

ヒトにおける希少糖含有シロップ摂取による血糖応答に及ぼす影響

山田 貴子^{*1}, 新谷 知也¹, 飯田 哲郎¹,
岸本 由香¹, 大隈 一裕¹

(2017年1月11日受付; 2017年9月4日受理)

要旨: ブドウ糖果糖液糖のアルカリ異性化である希少糖含有シロップ摂取による血糖応答に及ぼす影響をヒト試験で評価した。グリセミック・インデックス (GI) 試験を行った結果、希少糖含有シロップのGI値は49であった。次に、空腹時血糖値126 mg/dL未満の成人50名を対象にランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバーによる低用量単回試験を行った。ショ糖6gまたは希少糖含有シロップ8.8g (同量のブドウ糖含有量) をコーヒーに溶解し摂取させ、120分までの血糖値およびインスリン値を観察した。希少糖含有シロップはショ糖に比べて血糖AUC (曲線下面積) およびインスリンAUCが有意に低下し、低下率は血糖1.8% ($p < 0.01$), インスリン6.1% ($p < 0.05$) であった。以上の結果、希少糖含有シロップはショ糖に比べ血糖応答およびインスリン値の上昇が低い低GI甘味料であることが示された。低用量単回試験は倫理委員会の承認後、臨床試験登録システムUMIN-CTRに登録し実施した (UMIN000018120)。

キーワード: 希少糖含有シロップ, クロスオーバー試験, GI (glycemic index), 血糖応答

近年、糖尿病は世界中、特にアフリカや東南アジアで拡大している。国際糖尿病連合 (IDF) によると、2015年現在糖尿病有病者数は約4.2億人であり、有効な対策を施さないと2040年までに約1.5倍に増加すると予測されている¹⁾。日本国内においても、厚生労働省が発表した平成26年国民健康・栄養調査結果によると、糖尿病が強く疑われる人の割合は、2,500万人を超えることが報告されている²⁾。糖尿病はその合併症として神経障害、腎不全、網膜症、大血管疾患等を引き起こす可能性があるため、食生活の改善で予防することが重要とされている。

ショ糖、ブドウ糖、果糖等の糖類を主成分とした甘味料類の過剰な摂取は糖尿病の要因の一つと考えられている。2015年に世界保健機構 (WHO) より健康増進のため遊離糖類の摂取量を削減することを推奨するというガイドラインが公表された³⁾。そのため、ショ糖や異性化糖の摂取を制限する動きが各国で見られており、これらを多く含む食品を課税対象とする国もある。一方、高甘味度甘味料は低カロリーの甘味料として普及しているが、ショ糖と味質が異なると言われており、この甘味料を使用した食品を摂取することにより食欲を刺激し、結果としてエネルギーの過剰摂取につながる⁴⁾⁵⁾という報告や糖尿病のリスクが増加することも報告されている⁶⁾。これらの現状から食品産業において、代替となる

甘味料の開発が盛んに行われており、良質の甘味だけでなく健康面で有用な甘味料が求められている。

ブドウ糖果糖液糖のアルカリ異性化により製造することができる希少糖含有シロップ (rare sugar syrup) は、ショ糖の7割 (固形分で9割) 程度の甘味度で、味質もショ糖に似た良質な甘さを持つ甘味料である。希少糖含有シロップは、ブドウ糖や果糖を主成分とし、希少糖 (プシコース、ソルボース、タガトース、アロース) を13%程度含有している⁷⁾。希少糖は、国際希少糖学会で「自然界にその存在量が少ない単糖とその誘導体」と定義されており、50種類以上あることがわかっている。これらの希少糖の中に、様々な生理活性を有することが最近の研究で明らかになっている。たとえば、プシコースは食後血糖上昇抑制作用⁸⁾や脂肪蓄積抑制作用⁹⁾、アロースは抗酸化作用¹⁰⁾、ソルボースは α -グルコシダーゼ阻害作用¹¹⁾、タガトースには血清脂質改善作用¹²⁾など、さまざまな作用を有することが知られている。希少糖含有シロップに関しては、長期的に摂取させることでラットの内臓脂肪低減作用¹³⁾やヒトの体脂肪低減作用¹⁴⁾があることが報告されており、機能的甘味料としての利用が期待されている。

本研究では、日本 Glycemic Index 研究会の統一プロトコールに準じて希少糖含有シロップのGI値を求めるための試験を行った。次に、実際の食生活において甘味

* 連絡者・別刷請求先 (E-mail: takako-yamada@matsutani.co.jp)

¹ 松谷化学工業株式会社研究所 (664-8508 兵庫県伊丹市北伊丹5-3)

料として使用した際の効果を確認する目的で、甘味料として最も一般的に利用されているショ糖を比較対照とし、空腹時血糖値 (FBS) 126 mg/dL 未満の健康成人を対象とした二重盲検ランダム化プラセボ対照クロスオーバー試験を行い、摂取後の血糖応答を検証した。

方 法

1. 被 験 者

本試験はヘルシンキ宣言 (1964年採択, 2013年修正) の趣旨に則り、医学倫理に十分配慮し実施した。各被験者に対して試験の目的、方法、予想される副作用などについて書面および口頭で説明を行い、内容を理解したうえで自発的に試験参加の同意を書面により得て実施した。

GI測定試験 (以下GI試験) は、松谷化学工業株式会社倫理委員会に関係資料を提出し、同委員会の承認 (承認日: 2014年3月27日) を得たうえで実施した。被験者としていずれも疾患を認めない健康成人10名 (男性6名, 女性4名, 年齢 32.5 ± 1.8 歳, body mass index (BMI) 20.7 ± 0.5 kg/m², FBS 96.6 ± 2.5 mg/dL) を用いて試験を開始した。

低用量単回摂取試験 (以下低用量単回試験) は、チヨダパラメディカルケアクリニック臨床試験審査委員会での審査および承認 (承認日: 2015年6月18日) を得たうえで実施した。チヨダパラメディカルケアクリニックで身体所見の判定および身体計測、理学検査、臨床検査を実施し、被験者管理、試験実施体制を整備した。試験責任医師は試験に関わる業務の統括を行い、被験者への指示、説明、同意の取得、問診および有害事象の確認・判定、症例報告書の作成、検査実施体制の管理を行った。また、有害事象について、必要に応じて処置を行った。同意を取得した被験者候補163名に、問診および事前検査を行った。表1に示した選択基準に該当し、かつ除外基準に該当しない被験者を選択した。さらに事前検査の

結果から負荷後血糖値の増加量が参加者の中で大きかった者から優先的に男女比を考慮した被験者50名 (男性19名, 女性31名, 年齢 47.1 ± 1.4 歳, BMI 21.9 ± 0.5 kg/m², FBS 85.8 ± 1.6 mg/dL) を選択してX群, Y群に群分けした。なお、群分けについては、事前検査時の年齢、男女比および空腹時血糖値で層別無作為化法により2群に分け、層別因子において2群間で差がないことを確認した。いずれの被験者もFBSは126 mg/dL未満であった。

2. 試 験 食 品

試験食品は、希少糖含有シロップ (商品名: レアシュガースウィート, 松谷化学工業 (株) 製, 兵庫) を用いた。希少糖含有シロップの糖組成は、固形分あたり換算でブドウ糖44.3%, 果糖28.6%, 希少糖 (ブシコース・ソルボース・タガトース・アロース) 13.1%であり、ブシコース, ソルボース, タガトース, アロースの割合は38:37:14:11であった。それ以外の成分は消化性オリゴ糖や未反応の糖であり、固形分は75.5%であった。また、試験に供したショ糖はグラニュー糖 (三井製糖 (株), 東京) を用いた。

GI試験において、希少糖含有シロップおよびショ糖の摂取量は固形分あたり糖質50gとし、基準食として同量のブドウ糖を用いた。試験時は、200 mLの水に溶かし、被験者に摂取させた。また、試験実施前にそれぞれの飲料の間で外観、性状、味覚について区別がつかないことを確認した。なお、本試験における糖質とは、炭水化物から食物繊維を除いたものを意味しており、希少糖含有シロップは食物繊維が含まれていないため、固形分のすべてが糖質である。

低用量単回試験はショ糖6gをプラセボとし、希少糖含有シロップ8.8gを用いた。なお、それぞれに含まれるブドウ糖の量はいずれも3gであり、同量であった。また、甘味度も同等であった。希少糖含有シロップおよ

表1 被験者の選択および除外基準

選択基準
1) 同意取得時の年齢が20歳以上65歳未満の成人男女
2) 経時での採血が可能なる者
3) 事前検査の糖負荷試験において、負荷後血糖値の増加量が参加者の中で比較的大きい者
4) 事前に当該臨床試験の説明を受け、その内容が理解でき趣旨に賛同し、本人による文書同意が得られる者
除外基準
1) 薬物による継続的な治療を行っている者
2) 試験結果に影響する可能性のあると思われる医薬品、特定保健用食品、機能性表示食品、健康食品等を常食している者
3) 糖尿病、循環器疾患、肝疾患、腎疾患、消化器疾患などの疾患を有している、あるいは既往歴のある者
4) 妊娠中または妊娠している可能性のある者、および試験期間中に妊娠する可能性のある者、授乳中の者
5) アルコール多量飲酒者
6) 食生活が極度に不規則な者、交代制勤務者・深夜勤務者など生活リズムが不規則な者
7) 医薬品および食物にアレルギーがある者
8) 他の医薬品または健康食品の臨床試験に参加中、試験終了後4週間以内の者、あるいは本試験の参加同意後に他の臨床試験に参加する予定のある者
9) その他、試験責任医師あるいは試験分担医師が当該試験の対象として不適当と判断した者

びショ糖は、コーヒー飲料（「AGF プレンディボトルコーヒー（無糖）」（味の素ゼネラルフーズ（株），東京，1,500 mL）150 mL に溶解したうえで被験者に摂取させた。双方の外観，香味はほぼ同じであった。

3. 試験方法

被験者は，試験前日 21 時から翌日の検査終了まで水以外のすべての飲食を絶食とした。また，各試験日間の休止期間は 1 週間とした。

GI 試験は，ランダム化一重盲検クロスオーバー試験で実施した。試験当日，空腹時の血液を指先からヘマトクリット採血管を用いて採血し，各被験者の割付に従い希少糖含有シロップ，ショ糖，ブドウ糖のいずれかを摂取させ，摂取後 15 分，30 分，45 分，60 分，90 分および 120 分後に同様の採血を実施した。各ポイントにおける測定項目は血糖値（mg/dL）とし，採血で得られた血漿を用いてグルコース CII-テストワコー（和光純薬工業（株），大阪）にて測定した。なお，評価項目は各採血ポイントにおける Δ 血糖値，台形法による血糖値 Δ AUC（上昇曲線下面積）とした。ブドウ糖摂取時の血糖値 Δ AUC を基準とし，希少糖含有シロップおよびショ糖摂取時の GI 値を算出した。

低用量単回試験は，ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験とし，図 1 の試験スケジュールに従い実施した。摂取 I 期および II 期当日は，体重測定，血圧・脈拍測定，採血，問診を行った後，空腹時の採血を行い，各被験者の割付に従って希少糖含有シロップあるいはショ糖をコーヒー飲料に溶解したものを摂取させ，摂取後 10 分，20 分，30 分，60 分および 120 分後に採血を行った。各ポイントにおける測定項目は血糖値（mg/dL）およびインスリン濃度（ μ U/mL）とし，（株）LSI メディエンスにて，定法により測定した。なお，主要評価項目は希少糖含有シロップおよびショ糖摂取後の血糖値，インスリン値の AUC（曲線下面積）とし，各採血ポイントにおける血糖値およびインスリン値を副次的評価項目とした。その他，安全性評価項目として副作用および有害事象の発現例数，発現件数，発現率の集計を行った。試験期間中は，生活日誌に自覚症状，試験食

品摂取および暴飲・暴食や医薬品・健康食品摂取などの指導内容逸脱の有無について記録させた。なお，検査来院日前 3 日間は，飲酒，間食を含む食事状況を食事調査表に記録させた。

4. 統計解析

各データは平均値 \pm 標準誤差で表示した。

GI 試験は，Tukey HSD の多重比較検定を行い，有意水準 5% で判定した。なお解析は，SPSS Ver.13.0J（SPSS Japan Inc.，東京）を使用した。

低用量単回試験は，血糖値およびインスリン値の実測値および糖負荷前からの変化量の AUC について順序効果および時期効果の検定を行い，持ち越し効果を検証した。主要評価項目および副次的評価項目の群間比較を対応のある t 検定（両側）で行った。身体計測値および生理学的検査値は，事前検査と各期について実測値を使用した比較を対応のある t 検定（両側）で行った。また，副作用および有害事象の発生頻度については，発現率を使用した試験食品群間の比較をカイ二乗検定にて行った。いずれも有意水準は 5% とした。なお解析は，SPSS Statistics 20（日本アイ・ビー・エム（株），東京）および Microsoft Office Excel（Microsoft Corp.，東京）を使用した。

結 果

1. GI 試験

各群摂取後の Δ 血糖値の推移について図 2-a に示した。各群の初期値はブドウ糖 97 ± 2 mg/dL，ショ糖 95 ± 2 mg/dL，希少糖含有シロップ 94 ± 3 mg/dL であった。ブドウ糖群に比べ希少糖含有シロップ群は，摂取 30 分後，45 分後，60 分後，90 分後で有意に低値を示した（30 分後および 45 分後： $p < 0.05$ ，60 分後および 90 分後： $p < 0.01$ ）。一方，ショ糖群は，ブドウ糖群に比べ摂取 90 分後および 120 分後で有意に低値を示した（90 分後： $p < 0.01$ ，120 分後： $p < 0.05$ ）。ショ糖群と希少糖含有シロップ群の間には，いずれのポイントにおいても有意な差は認められなかった。

図 2-a の血糖上昇曲線から得られた血糖値 Δ AUC の値

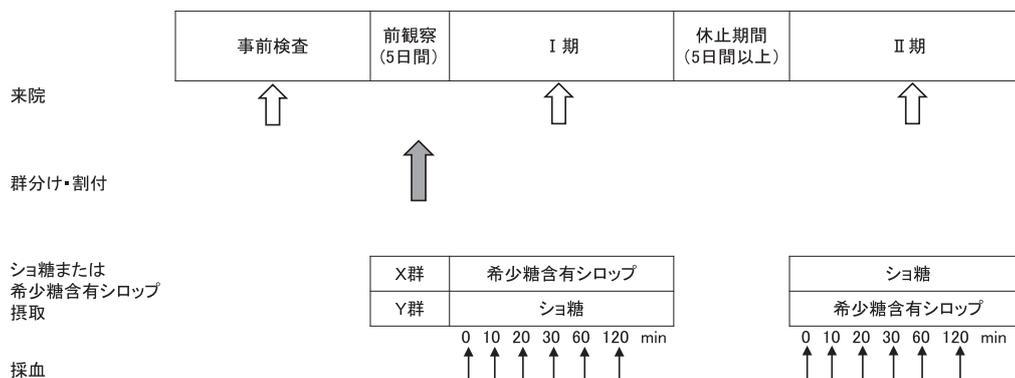


図 1 低用量単回試験スケジュール

を図2-bに示した。ブドウ糖群に比べ、シヨ糖群 ($p<0.05$) および希少糖含有シロップ群 ($p<0.01$) は有意な低値を示した。

ブドウ糖摂取時の血糖値 Δ AUC を100とし希少糖含有シロップおよびシヨ糖のGI値を算出したところ、シヨ糖 64, 希少糖含有シロップ 49であった。

2. 低用量単回試験

2.1 解析対象者 被験者選定のフローチャートを図3に示した。被験者全員が所定の試験スケジュールを完了し、試験終了後に選択基準・除外基準違反、試験実施計画書からの逸脱等の症例の有無を確認し、解析採否の取扱いを試験責任医師が検討した。その結果、摂取I期の前日および当日に下痢の症状が発生した被験者1名、I期とII期においてFBSが著しく異なった被験者2名、I期とII期で食事内容が大きく異なった被験者1名および検体溶血のためインスリン測定値の一部に欠損が生じた被験者1名の計5名が解析除外対象となり、45名(男

性15名, 女性30名)を有効性評価の解析対象とした。

血糖値およびインスリン値の実測値および糖負荷前からの変化量のAUCについて、シヨ糖摂取先行群と希少糖含有シロップ摂取先行群との比較を統計解析計画書に従って順序効果および時期効果を評価したところ、いずれにおいても統計学的な有意差が認められなかった。このことから、低用量単回試験で実施したクロスオーバー試験において持ち越し効果はないものと判断された。

2.2 有効性評価 希少糖含有シロップ群およびシヨ糖群における血糖値AUCおよびインスリンAUCの結果を表2に、各群の血糖値およびインスリン値の推移を図4-aおよび図4-bに示した。希少糖含有シロップ群の血糖値は、シヨ糖群と比較して摂取30分後, 60分後および120分後において有意に低値を示した(30分後および60分後: $p<0.01$, 120分後: $p<0.05$)。希少糖含有シロップ群のインスリン値は、シヨ糖群と比較して摂取30分後および60分後において有意に低値を示した

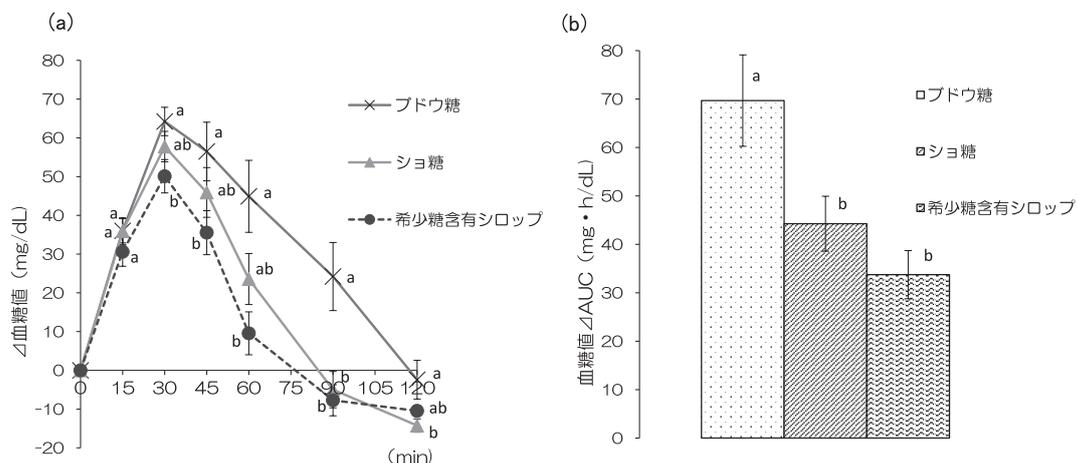


図2 GI試験における Δ 血糖値および血糖値 Δ AUC 被験者10名を対象に50g(固形分)のブドウ糖、シヨ糖および希少糖含有シロップを摂取した後、120分までの Δ 血糖値および算出した血糖値 Δ AUCを示した。平均値 \pm 標準誤差で示した。異なる文字間には5%水準で有意差あり。

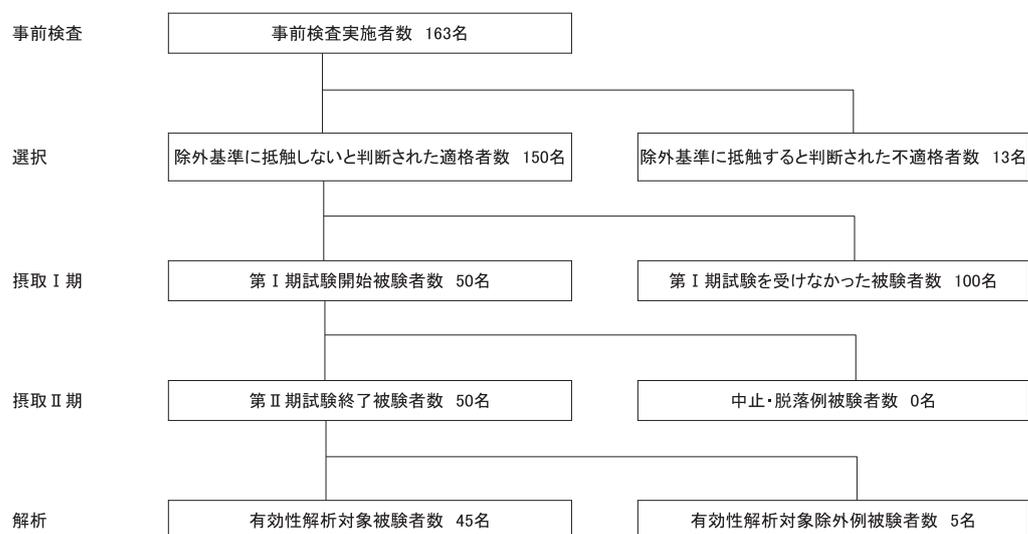


図3 低用量単回試験における被験者選定のフローチャート

表 2 低用量単回摂取試験における血糖値 AUC およびインスリン AUC

	血糖値 AUC (mg · h/dL)	インスリン AUC (μU · h/mL)
ショ糖	180.9 ± 3.0	9.9 ± 0.7
希少糖含有シロップ	177.7 ± 2.8**	9.3 ± 0.6*

被験者 45 名の平均値 ± 標準誤差で示した。
 対応のある *t* 検定を行い、ショ糖と比較した (* *p* < 0.05, ** *p* < 0.01)。

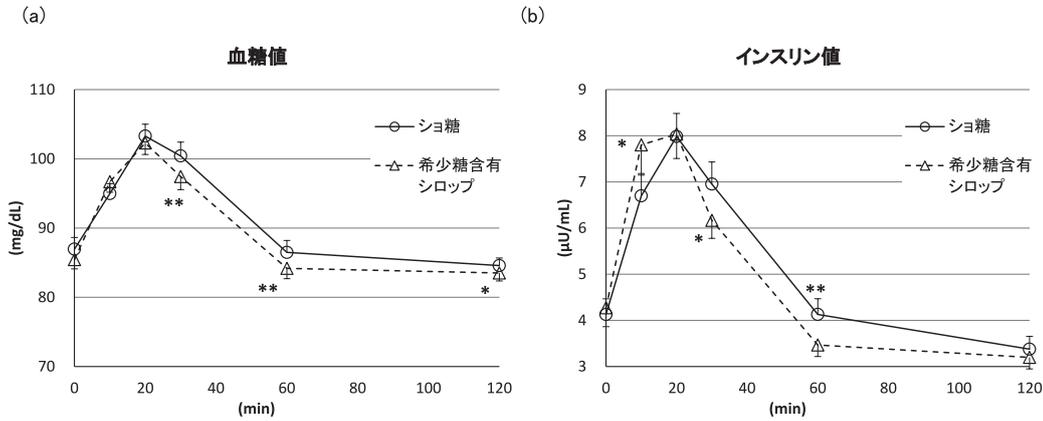


図 4 低用量単回試験における血糖値およびインスリン値の経時変化
 被験者 45 名を対象に 6 g のショ糖および 8.8 g の希少糖含有シロップを摂取した後、120 分
 までの血糖値およびインスリン値を示した。平均値 ± 標準誤差で示した。ショ糖と比較して
 有意差あり (* *p* < 0.05, ** *p* < 0.01)。

(30 分後 : *p* < 0.05, 60 分後 : *p* < 0.01)。一方、摂取 10 分後ではショ糖群と比較して希少糖含有シロップ群で有意に高値を示した (*p* < 0.01)。

2.3 安全性評価 有害事象については、試験期間中に 1 件の自覚症状 (耳閉感) の訴えが観察されたが、症状は軽度であり、安全性上問題となる所見は認められず、発現状況等から希少糖含有シロップとの因果関係はないと試験責任医師により判断された。

考 察

本研究は、ヒトにおける希少糖含有シロップの血糖応答に及ぼす影響を検討するために、GI 試験およびショ糖をプラセボとした低用量単回試験を行った。その結果、GI 試験ではショ糖、希少糖含有シロップはブドウ糖と比較して血糖値 ΔAUC で有意な低値を示した。これらの血糖値 ΔAUC より GI 値を算出した結果、ショ糖は 64、希少糖含有シロップは 49 であった。ショ糖の GI 値は 65 であると報告されており¹⁵⁾、本試験におけるショ糖の GI 値 64 とほぼ同じであった。希少糖含有シロップの GI 値は低 GI として定義されている 55¹⁶⁾ よりも低かったため低 GI 甘味料であることが本試験で確認された。GI の概念は、食事から摂取する糖質による血糖上昇が、食品に含まれる糖質の量だけでなく糖質の質によっても異なることを提唱したものである¹⁷⁾¹⁸⁾。すなわち、一定量の糖質を含む食品を摂取した後、一定時間内の血糖 AUC を算出して食品の違いによる食後の血糖応

答の程度を表した指数である。低 GI 食を利用することは、糖尿病やその合併症の予防および改善効果に対して議論¹⁹⁻²¹⁾されてきたが、近年有用性に関する数多くの研究²²⁻²⁴⁾が報告され、各国の糖尿病関連の公的機関より低 GI 食を推奨する動きが見られる²⁵⁾²⁶⁾。また、血糖恒常性の維持にも有効であることが報告されている¹⁶⁾²⁷⁾。

本試験に用いたショ糖と希少糖含有シロップに含まれるブドウ糖量および果糖量は、ショ糖に比べて希少糖含有シロップではブドウ糖量が 2.8 g、果糖量が 10.7 g 少なかった。つまり、ショ糖の GI 値より希少糖含有シロップの GI 値が低値を示した理由は、ブドウ糖および果糖の量が少なかったことによると考えられる。一方、希少糖含有シロップに含まれる希少糖であるブシコースにはインスリン濃度の上昇抑制効果が報告されている²⁸⁾ことから、希少糖含有シロップの GI 値に希少糖の関与があるかどうかについては今後検討の余地がある。

GI 試験において希少糖含有シロップ摂取による血糖応答がショ糖に比べて低減したことから、ショ糖との置換えて甘味料として日常的な量を摂取した場合においても、ショ糖と比較して血糖応答が低減するか検討を行った。本試験において、プラセボとして用いたショ糖の負荷量は 6 g とし、その設定量として L-アラビノース 3% 添加ショ糖の甘味料としての有効性を評価した臨床試験²⁹⁾を参考にした。希少糖含有シロップの摂取量は、ショ糖とブドウ糖量を同等に揃えるため 8.8 g とした。その結果として甘味度が同等であった。この 8.8 g 中に含ま

れる希少糖（プシコース、ソルボース、タガトース、アロース）は0.8 gであった。また、少量での糖負荷による希少糖含有シロップの有用性を詳細に評価するため、シヨ糖または希少糖含有シロップ摂取後10-30分までは10分ごとに経時採血を実施し、各群間の血糖値推移を比較した。その結果、摂取120分後までの血糖値AUCおよびインスリンAUCは、シヨ糖と比較して希少糖含有シロップ摂取において有意な低値を示した。また、希少糖含有シロップ群はシヨ糖群と比較して摂取後30分、60分および120分において血糖値が有意に低く、摂取後30分および60分においてインスリン値が有意に低値を示した。一方、摂取10分後のインスリン値において、シヨ糖と比較して希少糖含有シロップ群において有意な増加が認められた。本実験では測定していないが、プシコースについては腸管から出るインクレチンホルモンであるGLP-1の分泌を増やすことが報告されている³⁰ため、インスリン値が増加した可能性があると考えられる。

低用量単回試験においては、ブドウ糖量が等量であったが血糖応答の低減が認められた。希少糖含有シロップに含まれるプシコースは単回摂取および長期摂取下で肝臓におけるグルコキナーゼ（GK）の核から細胞質への移行を促進することにより肝糖利用を高めることが報告されている²⁸⁾³¹⁾。タガトースは肝細胞を用いた研究でプシコースと同様にGKの核外移行を高めることが報告されている³²⁾³³⁾。さらに、本研究に用いた希少糖含有シロップそのものについても、肝臓においてGKの核から細胞質への移行を促進することにより肝糖利用を高めることが新たに報告された³⁴⁾。このように、肝臓での糖利用が高まるということは血中に移行するブドウ糖の量が抑制されることであるため、低用量単回試験の作用機序の一因であると考えられる。

また、希少糖によるブドウ糖の吸収抑制も作用機序として考えられる。プシコースは、ヒト結腸癌由来の細胞株であるCaco-2細胞を用いた実験において、単糖輸送を抑制することが報告されている³⁵⁾。これは、プシコースがGLUT2およびGLUT5を介して腸管腔から腸に輸送される際に、ブドウ糖の吸収を抑制したと考えられる。タガトースは動物を用いた研究で小腸における吸収率が小さいことが示されており³⁶⁾³⁷⁾、そのため消化管におけるブドウ糖の吸収抑制あるいは遅延を生じさせている可能性がある。

ソルボースおよびアロースについては、GKの核外移行、ブドウ糖の吸収抑制に関しては現時点での報告はないので、今後さらなる研究が必要であると思われる。

今回、シヨ糖または希少糖含有シロップを摂取した時の血糖応答について摂取量が異なる2試験を行った。各試験において採血ポイントが異なっているが、いずれの試験においても摂取15-20分まではシヨ糖および希少糖含有シロップ摂取による血糖応答の違いは認められず、摂取30分以降にシヨ糖に比べ希少糖含有シロップで血

糖応答の低減が認められた。しかしながら、GI試験では低用量単回試験において認められたシヨ糖摂取に比べ希少糖含有シロップ摂取による有意な低値が確認できなかった。これは、GI試験では被験者人数が少なかったことなどが要因の一つとして考えられる。

本研究の結果、希少糖含有シロップのGI値は49であり、低GI甘味料であることが示された。FBSが正常および境界域の被験者において、希少糖（プシコース、ソルボース、タガトース、アロース）を0.8 g含む希少糖含有シロップ8.8 g摂取時の血糖応答は、シヨ糖と比較して有意に低減した。希少糖含有シロップはヒトおよび動物において安全性の高い食品であると確認されており¹⁴⁾³⁸⁾³⁹⁾、シヨ糖との置き換えで甘味料として利用することは、血糖コントロールに有用である可能性が示唆された。

文 献

- 1) International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas seventh Edition 2015. <http://www.idf.org/> (2017年1月6日閲覧).
- 2) 厚生労働省: 平成26年国民健康・栄養調査報告. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h26-houkoku.pdf> (2017年1月6日閲覧).
- 3) World Health Organization. Guideline: Sugars intake for adults and children. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149782/1/9789241549028_eng.pdf (2017年1月6日閲覧).
- 4) Bray GA, York DA (1979) Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis. *Physiol Rev* **59**: 719-809.
- 5) 金沢和樹 (2010) 人工甘味料の利点とリスク. *医と食* **2**: 307-10.
- 6) Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, Israeli D, Zmora N, Gilad S, Weinberger A, Kuperman Y, Harmelin A, Kolodkin-Gal I, Shapiro H, Halpern Z, Segal E, Elinav E (2014) Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* **514**: 181-6.
- 7) 高峰 啓, 中村雅子, 飯田哲郎, 大隈一裕, 何森健 (2015) アルカリ異性化を用いた希少糖含有シロップの製造方法および α -グルコシダーゼの阻害作用. *応用糖質科学* **5**: 44-9.
- 8) Hayashi N, Iida T, Yamada T, Okuma K, Takehara I, Yamamoto T, Yamada K, Tokuda M (2010) Study on the postprandial blood glucose suppression effect of D-psicose in borderline diabetes and the safety of long-term ingestion by normal human subjects. *Bio-sci Biotechnol Biochem* **74**: 510-9.
- 9) Ochiai M, Nakanishi Y, Yamada T, Iida T, Matsuo T (2013) Inhibition by dietary D-psicose of body fat accumulation in adult rats fed a high-sucrose diet. *Bio-sci Biotechnol Biochem* **77**: 1123-6.
- 10) Murata A, Sekiya K, Watanabe Y, Yamaguchi F, Hatanano N, Izumori K, Tokuda M (2003) A novel inhibitory effect of D-allose on production of reactive oxygen species from neutrophils. *J Biosci Bioeng* **96**: 89-91.

- 11) Oku T, Murata-Takenoshita Y, Yamazaki Y, Shimura F, Nakamura S (2014) D-Sorbose inhibits disaccharidase activity and demonstrates suppressive action on postprandial blood levels of glucose and insulin in the rat. *Nutr Res* **34**: 961-7.
- 12) Donner TW, Magder LS, Zarbalian K (2010) Dietary supplementation with D-tagatose in subjects with type 2 diabetes leads to weight loss and raises high-density lipoprotein cholesterol. *Nutr Res* **30**: 801-6.
- 13) Iida T, Yamada T, Hayashi N, Okuma K, Izumori K, Ishii R, Matsuo T (2013) Reduction of abdominal fat accumulation in rats by 8-week ingestion of a newly developed sweetener made from high fructose corn syrup. *Food Chem* **138**: 781-5.
- 14) Hayashi N, Yamada T, Takamine S, Iida T, Okuma K, Tokuda M (2014) Weight reducing effect and safety evaluation of rare sugar syrup by a randomized double-blind, parallel-group study in human. *J Funct Foods* **11**: 152-9.
- 15) Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC (2002) International table of glycemic index and glycemic load values. *Am J Clin Nutr* **76**: 5-56.
- 16) Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC (2008) International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care* **31**: 2281-3.
- 17) Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV (1981) Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* **34**: 362-6.
- 18) Salmerón J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, Stampfer MJ, Wing AL, Willett WC (1997) Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* **4**: 545-50.
- 19) Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M (2002) Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* **25**: 148-98.
- 20) Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, Kulkarni K, Geil P (2004) Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the american diabetes association. *Diabetes Care* **27**: 2266-71.
- 21) Ludwig DS, Eckel RH (2002) The glycemic index at 20 y. *Am J Clin Nutr* **76**: 264S-5S.
- 22) Livesey G, Taylor R, Hulshof T, Howlett J (2008) Glycemic response and health—a systematic review and meta-analysis: relations between dietary glycemic properties and health outcomes. *Am J Clin Nutr* **87**: 258S-68S.
- 23) Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, Brand-Miller JC (2008) Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* **87**: 627-37.
- 24) Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Okubo H, Hosoi Y, Horiguchi H, Oguma E, Kayama F (2006) Dietary glycemic index and load in relation to metabolic risk factors in Japanese female farmers with traditional dietary habits. *Am J Clin Nutr* **83**: 1161-9.
- 25) American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML (2008) Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* **31**: S61-78.
- 26) International Diabetes Federation (2007) 食後血糖値の管理に関するガイドライン.
- 27) Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S (2003) Low-glycemic index diets in the management of diabetes. *Diabetes Care* **26**: 2261-7.
- 28) 豊田行康, 森 茂彰, 梅村展子, 二村由里子, 井上博貴, 秦 毅司, 三輪一智, 村尾孝児, 西山 成, 徳田雅明 (2010) 糖尿病ラットのグルコース負荷試験における D-プシコースの血糖低下作用. 薬理と治療 **38**: 261-9.
- 29) 千葉康雅, 藤村尚子, 深見賢治, 佐藤 斉 (2011) L-アラビノース 3%添加シロップの摂取による血糖値上昇抑制効果及び過剰摂取・長期摂取時の安全性. *New Diet Therapy* **27**: 3-11.
- 30) 豊田行康 (2016) 糖尿病患者×希少糖. 糖尿病ケア **13**: 916-20.
- 31) Hossain A, Yamaguchi F, Matsunaga T, Hirata Y, Kamitori K, Dong Y, Sui L, Tsukamoto I, Ueno M, Tokuda M (2012) Rare sugar D-psicose protects pancreas β -islets and thus improves insulin resistance in OLETF rats. *Biochem Biophys Res Commun* **425**: 717-23.
- 32) Lærke HN, Jensen BB (1999) D-tagatose has low small intestinal digestibility but high large intestinal fermentability in pigs. *J Nutr* **129**: 1002-9.
- 33) Saunders JP, Zehner LR, Levin GV (1999) Disposition of D-[U- 14 C]tagatose in the rat. *Regul Toxicol Pharmacol* **29**: S46-56.
- 34) Shintani T, Yamada T, Hayashi N, Iida T, Nagata Y, Ozaki N, Toyoda Y (2017) Rare sugar syrup containing D-allulose but not high-fructose corn syrup maintains glucose tolerance and insulin sensitivity partly via hepatic glucokinase translocation in Wistar rats. *J Agric Food Chem* **65**: 2888-94.
- 35) Hishiike T, Ogawa M, Hayakawa S, Nakajima D, O'Charoen S, Ooshima H, Sun Y (2013) Transepithelial transports of rare sugar D-psicose in human intestine. *J Agric Food Chem* **61**: 7381-6.
- 36) Agius L (1994) Control of glucokinase translocation in rat hepatocytes by sorbitol and the cytosolic redox state. *Biochem J* **298**: 237-43.
- 37) Van Schaftingen E, Vandercammen A (1989) Stimulation of glucose phosphorylation by fructose in isolated rat hepatocytes. *Eur J Biochem* **179**: 173-7.
- 38) 山田貴子, 飯田哲郎, 高峰 啓, 林 範子, 大隈一

裕 (2015) 希少糖含有シロップの安全性評価：ラットにおける単回投与毒性試験, 変異原性試験, 染色体異常試験およびヒトにおける一過性下痢に対する単回摂取時における最大無作用量. 食品衛生学雑誌

56: 211-6.

39) Matsuo T, Ishii R, Iida T, Yamada T, Takamine S, Shirai Y (2011) Ninety-day oral toxicity study of rare sugar syrup in male Wistar rat. *Curr Top Toxicol* 7: 41-9.

J Jpn Soc Nutr Food Sci 70: 271-278 (2017)

Original Paper

Effect of Ingestion of Rare Sugar Syrup on the Blood Glucose Response in Humans

Takako Yamada,^{*1} Tomoya Shintani,¹ Tetsuo Iida,¹
Yuka Kishimoto,¹ and Kazuhiro Okuma¹

(Received January 11, 2017; Accepted September 4, 2017)

Summary: We investigated the effects of rare sugar syrup (RSS) on the blood glucose response. First, we determined the glycemic index (GI) of RSS in a randomized single-blind crossover study involving 10 healthy subjects (age 32.5 ± 1.8 y), and found that its value was 49. Second, we examined the effects of RSS on the post-prandial glycemic response in a randomized placebo-control, double-blind crossover study involving 50 healthy subjects, some of whom had borderline diabetes (age 47.1 ± 1.4 y). Sucrose, which contains the same amount of glucose as RSS, was used as a control. Sucrose and RSS were dissolved in 150 mL of coffee. Blood was collected at 6 time-points over 120 min. We found that RSS showed a significantly greater reduction in the 120-min AUC of both blood glucose and insulin compared to the control. This study demonstrated that RSS is a low GI sweetener that elicits a significantly lower glycemic response than sucrose in humans. A second study has been approved by the institutional ethics committee, and is registered in the clinical trial registration system UMIN-CTR (UMIN000018120).

Key words: rare sugar syrup, crossover trial, glycemic index, blood glucose response

* Corresponding author (E-mail: takako-yamada@matsutani.co.jp)

¹ Research & Development, Matsutani Chemical Industry Co., Ltd, 5-3 Kita-Itami, Itami, Hyogo 664-8508, Japan