
凍り豆腐の長期摂取による糖尿病予防・改善効果



Anti-diabetes Effect of Kori-tofu



石黒 貴寛 村澤 久司
下平 隆寛 前本 勝利

凍り豆腐の長期摂取による糖尿病予防・改善効果

Anti-diabetes Effect of Kori-tofu

石黒 貴寛¹⁾ 村澤 久司¹⁾
下平 隆寛^{2)*} 前本 勝利^{2)*}

ABSTRACT

We researched that intake of Kori-tofu have an effect on carbohydrate metabolism. Eight healthy but have high normal serum HbA1c subjects ingested 16.5 g of seasoned Kori-tofu per day for 12 weeks. Serum HbA1c and other biomarkers were measured. In the result, intake of the Kori-tofu decreased serum HbA1c level significantly. The findings indicate intake of Kori-tofu improve carbohydrate metabolism, that prevent diabetes.

(Jpn Pharmacol Ther 2016 ; 44 : 1363-6)

KEY WORDS Kori-tofu, HbA1c, Carbohydrate metabolism, Diabetes

はじめに

厚生労働省発表の「2014年患者調査の概況」によると、日本における糖尿病患者数は過去最高の316万人と推定され、年々増加している。また、WHOによると、世界の糖尿病有病者数は2014年に4.2億人に達し、1980年の4倍にあたると発表されている。治療薬には副作用の問題もあるため、とくに予備軍の人を中心に予防・改善に向けては食生活を含めた生活習慣の見直しが第一選択となろう。

凍り豆腐摂取により、血中高LDLコレステロール被験者のLDLコレステロールの減少¹⁾、HDLコレステロールの増加²⁾、食後中性脂肪上昇抑制³⁾など脂質代謝改善効果が報告されている。このメカニ

ズムの一つとして、凍り豆腐に含まれる難消化性タンパク質が腸管内で胆汁酸（コレステロールを原料に生合成される）を捕捉し、排出を促す効果によるものが考察されている⁴⁾。また、薬剤のなかにもこの胆汁酸の排泄というメカニズムで高コレステロール血症を対象に使用されるものが胆汁酸吸着レジンとして存在し、コレステラミン、コレステミド、コレセベラムがある。これらの薬剤の投与により、コレステロールのみではなく、糖尿病と関連が深い血清パラメータであるHbA1cも減少し、すなわち糖質代謝改善効果があるという報告がヒト^{5,6)}、および動物試験⁷⁾それぞれで報告されている。このことから、凍り豆腐に関しても脂質代謝のみではなく、糖質代謝改善効果がある可能性が高いと考え、HbA1c

*医学専門家

¹⁾旭松食品株式会社 食品研究所 ²⁾ 岡山会記念病院

Takahiro Ishiguro and Hisashi Murasawa: Food Research Laboratory, Asahimatsu Foods Company Limited; Takahiro Shimodaira and Katsutoshi Maemoto: Kizankai Memorial Hospital

が高めのヒトが凍り豆腐を食べ続けた場合の身体・血清パラメータの変化について調べたので、報告する。

I 対象と方法

1 試験食品

㈱デイリーはやしやにて製造された「こうや豆腐煮(4切入)」を試験食品とした。この製品は1袋中に通常のサイズの凍り豆腐1枚分が含まれる。この1枚分を1日に摂食する量とした。すなわち、1日あたり乾物換算16.5gの凍り豆腐を1日摂取量とした。摂食する時間帯や1回に摂食する量(1回に1枚分をすべて摂取するか、あるいは1/3ずつ3食に分けるか等)は各被験者の自由とした。被験食1日分に含まれる栄養成分は、エネルギー 602 kJ (144 kcal)、タンパク質 6.8 g、脂質 3.8 g、炭水化物 20.7 g (表示値、調味液含む)であった。

2 試験実施機関と被験者

本試験はヘルシンキ宣言の趣旨にのっとり、輝山会記念病院の倫理委員会の承認(承認日2015年9月1日)を受けて実施した。

対象とした被験者は、旭松食品㈱にて募集した。HbA1c値が高め(5.8~6.4%)であり、治療や投薬を受けていない健康なボランティア8名を被験者とした。試験は輝山会記念病院にて実施した。被験者に対しては、試験の目的・方法などを十分に説明したうえで、試験に自ら進んで参加する旨の同意を文書で得た。

3 試験デザイン

試験期間中は、糖質・脂質代謝に影響しうる特定保健用食品、健康食品の摂食を禁じた。それ以外の食事、運動などの生活習慣については、摂食前と摂食期間中で大きく異なることがないようにお願いした。また、被験者には試験食品を摂食した量およびすべての特定保健用食品および健康食品、薬品の摂取実績を日誌として記録してもらい、試験終了後に提出してもらった。この記録によりすべての被験者にて、試験食の2日以上にわたる欠食、および糖質・脂質代謝に影響しうる特定保健用食品や薬品の摂取がないことを確認した。

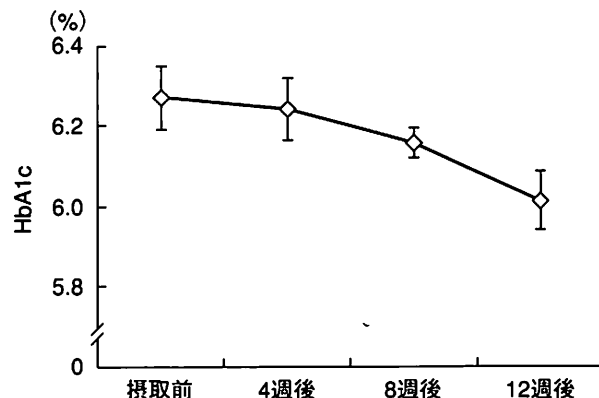


図1 凍り豆腐摂食によるHbA1cの変化(n=7)
平均値±標準誤差

4 評価項目

主要評価項目は血中HbA1c(NGSP値)とし、試験開始直前、試験開始4週後、8週後、12週後(試験終了時)に測定した。

副次評価項目として、身長、体重、BMI、体脂肪率、血中脂質(空腹時中性脂肪、LDLコレステロール、HDLコレステロール)、空腹時血中インスリン濃度を試験開始直前と試験終了時に測定した。

5 統計解析

被験者背景および臨床試験の結果は、平均値±標準誤差で示した。各測定値の摂食前および摂食後の平均値の差は、対応のあるt検定を用いて有意確率(P値)を求め、有意差検定を行った。有意水準は5%とした。統計解析にはMicrosoft Excel 2010(ver.14)を用いた。なお、検定の多重性については考慮しなかった。

II 結果

1 被験者背景

被験者8名のうち1名は試験期間中に自己都合により同意を撤回したため、試験から除外した。最終的な結果が得られた7名の背景は、男性3名、女性4名、年齢55.4±1.8歳(49~62歳)、HbA1c 6.27±0.08%、BMI 23.2±0.7 kg/m²であった。本試験において、試験食品に起因する有害事象は発生しなかった。

表 1 凍り豆腐を 12 週間摂食した際の各身体・血清パラメータに与える影響 (n=7)

| 測定項目 | 単位 | 摂食前 | 摂食後 | 変化量 | 変化量の 95%信頼区間 | P 値 | 特記事項 |
|-----------------|-------------------|------|------|-------|-----------------|-------|----------------------------|
| HbA1c | % | 6.27 | 6.01 | -0.26 | -4.2~-0.98 | 0.007 | 血中, 図 1 の再掲 |
| 体重 | kg | 58.3 | 57.7 | -0.63 | -1.6~0.31 | 0.15 | |
| BMI | kg/m ² | 23.2 | 22.9 | -0.26 | -0.63~0.11 | 0.15 | |
| 体脂肪率 | % | 23.5 | 22.2 | -1.3 | -2.6~-0.012 | 0.049 | |
| 中性脂肪 | mg/dL | 75 | 113 | 38 | -72~148 | 0.43 | 血中 |
| HDL コレステロール | mg/dL | 68.9 | 70.4 | 1.6 | -4.3~7.4 | 0.54 | 血中 |
| LDL コレステロール | mg/dL | 117 | 109 | -8.1 | -20~3.4 | 0.14 | 血中 |
| 空腹時インスリン | μ U/mL | 4.9 | 3.5 | -1.4 | -3.7~0.94 | 0.21 | 血中, n=6 1 名外れ値により除外 |
| LDL コレステロール>120 | mg/dL | 127 | 110 | -17 | -32~-1.9 | 0.040 | 血中, 層別解析 (初期値>120), n=3 |

2 凍り豆腐摂取による身体および血中糖質・脂質代謝パラメータに与える影響

凍り豆腐摂食期間の 12 週間の期間, 血中 HbA1c は漸減し (図 1), 12 週間の摂食後の値は初期値と比較して有意に低下した ($P=0.007$, 表 1)。そのほか, 体脂肪率も有意に低下した。また, 有意差はなかったものの, 体重 (BMI), 血中 LDL コレステロール, 血中空腹時インスリンは低下傾向を示した。血中中性脂肪と HDL コレステロールは増加傾向を示した。

III 考 察

胆汁酸は肝臓においてコレステロールを原料に合成され, 脂肪の消化を助けるために, 消化管内に分泌される。近年の研究により, 胆汁酸は, 核内受容体の FXR のリガントとなることが明らかにされ⁸⁾, このことから単に消化に関わるだけではなく, 食事と関連したシグナル伝達物質としての役割をもつという説が有力となっている。

胆汁酸の肥満・糖尿病改善効果への関わりとして, 胆汁酸→TGR 5/M-Bar→cAMP→D2→T3 という経路が考えられている⁹⁾。すなわち, 胆汁酸の TGR 5 (G protein-coupled receptor 5/M-Bar (membrane-type receptor for bile acid) への結合によって細胞内の cAMP が増加し¹⁰⁾, これによってヒトでは骨格筋で発現している D2 (type 2 iodothyronine deiodinase) とよばれる, 細胞内で甲状腺ホルモン T4 を活性型の T3 に変換する酵素の発現が亢進す

る⁹⁾。T3 はエネルギー代謝を亢進する作用があることが知られていることから, すなわち胆汁酸の TGR 5/M-Bar に対するリガンド活性は, 体内のエネルギー代謝を亢進することになる。

胆汁酸吸着レジンは, 難消化性タンパク質といった腸管内で胆汁酸結合能をもち, 胆汁酸の排出を促す成分が胆汁酸を介したシグナル伝達を亢進するメカニズムとして, 血中の一次胆汁酸の比率上昇が考えられている。すなわち, 2 型糖尿病の病態を示す NSY マウスに高脂肪食を負荷した際に, 胆汁酸吸着レジンであるコレステチミドを投与した実験で肥満・糖尿病が改善する報告がある⁷⁾。この際, 血中の胆汁酸総量はほとんど変化せず, 胆汁酸組成では一次胆汁酸の割合が増加していた⁷⁾。この理由は, 胆汁酸吸着レジンによって排出されるのは, 一次・二次胆汁酸の両方であるのに対して, 新たに合成されるのは一次胆汁酸である結果であろうと考えられる。同様の現象はヒトでも報告されている¹¹⁾。先に示したシグナル伝達経路の活性は直接の生体分子である一次胆汁酸のほうが強いことが予想され, このことが凍り豆腐摂食による HbA1c の減少につながっている可能性が高いと考えている。これらの全貌解明のためには, 血中胆汁酸組成や遺伝子発現レベルの測定など, さらなる検討を要する。

凍り豆腐の HbA1c 低下作用を説明する, もう一つのメカニズムとして, とくに脂肪細胞を介した体全体の代謝改善が考えられる。本報やこれまでの報告により, 凍り豆腐摂食によって体脂肪率の減少 (表 1), LDL コレステロールの減少¹⁾, HDL コレス

テロールの増加²⁾, 血中インスリン濃度の減少 (表 1) がみられている。脂質代謝が改善することで, 脂肪細胞 (とくに内臓脂肪) に蓄積していた脂肪が減少しアディポサイトカインなどの分泌が促進, 逆に TNF- α などの炎症性サイトカインなどが減少することでインスリン抵抗性が改善し, エネルギー代謝の亢進が起こると考えられる。本研究において, 凍り豆腐摂取によって血中中性脂肪の上昇がみられた (表 1)。試験終了時の値は 113 mg/dL と, 脂質異常症が疑われる 150 mg/dL 以内の変化でもあり, 望ましい上昇であると考えている。すなわち, 試験前までは脂肪細胞にためこむ量が多かった脂質を, 代謝改善により積極的にエネルギーとして利用しようとする変化ではないかと考えられる。本メカニズムを解明するためには, アディポサイトカインや炎症性サイトカイン, 内臓脂肪量の変化など詳細な検討を必要とする。

結 論

1 日あたり 1 枚分 (乾物換算 16.5 g) の凍り豆腐を日々の食事に取り入れ, 3 ヶ月間食べ続けた場合の身体・血清パラメータへの影響を検討した。その結果, 摂食前と比較して摂食後で血中 HbA1c と体脂肪率の有意な低下が観察された。このことから, 凍り豆腐は糖尿病の予防・改善効果がある可能性が示された。

文 献

- 1) Hasegawa S, Kainuma M, Saito K, Imanishi N. Evaluation of the effects of freeze-dried soybean curd intake on cholesterol levels using a novel biomarker. *Drug Discov Ther* 2009; 3: 143-5.

- 2) 石黒貴寛, 池田亮一, 三ツ井陳雄, 村澤久司, 前本勝利. 凍り豆腐の長期摂取による脂質代謝改善効果. *薬理と治療* 2014; 42: 359-62.
- 3) 石黒貴寛, 池田亮一, 三ツ井陳雄, 熊谷正樹, 村澤久司, Maria Antonia O Yamamoto. 凍り豆腐の食後中性脂肪上昇抑制効果. *薬理と治療* 2012; 40: 915-9.
- 4) Ishiguro T, Tatsunokuchi S, Mitsui N, Kayahara H, Murasawa H, Konishi Y, et al. Cholesterol-lowering effect of Kori-tofu protein and its high-molecular-weight fraction content. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011; 75: 575-7.
- 5) Yamakawa T, Takano T, Utsunomiya H, Kadonosono K, Okamura A. Effect of colestimide therapy for glycemic control in type 2 diabetes mellitus with hypercholesterolemia. *Endocrine J* 2007; 54: 53-8.
- 6) Zieve FJ, Kalin MF, Schwartz SL, Jones MR, Bailey WL. Results of the glucose-lowering effect of Welchol study (GLOWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of colestevlam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Clinical Ther* 2007; 29: 74-83.
- 7) Kobayashi M, Ikegami H, Fujisawa T, Nojima K, Kawabata Y, Noso S, et al. Prevention and Treatment of Obesity, Insulin Resistance, and Diabetes by Bile Acid-Binding Resin. *Diabetes* 2007; 56: 239-47.
- 8) Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, Tu H, Learned RM, Luk A, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999; 284: 1362-5.
- 9) 渡辺光博. 胆汁酸によるエネルギー代謝調節機構の分子メカニズムと臨床応用. In: 河田照雄, 斉藤昌之, 小川正編. 肥満と脂肪エネルギー代謝. 建帛社; 2008. p.158-60.
- 10) Kawamata Y, Fujii R, Hosoya M, Harada M, Yoshida H, Miwa M, et al. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids. *J Biol Chem* 2003; 278: 9435-40.
- 11) 梶山梧郎. 新規陰イオン交換樹脂 MCI-196 のヒト胆汁脂質に与える影響について. *臨医薬* 1996; 12: 1349-59.

受理日 (2016-07-21), 採択日 (2016-08-17)

* * *