

氏名・(本籍)	高橋 和之 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1072 号
学位授与の日付	令和 4 年 9 月 29 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	A Pilot Study to Assess Glucose, Insulin and Incretin Responses Following Novel High Resistant Starch Rice Ingestion in Healthy Men (男性健常人における新規高レジスタントスターチ米摂取後の血糖、インスリンおよびインクレチンの変動を評価するためのパイロットスタディ)
論文審査委員	(主査) 高橋直人 教授 (副査) 中永士師明 教授 八月朔日泰和 教授

学位論文内容要旨

A Pilot Study to Assess Glucose, Insulin and Incretin Responses Following Novel High Resistant Starch Rice Ingestion in Healthy Men
(男性健常人における新規高レジスタントスターチ米摂取後の血糖、インスリンおよびインクレチンの変動を評価するためのパイロットスタディ)

申請者氏名 高橋 和之

研究目的

一般的にデンプンは小腸にて消化吸収されるが、小腸で消化吸収されずに下部消化管（大腸）に到達し食物繊維のように働くデンプンがある。そのようなデンプンはレジスタントスターチ（RS）と呼ばれ、食後高血糖および高インスリン血症の抑制などが報告されている。スターチシンターゼ IIIa と澱粉枝作り酵素 IIb (*ss3a/be2b*) の二重変異体を持つ新規のレジスタントスターチ米は、通常の米に比べて10倍程度のRSを含むことが明らかとなっている。現在この高RS米飯摂取時の血糖値やインスリン分泌に関する研究は行われているが、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) およびグルコース依存性インスリン分泌促進ポリペプチド (GIP) の分泌や作用に及ぼす影響、胃排出に与える影響については明らかでない。そのため、本研究において *ss3a/be2b* の二重変異体を持つ高RS米飯食後のGLP-1 およびGIPの反応、胃排出能について、パイロットスタディを実施した

研究方法

5人の男性健常人を対象とした。被験者は対照食（低RS米飯）150gを摂取し、その後1週間以上のウォッシュアウト期間において、高RS米飯150gを摂取した。各試験食摂取前、食後30分、60分、120分、180分に血漿グルコース、血清インスリン、血漿総GLP-1、血漿総GIPを評価し、摂取後0分から180分までの値を用いて各生化学パラメーターの上昇曲線下面積 (iAUC) を計算した。また胃排出能はBreathID systemによる¹³C呼吸試験法を実施、胃内残存率が50%となる時間であるTime50%と胃排出速度曲線の早期相の傾きに相当する評価指標であるgastric emptying coefficient (GEC) を評価に用いた。反復測定データは混合効果モデルにて解析、iAUC値、Time50%およびGECに関する2つの試験食間の差は、paired t-testまたはWilcoxon signed rank testにより解析、 $p < 0.05$ を統計的に有意とした。

研究成績

対照米飯および高RS米飯のiAUC-グルコース値はそれぞれ 125 ± 72 および $63 \pm 32 \text{mmol/l} \times \text{分}$ であり、対照米飯に比べ高RS米飯摂取時に減少する傾向があった ($p = 0.06$)。

対照米飯および高RS米飯のiAUC-インスリン値はそれぞれ 19.8 ± 6.3 および $8.3 \pm 3.6 \text{nmol/l} \times \text{分}$ であり、対照米飯に比べ高RS米飯摂取時、有意に減少した ($p < 0.01$)。

対照米飯および高RS米飯のiAUC-GLP-1値はそれぞれ 1716 ± 829 および $636 \pm 695 \text{pmol/l} \times \text{分}$ であり、対照米飯に比べ高RS米飯摂取時、有意に減少した ($p < 0.05$)。

対照米飯および高RS米飯のiAUC-GIP値はそれぞれ 23.7 ± 3.3 および $19.0 \pm 4.4 \text{nmol/l} \times \text{分}$ であり、対照米飯と高RS米飯摂取時において、有意差を認めなかった ($p = 0.21$)。

胃排出について、Time50%は、高RS米飯が 13.7 ± 5.9 分、対照米飯が 15.2 ± 4.9 分、GECは高RS米飯が 3.6 ± 0.3 、対照米飯が 3.6 ± 0.3 であり、いずれも有意差を認めなかった (Time50% : $p = 0.16$, GEC : $p = 0.44$)。

結論

本研究では、*ss3a/be2b* の二重変異体を持つ高RSの米飯摂取は対象の米飯摂取と比べ、食後の血糖値上昇、インスリン分泌、GLP-1分泌を抑制するが、GIP分泌は抑制されず、胃排出能にも影響がないことが示された。

食後血糖値およびインスリン上昇に対する高RS米の抑制効果は、高RS米が小腸において難消化性であることに加え、GLP-1分泌の減弱によってもたらされると推測される。高RS米飯による食後血糖上昇抑制は、インスリン分泌及びGLP-1分泌が抑制されており、GLP-1受容体作動薬による食後血糖値低下のメカニズムとは異なると考えられた。

今回開発された *ss3a/be2b* の二重変異体を持つ高RS米飯は、食後の血糖値、インスリンの上昇を抑制することにより、健常人にとって有用な炭水化物源となる可能性が示唆された。また食後高血糖および高インスリン血症をGLP-1分泌促進および胃排出に影響を与えずに改善することにより、糖尿病患者に対しても機能性食品として摂取できる可能性が示唆された。

学位（博士-甲）論文審査結果の要旨

主査：高橋 直人

申請者：高橋 和之

論文題名：A Pilot Study to Assess Glucose, Insulin and Incretin Responses Following Novel High Resistant Starch Rice Ingestion in Healthy Men

（男性健常人における新規高レジスタントスターチ米摂取後の血糖、インスリンおよびインクレチンの変動を評価するためのパイロットスタディ）

要旨

Starch synthase IIIa と branching enzyme IIb (*ss3a/be2b*) の二重変異体を持つ新規に開発されたレジスタントスターチ (resistant starch [RS]; 難消化性澱粉) 米は通常の米に比べて 10 倍程度の RS を含み、その難消化性の特性からこの高 RS 米摂取後には食後の血糖上昇抑制が期待される。しかしながら、この高 RS 米摂取後のインクレチン (glucagon-like peptide-1 [GLP-1], glucose-dependent insulintropic polypeptide [GIP]) の分泌や作用ならびにそれらの変化に伴う胃排出への影響については明らかにされていない。そこで、本研究では男性健常人 5 人を対象に高 RS 米飯およびコントロール (通常) 米飯摂取後の血糖、インスリン、インクレチン、胃排出能の変化について評価を行った。コントロール米飯に比べ高 RS 米飯摂取時、増加曲線下面積 (incremental area under the curve [iAUC]) - グルコース値は減少傾向を示し、iAUC-インスリン値と iAUC-GLP-1 値は有意な減少を示す一方で、iAUC-GIP 値は有意な変化を示さなかった。胃排出能については、高 RS 米飯とコントロール米飯摂取の間で 50% 排出時間 (Time50%)、胃排出速度曲線の早期相の傾きに相当する評価指標 gastric emptying coefficient (GEC) に有意な変化を認めなかった。以上の結果より、新規高 RS 米は食後の GLP-1 分泌促進を介さない機序により、胃排出能に影響を与えることなく、食後の過血糖と高インスリン血症を改善し得ることが示唆された。今後、この高 RS 米が糖尿病患者に対する新規機能性食品や治療食として役立つことを期待される。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

本研究は *ss3a/be2b* の二重変異体を持つ新規の高 RS 米摂取後のインクレチンの変化と胃排出能を測定した初めての報告である。この新規高 RS 米について、摂取後の血糖、インスリンの変化については報告されているが、インクレチンと胃排出能を同時に測定することにより、摂取後の血糖上昇抑制やインスリン分泌抑制のメカニズムについてインクレチンを含めて総合的に考察されており、斬新性が高いと評価する。

2) 重要性

日本において米は主要な炭水化物の供給源である。炭水化物は消化吸収されブドウ糖として吸収されるが、急激な血糖上昇やそれに伴う高インスリン血症は糖尿病や心血管イベントの発症リスクとなる。また RS とインクレチンの関係については一定の見解が得られていない。そのため新規の高 RS 米を用いて血糖、インスリン、インクレチンについて解析を行った本研究の成果は、今後高 RS 米摂取を糖尿病患者に対する新規食事療法として確立していく上で重要であると考えられる。また、糖尿病患者は自律神経障害にて胃腸障害など併発していることもあり、RS 摂取時の GLP-1 の変化に伴う胃排出能への影響に関する本研究の成果についても重要性が高いと考える。

3) 研究方法の正確性

本研究は単施設による非ランダム化クロスオーバー研究である。研究予算と時間が限られていたため、ランダム化クロスオーバーデザインを採用するために必要な多くの被験者を登録することができなかったが、その内容、方法、結果は適切にわかりやすく示されている。また、データの解析には適切な統計学的解析法が用いられており、結果の正確性については十分に評価できる。

4) 表現の明瞭さ

新規高 RS 米摂取時の血糖、インスリン、インクレチン、胃排出能について、研究背景、目的、方法、考察など簡潔かつ明瞭に記載している。

以上より本論文は学位を授与するに十分値する研究と判断された。