



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Studies on Absorption, Metabolism and  
Physiological Effects of Ethyl  $\alpha$ -D-Glucoside in  
Rat

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2010-12-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 三嶋, 智之 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/2711">http://hdl.handle.net/20.500.12099/2711</a>

氏名(本国籍)	三嶋智之(岐阜県)
学位の種類	博士(農学)
学位記番号	農博甲第370号
学位授与年月日	平成17年3月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科及び専攻	連合農学研究科 生物資源科学専攻
研究指導を受けた大学	岐阜大学
学位論文題目	Studies on Absorption, Metabolism and Physiological Effects of Ethyl $\alpha$ -D-Glucoside in Rat (ラットにおける Ethyl $\alpha$ -D-glucoside の吸収・ 代謝および生理効果に関する研究)
審査委員会	主査 岐阜大学 教授 早川 享 志 副査 岐阜大学 教授 金丸 義 敬 副査 静岡大学 教授 杉山 公 男 副査 信州大学 教授 神 勝 紀

## 論文の内容の要旨

Ethyl  $\alpha$ -D-glucoside( $\alpha$ -EG)は日本酒製造工程において、麹菌の $\alpha$ -glucosidaseの糖転移反応により生成する配糖体である。 $\alpha$ -EGはglucose様の甘味と独特の苦味を有することから清酒の風味構成に関与していると考えられている。また最近ではヒトケラチノサイトの分化を誘導し、マウスの皮膚に塗布することで紫外線照射後の水分蒸散を抑えるという生理効果が報告されている。 $\alpha$ -EGは日本酒中の4番目の多量成分として0.1~0.7%程度恒常的に含まれているため、我々日本人は古くから日本酒を摂取することで $\alpha$ -EGも摂取してきたと考えられる。しかしながら現在のところ $\alpha$ -EGの代謝・吸収および生理効果について総合的に解析した報告はない。そこで本研究では $\alpha$ -EGのラット体内における加水分解性と腸管における吸収性の検討および新たな生理効果の探索を目的とした。

**Chapter 1:** ラット(Wistar ST; male)の臓器(脳・心臓・肺・肝臓・脾臓・腎臓・背筋・小腸; 粘膜側および漿膜側)から粗酵素溶液を調製し、 $\alpha$ -EGを基質として加水分解を行った。Glucoseの遊離が認められた臓器は腎臓および小腸粘膜組織のみであった。ラット腸管アセトンパウダーから粗酵素溶液を調製し同様に加水分解実験を行った結果、 $\alpha$ -EGに対する分解活性は、maltose, sucrose, lactoseに対するそれよりも低い値を示した。さらに $\alpha$ -EGはmaltose, sucroseの分解に対する阻害作用を示したが、それはarabinose, acarboseよりも弱いものであった。

**Chapter 2:** ラットの空腸より作成した腸管反転サックを、 $\alpha$ -EGを含むKrebs-Ringer buffer中でインキュベートし吸収された $\alpha$ -EGを測定した結果、 $\alpha$ -EGはラット小腸壁を通過し吸収されることが明らかとなった。さらに $\text{Na}^+$ -freeの同bufferを用いた際には吸収が抑制されたことから

sodium-dependent glucose transporter (SGLT1) を介して吸収されることが示唆された。なお  $\alpha$ -EG から遊離した glucose の吸収も認められたが、 $\alpha$ -EG 自身の吸収の 1% 以下であった。

**Chapter 3 :** ラットに 9.5%  $\alpha$ -EG 溶液を飲料水として投与し、尿中への  $\alpha$ -EG の回収率 (excretion/ingestion) を算出したところ 60~90% 程度であった。飼育期間中に  $\alpha$ -EG 自由摂取群では飲水量および尿量の増加が認められた。飼育終了後の血中には  $\alpha$ -EG がそのままの形で認められた。血漿 glucose 濃度および insulin 濃度には  $\alpha$ -EG 投与による影響は認められなかった。また  $\alpha$ -EG の投与により腎臓重量が増加していた。

**Chapter 4 :**  $\alpha$ -EG を 10% もしくは 20% となるように飼料に添加しラットに投与したところ、飼料効率や脂肪重量が Control 食を与えたラットよりも低い値を示し、飲水量・尿量の増加が認められた。 $\alpha$ -EG 投与群では尿量が増加し、 $\alpha$ -EG が尿中に多量に排泄されていたことから  $\alpha$ -EG が浸透圧性の利尿効果を示したと考えられる。また腎臓重量が増加していたため、腎臓組織切片を作成し病理組織学的検査を行ったところ、尿細管・集合管が拡張していたが、腎臓の細胞に壊死や炎症といった病的な症状は認められないという所見が得られた。飼育期間を通して尿糖は検出されなかったこと、また飼育終了後に採取した血中の尿酸濃度・尿素窒素濃度は増加していなかったことから、腎機能の面からも  $\alpha$ -EG 摂取による腎臓への悪影響は認められなかった。

**Chapter 5 :**  $\alpha$ -EG 摂取時における、腎尿細管および集合管の拡張の原因について調べた。ラットに 6%  $\alpha$ -EG 溶液を投与したところ、これまでと同様に  $\alpha$ -EG 投与ラットに腎臓重量の増加が認められた。しかしながら 8% glucose 溶液を投与したラットでは  $\alpha$ -EG 投与ラットよりも多飲・多尿であったにもかかわらず、腎臓重量の増加は認められなかった。このことから  $\alpha$ -EG 投与による腎尿細管・集合管の拡張 (腎臓重量の増加) は単なる水分排泄に伴うものではなく  $\alpha$ -EG 自身の影響であることが明らかとなった。 $\alpha$ -EG による利尿作用の持続時間および体内への残存について調べるために、ラットに 6%  $\alpha$ -EG 溶液を飲料水として 26 日間投与した後、水道水に切り替えてさらに飼育を 16 日間継続する実験を行った。その結果、 $\alpha$ -EG による利尿作用は少なくとも投与中止後 1 日で正常なレベルにまで戻った。さらに切り替え後の 2 日目に採取した尿中からは  $\alpha$ -EG が検出されず、さらに 16 日後に解剖を行い採取した血液中でも  $\alpha$ -EG が認められなかった。この結果、摂取された  $\alpha$ -EG は尿中へ排泄および腎臓に局在する酵素により加水分解されることにより、最終的には体内に残存しないことが示された。

以上より、摂取された  $\alpha$ -EG は小腸にて SGLT1 を介して吸収されると考えられ、血中では血糖値や insulin の分泌に影響を与えず、摂取した  $\alpha$ -EG のほとんどが尿中へ排泄されてしまうことから  $\alpha$ -EG が低エネルギー食品成分であることが分かった。尿中に排泄された  $\alpha$ -EG は浸透圧的な利尿作用により尿量を増加させ、その際障害をもたらさない腎尿細管および集合管の拡張を原因とする腎臓重量の増大を引き起こすことも明らかとした。また摂取中止後、 $\alpha$ -EG は尿中への排泄および腎臓の酵素の作用により分解され、最終的には体内に残留しないことについても明らかとした。

## 審 査 結 果 の 要 旨

Ethyl  $\alpha$ -D-glucoside ( $\alpha$ -EG) は日本酒製造工程において、麹菌の  $\alpha$ -glucosidase の糖転移反応により生成する配糖体である。本研究は、日本人が古代から嗜好品とする日本酒中に含まれる  $\alpha$ -EG に関してラットを用いてその代謝・吸収・生理効果・体内への影響について総合的に解析したものである。その結果の詳細は以下の通りである。

(1) ラット(Wistar ST; male)の腎臓および小腸粘膜組織から調製した粗酵素溶液で、 $\alpha$ -EGの加水分解活性が認められた。ラット腸管アセトンパウダーから調製した粗酵素溶液を用いた実験では、 $\alpha$ -EGは、maltose, sucrose, lactoseよりも分解されにくく、さらに $\alpha$ -EGはmaltose, sucroseの分解に対して弱い阻害作用を示した。

(2) ラット腸管反転サックを用いた吸収実験では、 $\alpha$ -EGはラット小腸壁を通過し吸収されることが明らかとなった。さらにsodium-dependent glucose transporter (SGLT1)を介して吸収されることが示唆された。

(3) ラットに $\alpha$ -EG溶液を飲料水として投与したところ、尿中への回収率は60~90%程度であった。飼育期間中に $\alpha$ -EG自由摂取群では飲水量および尿量の増加が認められ、血中には $\alpha$ -EGが認められた。血漿glucose濃度およびinsulin濃度には $\alpha$ -EG投与による影響は認められなかった。また $\alpha$ -EGの投与により腎臓重量が増加していた。

(4)  $\alpha$ -EG添加飼料を投与したラットの飼料効率や脂肪重量はControl食を与えたラットよりも低い値を示し、飲水量・尿量の増加が認められた。 $\alpha$ -EG投与群では尿量が増加し、 $\alpha$ -EGが尿中に多量に排泄されていたことから $\alpha$ -EGが浸透圧性の利尿効果を示したと考えられる。また腎臓組織切片からは尿細管・集合管が拡張していることが明らかとなり、病理組織学的検査によると腎臓の細胞に壊死や炎症といった病的な症状は認められなかった。飼育期間を通して尿糖は検出されなかったこと、また血中の尿酸濃度・尿素窒素濃度は増加していなかったことから、腎機能の面からも腎臓への悪影響は認められなかった。

(5) glucose溶液を投与したラットでは $\alpha$ -EG投与ラットよりも多尿であったにもかかわらず、腎臓重量の増加は認められなかった。すなわち $\alpha$ -EG投与による腎尿細管・集合管の拡張は単なる水分排泄に伴うものではなく $\alpha$ -EGの影響であることが明らかとなった。 $\alpha$ -EGによる利尿作用の持続時間および体内への残存について調べるために、ラットに $\alpha$ -EG溶液を飲料水として投与した後、水道水に切り替えてさらに飼育を継続する実験を行った。その結果、 $\alpha$ -EGによる利尿作用は少なくとも投与中止後1日で正常なレベルにまで戻った。さらに切り替え後の2日目に採取した尿中からは $\alpha$ -EGが検出されず、さらに水道水による飼育後に解剖を行い採取した血液にも $\alpha$ -EGが認められなかった。この結果、摂取された $\alpha$ -EGは尿中へ排泄および腎臓に局在する酵素により加水分解され、最終的には体内に残存しないことが示された。

以上より、摂取された $\alpha$ -EGは小腸にてSGLT1を介して吸収されると考えられる。血中では血糖値やinsulinの分泌に影響を与えず、摂取した $\alpha$ -EGのほとんどが尿中へ排泄されてしまうことから $\alpha$ -EGが低エネルギー食品成分であることが分かった。 $\alpha$ -EGは浸透圧的な利尿作用により尿量を増加させ、その際障害をもたらさない腎尿細管および集合管の拡張を原因とする腎臓重量の増大を引き起こすことも明らかとした。また摂取中止後、 $\alpha$ -EGは尿中への排泄および腎臓の酵素の作用により分解され、最終的には体内に残留しないことについても明らかとした。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合農学研究科の学位論文として十分価値のあるものと認めた。

<基礎となる学術論文>

1. Mishima T, Hayakawa T, Ozeki K, Tsuge H. Ethyl  $\alpha$ -D-glucoside was absorbed in small intestine and excreted in urine as intact form. *Nutrition*, 2005 (in press).
2. Mishima T, Katayama Y, Takagi Y, Ozeki K, Hayakawa T, Tsuge H. Ethyl  $\alpha$ -D-Glucoside Increased Urine Volume and Caused Renal Morphologic Changes in Rat. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2005 (in press).