

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2021-136865

(P2021-136865A)

(43) 公開日 令和3年9月16日(2021.9.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 2 3 L 33/12 (2016.01)	A 2 3 L 33/12	4 B 0 1 8
A 6 1 K 31/685 (2006.01)	A 6 1 K 31/685	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	C 1 2 N 9/99	

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2020-34501 (P2020-34501)
 (22) 出願日 令和2年2月29日 (2020.2.29)

(71) 出願人 504145342
 国立大学法人九州大学
 福岡県福岡市西区元岡744

(71) 出願人 515116777
 農事組合法人ドリームマッシュ
 福岡県三潴郡大木町三八松456

(74) 代理人 100080160
 弁理士 松尾 憲一郎

(74) 代理人 100149205
 弁理士 市川 泰央

(72) 発明者 清水 邦義
 福岡県福岡市西区元岡744 国立大学法人九州大学内

最終頁に続く

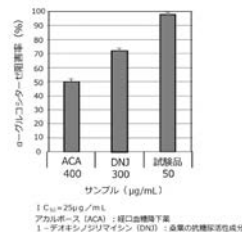
(54) 【発明の名称】 血糖値上昇抑制用機能食品、血糖値上昇抑制剤、及び α -グルコシダーゼ阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】新規の血糖値上昇抑制用機能食品、血糖値上昇抑制剤、及び α -グルコシダーゼ阻害剤の提供。

【解決手段】モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンを有効成分とし、これを保健機能成分(関与成分)とする機能表示を付した血糖値上昇抑制用機能食品、血糖値上昇抑制剤、及び α -グルコシダーゼ阻害剤。

【選択図】図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンを有効成分とし、これを保健機能成分（関与成分）とする機能表示を付した血糖値上昇抑制用機能食品。

【請求項 2】

モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンを有効成分とする血糖値上昇抑制剤。

【請求項 3】

モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンを有効成分とする - グルコシダーゼ阻害剤。

10

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、血糖値上昇抑制用機能食品、血糖値上昇抑制剤、及び - グルコシダーゼ阻害剤に関する。

【背景技術】**【0002】**

コンビニエンスストアやファーストフード店が身近になって久しい現代社会では、いつでも手軽に食料を調達することができる。それゆえ、生活習慣や嗜好の偏りに由来して、食事を余分に摂取してしまう場合がある。

20

【0003】

特に炭水化物の過剰摂取は、食後血糖の過剰な上昇を招き、これが慢性化すると糖尿病に罹患する可能性が高まるため注意が必要である。

【0004】

医療機関にて糖尿病と診断された場合、その病状に応じて薬が処方される。例えばアカルボースは、腸管に発現している - グルコシダーゼを阻害し、糖質の消化・吸収を遅延させることにより食後の過血糖を抑制する薬として広く用いられている。（非特許文献 1）

【先行技術文献】**【非特許文献】****【0005】**

【非特許文献 1】奥屋 茂、「月刊糖尿病（DIABETES）2013年12月号」、医学出版、2013、P53

30

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0006】**

上述のアカルボースのように、過血糖を抑制する優れた薬剤が存在している。しかし、糖尿病は勿論のこと、罹患する以前の予備軍においても、症状改善の基本は食生活の改善にあると言える。

【0007】

これまで、血糖値の過度な上昇を抑制する食品は種々提案されているが、より選択の幅を広げるためにも、更なる血糖値上昇抑制用機能食品の提供が求められていた。

40

【0008】

本発明は、斯かる事情に鑑みてなされたものであり、新たな血糖値上昇抑制用機能食品を提供することを目的としている。また本発明は、血糖値上昇抑制剤や - グルコシダーゼ阻害剤についても提供する。

【課題を解決するための手段】**【0009】**

上記従来課題を解決するために、本発明に係る血糖値上昇抑制用機能食品では、（1）モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンを有効成分とし、これを保健機能成分（関与成分）とする機能表示を付すこととした。

50

【0010】

また、本発明に係る血糖値上昇抑制剤では、(2)モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンを有効成分とすることとした。

【0011】

また、本発明に係る α -グルコシダーゼ阻害剤では、(3)モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンを有効成分とすることとした。

【発明の効果】

【0012】

本発明に係る血糖値上昇抑制用機能食品や、血糖値上昇抑制剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤によれば、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンを有効成分としたため、新たな血糖値上昇抑制用機能食品や、血糖値上昇抑制剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤を提供することができる。

10

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンの α -グルコシダーゼ阻害率を示す図である。

【図2】モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミン摂取によるヒトの血糖値の経時変化を示す図である。

【図3】図2の各血糖値上昇曲線に対応する血糖値上昇曲線下面積値を示す図である。

【発明を実施するための形態】

20

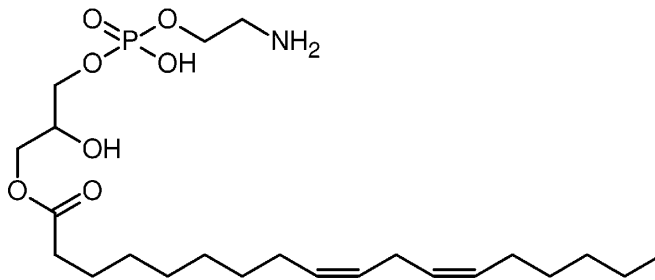
【0014】

本発明は、新たな血糖値上昇抑制用機能食品や、血糖値上昇抑制剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤を提供するものであり、特徴的には、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンを有効成分とするものである。

【0015】

モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンは、分子式 $C_{23}H_{44}NO_7P$ で表されるリン脂質であり、以下のような構造を有する。

【化1】



30

【0016】

本発明における血糖値上昇抑制用機能食品とは、摂取することにより血糖値上昇抑制作用を発揮する食品であれば特に限定されるものではないが、より限定的には、保健機能食品、すなわち特定保健用食品(個別許可型)、栄養機能食品(自己認証制)及び機能性表示食品(届出型)に分類され、栄養成分の機能を表示できる食品であって、血糖値上昇抑制作用を有するものをさす。

40

【0017】

血糖値上昇抑制用機能食品中のモノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンは、1日摂取量換算で0.001mg以上となる量で含まれているのが望ましい。また、その摂取量は1日あたり0.001~10mgの範囲が望ましく、これに応じた態様で提供されるべきである。

【0018】

50

血糖値上昇抑制用機能食品に含まれるモノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンは、自然発生的に含まれるものであっても良く、また、血糖値上昇抑制用機能食品のベースとなる食品に対し人為的に添加されていても良い。例えば前者であれば、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンを含む所定の食材（人為的に産生量が増強されたものも含む。）と解することができる。

【0019】

例えば後者の場合、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンを含む食材を必要に応じて所定の加工を施すなどしたものであっても良く、また、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンを含む食材や食材でない所定の材料から抽出工程を経て抽出された抽出物であっても良いし、調剤用や食品添加物用として精製されたものであっても良い。

10

【0020】

すなわち、本実施形態に係る血糖値上昇抑制用機能食品中のモノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンの由来は特に限定されるものではない。なお、一例としてモノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンは、ヒトの母乳に含まれることが知られており、これに濃縮、加工等を施して入手することも可能である。（Chenyu Jiang et al., Fingerprinting of Phospholipid Molecular Species from Human Milk and Infant Formula Using HILIC-ESI-IT-TOF-MS and Discriminatory Analysis by Principal Component Analysis, JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 2018, 66, 7131-7138）

20

【0021】

本実施形態に係る血糖値上昇抑制用機能食品は、例えばサプリメント様であったり、飲料、プリンやゼリーの如き態様、加工食品や調理品、更には所謂料理の態様など、あらゆる態様にて提供することができる。

【0022】

また本実施形態に係る血糖値上昇抑制剤や - グルコシダーゼ阻害剤は、医薬品は勿論のこと、医薬部外品や食品も含む概念である。

【0023】

本明細書において - グルコシダーゼ阻害剤は、炭水化物、例えば砂糖やデンプンの1 - 4 - グルコシド結合の加水分解酵素である - グルコシダーゼに対して阻害作用を発揮するものをさす。

30

【0024】

血糖値上昇抑制用機能食品や血糖値上昇抑制剤、 - グルコシダーゼ阻害剤をサプリメント様とした場合には、その剤形は特に限定されるものではなく、錠剤、カプセル剤、細粒剤、丸剤、トローチ剤、液剤、ゼリー様など、あらゆる剤形を選択することができる。

【0025】

また、本実施形態に係る血糖値上昇抑制用機能食品には、有効成分としてのモノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンの他に、剤形に応じた賦形剤や添加剤、補助成分などを含むこともできる。

【0026】

賦形剤としては、例えば、固形剤の場合には、乳糖や結晶セルロース、デンプンなどとすることができる。

40

【0027】

また添加剤としては、例えば、安定剤、界面活性剤、可溶化剤、可塑剤、甘味剤、抗酸化剤、着香剤、着色剤、保存剤、無機充填剤等を挙げることができる。

【0028】

また補助成分としては、血糖値上昇抑制用機能食品に更なる機能を付与したり、有効成分の機能を高める成分を挙げることができる。

【0029】

以下、本実施形態に係る血糖値上昇抑制用機能食品、血糖値上昇抑制剤、 - グルコシダーゼ阻害剤について、実験手順を追いながら更に説明する。

50

【0030】

〔実験1．モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンの - グルコシダーゼへの影響〕

(1.1 試験の手順)

反応チューブ内に100 μ Lの - グルコシダーゼ溶液と、100 μ Lのスクロース溶液とを加え、更に100 μ Lのモノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミン溶液添加して総量を300 μ Lとし、ボルテックスにより攪拌させて混合試料を調製した。なお、混合試料に含まれるモノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンの最終濃度は50 μ g/mLとした。

【0031】

10

この時、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミン100 μ Lの代わりに、 - グルコシダーゼ阻害作用を有するアカルボース（以下、ACAと省略する。）100 μ L又は1 - デオキシジノリマイシン（以下、DNJと省略する。）100 μ Lを加えたポジティブコントロールの混合試料も調製した。尚、混合試料に含まれるACAの最終濃度は400 μ g/mL、DNJの最終濃度は300 μ g/mLとした。

【0032】

混合試料は、菌培養インキュベータ内のシェイカー上にセットし、37 で30分間、攪拌、反応させた。

【0033】

30分の攪拌と反応後、混合試料を含む反応チューブを100 に加熱したブロックインキュベータに10分間セットして、混合試料内の - グルコシダーゼを失活させた。

20

【0034】

加熱後、ブロックインキュベータから取り出した反応チューブは空冷で室温に戻るまで放置した。

【0035】

その後、反応チューブを遠心分離（1500rpm、4 、15分）し、上清中のグルコース濃度を後述するバイオセンサにより測定した。

【0036】

(1.2 バイオセンサを用いたグルコース測定)

バイオセンサの移動相は、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物15gと、塩化カリウム3.7 g、超純水500mLを混合し、水酸化ナトリウムでpH調整をして調製した。

30

【0037】

その後、アジ化ナトリウムでpH7に調整し、メスフラスコを用いて超純水で1000mLに希釈した。

【0038】

グルコースの標準溶液は移動相を用いて、1.25g/L、2.5g/L、5.0g/Lのグルコース溶液を調整した。そして、コントロール及び試料を測定後、結果の平均値から、 - グルコシダーゼ阻害活性の算出を行った。

【0039】

(1.3 試験結果)

40

図1は、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンの - グルコシダーゼ活性阻害率を示す図である。図1中の棒グラフは、左から順に、ACA 400 μ g/mL、DNJ 300 μ g/mL、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミン（図1中では「試験品」と表記する。）50 μ g/mLの - グルコシダーゼ阻害率を示している。

【0040】

図1によると、 - グルコシダーゼ活性阻害率は、ACA 400 μ g/mLが約50%、DNJ 300 μ g/mLが約70%に対し、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミン50 μ g/mLが約98%となった。

【0041】

ところで、ACAは経口血糖降下薬として用いられており、 - グルコシダーゼ阻害濃度

50

(以下、 IC_{50} と省略する。)は $406 \mu\text{g/mL}$ である。図1より、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンの IC_{50} は $25 \mu\text{g/mL}$ であり、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンの α -グルコシダーゼ阻害作用は、ACAの16倍であることが明らかになった。

【0042】

また、本実験におけるDNJの試験濃度は $300 \mu\text{g/mL}$ に対し、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンの試験濃度は $50 \mu\text{g/mL}$ である。図1より、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンが α -グルコシダーゼ阻害剤として用いられるDNJよりも強い α -グルコシダーゼ活性阻害を示すことが明らかになった。

【0043】

以上の試験結果より、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンは、 α -グルコシダーゼ阻害剤の有効成分になり得ることが示された。また、本試験結果より、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンは、血糖値上昇抑制用機能食品や血糖値上昇抑制剤における有効成分として利用可能であることが予想された。

【0044】

〔実験2.モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンの食後血糖値上昇への影響〕

次に、前述した実験1の結果を踏まえ、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンが血糖値上昇抑制機能食品や血糖値上昇抑制剤の有効成分として利用可能であることを確認するために、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンの食後血糖値上昇への影響を試験した。

【0045】

(2.1 試験の手順)

被験者に本実施形態に係る血糖値上昇抑制用機能食品、血糖値上昇抑制剤、または α -グルコシダーゼ阻害剤としてのモノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンを含むカプセルを米飯と共に摂取させた。なお、プラセボ群にはモノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンを含まず、血糖値に影響を与えない成分を収容したカプセルをプラセボ食品(プラセボ剤)として米飯と共に摂取させた。

【0046】

被験者はモノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミン摂取群14名(図2及び図3中では「試験群」と表記する。)、プラセボ群14名である。また、血糖値の測定は、食前、食後30分、食後60分、食後120分の計4回を被験者の指先から採血して行った。

【0047】

(2.2 試験結果)

図2は、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミン摂取によるヒトの食後血糖値の経時変化を示す図である。図2中の実線は試験群を示し、点線はプラセボ群を示す。また、図3は図2の各血糖値上昇曲線に対応する血糖値上昇曲線下面積値(AUC)を示す図である。図3中の棒グラフは、左から順に、プラセボ群、試験群を示す。

【0048】

図2から分かるように、プラセボ群の血糖値は、食後0分目では 81.38mg/dL 、食後30分目では 142.85mg/dL 、食後60分目では 162.31mg/dL で最高値を示し、食後120分目では 116.92mg/dL と推移した。

【0049】

これに対し試験群は、食後0分目では 91.92mg/dL 、食後30分目では 147.46mg/dL で最高値を示し、食後60分目では 145.38mg/dL と低下傾向が見られ、食後120分目では 112.15mg/dL と推移した。

【0050】

また特に、食後60分の時点におけるプラセボ群の血糖値が 162.31mg/dL であったのに対し、試験群は 145.38mg/dL であり、食後血糖値の上昇が有意(* $P<0.05$)に抑制されていたことが明らかとなった。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 1 】

また、図 3 によると、試験群はプラセボ群と比較して、AUCが低いことが分かる。このことはすなわち吸収速度が緩やかになっていることを意味している。

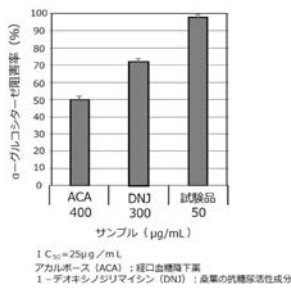
【 0 0 5 2 】

以上の試験結果より、本実施形態に係る血糖値上昇抑制用機能食品や、血糖値上昇抑制剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤は、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンを有効成分として含むことで、血糖値上昇抑制効果を呈することが示された。また、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンは、血糖値上昇抑制剤の有効成分となり得ることが示された。

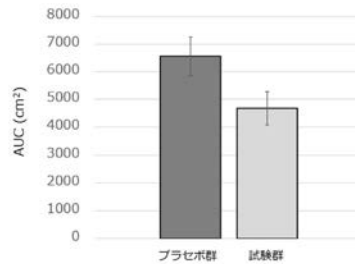
【 0 0 5 3 】

なお、現在までにモノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンの研究例は少なく、モノリノレオイルフォスファチジルエタノールアミンの α -グルコシダーゼ阻害作用と血糖値上昇抑制作用は、本発明の発明者らによって初めて明らかにされたことである。

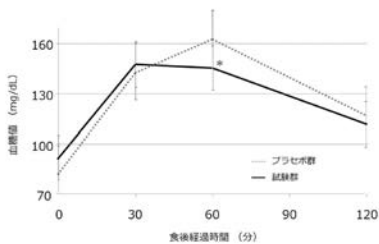
【 図 1 】



【 図 3 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(72)発明者 広松 謙伸

福岡県三潁郡大木町大字三八松456番地 農事組合法人ドリームマッシュ内

Fターム(参考) 4B018 MD10 MD45 ME03

4C086 AA01 AA02 DA41 MA01 MA04 MA37 MA52 NA14 ZC20 ZC35