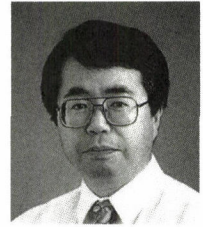


<シンポジウム-2>

桑葉エキス入りプロポリス(桑ポリス™)
の肥満・糖尿病予防効果小野寺 敏¹⁾ 八並 一寿²⁾ 福田 栄一²⁾

1. はじめに

従来の日本においては、40~60歳の働き盛りに糖尿病、心臓病、悪性腫瘍、脳卒中などの疾患が多くなることから、これらを「成人病」と呼んできたが、近年においては、これらの発症が低年齢層にシフトするようになってきた。低年齢化してきた要因には、「遺伝要因」、「外部環境要因」にさらに「生活環境要因」の変化などの関与が挙げられるが、特に生活環境要因との関与が重要視されてきた。そこで、1996年の公衆衛生審議会において従来の「成人病」の呼称を「生活習慣病」に改める提案がされた。

生活習慣病(life-style related disease)とは、「食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒などの生活習慣が、その発症・進行に関する症候群」であり、インスリン非依存性糖尿病(成人型糖尿病)、肥満、高脂血症(家族性を除く)、高尿酸血症、循環器疾患(先天性を除く)、大腸癌(家族性を除く)、高血圧症、肺扁平状上皮癌、慢性気管支炎、肺気腫、アルコール性肝炎、歯周病などが含まれる。

一方日本は、男女とも世界一の長寿国(女:84.62歳、男:77.64歳)になり大変喜ばしいことではあるが、少子高齢化といった人口の高齢化が問題となり、将来ますます「生活習慣病」の増加が予想される。このように高齢化と生活習慣病の増加に対して、21世紀は単なる長命だけでなく、疾患のない長命を目指すとして厚生省は、「健康日本21」を2000年にスタートさせた¹⁾。すなわち食生活の改善、身体活動の改善、喫煙の防止などにより「死の四重奏」と称される糖尿病、肥満、高血圧、高脂血症を改善し、糖尿病の合併症、心臓病、脳卒中、悪性腫瘍などの発症を抑えるという一次予防重視型の健康戦略である。

特に肥満は様々な疾患を引き起こすといわれ、最近ではインスリン非依存性糖尿病(成人型糖尿病)との関連が明らかにされてきた²⁾。そこで21世紀の健康と食生活を考えるにあたり、身近な自然食品に肥満・糖尿病予防効果があるかどうかを検討した。今回は、桑葉エキスとプロポリスとの特殊な技術でブレンドした「桑ポリス」の肥満・糖尿病予防効果について検討した。

本題に入る前に、基礎知識として糖尿病、桑葉、プロポリスなどの背景を簡単に整理し、桑ポリスの誕生および桑ポリスの威力について述べる。なお誌面の都合上、具体的なデータについては、当日スライドで詳しく報告する。

2. 糖尿病の背景

糖尿病は、体のガソリンとなるブドウ糖の濃度(血糖値という)が血液中で高い値を維持する疾患である。腎臓値(約180 mg/dL)以上の高い濃度になると、腎臓の処理能力を超えるため、ブドウ糖は尿中へ排出されるようになる。正常な場合は、食事をすると30分から60分にかけて血糖値のピークがみられ、時間とともに低下する。なぜ血糖値が低下するのかというと、血液の中に入ったブドウ糖は、筋肉をはじめ体中の組織の細胞の中に取り込まれ、代謝を受け、ミトコンドリアでエネルギーを産生したり、またブドウ糖からグリコーゲンが合成されるためである。しかし、ブドウ糖が細胞内に取り込まれるためには、インスリン(膵臓のランゲルハンス島のβ細胞から分泌)が一定量、血液に出てきて細胞膜にあるレセプターに結合することが重要である。インスリンの分

1) 昭和薬科大学病態科学研究室講師 2) 玉川大学農学部応用生物化学科

泌不足や細胞へのインスリン抵抗性(レセプターの変化)が高まると、ブドウ糖は細胞内に取り込まれにくくなり、血液中をぐるぐる回り、だんだん血糖値が高くなり、尿中に糖が出るようになる。これが糖尿病である。

糖尿病には2つのタイプがあり、小児や若い人に多いインスリン依存型糖尿病(I型糖尿病)と中高年に多いインスリン非依存型糖尿病(II型糖尿病)である。日本人の糖尿病の95%は後者である。II型糖尿病の原因は、まず体質が考えられ、さらに過食、運動不足、肥満、ストレス、加齢などが引き金となって発症すると考えられている。特に肥満との関係が注目されている。現在、糖尿病が強く疑われる人の28.0%および糖尿病の可能性を否定できない人の26.9%は肥満であり、また糖尿病が強く疑われる人の52.7%および糖尿病の可能性を否定できない人の37.3%は、過去に肥満であったことが明らかとなった³⁾。

1997年の糖尿病実態調査では³⁾、糖尿病が強く疑われる人の数は690万人、その予備軍を含めると1,370万人といわれている。40歳以上では、10人に1人が糖尿病である。今も増え続け、2010年には糖尿病患者が1,080万人と推定されている。また1998年の調査によると、実際医療機関で治療を受けている患者は45%で、治療を受けていない人は55%であった。半数以上の人が治療を受けていないことになる。

糖尿病は知らない間に徐々に進行し、重篤な三大合併症といわれる神経障害、網膜症、腎症などを引き起こし、毎年網膜症にて約3,000人以上の患者が失明し、腎症による透析開始者数が約11,000人といわれている。通常、治療を怠ると糖尿病になってから5~6年で神経障害が、7~10年で網膜症が、15年程度で腎症が出現するといわれている。死因順位別では第10位に位置している。

糖尿病治療の最大の目標は、血糖値を正常に保ち合併症を予防することである。目標値として、食前血糖値80~120 mg/dL、食後血糖値100~160 mg/dL、グリコヘモグロビン(HbA_{1c})5.5~6.0%と考えられる。以上のような値を維持するために、I型糖尿病の場合はインスリン注射を必要とし、II型糖尿病の場合は食事療法と運動療法でかなり改善されるが、それでもコントロールが難しい場合は、経口血糖降下薬やインスリン注射が必要となる。現在使用されている主な経口糖尿病薬には、次のようなものがある。①スルホニル尿素(SU)薬：ランゲルハ

ンス島のβ細胞に働いてインスリン分泌を促進。②ビグアナイド(BG)薬：腸管からの糖質吸収抑制、肝からのブドウ糖放出抑制、末梢細胞でのブドウ糖取り込み促進などの降糖作用。③インスリン抵抗性改善薬：肝機能障害に注意。④速効性インスリン分泌促進薬：SU剤と同様の働きがあるが、短時間で作用するため低血糖は起こりにくい。⑤α-グルコシダーゼ阻害薬：糖質の分解と吸収を遅延させ、食後の高血糖を改善する薬物。今回の桑ボリスは、⑤のα-グルコシダーゼ阻害に関与する自然食品である。

3. 桑葉の背景

桑は、クワ科クワ属の総称で熱帯から温帯に広く分布する落葉高木で、葉はカイコの飼料とされる。日本では、主にヤマグワ、カラヤマグワ、ログワの3種の系統が栽培されている。初夏には実ができ黒紫色に熟する。日本では、三木露風の童謡「赤とんぼ」の一節「山の畑の桑の実を、小籠に摘んだはまほろしか」に出てくるように、かつては養蚕業が盛んであったことがうかがえる。

桑は、中国では昔から漢方薬として、糖尿病、高血圧、消炎、浄血などに使われてきた。中国の薬学者・李時珍(1518~1593)の著で、没後1596年に、子供である李健元によって刊行された『本草綱目』の中で、桑葉が消渴病(糖尿病)に効くことを記しており、日本へは1607年に伝来し、林羅山(1588~1657)が長崎で『本草綱目』を購入し、徳川家康に献上したと伝えられている。日本では、臨済宗の開祖・栄西禅師(1141~1215)は、1211年に出版した『喫茶養生記』の下巻中で、桑粥が「飲水の病」(現代でいう糖尿病か?)に有効性があることを記している⁴⁾。

現在では桑葉の科学分析が進み、食物繊維やミネラル含有が豊富で、大変多くの栄養成分から成ることが明らかになった。神奈川県科学技術政策推進委員会⁵⁾の発表によれば、カルシウムは牛乳の27倍、鉄は小松菜の15倍、味覚に関係する亜鉛もイカの5倍も多く含まれている。以上から、研究者は魅力ある桑葉に注目し、効能を調べた結果、桑葉には小腸粘膜細胞から分泌されるα-グルコシダーゼ活性を抑える物質が含まれており、2糖類(スクロース、マルトース、ラクトース)の分解を抑え、糖の吸収を抑制し、血糖値を下げる働きがあることが明らかとなり、その主な活性成分は、構造的に単糖に似た1-デ

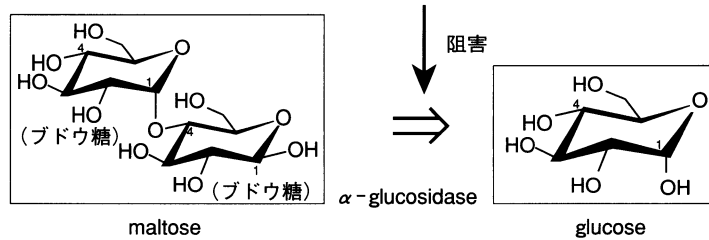
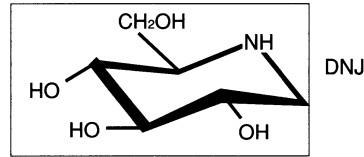


図1 デオキシノジリマイシンの作用

桑葉から見出された 1-deoxynojirimycin (DNJ)

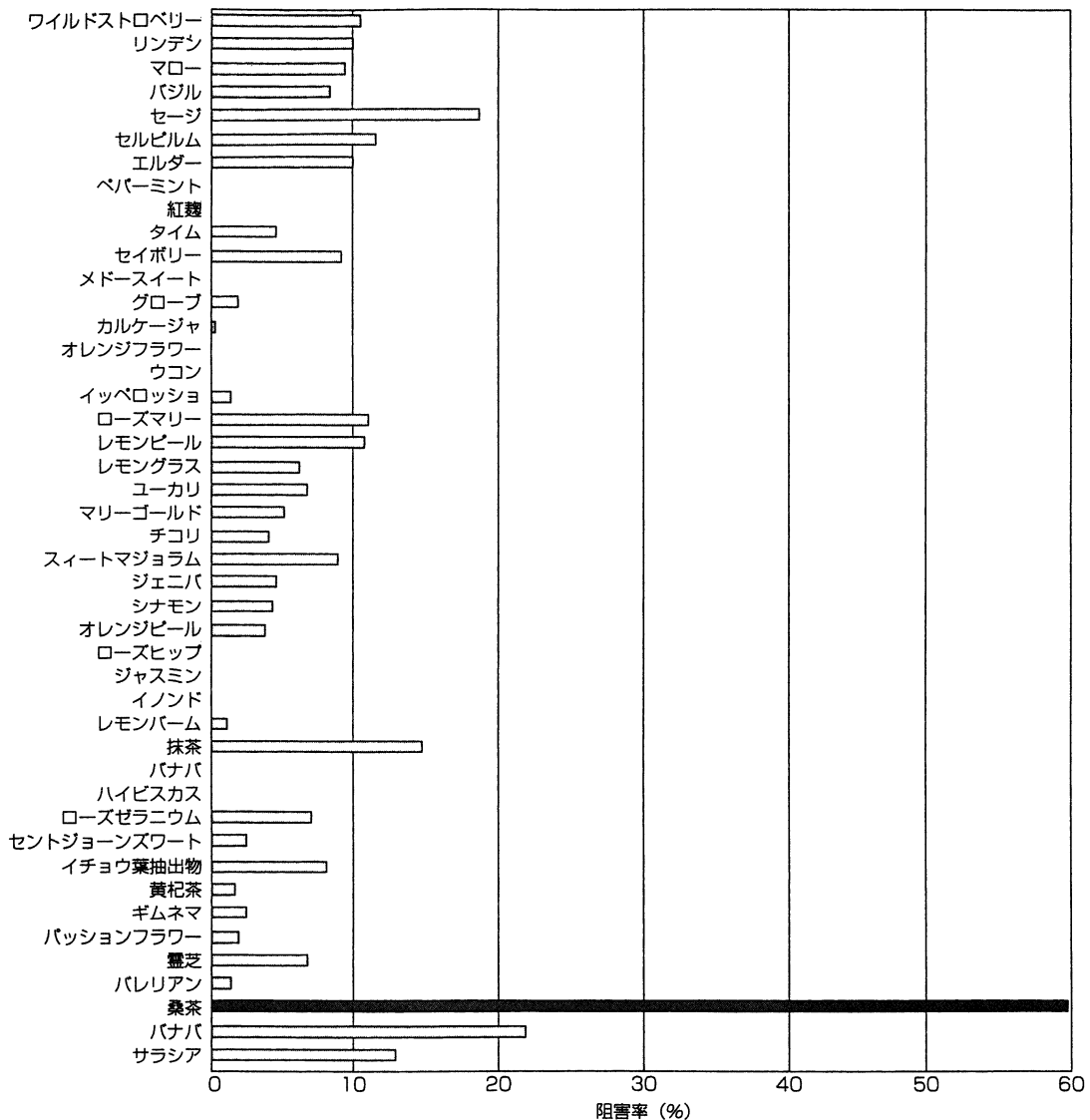


図2 各種ハーブの α -グルコシダーゼ阻害活性の比較

表1 桑葉の効用

- ・カルシウム、鉄などのミネラルが豊富で、大変多くの栄養成分からなる
- ・ α -グルコシダーゼを抑制し血糖値を下げる1-デオキシノジリマイシン(DNJ)が含まれる
- ・コレステロール値、中性脂肪値の改善
- ・肝臓の脂質改善および機能改善
- ・癌の予防
- ・便秘を改善
- ・腸内悪玉菌を減少させる
- ・高血圧の抑制
- ・ダイエット効果
- ・染色体異常や突然変異の誘発はない
- ・DNA損傷に対して予防的作用
- ・HIVの感染抑制作用

オキシノジリマイシン(DNJ)であることが示された(図1)⁶⁾。また八並らは、桑葉の α -グルコシダーゼ阻害作用を、他の44種のハーブと比較した結果、桑葉が最も強い阻害作用を示した(図2)。DNJは、桑葉乾物量に対して約0.1%含まれている。DNJは今のところ桑以外にはみつからない。また、ほかに様々な研究機関において、桑葉の効能が報告された(表1)。例えば、自然発症高血圧ラットを用いた血圧降下作用であり、成分の γ アミノ酪酸が関与しているという報告⁵⁾、高脂血症ウサギを用いたコレステロール低下作用であり、これには植物ステロールの1種であるシトステロールが関与しているという報告⁷⁾、また桑葉の成分が、発癌の初期過程におけるDNA損傷に対して予防的に作用するという報告などである⁸⁾。そのほかとして、肝機能改善効果、便秘の改善⁵⁾、ダイエット効果などの報告もある⁹⁾。現在、桑葉の成分が臨床へ応用されつつある¹⁰⁾。

4. プロポリスの背景

プロポリスは、古代エジプトから薬効作用が注目されて、民間伝承薬として繁用されてきた。プロポリスとは、「敵の進入を防ぐ城壁」という意味で、ミツバチが樹木の特定部位、主として新芽や蕾および樹皮から採取したガム質、樹液、植物色素系の物質および香油などの集合体に、ミツバチ自身の分泌液、蜂ろうなどを混合して作られた暗緑色や褐色から暗褐色を呈した粘着性のある樹脂

表2 プロポリスの効用

- ・殺菌作用
- ・免疫機能を高める(NK細胞・キラーT細胞・M ϕ を活性化)
- ・抗癌作用
- ・炎症やアレルギーを抑制
- ・血液を浄化し血行を良くする
- ・血糖値を下げる
- ・肝機能改善
- ・脳のエネルギー代謝を改善する脳保護作用
- ・ランゲルハンス島の β 細胞保護作用

注意：プロポリスにアレルギーを起こす場合がある粗悪な商品に注意

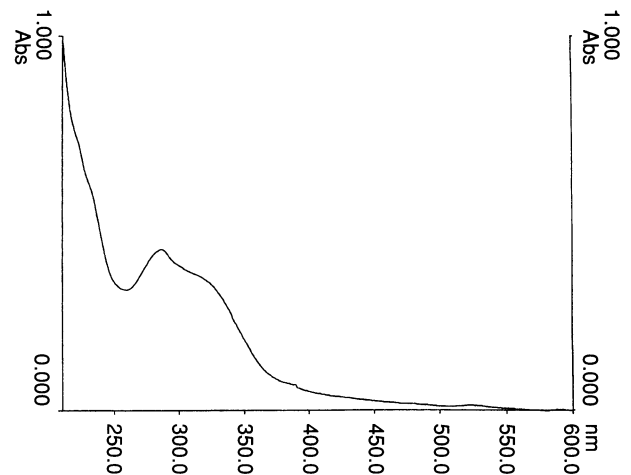


図3 桑ポリスのスペクトル分析

状の固形天然物であり、多種多様の薬理作用が明らかになっている(表2)。例えば民間療法的な成果を加えると、殺菌作用、免疫力増強作用をはじめ、悪性腫瘍、肝臓疾患、糖尿病、アレルギー、膠原病、自己免疫疾患、火傷、潰瘍などに有効性が報告されている。また最近では、脳のエネルギー代謝を改善する脳保護作用の報告がされている。

5. 桑ポリスの背景および効能

桑ポリスは、極めて高濃度に桑茶活性が低下しない条件下で濃縮し、ブラジル産高級プロポリスを一定の割合で混合することで、上記で述べた桑葉の成分の効果とプロポリスの成分の効果を損なうことなく、相乗的・相補的

表3 各種の α -グルコシダーゼ阻害活性(IC₅₀)

試料	IC ₅₀ (μg/mL)
桑茶(桑ポリス)	55
桑ポリス液	2
プロポリス	10
桑茶エキス乾燥物	1.93
アルカボース	0.72

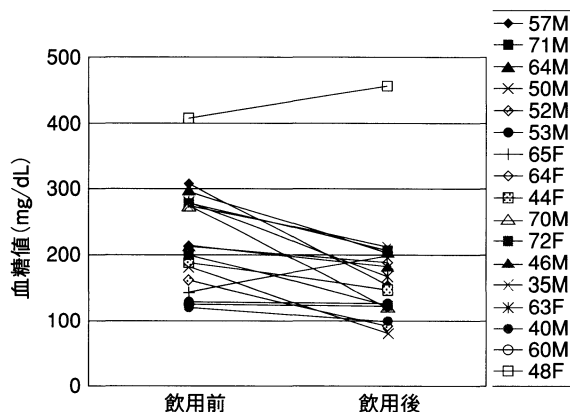


図5 桑ポリスの飲用後の血糖値の変化

図の右は、患者の年齢と性別 (M: 男性, F: 女性) を示す(渋谷3丁目クリニック 豊嶋 穆先生, 東京衛生病院 水上 治先生, 菅野クリニック 菅野光男先生のデータによる)。

効果が高くなるように処理して製造したものである。桑ポリスのスペクトル分析すると図3にみられるように、280nm付近のピークと300~350nmにかけたなだらかな特徴あるパターンを示した。これらによって簡単な品質管理も可能と考えられる。プロポリス自身は、匂いがきつく、べとつきがあり飲みにくい欠点があるが、特殊な加工技術で桑葉エキスとブレンドすることにより、匂いも軽減され、べとつきもなく、ポケットでの持ち運びも可能であり、食事前あるいは食事中に自分の好みに応じて水、お茶、ソフトドリンク、ビール、お酒などに入れても味覚的にも良好な飲料として開発された。

この開発された桑ポリスの作用を *in vivo*, *in vitro* において検討した。*in vitro* においては、ラット小腸粘膜から得た α -グルコシダーゼ阻害率で検討した⁹⁾。ブレンドする前の桑葉エキスの α -グルコシダーゼ阻害率は、バナバ茶、サラシア茶、40種類のハーブ、市販されている5種類の桑茶、さらに中国産、韓国産の桑茶と比較したところ、いずれよりも高い阻害率を示した。また、桑茶

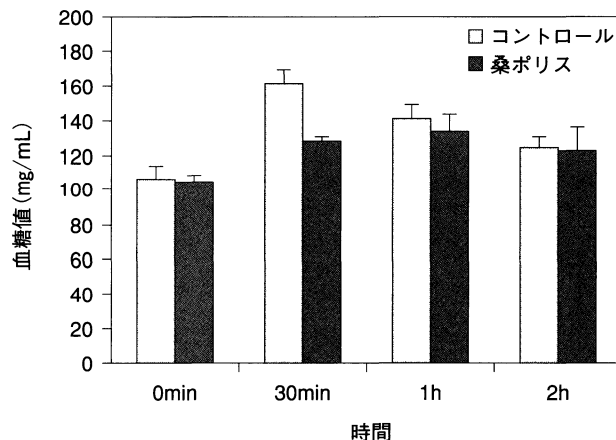


図4 ラットによる桑ポリス飲用によるスクロース摂取後の血糖値の変化

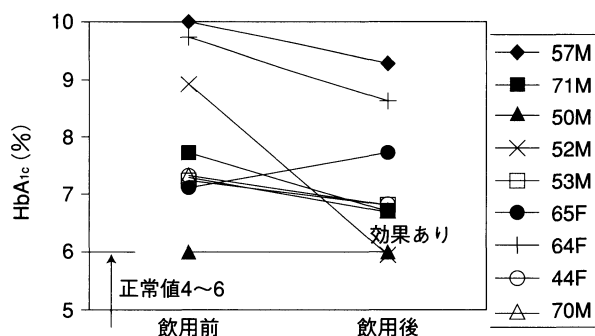


図6 桑ポリス飲用後のHbA_{1c}の変化

(渋谷3丁目クリニック 豊嶋 穆先生, 東京衛生病院 水上 治先生, 菅野クリニック 菅野光男先生のデータによる)

(桑ポリス)、桑ポリス液、プロポリス、 α -グルコシダーゼ阻害薬アルカボース(グルコバイ)との50%阻害を比較したところ、表3に示したように桑ポリス液に強い活性を示した。

またラットを使った *in vivo* においては、スクロース経口投与後の血糖値の上昇が抑制され、緩やかな吸収曲線になることが示された(図4)¹¹⁾。また、糖尿病ラットにおいても血糖値を下げる結果を得ている¹²⁾。さらに臨床医と糖尿病患者の協力を得て、桑ポリスを1~2カ月間飲用させたところ、図5に示したように血糖値の低下という好成績が得られた。また、HbA_{1c}においても改善効果がみられた(図6)¹³⁾。表4は、肝機能障害を伴った糖尿病患者の症例である(男性、74歳)。桑ポリスを1カ月間服用後の検査値は、空腹時血糖値、インスリン値、GOT、GPTなどが下がり、血糖値や肝機能改善がみられた。ま

表4 桑ポリス飲用後の血糖値および肝機能改善効果

検査項目	正常値	使用前	1カ月後
FBS	60~110	260	98
HbA _{1c}	4.3~5.8	8.1	6.9
インスリン		101.3	24.1
TC	130~219	192	208
HDL	40.0以上	34.8	39.1
TG	30~149	174	208
GOT	13~36(♂)	69	24
GPT	9~44(♂)	112	33
γ -GTP	12~82	42	37
ALP		7.6	7.3
TP	6.7~8.2	7.7	7.9
尿糖		+++	-

た他の症例では、高インスリン値の場合は下げたり、低インスリン値の場合は上げたりする傾向がみられた¹⁴⁾。

以上の結果と、今までの長い歴史のある桑葉とプロポリスの多くの研究成果とを総合して考えると、桑ポリスは安全な自然食品と考えることができる。医薬品の場合は、腹部膨満感や腹痛、不快感を訴える人がいるが、桑ポリスにおいては、今のところ報告はない。図7に示すように、桑ポリスは総合的に働き、生体に無理なく作用し、過剰に取りすぎた糖分の吸収を緩やかにするため、低血糖症を起こす心配はないと思われる。しかし、桑ポリスには血糖値低下作用、肝臓保護作用などがあるからといって、食べすぎやアルコールの飲みすぎには注意したいものである。

文 献

- 1) 厚生省：21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)について。厚生 11：43-51, 2000.

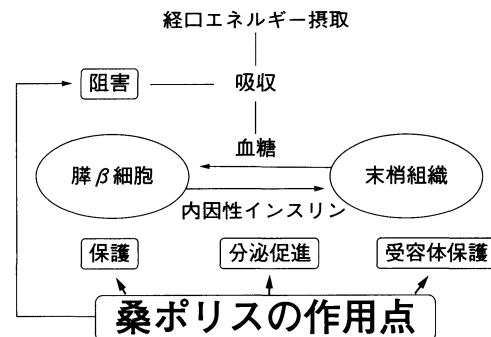


図7 桑ポリスの糖尿病予防の作用点

- 2) 門脇 孝：食生活と生活習慣病。厚生 11：8-10, 2000.
- 3) 厚生省：糖尿病実態調査報告書, 1997.
- 4) 真柳 誠：「本草綱目」の日本初渡来記録と金陵本の所在。漢方の臨床 45：1431-1439, 1998.
- 5) 神奈川県科学技術政策推進委員会：機能性食品における共同研究事業報告, 1996.
- 6) Asano, N., Tomioka, E., Kizu, H. et al.: Sugars with nitrogen in the ring isolated from the leaves of *Morus bombycis*. Carbohydrate Research 253: 235-245, 1994.
- 7) 土井佳代ほか：コレステロール食摂取ウサギにおける桑葉の脂質代謝に及ぼす影響。日本栄養・食糧学会誌 47：15-22, 1944.
- 8) 田 幸子ほか：桑葉の発癌抑制に及ぼす影響。神奈川県立衛生短期大学紀要 30：14-20, 1997.
- 9) 八並一寿：桑の葉茶のラット小腸由来 α -グルコシダーゼ阻害活性と桑の葉茶粉末カプセル経口投与時の体重減少効果。日本肥満学会誌 6：105, 2000.
- 10) Rowe, P. M.: Glycoscience moves from the laboratory to the clinic. Lancet 345：402, 1999.
- 11) 小野寺敏, 八並一寿, 福田栄一：桑葉エキス入りプロポリス(桑ポリス)の糖尿病予防効果。21世紀の人類と健康フォーラム, 中国北京市, 2001.
- 12) 未発表
- 13) 水上 治, 八並一寿, 福田栄一：プロポリス加工食品「桑ポリス」液の糖尿病患者に対する臨床効果。第3回日本補完代替医療学会学術集会, 新宿, 2000.
- 14) 今村厚志, 八並一寿, 福田栄一：プロポリス加工食品「桑ポリス」液の糖尿病患者に対する臨床効果(第三報)。第4回日本補完代替医療学会学術集会, 大阪, 2001.