

食用きのこのこの発酵豆乳液に見いだした

DPP-4阻害ペプチドによる2型糖尿病の予防と改善

鳥取大学工学部化学バイオ系学科

教授 岡本賢治

2021年12月23日

厚生労働省が指定する対策が急務な5疾病

- がん
- 脳卒中
- 急性心筋梗塞
- 糖尿病
- 精神疾患

我が国における糖尿病の患者数

- 厚生労働省 平成29年(2017年)患者調査
患者数329万人(男性185万人、女性144万人)
※2014年は317万人、よって3年間で12万人増加
65歳以上の患者数が増加傾向にある
- 厚生労働省 令和元年(2019年)国民健康・栄養調査
20歳以上のうち
糖尿病が強く疑われる 1196万人(患者も含む)
可能性を否定できない 1055万人

糖尿病には大きく分けて2つのタイプがある

1型糖尿病		2型糖尿病 ※日本では95%以上
若い人に多い	発症年齢	中高年に多い
急激に症状がでて、糖尿病になることが多い	症状	症状がでないこともあり、気が付かないうちに進行する
やせ型の方が多い	体型	肥満の方が多いが、やせ型の方もいる
膵臓でインスリンを作るβ細胞という細胞が壊れてしまうため、インスリンが膵臓からほとんど出なくなり、血糖値が高くなる	原因	生活習慣や遺伝的な影響により、インスリンが出にくくなったり、インスリンが効きにくくなったりして血糖値が高くなる
インスリンの注射	治療	食事療法・運動療法、飲み薬、場合によってはインスリンなどの注射を使う

糖尿病の症状

- 私たちは食べ物を消化することで、エネルギー源となるブドウ糖を補給している。



- 健全な状態では食後に吸収した血液中のブドウ糖は**インスリン**が作用して細胞内に速やかに取り込まれるが、糖尿病になると以下の理由によって上手く取り込めなくなる。

インスリン分泌低下、インスリン抵抗性



- 糖尿病は食事から摂ったブドウ糖をエネルギーとして十分活用できなくなって飢餓状態に陥り、脂肪を分解することでエネルギーを得るようになるため、次第に痩せていく。

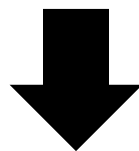


糖尿病は様々な悪影響を及ぼす

高血糖状態を放置し糖尿病が進行すると、

網膜症・腎症・神経障害などの合併症を引き起こす

脳卒中、虚血性心疾患の発症・進展を促進する



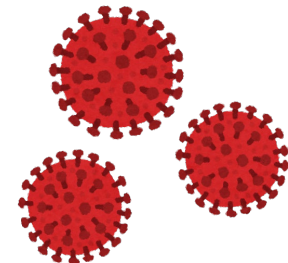
視覚障害、透析治療、壊疽による足切断など患者のQOLを著しく低下

運動や食事による日常的な予防が求められる

糖尿病は新型コロナウイルス感染症とも関係

- 新型コロナウイルス感染者で重症化患者の約6割が、2型糖尿病に罹患していたとの報告あり。
↓
- 生体内での血糖値コントロールが困難な状態にある2型糖尿病患者は新型コロナウイルスに感染した場合、健常者に比べると重症化しやすく、死に至るリスクが高い。
↓
- 2型糖尿病は新型コロナウイルス感染症と密接な関係があると推測されている。

Nature Reviews Endocrinology, 17, 11–30 (2021)



糖尿病の原因

2型糖尿病はインスリンの分泌が少なくなったり、働きが弱くなるために起こる。

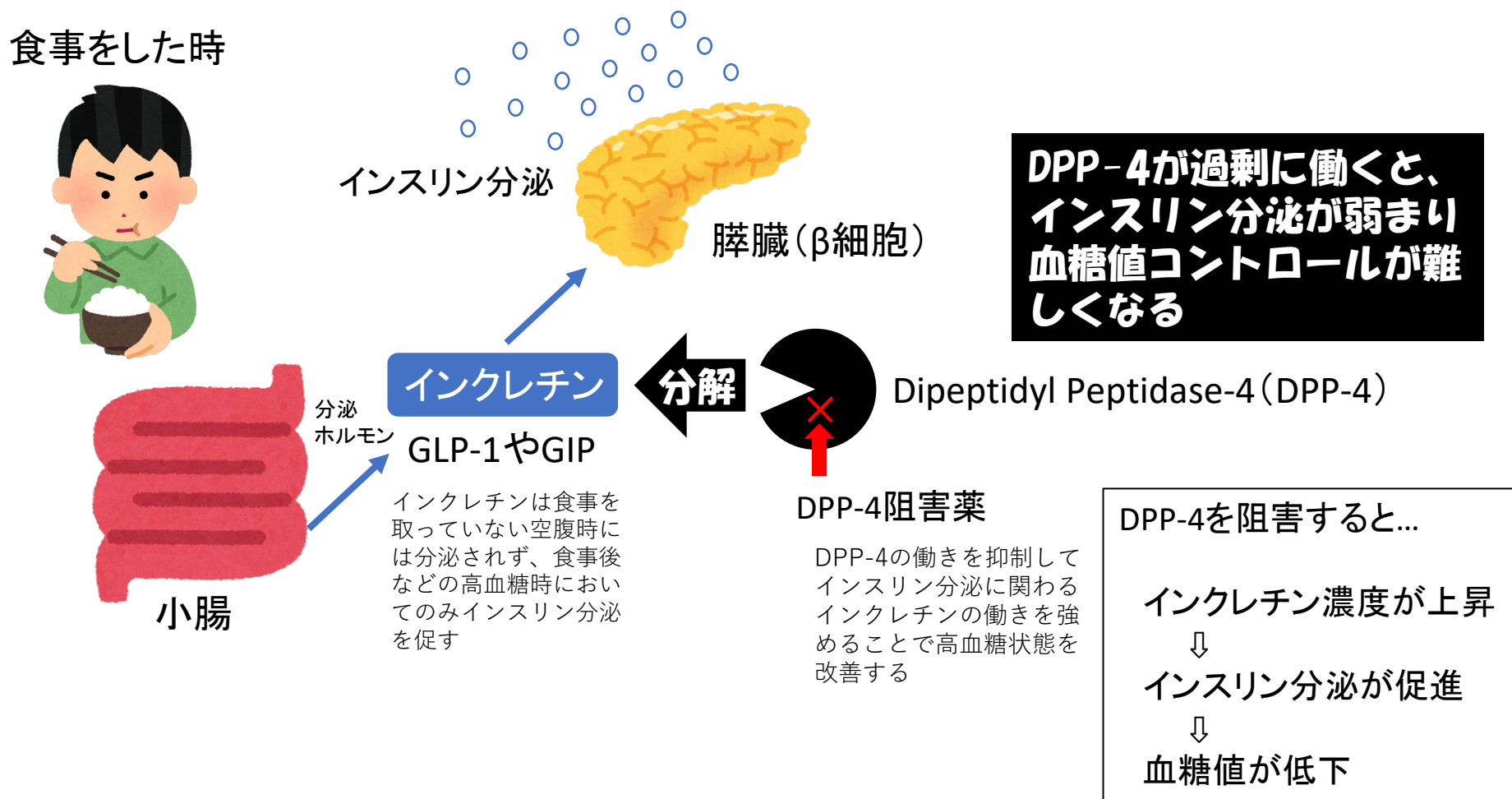
- 加齢
- 過食(高脂肪食)
- 肥満
- 遺伝的にインスリン分泌が弱い体質
- 運動不足
- ストレス

糖尿病の治療薬

インスリン 効果向上	ビグアナイド薬	肝臓での糖新生の抑制、筋肉・脂肪細胞での糖取込み促進、腸からの血液中への糖取込み抑制
	チアゾリジン薬	インスリンの分泌量は変えずに効きを改善
インスリン 分泌促進	スルホニル尿素薬	持続的なインスリン分泌を促進し、空腹時高血糖を改善
	グリニド薬	速やかなインスリン分泌を促進し、食後高血糖を改善
インスリン 分泌誘導	DPP-4阻害薬	インスリン分泌に関わるインクレチン (GLP-1) 分解酵素DPP-4を阻害
	GLP-1受容体作動薬	DPP-4による分解を受けにくくしたGLP-1のアナログ製剤
糖吸収抑制	α -グルコシダーゼ阻害薬	二糖類を単糖類に分解する α -グルコシダーゼを阻害し、食後血糖値の急激な上昇を抑制
	SGLT2阻害薬	腎臓からの糖の再吸収を阻害し、尿糖として排出を促進

DPP-4阻害薬の作用機序

食事をした時



ヒト血液系におけるインクレチン作用の増強によるインスリン分泌の調節は2型糖尿病治療のための重要なアプローチであり、DPP-4阻害薬としてシタグリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチンなどが臨床現場で使用されている。

発明の着想

我々は野生きのこの中に牛乳中で良好な生育を示し、カゼインを分解して機能性ペプチドを遊離することを既に明らかにしていた（特開2020-120652（公開日：2020年8月13日））。



この技術を牛乳以外のタンパク質にも応用できるのではないかと？



タンパク質を含む原料に対して検討した。



この中で、特に大豆に対する生育および分解性が良好であった。



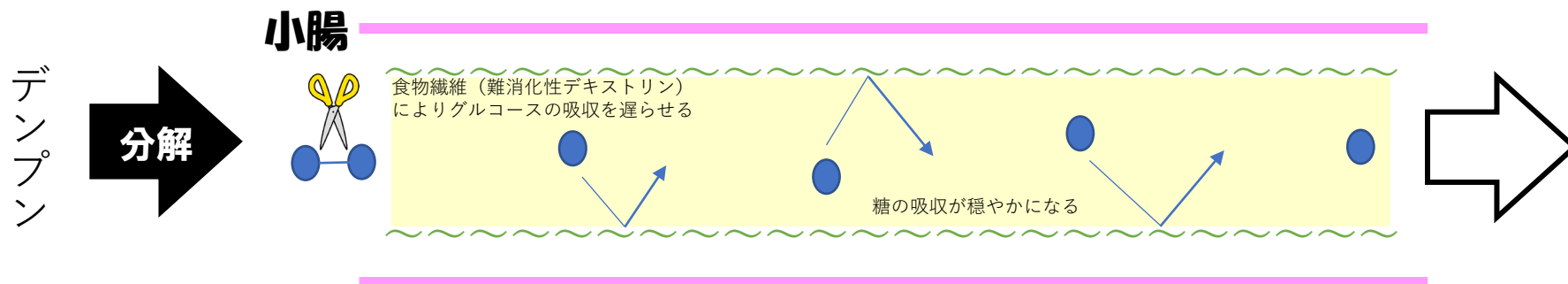
発酵豆乳液にて有意なDPP-4阻害活性の存在を認めた。

従来技術(1)

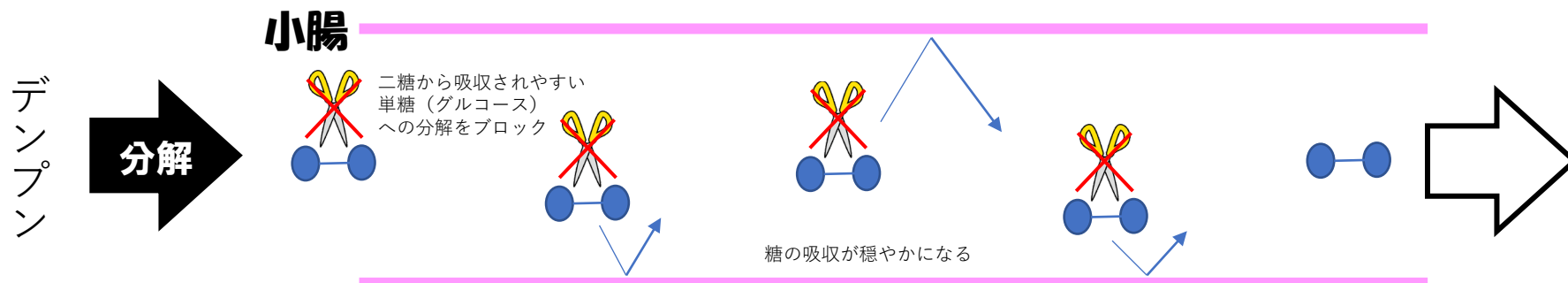
- 既存の血糖値上昇抑制を謳った製品には難分解性デキストリンを有効成分としたものが主流で、主に腸管からのブドウ糖の吸収をゆるやかに抑えることを目的としている。
- また、二糖をブドウ糖まで分解させないように α -グルコシダーゼ阻害物質を添加した製品もあるが、こちらもブドウ糖の吸収を遅らせ急激な血糖値上昇を抑えることを目的としている。

血糖値上昇抑制を謳った現行の機能性食品

【タイプⅠ】…食物繊維により、腸管からのグルコース吸収抑制



【タイプⅡ】… α -グルコシダーゼ阻害により、グルコースへの分解抑制



DPP-4阻害活性を示すペプチドを利用したタイプの食品はこれまでにない

従来技術(2)

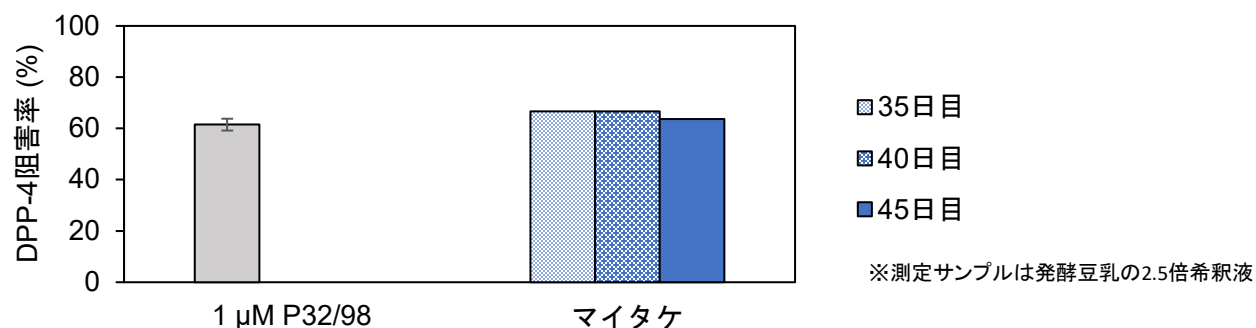
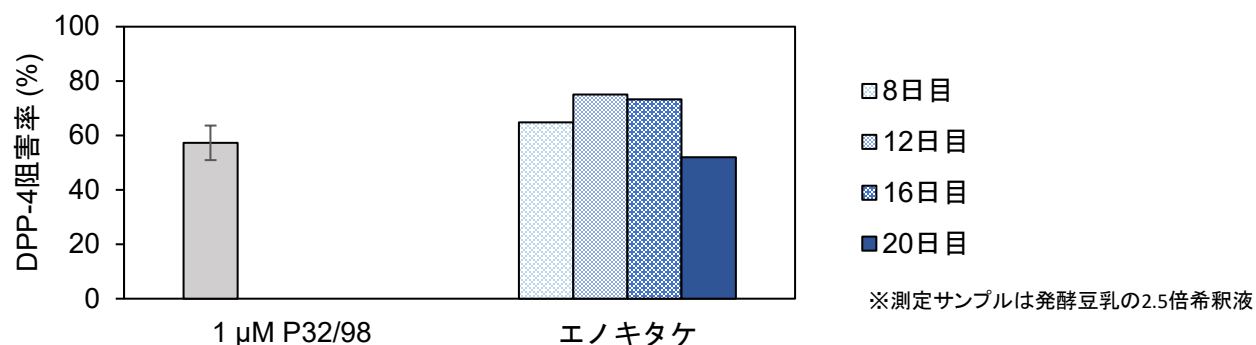
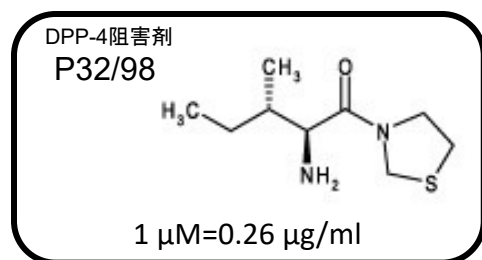
- 従来技術で蒸煮大豆を原料としたきのこ発酵大豆の製法があったが、DPP-4阻害ペプチドをはじめ有効成分に関する記述はない。
- きのこを用いた発酵豆乳の製法があったが、DPP-4阻害ペプチドを対象としたものでない。
- 豆類を蛋白質分解酵素や微生物発酵によりDPP-4阻害ペプチドを取得する技術が開発されているが、きのこ発酵に関する記述はない。

新技術の概要

- エノキタケやマイタケなどのきのこを用いて大豆や大豆豆乳などの豆類を発酵させることにより、2型糖尿病の治療薬の一つであるジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-4) 阻害剤としての豆類発酵物、その製法を開発した。
- 当該豆類発酵物中に、DPP-4阻害活性を有するペプチドが多く含まれることを見いだした。
- 当該豆類発酵物は血糖値を低下又は2型糖尿病の予防に利用できる可能性あり。

食用きのこの発酵豆乳における DPP-4阻害活性

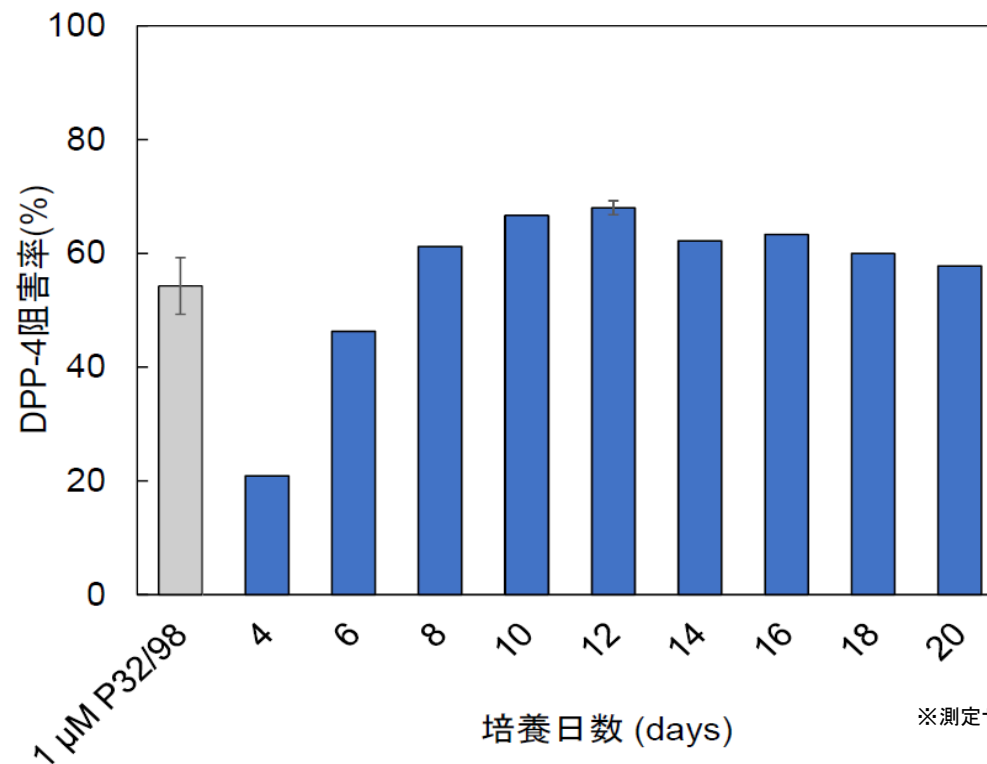
無調整豆乳200 mL(大豆固形分9%)を滅菌後、菌糸接種→振盪培養



エノキタケやマイタケの発酵豆乳中に比較的高いDPP-4阻害活性の存在を見いだした

エノキタケの発酵豆乳液における DPP-4阻害活性の経日的変化

無調整豆乳1L(大豆固形分9%)を滅菌後、菌糸接種→振盪培養

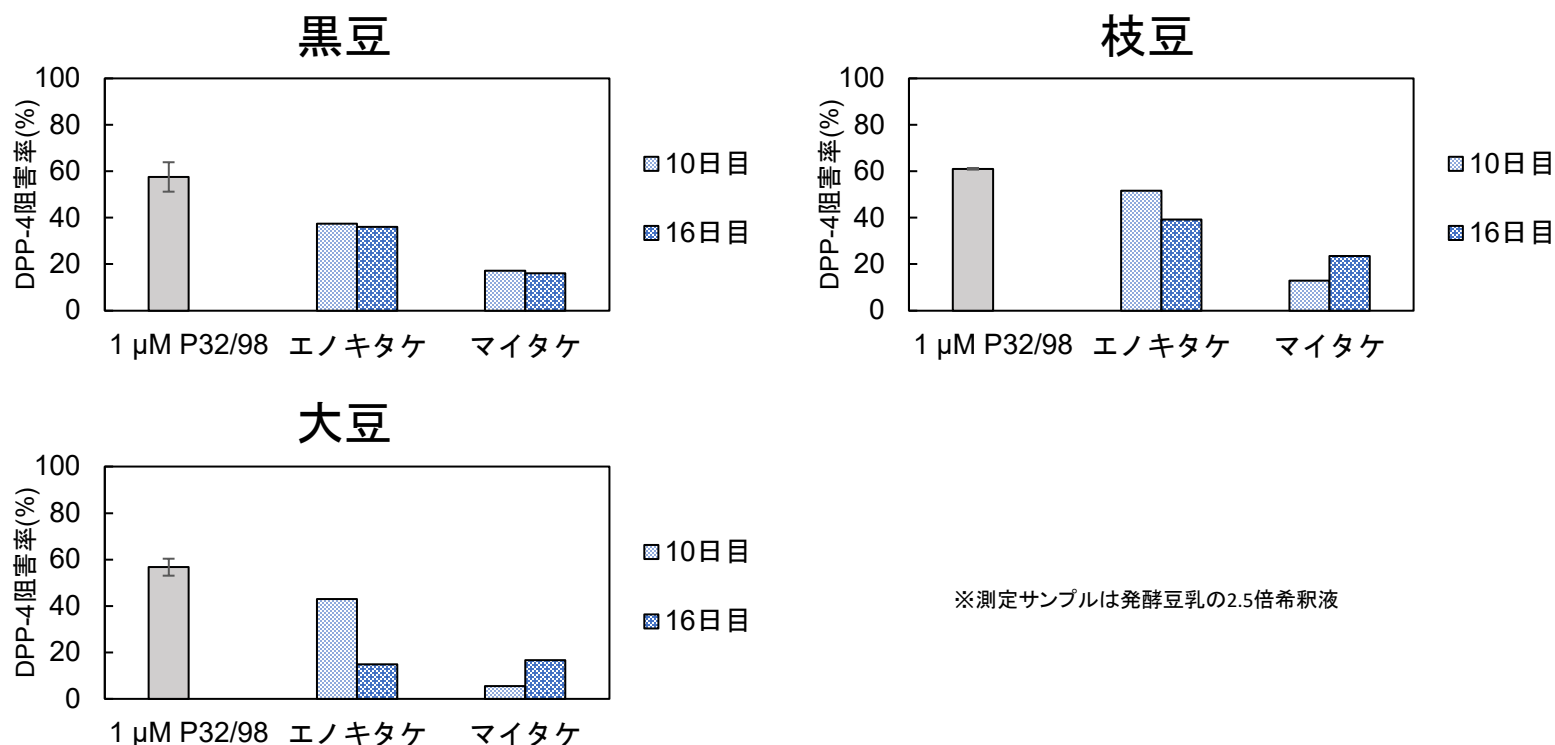


※測定サンプルは発酵豆乳の2.5倍希釈液

1Lの容量でもエノキタケは豆乳中で良好に生育し、有意なDPP-4阻害活性を示した

食用きのこのこの豆類発酵液における DPP-4阻害活性

乾燥豆10 g(粉碎せず) + 蒸留水90 mL を滅菌後、菌糸接種 → 振盪培養



エノキタケやマイタケの豆類発酵液中に比較的高いDPP-4阻害活性の存在を見いだした

DPP-4阻害ペプチドによる血糖値コントロール

2型糖尿病

小腸



インクレチンとは
・インスリン分泌を促進するホルモン
・食事をしたときに分泌される

インクレチン

DPP-4が分解

膵臓



高血糖状態

インスリン分泌低下

新たなアプローチ

小腸



きのこ発酵豆乳液由来ペプチド

インクレチン

DPP-4を阻害

作用

膵臓



高血糖改善

インスリン分泌**亢進**

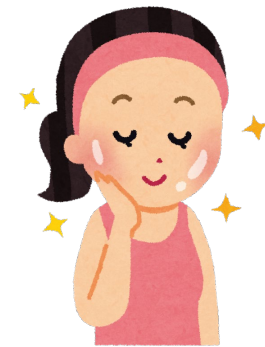
きのこ豆乳発酵物中に存在する アンチエイジング物質

アグリコン型イソフラボン(ダイゼイン、ゲニステイン)

- 腸管から吸収されやすい
- 女性ホルモン「エストロゲン」との構造類似性から似た作用あり
- 更年期障害の緩和
- 体重、血中脂質の上昇抑制

エルゴチオネイン

- 抗酸化能に優れた希少アミノ酸
- 活性酸素を除去
- 肌の老化を抑制



新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術では酵素消化や微生物発酵によるDPP-4阻害ペプチドの生産に限られていたが、本発明ではきのこを用いることで当該ペプチドに加え複数の機能性成分が含まれるため、多様なニーズに対応する食品の開発が可能。
- 本技術の適用により、既存食品の高機能化、さらにペットフードへの応用などが期待される。

想定される用途

- 既存製品への添加による商品価値向上
- 食品・飲料としての開発
- サプリメント製品の開発

実用化に向けた課題

- 現在、ラボスケールのジャーファーマンターでの発酵豆乳生産が可能な段階まで開発済み。しかし、より大容量生産の点が未解決である。
- 今後、動物実験によるきのこ発酵豆乳の血糖値低下作用を検証するとともに、生体内でのインクレチンやインスリンの具体的関与について実験データを取得していく。
- 実用化に向けて、食品としての安全性試験に関する調査を進める必要あり。

企業への期待

- 加工食品、食品添加物、機能性食品の開発技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- また、食品添加物、介護食、ペットフードを開発中の企業、機能性表示食品分野への展開を考えている企業には、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 : ジペプチジルペプチダーゼIV阻害
活性が高い豆類発酵物およびその
製造方法
- 出願番号 : 特願2019-225717
 - 出願人 : 国立大学法人鳥取大学
 - 発明者 : 岡本賢治

お問い合わせ先

国立大学法人 鳥取大学
研究推進機構

TEL 0857-31-5703

FAX 0857-31-5571

e-mail sangakucd@ml.cjrd.tottori-u.ac.jp