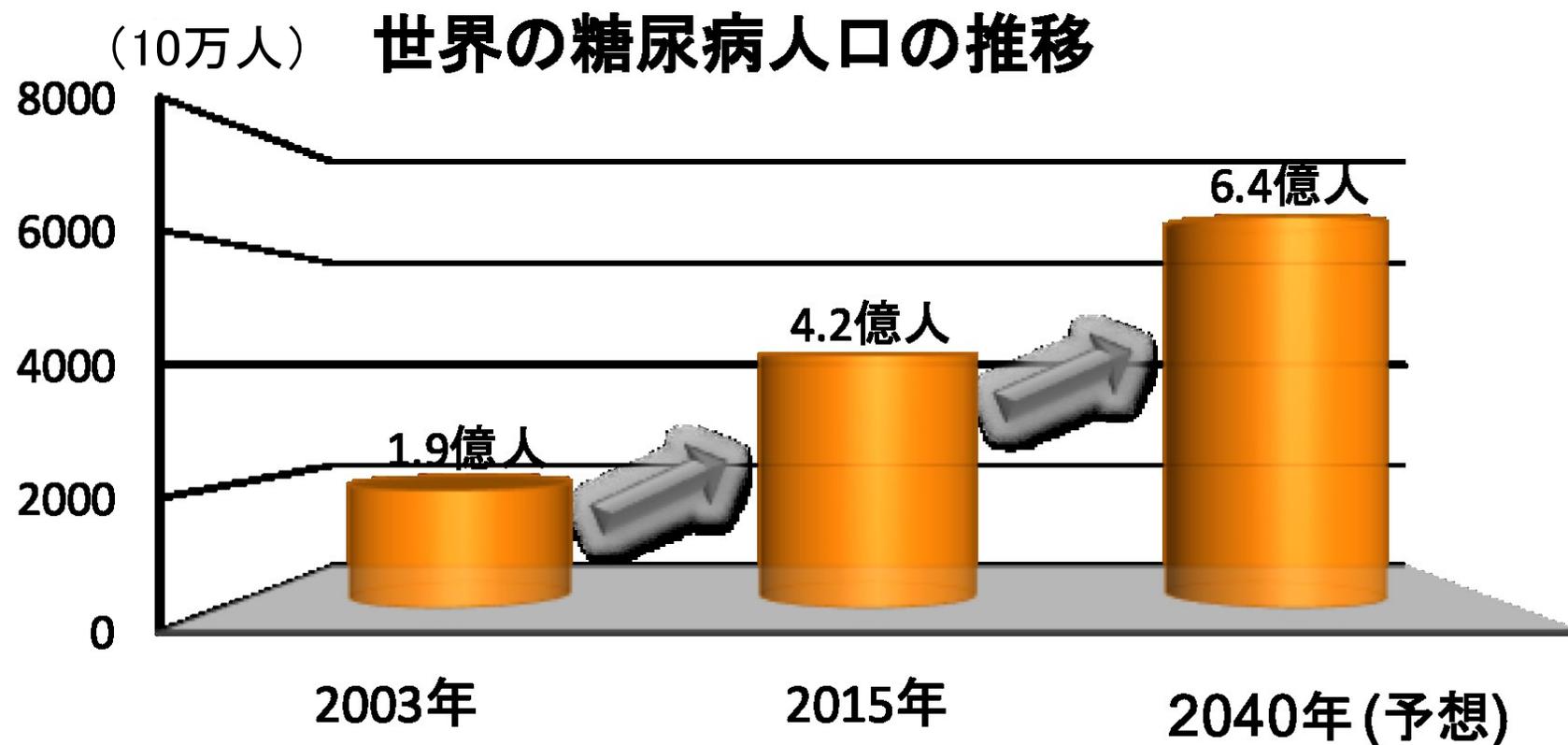


ミリスチン酸摂取による画期的 2型糖尿病リスク低減法

千葉大学 大学院理学研究院 化学研究部門
教授 坂根 郁夫

2020年2月20日



出典: IDF Diabetes Atlas 2015 (国際糖尿病連合)

日本(2013年)

糖尿病患者: 950万人 (予備群: 1100万人)

年間医療費: 1兆2,076億円

年間死亡数: 1万3,669人

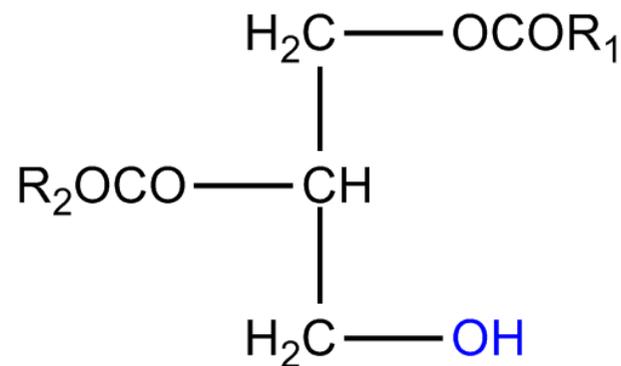
従来技術とその問題点

- 既存の2型糖尿病の食餌療法は根拠のハッキリしない経験的・通俗的なものが多く、理論的基盤を持つものは殆ど無い。
- 既存の2型糖尿病の有効な療法は、基本的にエネルギー調整食と運動を組み合わせたもので、量が物足りない味気ない食事と継続的な強めの運動という、持続するのがつらく難しいものである。

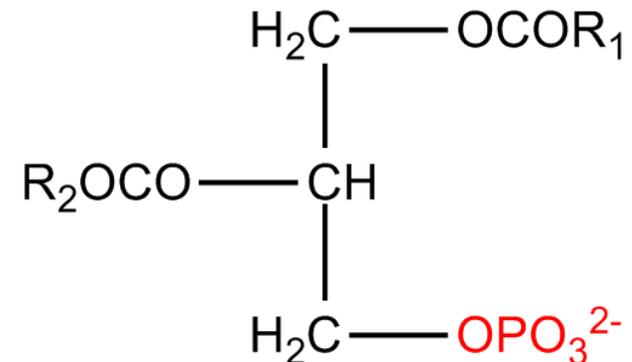
実証データ

ジアシルグリセロールキナーゼ (DGK) δ の研究がきっかけ

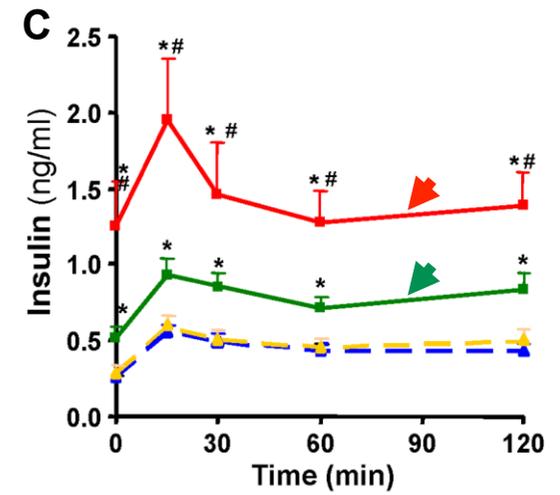
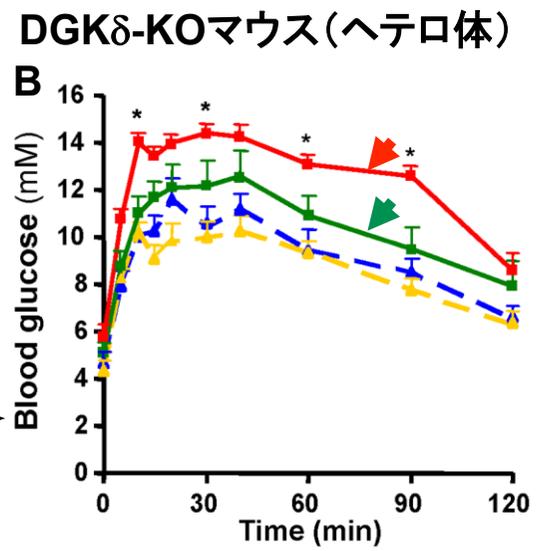
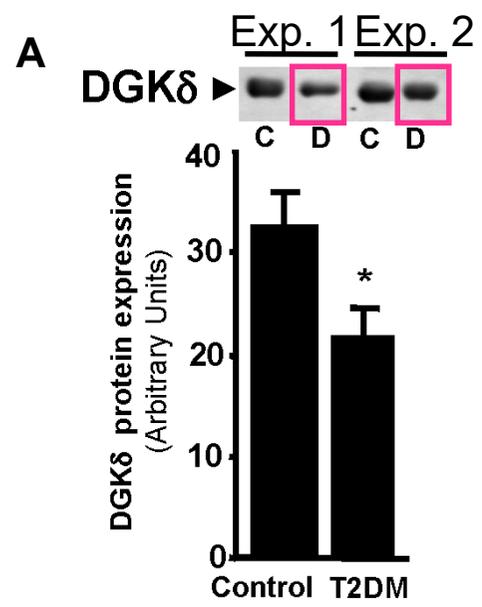
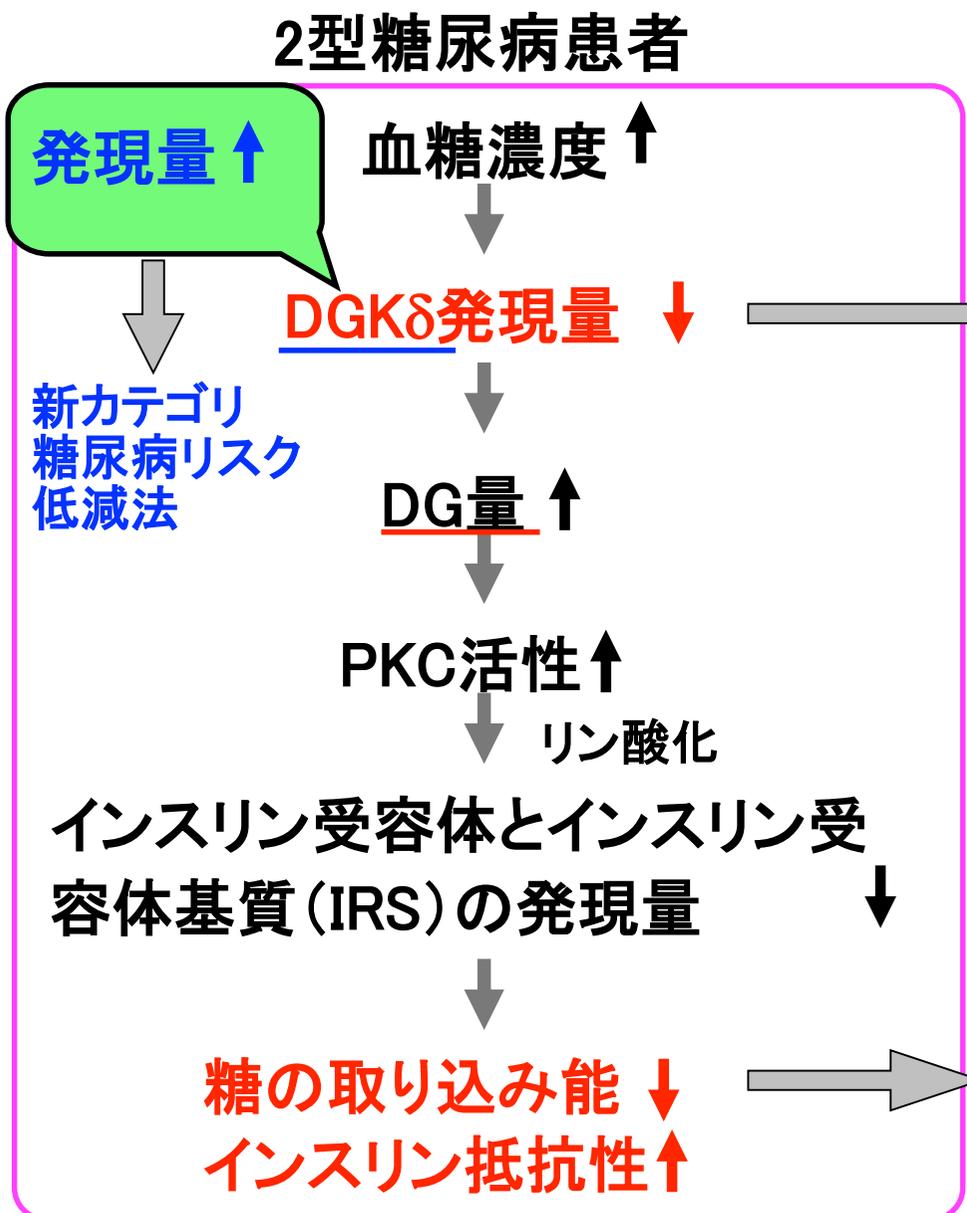
ジアシルグリセロール (DG)



ホスファチジン酸 (PA)



DGK δ はインスリン抵抗性を制御する中心的酵素の一つ

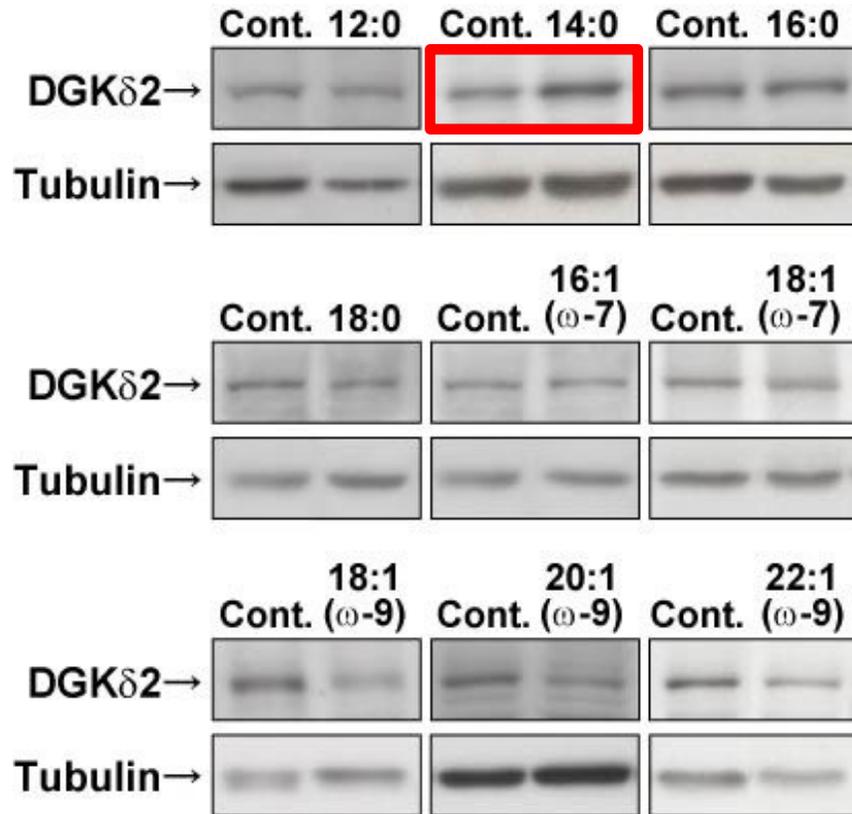
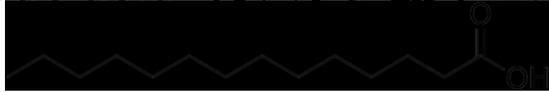


- Wild-Type 9 wk
- DGK δ ^{+/-} 9 wk
- Wild-Type 36 wk
- DGK δ ^{+/-} 36 wk

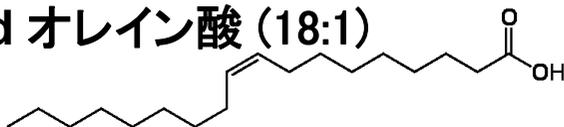
誰も注目していなかった新しい発見

様々な脂肪酸のDGK δ 2蛋白質量への影響

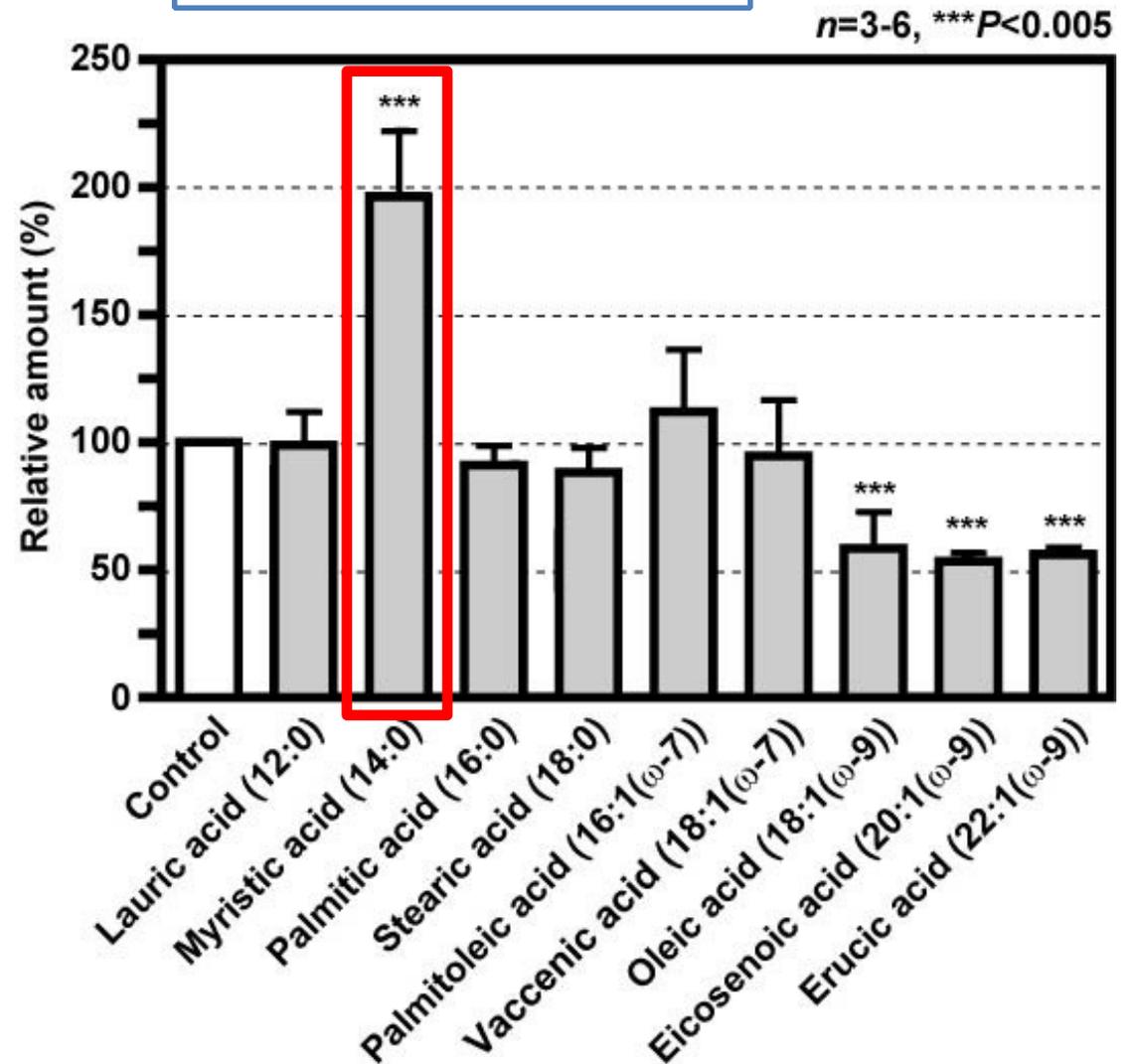
Myristic acid ミリスチン酸 (14:0)



Oleic acid オレイン酸 (18:1)



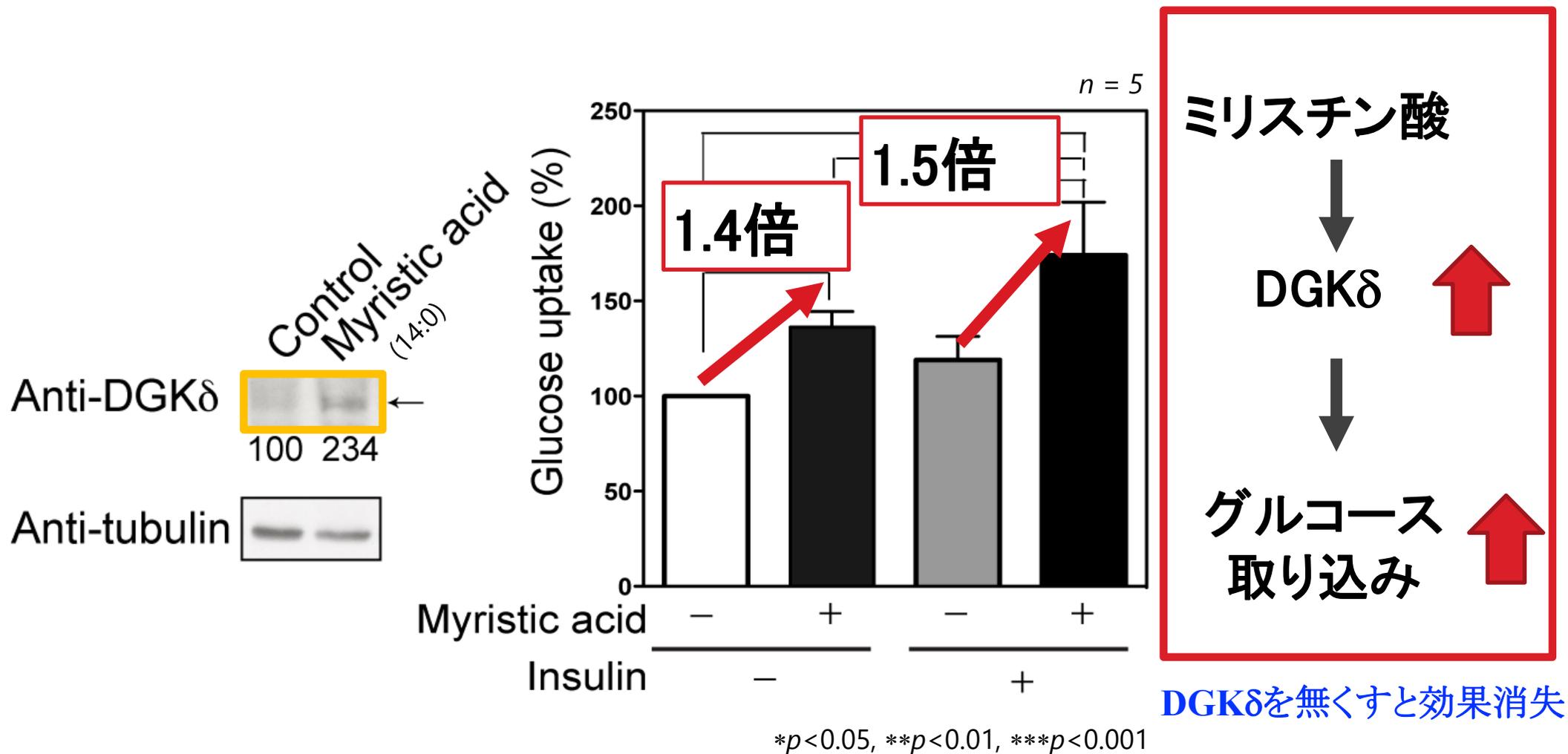
脂肪酸 1 mM, 24 h
C2C12筋管細胞



S. Sakiyama *et al. Lipids* 49, 633–640 (2014)

新しい発見: DGK δ 2蛋白質の量はミリスチン酸によって増加する

ミリスチン酸 (14:0) 処理 によるグルコース取り込み能



得られた科学的根拠

- ミリスチン酸はDGK δ 2タンパク質の分解を抑制する



極めて限定された作用 → 安全性高い

- 安定化はオートファジー/プロテアソームによる分解を阻害することで生じる

✓クリア

細胞レベル(DGK δ 発現量 \uparrow)



✓クリア

2倍程度上昇

細胞レベル(糖取り込み \uparrow)



個体レベル-マウス(血糖値 \downarrow)



ヒト(血糖値 \downarrow)

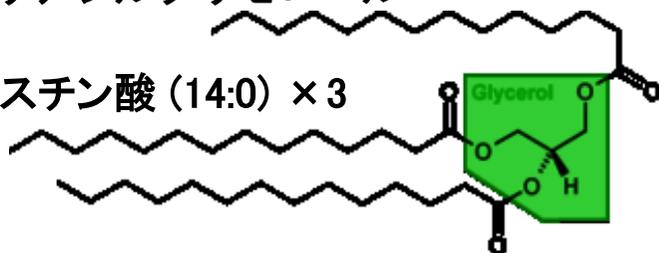


製品 食用油, 食品, サプリメント

ミリスチン酸含有トリアシルグリセロール, 又は, 遊離脂肪酸の形

トリアシルグリセロール

ミリスチン酸(14:0) \times 3



遊離脂肪酸



ミリスチン酸(14:0)

ミリスチン酸の2型糖尿病モデル (NSY) マウスの血糖値への影響

NSYマウス: 自然に血糖値上昇(糖尿病発症)



1日おき, 3 mg (0.1 ml)/体重10 g投与
(総摂取カロリーの約0.3%)

↓ヒトに換算
ヒト等価用量: 0.73 g/60 kg/日

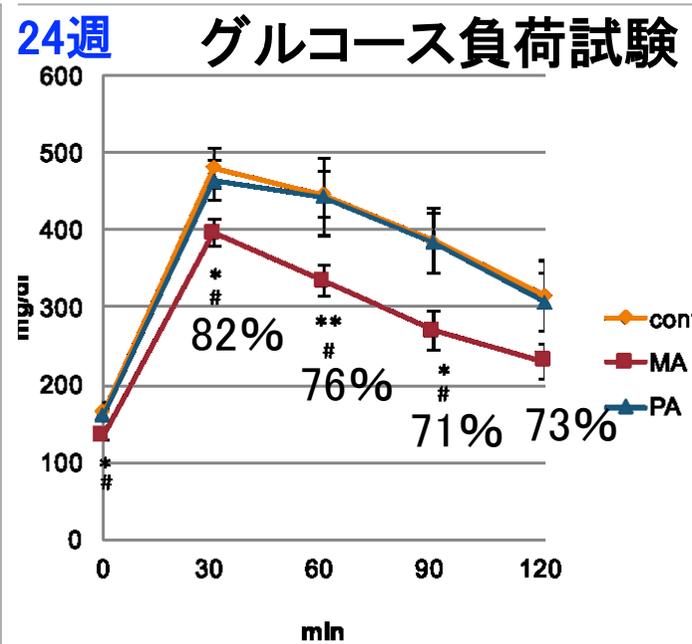
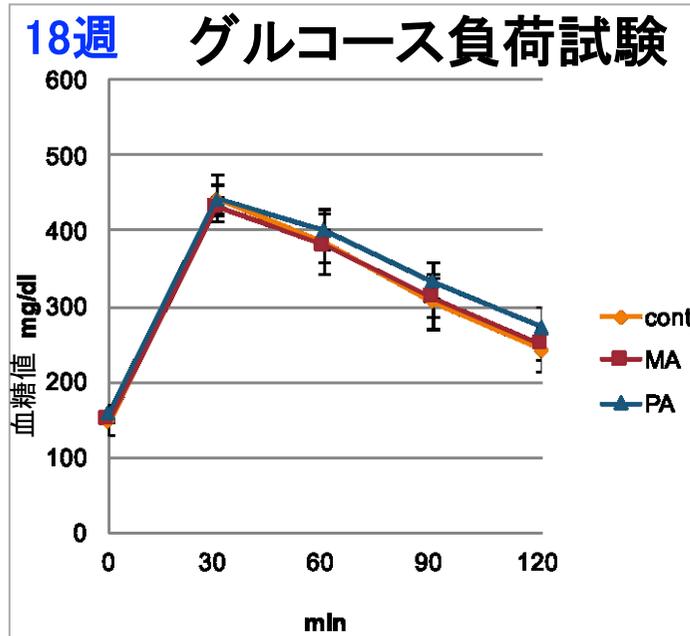
脂肪酸: 30 mg/ml in 10% BSA (fatty acid free)/PBS

↓
ソニケーションにより乳化

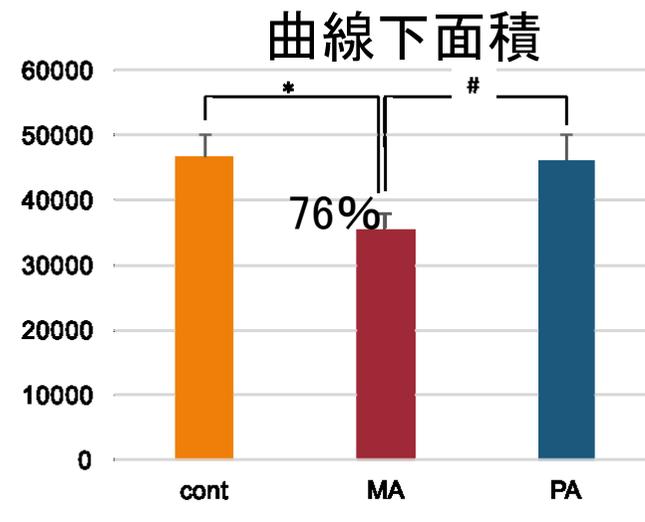
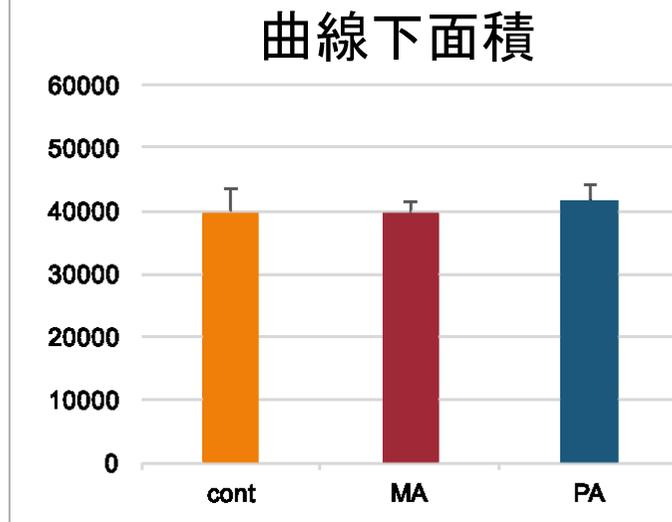
GTT (glucose tolerance test): 18W, 24W

ITT (insulin tolerance test): 20W, 26W

ミリスチン酸投与により血糖値が低下する傾向がある



cont = 対照 (脂肪酸無添加)
MA = ミリスチン酸 (14:0)
PA = パルミチン酸 (16:0)



NSYマウス	匹数	
	18w	24w
Cont	9	7
MA	13	12
PA	9	7

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.005 (control vs MA)
#P<0.05, ##P<0.01, ###P<0.005 (PA vs MA)

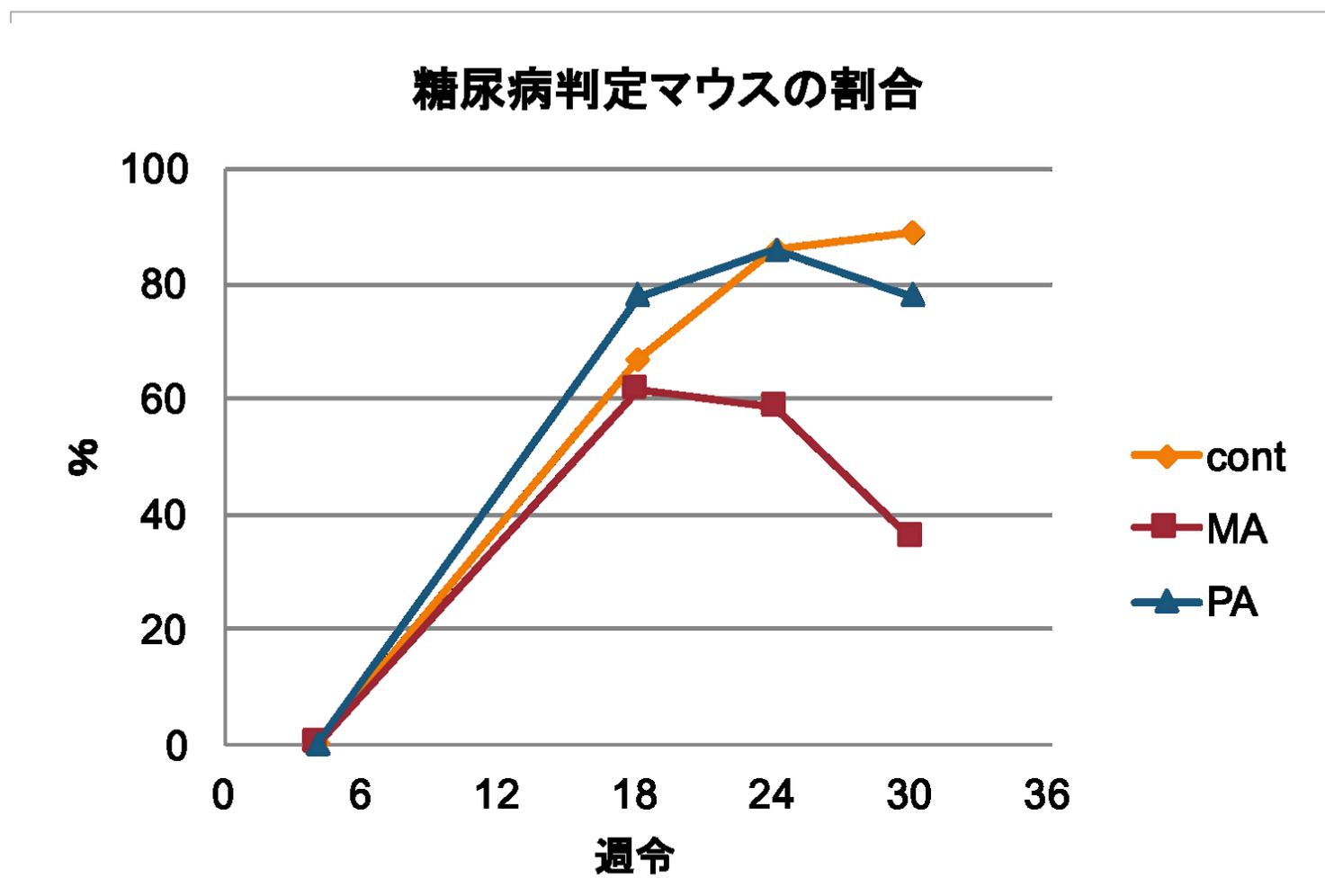
ミリスチン酸は2型糖尿病の予防・治療に使える？

グルコース負荷試験

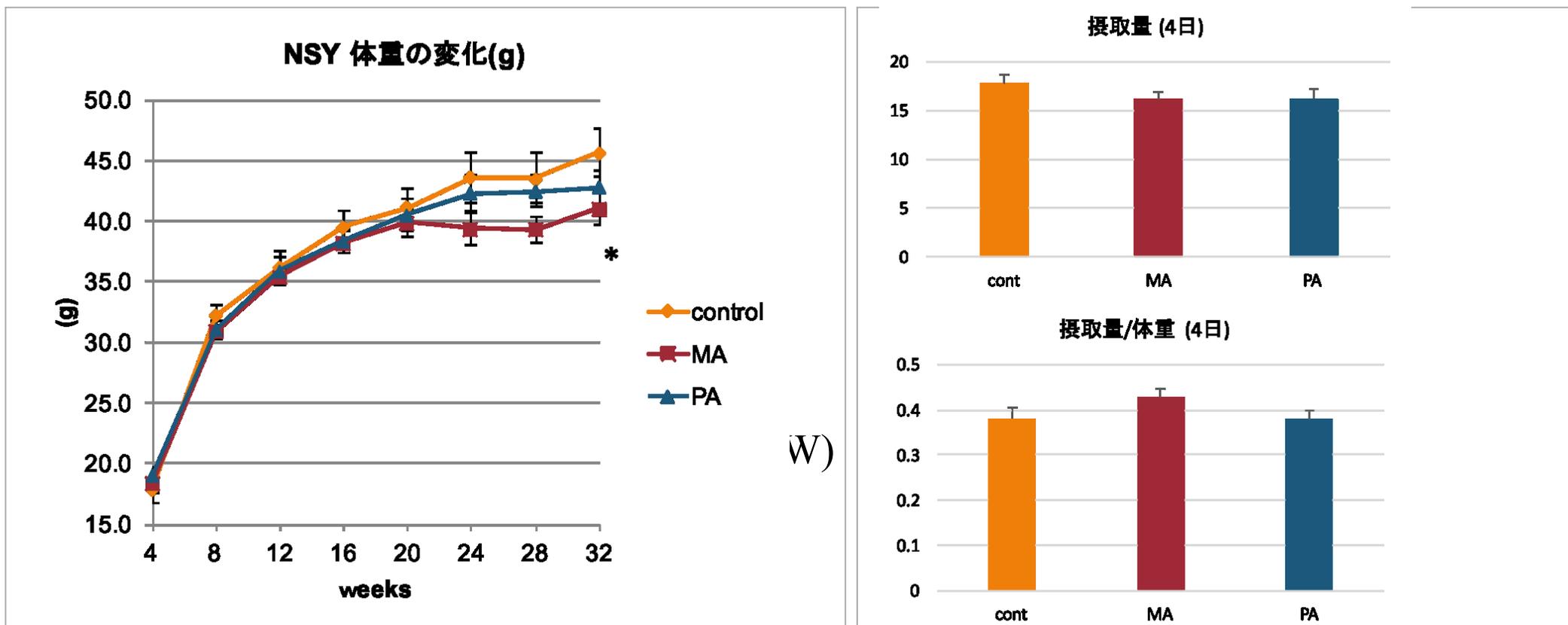
糖尿病マウス(%)

↑判断

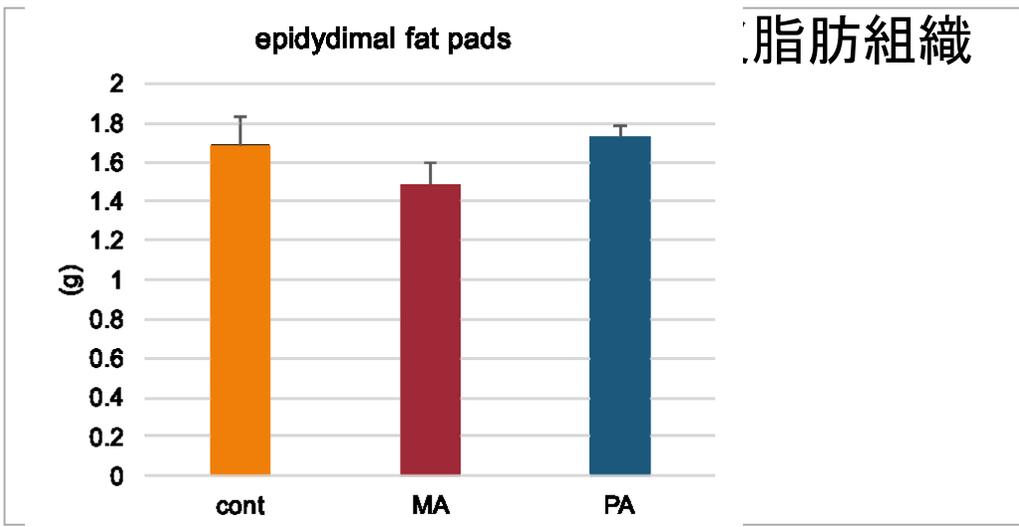
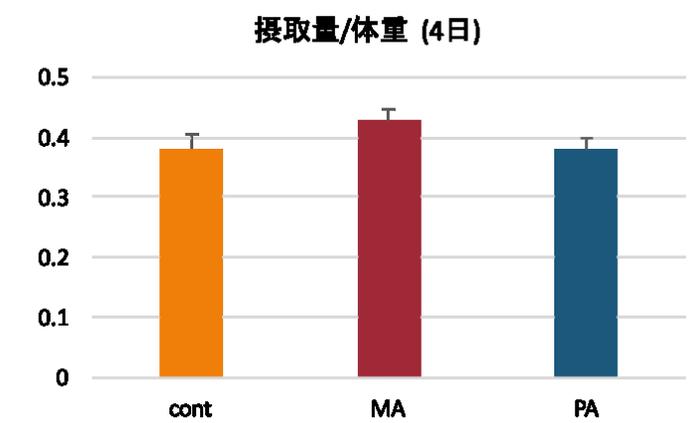
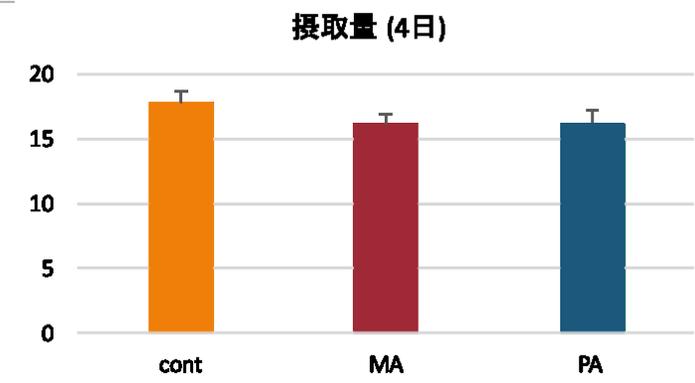
120分後: >血糖値200 mg/dl



ミリスチン酸投与により体重（肥満度）が減少する傾向がある



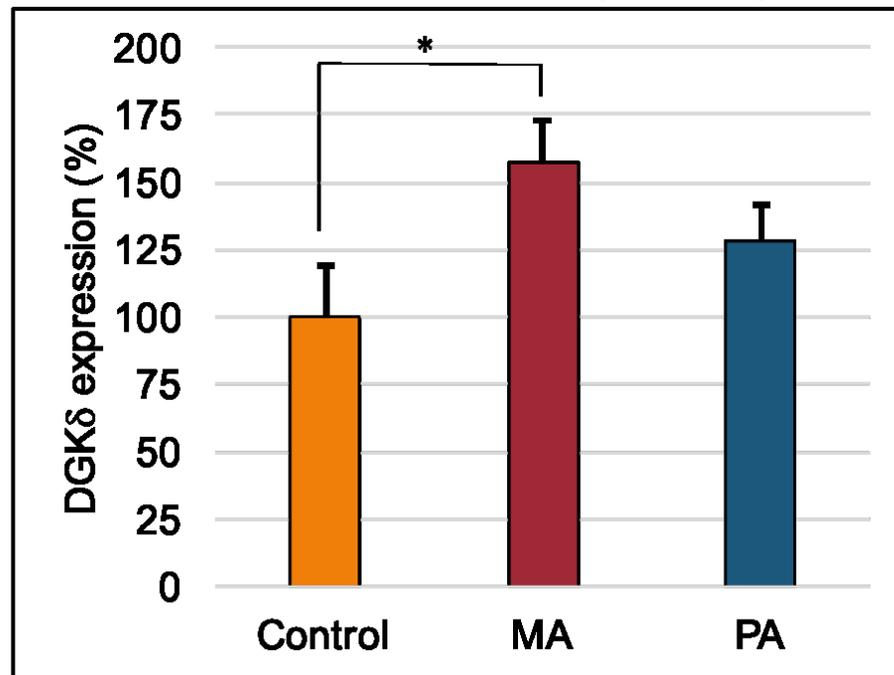
(W)



ミリスチン酸投与によりNSYマウス骨格筋中のDGK δ 発現量が増加する



*P<0.05 Control n=6, MA n=7, PA n=8



ミリスチン酸投与NSYマウスに異常は認められない

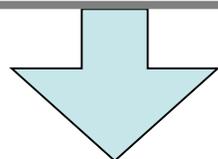
行動 → 異常なし

解剖して臓器解析 → 異常なし

ミリスチン酸は天然の食料に含まれる

→安全性高い

まとめ:ミリスチン酸の2型糖尿病モデル(NSY)マウスの血糖値などへの影響



ミリスチン酸投与により2型糖尿病マウスの血糖値が低下する傾向がある

- ・空腹時の血糖値 ↓
- ・グルコース負荷時の血糖値 ↓
- ・糖尿病と判定される個体 ↓
- ・インスリンへの感受性 ↑
- ・体重 ↓, 肥満度 ↓

特許出願

名称: 糖尿病予防・治療用医薬組成物, 血糖値改善用食品組成物, 及び, 糖尿病の予防・治療方法

整理番号:P16-094 特願2017-090872 (Proof) 提出日:平成29年 4月28日 1/E

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項1】

ミリスチン酸及びミリスチン酸誘導体の少なくともいずれかを有効成分として含有する糖尿病予防・治療用医薬組成物。

【請求項2】

前記ミリスチン酸誘導体は、塩及びエステルの少なくともいずれかを含む請求項1記載の糖尿病予防・治療用医薬組成物。

【請求項3】

ミリスチン酸及びミリスチン酸誘導体の少なくともいずれかを有効成分として含む血糖値改善用食品組成物。

【請求項4】

前記ミリスチン酸誘導体は、塩及びエステルの少なくともいずれかを含む請求項3記載の血糖値改善用食品組成物。

【請求項5】

ミリスチン酸及びミリスチン酸誘導体の少なくともいずれかを有効成分として投与する糖尿病の予防・治療方法。

主な植物油脂の脂肪酸組成 (%)

脂肪酸	カプリル酸	カプリン酸	ラウリン酸	ミリスチン酸	パルミチン酸	パルミトレイン酸	ステアリン酸	オレイン酸	リノール酸	リノレン酸	アラキジン酸	エイコセン酸	ベヘン酸	エルシン酸	リグノセリン酸
炭素数：二重結合数	8：0	10：0	12：0	14：0	16：0	16：1	18：0	18：1	18：2	18：3	20：0	20：1	22：0	22：1	24：0
アマニ油					4～9	0～1	2～5	20～35	5～20	30～58	0～1	0～1			
サフラワー油					4～8	0～1	1～4	8～25	60～80	0～1					
ヒマワリ油					3～8		2～5	15～35	50～75	0～1					
大豆油					5～12		2～7	20～35	50～57	3～8	0～1	0～1			
トウモロコシ油					7～13		2～5	25～45	40～60	0～3	0～1				
ラッカセイ油			0～2		6～13		2～7	35～70	20～40	0～1	1～5	0～2	1～3	0～1	1～3
綿実油				0～3	20～30	0～2	1～5	15～30	40～52		0～1				
ゴマ油					7～12		3～6	35～46	35～48	0～2	0～1				
コメ油				0～1	11～21	0～1	1～3	35～50	25～40	0～1	0～1				
ナタネ油	ハイエルシック				2～4	1～2	13～51	13～27	15～26	0～1	リノレン酸に含まれる			6～48	
	ローエルシック				3～6		1～3	46～59	21～32	9～16	0～1	同上		0.7～5	
オリーブ油					7～15	1～3	1～3	70～85	4～12	0～1	0～1				
パーム油				1～3	35～48		3～7	37～50	7～11						
パーム核油	3～5	3～7	44～55	10～17	6～10		1～7	1～17	0～2						
ヤシ油	6～10	4～12	45～52	15～22	4～10		1～5	2～10	1～3						
ヒマシ油					0～2	0～1	ジヒドロキシ酸を含む 2～3	リシノレイン酸を含む 88～94	3～5	0～1	0～1				

大部分の食用油脂にはミリスチン酸(14:0)は殆ど含まれない

ミリスチン酸の摂取量

マウスに1日おきにミリスチン酸 3 mg (0.1 ml)/体重10 g投与
(総摂取カロリーの約0.3%)

↓ヒトに換算

ヒト等価用量: **約1 g (0.73 g)/60 kg/日**

大部分の食用油脂にはミリスチン酸(14:0)は殆ど含まれない

※ 通常の食用油脂 10g中のミリスチン酸含量: 0.1 g未満

※ **ミリスチン酸含量10%の食用油 10g中: 1 g**

例外: 乳製品(12%), ココナッツ油(17%)

高脂肪乳製品(牛乳やチーズ、ヨーグルトなど)をよく飲み食べる人のミリスチン酸摂取量

乳脂肪の脂肪酸の12%がミリスチン酸

チーズ 25g/日 → ミリスチン酸 1g

バター 10g/日 → ミリスチン酸 1g

牛乳 240 ml/日 → ミリスチン酸 1g

→ **安全性高い**

高脂肪乳製品(牛乳やチーズ、ヨーグルトなど)をよく飲み食べる人では、全く飲み食べない人に比べ、2型糖尿病の発症リスクが23%低下することが、約2万7000人(年齢45~74歳(壮年~高齢期))の観察研究で明らかになった

Ericson, U. *et al. Am. J. Clin. Nutr.* 101, 1065-1080 (2015)

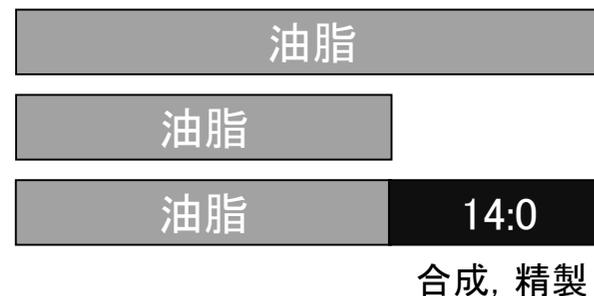
目指すもの

ミリスチン酸量のみを増加させた**食用油・食品**や、含んだ**サプリメント**

(大部分の油脂にはミリスチン酸(14:0)は微量(1%未満)しか含まれない)

→ 添加・増加が容易

サプリメント(カプセル剤)



① 既存のつらく味気ないエネルギー調整食



一部の脂肪酸の量のみを置換するするだけなので、**より通常食に近く継続が容易**な2型糖尿病リスク低減食品・サプリメントの開発に繋がる

② 既存の食餌療法は根拠のハッキリしない経験的・通俗的なものが多く理論的基盤を持つものは殆ど無い



数少ない**科学的根拠に基づく**2型糖尿病リスク低減食となる

✓クリア

細胞レベル(DGKδ発現量↑)

✓クリア

2倍程度上昇

細胞レベル(糖取り込み↑)

✓クリア

個体レベル-マウス(血糖値↓)

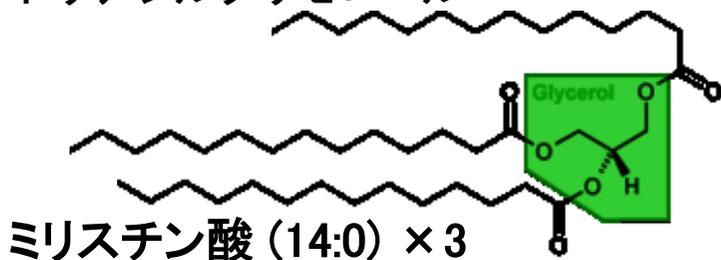
糖尿病リスク低減
需要大(>4.2億人)

ヒト(血糖値↓)

製品食用油, 食品, サプリメント

ミリスチン酸含有トリアシルグリセロール, 又は, 遊離脂肪酸の形

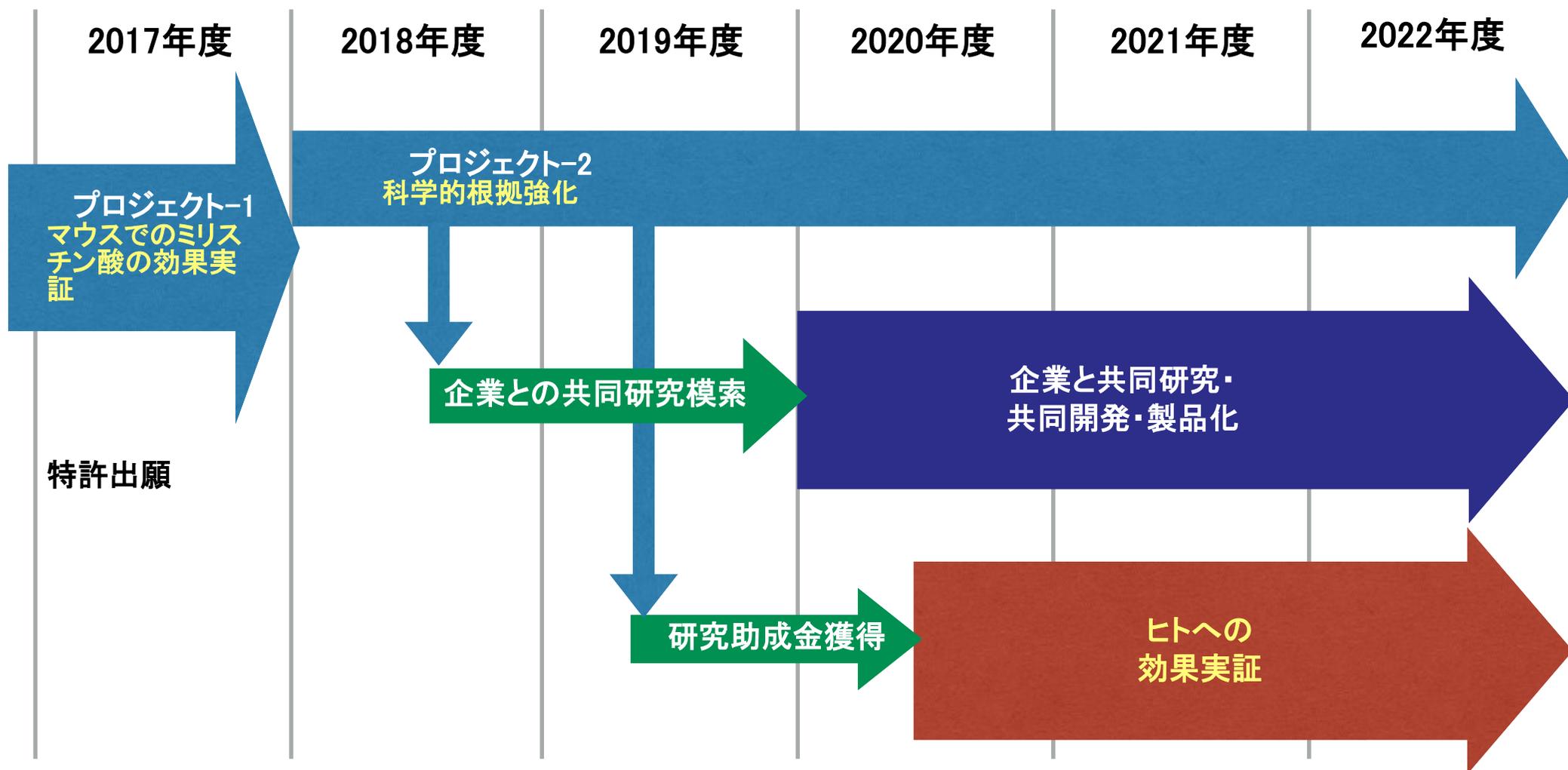
トリアシルグリセロール



遊離脂肪酸

ミリスチン酸(14:0)

ロードマップ



新技術の特徴・従来技術との比較

- ミリスチン酸の摂取は、科学的根拠に基づき、骨格筋のインスリン抵抗性を直接改善する。
- 継続的な日常の運動は必要無く、通常食食に近く摂取カロリーも減らす必要が無く(一部の脂肪酸の量のみを置換するするだけ)、楽に血糖値を下げることができる。
- ミリスチン酸は自然界に存在するので、安全性の面でも優位性を持つ。
- 以上からインパクトのある画期的2型糖尿病リスク低減法となる。

想定される用途

- ミリスチン酸を添加した2型糖尿病リスク低減食品（油脂の脂肪酸の一部をミリスチン酸に置き換える）。
- ミリスチン酸を充填した2型糖尿病リスク低減サプリメント。
- 将来的にはミリスチン酸を用いた2型糖尿病リスク低減薬品の開発を目指す。

実用化に向けた課題

- ・ 現在、動物実験(マウス)では効果があることを検証済み。しかし、ヒトでの効果の検証がまだである。
- ・ 今後、ヒトでの効果の検証を企業と共同で行って行きたい。
- ・ 「ミリスチン酸投与によってマウスには何が(代謝変化など)起こっているのか」や、「ミリスチン酸投与によるDGK δ 蛋白量上昇のメカニズム」についての詳細な検討が必要。

企業への期待

- ミリスチン酸のヒトでの効果の検証を共同で行って行く。
- 食品・飲料メーカーやサプリメントメーカーとの共同研究を希望。
- 油脂を用いる食品・飲料を製造していて、健康食品分野への展開を考えているメーカーやサプリメントメーカーには、本技術の導入が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：糖尿病予防・治療用医薬組成物，血糖値改善用食品組成物，及び，糖尿病の予防・治療方法
- 出願番号：特願2018-188381
- 出願人：千葉大学
- 発明者：坂根郁夫

産学連携の経歴

- 2008年～2009年 JST 地域イノベーション創出総合支援事業シーズ発掘試験発掘型
- 2009年～2010年 JST 地域イノベーション創出総合支援事業シーズ発掘試験発展型
- 2009年～ 製薬企業A社と共同研究実施（新たな抗がん剤の開発）
- 2010年～2011年 JST A-STEP FS探索タイプ
- 2011年～2012年 JST A-STEP FS探索タイプ
- 2013年～2014年 JST A-STEP FS探索タイプ（本提案関連）
- 2014年～2015年 JST A-STEP FS顕在化タイプ
- 2017年～ 製薬企業B社、C社と共同研究実施（新たな抗がん剤の開発）

お問い合わせ先

千葉大学 産業連携研究推進ステーション
産学官連携コーディネーター 山中 功

TEL 043-290-3833

FAX 043-290-3519

e-mail ccrcu@faculty.chiba-u.jp