

京都大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会、報道関係者各位

京都府立大学 動物機能学研究室の研究成果が国際学術誌「Diabetes」に掲載されます  
**希少糖 D-アルロースが少ないインスリン分泌量で高血糖を改善するメカニズムを解明  
～腸と膵臓のホルモンが連携し、迷走感覚神経を介してインスリン抵抗性を改善～**

## 【発表のポイント】

- 甘くてカロリーゼロの希少糖 D-アルロース<sup>(1)</sup>が腸ホルモン グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)<sup>(2)</sup>の分泌を促進し、全身のインスリン感受性を高めることで、少ないインスリン<sup>(3)</sup>でも効率よく高血糖を改善できることを明らかにしました。
- この作用には、腸と脳をつなぐ迷走感覚神経<sup>(4)</sup> (内臓感覚神経の一種)の活性化が必須であり、腸ホルモン GLP-1 と膵(すい)ホルモンであるインスリンが、血中で同時に高まることが重要でした。これはまさに食後の状態であり、食後高血糖を抑える生理的な仕組みの一端を示す成果です。
- 本研究で明らかになった「腸-神経-代謝」連関は、インスリン抵抗性の改善を介した 2 型糖尿病の新たな予防・治療戦略の基盤となることが期待されます。

本研究成果は、米国糖尿病学会が刊行する糖尿病・代謝研究分野を代表する国際学術誌「Diabetes」に掲載されます。先行して、2026年5月1日13時(日本時間)にオンライン掲載されます (<https://diabetesjournals.org/diabetes/lookup/doi/10.2337/DB25-1134>)。



本研究は、科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業(CREST, JPMJCR21P1)の一環として、また科学研究費補助金などの助成によって行われました。

## 【本発表資料のお問い合わせ先】

京都府立大学 大学院生命環境科学研究科 教授 岩崎 有作(いわさき ゆうさく)

Tel & Fax: 075-703-5620 E-mail: [ysk-iwasaki@kpu.ac.jp](mailto:ysk-iwasaki@kpu.ac.jp)

## 【本リリースの発信元】

京都府立大学 企画・地域連携課

〒606-8522 京都市左京区下鴨半木町 1-5 Tel: 075-703-5147

E-mail: [kikaku@kpu.ac.jp](mailto:kikaku@kpu.ac.jp)

科学技術振興機構 広報課

〒102-8666 東京都千代田区四番町 5 番地 3 Tel: 03-5214-8404

E-mail: [jstkoho@jst.go.jp](mailto:jstkoho@jst.go.jp)

## 【JST 事業に関するお問い合わせ先】

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ 沖代 美保(おきしろ みほ)

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 K's 五番町 Tel: 03-3512-3524

E-mail: [crest@jst.go.jp](mailto:crest@jst.go.jp)

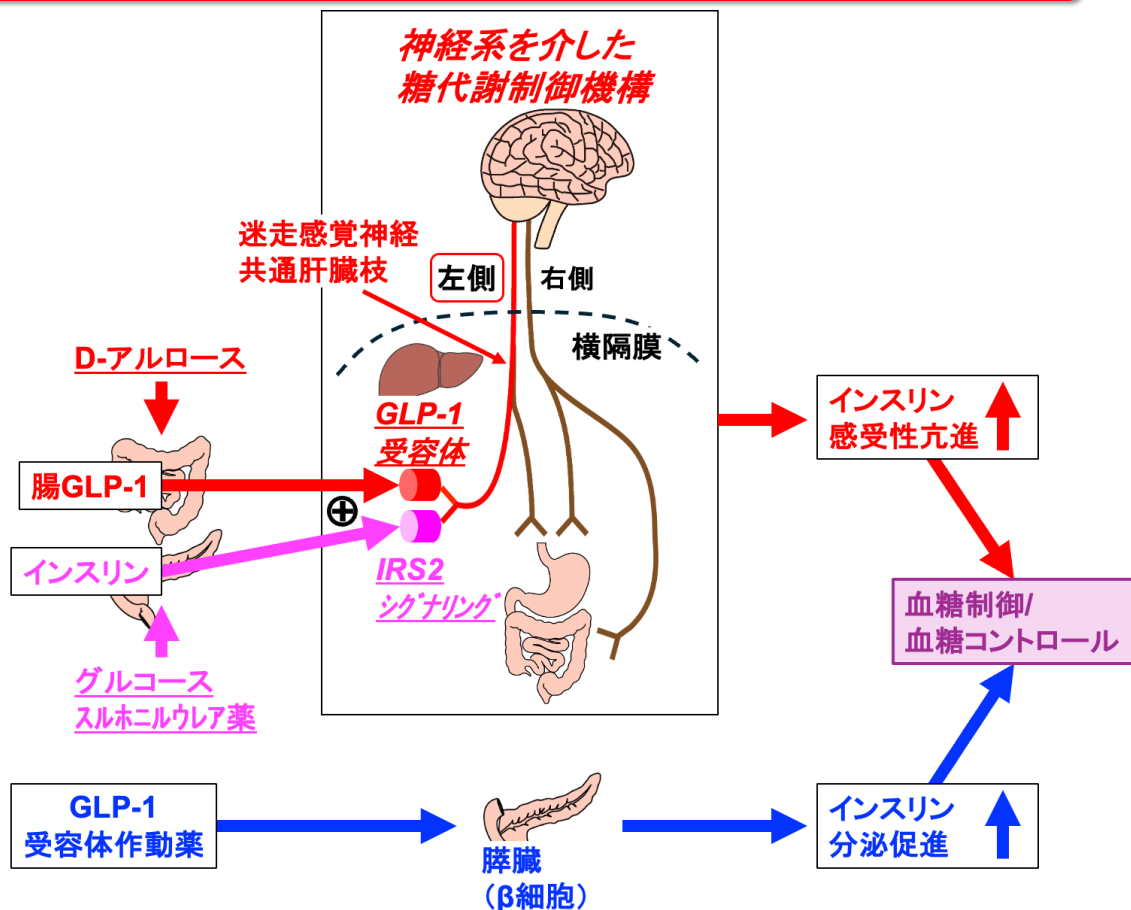
## 【概要】

世界規模で増加の一途をたどる2型糖尿病の主要な原因として、インスリンの効きが低下する「インスリン抵抗性」が挙げられます。しかし、インスリン抵抗性を標的とした治療法の選択肢は依然として限られており、新しいコンセプトに基づく、安全かつ有効な治療戦略の確立が求められています。

このたび、京都府立大学大学院生命環境科学研究科動物機能学研究室の岩崎有作(教授)、大林健人(共同研究員)、関西電力医学研究所統合生理学センターの矢田俊彦センター長を中心とする研究グループは、希少糖の一種である「D-アルロース」がインスリン感受性を高めることで、少ないインスリン量で高血糖を改善する効果を発見しました。マウスを用いた本研究条件において、このD-アルロースによる高血糖改善効果は、既存の糖尿病治療薬であるGLP-1受容体作動薬よりも強力でした。この高血糖改善作用には、腸ホルモンのグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)と膵臓ホルモンのインスリンによる協働的な内臓感覚神経(迷走感覚神経)の活性化が必須であり、糖代謝調節における神経系の重要性を見いだしました。

本発見は、2型糖尿病の成因であるインスリン抵抗性を改善するための新規技術開発の基盤となることが期待されます。

### 本試験で見出したGLP-1の新規糖代謝制御経路(迷走感覚神経経路)



### 一般的に知られているGLP-1の糖代謝制御経路(液性経路)

概念図:本研究で発見した作用とその作用機序

## 【詳細な説明】

### 1. 研究背景と目的

近年、2 型糖尿病患者数は増加し続けており、公衆衛生上の重大な問題となっています。2 型糖尿病の主要な成因の一つにインスリンの効きが低下する「インスリン抵抗性」が挙げられます。しかし、インスリン抵抗性を標的とした治療法の選択肢は依然として限られており、新しいコンセプトに基づく、安全かつ有効な治療戦略の確立が求められています。

私たちの当該研究グループはこれまでに、希少糖の一種である D-アルロースが、腸ホルモン グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) の分泌を促進し、耐糖能を改善することを明らかにしてきました。耐糖能とは、食後などに上昇した血糖値を速やかに正常域へ戻す力のことです。一方で、D-アルロースがどのようなメカニズムで耐糖能を改善するのか、また、食後や糖尿病状態など、どのような条件でその効果が強く発揮されるのかについては、十分に分かっていませんでした。

そこで本研究では、D-アルロースによる高血糖改善作用のメカニズムと、その効果が発揮される生理学的条件を明らかにすることを目的としました。

### 2. 研究成果

本研究では、マウスを用いた実験により、D-アルロースが腸 GLP-1 分泌を促進し、インスリン感受性(インスリンの作用)を高めることで高血糖を改善する新たな作用機序を明らかにしました。

- ① D-アルロースは腸 GLP-1 分泌を促進し、高血糖を改善：高血糖を示す 2 型糖尿病モデルの *db/db* マウス<sup>(5)</sup> に D-アルロースを経口投与すると、腸から GLP-1 が分泌され、その作用によって短期的にインスリン感受性が高まり、高血糖が改善することを明らかにしました(図 1)。興味深いことに、正常血糖値を示すマウスでは、D-アルロースを経口投与しても血糖値に明らかな影響はみられませんでした。すなわち、D-アルロースによる GLP-1 分泌は、正常な血糖を過度に低下させることなく、高血糖状態を選択的に改善する可能性が示されました。
- ② GLP-1 とインスリンの協働により迷走感覚神経が活性化：腸から分泌された GLP-1 は、高血糖時に膵臓から分泌されるインスリンと協働することで、腸と脳をつなぐ内臓感覚神経である迷走感覚神経を強く活性化し(図 2)、その結果、全身のインスリン感受性を高めることが示されました。
- ③ 迷走感覚神経の役割とこの神経における分子機構：このインスリン感受性亢進作用には、肝臓や肝門脈周辺を支配する迷走感覚神経が重要であり、そこに発現する GLP-1 受容体およびインスリン受容体基質(IRS2)を介したシグナル伝達が必要であることを明らかにしました。そして、迷走感覚神経(特に、左側の GLP-1 受容体/IRS2 発現神経)の機能を抑制すると、D-アルロースによるインスリン感受性亢進作用が消失しました(図 3、4)。
- ④ 重度の 2 型糖尿病モデルでの治療有効性：D-アルロースの単回投与は、重度の 2 型糖尿病モデルである *db/db* マウスの高血糖を強力に改善しました(図 1C-D、または、図 5A-B)。この効果は、既存の 2 型糖尿病治療薬である GLP-1 受容体作動薬: Exendin-4 の単回投与による効果と比較して、より優れた治療効果を発揮しました(図 5)。これにより、D-アルロースを起点とした新たな高血糖改善戦略の可能性が示されました。

### 3. 発見の意義と今後の展望

本研究では、食後に分泌される 2 種類のホルモンである GLP-1 とインスリンが協働して神経系に作用し、インスリン感受性を高めることで、インスリン分泌を過度に増やすことなく高血糖を改善する効果と、その作用機序の一端を明らかにしました(概念図)。この発見は、膵臓への負担を抑えた新たな糖尿病の予防・治療戦略につながる可

能性があります。

今後は、この腸-神経-代謝連関に着目した食品機能および治療戦略の開発を通じて、新たなインスリン抵抗性改善を介した2型糖尿病予防・治療に寄与することが期待されます。

#### 4. 論文情報

##### 論文名(英語)

Gut-derived GLP-1 released by rare sugar D-allulose cooperates with insulin to activate left-sided vagal afferents and enhance insulin sensitivity

##### 論文名(日本語)

希少糖 D-アルロースによる腸由来 GLP-1 放出は、インスリンと協働して左側の迷走感覚神経を活性化することで、インスリン感受性を増強する

##### 著者名(日本語)

大林健人、谷田守、安部力、石原寛隆、小見渉、窪田直人、Daniel J Drucker、矢田俊彦、岩崎有作†(†代表著者)

##### 雑誌名

*Diabetes*, 号数とページは後日決定, (2026)

#### 5. 用語説明

##### (1) 希少糖 D-アルロース (Rare sugar D-allulose)

希少糖と呼ばれる自然界に微量に存在する単糖の一種で、果糖(フルクトース)の光学異性体です。砂糖の7割程度の甘さを有しながら、生体内でほとんど代謝されず、カロリーはほぼゼロであることが特徴です。2018年、私たちの研究グループは、希少糖 D-アルロースが腸管からの GLP-1 分泌を促進することを初めて報告しました。これらの報告も含め、今では血糖調節やエネルギー代謝改善に寄与する食品成分として注目されています。

##### (2) グルカゴン様ペプチド-1 (Glucagon-like peptide-1: GLP-1)

食物中の三大栄養素に应答し、腸内分泌細胞から分泌される消化管ホルモン。グルコース誘導性のインスリン分泌を増強する作用(インクレチン作用)がよく知られています。近年では、GLP-1 を鑄型とし、生体内での安定性を高めて開発された GLP-1 受容体作動薬が2型糖尿病や肥満の治療薬としてよく利用されています。

##### (3) インスリン (Insulin)

膵臓のβ細胞で合成・分泌されるホルモンで、生体内で唯一血糖値を低下させる作用を担っています。食事によって血糖値が上昇すると分泌が促進され、筋肉や脂肪組織での糖の取り込みを促進するとともに、肝臓における糖の産生を抑制します。一方で、これらのインスリンの作用(インスリン感受性)が低下した状態は「インスリン抵抗性」と呼ばれ、インスリン分泌不全と並んで、2型糖尿病の主要な病態とされています。

##### (4) 迷走感覚神経 (Vagal sensory nerve)

内臓の情報を脳へと伝える重要な神経経路です。食後に分泌が変動する胃腸膵ホルモンの多くは、消化器系を支配する迷走感覚神経に作用し、この刺激を電気信号に変換して脳へと伝達します。本研究では、腸ホルモンの GLP-1 と膵ホルモンのインスリンが迷走感覚神経を協働的に強く活性化することで、全身のインスリン感受性を高め、血糖値を調節していることを明らかにしました。

##### (5) *db/db* マウス

2型糖尿病の研究に広く用いられるモデルマウスで、重度のインスリン抵抗性に起因する高血糖および高インスリン血症を特徴とします。本研究では、重度の2型糖尿病状態を再現するモデルとして用いました。

6. 図表

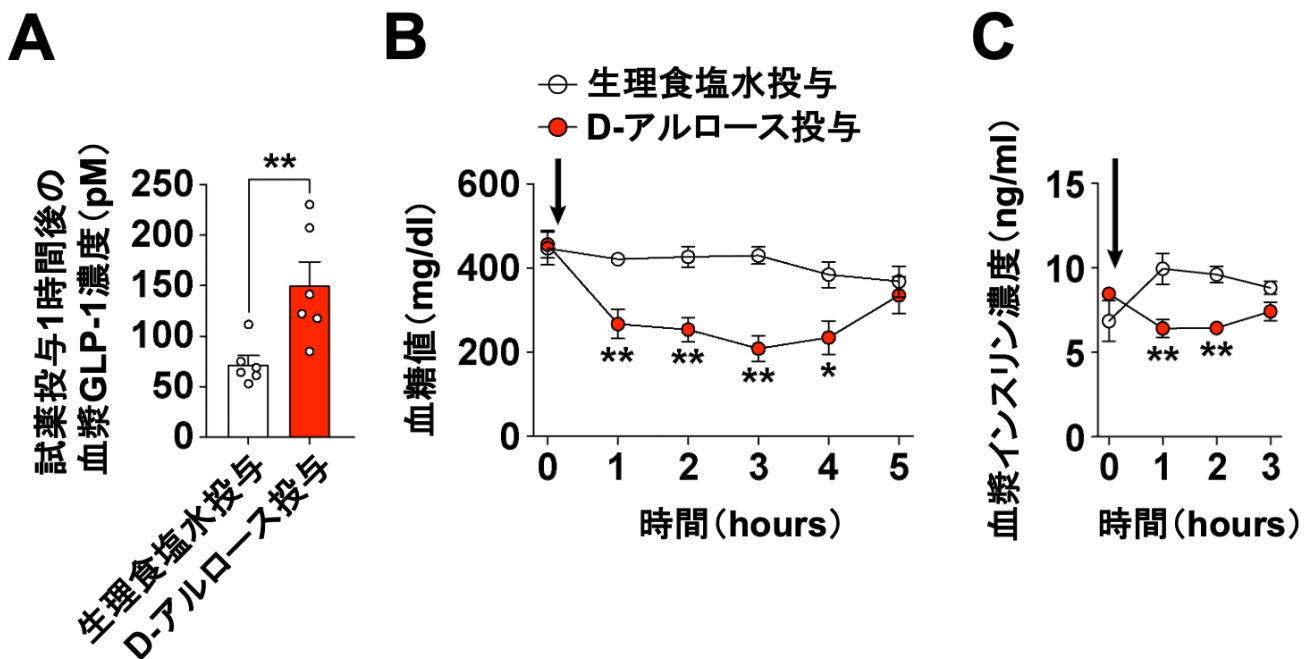


図 1. 2 型糖尿病 *db/db* マウスへの D-アルロース単回胃内投与による血漿(けっしょう)GLP-1 濃度の上昇と高血糖改善効果

2 型糖尿病 *db/db* マウスに対して、D-アルロース (1 g/kg) または生理食塩水を胃内に直接単回投与した後、(A) 1 時間後の血漿 GLP-1 濃度、(B) 投与後 5 時間までの血糖値推移、(C) 投与後 3 時間までの血漿インスリン濃度推移。D-アルロースは GLP-1 分泌を促進させ、インスリン分泌に依存することなく、2 型糖尿病の 400 mg/dl あった高血糖を短時間で 200 mg/dl まで改善させた。\* or \*\*: 統計学的有意差あり ( $P < 0.05$ )。

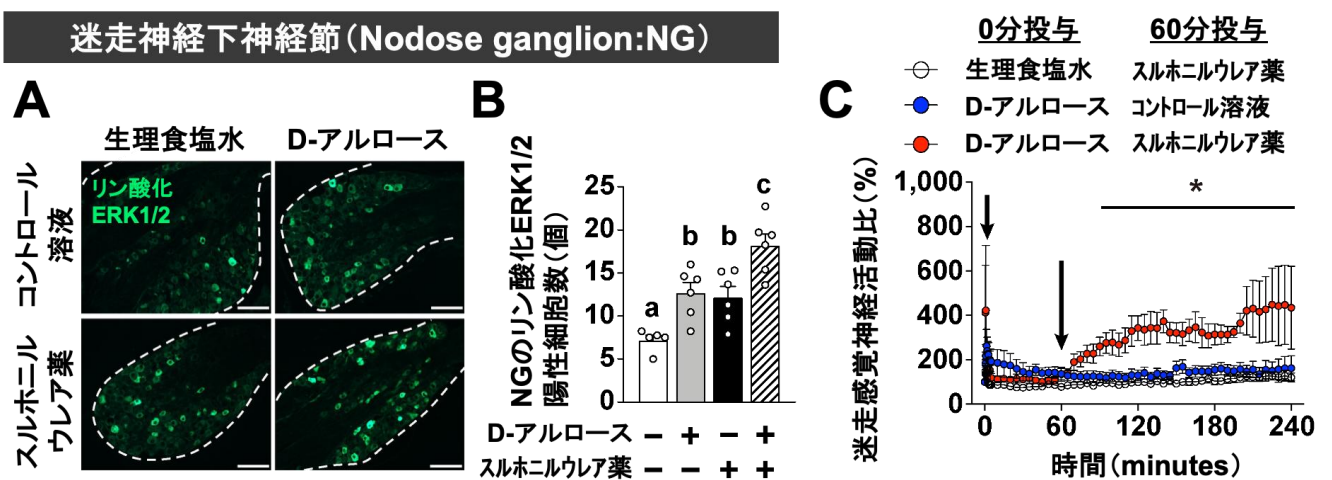
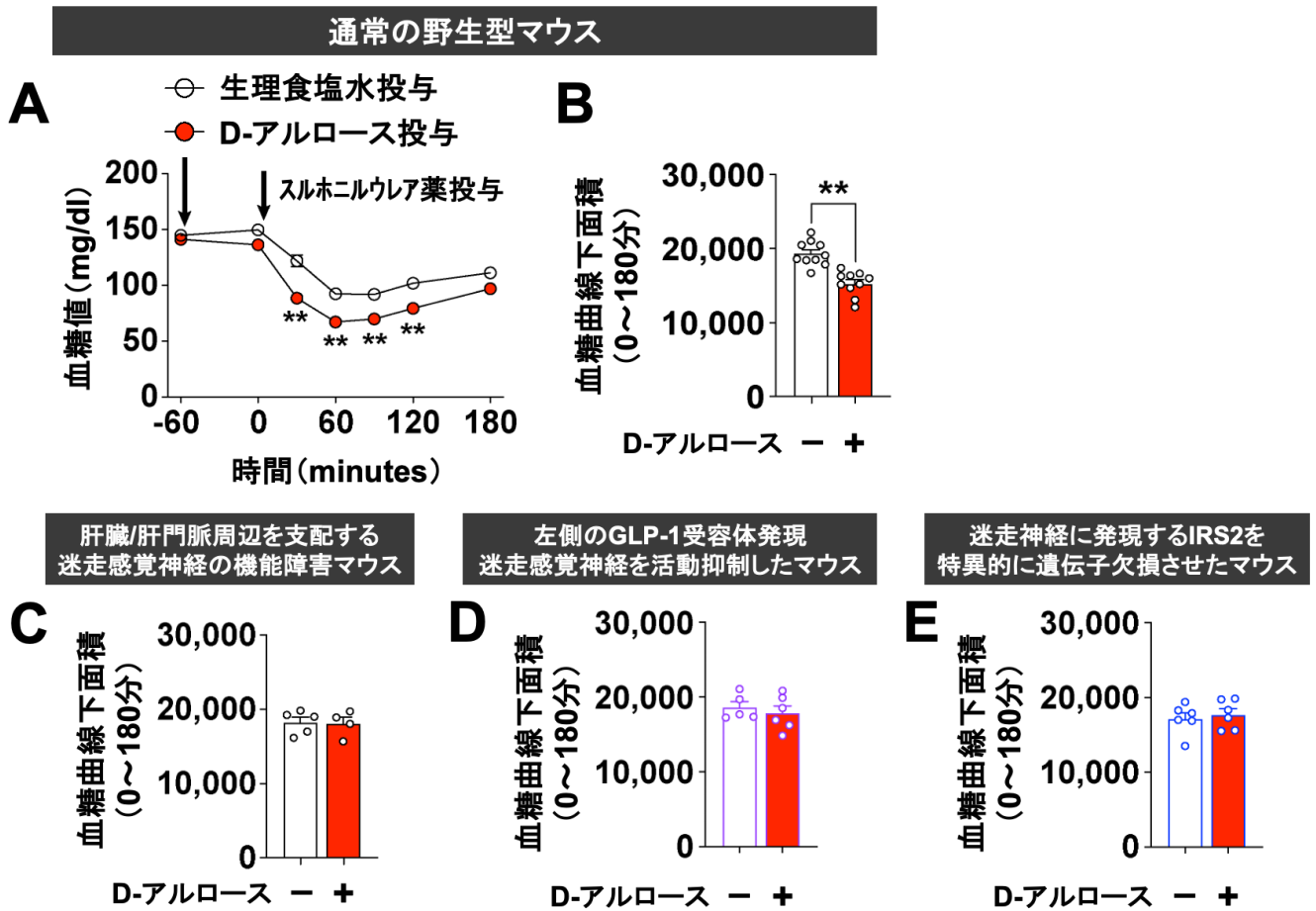


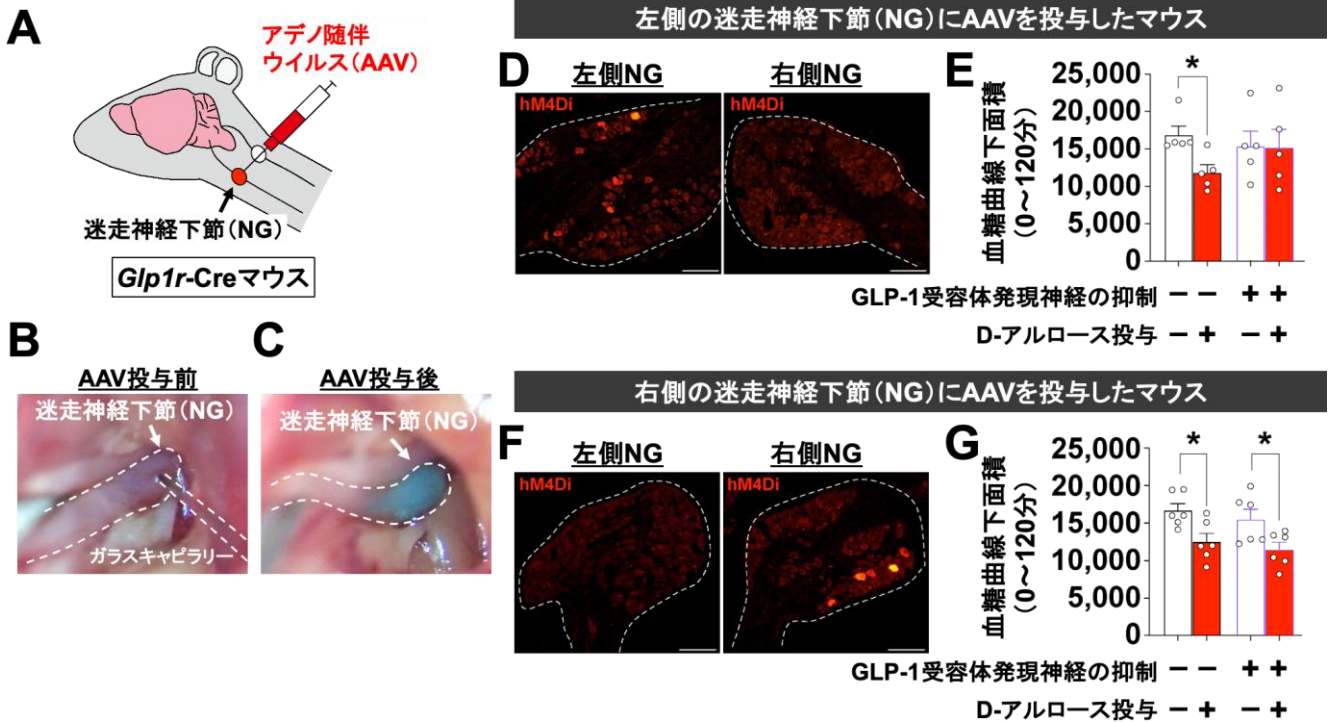
図 2. GLP-1 促進成分: D-アルロースとインスリン分泌促進薬: スルホニルウレア薬の同時投与で、相加相乗的に迷走感覚神経は活性化する

(A, B) D-アルロースとスルホニルウレア薬を同時にマウスに投与すると、迷走神経節に発現する神経活性化マーカーリン酸化 ERK1/2 (緑色) が相加的に増加した。(C) 迷走感覚神経の神経活動を電気生理学的に計測。0 分時点での D-アルロース胃内投与は、迷走感覚神経を一過的に活性化した。その後、60 分時点でスルホニルウレア薬を投与すると、D-アルロースを前投与したときのみ、強く迷走感覚神経が活性化した。これは、GLP-1 とインスリンの相加・相乗作用による作用と示唆された。異なるアルファベット、または、\* : 統計学的有意差あり ( $P < 0.05$ )。



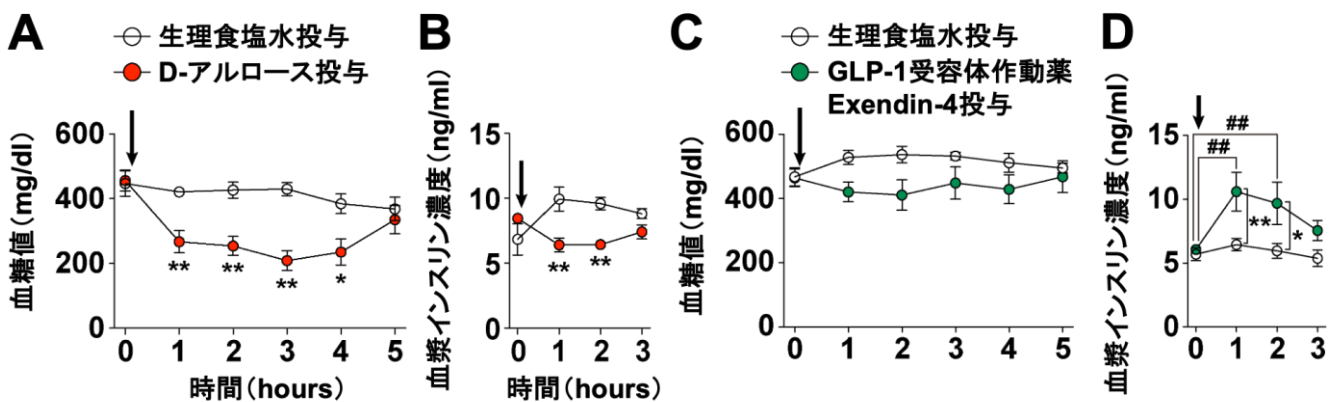
**図 3. D-アルロースによるインスリン感受性亢進作用には、肝臓/肝門脈周辺を支配する左側の GLP-1 受容体/IRS2 発現迷走感覚神経を介した情報伝達が必須である**

(A, B) D-アルロース投与 1 時間後にスルホニルウレア薬をマウスへ投与すると、生理食塩水の前投与群と比較して、スルホニルウレア薬のインスリン分泌促進による血糖降下作用が増強され (A)、血糖曲線下面積も有意に低下した (B)。(C) 外科的に肝臓/肝門脈周辺を支配する迷走感覚神経を機能障害させたマウス、(D) 化学遺伝学法 (DREADD 法) を用いて GLP-1 受容体を発現する左側迷走感覚神経の活動を選択的に抑制したマウス、(E) 遺伝的に迷走感覚神経に発現する IRS2 (インスリン受容体基質 2) を特異的に欠損させたマウスにて、A と同様の実験を実施した。その結果、D-アルロース前投与がスルホニルウレア薬による血糖降下作用を増強する効果 (インスリン感受性亢進効果、血糖曲線下面積を低下させる効果) が、これら迷走感覚神経の機能障害マウスで完全に消失した (C-E)。\* or \*\* : 統計学的有意差あり ( $P < 0.05$ )。



**図 4. 迷走感覚神経特異的な遺伝子導入により、GLP-1 受容体発現神経を人為的に抑制する手法の確立**

(A) GLP-1 受容体発現細胞に Cre 酵素を発現するマウス (*Glp1r-Cre* マウス) の迷走神経下節 (nodose ganglion, NG) にアデノ随伴ウイルス (AAV) を微量投与し、Cre 依存的に変異ムスカリン性アセチルコリン受容体 (hM4Di) を発現させる手法を確立した。(B) AAV 投与直前の迷走神経下節の外観。(C) AAV 投与後、青色に染色され、正確に投与されたことを示す迷走神経下節の外観。(D) *Glp1r-Cre* マウスの左側の迷走神経下節のみに AAV を投与することで、左側の GLP-1 受容体発現神経に特異的に hM4Di (赤色) を発現させた。(E) hM4Di の人工リガンドを事前に投与し、左側の GLP-1 受容体発現迷走感覚神経を抑制すると、D-アルロースによる耐糖能改善作用 (血糖曲線下面積の低下) は完全に消失した。(F、G) 一方、右側の GLP-1 受容体発現迷走感覚神経を抑制した場合には、D-アルロースによる耐糖能改善作用は維持された。\*: 統計学的有意差あり ( $P < 0.05$ )。



**図 5. D-アルロースは GLP-1 受容体作動薬 Exendin-4 よりも強力に重度 2 型糖尿病モデル: *db/db* マウスの高血糖を改善する**

(A、B) 重度のインスリン抵抗性を呈した 2 型糖尿病モデルの *db/db* マウスにおいて、D-アルロース投与は過度なインスリン分泌を伴うことなく、インスリン抵抗性を改善して、高血糖を有意に改善した。このデータは図 1B と

C と同一。(C、D) 一方、同様のマウスにおける GLP-1 受容体作動薬 Exendin-4 の投与は、インスリン分泌を強く誘導したものの、重度のインスリン抵抗性のため高血糖の改善効果は限定的であった。これらの結果は、D-アルロースと GLP-1 受容体作動薬 Exendin-4 が異なる作用機序を有することを反映していると考えられる。すなわち、Exendin-4 は主にインスリン分泌を促進することで血糖を低下させるのに対し、D-アルロースはインスリン感受性を改善することで血糖を低下させるため、重度のインスリン抵抗性を呈する病態においてより顕著な効果を示した可能性がある(概念図を参照)。\*, \*\*, ## : 統計学的有意差あり(P < 0.05)。