

インスリン抵抗性がもたらす多くの現代疾患と

インスリン抵抗性改善成分グリスリン

Anzai & Associates 安西 英雄

はじめに

インスリンといえば、古典的にはもっぱら糖尿病との関係においてその役割が認識されてきた。しかし近年、インスリンの機能不全は実は多くの疾患の発症に深く関わっていることが示されつつある。

最近注目を集めているメタボリックシンドロームもそのひとつである。メタボリックシンドロームは、現代生活のもたらす過栄養や運動不足などの生活習慣と密接な関係にあるきわめて今日的な疾患であるが、その予防と治療の鍵を握るのは「インスリン抵抗性」と内臓脂肪への対応である。

インスリンの機能不全の影響はそれらにとどまらない。多くのう胞性卵巣症候群 (PCOS)、加齢、がん、睡眠時無呼吸症候群、はてはアルツハイマー病に至るまで、さまざまな生理的病理的变化にインスリンの機能不全が関係していることが次第に明らかにされつつある (図 1)。インスリンの正常な機能を保ちインスリン抵抗性の発現を防ぐことは、実は健康に齢を重ね、中高年における生活の質を高め、長い人生を享受するための秘訣なのではないかと思われる。

本稿では、糖尿病、メタボリックシンドローム、PCOS の 3 疾患を代表として取り上げ、それらにおけるインスリンの役割とインスリン抵抗性について述べ、インスリン抵抗性を改善するマイタケ成分グリスリンの作用と、その臨床応用の可能性について論ずる。

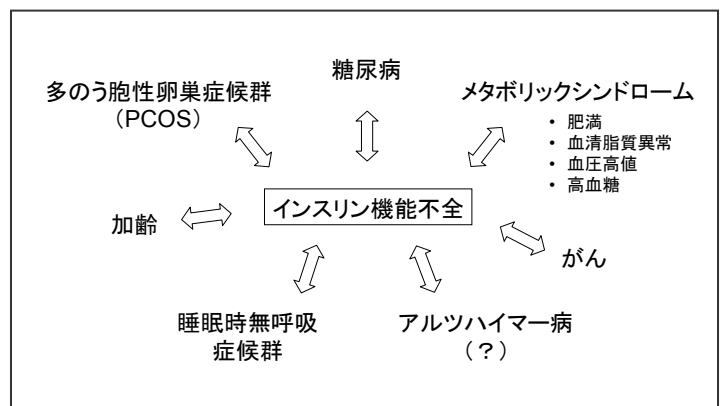


図 1 インスリン機能不全との関わりが指摘される諸疾患

1. 糖尿病とインスリン

インスリンの果たしている多彩で重要な役割を理解するには、まず基本的な糖代謝や糖尿病との関わりから入るのが順当であろう。

1) 糖尿病とは

厚生労働省の平成 14 年糖尿病実態調査によれば、糖尿病が強く疑われる人 (ヘモグロビン A1c が 6.1% 以上、または現在糖尿病の治療を受けていると答えた人) は約 740 万人、糖尿病の可能性を否定できない人 (ヘモグロビン A1c が 5.6% 以上 6.1% 未満で治療は受けていない人) が約 880 万人、合計約 1,620 万人が糖尿病ないし予備軍であった⁽¹⁾。これは男性の 22.8%、女性の 17.5% に相当する。国民的な疾患のひとつと言ってよいだろう。

糖尿病は主に 1 型と 2 型に分類される。1 型糖尿病はインスリン依存型糖尿病 (IDDM) とも呼ばれ、インスリンを分泌する膵臓の β 細胞が自己免疫の異常により障害を受け、インスリン分泌不全をきたすことが原因となる。2 型糖尿病はインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) とも呼ばれ、インスリン分泌の

低下と、体細胞のインスリンの作用に対する抵抗性の発現により生ずる。いずれの場合もグルコース（ブドウ糖）の代謝に異常をきたし、血中のグルコース濃度が高まり（高血糖）、腎臓で再吸収しきれず尿中にグルコースが排泄される（尿糖）。

日本人の糖尿病の90%以上が2型糖尿病であると言われる。2型糖尿病は成人してから発症することが多く、最初は無症状だが高血糖による酸化ストレスの亢進が全身の末梢毛細血管に障害を与え、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、腎透析などに至る深刻な疾患である。

2) 糖の代謝

健康な人の血糖値は1日を通してほぼ70~160mg/dLの間にある。体重60kgの人の場合、総循環血液量は体重の約8%、すなわち4.8Lであるから、血液中のグルコースの総量は約3.4~7.7gの範囲でコントロールされていると言える。一方1食分の白米ご飯の炭水化物（約70g）だけでも、グリセミック指数を70として、約50gのグルコースに相当する。現代の過栄養の食生活を送りながら血糖値がこの範囲を逸脱しないのは、実にインスリンの働きのおかげである。

血糖値はホルモンなどによってコントロールされる。血糖値を上昇させるのはグルカゴン、アドレナリン（エピネフリン）、成長ホルモン、副腎ホルモン（コルチゾール）、甲状腺ホルモンなどである。血糖が人間の生存にとって非常に重要な栄養源であるため、低血糖を防ぐための機構が何重にも施されているのである。これに対し、血糖値を低下させるのはインスリンのみである。現代生活においてインスリンがいかに重要な役割を担っているか理解できよう。

血液中の糖分の起源は、主に食事から摂取する炭水化物である。その代表としてデンプンの代謝を見てみよう。デンプンはイモ、コメ、ムギ、トウモロコシ、マメ、カボチャ、ニンジンなど多くの植物の細胞内に貯蔵されており、われわれはこれらを加工し主食として、惣菜として、また間食にさまざまな形で毎日摂取している。

これらを摂取すると、デンプンは消化管内を移動しながら消化酵素（アミラーゼ、グルコシダーゼ）による処理を受け、麦芽糖を経てグルコースに分解される。グルコースは小腸から吸収され、門脈を通過して肝臓へと運ばれる。肝臓は食事によるグルコースの大量流入に対し、巨大なダムのように働く。その仕組みは、食後の流入に際してはグルコースを取り

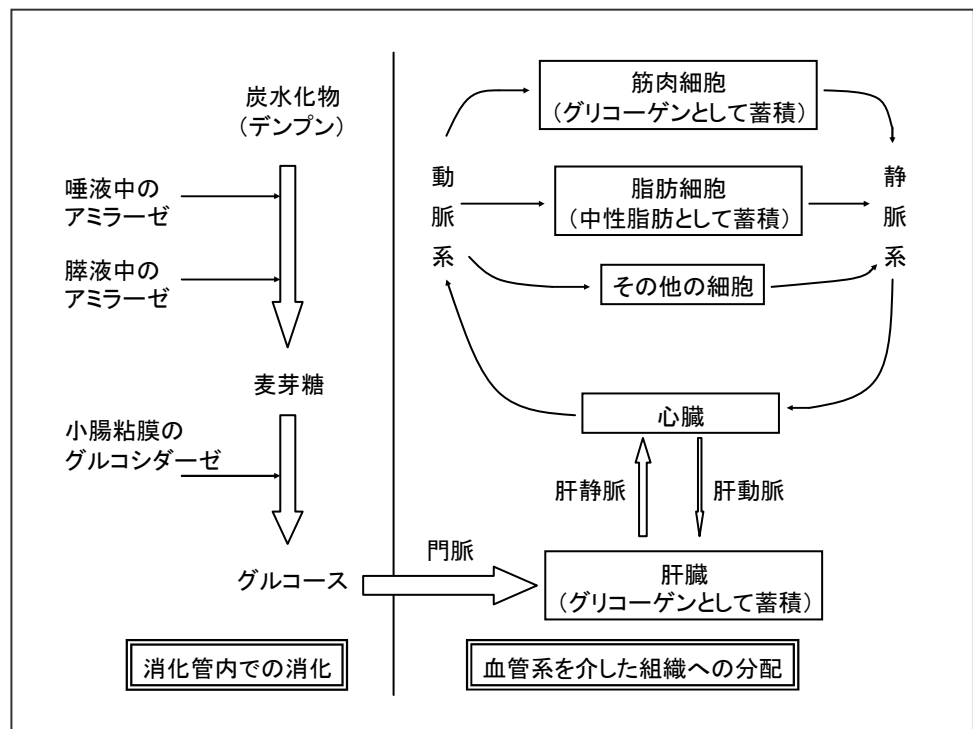


図2 グルコースの代謝

り込んでグリコーゲンとして蓄え、下流への放流を最小限にする。逆に時間の経過とともに血糖値が低下すると、蓄えたグリコーゲンを分解し（グリコーゲン分解）、あるいはアミノ酸等から合成して（糖新生）グルコースを血中に放出し（糖放出）、血糖値の恒常性を維持するのである。

肝臓から肝静脈へと放出されたグルコースは大静脈を経て心臓へ行き、動脈系により全身をめぐり、全身の筋肉、脂肪組織、脳などの細胞に取り込まれ、エネルギー源として利用される。脳は栄養源をグルコースにのみ依存しているため、過度の低血糖になるとさまざまな中枢神経症状を起し、昏睡状態から死にいたることもある。筋肉細胞は血糖の主要な消費者であり、グルコースを取り込み筋収縮のエネルギー源とし、同時にグリコーゲンとして蓄え将来の消費に備える。またグルコースは脂肪細胞に取り込まれ、別途取り込まれる遊離脂肪酸（FFA）とあわせて中性脂肪（トリグリセリド）の形で蓄えられ、これも必要に応じて分解されてエネルギー源となる（前ページ図2）。

3) インスリンの働き

これらの過程において血糖値の過剰な上昇を抑制しているのがインスリンである。食事によりグルコースが吸収され血糖値が高まると、膵臓のランゲルハンス島にあるβ細胞からインスリンが血中に分泌される（インスリンの追加分泌）。

インスリンは、細胞（肝臓細胞、筋肉細胞、脂肪細胞）へのグルコースの取り込みを促進する。筋肉細胞と脂肪細胞の表面にはインスリン受容体があり、インスリンがこれに結合すると、複雑なシグナル伝達を経て糖輸送担体（GLUT4）が細胞内から細胞膜表面に移動し（トランスロケーション）、グルコースが細胞内に取り込まれる。

インスリンのもうひとつの作用は、肝臓からのグルコース放出（糖放出）の抑制である。肝臓はインスリン値の上昇に反応し、アミノ酸や脂肪酸からグルコースへの合成を瞬時に抑制する。この取り込み促進と放出抑制という2つの作用があいまって、血糖値の上昇が抑えられるのである。

なお夜間などの空腹時にも一定量のインスリンが分泌され、肝臓からの糖新生が過剰にならないように一定の歯止めをかけている（インスリンの基礎分泌）。

1型糖尿病ではこの重要なインスリンが分泌不全になる。2型糖尿病では体細胞（筋肉、脂肪組織、肝臓など）がインスリンに対し敏感に反応しなくなる。いずれも血糖のコントロールに支障を来すことは明らかであろう。

4) インスリン抵抗性と内臓脂肪

「インスリン抵抗性」は2型糖尿病を理解するのに便利な概念であるが、その医学的定義はあまり厳密ではない。一般にインスリン抵抗性とは、インスリンに対する肝臓、筋肉、脂肪細胞の反応が鈍化し、生理的なインスリン量では通常の反応を引き起こせなくなった状態を言う。

インスリン抵抗性が形成されると、インスリンの作用が十分現れなくなる（作用不足）。肝臓においてはグルコースの取り込みが減り、一方で糖新生の抑制が解かれてグルコースが血中に放出される。また筋肉細胞ではグルコースの取り込みが減少するので、これらの結果血糖値は上昇する（高血糖）。膵臓はこれを感じて高血糖に対応すべくさらにインスリンを分泌し、血中のインスリン濃度は高まる（代償性高インスリン血症）。

インスリン抵抗性の発現において、脂肪細胞（アディポサイト）の役割が注目されている。脂肪細胞は前述のように過剰なグルコースと遊離脂肪酸を中性脂肪として蓄えるため、いわば飢餓に備えた生体防御機能があると考えられてきた。しかし近年、実は脂肪細胞は多くの生理活性物質（アディポサイトカイン）を分泌する、一種の内分泌細胞であるということが広く認識されてきた。

脂肪細胞には褐色脂肪細胞と白色脂肪細胞がある。褐色脂肪細胞はエネルギー産生工場であるミトコンドリアを豊富に含み、脂肪酸を分解して熱を産生し、体温の保持に役立つ。肥満防止の観点からは善玉であるが加齢とともに減少する。

問題は白色脂肪細胞のほうである。白色脂肪細胞は過剰な栄養を中性脂肪として貯蔵し、必要に応じ

て分解し、遊離脂肪酸とグリセロールとして血液中に供給する。白色脂肪細胞は乳幼児期や思春期に増加し、また過栄養や運動不足によっても増加する。さらに、中性脂肪の蓄積が進むと肥大化し、性質が大きく変化する。

小型の白色脂肪細胞からは、レプチンやアディポネクチンなどのアディポサイトカインと呼ばれる生理活性物質が多く分泌されている。レプチンは視床下部を介して強力に摂食を抑制するとともに末梢組織でのエネルギー消費を亢進する。アディポネクチンは糖の取り込みや脂肪酸の燃焼を促進する AMP キナーゼを活性化し、インスリン抵抗性を改善する。いわばどちらも善玉アディポサイトカインである。

ところが脂肪細胞が肥大化すると、TNF- α 、遊離脂肪酸、レジスチンなどの分泌が高まる。TNF- α と遊離脂肪酸は、細胞のインスリン受容体の機能を阻害する。レジスチンはメカニズムはまだ明らかでないが、やはりインスリン抵抗性を増悪させる。いずれもインスリン抵抗性の観点からは悪玉である。そして肥大化した脂肪細胞では、善玉であるアディポネクチンの分泌は逆に低下する (図 3)。

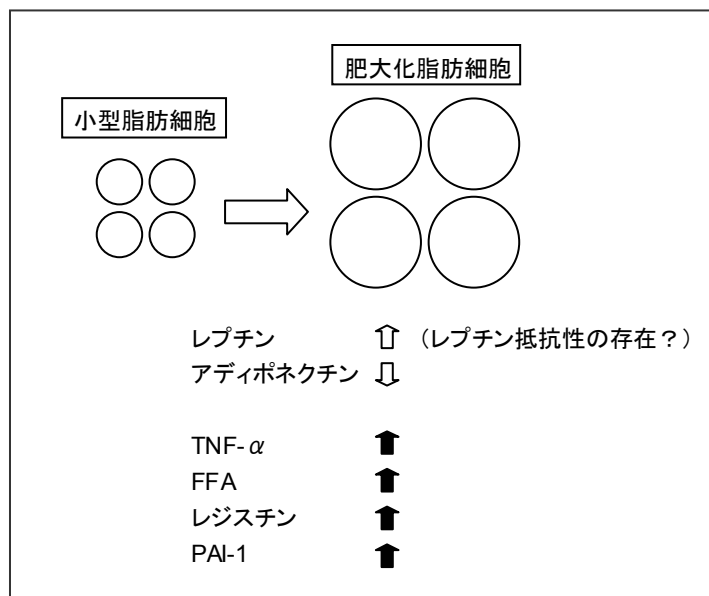


図 3 脂肪細胞の肥大化に伴う

アディポサイトカイン等の分泌の変化

すなわち白色脂肪細胞は、中性脂肪蓄積の亢進に伴って肥大化し、善玉から悪玉へと変化し、インスリン抵抗性を招くのである。

これがグルコースの過剰摂取が脂肪細胞の肥大化 (体重増加) を招き、インスリン抵抗性が発現するまでの道筋である。ある意味ではインスリン抵抗性は、インスリンの指示により中性脂肪を蓄積し続けてきた脂肪細胞が、これ以上の蓄積を防ぐためにとる一種の適応であるとも言える。

2. メタボリックシンドロームとインスリン

1) メタボリックシンドロームとは

2005 年に日本内科学会など 8 学会がメタボリックシンドロームの診断基準を定めて以来、ようやくわが国でもこの疾患概念が浸透し始めた。メタボリックシンドロームとは、腹部肥満、高脂血症、高血圧、高血糖の 4 つの因子のうち 3 つ以上が一個人に重複して存在している症候群である (表 1)。

1 つ 1 つの症状はまだ軽度であっても、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。米国は既にこの重要性に気づき、2001 年から冠循環器疾患の予防と治療のガイドライン (ATP III) において、メタボリックシンドロームを重要な治療介入の対象としている⁽²⁾。

わが国では心疾患と脳血管疾患が死因の第 2・3 位を占め、死亡者数は毎年約 30 万人、

表 1 メタボリックシンドロームの診断基準

	危険因子	測定項目	基準値
必須項目	内臓脂肪の蓄積	ウエスト周囲径 (男性)	≥ 85 cm
		(女性)	≥ 90 cm
2項目以上	血清脂質の異常 *	トリグリセリド (中性脂肪)	≥ 150 mg/dl
		HDL コレステロール	< 40 mg/dl
	血圧高値 *	収縮期血圧	≥ 130 mmHg
		拡張期血圧	≥ 85 mmHg
高血糖	空腹時血糖	≥ 110 mg/dl	

* 2項目のうちいずれか、または両方

全死因の約 30%を占める。厚生労働省の平成 16 年国民健康・栄養調査結果の概要によれば、40～74 歳の中老年層に限ってみると、メタボリックシンドロームないし予備軍と考えられる者の割合は、男性 51.7%、女性 19.6%にも及ぶ⁽³⁾。学会や国がこの予防と治療に力を注ぐのは当然で、むしろ遅すぎたくらいであろう。

病因は病名のとおり代謝内分泌が複合的に入り組んでいる。要約すれば、遺伝、食生活の乱れ、運動の不足などにより、脂肪細胞に中性脂肪が蓄積し、インスリン抵抗性が形成される。インスリン抵抗性はさらに脂肪の蓄積を促し、事態をますます悪化させる。これが体重増加、高脂血症、高血圧、高血糖などを招き、これらはまた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（図 4）。

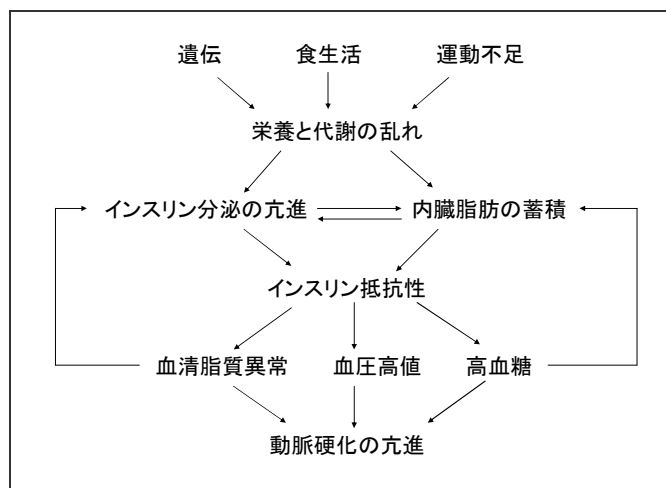


図 4 メタボリックシンドロームの形成

近年、皮下にある脂肪細胞と腹腔内にある内臓脂肪細胞とは、性質が異なることがわかってきた。中性脂肪が蓄積すると、内臓脂肪細胞は皮下脂肪細胞よりも顕著に善玉のアディポネクチンの分泌が減少し、悪玉の TNF- α や PAI-1（プラスミノゲン活性化阻害因子）の分泌が亢進する。PAI-1 は線溶系の働きを阻害するので血栓ができやすくなり、脳梗塞や心筋梗塞のリスクを高める。近年注目の心循環リスクマーカーである。

主に日本の研究者により主導されたこの発見は、肥満を「リンゴ型肥満」と「洋ナシ型肥満」に分け、「隠れ肥満」という言葉によって外見に表れにくい脂肪蓄積があることを啓蒙して、内臓脂肪の蓄積に対する一般の注意を喚起するという公衆衛生上の進歩をもたらした。

2)メタボリックシンドロームとインスリン抵抗性

インスリン抵抗性はメタボリックシンドロームを理解する上でも便利な概念である。実際、米国においては少し前までメタボリックシンドロームは「インスリン抵抗性症候群」とも呼ばれていたほどで、その病態はインスリン抵抗性を中心におくと理解しやすい。4 つの因子とインスリンの関わりは次のとおりである。

①腹部肥満

腹部の脂肪細胞が中性脂肪の蓄積とともに悪玉化し、悪玉アディポサイトカインを分泌してインスリン抵抗性を招き、それが症状をさらに増悪させ一層の腹部肥満をもたらす。これは既に述べたとおりなので詳細は省く。

②高脂血症

インスリンは糖代謝ばかりでなく脂質代謝においても多彩な役割を果たしている。

食事として摂取した脂質（外因性脂質）は、十二指腸で胆汁と膵液により乳化され、ミセルという可溶性の微粒子になって小腸の粘膜細胞に吸収される。そこでカイロミクロンというリポ蛋白の形となり、リンパ管を経て静脈に入る。そしてリポ蛋白リパーゼ（LPL）の作用でカイロミクロンレムナントとなり、肝臓に取り込まれる。

カイロミクロンレムナントは肝臓で代謝を受け、VLDL という別のリポ蛋白となって血中に放出される（内因性脂質）。VLDL は LPL の作用を受け IDL、LDL と形を変えながら、全身の細胞に必要な中性脂肪とコレステロールを運ぶ（図 5）。

インスリンは、この過程において脂質を処理する LPL の活性を促進する。しかしインスリン抵抗性になると、インスリン作用が不足するため LPL の活性は低下し、血中に処理しきれないリポ蛋白が滞る

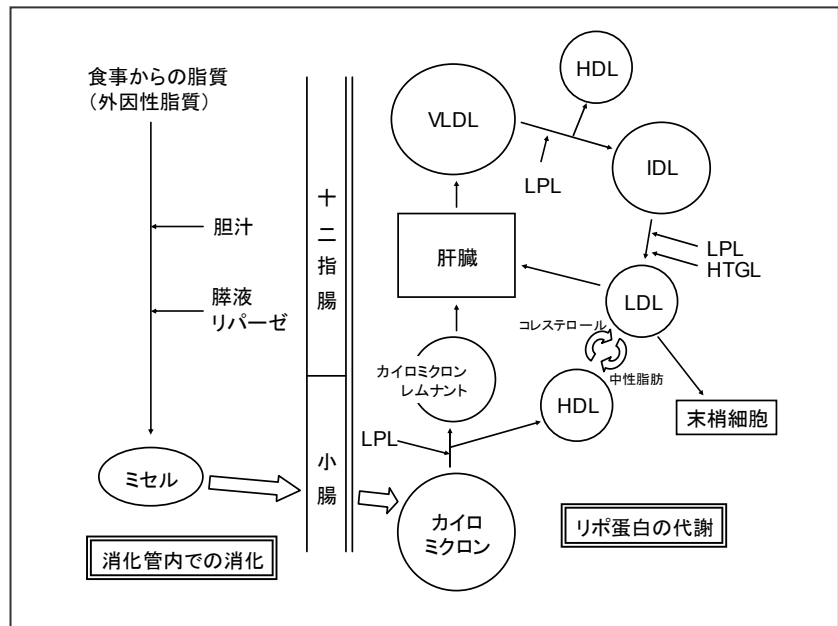


図 5 リポ蛋白の代謝

（高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高 LDL 血症）。同時に、カイロミクロンや VLDL が LPL により代謝されたときに生成する HDL も減少する（低 HDL 血症）。

またインスリンは脂肪細胞において蓄えられた中性脂肪の分解を抑制するが、インスリン抵抗性になるとその抑制が解かれ、中性脂肪が遊離脂肪酸とグリセロールとなって血中に放出される（高 FFA 血症）。

③高血圧

インスリン抵抗性が形成されると代償性の高インスリン血症になる。高まったインスリンは交感神経を刺激し、中枢を介して血管を収縮させる。また腎臓では Na と水の再吸収を促進し、これらの結果血圧は上昇する。レニン・アンジオテンシン系の活性亢進も関係すると言われている。

④高血糖

インスリン抵抗性と高血糖の関係は既に述べたので繰り返さない。このように、メタボリックシンドロームの中心にあつて全体の鍵を握るのはインスリンの働きである。インスリンに対する生理的な感受性を保ち、インスリン抵抗性の発現を防ぐことは、きわめて重要である。

3. 多のう胞性卵巣症候群(PCOS)とインスリン

1)PCOS とは

PCOS は Polycystic Ovary Syndrome の略称である。PCOS は排卵障害を呈する代表的な症候群で、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。

卵巣は子宮の左右に 1 つずつある親指大の臓器である。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 個ずつ卵細胞がある。

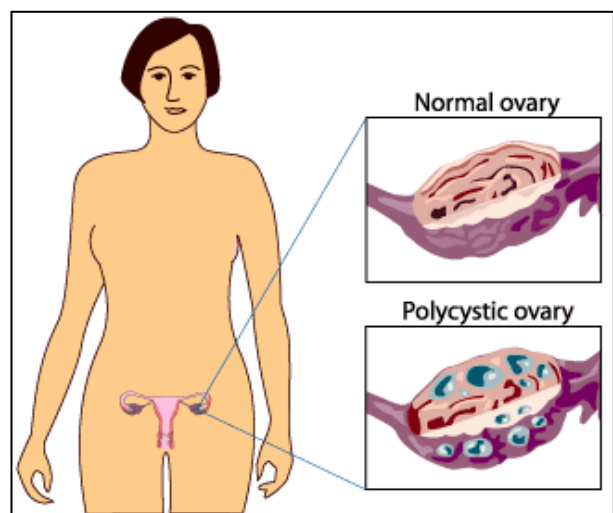


図 6 PCOS の卵巣 (米国厚生省ホームページより)

健康な生理周期を有する女性では、FSH（卵胞刺激ホルモン）や LH（黄体化ホルモン）の刺激を受けて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る。やがてその中の1つだけが優勢となり、2cm弱の大きさの成熟卵胞となったところで卵胞壁が破れ、中の卵細胞と卵胞液が外に排出される。これが正常な排卵である。

ところが PCOS では、いくつもの卵胞がある程度まで成長するが、どの1つも排卵に至らず、途中で成長を止めてしまう。卵巣にはネックレス状に多数の卵胞ができる（前ページ図6）。

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るだけでなく、にきびや多毛などの男性化症状を伴うことがある。さらに糖代謝や脂質代謝にも影響が及び、肥満傾向も伴う（表2）。さらに糖尿病、

表2 PCOS の特徴的な臨床症状

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 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 |
|--|

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る。

米国では生殖年齢の女性の5-10%が PCOS だと言われている⁽⁴⁾。日本のデータは無いが、同程度だとすれば150-300万人という多くの女性が PCOS の可能性がある。

2) PCOS とインスリン抵抗性

PCOS もインスリンの働きと深い関係がある。PCOS の病態と病因は複雑で、いまだすべてが解明されていないが、およそ次のように考えられている。

インスリン抵抗性が形成されると、それを補うべく代償性高インスリン血症になる。インスリンは卵巣においてテストステロン（男性ホルモン）の分泌を促進する一方で、肝臓においては SHBG（性ホルモン結合グロブリン）の産生を抑制する。通常はテストステロンの大部分は SHBG と結合し非活性型となっているが、SHBG 低下の結果フリーの活性テストステロンが増える。

またインスリンは肝臓において IGFBP-1（インスリン様成長因子結合蛋白）の産生も抑制する。これも同様に、IGFBP-1 と結合していないフリーの IGF-1（インスリン様成長因子）が増える。この IGF-1 は卵巣を刺激してテストステロンの分泌を促すとともに、下垂体を刺激して LH（黄体化ホルモン）の分泌を促進する。この LH はまた卵巣を刺激し、テストステロンの分泌を促す。

これらの結果として、活性のあるフリーのテストステロンが過剰に存在することになり、男性ホルモン作用が強く発現し、PCOS の諸症状をもたらす、というのである（図7）。

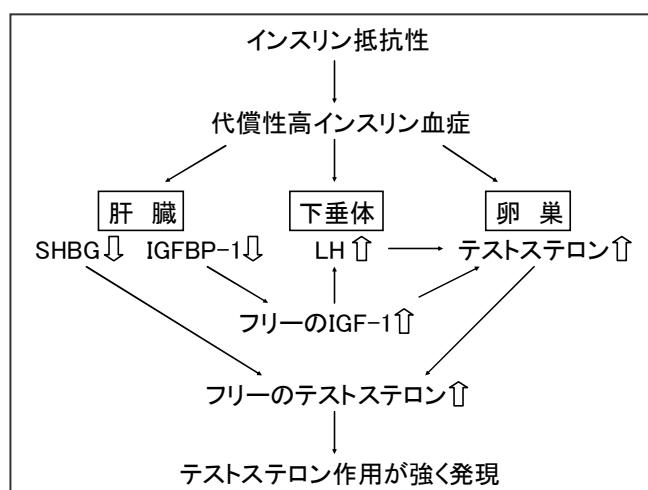


図7 PCOS の形成

このように、PCOS においてもインスリン抵抗性が疾患の鍵を握っており、抗糖尿病薬として開発されたチアゾリジン系（ピオグリタゾンなど）やビグアナイド系（メトホルミンなど）のインスリン抵抗性改善剤が治療に用いられている。

4. インスリン抵抗性への対応策

糖尿病、メタボリックシンドローム、PCOS の 3 つの疾患を例にあげてインスリンの役割を概説した。内臓脂肪の蓄積に起因してインスリン抵抗性が発現すると、全身のあちこちにその影響が及ぶ。しかし各細胞や組織がインスリンに対して感受性を鈍磨させる速度は一律ではなく、ある組織においてはインスリンが十分量あるにも関わらず「インスリン作用の不足」という形で問題を生じ、別の組織ではそれを代償すべく多量に分泌されたインスリンが「インスリン作用の過剰」という問題を起こす。その両方の共通項は「インスリン抵抗性」である。

インスリン抵抗性は、日々の生活習慣の多少の偏りというありふれた事柄に端を発しながら、一度インスリン抵抗性が形成されるとその悪影響は一臓器にとどまらず広範に及び、悪循環を形成しながら症状はさらに悪化し、生命に関わるほど深刻な転帰をたどる。しかも日本中で何千万人という人々が、程度の差はあれインスリン抵抗性の問題を抱えていると思われる。

インスリン抵抗性はその性質上、問題が高じて疾患として発症する前に対応することが望ましい。しかも幸いなことに、インスリン抵抗性は可逆性であり、感受性を取り戻すことができるとされている。

対応の基本となるのは、内臓脂肪の減少を目指した生活習慣の是正、すなわち食事療法および運動療法である。各疾患を発症している患者には、必要に応じさらに治療薬が投与される。

しかしまだ疾患を発症するに至らない、何千万人という疾患予備軍の人々がいる。この人々に対しては、薬剤を投与するのは適当でない。食事と運動に気を配るのは当然ではあるが、何かその他に手立てはないのだろうか。「インスリン抵抗性を改善する、安全な天然成分」があれば、大きな貢献が期待できるのではないだろうか。

5. マイタケ成分グリスリン

そこで注目されたのがマイタケ (*Grifola frondosa*) である。マイタケは北半球の温帯以北に自生するビダナシタケ目 (Aphyllphorales) サルノコシカケ科 (Polyporaceae) のキノコで、成分として免疫賦活作用を持つプロテオグルカン (D-フラクシオン) などが知られているが、血糖降下作用、血清脂質降下作用、血圧降下作用、体重抑制作用などを有することも報告されている⁽⁵⁻¹²⁾。

庄らはマイタケの血糖降下成分を求めて抽出精製を繰り返し、特定の画分を得た。プルスらはこれを用いて次に述べる薬理実験を行い、期待通りの薬効があることを確認した。河岸らはこれが分子量約 2 万の水溶性グリコプロテインであることを解明し⁽¹³⁾、この画分はグリスリンと名づけられた。

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) などを用い、次のような一連の実験を行った^(14,15)。

1) 8 週齢 ZFR での検討

まず 8 週齢の若年 ZFR を用いた。この時期の ZFR はインスリン抵抗性が形成され、その最初の兆候として血圧が上昇する。

半数の ZFR にはグリスリン 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投与した。その結果グリスリン群では収縮期血圧の上昇が抑制され (図 8)、血糖、総コレステロール、中性脂肪は低値を示した。

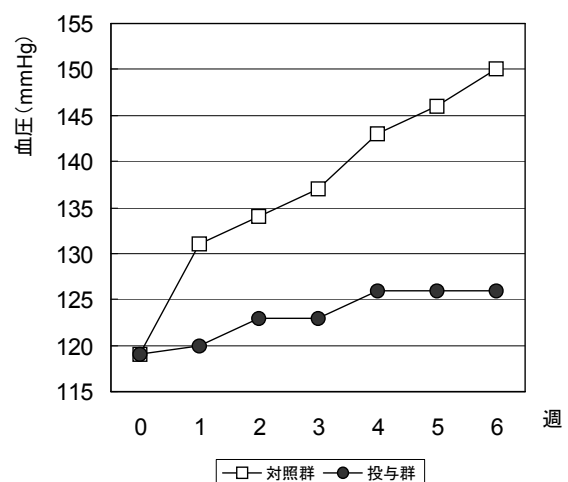


図 8 若年 ZFR の血圧に対する作用

2) 15 週齢 ZFR での検討

次に、体重が急増し肥満が顕著になる約 15 週齢の ZFR を用いて検討した。グリスリン 24 mg/kg 体重/日を 3 週間投与したところ、グリスリン群は対照群に比較し、体重の増加も収縮期血圧の上昇も抑制された。

3) 70 週齢 ZFR での検討

さらに、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利用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。

グリスリン 24-48 mg/kg 体重/日を投与したところ、グリス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た (図 9)。

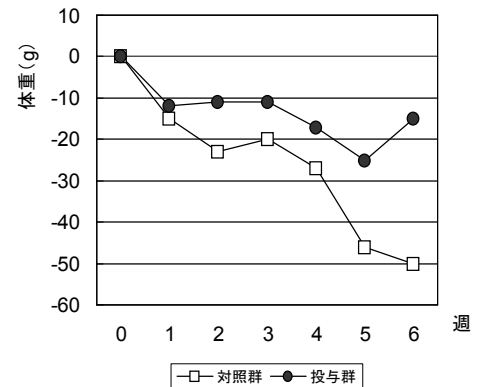


図 9 高齢 ZFR の体重に対する作用

表 3 グリスリンの高齢 ZFR における抗酸化作用

	脂質の過酸化 (n mole MDA/mg Protein)		DNAの断片化 (%)	
	肝臓	腎臓	肝臓	腎臓
対照群	11.13±2.08 (100%)	9.82±1.08 (100%)	14.80±2.63 (100%)	13.05±1.42 (100%)
グリスリン	6.81±0.83* 61.2%	5.25±0.77* 53.5%	6.92±0.55* 46.8%	6.15±0.55* 47.1%

*: p<0.05

また、肝臓と腎臓における脂質の過酸化と DNA の断片化を検討したところ、グリスリン投与群ではいずれも著しく抑制されており、グリスリンが高血糖による酸化ストレスに対し抗酸化作用を表していることが示された (表 3)。

4) インスリン抵抗性改善作用の検討

以上のようにグリスリンに血糖低下作用があり、しかもインスリン抵抗性を修飾していることが考えられたため、プルスらは次の実験を行った。

しょ糖を添加した餌で飼育した SHR (高血圧自然発症ラット) にグルコースを静注投与すると、血糖値が著しく上昇し耐糖能に異常がおきていることがわかる。このとき同時にインスリンを静注投与しても血糖値はさほど低下せず、インスリン抵抗性が生じていることがわかる。これをコントロール群とする (図 10)。

同じしょ糖添加の餌に、さらにインスリン抵抗性改善剤のピオグリタゾンやグリスリン (低、中、高用量) を添加して飼育すると、グルコースを投与しても血糖値の上昇はコントロール群に比べ各投与群で有意に抑制され (p<0.05)、耐糖能の悪化が抑制されていることが示唆された。さらにインスリンも同時に投与すると、グリスリン投与群では血糖値はそれよりもさらに低下し (p<0.05)、インスリンに対する感受性が保たれていることがわかった⁽¹⁶⁾。

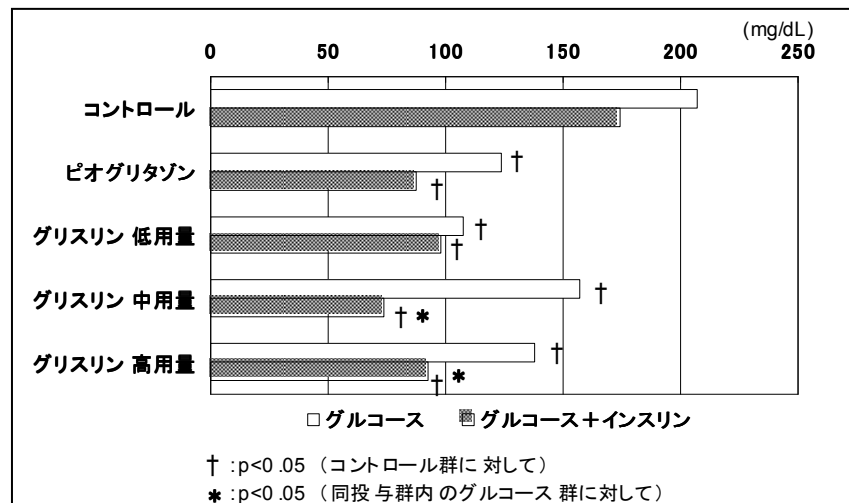


図 10 高しょ糖食飼育 SHR への作用

5) 薬理試験についての考察

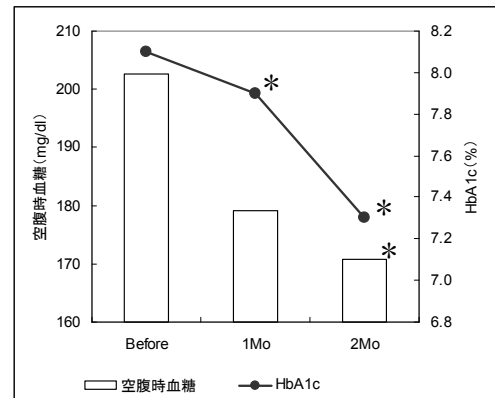
以上の結果から、グリスリンはマイタケ同様に血糖降下作用、血清脂質降下作用、血圧降下作用、体重抑制作用などを有し、しかもインスリン抵抗性への進展を予防し、また形成されたインスリン抵抗性を改善する作用を有することが示唆された。

6. グリスリンの臨床効果

グリスリンについてはこれまで次のような臨床成績が報告されている。なお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）が用いられた。

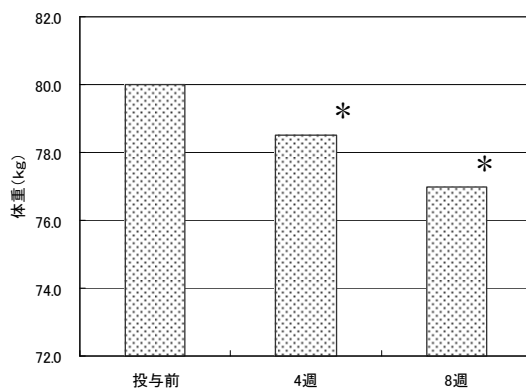
1) 2 型糖尿病への効果

2 型糖尿病で抗糖尿病薬による治療を受けているが、なお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



* P<0.05 (投与前に対して)

図 11 2 型糖尿病患者の空腹時血糖と HbA1c への作用



* P<0.05 (投与前に対して)

図 12 2 型糖尿病患者の体重への作用

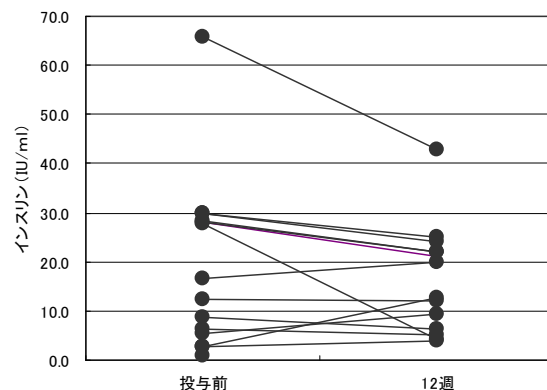


図 13 インスリンへの作用

継続して併用させ、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 11-13) (17)。

2) PCOS への効果

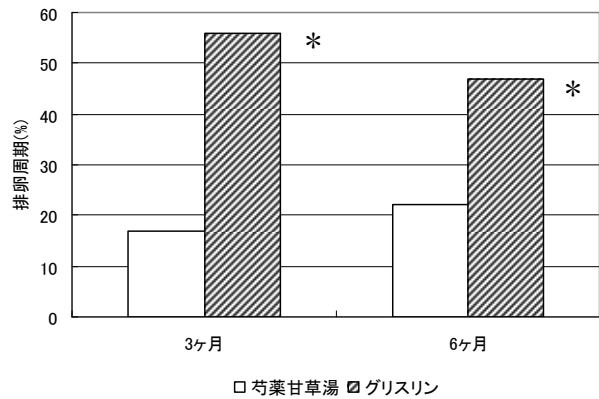
富永は、3 ヶ月以上にわたり無排卵無月経を訴える PCOS 患者 12 例を封筒法により無作為に 6 例ずつの 2 群に割りつけ、1 群にはグリスリン錠を 9 粒/日、もう 1 群には PCOS に用いられる漢方処方である芍薬甘草湯 7.5g/日を陽性対象として 6 ヶ月間 (6 周期) 連続投与し、基礎体温を測定して排卵の有無を観察した。

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計 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ことが示された。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14) ⁽¹⁸⁾。

3) 臨床試験についての考察

2型糖尿病患者に対する臨床試験の結果は、グリズリンが動物実験同様に、血糖降下作用、血清脂質降下作用、体重抑制作用などを有していることを示唆している。しかも血糖値の低下に伴ってインスリン値も低下しており、PCOS患者に対しても顕著な効果が得られたことを考え合わせると、グリズリンはインスリン抵抗性を改善していることが強く示唆される。



* $p<0.05$ (芍薬甘草湯群に対して)

図14 PCOS患者の排卵周期の割合

7. グリズリンの安全性

マイタケは元来食用のキノコであるから安全性は言うまでもなく高い。その成分グリズリンの安全性については次のようなデータがある。

ICRマウスにマイタケ抽出エキス 2,000mg (グリズリン 18%含有) を単回経口投与し、急性毒性試験を行ったが、対象マウスにまったく異常は認められなかった⁽¹⁹⁾。マウスの体重は30gなので、この投与量を単純に外挿すれば、体重60kgのヒトならエキス4kg (グリズリン720g) を一度に服用したことに相当する。種差を考慮に入れても、安全性はきわめて高いと言える。

前項に述べた臨床試験においても、副作用を疑わせる有害事象は1例も報告されていない。

また、臨床試験に用いられたグリズリン錠は2003年に米国で初めてダイエタリ・サプリメントとして発売され、その後日本、韓国、イスラエルで相次いで販売されている。製造元には数例の有害事象が報告されているが、重篤なものではなく、胃部不快感、下痢など軽度の消化器系症状が中心である⁽²⁰⁾。

なおマイタケ粉末を主成分とするマイタケ錠は、1992年以来米国、日本を始め多くの国で販売されている。マイタケ錠は、ごくまれに胃部不快感、下痢などの軽度の消化器症状をもたらすことがあることが知られている。前記のグリズリン錠の有害事象は、あるいはマイタケ錠同様、マイタケ粉末によるものかもしれない。

これまでに入手可能であった全ての知見を総合して、グリズリンの臨床応用をためらわせるような具体的な安全性上の懸念は、いまだ見出されていない。定法に従い、薬剤との相互作用や低血糖などに目配りをしながら臨床応用を進めるのが適切だろう。

8. インスリン抵抗性(高血糖・肥満)とその他の疾患

本稿では、インスリン作用の基本としての「糖尿病」、最近注目を集めている「メタボリックシンドローム」、そして多くの人々が意外に思うであろう婦人科疾患の「PCOS」の3疾患を取り上げ、インスリンとの関係を述べた。インスリンの有する実に広範で多彩な作用の一端に触れることができたが、実はインスリンはもっとさまざまな疾患の発症に関わっている。

インスリン抵抗性は血糖値を高め、酸化ストレスを高めることにより、血液と血管を介して全身の加齢を促進する。

インスリン抵抗性と肥満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する⁽²¹⁾。インスリン抵抗性は膵臓がんを初め肝がん、胃がん、大腸がん、子宮内膜がんなどのリスクを高める⁽²²⁾。

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ある。脳細胞にインスリンレセプターがあることが見出され、インスリン抵抗性や肥満とアルツハイマー病のリスクが正相関にあるという報告が相次ぎ、インスリン抵抗性改善剤のロシグリタゾンがアルツハイマー患者の認知機能を改善するという臨床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る(図15)⁽²³⁾。

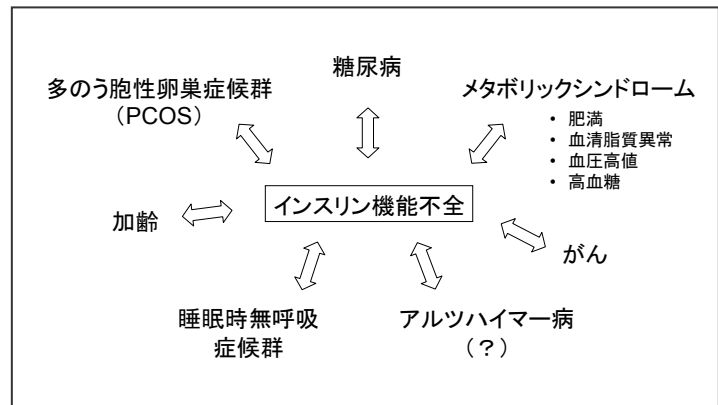


図15 インスリン機能不全との関わりが指摘される諸疾患(再掲)

いずれも詳細はさらなる研究を待つ必要があるろうし、本稿ではこれら疾患の各論に立ち入ることはしないが、インスリンがさまざまな疾患の発症に深く関わっていることは事実らしく、インスリンとインスリン抵抗性はさまざまな領域の研究者から熱い注目を集めている。

おわりに

われわれは何度もの飢餓に適応して生き延びてきた人類の子孫である。われわれの身体には飢餓に備えて栄養の消費を節約し貯蔵するための機構が何重にも備わっているが、逆に栄養過剰なときの備えは意外なほどに乏しい。

過栄養と運動不足によりわれわれは脂肪細胞に脂肪を過剰に蓄え、インスリンに対する抵抗性を形成する。そしてインスリン抵抗性は糖尿病、メタボリックシンドローム、PCOSを始めさまざまな疾患を引き起こすとともに、加齢を促進する。

近年の研究の蓄積は、インスリンの正常な機能を保ち、インスリン抵抗性の発現を防ぐことが、健康な人生を送るための鍵であることをますます雄弁に物語っている。わが国ではインスリンの重要性に対する一般の理解がまだ乏しく、今後の啓蒙が必要であるように思われる。

マイタケ成分グリスリンには、インスリンに対する感受性を保ち、インスリン抵抗性を改善する作用があることが示唆された。グリスリンは現代社会に生きるわれわれにとって、大きな福音となる可能性がある。グリスリンのさまざまな疾患に対する臨床応用が今後さらに積極的に検証されることが期待される。

謝辞

研究内容の引用を快くご承諾くださいましたジョージタウン大学のハリー・プルズ教授、ロマリンダクリニックの富永国比古先生、高輪メディカルクリニックの久保明先生、鈴木医院の鈴木秀夫先生、菅野クリニックの菅野光男先生、慶和病院の長谷川康雄先生、および社内資料の開示を快くご了承くださいました Maitake Products, Inc.の白田正樹氏に深謝いたします。

文献

- 1) 平成 14 年糖尿病実態調査報告. 厚生労働省健康局. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0318-15.html> July 9, 2006.
- 2) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) National Institute of Health. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf> July 9, 2006
- 3) 平成 16 年国民健康・栄養調査結果の概要について 厚生労働省健康局 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/05/h0508-1.html> July 9, 2006
- 4) Polycystic Ovarian Syndrome. U.S. Department of Health & Human Services. <http://www.4woman.gov/faq/pcos.htm> July 9, 2006
- 5) Kabir Y., Yamaguchi M., Kimura S.: Journal of Nutritional Science and Vitaminology 33, 341-346 (1987)
- 6) Adachi, K., Nanba H., Otsuka M. and Kuroda H.: Chem. Pharm. Bull. 36(3), 1000-1006 (1988)
- 7) Kubo, K., Aoki H. and Nanba H.: Biol. Pharm. Bull., 17(8), 1106-1110 (1994)
- 8) Horio, H(a), Ohtsuru, M(b) Journal of Japan Society for Nutr. Food Sci. 48, 299-305 (1995)
- 9) Fukushima M., Ohashi T., Fujiwara Y., Sonoyama K., Nakano M.: Exp Biol Med ;226(8):758-765 (2001)
- 10) Konno S., Tortorelis G., Fullerton S.A., Samadi A.A., Hettiarachchi J., Tazaki H.: Diabetic Medicine, 18, 1010 (2001)
- 11) Manohar V., Talpur N.A., Echard B.W., Lieberman S., Preuss H.G.: Diabetes, Obesity, and Metabolism, 4, 43-48 (2002)
- 12) Talpur N.A., Echard B.W., Fan A.Y., Jaffari O., Bagchi D. and Preuss H.G.: Molecular and Cellular Biochemistry, 237, 129-136 (2002)
- 13) Zhuang C. et al.: US Patent Application 20050014683 (2005)
- 14) Talpur N., Echard B., Dadgar A., Aggarwal S., Zhuang C., Bagchi D. and Preuss H.G.: Research Communication in Molecular Pathology and Pharmacology, 112, 68-82 (2002) (Actually published as of March 9th, 2004)
- 15) Talpur N., Echard B.W., Yasmin T., Bagchi D. and Preuss H.G.: Molecular and Cellular Biochemistry, 252, 369-377 (2003)
- 16) Preuss H.G.: メタボリックシンドロームとアンチエイジング用機能性素材徹底研究. 健康博覧会 2006, 3 月 22 日, 東京 (2006)
- 17) 安西英雄: Food Style 21, 10(3), 25-28 (2006)
- 18) 富永国比古: Journal of Traditional Medicines, 22, Sup.2, 188 (2005)
- 19) 日本食品分析センター: マイタケ SX-フラクション マウスを用いた急性経口毒性試験. Maitake Products, Inc. 社内資料
- 20) 市販後情報データベース. Maitake Products, Inc. 社内資料
- 21) Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP: Sleep Med Rev. 9(3), 211-24 (2005)
- 22) Boyd DB: Integrative Cancer Therapies. 2(4), 315-29 (2003)
- 23) De la Monte SM, Wands JR: J Alzheimer's Disease. 7, 45-61 (2005)