

PCOS(多のう胞性卵巣症候群)とマイタケ成分グリスリン

Anzai & Associates 安西 英雄

はじめに

女性の月経不順や不妊症の主な原因のひとつに、PCOS（多のう胞性卵巣症候群）という疾患があります。PCOS は肌荒れや肥満に結びつくので美容の観点からも好ましくありませんが、より深刻なことには、PCOS は糖尿病、高脂血症、子宮内膜がんなどのリスクを高めると言われています。

近年、糖を代謝するホルモンであるインスリンが、この PCOS と深い関係にあることがわかってきました。そして一方、マイタケにインスリンの働きを調節する成分があり、この成分が PCOS に効果があることが最新の研究で示されました。

本稿では、このあまり知られていない PCOS という疾患の重要性と、インスリンの不調をもたらす深刻な疾患群、そしてマイタケ成分グリスリンの作用について概説します。

PCOS とは

卵巣は子宮の左右に1つずつある親指大の臓器です。卵巣の表面近くには数百万個の原始卵胞があり、その中にはそれぞれ1個ずつ卵細胞が眠っています。健康な成熟した女性では、ホルモンの影響を受けて毎月いくつかの原始卵胞が成長を始め、中に卵細胞をかかえたまま、卵胞液を貯めながら大きくなります。やがてその中の1つだけがはっきり優勢になり、2cm 弱の大きさの成熟卵胞となったところで卵胞の壁が破れ、中の卵細胞と卵胞液が外に排出されます。これが排卵という現象です。この複雑精妙な生理過程をつかさどっているのはさまざまなホルモンです。

ところが PCOS（Polycystic Ovary Syndrome：多のう胞性卵巣症候群）では、これらのホルモンのハーモニーに乱れが生じます。いくつもの卵胞がある程度まで大きくなりますが、どの1つも排卵に至らず、途中で成長を止めてしまいます。そして卵巣には多数のう胞ができ、超音波画像で見るとネックレスのように見えます。それがこの疾患の名称の由来です（図1）。

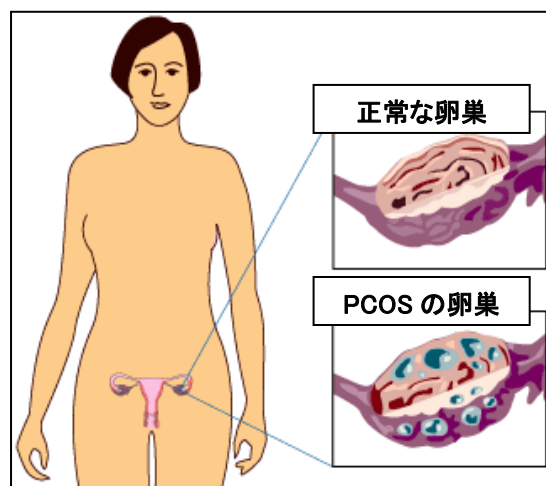


図1 PCOSの卵巣（米国厚生省ホームページより改変）

PCOSは月経異常（無月経、稀発月経、無排卵周期症など）を生じ不妊症の主な原因になりますが、それだけではありません。男性ホルモンの働きが盛んになるので、程度の違いはあれ、にきびや多毛などの男性化症状があらわれます。さらに糖代謝や脂質代謝にも影響が及び、太りやすくなります（表1）。

表1 PCOSの特徴的な臨床症状

- | |
|--|
| 1)月経の異常(無排卵、月経不順、無月経、過多月経)
2)にきび、多毛、低音声など(男性化徴候)
3)肥満
4)不妊症 |
|--|

さらに糖尿病、高脂血症、子宮内膜がんなどのリスクが高まると言われていますから、見過ごすことのできない病気です⁽¹⁾。しかも海外のデータによると、月経のある年齢の女性の10人に1人がPCOSだとも言われています。これを日本にあてはめると、300万人という多くの女性が実はPCOSなのかも知れません。月経不順のある方はPCOSを疑い、早期に発見して治療することが大切です。

PCOSとインスリン

近年、PCOSがインスリンの働きと深い関係にあることがわかって来ました。インスリンと言えば、糖の代謝に不可欠のホルモンとして知られています。インスリンの働きが十分でないと糖尿病などの病気になりますが、PCOSもインスリンの働きの不具合によって引き起こされている、というのです。

それを理解するには、「インスリンの働き」と「インスリン抵抗性」という問題についてよく理解する必要があります。まず、糖代謝におけるインスリンの働きを見てみましょう。

ご飯やパンなどの炭水化物は、消化酵素により分解されてグルコース（ブドウ糖）になり、血中に吸収されます。するとすい臓が血中グルコース濃度の高まりを感知し、インスリンを分泌します。インスリンは血流に乗って全身に行き渡り、筋肉細胞などの表面にあるインスリン受容体に結合します。すると信号が細胞内に伝わり、糖輸送担体（GLUT）と呼ばれるタンパクが細胞の内部から表面に移動し、血中のグルコースを細胞の中に取り込みます。取り込まれたグルコースは細胞内で代謝され、そのときエネルギーを生み出します。こうして私たちの生命活動が維持されることとなります。

すなわちグルコースをエネルギー源として利用するためには、インスリンが適切に分泌されることと、細胞がインスリンの指令に適切に対応することの2つが必要です。このどちらかの働きが欠けても、細胞はグルコースをエネルギー源として利用することができず、深刻な問題になります。

インスリン抵抗性とは

しかしこの仕組みがうまく働かない場合があります。その代表的な例が糖尿病です。

糖尿病には1型と2型があります。1型糖尿病はインスリン依存型糖尿病とも呼ばれ、すい臓からのインスリン分泌が不足することにより起こります。2型糖尿病はインスリン非依存型糖尿病とも呼ばれ、インスリンは十分に分泌されているのですが、細胞がそれに反応しないことにより起こります。どちらの場合もグルコースは細胞に取り込まれないので血中のグルコース濃度が高まり（高血糖）、腎臓から尿中にもれて排泄されます（糖尿）。

日本人の糖尿病の95%が2型糖尿病で、その患者数は千数百万人に及ぶ可能性があるといわれています。2型糖尿病は成人してから発症することが多く、最初は無症状ですが、高血糖が持続すると全身の末梢毛細血管に障害をきたし、やがて糖尿病性の網膜症、神経障害、腎症という三大合併症を招き、さ

らに進行すると失明、足の壊疽、腎透析などに至ることがある深刻な病気です。つまり細胞のインスリンに対する感受性を保つのは、とても大切なことなのです。

人類の歴史の大部分は飢餓との戦いでした。ところが現代の私たちは幸か不幸かグルメと飽食の社会に生きています。身近には魅力的な食べ物があふれ、食べたものはグルコースとなって血中に絶えず供給されています。それを消費するため、すい臓は頻繁にインスリンを分泌します。これが繰り返されるうち、細胞は次第にインスリンの刺激に対して鈍感になり、反応が鈍くなります（インスリン抵抗性）。すると血中のグルコース濃度が下がらないので、すい臓はますますインスリンを分泌します（代償性高インスリン血症）。そして細胞はますますインスリンに対して抵抗性になる、という悪循環が形成されます。

遺伝的な素因と運動不足の生活習慣がこれに拍車をかけます。これが2型糖尿病が日本など先進国で急増している大きな原因です。

インスリン抵抗性をもたらす疾患群

インスリン抵抗性は、糖尿病をもたらすばかりではありません。高血糖の状態が長期間続くと、ほぼ全身の組織や臓器が障害を受けます。グルコースがさまざまなタンパクと結合して（糖化）、本来の機能を阻害するばかりでなく、酸化ストレスが高まり全身の老化を促進します。

高インスリン血症は血圧の上昇、高脂血症、体重の増加を招きます（メタボリックシンドローム）。これらは動脈硬化を進め、動脈硬化は脳梗塞や心筋梗塞のリスクを高めます（図2）。

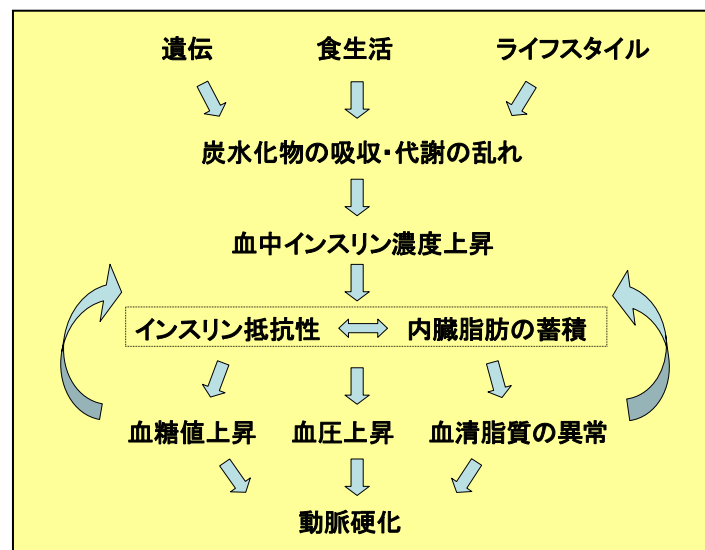


図2 インスリン抵抗性とメタボリックシンドローム

また余剰のグルコースは脂質として主に腹部の脂肪細胞に蓄積します（内臓肥満）。脂肪細胞からはTNF- α というタンパクが分泌され、これは逆にインスリン抵抗性を誘導します。肥満とインスリン抵抗性は睡眠時無呼吸症候群のリスクを高め、睡眠時無呼吸もまた逆にインスリン抵抗性を促進します⁽²⁾。

最近の高血糖とがんとの関係も注目されており、すい臓がんを初め肝がん、胃がん、大腸がんなどのリスクが高まることが多くの研究で報告されています⁽³⁾。

さらにこのところ研究者の関心を呼んでいるのは、インスリン抵抗性とアルツハイマー病との関係です。インスリン抵抗性がアルツハイマー病のリスクを高めるというデータが相次いで報告され、インスリン抵抗性改善剤のロシグリタゾンが認知機能を改善するという二重盲検データが発表されるなど、その関係はますます濃厚になっています⁽⁴⁾。

このように、インスリン抵抗性は全身の生理に広範な影響を及ぼし、数多くの深刻な疾患をもたらすのです。

インスリンの PCOS における役割

そして近年、インスリン抵抗性が PCOS にも深く関わっていることが認識されるようになってきました。PCOS の病態と病因は複雑で、いまだすべてが解明されてはいませんが、およそ次のように考えられています。

インスリン抵抗性になるとグルコースが代謝されないため、それを補おうと代償性の高インスリン血症になります。高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) の産生を低下させます。SHBG は性ホルモンと結合してその作用を中和する役割を果たしていますが、この結果 SHBG と結合していない男性ホルモンが増えます。そして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されています⁽⁵⁾。

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 に効果があることもわかり、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婦人科では広く支持されるようになりつつあります。

PCOS 治療の問題点

PCOS の治療は妊娠希望の有無により対応が 2 つに分かれます。妊娠を希望する患者には、クロミフェンや hMG-hCG などの排卵誘発剤を用いたり、腹腔鏡下でレーザーや電気メスにより卵巣の表面に小さな孔をあけるなどして、排卵を誘発します。しかしクロミフェンが効果のある人は限られていますし、hMG-hCG は作用がとて強いためいくつもの卵子が一度に排卵し、その結果多胎妊娠が起きたり、卵巣が腫れあがり腹水がたまるなどの重篤な副作用が起きることがあります (卵巣過剰刺激症候群)。また腹腔鏡の手術には数日入院する必要があり、その効果が持続するのも 1 年ほどと言われています。

妊娠を希望しない場合には、ホルモン剤を用いて月経を人工的に起こさせますが、これも対症療法に過ぎません。また特に若年の未婚女性の場合には、婦人科を受診すること自体に大きな抵抗感があり、ホルモン剤による治療も望まない傾向にあるため、結局無治療のまま長年放置し、重度化を招くことが少なくありません。

最近メトホルミンなどのインスリン抵抗性改善剤も選択肢に含まれるようになり、治療の幅が広がりました。しかし安全で作用が緩和で、軽度のうちから安心して使える治療剤が求められています。

マイタケ成分グリスリンの血糖降下作用

その最適の候補と思われるのが、このたび発見されたマイタケ成分グリスリンです。マイタケ (*Grifola frondosa*) はサルノコシカケ科 (Polyporaceae) のキノコで、わが国では主に食用として用いられますが、米国では薬用キノコとして知られています。マイタケには免疫賦活作用のほかに血糖降下作用、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かねてから報告されています。

河岸と庄らは、マイタケの血糖降下作用を有する画分を求めて子実体を熱水抽出し、更に分画精製を繰り返し、分子量約 2 万のグリコプロテインを得て⁽⁶⁾、これをグリスリン (Grislin) と名づけました。マイタケ (*Grifola*) 由来のインスリン (Insulin) 様作用を有する成分、という意味です。

プルスらは Zucker Fatty Rat (ZFR : 先天性の 2 型糖尿病肥満モデルラット) を用い、次のような実験

を行いました^(7,8)。

まず 8 週齢の若年 ZFR を用いました。この時期の ZFR はインスリン抵抗性を獲得し、その最初の兆候として血圧が上昇してきます。半数の ZFR にはグリズリン 15 mg/kg 体重/日を、残りの半数には対照として同容量の蒸留水を 7 週間投与しました。その結果グリズリン群では収縮期血圧の上昇が抑制され (図 3)、血糖、総コレステロール、中性脂肪は低値を示しました。また体重が急増し肥満が顕著になる 15 週齢の ZFR でも、同様の効果が再現されました。

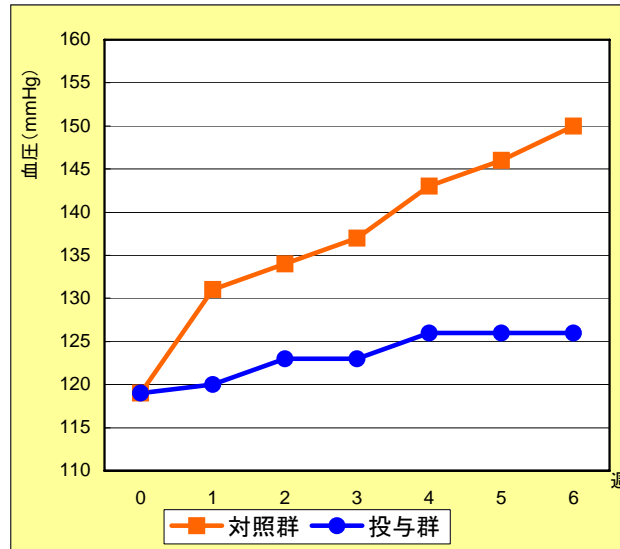


図 3 若年 ZFR の血圧に対する作用

さらに、70 週齢を越えた高齢 ZFR に対する作用を同様に検討しました。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せざるをえないため、体重は顕著に減少します。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、体重の減少も緩和されました (図 4)。

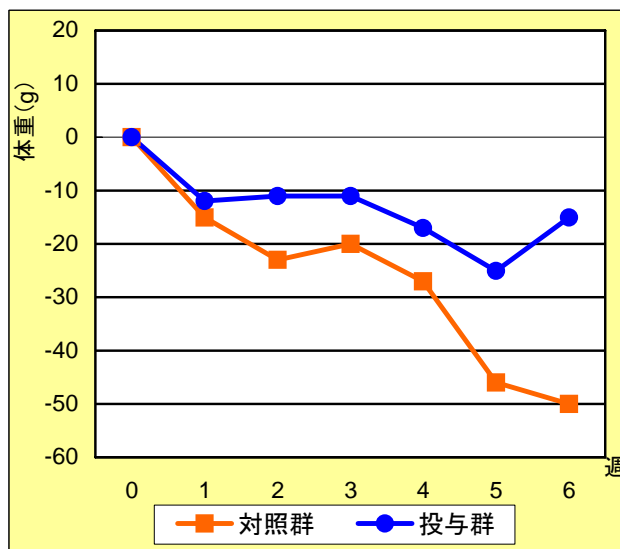


図 4 高齢 ZFR の体重に対する作用

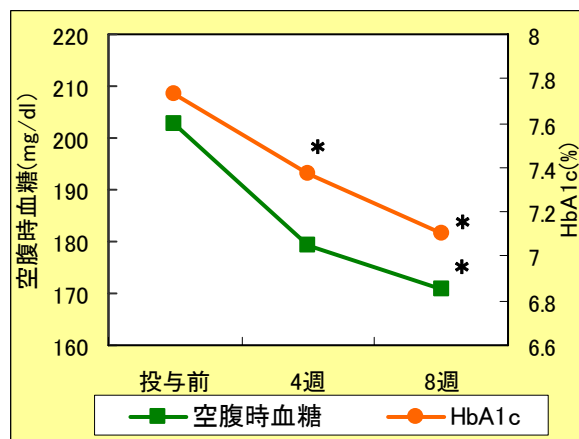
以上の結果から、グリズリンはマイタケの持つ多彩な作用を代表しており、しかもインスリン抵抗性への進展を予防し、また形成されたインスリン抵抗性を改善する作用を有することが示唆されました。

グリスリンの2型糖尿病への作用

グリスリンの臨床効果は、2型糖尿病を対象とした検討が最初に行われました。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）が用いられました。

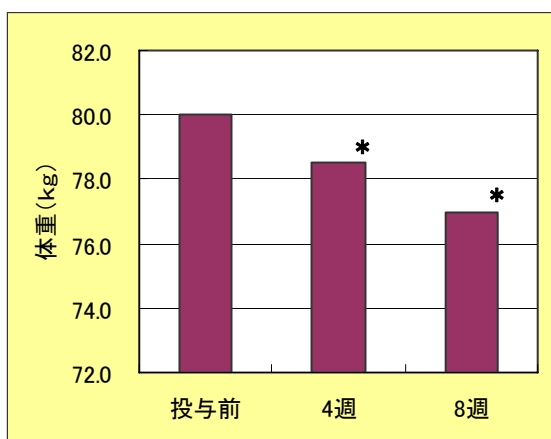
抗糖尿病薬による治療を受けていて、それでも血糖値のコントロールが十分でない2型糖尿病患者（空腹時血糖値 $\geq 110\text{mg/dl}$ ）を対象とし、同意の得られた19例の患者に、既存の抗糖尿病薬に加えてグリスリン錠9粒/日を8週間以上継続して投与しました。その他の運動療法や食事療法は、試験期間中も投与前と同様に継続させました。

その結果、8週目には空腹時血糖、グリコヘモグロビン（HbA1c）、体重、LDL-コレステロールは有意に低下し（ $p < 0.05$ ）、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ました⁽⁹⁾。（図5-7）。



* P<0.05 (vs. 投与前)

図5 空腹時血糖とHbA1cへの作用



* P<0.05 (vs. 投与前)

図6 体重への作用

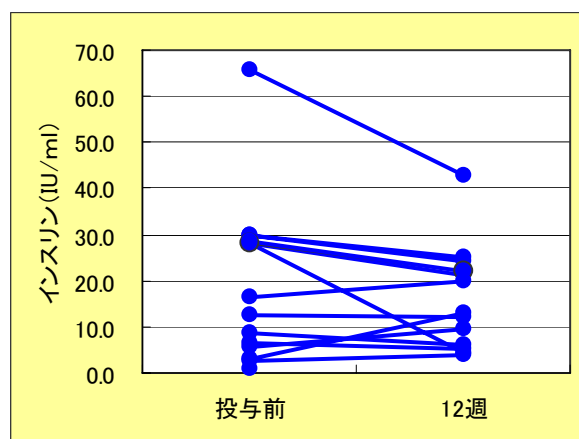


図7 インスリンへの作用

このようにグリスリンはヒトにおいても血糖降下作用、血清脂質降下作用、体重抑制作用などの一端を示しました。注目すべきことは、インスリン値も同時に低下していたことです。すなわち、グリスリンはインスリンの分泌を促進することにより血糖値を低下させているのではなく、インスリン抵抗性を改善し、体細胞のインスリンに対する感受性を高めることにより高血糖を改善している可能性が示唆されました。

PCOSに対するグリスリンの効果

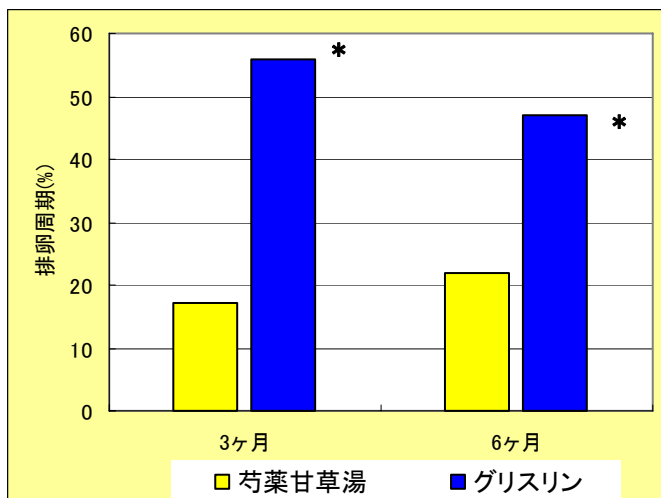
グリスリンがもしインスリン抵抗性を改善するならば、PCOSにも効果があるのではないかと考えることができます。それを確認するため、富永は次のような無作為化比較試験を行いました。

3ヶ月以上にわたり無排卵無月経で、日本産科婦人科学会の診断基準に基づいてPCOSと診断された

患者 12 例を、封筒法により無作為に 2 群に割りつけました。1 群にはグリスリン錠 9 粒/日を、もう 1 群には芍薬甘草湯 7.5g/日を 6 ヶ月間連続投与し、毎朝基礎体温を測定して排卵の有無を観察しました。なお芍薬甘草湯は産婦人科臨床では PCOS によく用いられる漢方処方です。その他の薬剤療法や食事療法は一切行いませんでした。

6 ヶ月後、グリスリン群の 6 例においては、計 36 周期中 17 周期 (47.2%) で基礎体温がきれいな 2 相性を示し、排卵が認められました。これは芍薬甘草湯群の 36 周期中 8 周期 (22.2%) より有意に高く ($p < 0.05$)、グリスリンが PCOS による排卵障害に効果のある可能性が示唆されました。

また 3 ヶ月投与時点での排卵率も、グリスリン群が 18 周期中 10 周期 (55.5%)、芍薬甘草湯群が 18 周期中 3 周期 (16.6%) と有意差を示し ($p < 0.05$)、グリスリンの排卵誘発効果は比較的早期に現れることも示されました⁽¹⁰⁾ (図 8)。



* $p < 0.05$ (vs. 芍薬甘草湯群)

図8 排卵した周期の割合

おわりに

PCOS は月経不順や不妊症の原因となるばかりではなく、やがて糖尿病やメタボリックシンドロームを併発し、重篤な動脈硬化性疾患に至るリスクのある、深刻な疾患です。しかしながら現在の治療法はどれも満足できるものではなく、未婚の若年女性も安心して受けることのできるような治療法が求められています。

今回見出された天然成分グリスリンによる PCOS への作用は、PCOS に悩む女性に対し新たな選択肢を提供する可能性があります。さらに研究が積み重ねられ、グリスリンの PCOS に対する有効性と安全性が解明されてゆくことが期待されます。

謝辞

糖尿病の臨床試験を実施された菅野クリニック菅野光男先生、鈴木医院鈴木秀夫先生、慶和病院長谷川康雄先生、高輪メディカルクリニック久保明先生、およびデータの引用をご承諾くださった Maitake Products, Inc. 白田正樹氏に深謝いたします。

文献

- (1) Lakhani K, Prelevic GM, Seifalian AM, Atiomo WU and Hardiman P: J Obstet Gynaecol. 24(6), 613-21 (2004)
- (2) Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP: Sleep Med Rev. 9(3), 211-24 (2005)
- (3) Boyd DB: Integrative Cancer Therapies. 2(4), 315-29 (2003)
- (4) De la Monte SM, Wands JR: J Alzheimer's Disease. 7, 45-61 (2005)
- (5) Teede HJ, Meyer C and Norman RJ: Expert Opin Pharmacother. 6(14), 2419-27 (2005)

- (6) Zhuang C. et al.: US Patent Application 20050014683 (2005)
- (7) 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 9, 2004)
- (8) Talpur N, Echard BW, Yasmin T, Bagchi D and Preuss HG: Molecular and Cellular Biochemistry, 252(1-2), 369-77 (2003)
- (9) 安西英雄: Food Style 21, 10(3), (2006)
- (10) 富永国比古: Journal of Traditional Medicines, 22, Sup.2, 188, 2005