

群とSPI群の間で有意差は認められなかったが、SPI群のIRLはCasein群と比較して有意に低下していた (Table 4)。また、脂質に関しても、TGについては両群間に有意差を認めなかったが、SPI群のTC、FFAはCasein群と比較して有意に低下していた (Table 4)。なお安全性については問題は認められなかった。

#### D. 考察と結論

BATはエネルギー貯蔵を目的とする白色脂肪組織と異なり、寒冷時と過食後に熱産生を行い、エネルギーを消費する重要な部位として知られている。また、BATの熱産生は交感神経系の刺激を介して行われており、肥満動物では、しばしばBATの熱産生能に障害があり、これが肥満の一成因になると考えられている (2, 3)。このため、逆にこのBAT機能の活性化が肥満の軽減に有効である可能性も報告されている (4)。

齋藤は、大豆たん白質由来の大豆ペプチドの肥満改善効果をGTG肥満マウスとMSG肥満マウスを用いて検討し、大豆ペプチドが交感神経の活性化を介して熱産生機能を有するBATの活性を高める成績、さらには大豆たん白質の摂取が肥満の改善に結びつく可能性を報告している (5, 6)。今回の我々の実験におけるSPIの肥満改善効果の機序にもBATでの熱産生の亢進が寄与している可能性が考えられ、今後、大豆たん白質のBATや脱共役たん白質 (uncoupling protein, UCP) に対する作用がより明確にされる必要があると考えられた。

BATの活性化物質として、我々はトウガラシの刺激成分であるカプサイシンの本ラットにおける体脂肪蓄積抑制効果を報告した (12)。さらに、最近、選択的に褐色脂肪細胞を活性化させ、白色脂肪を分解させる $\beta$ 3受容体作動薬の種々の肥満動物モデルにおける有効性が報告されており (13)、今回の大豆たん白質の効果を含め、肥満治療において摂取カロリーの制限に加えBATの活性化物質がその有効な手段となりうることを期待できる。なお、大豆たん白質についてはヒト及び家畜などにおいて長期の食経験があり、安全性については今回の実験に際しても特段の異常は認められなかったことを附言する。

#### 参考文献

- 1) Rothwell NJ and Stock MJ (1979): A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature*, 281, 31-35.
- 2) Yoshida T, Nishioka H, Nakamura Y, and Kondo M (1984): Reduced norepinephrine turnover in mice with monosodium glutamate-induced obesity. *Metabolism*, 33, 1060-1063.
- 3) Yoshida T, Nishioka H, Yoshioka K and Kondo M (1987): Reduced norepinephrine turnover in inter-scapular brown adipose tissue of obese rats after ovariectomy. *Metabolism*, 36, 1-6.
- 4) Arch JR, Ainsworth AT, Cawthorne MA, Piercy V, Sennitt MV, Thody VE, Wilson C

- and Wilson S(1984): Atypical  $\beta$  adrenoceptor on brown adipocytes as target for anti-obesity drugs. *Nature*,309,163-165.
- 5)斎藤昌之(1989):大豆たん白質ペプチドの経管栄養への応用:熱産生に及ぼす影響.大豆たん白質栄養研究会会誌,10,81-83.
- 6)斎藤昌之(1990):交感神経活動に及ぼす大豆たん白質ペプチドの影響.大豆たん白質栄養研究会会誌,11,95-97.
- 7)Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosumi M and Natori T(1992): Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. *Diabetes*, 41,1422-1428.
- 8)Mori Y, Yokoyama J, Nemoto M, Katoh S, Nishimura M and Ikeda Y(1992): Characterization of a new genetically obese-hyperglycemic OLETF rat. *Jikeikai Med J*, 39,349-359.
- 9)森 豊、横山淳一、畑 章一、加藤秀一、村川祐一、磯貝行秀(1994):肥満を伴った自然発症糖尿病OLETFラットに関する研究—第3報: Zucker fa/fa ラットとの比較検討—. 第14回日本肥満学会記録,275-279.
- 10)森 豊、畑 章一、村川祐一、加藤秀一、池田義雄(1996):内臓脂肪型肥満OLETFラットの体脂肪分布並びに耐糖能に及ぼす大豆たん白質の効果.大豆たん白質研究会会誌,17,108-113.
- 11)Krotkiewski M and Bjorntorp P(1979): The effect of progesterone and of insulin administration of regional adipose tissue cellularity in the rat. *Acta Physiol Scand*, 96,122-127.
- 12)村川祐一、森 豊、横山淳一、畑 章一、加藤秀一、田嶋尚子、磯貝行秀、池田義雄(1995):OLETFラットの体脂肪分布、耐糖能に対するカプサイシンの効果. *Diabetes Frontier*, 6,482-483.
- 13)吉田俊秀、吉岡敬治、釜鳴孝吉、平岡範也、近藤元治(1989):新 $\beta$ 受容体刺激剤BRL26830Aの抗肥満作用. *医学のあゆみ*, 151,561-562.

健康危険情報

特に著しいものはなかった。

知的財産権の出願・登録状況

特に無し

Table 1. Ingredient and nutrient composition of experimental diets

	Ingredient (%)	
	Casein-diet	SPI-diet
Casein	52.7	—
Soy protein isolate	—	52.8
DL-Methionine	0.5	0.5
Cornstarch	9.4	11.5
$\alpha$ -Cornstarch	8.0	8.0
Sucrose	5.0	5.0
Corn oil	6.0	6.0
Cellulose powder	5.0	5.0
Vitamin mixture	1.0	1.0
Mineral mixture	5.0	5.0
Choline bitartrate	0.2	0.2
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.3	1.3
$\text{CaCO}_3$	1.9	1.9
KCl	0.9	0.9
NaCl	0.57	—
$\text{MgCO}_3$	0.9	0.9
$\text{FeC}_6\text{H}_5\text{O}_7$	0.09	0.09
$\text{Na}_2\text{CO}_3$	1.61	—
Nutrient composition		
	Casein-diet	SPI-diet
Moisture (%)	8.0	8.0
Protein (%)	45.4	45.0
Fat (%)	6.1	6.0
Ash (%)	6.3	6.9
Others (%)	34.2	34.1
Energy (kJ/g)	15.1	15.1

Table 2. Body composition analysis

	Initial control	Casein-diet	SPI-diet
Body weight (g)	609.3 ± 14.2	561.7 ± 18.1	545.1 ± 22.3
Water (%)	50.3 ± 1.1	53.3 ± 2.0	55.6 ± 2.5*
Fat (%)	27.2 ± 1.0	22.9 ± 2.7	19.8 ± 3.3*
Protein (%)	17.5 ± 0.7	18.4 ± 0.7	19.2 ± 0.7*
Ash (%)	2.5 ± 0.3	3.3 ± 0.6	3.5 ± 0.9
Others (%)	2.6 ± 0.8	2.1 ± 1.4	1.9 ± 1.0

\* $P < 0.05$ , vs value of Casein-diet.

Table 3. Body fat distribution (g/100 g body weight)

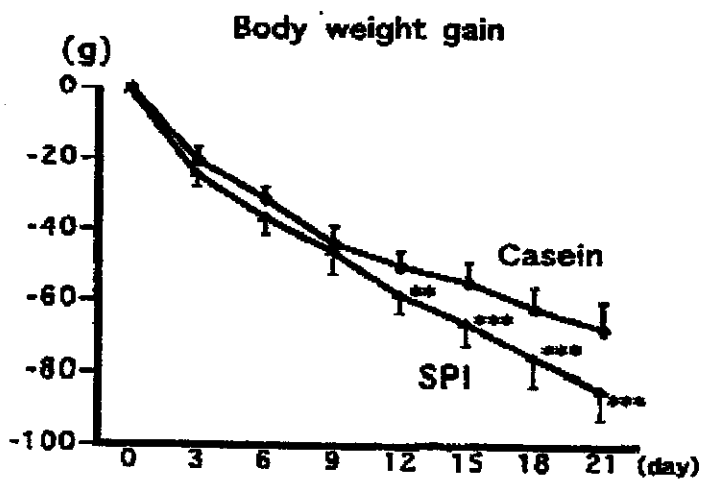
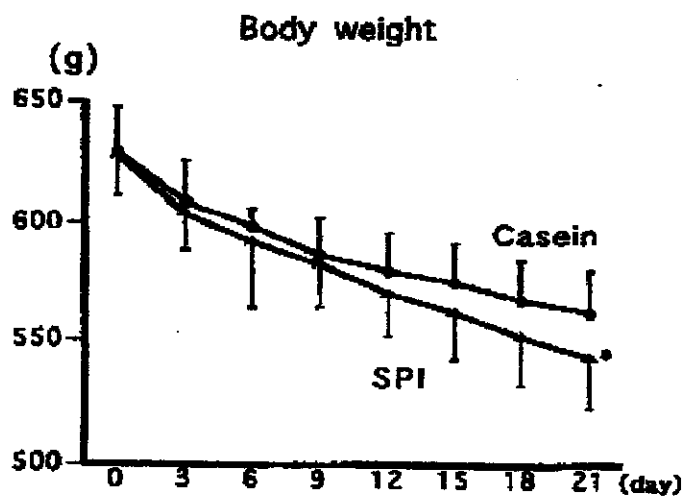
	Initial control	Casein-diet	SPI-diet
Intra-abdominal fat	9.8 ± 0.8	8.9 ± 1.2	7.5 ± 0.9**
Retroperitoneal fat	5.2 ± 0.3	4.8 ± 0.8	3.9 ± 0.7**
Mesenteric fat	2.3 ± 0.4	2.0 ± 0.2	1.6 ± 0.2***
Epididymal fat	2.4 ± 0.3	2.1 ± 0.3	2.1 ± 0.2
Subcutaneous fat	2.1 ± 0.2	1.7 ± 0.3	1.3 ± 0.2**

\*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , vs value of Casein-diet.

Table 4. Plasma levels of glucose, IRI, IRL and lipids

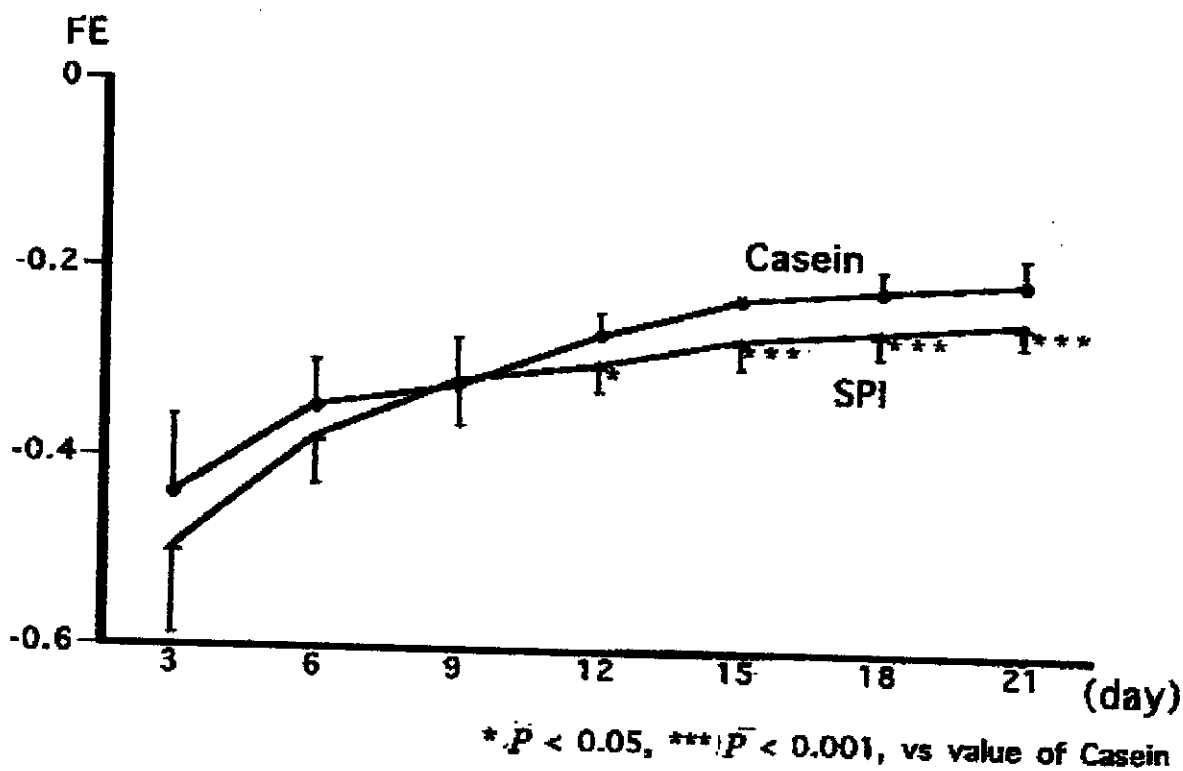
	Initial control	Casein-diet	SPI-diet
Glucose (mg/100 mL)	157.4 ± 13.3	130.3 ± 15.5	136.9 ± 13.0
IRI (ng/mL)	15.5 ± 7.1	3.6 ± 2.3	2.9 ± 0.9
IRL (ng/mL)	13.8 ± 2.5	8.7 ± 2.7	5.0 ± 1.8***
TG (mg/100 mL)	219.4 ± 64.0	42.4 ± 20.1	28.5 ± 10.3
TC (mg/100 mL)	118.6 ± 12.5	139.6 ± 15.1	107.7 ± 8.4***
FFA ( $\mu$ mol/L)	1.59 ± 0.27	1.20 ± 0.33	0.97 ± 0.16*

\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.001$ , vs value of Casein-diet.



\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ , vs value of Casein

Fig. 1. Changes in body weights and body weight gains in casein-diet and SPI-diet groups.



\*  $\bar{P} < 0.05$ , \*\*\*  $\bar{P} < 0.001$ , vs value of Casein

Fig. 2. Changes in food efficiency in casein-diet and SPI-diet groups.

## 分担研究報告書

### 腎機能障害における特定保健用食品素材の安全性の検討

分担研究者 猿田享男（慶應義塾大学医学部長）

高血圧症に有用とされている特定保健用食品素材の安全性を、正常腎機能ならびに腎障害を有する本態性高血圧患者において6ヶ月間にわたり検討した。軽症高血圧患者に、ラクトリペプチド、杜仲葉配糖体、ペプチドスープのいずれかを投与し、腎機能ならびに自覚症状の変化を検討したところ、ペプチドスープ摂取者のうち1例に咳が出現した。一方、腎機能については、正常ならびに慢性腎障害患者のいずれにおいても影響を与えなかったが、腎障害例では降圧効果は認めなかった。以上の結果より、特定保健用食品は比較的安全に使用できるが、咳が出現する。

#### A. 研究目的

高血圧の治療方針のなかで、非薬物療法はその初期治療としてきわめて重要な役割を果たしている。すなわち、米国合同委員会やWHO-ISH勧告でも降圧療法の第一段階として取り上げられており、日本高血圧学会の高血圧ガイドラインでも同様に非薬物療法を最初にすべき治療と位置付けられている。一方、最近発表された健康日本21では非薬物療法による降圧が3.84mmHgと概算されている。この数値は人口全体としてみた場合、心血管系事故の予防として極めて有意な値であるが、個人の降圧値としてみた場合には、十分な値とはいえない。一方、高血圧患者のなかに薬物療法を敬遠する例も多々認められており、このような観点から非薬物療法と薬物療法の橋渡しとなる補助健康食品が注目を浴びているが、抗高血圧作用を有する特定保健用食品素材に関する長期的な副作用についての検討は十分でない。したがって、本研究では特定保健用食品素材の長期的な安全性を、本態性高血圧患者および腎障害を有する患者において検討する。本邦ではラクトリペプチド、杜仲葉配糖体等血圧降下作用を有する特

定保健用食品素材が開発され市販されているが、この作用の一部にアンジオテンシン変換酵素阻害作用によることが報告されている。アンジオテンシン変換酵素阻害活性は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬で見られるように、その副作用として咳が高頻度に出現し、また中等度ならびに高度腎障害時にはむしろ腎機能の急激な悪化をもたらすことが推察される。本研究では、降圧作用を有する特定保健用食品素材の副作用として、咳の出現頻度ならびに腎機能障害時での腎機能に及ぼす影響を、昨年度の検討に引き続き6ヶ月にわたる長期的な面から検討した。

#### B. 研究方法

腎障害を有する本態性高血圧患者に、ラクトリペプチド、杜仲葉配糖体を含有する特定保健用食品素材を投与し、血圧ならびに腎機能（血清クレアチニン、尿蛋白排泄量）へ与える長期効果ならびに有害事象の発現の有無を検討した。特定保健用食品素材（杜仲葉エキス3x/日、ペプチドスープ1x/日、アミールS 1x/日）を6ヶ月摂取させ、降圧効果、

自覚症状、臨床検査所見の変化を検討した。すなわち、高血圧患者において、血圧の変動、検査成績、ならびに自覚症状（咳）を検討した。さらに、腎機能障害患者において、杜仲葉エキス（3x/日）を6ヶ月間飲用させ、その前後の血圧、腎機能を含む血液検査を施行した。

## C. 研究結果

ラクトリペプチド、杜仲葉配糖体を含む特定保健用食品素材の高血圧患者における影響を、主として有害事象の観点から検討を加えた。

### 1) 高血圧患者における検討

軽症本態性高血圧患者（56名）を対象として、アミールS、ペプチドスープ、あるいは杜仲葉エキスを6ヶ月間投与した。

まず、アミールSの投与(n=35)では、収縮期血圧9 mmHg、拡張期血圧5 mmHgと、軽度の降圧作用を示し、3ヶ月間における投与による降圧とほぼ同程度であった。心拍数では投与前後で変化なく、肝機能、電解質、血清クレアチニン、脂質など血清パラメーターには有意な変化を認めなかった。活性レニン濃度は軽度上昇傾向が見られたが有意ではなかった。血漿心房性ナトリウム利尿ペプチドならびにエンドセリン濃度に関しても、アミールS投与前後で変化を認めなかった。

杜仲茶の6ヶ月間の長期にわたる投与(n=7)に関しても、収縮期血圧6 mmHg、拡張期血圧4 mmHg程度と、わずかな血圧の下降傾向を認めた。心機能に変化なく、肝機能、血清電解質、脂質、血清クレアチニンに有意な変化を認めなかった。これらの例に関しても、血漿レニン活性、血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド

ならびにエンドセリン濃度に変化を求めなかった。

ペプチドスープ摂取者(n=14)では、7 mmHgの収縮期血圧、5 mmHgの拡張期血圧の低下が見られたが、脈拍の変化は示さなかった。活性レニン濃度は上昇傾向を示したが、血漿心房性ナトリウム利尿ペプチドならびにエンドセリン濃度に変化を求めなかった。

有害事象として、ペプチドスープ摂取者14名のうち1名において、咳の出現が認められた。ペプチドスープの中止により咳は消失した。

### 2) 腎機能障害患者における検討

慢性腎機能障害患者における特定保健用食品素材摂取による影響を検討した。血清クレアチニン値が2.5 mg/dlの患者に対してアミールSを摂取させたが(n=5)、収縮期血圧は144から144 mmHg、拡張期血圧は96から95 mmHgと不変であった。一方、血清クレアチニン値は2.6 mg/dl、BUNは25.0から30.4 mg/dlと有意の変化を認めなかった。血清Kの値に関して、4.2から4.3 mEq/Lと、有意な変化を認めなかった。

## D. 考察

高血圧の治療方針が、近年の種々のガイドラインで発表され、国民の血圧に対する関心が高まってきている。として非薬物療法が高血圧の初期治療として明確に記載されており、降圧薬を服用することを避けたいとの意思表示をする患者もあらわれつつある。このような背景から、非薬物療法の一環として、血圧降下作用を有する食品素材が摂取されるようになった。本研究では、6ヶ月にわたる特定保健用食品素材の摂取により、アミールS、ペプチドスー

プ、あるいは杜仲葉エキスのいずれにおいても正常腎機能患者に対して降圧効果を示すことが確認された。さらに副作用の検討では6ヶ月間においてペプチドスープ摂取者において咳の出現が1例認められた。一方、臨床化学的検索では、あきらかな副作用を認めるものはなかった。腎機能障害を有する患者における検討では、有害事象の出現はなかったが、降圧効果も認めがたいことが示された。

特定保健用食品素材には、降圧効果を示す成分として、アンジオテンシン変換酵素阻害活性が認められているものがある。今回の6ヶ月間における検討では、咳の出現したものがあり、摂取中止により消失したことから、本製品によると考えられた。しかしながら、その他の副作用は認めず、安全性に関しては良好であることが考えられた。

慢性腎障害を有する例に対する6ヶ月間わたる検討では、特定保健用食品素材は降圧効果を示さなかった。一般に、腎障害時には、降圧薬に対して抵抗性であるとされており、今回の結果は特定保健用食品素材でも同様な結果を示した。副作用の面においては、とくに有意な出現を認めなかった。

## E. 結論

高血圧症に有用と示唆されている特定保健用食品素材（アミールS、杜仲葉、ペプチドスープ）の、約6ヶ月間にわたる安全性確保について検討した。これらの食品素材の、正常腎機能ならびに慢性腎障害を有する患者に対して使用したところ、食品に内在するアンジオテンシン変換酵素阻害活性によると思われる咳が出現したが、その他有意なものはなく、比較的安全に

使用可能であった。降圧効果の面では、軽度の低下作用がみとめられたが、腎障害が存在すると、その作用は認めがたいと考えられた。

## F. 引用文献

- 1) Y. Nakamura, N. Yamamoto, K. Sakai, A. Okubo, S. Yamazaki, T. Takano: Purification and characterization of angiotensin I-converting enzyme inhibitors from sour milk. *Journal of Dairy Science* 78: 777-783, 1995
- 2) Y. Hata, M. Yamamoto, M. Ohni, K. Nakajima, Y. Nakamura, T. Takano: A placebo-controlled study of the effect of sour milk on blood pressure in hypertensive subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition* 64:767-771, 1996

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① 林 晃一、松田洋人、本多正典、猿田享男：アンジオテンシン受容体拮抗薬の臨床：腎疾患治療薬、腎保護作用薬としての臨床応用の展望。日本臨床 57(5):164-167, 1999年
- ② 林 晃一：腎結構動態に及ぼすACE阻害薬対AT拮抗薬。Pharma Medica

### 健康危険情報

特に著しいものはなかった。

### 知的財産権の出願・登録状況

特に無し



## 難消化吸収性糖アルコールの消化吸収性と呼気水素ガス排出動態

分担研究者 奥 恒行 県立長崎シーボルト大学看護栄養学部 教授

【研究要旨】 健常な成人女性 17 名を対照に、5 種類の糖アルコール摂取量と 6 時間後までの呼気水素ガス排出量との関係を観察した。得られた結果は以下の通りであった。①呼気水素ガス排出量は個体差および個体間変動が大きかった。②糖アルコールを同一量(10 g)摂取させたとき、呼気水素ガス排出量は単糖のエリスリトールとキシリトールできわめて僅かであったが、吸収されにくいソルビトールは明らかに少なかった。③糖アルコールを同一量摂取させたとき、消化が不要な単糖アルコールに比べて難消化性二糖アルコールの方が呼気水素ガス排出量は少なかった。④摂取量を 20 g に増加したとき、呼気水素ガス排出量はエリスリトールではほとんど検出されなかったが、キシリトールでは僅かに検出された。しかし、両者に有意差は観察されなかった。ソルビトール、マルチトール、ラクチトールでは明らかな用量依存性が観察された。⑤糖アルコール摂取後、呼気水素ガス排出が最初に観察されるまでの時間(イニシャルタイム)は、ラクチトールが約 80 分で最も早く、他は 100-120 分であった。⑥呼気水素ガス排出量は、糖アルコール摂取後 150-270 分の間にピークを示し、糖アルコールの種類および摂取量によってピークタイムは異なった。⑦消化器症状は、難消化吸収性二糖アルコールおよびソルビトールにおいて観察され、易吸収性のエリスリトールおよびキシリトールでは摂取量 20 g でも観察されなかった。この発症は単糖アルコールの方が二糖アルコールよりも早かった。以上の結果より、エリスリトール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、ラクチトールなどの糖アルコール摂取による呼気水素ガス排出量および排出パターン、ならびに消化器症状の発症は、それぞれの糖アルコールの小腸における消化吸収性ならびに大腸における発酵性を反映することが明らかになった。

### 1. 研究の背景と目的

現在、開発され、商品化されている主な糖アルコールには図 1 に示したものがある。これらの糖アルコールは難消化吸収性であるため大量に摂取すると、未消化未吸収糖アルコールの大腸への到達量が多くなるために高浸透圧性の下痢を誘発する。下痢を誘発しない程度に摂取し

た場合、小腸で消化吸収されずに大腸に到達した糖アルコールは、そこに生息する微生物によって発酵を受け、炭酸ガス、メタンガス、水素ガス、短鎖脂肪酸などに代謝される(1-3)。大腸内で産生された水素ガスの一部は腸ガスとして体外に排出され、残りの水素ガスは拡散によって血管内に移行し、肺臓から呼気ガスとし

て排出される。

水素ガスは体内では生成されず、腸内微生物発酵のみによって産生されるので(4-6)、呼気水素ガス排出量は摂取した糖質の消化吸収性を反映する。すなわち、難消化吸収性糖アルコールを経口摂取した後の呼気水素ガス排出の動態は、その糖アルコールの小腸における消化吸収性や大腸への移行性および腸内細菌による発酵性などによって変化することが考えられる。つまり、消化吸収性の高い糖質は呼気水素ガス排出量が少なく、難消化吸収性糖質のように小腸で消化吸収されずに大腸に到達する量が多い糖質ほど呼気水素ガス排出量は多くなると考えられる。また、異なる糖質を同量摂取した場合、呼気水素ガス排出量の差異は大腸に到達する糖質量に依存するので消化吸収性を示すことになり、また、同一糖質の投与量を変えて摂取した場合には用量依存的に呼気水素ガスが増加すると考えられる。

本研究の目的は、幾つかの糖アルコールの呼気水素ガス排出量および排出パターンからそれぞれの糖アルコールの消化吸収性、消化管移行性、発酵性などを比較・検討し、加工食品へ利用する場合に留意すべき点を明らかにすることである。

なお、本研究は県立長崎シーボルト大学研究倫理委員会の承認を受けて実施した。

## 2. 被験者、実験材料および実験方法

### 1) 被験者

被験者は胃腸障害及び消化器疾患の既往歴のない健常な成人男女 17 名(18~27

歳)で(表 1)、いずれも実験前 2 週間に抗生剤投与のない者である。

### 2) 試験糖質

用いた試験物質は、マルチトール(東和化成工業)、ラクチトール(林原生物化学研究所)、ソルビトール(東和化成工業)、キシリトール(カルター・フードサイエンス)、エリスリトール(日研化学)、フラクトオリゴ糖(明治製菓)などで、いずれも高純度(98-99.8%)の粉末状のものである。

二糖類アルコールであるマルチトールは、*in vitro*の実験においてマルターゼによって極めてゆっくり水解されるが、同じ二糖類アルコールであるラクチトールはほとんど水解されない(7-9)。また、単糖アルコールのソルビトールは消化の必要はないが、吸収されにくい。一方、キシリトールは小腸から一部が吸収され、生体内で代謝される。エリスリトールは経口摂取した 90%以上が小腸から吸収され、代謝されずに速やかに尿に排泄される(10)。このため、キシリトールやエリスリトールの呼気への水素ガス排出量は他の糖質に比べて少ないことが推定される。対照として用いたフラクトオリゴ糖は消化酵素で消化されずに大腸に到達し、腸内細菌によって容易に発酵を受ける(11, 12)。

### 3) 試験物質の摂取

試験物質摂取は各々の指示量を約 200 ml の水溶液にして一気に経口摂取させた。糖質の種類による水素ガス排出量の比較実験では、投与量は全て 10 g とした。同じ糖質について投与量による変化を観察する実験では、投与量の少ない量から

順次に摂取させ、最大摂取量に至る前に下痢を生じた場合はその時点で実験を中止した。また、次の試験物質の実験に移る場合には少なくとも1週間の wash out 期間をおき、試験物質の影響が完全に消失した後に実施した。なお、試験物質摂取後の胃腸症状及び排便状態を合わせて観察した。

#### 4) 呼気の採取

実験のプロトコールを図2に示す。呼気水素ガスの採取は試験物質摂取前（これを0分とした）、摂取後2時間までは20分毎に、その後は30分毎に6時間後まで計14回採取した。採取は逆流防止弁付の特殊なコレクションバックを使用し、はじめに死腔量150mlを除去した後の終末呼気を1回当たり500ml~750ml採取した。被験者には、実験前日より発酵性食品の摂取および飲酒・喫煙をしないように、また試験物質摂取まで少なくとも10時間以上絶食するよう指示した。さらに、強度の飢餓状態を回避するため、実験当日の試験物質摂取前2時間と摂取後4時間に、易消化吸收性の実験食を摂取させた。実験食は、クッキー39.5g（エネルギー200kcal）とスポーツドリンク245ml（エネルギー66kcal）で、これらの摂取が呼気水素ガス排出に影響しないことを確認した後に摂取させた。

#### 5) 呼気水素ガス採取時の条件設定

予備実験のデータを基に呼気水素ガス採取時の生体の条件を一定にするために、次のような条件下で実験を行った。

- ① 呼気ガス採取前、少なくとも5分以上安静な状態を保持し、過喚起状態での採取を回避する。

- ② 呼気ガス採取前には、口腔内を水で洗浄する。

- ③ 6時間の実験中は、なるべく座位姿勢を保持し、この姿勢での作業は可とする。

- ④ 眠らないようにする。

- ⑤ 実験終了まで、実験食以外の摂取を禁止する。ただし、飲料については、無糖の薄い日本茶、紅茶あるいは水の少量摂取を可とする。

#### 6) 消化器官症状の観察

嘔気、腹部痛、腹部膨満感、おなら、腸鳴、排便の促進、下痢等の消化器症状は、試験物質摂取後から常時詳細に観察し、症状の種類、症状の発現時刻、症状の強さと状態を、実験実施者が記録した。

#### 7) 呼気水素ガスの分析

採取した呼気水素ガスは、他のガスが混入しないように60ml用シリンジに移し、Breath (H<sub>2</sub>/CH<sub>4</sub>) Analyzer TGA-2000（テラメックス(株)、京都市）を用いて測定した。

#### 8) 統計処理

摂取した糖質の種類による呼気水素ガス排出量の差異は、paired student's t-testを行い、有意確率は5%未満とした。

### 3. 結果ならびに考察

#### 1) 数種類の糖アルコール摂取時の呼気水素ガス排出と個体間変動

同一被験者において、同一試験糖質を同一量摂取させても、呼気水素ガス排出量は試験実施日によってかなりバラツキ、個体内変動の大きいことが観察された。

図3は同一被験者にラクチトール、マ

ルクトール、キシリトールを 10 g 摂取させた時の呼気水素ガス排出量の経時的変化を比較したものである。キシリトール摂取では 2 名の被験者とも水素ガス排出はほとんど観察されなかった。これに対し、難消化性二糖アルコールのラクチトールおよびマルクトール摂取では、呼気水素ガス排出量は摂取前に比べて有意に増加したが、排出パターンは被験者間で明らかに異なっていた。

被験者-11 にマルクトールを摂取させた時、摂取 40 分後に最初の小さな呼気水素ガスピークが観察されたが、メインピークは 210 分後であった。ラクチトールでは、摂取 60 分後に最初の呼気水素ガス排出が観察され、さらに 120 分前後と 210 分前後にそれぞれ大きな 2 つのピークが観察された。これに対し、マルクトールでは摂取 60 分後に最初の呼気水素ガス排出が観察され、120 分後まで増加した後、180 分後まではほぼ一定値を保ち、以降 300 分後までに漸減した。ラクチトール投与の場合は、摂取 40 分後頃に最初の呼気水素ガスピークが観察され、その後漸増して 180 分後に明確なメインピークを示した。

同一被験者へキシリトール摂取させた場合に水素ガス排出がほとんど観察されなかったのは、摂取したキシリトールが吸収され、大腸に到達しなかったためと考えられる。すなわち、キシリトールの小腸吸収能は 1 回摂取量が 10 g 程度では十分に対応できることを示しており、下痢を誘発する量は少なくとも 10 g 以上であることを示している。一方、キシリトールと同様にマルクトールおよびラクチ

トールを 10 g 摂取したとき、水素ガス排出量はキシリトールに比べて有意に多かった。これは、マルクトールおよびラクチトールが消化されずに大腸に移行することを示唆している。

被験者-10 と被験者-11 でラクチトールとマルクトール摂取時の水素ガス排出パターンが異なったが、いずれも摂取 60 分後にはすでに呼気水素ガス排出がわずかながら観察されている。これは、摂取したラクチトールやマルクトールが小腸に生息する腸内細菌によって利用されることを反映しているものと考えられる。摂取したラクチトールやマルクトールが腸内細菌によって本格的に発酵を受けるのは大腸に移行してからで、摂取 180-240 分前後にもっとも活発になり、300 分後になると発酵のピークは過ぎるようである。これらは糖アルコール摂取後、大腸に到達するまでに 180-240 分を要することを意味している。

## 2) ラクチトールおよびマルクトール摂取時の呼気水素ガス排出の個体間変動

図 4 は同一被験者にマルクトールおよびラクチトールを 10 g あるいは 20 g 摂取させたときの呼気水素ガス排出量の経時的変化を比較したものである。

被験者-9 では、マルクトールあるいはラクチトール摂取時の呼気水素ガス排出量は被験者-10 と被験者-11 (図 3) に比べて全体的に少なかったが、摂取量が多くなるのに対応して呼気水素ガス排出量は明らかに増加した。また、ラクチトールを摂取したときの呼気水素ガス排出量はマルクトールを摂取したときよりも明らかに多かった。

ラクチトール 10 g および 20 g 摂取では、摂取 60-80 分後に最初の小さな呼気水素ガスピークが検出され、10 g 摂取では呼気水素ガス排出は摂取 240 分前後に、また 20 g 摂取では 150 分前後にメインピークが観察された。20 g 摂取でメインピークが早く出現するのは、ラクチトール摂取量が多くなると消化管移行が早くなり、大腸到達までの時間が短縮されることを示唆しているのかもしれない。

マルチトールの場合、摂取 60-80 分後に明確な呼気水素ガスのピークは観察されず、180 分以降になって水素ガス排出が活発になっている。マルチトールは小腸粘膜に存在するマルターゼによって一部が消化されるので(8)、被験者-9 では小腸に止どまっていたマルチトールは消化吸収され、小腸内細菌では発酵されなかったのかもしれない。被験者-10 と被験者-11 (図 3) では、マルチトールとラクチトールを同一量(10 g)摂取したときの呼気水素ガス排出量に明確な差異は見られなかったが、被験者-9 ではマルチトール摂取時の呼気水素ガス排出量は摂取量に対応して増加したが、ラクチトール摂取時よりも明らかに少なかった。この要因は被験者の状態が異なったためか、マルチトールとラクチトールの消化性の差によるものかは明らかでない。この被験者のラクチトール 10 g 摂取時の呼気水素ガス排出パターンは被験者-10 や被験者-11 (図 3) に比べて変則的であるので、被験者の状態が悪かったのかもしれない。

呼気水素ガス排出量の個体内変動が大きいことの要因はいまだ明らかでないが、個体間変動が多い理由も想像の域を出な

い。大腸で産生される水素ガスは腸ガスとして排出される他、呼気にも一部が排出されるとされている。大腸で産生される水素ガスのうち、呼気に排出される水素ガスの比率は一定ではなく、個体間でもかなりバラツクのではないかとと思われる。また、同一被験者においても食事内容やその日の身体状況などによってこの比率が変動するのではないかと考えられる。さらに、大腸における水素ガス産生量は腸内細菌叢の状態、食事内容、身体状況、環境要因などによっては影響を受けるので、同一被験者においても水素ガス産生量はかなり変動していることが考えられる。水素ガス産生量が変化すれば、それによっても呼気に排出される水素ガスの比率は異なるかも知れない。どのようなときに、呼気水素ガス排出量が変化するかを明らかにするのは今後の課題である。

### 3) 個体間における重合度の異なる糖質摂取による呼気水素ガス排出量の比較

図 5 は、同一被験者に単糖アルコールであるキシリトールおよび三糖以上のフラクトオリゴ糖を 10 g あるいは 20 g 摂取させたときの呼気水素ガス排出量の経時的変化を示したものである。キシリトールあるいはフラクトオリゴ糖を摂取させたときの呼気水素ガス排出量は摂取量が多くなるにしたがって明らかに増加した。

被験者-1 においては、フラクトオリゴ糖 10 g および 20 g 摂取時の呼気水素ガス排出パターンは類似していたが、排出量は 10 g 摂取時の 2 倍以上であった。また、摂取後 60-90 分頃には小さな呼気水素ガスピークは検出されなかったが、

摂取後 210 分から 240 分頃に呼気水素ガスの明確な大きなピークが観察された。

一方、キシリトールを摂取した被験者-7 においては、呼気水素ガス排出パターンは 10 g 摂取時と 20 g 摂取時で明らかに異なっていた。10 g 摂取と 20 g 摂取のいずれにおいても、摂取後 60-90 分頃に最初の呼気水素ガス排出は検出され、10 g 摂取が摂取 150 分前後に明確なピークを示したのに対して、20 g 摂取は摂取 60 分前後に小さなピークを示した後、摂取 150 分前後に明確なメインピークを示した。被験者-10 および被験者-11 (図 3) においては、キシリトール 10 g 摂取では呼気水素ガスはほとんど排出されなかったが、被験者-7 においては呼気水素ガスが明らかに観察された。これらの結果は、被験者-7 ではキシリトール吸収能が小さく、水素ガス産生が活発で、呼気に排出されやすいことを示しているように思われる。また、キシリトールの小腸からの吸収能は個人差が大きいことを示しているようにも思われる。

#### 4) 複数の被験者に異なった糖アルコールを同量投与時の呼気水素ガス排出量

図 6 は、消化吸収性の異なる糖アルコール 10 g を複数の被験者へ摂取させた時の呼気水素ガス排出量の経時的変化を示したものである。エリスリトール 10 g 摂取では呼気水素ガスの排出はほとんど観察されなかった。エリスリトールは摂取した 90%以上が小腸で吸収され、大腸に到達しないためである。キシリトールは 240 分前後に小さなピークが検出されたが、水素ガス排出量はエリスリトールと有意差はなかった。吸収されるキシリ

トールもある程度小腸から吸収され、代謝されるためである。同じ単糖のソルビトールでは、水素ガス排出量はエリスリトールやキシリトールに比べて明らかに増加した。ソルビトールは下痢に対する最大無作用量がエリスリトールやキシリトールに比べて明らかに少ないことから吸収されにくいことが明らかである。図 6 はこれをよく反映している。

二糖類のマルチトールとラクチトールでは呼気水素ガス排出パターンは少し異なっているが、いずれも水素ガス排出量はソルビトールに比べて多かった。消化されにくいことを反映して大腸への到達量が多いのであろう。これらの呼気水素ガス排出の結果は、消化吸収性をよく反映しているといえる。

#### 5) 複数の被験者における数種類の糖アルコール摂取時の呼気水素ガス排出と用量依存性

図 7 は、下痢を誘発しない範囲内で単糖アルコールの摂取量を増加させたときの呼気水素ガス排出量の変化を示したものである。小腸で 90%以上吸収されるエリスリトールおよび部分的に吸収されるキシリトールでは、摂取量を 10g から 20g に増加させても呼気水素ガス排出はほとんど増加しなかった。小腸で吸収されにくいソルビトールはエリスリトールやキシリトールに比べて、下痢を誘発しやすいので摂取量を 5 g から 10 g に増加させた。ソルビトールの摂取量を 5 g から 10 g に増加させることによって呼気水素ガス排出量は明らかに増加し、摂取量に用量依存的に対応することが明らかになった。

図 8 は、二糖糖アルコールであるマル

チトールとラクチトールをそれぞれ 10g と 20g 摂取させたときの、呼気水素ガス排出量の変化を示したものである。マルチトールもラクチトールも摂取量を 10g から 20g に増加させると水素ガス排出量はある程度増加したが、2 倍にはならなかった。また、摂取量が増加することによって呼気水素ガス排出のイニシャルタイムが早くなる傾向を示した。これは、難消化吸収性の糖アルコールの場合には、摂取量の増加に伴って大腸への移行量が増加することに関係するのではないかと考える。二糖アルコールであるマルチトールとラクチトールの水素ガス排出パターンは摂取量で変化する、マルチトールでは摂取 240 時間前後に明確なピークを示し、ラクチトールは摂取 90 分後から呼気排出量が急に増加し、210 分頃にピークをもつグローバルな排出パターンを示した。

個体間変動が大きいために呼気水素ガス排出量は変動幅が大きくなることや排出パターンが異なるのは、単糖アルコールの小腸での吸収性が個体間で異なることや未吸収単糖アルコールの大腸への移行速度が個体間で異なることなどにも関係しているものと考えられる。

6) 糖アルコールの消化吸収性と消化管症状の発現頻度および発現時間との関係

図 9 は、エリスリトール、キシリトール、ソルビトールの単糖糖アルコールとマルチトール、ラクチトールの二糖糖アルコールをそれぞれ 10g 摂取したときに、被験者が腹部膨満感や腸鳴などの消化管症状を訴えた割合と、最初の消化管症状の発現時刻を示したものである。症状の

訴えは、摂取量の 90% が吸収されるエリスリトールでは 10g、20g のどちらも観察されなかった。また、マルチトールとラクチトール 10g 摂取でも観察されなかった。キシリトールとソルビトールでは 10g 摂取で消化器症状を訴えたものが僅かに観察された。さらに、エリスリトールを除くすべての糖アルコールで、摂取量を 20g に増加させることによって消化管症状の訴えは増加する傾向を示した。

消化管症状の最初の発現時刻は、単糖糖アルコールでは摂取後 120-150 分に発現し、二糖アルコールでは 210 分以降であった。消化管症状の発現は、摂取した糖質が小腸での消化吸収を免れ大腸に到達したことを反映し、これらの結果は二糖糖アルコールよりも単糖糖アルコールの方が消化管移行性の早いことを示唆している。

いずれにしても、同一被験者においては、それぞれの糖アルコールの消化吸収性ならびに摂取量によって呼気水素ガス排出量および排出パターンに差異があるので、さらに詳細に検討することによって消化管における糖アルコールの挙動や発酵性、資化性、最大無作用量、最小有効量などを明らかにすることができるものと考えられる。

#### 4. 引用文献

- 1) Oku, T.: Oligosaccharides with beneficial health effects. *Nutr. Rev.*, 54;59-66 (1996).
- 2) Miller TL, Wolin MJ.: Fermentations by saccharolytic intestinal bacteria. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1979;32:164-172.

- 3) McNeil NT. ; The contribution of the large intestine to energy supplies in man. Am. J. Clin. Nutr., 1984; 39:338-342.
- 4) Blair HA., Dern RJ., Bates PL. ; The measurement of volume of gas in the digestive tract. Am. J. Physiol., 1947;149:688-707.
- 5) Bond JH., Levitt MD. ; Use of pulmonary hydrogen(H<sub>2</sub>) measurements to quantitate carbohydrate absorption. J. Clin. Invest., 1972;51:1219-1225.
- 6) Levitt MD. ; Production and excretion of hydrogen gas in man. New Eng. J. Med., 1969;281:122-127.
- 7) Yoshuzawa S., Moriuchi S., Hosoya N. ; The effect of maltitol on rat intestinal disaccharidases. J. Nutri. Sci. Vitaminol., 1975;21:31-37.
- 8) Patil DH., Grimble GK., Silk DBA. ; Lactitol, a new hydrogenated lactose derivative: Intestinal absorption and laxative threshold in normal subjects. Br. J. Nutr., 1987; 57:195-199.
- 9) Oku T. : Comparison of digestibility and its mechanism of several oligosaccharides and sugar alcohols/ Proceeding of IUFoST '96 regional symposium on non-utritive health factors for future foods. pp.518-521(997)
- 10) Noda K., Nakayama K., Oku T. ; Serum glucose and insulin levels and erythritol balance after oral administration of erythritol in healthy subjects. Eur. J. Clin. Nutr., 1994;48:286-292.
- 11) Oku T., Tokunaga T., Hosoya N. ; Nondigestibility of new sweetener "Neosugar" in the rat. J. Nutr., 1984;114:1574-1581.
- 12) Tokunaga T., Oku T., Hosoya N. ; Utilization and excretion of a new sweetener fructooligosaccharide (Neosugar) in rats. J. Nutr., 1989; 122:553-559.

健康危険情報

特に著しいものはなかった。

知的財産権の出願・登録状況

特に無し



**Table1 Characteristics of the Subject  
(Female n=17)**

---

<b>Age (yr)</b>	<b>18.9 ± 0.7</b>
<b>Height (cm)</b>	<b>160.8 ± 4.4</b>
<b>Weight (kg)</b>	<b>53.5 ± 4.4</b>

---

図1 糖アロコールの構造と特徴

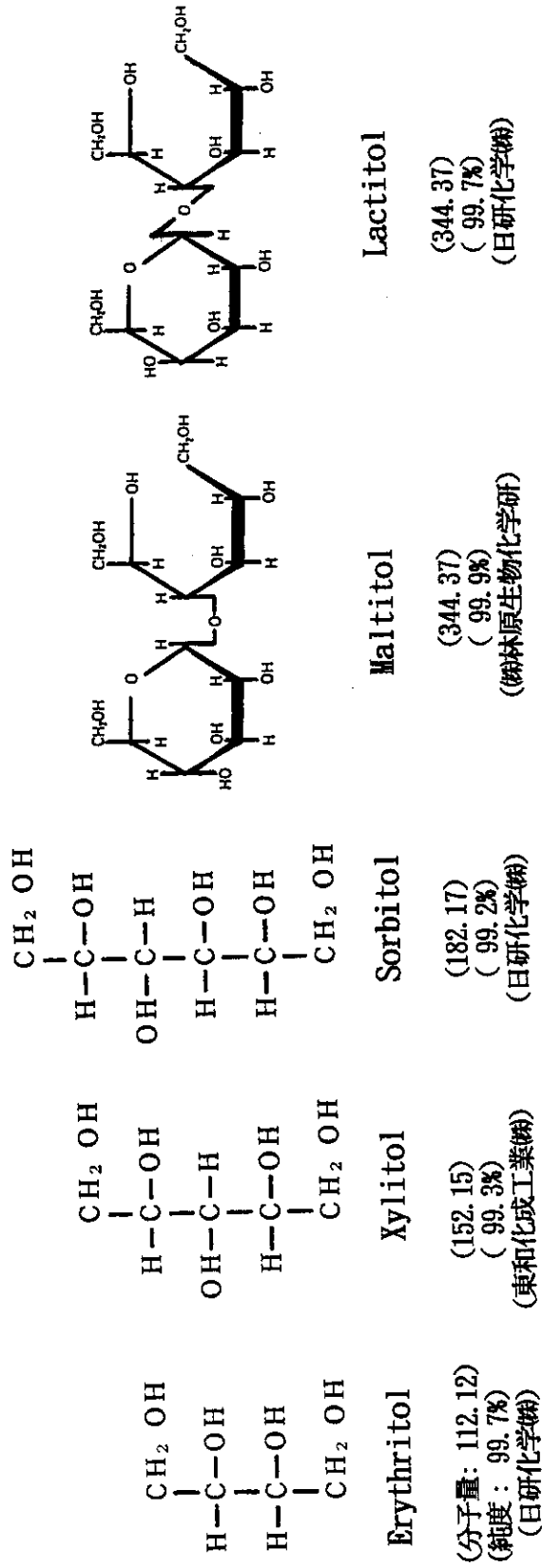
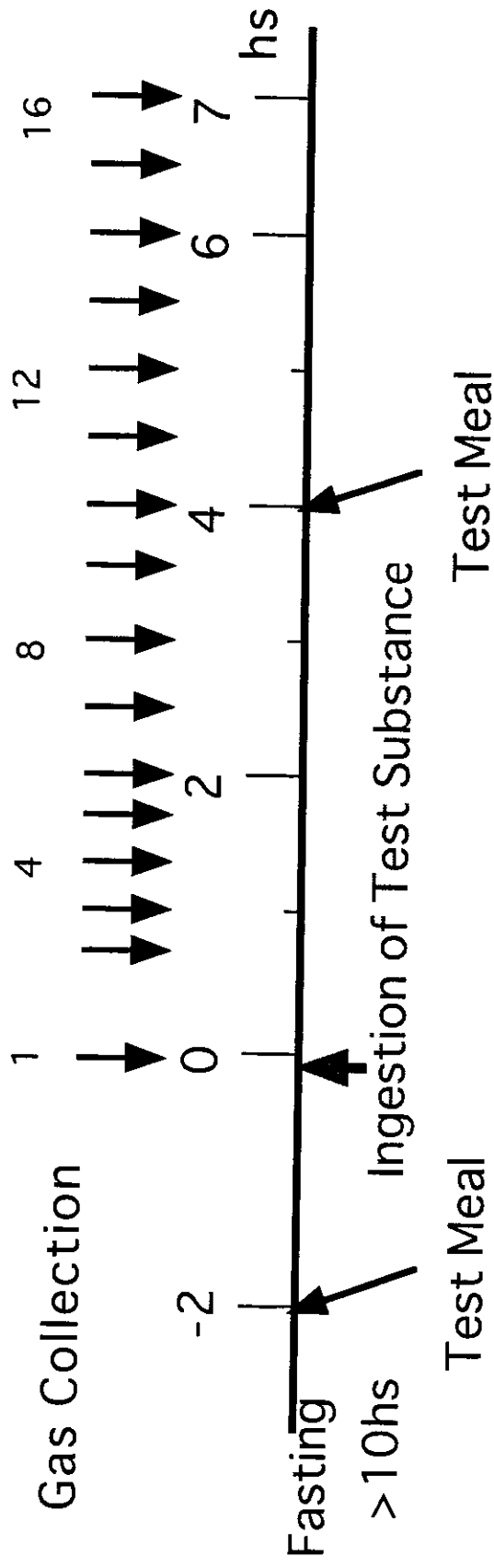


Fig.2 Experiment Protocol



Test Meal : cookies & beverage (easy to digest)

Gas Collection : 500ml or 750ml / collection bag

Gas Analyzer : Breath Analyzer TGA2000

(TERAMECS Co.,LTD.)

**Fig. 3** Breath Hydrogen Excretion After Ingestion of Same Dose Level of Different Saccharides in a Subject

