かせないものとなっている。これに対し、自然界での存在量が少ない糖は希少糖と呼ばれ、その存在量に反して種類は非常に多く、約 50 種類ある (第3図)。これら希少糖は代謝経路に入りにくいいため、エネルギーとして利用されにくいものが多く、また様々な生理活性を有することが魅力となっている。これらの点を利用した希少糖の開発例として、エリスリトールやキシリトールがあり、その特徴であるエネルギーや機能性に着目して食品に利用されている。エリスリトールやキシリトール以外の希少糖の開発が進まなかったのは、まずこれまで効率的な希少糖の製造法がなかったことにある。しかし、酵素反応を主要な経路にした全六炭糖の生産

第2図 エネルギー代謝と寿命延長

AMPK: AMP-activated protein kinase GK:Glucokinase GS:Glycogen Synthetase GSK3:Glycogen Synthetase Kinase 3(PFK:Phosphofructokinase PGI:Phosphoglucose Isomerase PI3K: Phosphoinositide 3-kinase)

第3図 自然界での希少糖

工程が『イズモリング』として香川大学の何森（いずもり）によって公表された（第4図）。イズモリングの発見の意味は非常に大きく、自然界に多量に存在し、安価なぶどう糖（D-グルコース）や果糖（D-フラクトース）を出発材料として全六炭糖を生産できる方法を示している。このような経緯で希少糖の大量生産が可能になったことで、香川県において香川大学を中心に産官学の連携プロジェクトとして研究が進められ、

数多くの生理機能が発見されてきた。

2) 希少糖 D-プシコースの特徴

希少糖の中で最も開発が進んでいるのが、D-プシコースである。砂糖の7割程度の甘味度を持つD-プシコースは、清涼感のある良質な甘味質で、D-フラクトースの3位の立体異性体である。D-プシコースはイズモリングで果糖に隣接しており、果糖を含む食品の加熱調理などにより生じるため、果糖を含む一

第4図 六炭糖の生産戦略図『イズモリング』と D-ブシコース、D-アロースの構造

一般的な食品（ソース、ジュース等）に含まれていることがわかっている¹³⁾。これらを換算すると、D-ブシコースを一日あたりに0.2g摂取していると推察される。自然界では食用植物ズイナの葉にも2.7%が含まれることから、D-ブシコースは天然の糖である。工業的には、D-フラクトースから、ケトース-3-エピメラーゼによって製造できることが報告されている¹⁴⁾。その生理機能的な特徴としては、非う蝕、抗う蝕性を示すほか、エネルギーはゼロであり¹⁵⁾、次節で紹介するように食後高血糖や肥満などを防ぐ作用を有することも報告されている。

4. 希少糖の抗メタボリックシンドローム効果

1) D-ブシコースの食後血糖上昇抑制作用・膵β細胞の変性抑制作用

D-ブシコースの食後血糖上昇抑制作用は、in vitro、動物およびヒト（健常者、糖尿病境界型）で確認されており、その効果はヒトで一度に5g程度摂取することで認められている¹⁶⁾。これらの作用機序は主なものとして、①α-グルコシダーゼ（糖質分解酵素）の阻害作用②グルコキナーゼ（GK；肝細胞解糖

系において、グルコース + ATP → グルコース 6-リン酸 + ADP を触媒 転移作用による肝糖代謝促進の2つが考えられている（第5図）。①は小腸に対する作用であり、酵素阻害によるぶどう糖の吸収を遅延させる。②は肝臓に対する作用で豊田らが詳しく報告している¹⁷⁾。GK はリン酸化された D-ブシコースにより核から細胞質へ移行される。さらに GK によってリン酸化されたグルコース 6-リン酸が、多糖類のグリコーゲン分解酵素を不活化すると同時に、合成酵素 (GS) を活性化して肝臓のグリコーゲン蓄積を促進する。これら一連の反応により、血中から肝臓へのぶどう糖の取り込み促進が起こり、結果として耐糖能の改善が認められる。また、メタボリックシンドロームのモデル動物である OLETF ラットを用いた研究において、D-ブシコースにはインスリンを分泌する膵臓β細胞の変性・劣化を抑制する作用があることが徳田らによって報告された¹⁸⁾。2型糖尿病は膵β細胞の機能低下によって発症するため、日常的に D-ブシコースを摂取することによってこれらの機能低下を防ぎ、糖尿病の予防に役立つと期待される。

第5図 ヒトでのD-プシコースの作用点

2) D-プシコースの抗肥満作用

D-プシコースの脂肪蓄積抑制作用は、ラットやマウスなどの動物により検討されている。その作用機序は、肝臓における脂肪酸合成に関わる酵素（脂肪酸合成酵素およびグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ）の阻害によるものであり、リパーゼなどの脂肪分解系には影響しないことが松尾らにより報告されている^{19,20)}。その他にも、LDL/HDL比の改善、肝中性脂肪の減少、HDL受容体の活性化、悪玉アディポカインであるMCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) の誘導抑制など、血清脂質を改善する種々のエビデンスが得られている²¹⁾。また、ヒトを対象としたD-プシコースの連続摂取試験において、メタボリックシンドロームに関連する指標 (TNF- α 、アディポネクチン) に改善傾向を示す結果が認められている。現在さらに詳細な抗肥満作用の解明を行っている最中である。このように、D-プシコースはこれまで知られている糖質とは異なり、生体に対する多くの作用点を持つことから、多数の発症原因を持つ糖尿病 (インスリン抵抗性) や肥満などメタボリックシンドロームの予防・改善を期待され、糖質の新たな可能性を追求できる食品素材と考えられる。

3) D-アロースの特徴と抗高血圧作用

D-プシコースに次いで研究が進んでいる希少糖は、イズモリングでD-プシコースの隣に位置するD-アロースである。後述するが、最近、ヒト胎児の臍帯にも極微量ながら含まれていることが報告されており、胎児の糖ともいえる糖である²²⁾。自然界においては、薬用として利用されてきたインドの海草にも含まれていることが分かっており、D-アロースはD-プシコースと同様に天然の糖である²³⁾。その甘味度は砂糖の9割であり、甘味質は砂糖に近い。工業的には、D-プシコースをL-ラムノースイソメラーゼにより異性化することによって作られることが示されている²⁴⁾。動物実験の結果からエネルギーはゼロと推定され、将来的な機能性甘味料としての安全性試験も既に終了している^{25,26)}。D-アロースの主な生理効果は、活性酸素の発生抑制、つまり抗酸化である。カテキンやビタミンCなど還元力を機序とする抗酸化剤は多く存在するが、D-アロースの作用はこれとは異なり、種々のストレス時に細胞から発生する活性酸素を抑制することが大きな特徴である。これについては、後述する。ここでは、個体レベルのD-アロースの高血圧予防効果について少し触れる。血管内皮から発生する活性酸素は血圧上昇を誘発する一因とな

るが、D-アロースが活性酸素産生酵素の発生を抑え、血圧上昇を抑制することが報告されている²⁷⁾。4%食塩食で4週間飼育したDahl食塩感受性高血圧ラットの高血圧に対して、2g/kg体重/日のD-アロース投与により収縮期および拡張期血圧共に有意な低下が認められている。さらに、このD-アロース投与によって腎機能が改善して蛋白尿の減少も確認されている。また、D-アロースは活性酸素の大量発生が原因とされる脳梗塞や心筋梗塞など虚血性の臓器障害に対する保護作用を示すことも報告されている²⁸⁾。その他にも、D-アロースは癌細胞増殖抑制作用や骨芽細胞増殖抑制作用など機能性食品だけでなく医薬品、医薬部外品として開発の可能性も広がっている。

4) 希少糖含有シロップの抗肥満効果

ぶどう糖と果糖の混合液糖である異性化糖は、でん粉の分解により得られたぶどう糖をグルコースイソメラーゼにより果糖に異性化して製造される。一方で、炭水化物に5%程度D-ブシコースが含まれると肥満を抑制することが明らかになっている²⁹⁾。異性化糖を更に異性化することにより、D-ブシコース、D-アロースを始めとする希少糖が15%程度含まれる希少糖含有シロップ『レアシュガースウィート』を開発した。ヒトでは実際に抗肥満効果があるかどうかを検証した。普通体重から1度の肥満(BMI25以上、30未満)の健常成人34名を対象に、対照食を用いた2群間並行比較のダブルブラインド、12週間の摂取試験を行なった。試験食は、希少糖含有シロップ30g(固形分)含むゼリー飲料200gと、対照食は同カロ

リーにするため異性化糖を28g(固形分)含むゼリーを1日1回、朝食前に摂取させた。その結果、希少糖含有シロップ摂取群では、体重、BMI、体脂肪率に有意な減少が認められた(第6図)。また、希少糖含有シロップの連続摂取による肝機能、腎機能、血液性状を含む異常な所見は認められなかった。この試験から希少糖含有シロップはヒトにおいても抗肥満効果を持つ素材であることが示され、30g 12週間継続摂取の安全性も確認された。このシロップは、各食品のカテゴリーで使用でき、デザート、ベーカリー、酒類や飲料等、多くの応用が可能である。

5. 糖によるオートファジー亢進と希少糖の細胞内代謝

オートファジーは、酵母からヒトに至るまで保存された、細胞質成分の大規模で非選択的な分解機構であり、主にmTORによって抑制的に制御されていることが知られている(第7図)³⁰⁾。

近年、オートファジーを活性化することで、細胞内の老廃物による老化や異常タンパク質が蓄積するアルツハイマーなど老年性・神経変性疾患の予防になると注目を集めている³¹⁾。これらのことから、オートファジー誘導物質にはアンチエイジング効果が期待されている。

糖質は一般に栄養源となることから、オートファジーをネガティブに制御すると考えられてきたが、近年、一部の糖質がオートファジーを活性化することが報告された³²⁾。また、大変興味深いことに、CRMの

第6図 ヒトでの希少糖含有シロップの内臓脂肪低減効果

第7図 糖によるオートファジーの亢進

LC3- I から LC3- II への変換をウェスタンブロットにより検出することで各種糖質のオートファジー誘導活性を調べた。

報告のあるアミノ糖 (lane9,10,11,17,18) 以外に、それぞれ単糖や二糖によって異なるオートファジー活性が確認された。

2-Deoxy-D-Glucose は、mTOR 依存性のオートファジーを強く誘導することが知られている。既報のデータでは、哺乳類にとってエネルギー代謝系に直接入り難いと考えられる糖がオートファジーを誘導する傾向が見られていることから、これらの効果が希少糖にも期待される。代謝系における希少糖に関しては、肝臓においてグルコーストランスポーターを介して細胞内に入った D-ブシコースはホスホフルクトキナーゼによりリン酸化され D-ブシコース-1P となる。しかし、一定時間後にフォスファターゼにより脱リン酸化され、細胞外に排出される。細胞内に滞在する間の D-ブシコース又は D-ブシコース代謝物が機能性を発現しているものと推測される。D-アロースも、この範囲においては D-ブシコースとほぼ同様と考えられている。2-Deoxy-D-Glucose の効果と同様に糖代謝に影響を与えていることから、希少糖がオートファジーを誘導し後述のアンチエイジング効果を発揮している可能性も考えられる。

6. 希少糖の抗酸化ストレス作用

D-ブシコースは、D-フラクトースによく似ているが、溶解度は D-フラクトースよりも低く、その他幾つかの化学的な特性が異なる。例えば、糖とタン

パク質が反応する時に生成するメイラード反応物質の特性が異なる。各種糖（果糖、ショ糖、D-ブシコース）が含まれる食品を作り、ラジカル消去能（ABTS 及び DPPH ラジカル）や還元力を測定したところ、D-ブシコースを入れたものが最も高いラジカル消去能と還元力を示すことを早川らは報告している³³⁾。さらに、D-ブシコースは酸化ストレスを軽減する可能性も報告されている。ESR を用いた in vitro の各単糖のスーパージオキシド消去能測定では、D-ブシコースと D-アロースの消去活性が D-グルコースや D-フラクトースより強く、ある程度の消去活性も保持していることが示されている。パーキンソン病の in vitro モデルで酸化ストレスを加えた際には、D-ブシコースのアポトーシス抑制作用、神経細胞の防護作用、細胞内でのグルタチオン濃度の上昇が観察されている³⁴⁾。また、ラットへの Di-(2-ethylhexyl) phthalate 投与によって増加するマロンジアルデヒドの増加を D-ブシコースが抑制し、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタレドキシシン、チオレドキシシンなどを誘導することが示されている³⁵⁾。

D-アロースの機能性に関しては、活性酸素の発生を抑制する効果が報告されており、D-ブシコースより深くレドックス制御にまで関与することが推測さ

れる。D-アロースの酸化ストレス軽減作用は多くの報告がある。胎児の臍帯において、帝王切開により出生した胎児に比べ、自然分娩の胎児では多くのD-アロースが検出されている²⁵⁾。その詳細な機能には更なる検討が必要ではあるものの、これはD-アロースがヒト出生時の酸化ストレスを軽減している可能性を示している。これら酸化ストレスの主要因子が活性酸素であるが、生体内の酸素の数%は活性酸素の状態が存在しており、その活性酸素の発生源として、ミトコンドリア電子伝達系における酸化的リン酸化の過程が知られている。電子伝達系阻害剤を作用させ活性酸素の発生を促す条件下においては、D-グルコースとD-アロースを作用させた結果、ミトコンドリア由来の活性酸素及び生成ATPの発生が一部抑えられた³⁶⁾。これは、D-グルコースの取り込み阻害ではなく、ミトコンドリア呼吸鎖に対しD-グルコースと競合していることが示唆される。個体レベルにおける上述の高血圧予防や虚血性障害抑制の分子基盤が、このミトコンドリアにおける活性酸素発生抑制効果である。また、D-アロースは、TXNIP (Thioredoxin interacting protein) を介したレドックス制御にも関わっており、これを分子基盤として破骨細胞分化抑制やがん細胞の増殖抑制が報告されている³⁷⁾。この詳細に関しては、既に総説があることから、ここでの内容は割愛する³⁸⁾。

ここまで述べてきたように希少糖は、従来の抗酸化物質と全く異なり、化学的な特性がD-グルコース

やD-フラクトースと似ているため糖の代謝系に直接働きかけるか、糖代謝系の近傍から抗酸化能を発揮することがin vitroのデータからも期待される。

7. 希少糖のアンチエイジング効果

D-ブシコースやD-アロースがアップストリーム型CRMとして働き、動物の寿命を延長する効果があるのではないかと我々は考え、寿命研究のモデル生物である線虫*Caenorhabditis elegans*を用いて検討を行った。線虫*C.elegans*は、ぶどう糖で高血糖状態を示すことや体内の脂肪量が増加すること、また、その結果、寿命が短くなることが既に報告されている³⁹⁾。これは、*C.elegans*がヒトと近い糖代謝系を有しているということを意味している。我々は、別の先行研究において、多量のD-ブシコースを与えることで、*C.elegans*野生株N2のボディサイズを小さく抑えることを報告している。

続いて、我々はD-ブシコースのアンチエイジングの検討を行った。野生株N2を用い、同調培養によって得られた若成虫を、D-ブシコースを含む液体培地へ移し、20℃で振とう培養した。一日おきに観察、生死を判定し、生存している線虫のみを新しい培地に移しかえ、すべての線虫が死ぬまで培養を続け、平均寿命を算出した(第8図)。また、Real-time PCRを用いて、SOD (super oxide dismutase) やカタラーゼなど酸化ストレス関連遺伝子の発現量とその酵素活性についても測定した (data not shown)。Mn-SOD

Log-rank法, * $p < 0.05$

第8図 線虫*C.elegans*での希少糖のアンチエイジング効果

及びカタラーゼの発現は、インスリンシグナル伝達系によっても一部制御されることが報告されている⁴⁰⁾。その結果、野生株 N2 において、コントロール群 20.9 日に対して 28mM D-ブシコース処理線虫の平均寿命は 25.1 日となり、20% の延長が認められた。Real-time PCR の結果から、ミトコンドリア性 Mn-SOD とカタラーゼの発現量上昇が認められ、それらの酵素活性も上昇していた⁴¹⁾。

次に、D-グルコースの C3 エピマーである D-アロースの寿命延長効果について報告する。シグナル伝達系に変異を持つ線虫株を用いて、D-アロースの寿命延長メカニズムについて検討を行った。線虫寿命延長試験には *C. elegans* 野生株 N2 と *daf-16* (インスリンシグナル経路下流の転写因子 FOXO1 の線虫ホモログ) 変異体を用いた。N2 において、コントロール群 19.4 日に対して、28mM D-アロース処理線虫の平均寿命は 22.9 日となり約 20% の延長が認められた。一方、*daf-16* 変異体において寿命延長は認められなかった (data not shown)。この結果から、D-アロースによる寿命延長はインスリンシグナル伝達経路を介して発現していると考えられた⁴²⁾。

以上の結果から、D-ブシコースや D-アロースによる寿命延長のメカニズムとして、糖代謝系に影響を与え、また線虫の酸化ストレス耐性を上昇させることで引き起こされると考えられる。

8. おわりに

先に述べたように、希少糖は、抗肥満効果、抗糖尿病効果、抗高血圧効果および抗酸化効果など抗メタリックシンドローム効果を有することがヒトや動物において確認されている。希少糖の基盤となる機序が、エネルギー代謝に影響を与える以上、最終的には哺乳類においても寿命に結びつく。今回の線虫 *C. elegans* を用いた研究を併せて考えると、ヒトにおいても D-ブシコースや D-アロースがアンチエイジング効果を有する可能性が強く示唆される。今後は、希少糖のアップストリーム型 CRM としての詳細なメカニズムの解明と高等な動物における実証を行っていく。

謝 辞

本稿で紹介した希少糖の研究は、香川大学医学部の徳田先生の研究グループならびに農学部の松尾先生、

名城大学の豊田先生らの御協力で実施することができました。また、糖によるオートファジーの亢進に関しては、近畿大学生物理工学部芦田先生に御助言を頂きました。最後になりましたが、香川大学を中心に都市エリア事業で集まっていたいただいた研究グループの諸先生方、香川大学の何森先生、株式会社レアスウィートの近藤社長に、この場をお借りして心よりお礼を申し上げます。

〈¹ 松谷化学 (株)、² 香川県環境健康研究所、³ 香川大学〉

引用文献

- 1) Colman, RJ *et al.* : *Science*, **325**, 201-204 (2009)
- 2) Donald K.Ingram, *et al.* : *Experimental Gerontology*, **46**, 148-154 (2011)
- 3) Baur JA *et al.* : *Nature*, **16**, 337-342 (2006)
- 4) Burnett C *et al.* : *Nature*, **477**, 482-485 (2011)
- 5) Biplab Dasgupta.and Jeffrey Milbrandt : *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **104**, 7217-7222 (2007)
- 6) S. Imai and L. Guarente. : *Trends in Pharmacological Sciences*, **31**, 212-220 (2010)
- 7) Marcia C. H. and David A. S. : *Annu Rev Pathol.*, **5**, 253-295 (2010)
- 8) Dmitri Kirpichnikov, *et al.* : *Ann Intern Med.*, **137**, 25-33 (2002)
- 9) Kim Y.D, *et al.* : *Diabetes*, **57**, 306-314. (2008)
- 10) Harrison DE, *et al.* : *Nature*, **460**, 392-395 (2009)
- 11) Ravikumar B, *et al.* : *Hum Mol Genet.*, **11**, 1107-1117 (2002)
- 12) Panieri E, *et al.* : *Aging (Albany NY)*., **2**, 487-503 (2010)
- 13) Oshima H, *et al.* : *Food Sci Technol Res.*, **12**, 137-143 (2006)
- 14) Mu W, *et al.* : *Appl Microbiol Biotechnol.*, **94**, 1461-1467 (2012)
- 15) Iida T, *et al.* : *Metabolism*, **59**, 206-214 (2010)
- 16) Hayashi N, *et al.* : *Biosci Biotechnol Biochem.*, **74**, 510-519. (2010)
- 17) 豊田行康ら : *薬理と治療*, **38**, 261-269 (2010)
- 18) Hossain MA, *et al.* : *Biochem Biophys Res Commun.*, **405**, 7-12 (2011)
- 19) Matsuo T, *et al.* : *Asia Pac J Clin Nutr.*, **10**, 233-237 (2001)
- 20) Matsuo T, *et al.* : *J Clin Biochem Nutr.*, **30**,

- 55-65 (2001)
 - 21) Murao K, *et al.* : *Life Sci.*, **81**, 592-599 (2007)
 - 22) Hashimoto F, *et al.* : *Early Hum Dev.* In press
 - 23) Ragupathi RKR, *et al.* : *Food Chem.*, **135**, 2363-2370 (2012)
 - 24) Lim YR, *et al.* : *Appl Microbiol Biotechnol.*, **91**, 229-235. (2011)
 - 25) 伊賀悠祐, 松尾達弘 : 日本栄養・食糧学会誌, **63**, 17-19 (2010)
 - 26) Iga Y, *et al.* : *Biosci Biotechnol Biochem.*, **74**, 1476-1478 (2010)
 - 27) Kimura S, *et al.* : *J Hypertens.*, **23**, 1887-1894 (2005)
 - 28) Nakamura T, *et al.* : *Neurosci Lett.*, **487**, 103-106 (2011)
 - 29) 山田貴子ら : 日本食品科学工学会誌, **57**, 263-267 (2010)
 - 30) Nakatogawa H, *et al.* : *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **10**, 458-467 (2009)
 - 31) S. Sarkar, *et al.* : *Nat. Chem. Biol.*, **3**, 331-338 (2007)
 - 32) Shintani T, *et al.* : *Biochem Biophys Res Commun.*, d **391**, 1775-1779. (2010)
 - 33) Sun Y, *et al.* : *Biosci Biotechnol Biochem.*, **70**, 2859-2867 (2006)
 - 34) Takata MK, *et al.* : *J Biosci Bioeng.*, **100**, 511-516. (2005)
 - 35) Suna S, *et al.* : *Toxicol Lett.*, **173**, 107-117 (2007)
 - 36) Ishihara Y, *et al.* : *J Biosci Bioeng.*, **112**, 638-642 (2011)
 - 37) Yamada K, *et al.* : *Nutr Res.*, **32**, 116-123 (2012)
 - 38) 飯田哲郎ら : 日本食物繊維学会誌, **16**, 9-17 (2012)
 - 39) Schlotterer A, *et al.* : *Diabetes.*, **58**, 2450-2456 (2009)
 - 40) Braeckman BP and Vanfleteren JR : *Exp Gerontol*, **42**, 90-98 (2007)
 - 41) Sato M, *et al.* : Abstracts of The 5th Symposium of International Society of Rare Sugars, p36 (2011)
 - 42) 佐藤正資ら : 日本農芸化学会 2013 年度大会要旨, 印刷中
-