

香川発“希少糖”の医学への応用と産学官連携

講師： 香川大学医学部細胞情報生理学教授 徳田雅明

座長： 香川大学医学部第一内科教授 石田俊彦
香川大学医師会会長

■ 特別講演（2）

座長：香川大学医学部第一内科教授 石田 俊彦
香川大学医師会 会長

こんにちは。香川大学医学部の石田でございます。特別講演2の座長を務めさせていただきます。今日の講演はおそらく皆様方、あまり聞き慣れない「希少糖」というテーマで、香川県が社会に発信する、唯一夢があり、将来国も非常に賛同するような物質だということで、それを徳田先生に話をさせていただきます。

恒例でございますので、徳田先生のご略歴を簡単にご紹介させていただきます。先生は昭和53年に、岡山大学医学部を卒業された後、岡山大学医学部の博士課程に入りまして、58年から当時の香川医科大学医学部の生理学教室の助手をされまして、59年からカナダのカルガリー大学に研究に行かれました。平成7年に香川医科大学の医学部助教授、平成11年に香川医科大学、現在の香川大学の医学部教授にご就任になっておられます。平成14年から希少糖応用研究センターのセンター長、現在は香川大学としての希少糖研究センターの副センター長としてご活躍です。先生はもともと生理学のご出身なので、神



経生理、細胞生理、がんの病態生理ということをしていまして、最近は先ほどご紹介しました希少糖における新しい生理活性の応用、特にがんとか生活習慣病について、ご紹介していただくことになっております。では、先生よろしく願いいたします。

香川発「希少糖」の医学への応用と産学官連携

香川大学医学部細胞情報生理学教授 徳田 雅 明

どうもありがとうございます。本日はこのような大変名誉ある協議会で講演をさせていただく機会を与えていただきまして、本当にありがとうございます。森下会長、廣畑副会長に御礼申し上げます。

ただ、ちょっと今、大変肩身の狭い思いをいくつかの点でしております。第1点は、私は基礎の医者でございまして、今日午前中からいろいろお話にあったような大変シリアスな問題については、ほとんど全く考えておりません。いつも研究のことばかり考えていて、これは大変反省しなければいけないと感じました。2点目は、大学の先生方の貢献が今一つだというようなお話もありまして、私も大学教員の一人としまして、それもまた、肩



身が狭いです。それから先ほど阪本教授から、香川県でも、日本医師会まで加入している人が70%というご紹介がありました。私は残りの30%の一員でございます。それから最後ですが、昨日の打合会で、熊本の北野会長から「去年は特別講演にノーベル賞を受賞されました小柴先生をお呼びしました」というお話がございまして驚きました。「これはまずいことになったな」と思いました。

森下先生と廣畑先生からは、「地方大学でも、頑張っ世界へ訴えるものがある。そのような元気なところをお見せなさい」と言われましたので、元気さだけは頑張ってお見せしたいと思っておりますし、大変夢のある研究だと私も思っております。希少糖という単糖のお話でございます。今日は全国から来ていただいておりますので、いい宣伝の機会にもなりますし、同時にいろいろご批判をいただければと思います。

お手元に、私達の希少糖研究センターのパンフレットと、本事業の文科省の知的クラスター創成事業のパンフレットと、そして今日の私の講演要旨3枚ものがございます。ぜひ、少なくとも、希少糖ということだけは覚えて帰っていただけたらと思います。

自然界に微量にしか存在しない単糖ということで、「希少糖」と呼んでおります。数十種類のものをまとめたもので、私達が新しく発見したものではありません。ブドウ糖や果糖という自然界に非常に多い7種類の糖がございしますが、残りのものをひっくるめて希少糖というグループ付けをしているわけでございます。

今、我々は香川から世界へ発信すると共に、世界から香川へ着信してくることで、香川県を希少糖のメッカにしようと頑張っているわけでございます。このスライドは四国新聞が、昨年、香川県の中でいろいろな奇跡が起こっているという特集の中で、「キャンパスに落ちていた数億分の1の奇跡」ということで、取り上げてもらいました。これは私ですが、ここにいる人のよさそうな方が香川大学農学部何森教授という大変偉い教授でございます。

香川大学は香川県の三木町というところにあります。香川大学の農学部と医学部（旧香川医科大学）が1キロほど距離を隔てて、存在しています。農学部の何森先生

が希少糖を作られ、医学部の私が必要としたというところから始まった研究でございます。

「その時歴史が動いた」という歴史を紹介する番組もございしますが、少し希少糖の歴史をご紹介したいと思います。1991年に、DTE（D-タガトース3-エピメラーゼ）という酵素を何森教授が発見されました。それからしばらくブランクがあるのですけれども、何森先生と私との共同研究が97年ぐらいから始まります。その2年後に、科学技術庁が当時「地域先導研究」という、年間1億円3年間のプロジェクトというのをやっておりました。「出してみましようか」ということになりまして、出したら通ったのです。通ったら、「それではやりましよう」ということで、地元の企業さんたちにも入ってもらいました。

この先導研究を始めて2年目ぐらいに、旧香川大学に希少糖研究センターを作りました。何森先生と相談いたしました。「やはりこの研究は世界を相手にしましよう。糖の研究ですけれども、今までやったことのない希少糖という単糖の研究で、世界をリードしていきましょう」ということで、香川大学の中に国際希少糖学会というものを作ってしまった。糖質応用学会とか、いろいろ糖に関係する学会もあるのですけれども、そちらにもご相談しましたが、「香川大学さんが確かに希少糖という分野では世界をリードしているからいいのではないか」ということで認めていただきました。

2002年の1月、地域先導研究の終わる最終年になりました。当時の尾身大臣が四国産学官連携サミットというのを開かれました。これは、産学官連携などの中で、大学と企業との共同研究などで、いいシリーズを掘り起こすのだという、そういう政策だったように思うのですけれども、大臣の前で発表をしました。そうしたらすぐ気に入っていただけまして、「こういう研究を探しに、私はいろんな地方でサミットを開いているんだ」と言っていたら、「中央にこい。総合科学技術会議で発表をしろ」と言われました。ご存知かと思っておりますが、これは小泉総理が委員長であります。この会議で発表をいたしました。小泉総理は欠席されましたが、井村先生をはじめとしたそうそうたるメンバーの前で私どもが発表をしたわけでありまして、このような総合科学技術会議で、

「研究の話をしたのは君たちが初めてだ」と言われて、プレッシャーをかけられて発表したわけでございます。

そこから何か本当に動き始めまして、国会議員の先生方やいろいろな方もどんどん動いて下さって、文部科学省の知的クラスター創成事業に、当時10地域指定されたわけですが、地方大学として採択されてしまったわけでございます。文科省の人たちに、「あなたたちの研究は夢がある。もしかすると大化けするかもしれないから、文科省も賭けてみる」とギャンブルのようなことを言われまして、「いただけるものならいただいちゃえ」ということで始めたわけでございますが、そのようにしておりましたら、経済産業省の地域新生コンソーシアム、俗に言う産業クラスターにも認めていただきました。すでに我々は国際希少糖学会を作っておりましたから、その年に第1回目の国際シンポジウムを開きました。

ここから知的クラスター創成事業というのが始まっていくわけでありまして。この年には旧香川医科大学に希少糖応用研究センターを作りました。現在は香川大学と香川医科大学は統合をいたしましたので、希少糖研究センターに統一されました。去年の5月には、このかが国際会議場のこけら落としのシンポジウムとして、第2回目の国際シンポジウムを開催いたしました。

結局、この知的クラスター創成事業、全国で、現在ではちょっと増えまして15地域ほどあるのですけれども、最初10地域が選ばれた中に我々が入ったわけでございます。

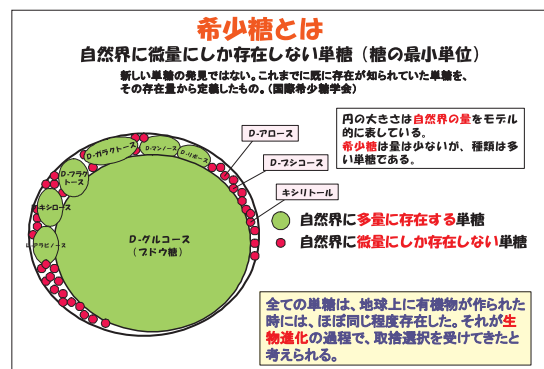
それでこの知的クラスター、それから産業クラスターに加え、香川県も大変力を入れてくれております。実はこの知的クラスター創成事業、文科省の本部というのが香川県にございまして、県が申請するプロジェクトなのです。本部長は真鍋武紀知事でございます。県が頑張ってくれていて、なおかつこの経済の厳しい折、この糖質バイオクラスターという、県独自のクラスターを作ってくれまして、特に参画企業にいろいろな補助をしていただいております。

このような三つのクラスターが走っている中で、香川大学を研究の中核としておりますけれども、新しいライフサイエンスとして、やはりきちんと世界に通用するものを作っていかなければいけないだろうという大学の使

命を感じております。それと同時に、県内、県外、海外の研究機関と、広くネットワークを作っておりますが、そこから企業さんたちと一緒に糖質バイオ産業を香川から発信しようというのが、高松地域が目指すクラスターの姿でございます。

このように研究を続けてまいりまして、本当に感じますのは、「物」を持つ強みということでございます。これから二つの希少糖の生理活性のお話をいたしますけれども、希少糖は50種類ぐらいあって、私達がほとんどすべてを生産できます。世界でハイクオリティーの、このような希少糖をすべて持っているところは他にないのです。ですから全世界から「分けてくれ」と言ってきます。私達が、この生産技術を持っているということが、非常に重要だということです。そして、この希少糖を無償で、共同研究するグループに提供して、その情報を返してもらうということで、情報のやりとりが常に香川を経由して動くという体制を作っております。ここから様々な商品化というものが進んでいて、この希少糖が連携の絆になるということでございます。

〔図1〕



希少糖というのは自然界に微量にしか存在しない単糖という定義です。定性的ではない、漠然とした量的な定義なのです。（図1）キシリトールというのは、現在では工業生産で大量に作っておりますが、自然界にはあまり多くないので、これも希少糖の一つでございます。グルコース、アラビノース、キシロース、フラクトース、ガラクトース、マンノース、リボースとこのようなものが自然界に比較的多く存在する単糖ですが、断然ブドウ糖、即ちグルコースが多いわけです。

このようなすべての糖というのは、当然知られており

ました。皆さん方に生化学の教科書を開いていただきますと、全部載っております。宇宙が生まれ、この地球ができたときには、すべての単糖が、地球上に存在していたらというように思われております。

それが、生物進化によって、特にグルコースが選ばれて、どんどん進化していくわけでありませけれども、7種類の自然界に多く存在する天然型単糖というものと、そして希少糖というものに分かれてまいります。今までこの希少糖というものは、ほとんど見向きもされていなかったわけなのですけれども、私達はここにスポットを当てて、このように、この生物進化で失われていた機能を発見し、そしてどのような進化が起こったのかというようなところまで迫っていきこうというのが、夢のあるプロジェクトと称する所以でございます。

希少糖は単糖であります。オリゴ糖というのは単糖がいくつかつながったものですし、でんぷんのような果糖は何百とつながっています。日本で糖の研究といいますと、どうしても糖鎖というほうに、皆さん方イメージされまして、「希少糖？ 何だそれは？」という反応がほとんどです。どこに参ってお話をさせていただいても、そのような状況なのですね。ですが、私達は、この単糖に注目しているのです。

21世紀は生命科学の世紀とも言われていますけれども、ヒトゲノムの解読が2003年4月には完了し、DNA研究、たんぱく質研究、糖鎖研究が、人類の健康や福祉に貢献すべく、進んでおります。私達は、単糖、希少糖の研究で、貢献したいということでありまして、これを新しいサイエンスとしてきちんと確立していきこうと考えております。

先程の何森先生という先生は、皆が自然界に多い糖のブドウ糖や果糖の研究をしている中で、「私は人がしない研究をするのだ」という信念で研究を30年以上続けてこられて、これが大きな成果を産み出すのです。

彼は1991年に、ガラクトールという希少糖からD-タガトースという希少糖を作る研究をしていました。土の中には1グラム中に1億個ぐらいのバクテリアがいて、バクテリアの中には、先ほどの進化の話ではございますが、太古の昔から生き延びているやつがいるのです。我々の仮説は、「太古の昔に存在していた希少糖を利用

できるバクテリアが多分どこかにいるだろう」ということで、何森研究室の人たちは帰省するたびに、あるいは学会に行くたびに、そこに行って土を採ってくるわけでございます。採ってきて培地の中で培養して、その中である種の希少糖、例えばこれで言うと、ガラクトールを利用でき、生き延びるバクテリアはいないかということをやコツコツと探していくのです。これを30年間続けてこられたわけでございます。

その結果、このガラクトール脱水素酵素というのは分かったのですけれども、ただ不思議なことに、この反応系でD-ソルボースという予想外の糖を発見しました。これを「変なものできた」と捨ててしまえばそれで終わりだったのですが、何森先生たちは「これを作る酵素はなんだろう」ということで、研究をやっていったわけです。そうすると、これがD-タガトース3-エピメラーゼという酵素であるということが分かりました。

この酵素の基質特異性を調べましたら、実はフラクトースからプシコースを作る部分にも働くということが分かりました。果糖というのは1グラム4円ぐらいなのですが、現在シグマというところで買いますと、D-プシコースは1グラム6万円いたします。なかなか研究が進まなかったという理由には、このようなこともあるのです。このDTEという1991年の発見が、希少糖体系化への出発点になります。予期せぬ贈り物として、バクテリアからもらったわけです。

これからブドウ糖などをはじめとする六炭糖の新しい体系化「イズモリング」について話をします。六炭糖には、アルドース（アルデヒド基を持つもの）、それからケトース（ケト基を持つもの）、そして、それを還元したポリオール全部で34種類があることは昔から分かっておりました。

農学部の先生方は、化学合成ではなくて、これを酵素反応で変換していきこうという研究をされてきたわけでありまして、酸化還元酵素を見つけ、そしてアルドース異性化酵素、アルドース還元酵素というのを見つけてきたわけでありまして、農学部の先生方がほとんど見つけてきたわけなのですけれども、ご覧になって分かりますように、全部の単糖が酵素反応でつながってはおりません。

ところが、ガラクトールからタガトースを作る研究をしていたときに、D-ソルボースが偶然できたというので、DTE、D-タガトース3-エピメラーゼという酵素が見つかるわけでございます。この酵素は、幸いにも幅広い基質特異性を持っており、今までつながらなかったところがこの1個の酵素の発見でつながることになったわけでありまして、そのようになりますと、初めてこのようにリング状に配置ができ、こちらにL帯、D帯というものを配置しまして、非常にきれいなサークル状、リング状の体系化が、すべての六炭糖を網羅した形で完成するわけでありまして、これが何森先生たちのグループが発見したリング状のストラクチャーということで、イズモリングと名付けたわけでありまして、

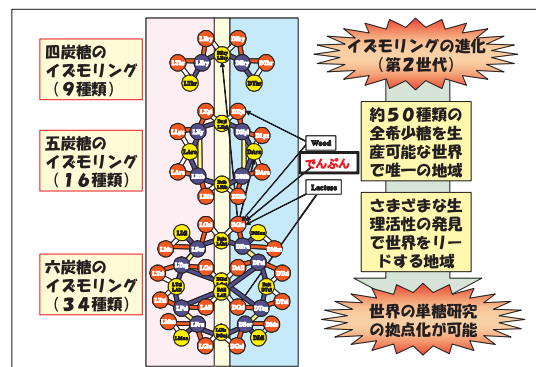
これを2002年のNaturwissenschaftenというペーパーに発表したわけでございます。非常に意味があるのが、例えばこれが生産のナビゲーターになるのです。自然界に非常に多いD-グルコースからL-グルコースを作ろうと思えば、このようにナビゲーターに沿っていけばいいのです。どこかで反応が非常に遅いとか悪いものがあれば、また回り道をしていってもいいのです。このような戦略が作れるわけでありまして、

このようなイズモリングを使うことによって、私達は自然界に非常に多いグルコースや果糖から、次々に希少糖を作っていくわけでございます。このような酵素法によって、次々とこのような希少糖を作っていくという方法につきまして、私達は特許を取っております。なおかつ、多くの酵素反応についても特許を取っております。したがって、この方法で希少糖を作れる場所というのが、世界広しといえども香川しかないというわけでございます。

今日はこのようなイズモリングというものによって生産された中で、特にアロースとプシコースという二つの希少糖について、様々な研究で活性が分かっていますので、お話をさせていただきたいと思っております。

六炭糖のイズモリングで、34種類のものがこのようにつながるといことが分かりますと、五炭糖ではどうか、四炭糖はどうかというのを、当然研究者は考えるわけでございます。これもやはり予想通り、五炭糖でもこのようなリング状ができ、四炭糖では数が少ないですから

〔図2〕



半円のものになります。これを第2世代のイズモリングと我々は呼んでおりますけれども、この結果、約50種類の全希少糖を作れるということを実現したわけでございます。(図2)

希少糖研究センターは、全希少糖を持っている世界で唯一のセンターで、この希少糖を用いて様々な生理活性を発見していき、それを、願わくば医薬の分野でも使っていきたいと考えているわけでありまして。世界の単糖研究の拠点化というものが、出来つつあるというように思っているわけです。

ここから、香川大学の医学部で行なわれている研究のお話をさせていただきます。希少糖の働き、生理活性の解明、そしてその解明からいかにして、この用途開発につなげていくのかというお話でございます。先ほどのキシリトールですけれども、今日本では大変ブレイクしております。虫歯になるのを防ぐ働きを持つという付加価値をつけた単糖。これにならえというわけではありませんが、一つのキシリトールでこれだけ大化けしているわけですから、私達は50種類もの希少糖でこのような研究をしていこうということございまして、文部科学省もここに賭けてくれたわけです。

それでこの二つのアロース、プシコースのお話をいたしますが、まず先にプシコースのお話をいたします。1グラム6万円ですが、現在私達は200キロぐらい作っております。単純に金額にすると120億円相当です。フラクトースの3位のカーボンのところのHとOHがひっくり返っているだけの差であります。さらにL-ラムノース、イソメラーゼという酵素によってアロースという後でお話しするものができますけれども、これはケト基が

特別講演（2）

なくなつてアルデヒド基ができるということで、それだけの違いなのです。グルコースの構造式は書いてありませんが、グルコースとの違い、アロースとグルコースとの違いは、やはりこの3位のHとOHとがひっくり返っているだけでございまして、分子量は180と同じ大きさです。

医学部の話をする前に、敬意を表しまして農学部の話をお話をちょっと簡単にさせていただきます。農学部では、希少糖を植物に応用しようということで様々な研究が進んでいます。例えば、プシコースという希少糖は発芽を阻害します。発芽の調節ができるとか、開花の時期を調節できるというような働きがあったりします。また、プシコースを、柑橘類の葉に、葉面散布いたしますと、この中に病害抵抗性に携わっているような分子が、散布して2時間たつと発現してくるということも分かりまして、農学部の先生方は、これを農薬に使ってほしいと、この分野での研究を、大手農薬企業さんと始めているところでございます。

今度は医学部ですが、このプシコースのお話、先ほど植松日医会長からもいろいろお話があった「生活習慣病」と非常に関連深い働きを持っているのがプシコースでございます。血中からブドウ糖を細胞内に取り込むには、インシュリンが必要です。糖尿病ではインシュリンが減って血糖値が高いというのを、正常な状況にプシコースは戻してくれる。あるいは改善・予防してくれる働きがあるという可能性が出てまいりました。これは座長をしておられます第一内科の石田先生たちのグループに今、非常に積極的にやっていたいただいているところでございます。動脈硬化の予防改善にもいいし、肥満の改善にもつながるということで、生活習慣病の予防を目指してプシコースを利用しようというプロジェクトでございます。

グレッグ・クライッターという人が書いた『デブの帝国』ですが、どこを指すかというアメリカのことであります。アメリカでは国民の65%、3分の2が太りすぎ、BMIで40以上の人が50人に1人、400万人もいまして、超肥満、50以上の人でも400人に1人おります。これはCDCという米国疾病対策センターの去年の統計でございます。アメリカの企業は、非常に多くのお金を費やして、これに対応しているわけですが、やはり生き延びて

いくため、マーケットを探すわけでございます。彼らがターゲットとしているのは、アジアです。

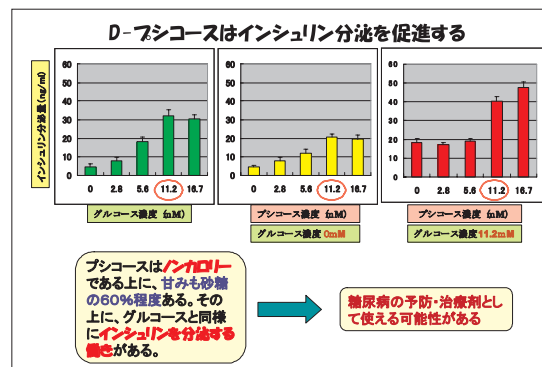
もちろん日本も含まれているのかもしれませんが、私達は、このようにさせてはいけないと思っております。そこで、このプシコースというのが使えるのではないかとということで、これから少し、できるだけサイエンティフィックなお話をさせていただこうと思うのですが、いろいろ皆さん方もご批判をいただければと思います。

まずプシコースは、哺乳類にとってエネルギー値は0であります。今、人で調べていますが、要するに、ノンカロリーであるということです。

それから、これはラットの腸管を反転します。そうするとブドウ糖は外から中へ入るわけですが、プシコースを5 mMの濃度で加えておきますと、ブドウ糖の吸収が抑制されるというデータです。つまり、食事をしたときに、腸管からのブドウ糖の吸収を抑えるだろうというデータです。

それから、腸管内には、糖を分解する酵素がたくさんございます。ご存知のように、でんぷんや麦芽糖、ショ糖などは、腸管内で単糖にまで分解されて、それでグルコーストランスポーターを介して血中に入っていくわけです。私達が農学部の人たちと一緒に、グルコアミラーゼ、 α -グルコシダーゼ、 β -グルコシダーゼ、インペルターゼ等、様々な腸管内の糖の分解酵素に対して、プシコースがどのような働きを示すのかということを見たわけでございます。プシコースによって濃度依存的に活性が抑制されました。

〔図3〕

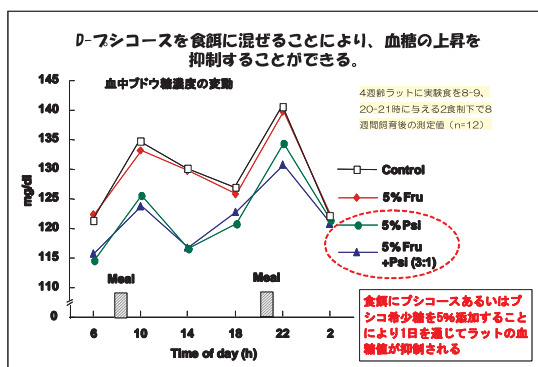


このようにいくつかの腸管内の糖を分解する酵素に対する抑制効果があるということで、吸収が下がってくる

のだろうということです。それから石田先生たちのチームが、INS-1という培養細胞を使われてインシュリンの分泌をご覧になっているのですが、培養液中のブドウ糖濃度を上げますと、インシュリンが分泌されてまいります。(図3)

11.2 mM、血糖値でいうと200mg/dlぐらいに相当するところになるとインシュリン分泌はほぼ頭打ちになっています。ブシコースによっても同様の反応を示します。ノンカロリーで甘みも砂糖の60%程度で、さわやかな甘みがあって、このようにインシュリンを分泌するというような働きもあるので、血糖を下げる治療薬、あるいは機能的食品として使えるのではないかと考えてございます。

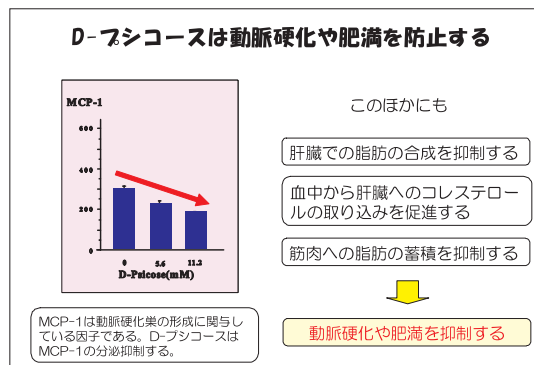
〔図4〕



では、実際にラットを使っての実験ですが、4週齢のラットに1日2回、普通の固形飼料を与えるところに、5%の果糖、あるいは5%のブシコースを同時に与えます。24時間ほとんどを通じて、ブシコースを含むものは血糖値が低く保たれています。(図4) 先ほど説明させていただいたような様々なものが合わされた効果ではないかと考えておりますが、ラット系では十分グルコースを下げるということが分かってまいりました。

次に動脈硬化のお話でございますけれども、これも石田先生たちのグループの研究なのです。動脈硬化の一番最初に、血管内皮細胞からMCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) という、ケモカインが分泌されます。血管内皮細胞から分泌されたこのファクターはマクロファージを呼び寄せます。これが高いとどんどんマクロファージが血管壁の中に入ってきて、プラークが

〔図5〕



できるということになるわけですが、ブシコースはそのようなMCP-1の分泌を抑制するということが分かりました。(図5)

それから、ラットにブシコースを5%含む固形飼料の自由摂取を3週間行ったのですが、他の食事と比べてブシコースを含むものを投与しておきますと、脂肪量がグッと減り、それから肝臓における脂肪合成酵素の活性の低下が見られるという結果も分かってまいりました。

それから肝臓にはHDLからコレステロールを受け取るHDLレセプターがございます。とくにHDLレセプターの一つのCLA-1というものがこれを受け取って、血中のコレステロールを処理するのです。このCLA-1というのは、実は高血糖状態で、発現が下がります。したがって糖尿病の人たちには、なかなかコレステロールを肝臓で処理できないという危険性があるわけですが、このブシコースを2.8 mM、5.6 mM、11.2 mMと増やしますと、高血糖によるCLA-1発現の抑制を解除します。このCLA-1の減少を防いでくれるということで、糖尿病の際の高脂血症の併発というものにも非常に役に立つのではないかと、ということを示唆するデータがございます。

この他、ラットを使っての糖尿病の実験などが進んでおります。世の中にはオリゴ糖を含めて肥満に使える糖がたくさんございますが、私達のプロジェクトでは、このようなサイエンティフィックなバックグラウンドを持った形で、ブシコースを出していきたいと思っています。

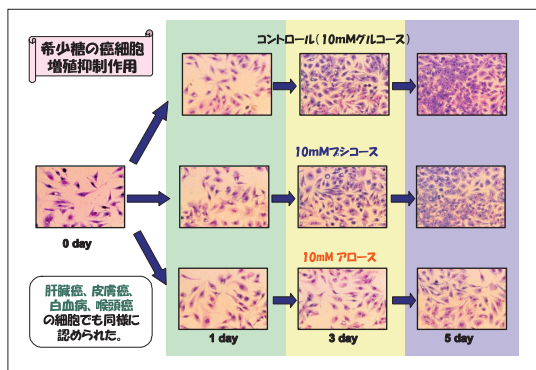
時間があまりありませんが、アローズにつきましてお話をしたいと思います。これは食品よりも、もっと医薬

特別講演（2）

品に近いのではないかと考えています。

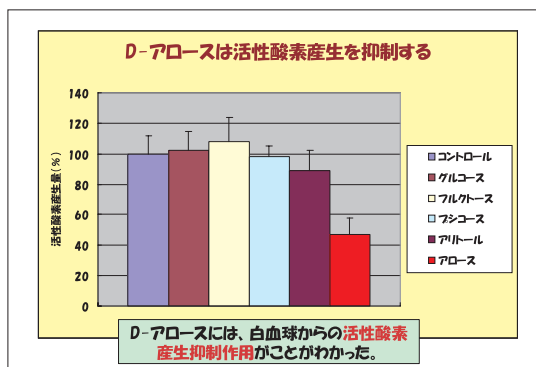
一つは、がん細胞の増殖を抑制するという働きです。それから抗酸化作用が強く、特に活性酸素の産生を抑制するという働きがありまして、臓器の虚血、その後の再環流の際の様々な障害を防いでくれます。あるいは臓器や細胞の有効保存に使えるそうです。そしてそのような活性酸素などがいろいろかかわってくる病態、特に神経変性疾患の予防改善の切り札にならないかと考えています。

〔図6〕



肝臓がん細胞の増殖を見たものでありますけれども、1日、3日、5日と増えていきますけれども、いろいろな糖を培養液の中に入れてみますと、アロースが増殖を抑制するということが分かりました。（図6）

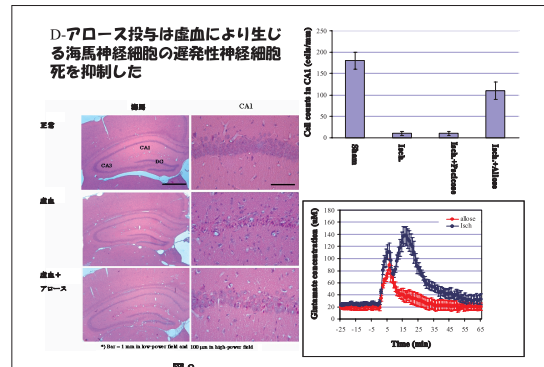
〔図7〕



虚血に対する働きですが、活性酸素を産生する細胞として白血球を用い、活性酸素の産生量を調べてみますと、アロースのみが、いろいろな他の希少糖に比べて、活性酸素の産生抑制作用があるということが分かりました。（図7）とくに産生を抑えるというのが非常に特徴なのです。俗に言う抗酸化作用というのは、活性酸素を消去する作用です。このアロースというのは、活性酸素の産

生を抑え、さらに消去作用もあります。

〔図8〕



活性酸素、あるいは虚血が一番弱い脳の海馬の虚血実験をしました。スナネズミを使いまして5分間脳の虚血をし、その後再環流をいたしますと、正常の場合にあった海馬の神経細胞が1週間目には、ほとんど消えてしまいます。これで記憶障害が起こるわけですね。それがこのD-アロースを、虚血の5分前に血管内に注射しておきます。虚血により、9割の神経細胞が死んでしまいます。ところがアロースを前投与しておきますと、6～7割が残ります。（図8）

その原因は何かということなのですが、実はマイクロダイアリスという方法で、グルタミン酸の分泌を抑制する作用と判明しました。グルタミン酸は興奮性の神経伝達物質ですが、虚血時に起こるグルタミン酸の過剰分泌により、細胞内のカルシウムが非常に高くなるということが分かりまして、このグルタミン酸の分泌が、虚血直後でも、15分経っても、アロースでは低いということが分かって、このような保護作用があるのだと考えています。

同じメカニズムが働いているのが、実は網膜なのです。網膜が虚血になると、特に神経節細胞が死んでしまいますけれども、アロースを投与すると神経節細胞が生存することが分かりました。

これは腎虚血にも非常によく、虚血に陥って壊死が始まっている尿細管に対し、アロース投与した腎は、ほぼヘルシーな状態です。BUNやクレアチニンも正常な値です。肝臓の虚血に対してもアロースは同様の働きを示しています。90分間虚血すると、ネズミは3か月後には30%ぐらいしか生き残らないのですけれども、アロース

を投与しておいて虚血を行なうと、70%ぐらい生き残ってくれるということも分かりました。

このようにアロースは、活性酸素の産生を抑制することで、虚血保護作用が強いと思われ、今大手製薬メーカーと一緒に点滴液として、特に緊急時のファーストチョイスに、このアロース入りの5%アロース点滴液とか、そのようなものが実現すればいいなということで研究開発を進めております。

その他キシリトールと同じような働きの用途も分かってきておりますし、それから点眼薬、あるいはアレルギー性疾患の抗アレルギー作用、このようなものを持っている希少糖も分かってまいりました。今日は限られたお話ししかしていませんけれども、非常に幅広い働き、アプリケーションが希少糖にはあるということが、実はプシコースとアロースという二つの希少糖だけでも分かってまいりました。

我々は全希少糖、すべての希少糖を生産できるわけです。そこから様々な生理活性というものを、ビトロの系であったり、あるいは細胞の系であったり、そのようなものを使って解明していきます。その先には、実は安全性試験というものをクリアしなければ商品化できません。安全性試験をプシコース、アロースなどで行ない、急性毒性、変異原性と、急性毒性はすでにクリアをしました。あと個々の商品化ではもっと詳細な安全性試験が必要になります。

実は先ほどのがん細胞などのように、希少糖がなぜ働くのかということ、非常に重要なところです。特に医薬品の開発になりますと、そこがクリアできないとなかなか厚生労働省は認めてくれません。希少糖が働くと、実はトランスポーターを介して細胞内に入ることが分かりました。細胞の表面にも、レセプターたんぱく質と反応するたんぱく質があるのですが、どのようなシグナル系が動いて遺伝子発現やたんぱく質の発現に変化が起こって、機能が変わるのかというところは分かっておりませんでした。

そこで我々が使った方法は、網羅的な解析法として、遺伝子2万数千種類の何が動くのかというのを、アロースを投与した系と、投与していない系の細胞で比較するというマイクロアレイ法です。たんぱく質の発現を網羅

的に調べていくというプロテオミクス法も使いました。今一番メカニズムで面白いのは、がん細胞の増殖抑制なのです。

ここで一つ、本当にホットなデータでありまして、アロースによって顕著に発現誘導を受けるたんぱく質を発見したということをお話ししておきます。がん細胞に、グルコースやアロースやフラクトースやプシコースといういろいろな糖を作用させます。アロースによって、発現の誘導がかかるたんぱく質を見つけました。数十倍かかるのですね。

このたんぱく質を、仮にD-アロース-インデュシブル-プロテイン (AIP) と呼ばさせていただきます。がん細胞では細胞周期がどんどん回っているのですね。細胞周期を止めるいろいろなたんぱく質があります。セルサイクル・インヒビターと呼ばれるものですが、このp27というのはその一つで、がん抑制遺伝子とも呼ばれています。

実はがん細胞ではJab 1というたんぱく質が核の中でp27とくっついて、細胞質のほうへこのp27を追い出すのです。そうすると、ここの中でたんぱく質分解を受けてp27がどんどん減ってきます。したがって、p27のブレーキがかからず、細胞周期が回ります。D-アロースを投与しますと、D-アロースは細胞の中にトランスポーターを介して入って、AIPを細胞質内に非常に高発現するのです。このAIPは、Rch 1というものと結合して、核の中に入ります。

そして、核の中に入ると、AIPは、Rch 1と離れてJab 1と結合します。そうするとJab 1はもはやp27とくっついてそれを細胞質に追い出すことができなくなります。その結果p27が安定化されます。D-アロースを投与した細胞で見ますと、p27の発現が増えています。このようにD-アロースが発がん、がん細胞の増殖を抑えるという現象が分かったわけですが、メカニズムまでクリアになったので、ある製薬会社さんとこの開発を進めていこうというところに来ています。

我々は、このような研究を世界へどんどん出していこうということで、国際希少糖学会を作っています。私達はこの研究を香川から世界に発信します。世界の人が「希少糖のことが知りたければ香川に行け」というよう

■ 特別講演（2）

に早くなりたいと思っております、「国際希少糖学会は香川でしかない」というように明言しているわけです。どうもご清聴ありがとうございました。

【座長 石田】

徳田先生、夢のあるお話をありがとうございました。時間が過ぎていきますけれども、どなたかもし1名でもご質問があればお受けいたしますけれども、ございませんでしょうか。

【フロア】

大変面白いお話をありがとうございました。今のお話を聞いたところでは、生理活性については、体にいいことばかりだったのですが、体に悪い生理活性について何かあれば教えていただきたいと思います。

【講師 徳田】

非常に大事なところですよ。一応安全性はクリアしてまして、少ないとはいえ自然界にも微量にある糖ですので、ほとんど大きな問題は起こらないのですけれども、糖は過剰摂取いたしますと、ブドウ糖でも果糖でも下痢が起こります。ですから明らかにこのプシコースなりアロースなりをたくさん採りますと、下痢が起こります。

それ以外のところは、現在のところでは特に問題は起こっておりません。ただ、製薬会社さんなどは、本当にケアフルにどのような障害が起こるのか、副作用のところはチェックしていくフェーズに入っているというところがございます。ありがとうございます。

【座長 石田】

生物の進化と共に捨て去られたというか、機能がなくなってきた希少糖というものですが、私達生物は進化することによって獲得した遺伝子を持っておりますが、その遺伝子が現在の世界においてはあだになっていますね。それが生活習慣病であり、がんであり、動脈硬化です。そのような病気に対して希少糖というのが、それをリカバーしてくれる。あるいはレスキューしてくれるということが分かってきたわけです。ですからいろいろな意味があると思うのです。

おそらく神様が私達に最後に残してくれた唯一の産物だろうと思っておりますので、この希少糖をやはり糖と同じように、少しずつ私達が摂取するというのが、今の

社会を変えることなく寿命をまっとうする一つの夢のものであろうということで、徳田先生はじめ香川大学、香川県一体となって頑張っておりますので、皆様ご希望があれば徳田先生におっしゃって、研究に参加していただければよろしいと思います。

【講師 徳田】

本当にどうぞ遠慮なく……。

【座長 石田】

時間がないので申し訳ありません。このあとロビーのほうでご希望を受けられるということなので、皆さんご協力をお願いいたします。

【講師 徳田】

そうですね。

【座長 石田】

それではこれで本日の特別講演を終わらせていただきます。どうもありがとうございました。

【講師 徳田】

ありがとうございました。