



糖尿病

健康長寿に貢献する玄米有効成分
の分子栄養学の最新知見

琉球大学大学院医学研究科教授

益崎 裕章

Hiroaki Masuzaki



糖尿病とカロリーベースの食事指導

生活習慣病の予防や健康長寿の実現のためには、科学的根拠に基づいた正しい食習慣の実践が重要であることは誰もが認めるところです。しかし、糖尿病や肥満症（肥満が様々な疾患を引き起こした状態）に関する医学の進歩が目覚ましい一方、我が国におけるこれらの患者は増加の一途を辿っており、正しい食事療法が実践できない事例は少なくありません。実効性に乏しい「無理なダイエット依存」から脱却し、より自然な方法で生活習慣病を予防・改善する対策を立てることは急務の課題と言えます。

糖尿病や肥満症の予防のためには摂取カロリーや栄養バランスのコントロールが重要なことは論を待たないわけですが、食材の選択や調理法、栄養素間のバランス、食材を口に運ぶ順序、食事を摂る時間帯、腸内細菌叢のバランスなどによっても糖尿病や肥満症の発症リスクは大きく異なることが注目されています。ともすればカロリー一辺倒で進められてきたこれまでの栄養指導や食事療法には今、根本的な転換が迫られつつあります。加えて、科学的根拠の質・エビデンス・レベルが異なった玉石混交の栄養・食情報の氾濫は、一般大衆のみならず、生活習慣病・糖尿病・肥満症の診療に携わる医療人をも混乱の渦に

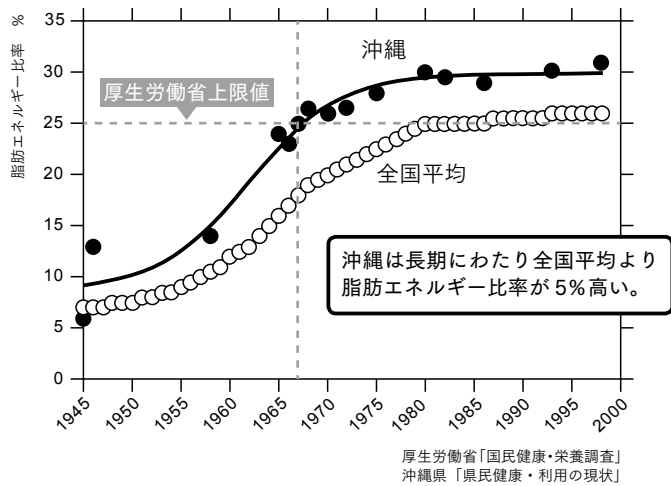
陥れているように見えます。特定の栄養素を長期間にわたって制限することが結果的に慢性腎臓病や心血管病のリスクを高めてしまうこと、さらには、カロリー・ゼロを謳う人工甘味料入りの飲料や食品の常用が腸内細菌叢のバランスを大きく変化させ、かえって肥満や糖尿病のリスクを高めてしまう皮肉な結果を招くことにも警鐘が鳴らされています。



「沖縄クライシス」が教えてくれる 健康長寿復興のヒント

これまで世界屈指の肥満国米国をはじめ、先進諸国を中心に、肥満症治療薬（特に、食欲抑制薬）の開発に莫大な資金と時間、マンパワーが投入されてきました。しかし、従来、開発された肥満症治療薬には効果が不十分なもの、重篤な精神症状や心臓に対する副作用を引き起こすものも少なくありませんでした。食という文字は人を良くする、と書きます。生命進化の途方もない歳月はまさしく、飢餓との闘いでありましたし、生きている喜びと直接に結び付いている食行動を医薬の力を借りて変えてしまおう、というのは直観的にもどこかしら、無理があるように感じます。このような反省点に立って、科学的根拠に基づいた生活習慣の改善、とりわけ、食品科学（分子栄養学）や脳科学の最新知見を取り入れて、食行動変容を促すプログラムの開発が国際的に見ても、抗肥満薬開発に代わる大きな

図1 脂肪エネルギー摂取比率の推移



トレンドとなりつつあります¹。

沖縄は長い間、世界屈指の長寿地域として知られ、現在も百寿に達する長命老人が多く暮らしています。2004年、有名なタイム誌が沖縄の健康長寿を特集し、“100歳まで健康で長生きをしたければ 沖縄の生活習慣に学ぼう”というキャッチコピーが表紙を飾りました。この特集記事の中では *Classical Okinawa Style* (健康長寿をもたらす沖縄流の伝統的生活習慣) として白米の摂取量を少なくすること²、霜降り(脂身)肉の摂取量を少なくすること³と腹八分目の食習慣を励行すること(英語で *ra Hachibu* と表記されています)⁴ 規則的な身体運動習慣を持つこと⁵と祖先崇拜や親類・縁者、地域住民間のヒューマン・ネットワークを大切にすること⁶と生き甲斐を持つこと、の6点が強調されています。しかし、皮肉なことに、タイム誌に本特集が組まれた2004年から沖縄の健康長寿に既に急速な崩壊が始まっていました。のちに“沖縄クライシス”と呼ばれるこの現象は、当時から10年が経過した今も改善の兆しが見られず、むしろ悪化の一途を辿っている状況です。

沖縄では、東京銀座にマクドナルド1号店が出店された1972年より約20年、先行してアメリカ合衆国の高脂肪・大量消費型の食文化が流入しました。成人1人に1台とも言われる高度な車社会、運動不足、食習慣の乱れ(外食頻度の高さ、野菜や魚介類摂取量の極端な低さ)、夜型社会(深夜まで飲食を続ける)などの要因が複合的に関与しており、

子供時代からその洗礼を受けてきた壮年世代、還暦世代の男性を中心に、今、沖縄では、メタボリックシンドローム、糖尿病(とりわけ、肥満を伴う2型糖尿病)、高血圧症が急増し、血液透析の導入率や心筋梗塞、脳卒中などの心・血管イベントの発生率も日本屈指のレベルに達しています。

平成16年度以降、沖縄県の成人男性の2人に1人がBMI25を超えており、平成24年2月に発表された最新の国民健康・栄養調査でも引き続き、全国一の肥満県であることが判明しました。最新の厚生労働省統計によると、定年前(65歳前)に死亡する割合は男女ともに沖縄県が全国第1位であり、これこそが“真の沖縄クライシス”と言えます。生活習慣病に対する啓発が遅れていること、健康に対する意識の希薄さや医療機関への受診率



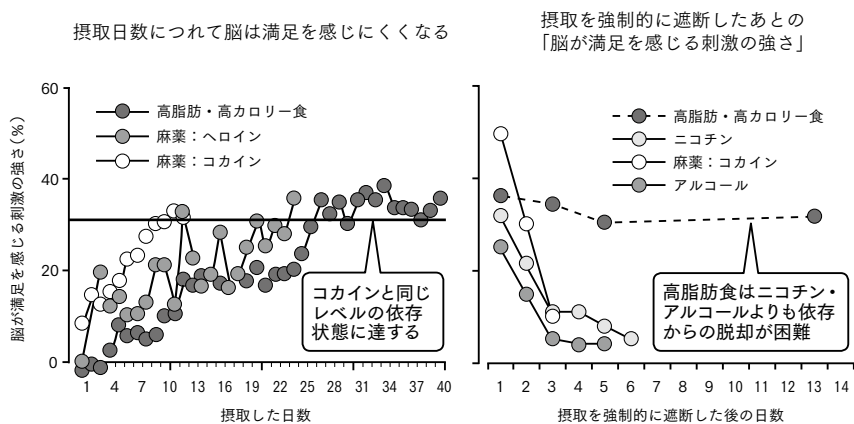
玄米が持つ多彩な生活習慣病改善効果

の低さも密接に関わっています。沖縄県における近年の健康診断データによると、健診時の早朝空腹時血糖値が200 mg/dLを超えていた受診者の53%が未治療・未介入であり、収縮期血圧180 mmHg以上、拡張期血圧110 mmHg以上を示した受診者の81%が未治療・未介入の状況でした。戦後の沖縄県民の脂肪エネルギー摂取比率は一貫して全国平均よりも約5%も上回っており、日常的な高脂肪食習慣がインスリン抵抗性やインスリン分泌の過剰・遷延化を引き起こし、肥満症、2型糖尿病、心血管病の発症リスクを高めていると考えられます(図1)。

種々の疫学研究により、2型糖尿病の発症予防に玄米が有用であることが示されてきました。意外なことに、科学的な分析や分子メカニズムの解明は随分と立ち遅れていました。そこで、沖縄県在住の壮年期男性・メタボリックシンドローム患者を対象に、パロット臨床研究(玄米食の内臓肥満および糖脂質代謝に及ぼす影響・BRAVO研究)(琉球大学医学部第二内科・豊見城中央病院)を実施した結果、1日3回の白米主食を等カロリーの玄米に8週間置換することにより、顕著な体重減少効果、食後の高血糖・高イ

図2 高脂肪食への依存は薬物依存を凌駕する

ラットに高脂肪・高カロリー・麻薬・アルコールを与えた際の報酬刺激の受容度を定量化

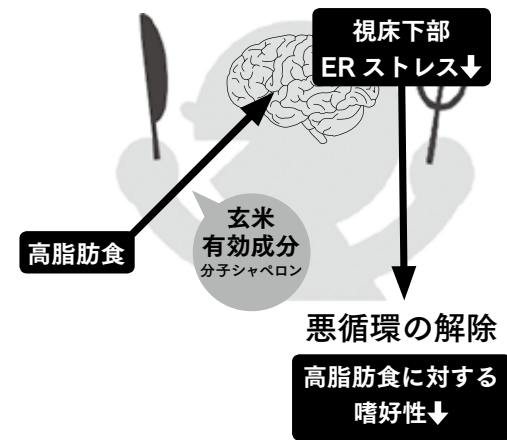


Nat Neurosci 13:529-531,2010

ンスリン血症の改善効果、血管機能の改善効果(詳しくは、血管内皮細胞依存性の血管拡張反応の改善)、脂肪肝の改善効果、高脂肪食に対する嗜好性の軽減効果が得られることが明らかとなりました²。

その後、筆者らの研究チームはマウスや細胞を用いた基礎的研究により、玄米成分が高脂肪食に対する嗜好性を軽減させて抗肥満・抗糖尿病効果を発揮すること、さらに、玄米に特異的かつ高濃度に含まれる有効成分であるゾーオリザノールがその効果発現に深く関与していることを世界で初めて明らかにしました³。マウスも人間も、高脂肪食に対する強い依存性を示すことが知られており、高脂肪食に対する依存性の強さは、タバコやアルコール、麻薬類などに対する依存性を上回ることがわかってきています(図2)。

図3 γオリザノールは視床下部 ER ストレスの亢進を抑制して高脂肪食に対する依存症を緩和する



Kozuka C, Masuzaki H et al. Diabetes 61:3084-3093, 2012
特許公開番号：2013-144656 (2012年1月16日出願済)

筆者らは、食欲を制御する脳の中核、視床下部における細胞応答ストレス（小胞体（ER）ストレスと呼ばれる）の上昇が高脂肪食に対する嗜好性に深く関与しており、高脂肪食の摂取によって視床下部における小胞体ストレスが亢進すると、一段と高脂肪食に対する嗜好性が強くなり、高脂肪食への依存（耽溺）が強化される悪循環が形成されていることを発見しました。そして、玄米有効成分であるγオリザノールが視床下部における小胞体ストレスを軽減する「分子シャペロン」として機能し、高脂肪食依存の悪循環を断ち切る作用を持っていることを見出しました（図3）。人類が古来、慣れ親しんできた天然食の中に健康的な食行動への回帰を促す「抗メタボ物質」が豊富に含まれているという発見は画期的であり、食を介して

脳の機能を改善するという、肥満症・型糖尿病に対する斬新な予防法・治療法の確立が期待されています。

小胞体とは、タンパク質の合成、修飾、立体構造への折りたたみをつかさどる細胞内小器官のひとつであり、正常に折りたたまれないため、細胞外への分泌がスムーズに行われない「不良品」のタンパク質が小胞体に蓄積し、小胞体ストレス応答（unfolded protein response：UPR）が活性化した状態が小胞体ストレスです。神経変性疾患や精神疾患、糖尿病や肥満症、慢性腎臓病、癌、関節リウマチなどの膠原病、ウイルス感染症など、実に多彩な病態の形成に、この小胞体ストレスが関わっていることが明らかになってきました。

玄米はかつて「天然の完全食」と呼ばれ、食物繊維、ビタミン、ミネラルなど、多彩な栄養成分をバランス良く豊富に含んでおり、食後高血糖を抑制する低GI食品としても注目されています。第二次世界大戦の前、そして戦後しばらくの間、沖縄地域で白米を常食できるひとは極めて少数であり、多くのひとは玄米と線維成分が極めて豊富でカロリー含有量が少ない「煮芋」を主食としてきました。玄米をひいて煮込み、生姜や黒糖で味付けした玄米ドリンクも広く愛飲されてきた歴史があります。玄米にはビフィドバクテリウム属やラクトバシラス属など、善玉菌と総称される乳酸菌の増殖を促す食物繊維が豊富に含まれています。特定の腸内細菌の作用によって本来であれば消化・吸収できない多糖



玄米食を実践した 肥満症・糖尿病患者さんの臨床経験

類を吸収可能な単糖類へ分解し、過剰なエネルギー吸収を誘導してしまうことや脂肪細胞における脂肪蓄積調節に関与するなど、肥満を誘導しやすい腸内細菌の存在も知られており、腸内細菌叢のバランスの乱れが肥満症や糖尿病の発症リスクを高めることが指摘されています。腸内細菌叢の組成を健康体質に改善する「プレバイオティクス」としての玄米の作用にも大きな期待が寄せられています。

私が玄米食を始めるきっかけは、琉球大学医学部第二内科の同門会会長を務めていただいている田仲秀明先生御自身の玄米食体験談を伺ったことでした。田仲秀明先生は今では日本中で確固たる認知度を得ている「沖繩クライシス」という言葉を提唱された先生として全国的にも大変御高名な先生です。田仲先生は那覇市で糖尿病専門クリニックを開業なさっており、御診療や医師会の会合で多忙な毎日を送るうち、つつい食べ過ぎ、飲み過ぎが高じ、肥満傾向になっておられました。その対策として、ある日から、クリニックでの昼食は必ず、栄養士でもある奥様の手作り玄米弁当を持参するようになったところ、自身の肥満や脂質異常症が目覚ましく改善し、肌艶がよくなり、お通じも順調で、毎日、

爽快な気分の仕事が出来るようになった、というお話をして下さいました。特に私の関心を引いたのは、「玄米食に換えてから、以前のような脂濃い食べ物をあまり欲しくなくなりました。あっさりした和食が美味しいと思えるようになりました」とおっしゃったことでした。

田仲先生は御自身の玄米食体験を踏まえて、糖尿病・肥満症の患者さんの食事療法の一環として玄米食を推奨するプログラムを立ち上げ、御自身のクリニックで目覚ましい効果が得られました。とりわけ、脂肪肝改善効果や脂質異常症改善効果、食後の高血糖・高インスリン血症の改善効果は実に素晴らしいものでした。先に述べた、沖繩県在住の壮年期男性・メタボリックシンドローム患者を対象としたパイロット臨床研究（BRAVO研究）はこのような背景から始まったものでした。

そこで、私自身も職場（琉球大学医学部附属病院）で摂るランチは必ず玄米弁当に決めて足かけ5年ほど、ずっと実践しています。京都大学から琉球大学に着任した直後から玄米食を始めたことで、この5年間、体重も一定、人間ドックの成績も良好。今のところ、糖尿病や脂質異常症の心配はありませんし、お通じも極めて順調です。県外から沖繩に赴任された多くの先生方が「現代型沖繩ライフの洗礼」を受けて肥満や糖尿病の発症に悩まれている中、私は早めに玄米食に巡り逢えて大変幸運であったと実感しています。医学部の臨床実習の学生さん達に糖尿病学を講義するランチ会では食事療法教育の一環として必

ず玄米弁当を医学生達と一緒に食べるようにしており、玄米を試食しながら食材やカロリー、GI値、玄米由来有効成分、腸内細菌叢などに関わる分子医学、分子栄養学を解説するようにしています。

このような背景を踏まえ、私達の病棟や外来（琉球大学医学部第二内科）の糖尿病・肥満症診療における食事療法においては腎機能低下例などを除き、適応のある患者さんには積極的に玄米食を取り入れており、優れた臨床成績を挙げています。例を挙げると、食後血糖値がときどき140 mg/dLを超え、境界型糖尿病（IGT）が疑われた症例に対して玄米食を2週間余り導入しました。導入前後で24時間持続血糖モニター（CGM）検査を実施したところ、血糖のゆらぎが明らかに改善し（血糖変動指標であるMAGEの数値が低下）、食後の高血糖スパイクが見られなくなりました。玄米食は糖尿病や肥満症の食事療法としても勿論、有効ですが、境界型糖尿病（IGT）のような初期段階からでも短期間に優れた予防効果を発揮します。

毎週、病棟の総回診でお目に掛かる入院患者さんの印象として、若い頃から玄米食で過ごしてきた方々はお顔にハリとツヤがあり、概して年齢よりも相当、若々しい印象を受けるケースが多いという点も見逃せません。玄米に含有される有効成分の中には既知、未知の多くの抗酸化物質や抗老化物質が含まれており、それぞれの作用機構が今後、分子レベルで解明されていくことが期待されます。玄米食は糖尿病治療薬（経口血糖降下薬やイン

スリン）や脂質異常症改善薬の効果を高め、脂肪肝改善効果も医薬並みに強力です。

玄米食がもたらす優れた臨床成績が高く評価された結果、琉球大学医学部附属病院では、全国の医学部附属病院としては初めて、玄米食を入院患者さんに対する食事オーダーシステムの中に加えて運用を始めています。琉球大学医学部附属病院養護管理部スタッフの皆さんの全面的な協力体制のもと、入院患者さんにアンケート調査を行ったところ、入院患者さん全体のおよそ75%が玄米食を選択したいと回答しており、大変好評です。



玄米有効成分、γオリザノールが担う 食行動変容と代謝改善効果

コメの学名は *Oryza Sativa* です。γオリザノールは、まさに、「コメの油」という名称を冠した有効成分であり1953年に東京工業試験所の土屋知太郎、金子良平らにより玄米から分離抽出されました。数種のトリテルペンアルコールとフェルラ酸のエステル化合物の総称であり、天然食品の中では米糠（すなわち、玄米）にほぼ特異的かつ高濃度に含まれていることが注目されます⁴。筆者らのマウス実験も含め、経口投与されたγオリザノールは血液脳関門を通過して高濃度で脳に分布することが判明しており、認知機能の改善や種々の依存症の改善、むずむず足症候群の改善など、脳を作用点

とする多彩な作用が期待されています。

従来、ソーオリザノールは視床下部におけるカテコールアミン代謝に作用して自律神経機能調節に関わることが知られており、更年期障害や自律神経失調症、過敏性腸症候群や脂質異常症などに対して臨床応用されてきました。抗酸化作用やメラニン生成抑制作用、紫外線吸収作用もあり、化粧品や食品添加物としても幅広く利用されています。私達は、高脂肪食に対する嗜好性を研究する過程で、マウスに通常食と高脂肪食を同時に与え、自由に選択させる実験を行いました。マウスはヒトと同様に、高脂肪食に対する嗜好性が極めて強く、通常食と高脂肪食を同時に給餌して選択させるとほぼ100%高脂肪食を選択することが知られています。そこで、マウスに与える通常食、高脂肪食の炭水化物の一部を等カロリーの玄米粉あるいは白米粉で置換した餌を作成してマウスに与えたところ、通常食と高脂肪食それぞれの炭水化物の一部を玄米粉で置換した餌を同時に給餌したマウスのグループにおいてのみ、高脂肪食に対する嗜好性が和らぎ、結果的に高脂肪食肥満が顕著に抑制されることがわかりました。玄米粉を混合した高脂肪食を選択したマウスでは食後の高血糖や耐糖能障害も明らかに改善されますが、白米粉を混合した高脂肪食を選び取ったマウスではこれらの効果は認められませんでした。高脂肪食負荷マウスに対するソーオリザノールの経口投与においても、玄米粉を混合した高脂肪食を選択したマウスと同様の糖代謝改善効果が認められることから、玄米による糖代謝改善のメカニ

ズムにソーオリザノールの効果が関与していることがわかりました。



高脂肪食に対する依存性と脳内報酬系 「玄米を活用して『満足しない脳』を『足るを知る脳』に変える」

高脂肪食への依存と薬物中毒との類似性、共通点が注目されています。薬物依存における服用量の増加は脳内報酬系の閾値が上昇し、それまでの血中濃度では報酬が得られなくなる（満足しなくなる）ことに起因します。高脂肪食で肥満させたラットは麻薬依存のラットと同様に、『脳内報酬系』における刺激の閾値が上昇して食餌摂取による脳内報酬を感じにくくなっています。つまり、高脂肪食によって『満足しない脳』に変わってしまったことを意味します。満足や喜びの報酬系シグナルはドパミンニューロンによって伝えられますが、肥満者では麻薬依存患者と同様、脳内報酬系（線条体など）において喜びや満足の情報を受け取るべきドパミン受容体の活動低下が認められます。ソーオリザノールなどの玄米有効成分は『満足しない脳』を『足るを知る脳』に変える潜在力が秘められています（図5）。

明治天皇の主治医を務めたドイツ人医師、ベルツ博士が、明治日本人の驚異的体力や健康の秘訣として玄米食の効用を説いています（図6）。健康長寿や抗老化に有用な食品と

図6 明治時代の日本人の驚異的体力 ～玄米 vs 西欧食～



ベルツ博士の 日光見物での逸話

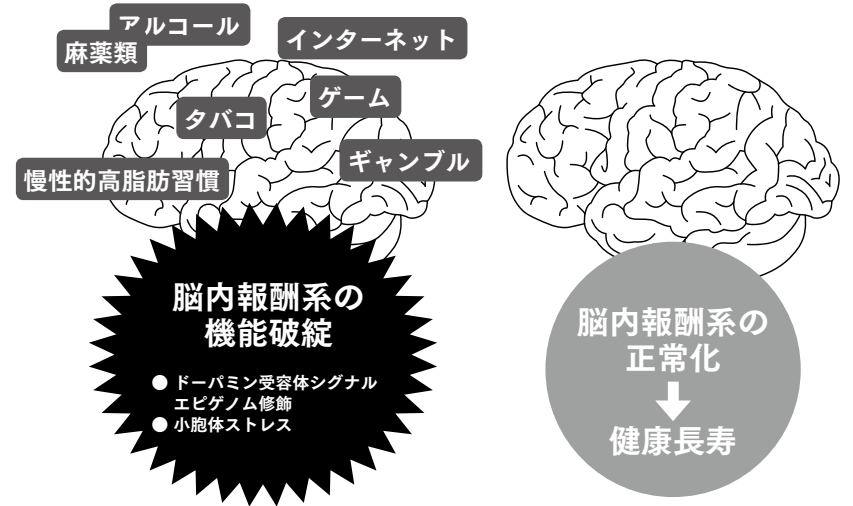
ベルツ博士一行が乗った人力車2台は、早朝に上野を出発。110kmもの距離を、わずか14時間で日光に到着したそうです。この距離を馬車で赴けば、道中で6回も馬を取り換えるか、途中で一泊しなければならないところを、です。

ベルツ博士は、車夫を務めた日本人の耐久力に驚き、彼らの食事を調査したところ、日常食を多量の玄米、ジャガイモ、大麦、粟、百合根を主食とし、低たんぱく、低脂肪の粗食だったのです。

ベルツ博士は、運転した22歳と25歳の2人の車夫を雇い上げ、1人に玄米おにぎりの食事、もう1人に肉食とドイツ基準のたんぱく質を摂らせ、80kgの積荷を乗せて走らせ続ける実験を行いました。その結果、肉料理を食べた車夫は疲労して3日で走れなくなったものの、元の食事に戻すとまた元気に走れるようになったそうです。一方、玄米おにぎりの車夫は3週間走り続けることができたと言われています。

中外医事新報 516号(明治34年9月)より要約

図5 満足しない脳 足るを知る脳



して、難消化性全粒穀物の有用性が世界的に注目されており、難消化性全粒穀物の日常的摂取は内臓脂肪が溜まりにくく、メタボリックシンドローム予防効果があることも報告されています。

我が国における難消化性全粒穀物の代表格はまさしく玄米であり、玄米に含有される多彩な有効成分がもつ作用機構が分子レベルで解明され、腸内細菌叢や脳機能に与える効果の全容が明らかになれば、健康長寿の復活に大きな役割を果たすことができると期待されます。

プロフィール

益崎 裕章（ますざき・ひろあき）

琉球大学 大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病 内科学講座（第二内科）教授。1989年、京都大学 医学部卒業。1996年、京都大学 大学院 医学研究科 博士課程 修了、医学博士。2000年から3年間、ハーバード大学 医学部に留学、現 ハーバード大学 医学部長のジェフリー・フライヤー教授に師事。一貫して 内分泌・代謝疾患と肥満症の研究・臨床・教育に携わる。2009年に 琉球大学 大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病 内科学講座（第2内科）教授に着任。2014年1月から 琉球大学 医学部 附属病院 副 病院長、医師キャリア支援センター長を兼任。

参考文献

1. Freedman DH
How to fix the obesity crisis
Scientific American 2011;304:40-47
2. Shimabukuro M, Masuzaki H et al. Effects of Brown Rice Diet on Visceral Obesity and Endothelial Function: The BRAVO Study. British J Nutr 111:310-320, 2013
3. Kozuka C, Masuzaki H (correspondence) et al. Brown rice and its component, γ -oryzanol, attenuate the preference for high-fat diet by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice. Diabetes 61:3084-3093, 2012
4. Kozuka C, Masuzaki H (correspondence) et al. Natural Food based Novel Approach toward Prevention and Treatment of Obesity and Type 2 Diabetes: Recent Studies on Brown Rice and γ -Oryzanol. Obes Res Clin Pract 7:e165-e172, 2013
5. 益崎 裕章 肥満症の内分泌学的解析 平成 23 年度 日本内科学会 学術総会 教育講演要旨 日本内科学会雑誌（日本内科学会）2011;100:2638-2645