

## 摂取栄養素と高血糖

### 5. 人工甘味料と糖代謝

櫻井 勝

[糖尿病 59(1) : 33~35, 2016]

#### はじめに

わが国の肥満・メタボリックシンドローム対策により国民の肥満に対する意識が向上し、また、健康志向・ダイエット志向が広がりを見せ、世の中には多くの低カロリーやカロリーゼロ、シュガーレス(砂糖不使用)などを謳った商品があふれている。これらの食品には、砂糖の代替甘味料として人間の体内では消化や吸収、代謝がされにくい糖アルコールや非糖質系甘味料(天然甘味料、人工甘味料)が用いられている。人工甘味料は人工的に化学合成された甘味料であり、代表的なものとしてアスパルテーム、アセスルファムカリウム(アセスルファム K)、スクラロースがある。1グラム当たりのカロリーは、アスパルテームで砂糖同様4 kcal、アセスルファム K、スクラロースは0 kcalであり、また、いずれも砂糖の数倍の甘味度を有することから、砂糖と比べて少量で甘味を実現できるため、おもにダイエット清涼飲料水や菓子(ガムや錠菓)に使用されている。

人工甘味料使用におけるアメリカ糖尿病学会とアメリカ心臓病学会の共同声明では<sup>1)</sup>、砂糖の代替甘味料として人工甘味料を使用することで、血糖上昇や摂取カロリーを抑制し、肥満・糖尿病の予防や治療に有用な可能性がある一方で、その糖代謝に及ぼす影響についてはまだ十分わかっていないとされている。特に、人工甘味料は血糖上昇を介さずに糖代謝に影響を与える可能性が考えられており、本稿では、最近の研究の結果を基に、人工甘味料が糖代謝に与える影響につき考察したい。

#### 1. 人工甘味料の血糖値への影響

Steinert らは<sup>2)</sup>、健常人にブドウ糖、果糖、または3種類の人工甘味料(アスパルテーム、アセスルファム K、スクラロース)のいずれかを投与して糖代謝を観察した。ブドウ糖投与時は、血糖値、インスリン値、およびグルカゴン様ペプチド1(GLP-1)は上昇したが、人工甘味料の投与では、血糖値、インスリン値、GLP-1値に変化は認めなかった。このように人工甘味料は血糖値、インスリン値に直接の効果はないことが確認されている。一方で、Brown らは<sup>3)</sup>、ダイエット清涼水または甘味料を含まない炭酸水を飲用させた後に糖負荷試験を行ったところ、糖負荷に対する血糖値、インスリン値の変化は二群間で差はないものの、糖負荷後のGLP-1の曲線下面積はダイエット清涼飲料水投与群で大きく、ダイエット清涼飲料水がインクレチン分泌に影響を与える可能性を報告した。しかし、最近の研究では、ダイエット清涼飲料水と同等の人工甘味料負荷では糖負荷後のGLP-1分泌反応の増加は生じないという報告もあり、人工甘味料以外のダイエット清涼飲料水の成分が糖負荷後のGLP-1に影響を与えている可能性もある。

#### 2. 習慣的な人工甘味料の利用が糖尿病発症に及ぼす影響

人工甘味料は直接の血糖への作用は認められないものの、人工甘味料と糖尿病との関連を検討した疫学研究の結果を見ると、必ずしも人工甘味料が糖尿病発症に予防的に働くとは限らない。人工甘味料の主要な摂取源であるダイエット清涼飲料水と糖尿病発症との関連を検討した疫学研究では、ダイエット清涼飲料水の

摂取量が肥満と独立して新規糖尿病発症と関連を認めた、という報告と、肥満で調整すると関連はなかった、という報告とがあり、結果は一様ではない<sup>4)</sup>。われわれも日本人の中年男性に対して同様の検討を行った結果、ダイエット清涼飲料水を週に1カップ(237 ml)以上飲むものでは、全く飲まない者と比較して1.7倍糖尿病になりやすいことを報告した<sup>5)</sup>。

これらの研究は観察研究であり、もともと体重が多く糖尿病リスクの高いものがダイエット清涼飲料水を好んで摂取している可能性があり、結果の解釈には注意が必要である。しかし、肥満で調整しても有意な関連を認める結果を考えると、肥満以外にも人工甘味料と糖尿病発症をつなぐ要因があるのかもしれない。すなわち、人工甘味料が直接血糖値やインスリンの反応に影響をあたえないことが負荷試験で示される一方で、疫学研究では人工甘味料が糖尿病発症を増やす可能性が否定できず、この結果の乖離の理由として、習慣的な人工甘味料の利用が、直接の血糖・インスリンへの作用以外の機序で糖代謝に影響を与えている可能性が考えられる。

### 3. 人工甘味料が糖代謝に影響を与える可能性

#### 1) 人工甘味料による腸内細菌叢への影響

腸内細菌叢は、近年さまざまな生活習慣病と関連することが報告されている。最近の研究では、人工甘味料が腸内細菌叢に変化をもたらす耐糖能障害をもたらす可能性が報告された<sup>6)</sup>。人口甘味料のひとつサッカリン(5%サッカリン、95%ブドウ糖)を投与されたマウスではブドウ糖を投与されたマウスとは異なった腸内細菌叢の分布を示し糖負荷試験で耐糖能異常を認めた。この反応は抗生剤投与で改善すること、サッカリン投与マウスの腸内細菌叢やサッカリン存在下に培養された腸内細菌を無菌マウスへ移植することにより耐糖能障害を引き起こすこと、ヒトにおいてもサッカリン投与により耐糖能異常を認めたレスポナーでは投与前後で腸内細菌叢の変化を認め、投与後の腸内細菌叢をマウスに移植することで耐糖能異常を引き起こすこと、などの理由から、サッカリンの耐糖能障害の機序として腸内細菌叢の変化が考えられた。サッカリン投与により腸内細菌のグリカン分解経路が活性化、およびそれに伴いエネルギー吸収の増加につながる短鎖脂肪酸が腸管内に増加することが示され、そのことが耐糖能異常を誘発したと考えられている。しかし、短鎖脂肪酸はインクレチン分泌を介して耐糖能を改善する可能性が示唆されており、腸内細菌叢の変化による耐糖能障害の発症機序はより複雑なものであろう。この研究ではサッカリンが用いられているが、他の人工甘味料でも同様の変化が起こるかは不明であり、また、

今回のヒトを対象とした研究では対象数が少なく、さらに詳しい検討が必要と思われる。

#### 2) 腸管での甘味感知によるインクレチン分泌、糖の吸収への影響

人工甘味料に血糖上昇効果がなくても耐糖能異常を引き起こす機序のもう一つの可能性として味覚への影響が考えられている<sup>7)</sup>。本来、われわれの日常生活の中では甘味の感覚に続いて血糖が上昇することが条件付けされているが、人工甘味料では甘味のあとに血糖上昇が起こらないため、エネルギーの恒常性が崩れ、摂食行動などに影響を与え、むしろ太りやすくなる可能性が報告されている。人工甘味料の強い甘味に対する慣れが、甘味に対する感覚鈍麻をもたらす、より甘味に関連した糖質を多く摂取する可能性もある。また、本来は舌の味蕾に存在する味覚細胞が腸管にも存在することがわかり、腸管での甘味の感知がインクレチン分泌をもたらしたり、腸管でのナトリウム・グルコース共輸送体(SGLT1)などの発現を介して腸管でのブドウ糖輸送に影響を与えたりすることで、糖代謝に影響を与える可能性が示唆されている。しかし、前述したようにヒトを対象とした研究では人工甘味料負荷によるインクレチン分泌は認められず、人工甘味料の腸管甘味受容体を介した糖代謝への影響についても今後さらなる検討が必要であろう。

#### おわりに

人工甘味料は砂糖の代替甘味料として血糖上昇や摂取カロリーを抑制する効果が期待される。肥満・糖尿病の予防や治療を考える上では、食事全体のカロリーや栄養バランスを考慮したうえで人工甘味料を上手に活用することが重要であろう。

一方で、人工甘味料の長期的な糖代謝への影響については、まだ不明な点が多い。特に近年、人工甘味料は腸内細菌叢や味覚を介して糖代謝に影響を与える可能性が明らかとなりつつあり、さらなるヒトでの検証、エビデンスが必要とされる。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：特になし

#### 文献

- 1) Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, Lichtenstein AH; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Diabetes Association (2012) Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a

## 5. 人工甘味料と糖代謝

- scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 35: 1798-1808
- 2) Steinert RE, Frey F, Topfer A, Drewe J, Beglinger C (2011) Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *Br J Nutr* 105: 1320-1328
  - 3) Brown RJ, Walter M, Rother KI (2009) Ingestion of diet soda before a glucose load augments glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes Care* 32: 2184-2186
  - 4) Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, Forouhi NG (2015) Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* 351: h3576
  - 5) Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Sasaki S, Nakagawa H (2014) Sugar-sweetened beverage and diet soda consumption and the 7-year risk for type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men. *Eur J Nutr* 53: 251-258
  - 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: 181-186
  - 7) Pepino MY, Bourne C (2011) Non-nutritive sweeteners, energy balance, and glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 14: 391-395