〈特集:特別講演 (第29回年次学術集会より)〉

## 希少糖の健康機能について ~希少糖研究最前線~

徳田 雅明

# The forefront of rare sugar research: health function of rare sugars

Masaaki Tokuda

Summary Rare sugars are defined by the International Society of Rare Sugars as "monosaccharides and their derivatives which are rare in nature". To date more than 50 kinds of rare sugars have been identified and production methods of many rare sugars have been established. Research is ongoing in various fields such as food, health, and agriculture. For example, D-allulose (also called D-psicose) has been found to attenuate postprandial blood glucose levels through the inhibition of digestive enzymes and stimulation of glucagon like peptide 1 (GLP-1) secretion. D-allose is reported to have inhibitory activity on cancer cell proliferation and also has anti-oxidative activity. These functions of D-allose may be applicable to medicines. D-allulose was commercialized and marketed as a rare sugar-containing syrup in 2013. International collaboration in rare sugar research is ongoing to reduce the number of patients with life-style related diseases in the world.

Key words: Rare sugars, D-psicose, D-allulose, D-allose, Life-style related diseases

#### I. 希少糖とは

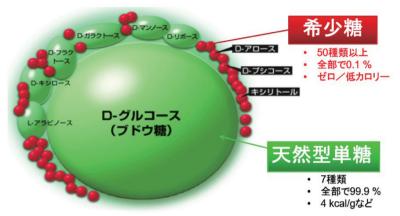
希少糖とプシコースのふたつの言葉が、2018年に改訂された広辞苑第七班に収載された。これは、希少糖が普及し一定の市民権を得たことを表していると言っても良い。香川大学で希少糖研究が始まったのはすでに40年も前になる。

ブドウ糖をはじめとする単糖 (糖の機能的最小単位) は、自然界においてデンプンやセルロースまた砂糖などの糖質として、あるいはまた

核酸の構成糖などの状態で広く存在しており、 生命活動には欠かせないものである。これに対 し「希少糖」は、自然界に存在量が少ない単糖 とその誘導体を総称するものである。香川大学 に本部を置く国際希少糖学会によって命名・定 義された。希少糖はその種類が50種類以上(そ のうち六炭糖は約30種類)と非常に多いが、こ れら全てを合わせても、地球上での存在量は 0.1%に満たないと考えられている(Fig. 1)。

香川大学 副学長 香川大学国際希少糖研究教育機構教授 〒760-8521 香川県高松市幸町1番1号 International Institute of Rare Sugar Research and Education, Kagawa University

Saiwaicho 1-1, Takamatsu City, Kagawa Prefecture 760-8521, Japan



	希少糖(50種類以上)	天然型単糖(数種類)
糖の例	六炭糖:D-プシコース、D-アロース、D-タガトースなど30種類 五炭糖:L-キシロース、キシリトール、D-アラビノースなど14種類 回炭糖:D-エリトロース、D-トレオースなど0種類 その他これらの誘導体も含む	<u>六炭糖</u> :D-グルコース、D-フラクトース、 D-マンノース、D-ガラクトース <u>五炭糖</u> :D-キシロース、L-アラビノース、 D-リポース
自然界の存在量	ごく微量(全部を合わせても0.1 %)	大量(99.9%)

Fig. 1 希少糖と天然型単糖との比較

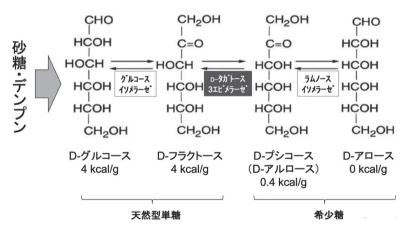


Fig. 2 天然型単糖から酵素を用いて希少糖を作る

希少糖も天然型単糖もその起源は生命が地球上に誕生した40億年に遡ると考えられる。その頃は全ての糖がほぼ同程度存在していたが、その後の生物進化によりエネルギー源として利用できる7種類の天然型単糖が地球上に増えて行き、エネルギー源としてはほとんど役立たない希少糖は生物進化から取り残されたと考えられる。

香川大学では、微生物の持つ酵素を利用して、 自然界に多量に存在する糖から希少糖を作ると いう挑戦を長年続けた。デンプンや砂糖から D-グルコースやD-フラクトースを得ることができる。そして、1991年に発見したD-タガトース3-エピメラーゼ (DTE) を用いることで、D-フラクトースからD-プシコース (D-アルロースとも呼ばれる)を作ることができる<sup>1)</sup>。自然界に多量に存在するD-フラクトースから希少糖D-プシコースを大量に生産することができる道を開いた (Fig. 2)。またD-プシコースはラムノースイソメラーゼによりD-アロースに

変換されることを発見した。このようにして酵素反応を主要な経路にした全六炭糖の生産工程が完成した。

### II. D-プシコース (D-アルロース) の健康機能

50種類以上もある希少糖の生産が次々と可能 になり、それを用いた機能解析研究が進んでき た。我々は既にいくつかの希少糖の持つ健康機 能を明らかにしてきた (Fig. 3)。D-プシコース (D-アルロースとも言う) は糖尿病や肥満の予 防や改善に役立つ働きがあり、今実用化が一番 進んでいる希少糖である。特定保健用食品や機 能性表示食品としての応用が期待できる。D-タガトースは虫歯や歯周病に対して有効である 可能性を示した。D-アロースには、活性酸素 の産生を抑制することで抗酸化作用がある。ま た、癌細胞の増殖を抑制する働きがあり論文化 している。D-アロースはさまざまな疾患に対 する治療に用いる医薬品・医薬部外品・医療用 食品などの可能性がある。これらの疾患の多く は生活習慣病として位置付けられるものであ り、希少糖により予防や改善ができる可能性を 追い求めている(Fig. 3)。

D-プシコースはD-フラクトースの3位の異性体であり、D-フラクトースと同様の物性を示し、砂糖の7割程度の切れの良い甘さを持っている。自然界では食用植物ズイナの葉にのみ

 $3 \sim 5$  %程度含まれる糖である。D-プシコースのエネルギー値はほぼゼロカロリー (0.4 kcal/g)である。体内に摂取されたD-プシコースは、 $7 \sim 8$ 割が小腸で吸収されて、循環血中に現れ、24時間以内に99 %以上が尿中に排泄されるため蓄積性はない $^2$ 。

我々の研究から、野菜や果物に含まれるD-グルコースやD-フラクトースを加熱することにより、微量ではあるがD-プシコースに変化することが明らかになった。それにより我々はD-プシコースを1日に約 $0.1\sim0.2$  g程度食していることも判った。

安全性についても、慎重に検討が進んできた。
①最大無作用量は、0.55 g/kg体重(男性 0.5 g 女性 0.6 g)である。②食後の血糖値の上昇を抑えるが、低血糖は起こさない。③発育障害を起こさない(動物実験)。④ブドウ糖以外の栄養素の吸収を抑えない。⑤神経系には直接の影響を与えない(眠気、けいれんなど)。⑥D-プシコースの依存性がない(動物実験)。⑦グリケーション(糖化)を起こさない。などを明らかにしてきた。

D-プシコースは血糖上昇を抑え、耐糖能異常を改善する。耐糖能異常(Impaired Glucose Tolerance)とは、糖尿病と診断されるほどの高血糖ではないものの、血糖値が正常より高い状態にある状態であり、75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)において、正常型と糖尿病型

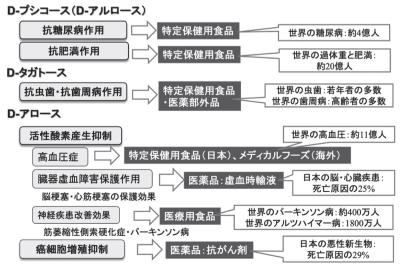


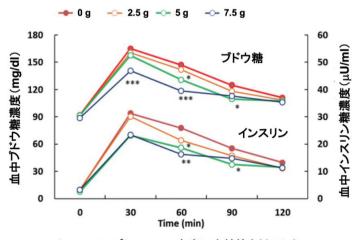
Fig. 3 希少糖の健康機能と応用可能性

のいずれにも含まれない「糖尿病予備群」とも 言える病態である。インスリンの不足とインス リン抵抗性が大きな原因であり、その原因の多 くが生活習慣にあることが指摘されている。例 えばそのひとつが砂糖などの甘味糖質の摂り過 ぎである。2014年3月に世界保健機関(WHO) が新指針を出した。それによると「1日の摂取 カロリーに砂糖などの甘味糖質が占める割合を 5%未満に抑えることが望ましい」としている。 つまり砂糖を1日25g以内に抑えるということ である。日本人の砂糖の1日当たりの平均摂取 量は約50g程度であるから、約半分にカットす ることが必要になるが、簡単なことではない。 カロリーがゼロな上に機能性を持つ希少糖を活 用することにより、食生活・食習慣を大きく変 えずともこの目標を達成することができると提 案している。

D-プシコースの食後血糖上昇抑制作用は、ヒトにおける75 gOGTTにおいて確認されている $^3$ )。30分おきに2時間まで測定した血糖曲線は、D-プシコースの量を0 g、2.5 g、5 g、7.5 gと増すにつれて低くなった。それに呼応するように血中インスリン濃度もD-プシコースが増えると低値を示した。この効果はD-プシコース5 gで有意差を持って認められた。我々は、D-プシコースの5 g入りスティックシュガーを、特定保健用食品として消費者庁に申請している (Fig. 4)。

その機序については、複数発見している4) (Fig. 5)。まず、作用点1として、 $\alpha$ -グルコシ ダーゼやグルコアミラーゼ、スクラーゼなどの 糖質分解酵素(消化酵素)の阻害作用がある。 これにより食後腸において産生されるD-グル コースの量が減るため体内に取り込まれる量も 減る。次に作用点2として、D-グルコースやD-フラクトースの小腸からの吸収を減らす。これ は、D-プシコースが小腸粘膜に存在するグル コーストランスポーターを介する輸送を抑制す るために起こる。作用点3として、腸から吸収 されたD-プシコースが肝臓に到達し、肝細胞 でグルコキナーゼを活性化しグリコーゲンが合 成されることで血糖値が下がる。作用点4とし て、D-プシコースは膵臓においてはインスリ ン産生細胞 (β細胞) の保護を行う。この作用 は特に糖尿病病態で顕著である。

これに加えて最近、新たな作用点5が判明した。これは、D-プシコースが小腸のL細胞からGLP-1 (グルカゴン様ペプチド-1) の分泌のみを特異的に促進することで、血糖値を下げ、インスリン抵抗性を改善するとともに、食欲抑制にもつながる発見として注目されている。細胞から分泌されたGLP-1は小腸に分布している迷走神経末端に分布するGLP-1受容体を刺激し、その刺激が延髄孤束核を介して視床下部に伝搬されることを示した。食欲の抑制はこの結果起こると考えているが、今後更なる解析が必



- ◆ 5 gのD-プシコースで有意に血糖値を低下した
- ◆ インスリン濃度も低下(節約効果)した

Fig. 4 75g経口ブドウ糖負荷試験(健常人)

#### 作用点1 糖質分解 作用占1 抑制 唾液や膵液中のαアミラーゼや 唾液αアミラーゼ αグルコシダーゼ、スクラーゼなど の酵素を抑制する。 膵液αアミラーゼ 小腸 そして小腸の粘膜での単糖の グルコアミラーゼ 吸収を抑制する。 マルターゼ スクラーゼなど 作用点4 膵臓のインスリン分泌機能を改 グリコーゲン 善・保護する 合成促進 肝臓 肝臓におけるグルコキナーゼの 作用点3 活性化(核→細胞質への移行)に 膵臓機能の よりグリコーゲンを合成する。 保護•改善 作用点2 作用点5 GLP-1の分泌を促進し、インスリ 糖質吸収 ン分泌を増やす。 抑制 GLP-1 分泌促進

Fig. 5 D-プシコースが血糖の上昇を抑える機序

要である。GLP-1は、上記以外にも、心臓保護作用や肝臓における糖新生の抑制やインスリン感受性の改善作用などがあり、現在大変注目されている腸管ホルモンである。単純な糖であるD-プシコースがこのような作用を示すことは驚きである。

D-プシコースの抗肥満作用の機序は、ラットやマウスなどにより検討された。D-プシコースは、余分に吸収された糖が脂肪に変換される量を減らし、内臓や筋肉への脂肪の蓄積を抑える。肝臓において脂肪酸合成酵素の発現を抑制すること、コレステロール低下機構の促進(HDL受容体の活性化)、脂肪細胞において脂肪の燃焼を促進すること、脂肪細胞における炎症反応の抑制(MCP-1、TNFα)なども示している。

このように、D-プシコースは自然界に存在する単糖であり、単にノンカロリー甘味料であるだけでなく、糖代謝・脂質代謝に対して抑制的な作用を持ち、過食に偏りがちな現代人を生活習慣病から守ってくれる新素材と言える。またその安全性もヒト試験で確認されており、アメリカFDA(食品医薬品局)からもGRAS(Generally Recognized As Safe)の合格証(GRAS Notice No. GRN 000498)を獲得した。また2019年4月にFDAは低カロリーのD-プシコースを糖類の分類から除外する指針を出した。今後、糖尿病(インスリン抵抗性)や肥満などメタボリ

ックシンドロームの予防・改善が期待される食 品素材や甘味料としての応用が考えられる。

#### Ⅲ. D-アロースの健康機能

D-プシコースに次いで研究が進んでいる希 少糖として、D-グルコースのC-3 位エピマーの D-アロースがある。これまで天然に存在する D-アロースの報告はほとんど無かったが、最 近になってインドの海藻や胎児の臍帯血に含まれていることが報告され、D-アロースの自然 界での役割について新たな発見に繋がる可能性 も広がってきた。

D-アロースはD-プシコースを原料としてラムノースイソメラーゼにより生産できる(図2)。D-グルコースと同じアルドへキソース(アルデヒド基を持つ六炭糖)であるD-アロースは、甘味度は砂糖の8割程度で、砂糖に近い自然な味質を持つ。代謝に関しては、9割以上が尿中に排泄されるため、摂取されたD-アロースの大部分がエネルギーとして利用されない。D-アロースが有する主な生理効果は抗酸化作用と癌細胞増殖抑制作用である。

D-アロースの抗酸化作用は、ビタミンCやポリフェノールなど還元力を機序とする抗酸化剤とは異なり、種々のストレス時に細胞から発生する活性酸素を抑制することが特徴である<sup>6</sup>。血管内皮などの細胞から発生する活性酸素が血

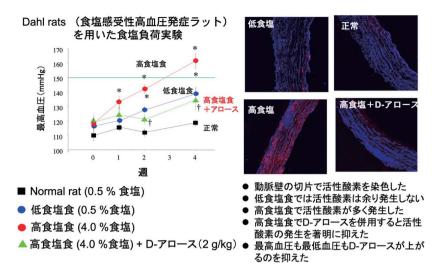


Fig. 6 D-アロースによる抗酸化作用と血圧上昇抑制効果

圧上昇を誘発する一因ともいわれているが、D-アロースはその活性酸素産生酵素の発生を抑え、血圧上昇を抑制することが報告されているが (Fig. 6)。D-アロースは活性酸素の産生に関与する酵素であるNADPH oxidaseの発現を抑制していた。また血管内に発生した活性酸素の量(図ではピンクのドットで示されている)は明らかにD-アロース投与により減少していた。生活習慣病の重要な危険因子と指摘される高血圧症に対して機能性を持つことは、特定保健用食品の関与成分としても有望な素材であると考えられる。

活性酸素は多くの神経変性疾患に対しての病因となっている。活性酸素の大量発生が原因とされる脳梗塞においてD-アロースが改善効果を示すことを報告した®。マウスにおいて中大脳動脈閉塞脳梗塞モデルを用いて評価した。D-アロースを400 mg/kg投与することにより、脳梗塞巣の大きさが顕著に縮小し改善した。酸化ストレス傷害のDNAレベルでの指標であるAP-sitesおよび8-OHdGを脳組織で評価したところ、両マーカーともD-アロース投与で減少が認められた。D-アロースを投与することで症状の劇的な軽減を図る治療が可能かもしれない。

D-アロースには癌細胞増殖抑制作用も報告されている<sup>9</sup>。我々の研究で、D-アロースが癌細胞に作用して癌抑制遺伝子産物であるTXNIP (Thioredoxin interacting protein) の発現を促進

することを明らかにした100。この分子は正常細 胞では、一定量存在しているが、多くの癌細胞 では著しくダウンレギュレートされており、ほ とんど存在していない。TXNIPが存在していな い癌細胞では、細胞周期のG1/S変換期を正に 制御しているCDK2/サイクリンEを抑える抑制 因子のp27kip1がプロテアソームで分解を受け る。その結果核内のp27kip1が減少し細胞周期 にブレーキを掛けられない。ここにD-アロー スが作用しTXNIPの発現を誘導すると、 p27kip1が核外に運ばれず安定化され、CDK2/ サイクリンEを抑えるため細胞周期の回転を抑 え、その結果細胞増殖を抑制すると考えている (Fig. 7)。また、TXNIPは癌細胞で過剰発現す るグルコーストランスポーター1(GLUT1)の 発現を抑え、グルコースの癌細胞への取り込み を抑えることも明らかにしたい。癌細胞を殺さ なくても、癌細胞の増殖を抑えることができ、 浸潤や転移を抑えることができるなら、D-ア ロースの有効価値はある。副作用のないD-ア ロースを、前癌状態の患者や今後発癌の可能性 の高い病態の方に「予防的に用いる」というよ うな用法が可能であるかもしれない。さらに D-アロースの活性を高めるには、D-アロース を出発材料としてさまざまな誘導体の合成の試 みも必要かもしれない。

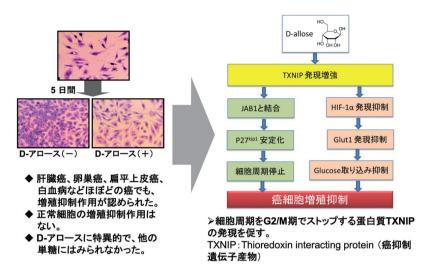


Fig. 7 D-アロースは癌細胞の増殖を抑制する

#### Ⅳ. 希少糖イノベーション

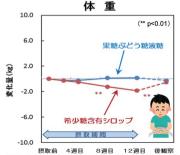
D-プシコースの純品は現在特定保健用食品 として申請中であるが、それに先んじて、我々 は理想バランス甘味料として「希少糖含有シロ ップ」を開発した。通常のシロップ(異性化糖) をアルカリ性下で加熱することにより、シロッ プ中のD-グルコースやD-フラクトースが希少 糖にアルカリ異性化を起こすことを活用して製 造する方法であり、酵素を用いる方法とは異な

る。このシロップは、通常のシロップに比べて 15%カロリーオフであるほかに、砂糖と同様の 甘さを有している。すでに600社以上が使用し、 2800を越える商品に利用されている。

さらに、この希少糖含有シロップにも機能性 があることが判明した。軽度肥満を含む成人男 女34名(平均体脂肪率28.2)を2グループに分け、 希少糖含有シロップ40g入りゼリー飲料と、異 性化糖入りのゼリー飲料を1日1回朝食前に12调 間連続して飲用させたところ、希少糖含有シロ

#### 肥満を抑える効果

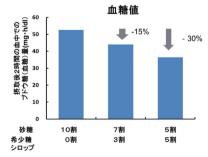
- ◆ 軽度肥満を含む成人男女34名(平均体脂肪 率28.2%)
- □ 試験食:希少糖含有シロップ 40 g入りゼリー 飲料
- □ 対照食: 異性化糖40 g入りゼリー飲料 1日1回 朝食前に1本を12週間連続して飲用



体重が 1.8 kg、BMIが 0.7 kg/m<sup>2</sup>、体脂肪率が 1.7% 減少した

#### 血糖値の情報を抑える効果

- ◆ 甘味度を一致させた200 mlの溶液(75 g砂糖摂取 群、砂糖+希少糖含有シロップ摂取群)を空腹時に 摂取させた。
- 摂取後120分までの血糖値を測定し、曲線下面積 (area under curve: AUC)を算出した。



希少糖含有シロップは、砂糖を置き換えて摂 取すると血糖値の上昇を抑制した

Fig. 8 希少糖含有シロップの機能性

ップ入りのゼリー飲料を飲用した群では、使用前に比べて、体重が1.8 kg、BMIが 0.7 kg/m²、体脂肪率が1.7 %減少した (Fig. 8左) <sup>12</sup>。

また砂糖を希少糖含有シロップと置き換える 実験を行い、75 gOGTT試験により摂取後2時間 の血糖値の変動を観察したところ、砂糖のみを 飲用した場合に比べて、砂糖の3割と5割を希少 糖含有シロップに置き換えた場合は、血糖値の 上昇がそれぞれ約15 %、約30 %抑制された (Fig. 8右)。同じ程度の甘味を摂りながら、血糖値の 上昇は抑えられる "低Glycemic Index (GI)"の 甘味料であることが示された<sup>[3]</sup>。実際に別の研究で、希少糖含有シロップのGIは49であることが判明した。これは砂糖(ショ糖)の64より 更に低く、低GI食品としての基準の55よりも6 ポイント低い。香川では希少糖含有シロップを、 県下の小中学校に無償配布し、給食に調味料や デザートへの応用を試みている。

2019年8月には、希少糖含有シロップが希少糖含有シロップ由来の希少糖を含むため、砂糖よりも摂取後の血糖上昇が緩やかな低GI甘味料として、機能性表示食品の届出が受理された。希少糖を使用した商品としては、初めての機能性表示食品である。

#### Ⅴ. 希少糖で世界の人々の健康増進に貢献する

希少糖プロジェクトは、これまで香川県、香

川大学を中心とした産学官連携事業として研究が進められてきた。多種類の希少糖の生産と大量生産系の確立、D-プシコースやD-アロースなどの希少糖の機能の解明、希少糖含有シロップなどの事業化、地域の食品企業や小中学校などとの協働事業などを展開してきた<sup>14</sup>。

現在、香川大学では、国際希少糖研究教育機構を設立して、学内の研究者の総力を挙げて希 少糖研究に取り組んでいる。また学外の研究機 関や企業との共同研究や共同事業を積極的に展 開している。

その中で、国際的な連携について少し触れる。 希少糖は日本人に対してのみならず、世界中の 全ての人にとって役立つ甘味素材である。我々 は、香川大学の海外協定校である、チェンマイ 大学(タイ国)やブルネイ・ダルサラーム大学 (ブルネイ国)、そしてアメリカでの展開を図る ためにフロリダ大学(アメリカ)との共同研究 を行って来た。それらの国においては、75g OGTTの替わりに、50gの砂糖を用いた50g経 口砂糖負荷試験(50 gOSTT)を行った。砂糖 による血糖値上昇に対して、D-プシコースが 効果を持つことをよりダイレクトに示すためで ある。その結果、これらの全ての国のヒト試験 において、50gの砂糖に対して5g~10gのD-プシコースは血糖の急峻な上昇(特に30分値) を抑制し、インスリンの血中濃度を下げること が判った。これらの試験により、D-プシコー



Fig. 9 希少糖で世界の人々の健康増進に貢献する

スは世界の人々に対しても有効であることが示された。

40億年の生命進化では落ちこぼれた50種類以上の「希少糖」の持つ力(機能)を発掘して、現代社会の生活習慣病を解決する取り組みを展開している。今後も、希少糖の発する言葉に、謙虚に耳を貸す作業が必要である。希少糖を用いて、1日の糖類の摂取量を減らすとともに、希少糖の持つ機能を上手く活用し、世界から生活習慣病を減らす取り組みを展開していく(Fig. 9)。

#### 文献

- Izumori K: Izumoring: a strategy for bioproduction of all hexoses. J Biotechnol, 124: 717-722, 2006.
- 2) Tsukamoto I, Hossain A, Yamaguchi F, Hirata Y, Dong Y, Kamitori K, Sui L, Nonaka M, Ueno M, Nishimoto K, Suda H, Morimoto K, Shimonishi T, Saito M, Song T, Konishi R, Tokuda M: Intestinal absorption, organ distribution, and urinary excretion of the rare sugar D-psicose. Drug Des Devel Ther, 8: 1955-1964, 2014.
- 3) Hayashi N, Iida T, Yamada T, Okuma K, Takehara I, Yamamoto T, Yamada K, Tokuda M: 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. Biosci Biotechnol Biochem, 74: 510-519, 2010.
- 4) Hossain A, Yamaguchi F, Matsuo T, Tsukamoto I, Toyoda Y, Ogawa M, Nagata Y, Tokuda M: Rare sugar D-allulose: Potential role and therapeutic monitoring in maintaining obesity and type 2 diabetes mellitus. Pharmacol Ther, 155: 49-59, 2015.
- 5) Iwasaki Y, Sendo M, Dezaki K, Hira T, Sato T, Nakata M, Goswami C, Aoki R, Arai T, Kumari P, Hayakawa M, Masuda C, Okada T, Hara H, Drucker DJ, Yamada Y, Tokuda M, Yada T: GLP-1 release and vagal afferent activation mediate the beneficial metabolic and chronotherapeutic effects of D-allulose. Nat Commun, 9: 113, 2018.
- 6) Murata A, Sekiya K, Watanabe Y, Yamaguchi F,

- Hatano N, Izumori K, Tokuda M: A novel inhibitory effect of D-allose on production of reactive oxygen species from neutrophils. J Biosci Bioeng, 96: 89-91, 2003.
- Kimura S, Zhang GX, Nishiyama A, Nagai Y, Nakagawa T, Miyanaka H, Fujisawa Y, Miyatake A, Nagai T, Tokuda M, Abe Y: D-allose, an all-cis aldohexose, suppresses development of salt-induced hypertension in Dahl rats. J Hypertens, 23: 1887-1894, 2005.
- Liu Y, Nakamura T, Toyoshima T, Shinomiya A, Tamiya T, Tokuda M, Keep RF, Itano T: The effects of D-allose on transient ischemic neuronal death and analysis of its mechanism. Brain Res Bull, 109: 127-131, 2014.
- Sui L, Dong Y, Watanabe Y, Yamaguchi F, Hatano N, Tsukamoto I, Izumori K, Tokuda M: The inhibitory effect and possible mechanisms of D-allose on cancer cell proliferation. Int J Oncol, 27: 907-912, 2005.
- 10) Yamaguchi F, Takata M, Kamitori K, Nonaka M, Dong Y, Sui L, Tokuda M: Rare sugar D-allose induces specific up-regulation of TXNIP and subsequent G1 cell cycle arrest in hepatocellular carcinoma cells by stabilization of p27kip1. Int J Oncol, 32: 377-385, 2008.
- 11) Noguchi C, Kamitori K, Hossain A, Hoshikawa H, Katagi A, Dong Y, Sui L, Tokuda M, Yamaguchi F: D-Allose Inhibits Cancer Cell Growth by Reducing GLUT1 Expression. Tohoku J Exp Med, 238: 131-141, 2016.
- 12) Hayashi N, Yamada T, Takamine S, Iida T, Okuma K, Tokuda M: Weight reducing effect and safety evaluation of rare sugar syrup by a randomized double-blind, parallel-group study in human. J Functional Foods, 11: 152-159, 2014.
- 13) 山田貴子、新谷知也、飯田哲郎、岸本由香、大隈一裕: 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. 日本栄養・食糧学会誌. 70: 271-278, 2017.
- 14) 松崎隆司著:香川発 希少糖の奇跡 太りにく い「夢の甘味料」,日経BP,東京(2015)