

グリスリンのインスリン抵抗性改善作用と PCOS への効果

Anzai & Associates 安西 英雄

はじめに

マイタケ (*Grifola frondosa*) は北半球の温帯以北に自生するヒダナシタケ目 (Aphyllophorales) サルノコシカケ科 (Polyporaceae) のキノコである。その薬効としては多糖類による免疫賦活作用が良く知られているが、実はマイタケには血糖降下作用、血清脂質降下作用、血圧降下作用、体重抑制作用など多彩な作用がある¹⁻⁸⁾。本稿ではマイタケの抽出成分グリスリンがそれらの作用を有することを示し、作用機序に基づいて婦人科疾患PCOSへの臨床応用が見出されるまでを概説する。

1. メタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームとは、腹部肥満に加えて高脂血症、高血圧、高血糖の3因子のうち2つ以上が一個人に重複して存在している生活習慣病である。1つ1つの症状は軽度であっても、それらが重複すると心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患による死のリスクが飛躍的に高まるため、深刻な疾患である⁹⁾。

遺伝、食生活の乱れ、運動の不足などにより、腹部に内臓脂肪が蓄積し、体細胞がインスリンに対して抵抗性になる。この両者は悪循環を形成し、事態をますます悪化させる。これが体重増加、高血圧、高血糖、高脂血症などを招き、これらはまた内臓脂肪の蓄積とインスリン抵抗性の悪化を促進するという悪循環をもたらす。その結果動脈硬化症がますます進み、心筋梗塞や脳梗塞へとつながってゆくと考えられている¹⁰⁾。

2. マイタケの血糖降下成分

そこで着目されたのがマイタケである。マイタケの有する血糖降下作用、血清脂質降下作用、血圧降下作用、体重抑制作用は、ちょうどメタボリックシンドロームの諸症状に対応しており、理想的な対応素材になる可能性がある。

河岸と庄らはマイタケ子実体を熱水抽出し、更に分画精製を行い、分子量約2万のグリコプロテインを得て、これをグリスリンと名づけた¹¹⁾。そしてプルスらは先天性の2型糖尿病肥満モデルラットであるZFR (Zucker Fatty Rat) を用いてグリスリンの作用を検討した^{12,13)}。

まず8週齢の若年ZFRについて検討した。この時期のZFRはインスリン抵抗性を獲得し、それによる生理的な変調が現れてくるが、血圧上昇はその最初の兆候とされている。ZFRを2群に分け、グリスリン群にはグリスリン15 mg/kg 体重/日を、対照群には同容量の蒸留水を5週間投与し、収縮期血圧 (SBP)、血糖、血清脂質などを測定した。グリスリン群は対照群に比較し、収縮期血圧の上昇が抑制され (次ページ図1)、血糖、総コレステロール、中性脂肪は低値を示した (次ページ表1)。体重急増中の15週齢ZFRにグリスリン24 mg/kg 体重/日を3週間投与した場合も同様の結果が再現された。

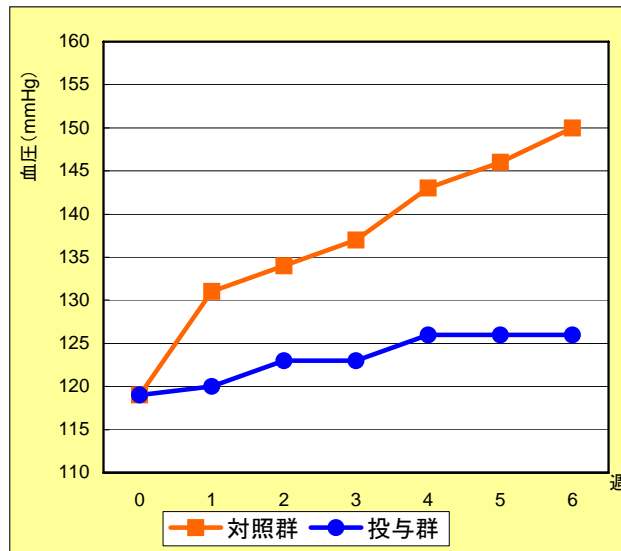


図1 若年 ZFR の血圧に対する作用

表1 ZFR の血糖と血清脂質に対する作用

	血糖 (mg/dl)	総コレステロール (mg/dl)	中性脂肪 (mg/dl)
対照群	159±6.5	133±12.9	576±89
投与群	140±4.8*	128±7.8	453±93

投与 5 週目の測定値 *p<0.05 (vs.対照群)

次に 70 週齢を越えた高齢 ZFR に対する作用を検討した。この時期の ZFR は糖尿病の末期に相当し、インスリンに対する抵抗性が著しく亢進するため糖分の代謝効率が極度に低下し、体脂肪をエネルギー源として消費するため体重は顕著に減少する。グリズリン 24 mg/kg 体重/日を 6 週間投与したところ、グリズリン群では血糖値が有意に低値を示し、血圧の上昇が抑制され、体重の減少が緩和された(図 2)。

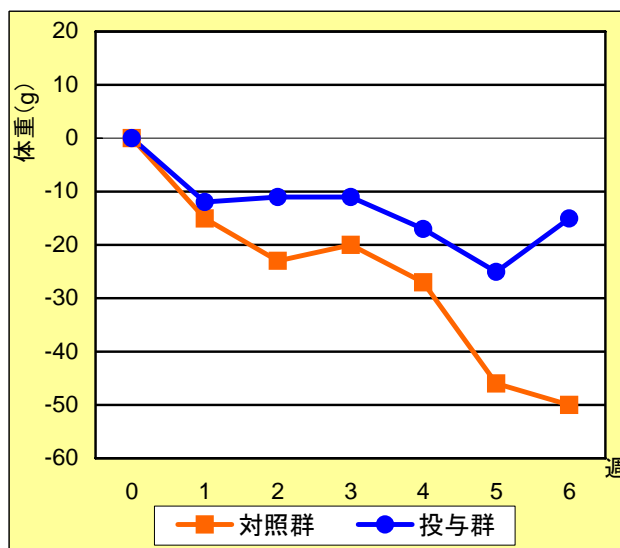


図2 高齢 ZFR の体重に対する作用

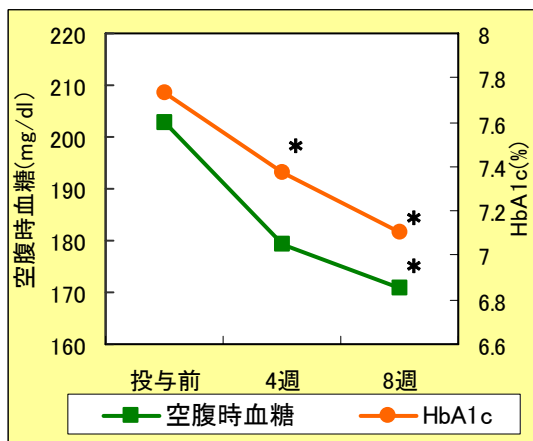
これらの基礎研究から、グリズリンが 2 型糖尿病や肥満、それに伴う高血圧などに効果があり、しかもインスリン抵抗性を改善する可能性が示唆された。

3. グリスリンの2型糖尿病への作用

2型糖尿病と診断され、抗糖尿病薬による通院治療を受けているが、血糖値のコントロールが十分でない患者（空腹時血糖値 $\geq 110\text{mg/dl}$ ）を対象とし、次のような予備的な臨床試験が行われた。試験にはグリスリン錠（1粒中にグリスリン18%含有のマイタケ抽出エキス100mgと、マイタケ粉末250mgを含む）を用いた。

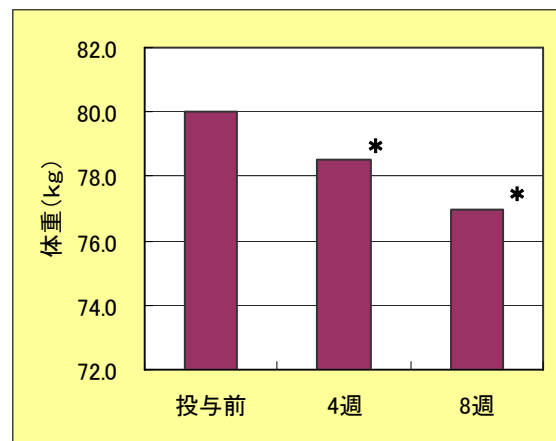
同意の得られた19例の患者に、服用中の抗糖尿病薬に加えてグリスリン錠9粒/日を8週以上継続して併用してもらい、体重、血圧、空腹時血糖、グリコヘモグロビン（HbA1c）、インスリン、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、中性脂肪の変化を観察した。

その結果、8週目には空腹時血糖、HbA1c、体重、LDL-コレステロールは有意に低下した（ $p < 0.05$ ）。インスリン、総コレステロールは低下傾向を示し、HDL-コレステロールは上昇傾向を示した（図3-5）¹⁴⁾。



* $P < 0.05$ (vs. 投与前)

図3 空腹時血糖とHbA1cへの作用



* $P < 0.05$ (vs. 投与前)

図4 体重への作用

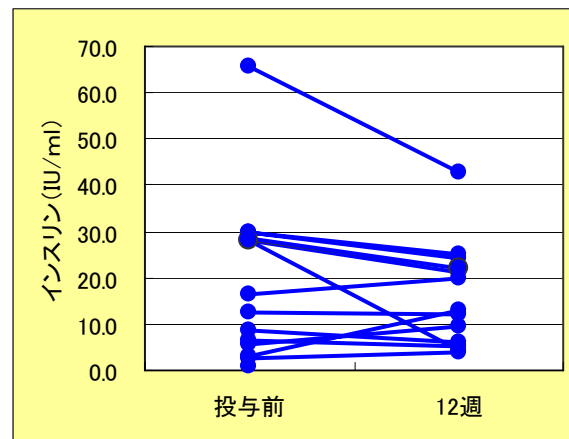


図5 インスリンへの作用

血糖値の低下がインスリン値の上昇を伴わず、逆にインスリン値は低下傾向にあったことから、末梢のインスリンに対する感受性が改善した結果として高血糖が改善した可能性がここでも示唆された。

もしグリスリンがインスリン抵抗性を改善するなら、インスリン抵抗性を病因とする他の疾患にも効果がある可能性がある。そこでPCOS（Polycystic Ovary Syndrome: 多のう胞性卵巣症候群）が着目されることになった。

4. PCOSとグリスリン

PCOSは排卵障害を呈する代表的な症候群であり、月経不順や不妊症を訴えるものの中にはPCOSと診断されるものが多い¹⁵⁾。子宮の左右に1つずつある卵巣には卵胞に包まれた多くの卵細胞がある。健康な女性では性周期に伴い1つの卵胞が大きく成長し、中の卵細胞を排出する。しかしPCOSではいくつもの卵胞がある程度まで大きくなるが、どの1つも排卵に至らず、卵巣には多くの卵胞ができる。生殖年齢の女性の10%がPCOSだと言われ¹⁶⁾、日本にあてはめると300万人がPCOSの可能性がある。

PCOSで妊娠を希望する患者には排卵誘発を行う。しかしこれには多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群などの重篤な副作用が伴う。妊娠を希望しない場合にはホルモン剤などで月経を周期的に起こさせるが、対症療法に過ぎない。また若年のPCOS患者は婦人科を受診することに抵抗感があり、ホルモン剤による治療を避けたがるため、結局無治療のまま放置し重度化を招くことが多い。

PCOSの影響は生殖内分泌系の不調にとどまらず、糖尿病、メタボリックシンドローム、心循環器疾患、子宮内膜がんなど生命に関わる深刻な疾患のリスクも高まることが指摘されている。ゆえに軽度のうちにPCOSを疑い、適切な診断と措置を施し、症状の進行阻止と改善を図ることが必要である。

近年PCOSとインスリンの関係が注目されている。インスリンは卵巣において男性ホルモンの分泌を亢進させ、肝臓において性ホルモン結合タンパク(SHBG)の産生を低下させる。これが男性ホルモン作用の過剰な発現を招き、PCOSの病態を招いているのではないかと考えられている。実際、インスリン抵抗性を改善するメトホルミンなどの薬剤がPCOSに効果があることが示され、インスリン抵抗性がPCOSを理解する鍵であるとする考えが広く支持されるようになりつつある¹⁷⁾。

富永は3ヶ月以上にわたり無排卵無月経を訴えるPCOS患者12例を封筒法により無作為に2群に割りつけ、1群にはグリスリンを207mg/日、もう1群にはPCOSに用いられる漢方処方である芍薬甘草湯7.5g/日を6ヶ月間連続投与し、基礎体温を測定して排卵の有無を観察した。

その結果、グリスリン群では計36周期中17周期(47%)において排卵が認められた。これは芍薬甘草湯群の36周期中8周期(22%)より統計学的に有意に高く($p<0.05$)、グリスリンがPCOSによる月経不順や排卵障害に対して効果のある可能性が示された。また排卵率の違いは早くも3ヶ月目に有意差を示し($p<0.05$)、効果発現は早いことも示唆された(図6)¹⁸⁾。

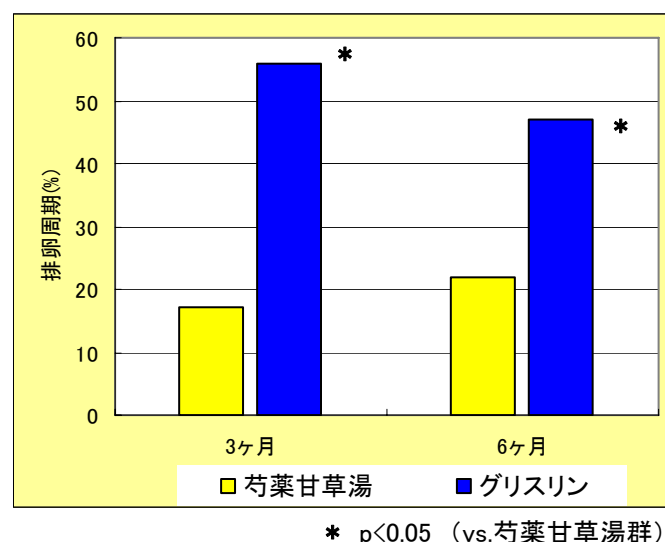


図6 排卵した周期の割合

おわりに

PCOSは深刻な疾患であるがその重要性はいまだ十分に認識されていない。PCOS患者にグリスリンを投与したところ無排卵が顕著に改善され、グリスリンがインスリン抵抗性を改善することが強く示唆

された。

現在行われているPCOSの治療には前述のようにさまざまな問題があり、インスリン抵抗性改善剤の応用が注目を集めつつある¹⁹⁾。グリスリンのような栄養補助食品がPCOSに対し効果があれば画期的なことであり、これを上手に活用することによって、PCOS治療の選択肢が大きく広がる可能性がある。さらに研究が積み重ねられ、このユニークで重要な臨床応用が進展することが期待される。

謝辞

臨床データの引用を快くご承諾くださったロマリンドクリニックの富永国比古先生と Maitake Products, Inc.の白田正樹氏に深謝いたします。

文献

- (1) Kabir Y, Yamaguchi M and Kimura S: *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 33, 341-6 (1987)
- (2) Adachi K, Nanba H, Otsuka M and Kuroda H: *Chem. Pharm. Bull.* 36(3), 1000-6 (1988)
- (3) Kubo K, Aoki H and Nanba H: *Biol. Pharm. Bull.*, 17(8), 1106-10 (1994)
- (4) Horio H and Ohtsuru M: *Journal of Japan Society for Nutr. Food Sci.* 48, 299-305 (1995)
- (5) Fukushima M, Ohashi T, Fujiwara Y, Sonoyama K and Nakano M: *Exp Biol Med* ;226(8): 758-65 (2001).
- (6) Konno S, Tortorelis G, Fullerton SA, Samadi AA, Hettiarachchi J and Tazaki H: *Diabetic Medicine*, 18, 1010 (2001).
- (7) Manohar V, Talpur NA, Echard BW, Lieberman S and Preuss HG: *Diabetes, Obesity, and Metabolism*, 4(1), 43-8, (2002).
- (8) Talpur NA, Echard BW, Fan AY, Jaffari O, Bagchi D and Preuss HG: *Molecular and Cellular Biochemistry*, 237(1-2), 129-36 (2002)
- (9) Lakka H, Laaksonen DE, Lakka T, Niskanen LK, Kumpsalo E, Tuomilehto J, Salonen JT: *JAMA*, 288, 2709-16 (2002)
- (10) Reaven G, Strom TK, Fox B: *Syndrome X*, Simon & Schuster, New York, USA (2000)
- (11) Zhuang C et al.: US Patent Application 20050014683 (2005)
- (12) Talpur N, Echard B, Dadgar A, Aggarwal S, Zhuang C, Bagchi D and Preuss HG: *Research Communication in Molecular Pathology and Pharmacology*, 112(1-4), 68-82 (2002) (Actually published as of March 9th, 2004)
- (13) Talpur N, Echard BW, Yasmin T, Bagchi D and Preuss HG: *Molecular and Cellular Biochemistry*, 252(1-2), 369-77 (2003)
- (14) Maitake Products, Inc.社内資料(投稿準備中)
- (15) Carmina E and Lobo RA: *J Clin Endocrinol Metab.*, 84 (6), 1897-9 (1999)
- (16) Lakhani K, Prelevic GM, Seifalian AM, Atiomo WU and Hardiman P: *J Obstet Gynaecol.* 24(6), 613-21 (2004)
- (17) Teede HJ, Meyer C and Norman RJ: *Expert Opin Pharmacother.* 6(14), 2419-27 (2005)
- (18) 富永国比古: *Journal of Traditional Medicines*, 22, Sup.2, 188, 2005
- (19) Baillargeon JP: *Curr Opin Investig Drugs.* 6(10), 1012-22 (2005)