



## 麴甘酒は健常者の食後血糖およびインスリンの上昇を抑制する有用成分を含有する

倉橋 敦<sup>1</sup>・中村彩奈<sup>1</sup>・小黒芳史<sup>1</sup>・渡辺賢一<sup>2</sup>・尾崎信紘<sup>3</sup>・後藤 博<sup>4</sup>・平山匡男<sup>4\*</sup>

(<sup>1</sup> 八海醸造株式会社, <sup>2</sup> 新潟大学大学院医歯学総合研究科,

<sup>3</sup> 一般社団法人新潟県労働衛生医学協会新潟ウェルネス, <sup>4</sup> 新潟バイオリサーチパーク株式会社)

平成 31 年 2 月 8 日受理

Beneficial effects of *koji amazake* in suppressing the postprandial increase in blood glucose and insulin levels in healthy adults

Atsushi KURAHASHI<sup>1</sup>, Ayana NAKAMURA<sup>1</sup>, Yoshifumi OGURO<sup>1</sup>, Kenichi WATANABE<sup>2</sup>, Nobuhiro OZAKI<sup>3</sup>, Hiroshi GOTO<sup>4</sup>, Masao HIRAYAMA<sup>4\*</sup>

(<sup>1</sup> Hakkaisan Brewery Co., Ltd., 1051 Naganomori, Minamiuonuma, Niigata 949-7112, Japan,

<sup>2</sup> Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, 1 Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata 951-8510, Japan,

<sup>3</sup> Niigata Wellness, Niigata Association of Occupational Health, Inc., 1185-3, Kitaba, Nishi-ku, Niigata 950-1126, Japan,

<sup>4</sup> Niigata Bio-Research Park, Inc, 316-2 Higashijima, Akiha-ku, Niigata 956-0841, Japan)

Postprandial responses in blood glucose and insulin after a single ingestion of two different dosages, one bottle (118 g) and one third a bottle (39 g), of commercially available *koji amazake* were evaluated in healthy adults (n = 18, F = 8, M = 10) in a randomized, single-blind crossover comparative trial against those of the control hydrolysate prepared only from rice used as a material for *koji amazake*. Both dosages of *koji amazake* was found to suppress significantly the measured levels, excursion values, and incremental areas under the curve of both blood glucose and insulin, compared with the corresponding responses of the control. Subgroup analysis according to the magnitude of the incremental area under the curve of blood glucose indicated that similar significant suppressions by one bottle ingestion were reproduced only in a high-value subgroup (n = 9), but those by a one-third bottle ingestion were observed in both subgroups. Furthermore, *ex vivo* experiments using everted rat intestinal sacs showed glucose absorption from *koji amazake* was significantly reduced compared with that from glucose solution with the same glucose concentration. These results suggest that *koji amazake* contains beneficial ingredients suppressing the postprandial increase in blood glucose and insulin levels.

**Key words** : 麴甘酒, 血糖値, インスリン値, 食後上昇抑制, 健常者, *koji amazake*, blood glucose levels, insulin levels, suppressing the postprandial increase, healthy adults

### 緒 言

食後の高血糖は、健常者においても糖尿病や心血管

疾患に至る大きなリスクファクターとなる<sup>1,2)</sup>。米は、日本やアジアの多くの国において、主要な炭水化物の供給源となる基本的な食品原料である。しかし、米飯

\* 連絡先 (Corresponding author), hirayama@nbrp.co.jp

を多量に摂取すると食後の高血糖を誘発し易く、2型糖尿病のリスクと相関していることも大規模前向き研究で明らかになっている<sup>3)</sup>。これは、ジャポニカ種米飯が80という高いグリセミック・インデックスを有することが理由とされる<sup>4)</sup>。従って、糖尿病のリスク低減のために、米飯や米加工食品においても食後血糖値の上昇を抑えるためのいろいろな研究が行われてきた。ひとつの系列は米そのものの特性を改質する研究であり、高アミロース米などデンプンの品種特性、精米や粉碎など収穫後の加工方法、更にはアルファ化や老化を含む調理方法などが食後血糖上昇抑制の重要因子となることが明らかになっている<sup>5)</sup>。また、米とは由来が異なる食品素材と一緒に摂取して食後血糖を抑制する系列の研究があり、グルコースの吸収抑制作用を示す難消化デキストリンや $\alpha$ -アミラーゼ阻害作用を持つ植物ポリフェノールなどが特定保健用食品（特保）の関与成分として認定されて使用されている<sup>6)</sup>。

甘酒は日本の伝統的な甘味飲料である。その製法は、麴（又は麴と米）から造られる麴甘酒と酒粕から造られる酒粕甘酒の2つに大別され、いずれも米の加工食品といえる。近年、甘酒の健康機能についての科学的評価が進んでおり、酒粕甘酒の抗肥満効果や血圧上昇抑制効果が病態マウスを用いた試験で認められている<sup>7)</sup>。また、麴甘酒は千年以上にわたり飲まれてきており、江戸時代には健康に良い栄養飲料として多くの人に飲まれていた記録がある<sup>8)</sup>。最近の含有成分に関する研究から、麴甘酒にはソホロースやゲンチオビオース、ラフィノースなど非消化性のオリゴ糖を含めて、イソマルトースやトレハロースなど、生理的にも構造的にも多様なオリゴ糖が著量含まれていることが明らかとなった<sup>9)</sup>。また、女子大生4名を被験者として、麴甘酒とブドウ糖の食後血糖およびインスリンの応答の比較を試みた試験では統計的な差異が認められなかったことも報告されている<sup>10)</sup>。しかし、被験者の年齢や性を限定せずに、統計的な差異を判断できる例数にして実施した研究は報告されておらず、また、共存するオリゴ糖類が及ぼす影響についても明らかにされていない。

本研究では、市販麴甘酒を摂取した後の血糖値およびインスリン値の応答を、麴由来のオリゴ糖類を含まない製麴前の原料米の糖化液を対照食として、健常者により評価することを目的とした。さらに、食後血糖

値が気になる方への飲用方法の提案として分割して飲むことが有効であるかどうかを検証するため、麴甘酒を1/3量に減量して摂取した時の応答についても比較を行ったので報告する。

## 実験方法

### 1. 被験者

被験者は、新潟バイオリサーチパーク(株)が有償で一般公募した試験参加希望者26名について、試験実施1週間前に以下のスクリーニング検査を実施した。身体指数測定〔身長、体重、Body Mass Index (BMI)、血圧、脈拍〕および血液学的・血液生化学的検査〔白血球数、赤血球数、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット、血小板、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 $\gamma$ -グルタミントランスフェラーゼ ( $\gamma$ -GTP)、高密度リポタンパク質コレステロール (HDL-C)、低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-C)、中性脂肪 (TG)、アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、推算糸球体濾過量 (eGFR)、血糖 (空腹時)、ヘモグロビン A1c (HbA1c)] および問診を行った。身体指数測定および血液学的・血液生化学的検査は一般社団法人新潟県労働衛生医学協会臨床検査部（新潟市）が実施した。更に、空腹時の血糖値（摂取前）を血糖自己測定装置〔SMBG (self-monitoring of blood glucose) 23852 ワンタッチウルトラビュー<sup>®</sup>、ジョンソン・エンド・ジョンソン(株)メディカルカンパニー、東京〕により測定した。続いて、試験食-1（市販麴甘酒1本、118g、八海醸造(株)、南魚沼市）を、1口量20-25mLずつ5口、1分間で摂取させて、その5分後には飲料水（150mL）を1分間で摂取させた後、摂取後15分、30分、45分、60分、90分および120分に血糖値を測定し、0-120分の血糖上昇曲線下面積 (IAUCg smbg) を算出した。この血糖値測定の具体的操作は以下のように行った。被験者は、まず消毒用アルコールにて消毒した指先に穿刺器具（23873 ワンタッチペン）を当てて穿刺した。次に穿刺した指を少し圧迫して血液を出し、血糖自己測定器（ワンタッチウルトラビュー<sup>®</sup>）のセンサーに血液を吸引して血糖値を測定した。これらの結果から、以下の選択基準を満たし、除外基準対象者に抵触しないと判断され、かつ、本試験への試験への参加について書面で同意を得た被験者18名（男性10

**Table 1** Intake weight, materials, and nutrient profiles of test and control foods

Parameter	Test food-1	Test food-2	Control food
Intakeweight (g)	118	39	118
Materials	Rice <i>koji</i> (ricemalt), water		Rice, water
Energy (kcal)	126.3	42.1	125.1
Protein (g)	1.5	0.5	1.7
Fat (g)	0.4	0.1	0.2
Carbohydrate (g)	29.5	9.8	29.3
Available carbohydrate	29.1	9.7	29.2
Glucose (g)	27.1	9.0	27.5
Maltose (g)	0.17	0.06	0.40
Dietary fiber (g)	0.4	0.1	0.1
Sodium (mg)	1.7	0.6	1.7
Ash (g)	0.1	0	0.1
Moisture (g)	86.6	28.9	86.9

Test food-1, the bottle of *koji amazake*; test food-2, one third a bottle of *koji amazake*; control food, hydrolysate solution of polished rice.

名、女性8名)を選定した。

#### 選択基準

- 1) 空腹時の血糖値が126 mg/dL未満であること。
- 2) 被験者スクリーニング検査の結果にて試験責任医師が安全に試験に参加が可能と判断した者

#### 除外基準

- 1) 糖尿病により治療、投薬を受けている者
- 2) 重篤な脳血管疾患、心疾患、腎疾患、消化器疾患、届出が必要な感染症などに罹患している者
- 3) 胃切除、胃腸縫合術、腸管切除など消化器系に大きな手術歴のある者
- 4) 妊娠中または妊娠している可能性のある女性、および授乳中の女性
- 5) 他の臨床試験に現在参加しているか、あるいは1カ月以内に参加していた者
- 6) その他、試験責任医師が不適格であると判断した者

#### 2. 試験食と対照食

試験食-1は市販麴甘酒1本(118g, 八海醸造(株), 南魚沼市), 試験食-2は同麴甘酒1本の1/3量(39g), 対照食は麴甘酒に使用した原料米を酵素糖化した米糖化液(118g)を使用した。米糖化液は、蒸米100gあたり水130mL, グルクSG(天野エンザイム株式会社, 名古屋市)1.5g, セルラーゼAアマノ3(天野エンザイム)0.3gを混合し、55℃で24時間糖化し

て作製した。被験食の摂取方法は、5口、1分間で全量を飲み終わるようにした。被験食摂取5分後に飲料水(150mL)を1分間で摂取させた。試験食-1, 試験食-2および対照食の摂取量と構成成分をTable 1に示した。成分の分析は、一般財団法人日本食品分析センター(東京都)に委託し、水分は減圧加熱乾燥法、たんぱく質は燃焼法、脂質は酸分解法、食物繊維は酵素-重量法、灰分は直接灰化法を用いて測定し、それぞれの測定値から炭水化物量を $100 - (\text{水分} + \text{たんぱく質} + \text{脂質} + \text{灰分})$ , 糖質を $100 - (\text{水分} + \text{たんぱく質} + \text{脂質} + \text{灰分} + \text{食物繊維})$ の式から算出し、エネルギーをたんぱく質4, 脂質9, 糖質4, 食物繊維2を換算係数として算出した。なお、食物繊維の定量は、ブロスキー法<sup>13)</sup>に従って行った。

#### 3. 試験デザイン

試験期間は2018年6月20日から11月30日とした。被験者を無作為に3群(各群6名)に割付けし、それぞれの被験者に摂取量の異なる2種類の麴甘酒を試験食、米糖化液を対照食として単回摂取させた後の食後血糖応答性およびインスリン応答性を測定・比較する無作為化、単盲検、3群3期クロスオーバー試験を行った。本試験参加者には、試験内容及び験方法などについて事前に十分な説明を行い、文書による同意を得た。

主要評価項目は摂取後の経時的な血糖値およびイン

スリン値の比較であり、副次評価項目は血糖上昇曲線下面積 (IAUCg) およびインスリン上昇曲線下面積 (IAUCi) の比較である。

#### 4. 試験方法

割付けされた3群の被験者は、試験食-1、試験食-2、対照食のいずれかを1週間間隔で単回摂取し、上腕部静脈より静脈血を採血した(摂取前、摂取開始30分後、60分後、90分後、120分後)。検査日前日の被験者には、アルコールの摂取、過度な運動、暴飲暴食、睡眠不足などを禁止し、前日20時以降から検査終了まで絶食とした。但し、その間の水分補給は、白湯または水とした。

(1) 血糖値およびインスリン値、それらの変化量およびそれらの上昇曲線下面積 (IAUCg, IAUCi)

採血した静脈血の血糖値およびインスリン値を測定し、さらに摂取前の値からの変化量をそれぞれ算出した。各測定時点間の曲線下面積 (AUC) は、摂取前の値を基準として、各測定時間区間の面積を台形法により、摂取前の値よりも低いマイナスの値はゼロとみなして算出した。IAUCg および IAUCi は、測定時点までの各区間の面積の和として計算した。

(2) 身体指数、血液学的・血液生化学的検査値

被験者スクリーニング検査の来所時の空腹下に実施した。血液学的・血液生化学的検査値の測定は静脈血を使用した。

(3) 有害事象、体調記録

各被験食の有害事象については、市販麴甘酒を摂取した被験者スクリーニング検査日からクロスオーバー3期試験終了後1週間まで10週間の間、来所時に被験者の体調を聴取した。また、体調に変化があると自覚した時は試験実施責任者に連絡することとした。

#### 5. IAUCg smbg 層別によるサブグループ分析

被験者の空腹時血糖値が正常範囲にあっても、食後血糖の上昇度に差異が出るので、被験者スクリーニング検査時の IAUCg smbg の大きさによって被験者を2つのサブグループ(高値および低値 IAUCg smbg) に予め分割しておき、試験結果についてサブグループ別の評価、比較解析も行った。

#### 6. ラット反転小腸によるグルコース吸収率

ラット反転小腸によるグルコース吸収率の算出は、株式会社天然素材探索研究所(川崎市)にて実施した。予備飼育を1週間行った6週齢の Wister 系雄性ラッ

ト(日本チャールズリバー(株)、横浜市)を18時間絶食後、ソムノペンチル(50 mg/kg 体重)麻酔下に開腹、Treiz's 靱帯より下方の腸管8 cmを分離し、土屋らの方法<sup>12)</sup>に準じて、以下の反転小腸を作製した。分離した小腸を、生理食塩水、続いて混合ガス(95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>)を吹き込んだ冷 Krebs-Ringer bicarbonate 緩衝液(KBB 緩衝液: 135 mM NaCl, 3.6 mM KCl, 1.5 mM CaCl<sub>2</sub>, 0.5 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 2.0 mM NaHCO<sub>3</sub>, pH 7.4)にて洗浄した後、小腸を反転させて、あらかじめ37°Cに保温したKBB 緩衝液(1.0 mL)を入れた2.5 mL シリンジ付ポリエチレンチューブを装着した6 cm長の反転小腸を作製した。この反転小腸を、あらかじめグルコース濃度(270 mg/dL)を同一に調製して37°Cに保温してある市販麴甘酒(1.0 mL)またはD(+)-グルコース(富士フィルム和光純薬(株)、大阪)溶液(1.0 mL)を含むKBB 緩衝液(10 mL)入りの反応容器(15 mL)にセットして、混合ガスを吹き込みながら穏やかに振盪した。反応30分後、装着してあるシリンジにより反転小腸内液(漿膜側、1.0 mL)を素早く回収した(各n = 4)。内液中のグルコース濃度をラボアッセイ™グルコース(富士フィルム和光純薬(株)、大阪)を用いて測定し、外液中のグルコース初発濃度からグルコース吸収率(%、内液中濃度 x100/ 外液中初発濃度)を算出した。

#### 7. 統計解析

数値は、平均値±標準偏差(SD)で示される。統計解析は、解析ソフト Statview ver 5.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いて行った。血糖値およびインスリン値、それらの変化量および IAUC の各測定時点の比較は、試験食-1群または試験食-2群と対照食群の2群間の対応のあるt検定で行い、多時点および多項目に関する多重比較の調整は行わなかった。ラット反転小腸によるグルコース吸収率の比較はt検定で行った。有意水準は危険率5%未満(P < 0.05)を有意な差、10%未満(P < 0.1)を傾向と判定した。

#### 8. 倫理指針

本試験は、ヘルシンキ宣言(2013年WMA フォルタレザ総会改訂)および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省告示)を遵守した。被験者の人権および安全性と試験データの信

**Table 2** Characteristics of subjects

Parameters	Subjects n = 18 (F = 8, M = 10)		
	Mean	SD	Range
Age (years)	30.1	12.4	20-54
Height (cm)	165.2	8.5	153.0-183.2
Body weight (kg)	59.9	9.3	47.5-83.8
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	21.9	2.7	18.9-28.8
Systolic blood pressure (mmHg)	115.5	9.2	100-129
Diastolic blood pressure (mmHg)	68.9	9.8	51-98
Triglyceride (mg/dL)	91.5	25.0	48-143
LDL-cholesterol (mg/dL)	113.4	34.7	69-178
HDL-cholesterol (mg/dL)	57.8	11.5	42-83
Blood glucose, fasting (mg/dL)	88.8	8.3	80-108
IAUCg smbg (min mg/dL)	5150	2520	1280-11800
Hemoglobin A1c (%)	5.32	0.26	4.9-5.9

SD, standard deviation; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; IAUCg smbg, incremental blood glucose area under the curve 120 min after intake of one bottle of *koji amazake* measured by self-monitoring of blood glucose.

頼性の確保を図るため、新潟バイオリサーチパーク研究倫理審査委員会の審議、承認の下に実施された（承認番号 IRB2018-BPD-001）。本試験は大学院医療情報ネットワーク臨床試験登録システム（UMIN-CTR）に事前登録の上、実施された（登録番号：UMIN 000033478）。

## 実験結果

### 1. 被験者、試験デザイン

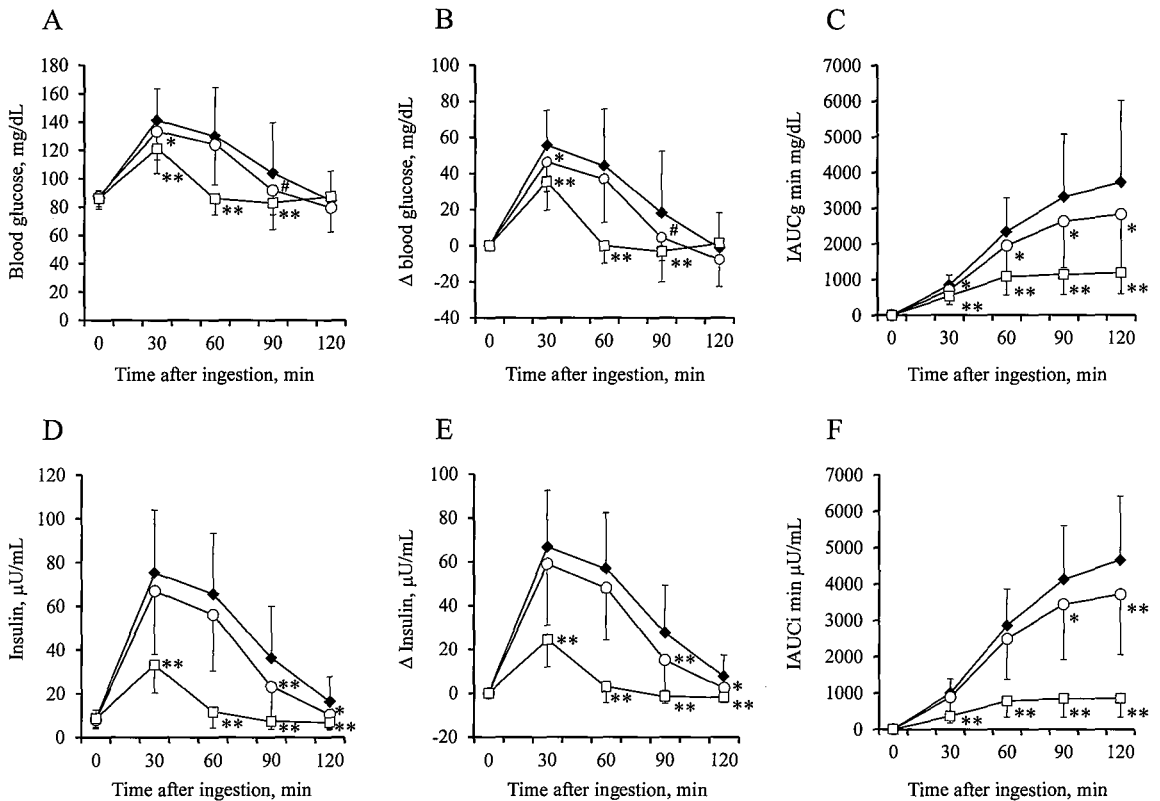
試験の募集に応募した 26 名について、スクリーニング検査で試験の参加条件を満たし同意を得た成人 18 名を被験者として、試験食-1、試験食-2 および対照食を摂取させる無作為化、単盲検、3 群 3 期クロスオーバー試験を実施した（実施日：第 1 期、平成 30 年 9 月 28 日；第 2 期、平成 30 年 10 月 5 日；第 3 期、平成 30 年 10 月 12 日）。試験食摂取中および試験終了後に、試験食摂取に起因すると思われる有害事象は確認されなかった。試験を完了した被験者 18 名の背景因子を Table 2 に示す。被験者の空腹時血糖の平均値は 88.8 ± 8.3 mg/dL、その範囲は 80-108 mg/dL であった。SMBG による 0-120 分の IAUCg smbg の平均値は 5150 ± 2520 min mg/dL であり、その範囲は 1280-11800 min mg/dL であった。

### 2. 血糖値とインスリン値、それらの変化量、および曲線下面積（IAUCg, IAUCi）

試験食-1、試験食-2 および対照食を摂取した後の血糖値およびインスリン値について、摂取前から、摂取開始 30 分後、60 分後、90 分後、120 分後時点までの測定値、変化量、IAUC それぞれの平均値 ± 標準偏差の経時的変化および各測定時点の値の統計的比較を Fig. 1 に示した。

血糖値およびその変化量の経時的変化は、試験食-1 群、試験食-2 群、対照食群ともに、摂取 30 分後に最大（試験食-1 群；試験食-2 群；対照食群：血糖値、133.5 ± 20.0；121.4 ± 17.7；141.3 ± 22.3 mg/dL；変化量、46.3 ± 16.2；35.6 ± 15.8；55.7 ± 19.3 mg/dL）となり、以降は低減した（Fig. 1A, B）。IAUCg は 3 群ともに摂食後の経過時間とともに増加したが、全測定時点で対照食群が高値を示し、試験食-1 群は中間値、試験食-2 群は低値を示した（Fig. 1C）。

血糖値、その変化量、IAUCg について、試験食-1 群および試験食-2 群と対照食群の各測定時点の値を対応のある *t* 検定により統計的に比較した。試験食-1 群の血糖値は摂取後 30 分に有意な低値（133.5 ± 20.0 vs 141.3 ± 22.3 mg/dL, *P* = 0.043）、変化量は摂取後 30 分に有意な低値（46.3 ± 16.2 vs 55.7 ± 19.3 mg/dL, *P* = 0.018）と摂取後 90 分に低値傾向（4.6



**Fig. 1** Postprandial changes in blood glucose(A), delta blood glucose(B), incremental blood glucose area under the curve(IAUCg)(C), insulin(D), delta insulin(E), and the incremental insulin area under the curve(IAUCi)(F)after the ingestion of test food-1(○)(n = 18), test food-2(□)(n = 18), and control food (◆)(n = 18).

Values are means, with standard deviations represented by vertical bars. Test food-1, a bottle of *koji amazake*; test food-2, one third a bottle of *koji amazake*; control food, hydrolysate solution of polished rice. \*\* $P < 0.01$ , \* $P < 0.05$ , and # $P < 0.1$  vs. control at the respective time point by paired  $t$ -test.

$\pm 24.7$  vs  $18.2 \pm 34.2$  mg/dL,  $P = 0.072$ ) を示した。IAUCg は摂取後全測定時点で有意な低値 (30分,  $695 \pm 243$  vs  $835 \pm 289$  min mg/dL,  $P = 0.018$ ; 60分,  $1950 \pm 784$  vs  $2340 \pm 954$  min mg/dL,  $P = 0.013$ ; 90分,  $2630 \pm 1310$  vs  $3310 \pm 1760$  min mg/dL,  $P = 0.025$ ; 120分,  $2830 \pm 1570$  vs  $3720 \pm 2290$  min mg/dL,  $P = 0.05$ ) を示した (Fig. 1A, B, C)。

試験食-2群の血糖値およびその変化量を同様に对照食群と比較すると, 摂取後30分 ( $121.4 \pm 17.7$  vs  $141.3 \pm 22.3$  mg/dL,  $P = 0.000$  および  $35.6 \pm 15.8$  vs  $55.7 \pm 19.3$  mg/dL,  $P = 0.000$ ), 摂取後60分 ( $85.8 \pm 11.2$  vs  $130.0 \pm 34.5$  mg/dL,  $P = 0.000$  および  $-0.1$

$\pm 9.6$  vs  $44.3 \pm 31.4$  mg/dL,  $P = 0.000$ ), 摂取後90分 ( $82.8 \pm 8.1$  vs  $103.9 \pm 35.6$  mg/dL,  $P = 0.009$  および  $-3.1 \pm 5.2$  vs  $18.2 \pm 34.2$  mg/dL,  $P = 0.019$ ) に有意な低値を示した。また, IAUCg は摂取後全測定時点で有意な低値 (30分,  $533 \pm 237$  vs  $835 \pm 289$  min mg/dL,  $P = 0.000$ ; 60分,  $1080 \pm 517$  vs  $2340 \pm 954$  min mg/dL,  $P = 0.000$ ; 90分,  $1140 \pm 567$  vs  $3310 \pm 1760$  min mg/dL,  $P = 0.000$ ; 120分,  $1190 \pm 586$  vs  $3720 \pm 2290$  min mg/dL,  $P = 0.000$ ) を示した (Fig. 1A, B, C)。

インスリン値, その変化量の摂取後の応答は, 試験食-1群, 試験食-2群, 对照食群ともに, 摂取30分

**Table 3** Subject characteristics of two subgroups stratified by IAUCg smbg in the subject screening

Parameter	Higher IAUCg smbg subgroup, n = 9	Lower IAUCg smbg subgroup, n = 9	<i>P</i> ( <i>t</i> -test)
IAUCg smbg (minmg/dL) (Range)	6930 ± 2260 (4870-11800)	3370 ± 1100 (1280-4310)	0.0006**
Age (years)	38.9 ± 12.3	21.3 ± 0.7	0.0006**
Body mass index (kg/cm <sup>2</sup> )	22.6 ± 3.5	21.1 ± 1.5	0.260
Fasting blood glucose (mg/dL)	92.3 ± 10.0	85.2 ± 4.2	0.067#
Hemoglobin A1c (%)	5.41 ± 0.28	5.23 ± 0.22	0.149

IAUCg smbg, incremental blood glucose area under the curve 120 min after test food-1 intake measured by self-monitoring of blood glucose. \*\**P* < 0.01, and #*P* < 0.1.

後に最大 (試験食-1群; 試験食-2群; 対照食群: インスリン値, 67.1 ± 29.0; 33.2 ± 12.7; 75.4 ± 28.7 μU/mL; 変化量, 59.0 ± 28.0; 24.5 ± 12.5; 66.8 ± 25.8 μU/mL) となり, 以降低減した (Fig. 1D, E)。IAUCi は3群ともに摂食後の経過時間とともに増加したが, 全測定時点で対照食群が高値を示し, 試験食-1群は中間値, 試験食-2群は低値を示した (Fig. 1F)。

インスリン値, その変化量および IAUCi についても, 試験食-1群および試験食-2群と対照食群を対応のある *t* 検定により統計的に比較した。試験食-1群のインスリン値およびその変化量はともに摂取後90分 (23.2 ± 15.3 vs 36.3 ± 23.8 μU/mL, *P* = 0.001) および 15.1 ± 13.9 vs 27.6 ± 21.7 μU/mL, *P* = 0.002) と120分 (10.4 ± 6.2 vs 16.4 ± 11.3 μU/mL, *P* = 0.011) および 2.4 ± 6.4 vs 7.7 ± 9.7 μU/mL, *P* = 0.03) に有意な低値を示した。また, IAUCi は摂取後全測定時点で対照食群より有意な低値 (30分, 885 ± 420 vs 1000 ± 387 min μU/mL, *P* = 0.33; 60分, 2490 ± 1120 vs 2860 ± 1010 min μU/mL, *P* = 0.165; 90分, 3440 ± 1530 vs 4130 ± 1480 min μU/mL, *P* = 0.035; 120分, 3710 ± 1660 vs 4660 ± 1760 min μU/mL, *P* = 0.008) を示した (Fig. 1D, E, F)。

試験食-2群のインスリン値, その変化量, IAUCi は摂食後の全ての測定時点で対照食群よりも有意な低値を示した。次に各項目の摂食後30分; 60分; 90分; 120分の値の比較を示す。インスリン値 (μU/mL), 33.2 ± 12.7 vs 75.4 ± 28.7, *P* = 0.000; 11.7 ± 7.3 vs 65.6 ± 27.8, *P* = 0.000; 7.3 ± 3.6 vs 36.3 ± 23.8, *P* = 0.000; 6.9 ± 3.2 vs 16.4 ± 11.3, *P* = 0.002; 変化量 (μU/mL), 24.5 ± 12.5 vs 66.8 ± 25.8, *P* = 0.000; 3.0 ± 7.5 vs 56.9 ± 25.4, *P* = 0.000; -1.4

± 3.3 vs 27.6 ± 21.7, *P* = 0.000; -1.9 ± 2.4 vs 7.7 ± 9.7, *P* = 0.001; IAUCi (min μU/mL), 367 ± 188 vs 1000 ± 387, *P* = 0.000; 780 ± 440 vs 2860 ± 1010, *P* = 0.000; 844 ± 516 vs 4130 ± 1480, *P* = 0.000; 856 ± 520 vs 4660 ± 1760, *P* = 0.000) (Fig. 1D, E, F)。

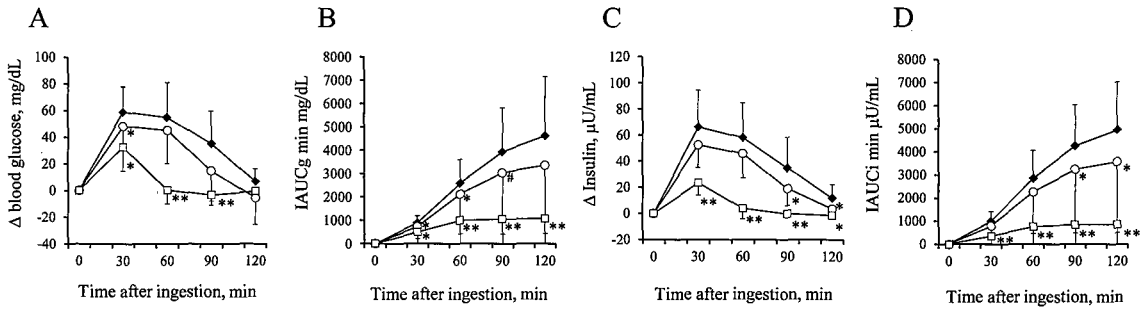
### 3. IAUCg smbg 層別によるサブグループ分析

被験者スクリーニング検査における被験者18名の空腹時血糖値が正常範囲 (平均値 88.8 ± 8.3 mg/dL; 分布範囲 80-108 mg/dL) であったが, IAUCg smbg の分布範囲は広く (1280-11800 min mg/dL), 大きな標準偏差値 (2520 min mg/dL, 変動率 48.9%) を示した (Table 1)。IAUCg smbg の値を2つの階層にサブグループ化 [高値 *n* = 9 (*F* = 6, *M* = 3) と低値 *n* = 9 (*F* = 2, *M* = 7)] した被験者の背景を Table 3 に示す。Table 3 に示される項目について両サブグループ間で統計比較すると, 低値サブグループの IAUCg smbg が有意に低いことに加えて, 年齢も有意な低値を, 空腹時血糖値は低値傾向となることが示された。

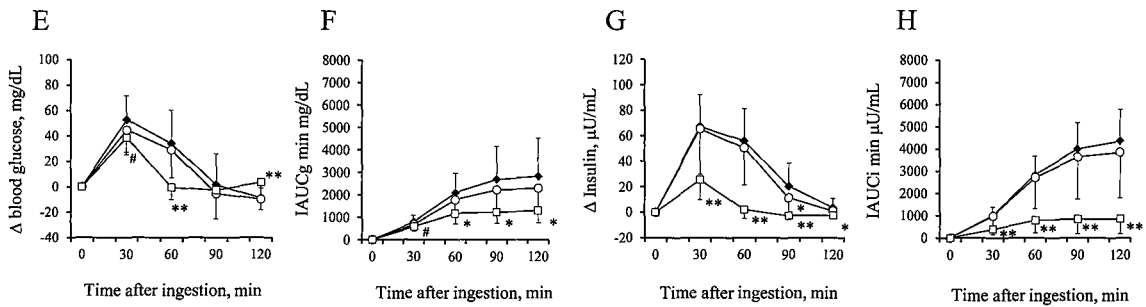
2つのサブグループそれぞれの血糖変化量, IAUCg, インスリン変化量および IAUCi の経時変化について, 試験食-1群および試験食-2群を対照群と統計比較した結果を Fig. 2 に図示した。対照食群に比較して有意な低値を示した試験食-1群および試験食-2群のサブグループ名, 項目 (測定時間) を以下に示す。試験食-1群 [高値サブグループ, 血糖変化量 (摂取後30分), IAUCg (摂取後30分, 60分, 90分), インスリン変化量 (摂取後90分, 120分), IAUCi (摂取後90分, 120分)]; 低値サブグループ, インスリン変化量 (摂取後90分)]; 試験食-2群 [高値サブグループ, 血糖変化量 (摂取後120分) を除外した4項目の各測定時間; 低値サブグループ, 血糖変化量 (摂取後90分,



Higher-IAUCg smbg subgroup, n=9



Lower-IAUCg smbg subgroup, n=9



**Fig. 2** Postprandial changes in delta blood glucose (A and E), incremental blood glucose area under the curve (IAUCg, B and F), delta insulin (C and G), and incremental insulin area under the curve (IAUCi, D and H) after the ingestion of test food-1 (○), test food-2 (□), and control food (◆) for higher-IAUCg smbg (A, B, C, and D, respectively) (n = 9) and lower-IAUCg smbg subgroup (E, F, G, and H, respectively) (n = 9). Values are means, with standard deviations represented by vertical bars. Test food-1, a bottle of *koji amazake*; test food-2, one third a bottle of *koji amazake*; control food, hydrolysate solution of polished rice. \*\* $P < 0.01$ , \* $P < 0.05$ , and # $P < 0.1$  vs. control at the respective time point by paired *t*-test.

120分) およびインスリン変化量 (摂取後120分) を除外した4項目の各測定時間]。

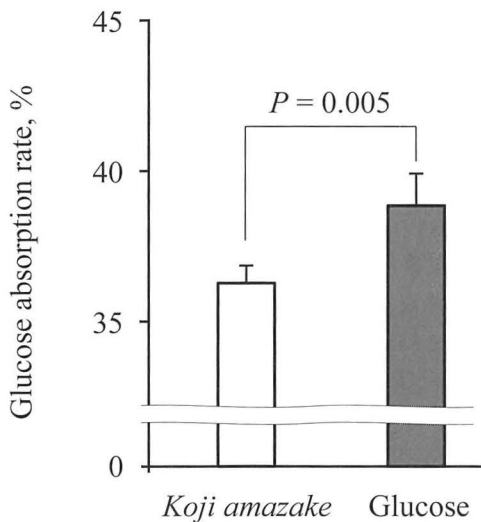
4. ラット反転小腸によるグルコース吸収率

麴甘酒中のグルコースの小腸における吸収率を比較するために、同濃度のグルコース溶液 (270 mg/dL) を対照として、ラット反転小腸を用いた *ex vivo* 試験を行った。反応30分後の内液 (漿膜側) 中グルコース濃度は、麴甘酒が対称グルコースよりも有意な低値 ( $96.8 \pm 2.5$  mg/dL vs  $104.0 \pm 2.9$  mg/dL,  $P = 0.009$ ,  $n = 4$ ) を示した。内液濃度を外液 (粘膜側) 中グルコース初発濃度で除したグルコース吸収率も、麴甘酒が対照グルコース溶液よりも有意な低値 ( $36.4 \pm 0.6$  % vs  $39.1 \pm 1.1$  %,  $P = 0.005$ ) を示し、麴甘酒中のグル

コースの吸収が抑制されていることが示された (Fig. 3)。

考 察

本研究では、市販麴甘酒を摂取した後の血糖値およびインスリン値の応答を、製麴前の原料米糖化液を対照食として、健常者により食後120分間測定し比較した。その結果、麴甘酒の血糖値の上昇は米糖化液よりも穏やかであり、有意な上昇抑制 (血糖値, 食後30分; IAUCg, 食後30分, 60分, 90分, 120分) を示し、インスリンも有意に低く (インスリン値, 食後90分, 120分; IAUCi, 食後90分, 120分) 抑制されることを見出した。また、麴甘酒を1/3量に減量して摂取した時は、血糖値の上昇は更に穏やかになり、



**Fig. 3** Comparison of glucose absorption rate (%) between *koji amazake* and glucose solution using everted rat intestinal sacs (n = 4). Values are means, with standard deviations represented by vertical bars. The *P*-value was obtained by *t*-test.

インスリン濃度もより一層抑制されることも明らかにした。更に、ラット反転小腸を用いた *ex vivo* 試験により、麴甘酒からのグルコースの吸収は同濃度のグルコース溶液に比べて低下していることが示された。

麴甘酒摂取の食後血糖値およびインスリン値の影響については、女子大生4名を被験者として、ブドウ糖液を対照食とした比較試験を行い、麴甘酒群とブドウ糖液群の間に有意な差はみられなかったことが報告されている<sup>10)</sup>。一方、本報告は、健常者18名(男性8名、女性10名)が、同一の原料米から調製した麴甘酒および糖化液を摂取した後の血糖応答およびインスリン値の上昇が共に有意差をもって抑制されることを確認した最初の研究例である。

麴甘酒(試験食-1)と原料米の糖化液(対照食)の摂取量と構成成分(Table 1)が極めて近似しているにもかかわらず、摂取後の血糖値やインスリン値の応答に有意な差が認められたために、その作用機序の検証も試みた。Table 1に示したように麴甘酒中の炭水化物の主要成分は91.9%を占めるグルコースである

ので、小腸におけるグルコースの吸収抑制の可能性が考えられた。実際に、ラット反転小腸を用いた *ex vivo* 試験による麴甘酒中のグルコース吸収は、同濃度のグルコース溶液に比べて有意に低いことが示された。この結果から、麴甘酒にはグルコースの吸収を抑制する成分が含まれている可能性が示唆された。グルコースの吸収抑制作用を持つ糖質としては、多糖の難消化性デキストリン<sup>13)</sup>やイソマルトデキストリン<sup>14)</sup>、二糖のパラチノース<sup>15)</sup>が報告されている。最近、麴甘酒には食物繊維としては分析されない二糖や三糖の多様なオリゴ糖類が微量含まれていることが明らかになっており<sup>9)</sup>、これらを含めた成分がグルコースの吸収抑制に関与している可能性が示唆される。

試験に参加した被験者18名の空腹時血糖値の範囲は80-108 mg/dL(平均値88.8 ± 8.3 mg/dL)であり、110 mg/dL未満の正常型の健常者に属すると判断される<sup>16)</sup>。また、麴甘酒を摂取した後のSMBGによる0-120分のIAUCg smbg(範囲, 1280-11800 min mg/dL; 平均値, 5150 ± 2520 min mg/dL)を、報告されている健常日本人がブドウ糖(50 g)液を摂取した時のIAUCg smbg(範囲, 2500-7850 min mg/dL; 平均値, 4560 min mg/dL, n = 10)<sup>4)</sup>と比較すると、本試験の被験者の食後血糖の応答性は正常から高めの健常者の範囲にあると判断される。全被験者18人のIAUCg smbgは分布範囲が広く、IAUCg smgの値により高い値および低値サブグループに9人ずつ層別化すると、それぞれのIAUCg smbgの範囲(平均値)は、4870-11800(6930 ± 2260) min mg/dL, 1280-4310(3370 ± 1100) min mg/dLとなり、高値サブグループは食後血糖値が上がり易い健常者に相当すると判断された。両サブグループで、麴甘酒群と糖化液群の食後血糖およびインスリンについて統計比較すると、全被験者で認められた麴甘酒群の統計的有意差が高値サブグループでは同様に認められたが、低値サブグループではほとんど消滅した(Fig. 1A-F, Fig. 2A-H)。この事実は、麴甘酒を摂取した後の血糖上昇抑制は、血糖値が上がり易い健常者で強く発現することを意味しており、この特徴は難消化性デキストリン<sup>17)</sup>や柿葉ポリフェノール<sup>18)</sup>の血糖値上昇抑制の報告とも合致している。

本試験で得られた麴甘酒の食後血糖応答を米食品の代表である米飯の報告例と比較してみると、麴甘酒1

本 (118g) 摂取後の血糖上昇は白米米飯 1 食分を摂取した後の血糖上昇より低いと推定される。それぞれの摂取量や摂取時間などの試験条件は異なるが、健常者を対象とする特保で認定されているゲアバ茶ポリフェノール<sup>19)</sup>と難消化性デキストリン<sup>20)</sup>の試験で使用している対照食、米飯 200 g とおにぎり 2 個 300 g (15 分摂取)、を摂取した後の平均最大血糖値は 170-173 mg/dL、平均血糖上昇量は 69-80 mg/dL と報告されている。本試験における市販麴甘酒 1 本を 1 分で摂取した後の平均最大血糖値は 133.5 ± 20.0 mg/dL、血糖上昇も 46 mg/dL であり、対応する米飯の値よりも低値を示している。

麴甘酒を 1/3 量に減量して摂取した試験食 -2 群では、血糖およびインスリンの指標は摂取後 120 分の血糖値および血糖変化量を除くすべての測定点で対照食群よりも有意な低値を示した (Fig. 1A-F)。更に、サブグループ分析においても、全被験者対象と同様な統計的有意差が高値サブグループのみならず低値サブグループでも認められた。この事実は、麴甘酒の摂取を 1/3 量にすると、食後血糖が上がり易い人のみならず正常な人も血糖値およびインスリン値の上昇がより抑制されることを示しており、日常食後血糖が気になる方には分割して飲むことが有効であることを示唆している。

米飯や米加工食品の食後血糖値の上昇を抑える有効な方法として、米とは由来の異なる難消化性デキストリンや植物由来ポリフェノール、多糖などを一緒に摂取することが臨床的に確認されており、特保にも認可されて実用化されている<sup>6)</sup>。しかし、米の品種やその加工処理によって食後血糖上昇を抑制させる方法に関しては、臨床研究が進められている段階にあり、まだ特保に認定されたものはない状況にある。例えば、高アミロース米は低アミロース米に比べて食後血糖の上昇が穏やかであるが、食味の課題が残る<sup>21)</sup>。また、玄米や白米、発芽玄米、米粉など収穫後加工処理による方法では、グリセミックインデックス (GI) 値が異なる報告は多いが、臨床的に食後血糖値の有意な差を確認できていない報告は未だ少ない現状にある<sup>21)</sup>。本試験の麴甘酒は米を麴菌で製麴した加工食品であり、米を麴にすることにより食後血糖上昇を抑えるひとつの米加工方法の可能性を示唆していると考えられる。

## 要 約

市販麴甘酒を摂取した後の血糖値およびインスリン値の応答を、製麴前の原料米糖化液を対照食として、健常者により評価した。その結果、全被験者および食後血糖が上がり易い階層において食後血糖値およびインスリン値の上昇抑制が確認された。また、摂取を 1/3 量にすると、食後血糖が上がり易い階層のみならず通常の階層においても食後血糖値およびインスリン値の上昇が抑制された。更に、ラット反転小腸を用いた *ex vivo* 試験により、麴甘酒からのグルコース吸収は同濃度のグルコース溶液に比べて低いことが示された。これらの結果から、麴甘酒には食後血糖およびインスリンの上昇を抑制する有用成分が含まれていることが示唆された。

## 利益相反

本研究の遂行にあたり資金及び試験食 (麴甘酒)、対照食品 (米糖化液) は、八海醸造株式会社より提供され、試験は第三者機関である新潟バイオリサーチパーク株式会社のもとに適切に実施された。著者 倉橋敦・中村 彩奈・小黒 芳史は、八海醸造株式会社の社員である。

## 謝 辞

ラット反転小腸によるグルコース吸収率の測定にご協力頂きました(株)天然素材探索研究所 (川崎市) の関係者に深く感謝する。

## 参考文献

- 1) DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group: *Arch. Intern. Med.*, **161**, 397-405 (2001)
- 2) E.B. Levitan, Y. Song, E.S. Ford, S. Liu: *Arch. Intern. Med.*, **164**, 2147-2155 (2004)
- 3) A. Nanri, T. Mizoue, M. Noda, Y. Takahashi, M. Kato, M. Inoue, S. Tsugane: *Am. J. Clin. Nutr.*, **92**, 1468-1477 (2010)
- 4) M. Sugiyama, A.C. Tang, Y. Wakaki, W. Koyama: *Eur. J. Clin. Nutr.*, **57**, 743-752 (2003)
- 5) H.M. Boers, J.S. ten Hoorn, D.J. Mela: *Br. J. Nutr.*, **114**, 1035-1045 (2015)
- 6) 林浩孝, 大野智, 新井隆成, 仲井培雄, 加藤佳

- 子, 鈴木信孝: 日補完代替医療会誌, **5**, 3-34 (2008)
- 7) 大浦新, 鈴木佐知子, 秦洋二, 川戸章嗣, 安部康久: 醸協, **102**, 781-788 (2007)
- 8) 喜多川守貞, 類聚近世風俗志: 原名守貞漫稿上, (國學院大學出版部, 東京), 第5編生業下, 164 (1908) (国立国会図書館デジタルコレクション, <http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/991466/89?tocOpened=1>)
- 9) Y. Oguro, T. Nishiwaki, R. Shinada, K. Kobayashi, A. Kurahashi: *J. Biosci. Bioeng.*, **124**, 178-183 (2017)
- 10) 住吉和子, 田中千晶, 中村まどか, 山下祐梨, 中尾美幸, 入江康至, 中島伸佳, 山辺啓三, 岡山県立大学保健福祉学部紀要, **25**, 9-14 (2017)
- 11) 消費者庁, 食品表示基準について(平成27年3月30日消食表第139号)別添 栄養成分等の分析方法等
- 12) 土屋正彦, 井上修二, 平林良樹, 高邑裕太郎: 日消誌, **80**, 1138-1143 (1983)
- 13) 若林茂: 日内分泌会誌, **68**, 623-635 (1992)
- 14) Y. Ishida, H. Watanabe, S. Ushio, T. Sadakiyo, H. Mitsuzumi, J. Hiramatsu, S. Inoue, S. Fukuda: *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **45**, 1179-1185 (2017)
- 15) J. Kashimura, Y. Nagai: *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, **53**, 87-89 (2007)
- 16) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2018-2019 (文光堂, 東京), 21 (2018)
- 17) 海野知紀, 永田幸三, 堀口倫博: 健康・栄養食品研究, **5**, 31-39 (2002)
- 18) 平山匡男, 渡辺賢一, 後藤博, 尾崎信紘, 松本均, 渡辺智之, 中村晴彦, 箕田出: 薬理と治療, **45**, 1667-1678 (2017)
- 19) 出口ヨリ子, 長田邦子, 内田和美, 木村広子, 芳川雅樹, 工藤辰幸, 保井久子, 綿貫雅章: 日農化会誌, **72**, 923-931 (1998)
- 20) 林範子, 大賀浩史, 岸本由香, 田上廣幸: 日栄・食糧会誌, **59**, 247-253 (2006)
- 21) M.Z. Alison, L.S. Maria: *Nutrients*, **7**, 5362-5374 (2015)
- 22) Y. Ito, A. Mizukuchi, M. Kise, H. Aoto, S. Yamamoto, R. Yoshihara, J. Yokoyama: *J. Med. Investig.*, **52**, 159-164 (2005)