

糖尿病および認知症の複合予防効果の期待される 米飯および米加工食品開発の試み

大坪 研一^{1*}・中村 澄子²

はじめに

WHOの報告によると、世界の糖尿病患者は4億22百万人(2014年)とされ、合併症や寿命の短縮にもつながる大きな問題となっていることから¹⁾、WHOとFAOは、低GI(Glycemic Index)食品による糖尿病予防を推奨している²⁾。GIの概念は、Jenkinsらによって、血糖値に対する炭水化物の影響によるランキング指標として導入され³⁾、低GI、低グリセミックロード食品が糖尿病、肥満、がん、心臓病などの慢性疾患の予防のために最近広く推奨されるようになってきている⁴⁾。

アルツハイマー病は世界で2500万人以上に影響を与えており、認知症のうちの最大の疾患である⁵⁾。β-アミロイド前駆体タンパク質(APP)は、β-セクレターゼおよびγ-セクレターゼによって、高度に調節された過程を経てアミロイドβに分解される⁶⁾。現在までに多くのアルツハイマー病治療薬が承認されているが、その効果は、まだ限定的といえる。

最近の疫学研究によると、2型糖尿病とアルツハイマー病にはインスリン抵抗性という点で関連がある⁷⁻⁹⁾。糖尿病は生活習慣病であり、その治療および予防はきわめて重要である。低GI食品は、食後血糖値やインスリン分泌の急激な増加を抑制する。アルツハイマー病では記憶能力が障害を受けるので、γ-アミノ酪酸(GABA)の影響に関する研究も始まっている¹⁰⁾。糖尿病患者の方が、非糖尿病患者よりもアルツハイマー病を発症しやすいということはよく知られており¹¹⁾、Tokutakeらは、アルツハイマー病とインスリンシグナルとの関係を報告している¹²⁾。

穀類は世界の人々にとって必須の食品素材であり、カロリーの摂取という一次機能、おいしさの提供という二次機能、健康の維持増進という三次機能の点で有用である。たとえば、玄米はビタミンB群、ビタミンE、食物繊維、γ-オリザノール、フェルラ酸、フィチン酸、GABA、さまざまなミネラル、ポリフェノールなどを含んでいる。赤米、紫黒米、紫大麦、紫トウモロコシなどの色素穀類は、抗酸化性の強いポリフェノールを多く含んでいる。

また、物理的あるいは化学的突然変異処理により、高

アミロース米、高食物繊維米などの難消化性澱粉を多く含む米が開発されてきた¹³⁻¹⁵⁾。食品のGIを制御するには、澱粉の分解が鍵となる。α-グルコシダーゼ阻害活性のある機能性食品は、糖尿病発症の危険を抑える効果がヒト試験で立証されている¹⁶⁾。

さらに、米食地域において、慢性疾患の発症が少ないという疫学的研究は、米に含まれる抗酸化成分の効果につながる可能性もある。フェノール酸、フラボノイド、アントシアニン、プロアントシアニン、トコフェロール、トコトリエノール、γ-オリザノール、フィチン酸などが米に含まれている。米ぬかも、γ-オリザノール、フェルラ酸、ステロール、ワックス、セラミド、フィチン、イノシトール、タンパク質などの機能性成分を含んでいる¹⁷⁾。

米ぬか油は、わが国で製造可能な食用植物油であり、酸化安定性に優れ、血中コレステロールを低下させることが報告されている^{18,19)}。Youらは、フェルラ酸を強化した飼料で飼育したマウスにおいて、運動持続性が高まり、抗酸化能の向上によって疲労が軽減されたことを報告している²⁰⁾。Kozukaらは、マウスにおいて、米ぬかとγ-オリザノールが視床下部の小胞体ストレスを軽減し、食事時の脂質への嗜好性が高まったことを報告している²¹⁾。松岡らは、植物ステロール/スタノールが消化管からのコレステロールの吸収を抑制することによって、血中コレステロールを減少させることを報告した²²⁾。発酵玄米の摂取がインスリン分泌を減少させ、血糖上昇を抑制したとの報告があり²³⁾、Abeらは、イノシトール6リン酸を含む米成分が、細胞毒性を生じることなく、神経グラストーマ細胞におけるアミロイドβ産生を抑制し、アルツハイマー病の予防につながると報告している²⁴⁾。

色素米は、主としてぬか層にアントシアニンと呼ばれるフラボノイドの天然色素成分を含んでおり、健康増進効果が報告されている²⁵⁾。Lingらは、赤米や紫黒米が、ウサギのHDLやアポリポタンパク質の増加によるアテローム性動脈硬化におけるプラーク形成を抑制し、酸化状態を向上させることを報告している²⁶⁾。

最近、加熱調理における機能性成分の減少を抑え、機能を向上させるような加工技術、たとえば、発芽処理、高圧処理、混合加熱押出し加工などの技術が報告されて

著者紹介 ¹新潟薬科大学応用生命科学部(教授) E-mail: ohtsubok@nupals.ac.jp

²新潟薬科大学応用生命科学部(准教授)

いる^{27,28}。高圧処理によって、加工時の水溶性ビタミンなどの損失を防ぎ、栄養性を保持した事例が報告されている²⁷。Yamakuraらは、炊飯前に高圧処理することで、米飯中の遊離アミノ酸が増加し、粘りも増加することを報告した²⁹。

赤身肉や高脂肪乳製品に代表される西洋食の場合、肥満やメタボリックシンドロームになりやすく、2型糖尿病や心臓病を発症しやすいという場合がある。逆に、大豆や魚を食べて動物タンパク質の摂取の少ない伝統的なアジア食の場合は、重い慢性疾患にはかかりにくいという場合がある³⁰。地中海食とアルツハイマー病のような主要な慢性疾患の発症率低下との間に有意の相関が認められている。心臓病やその他の主要な慢性疾患の予防に最適な食事が急速に発展しつつある³¹。

各種の新形質米の開発

わが国において、減少しつつある米の消費を拡大することを目的に、農水省を中心に、新しい形態や特性を有する水稻新品種の開発と利用を図る「新形質米プロジェクト」が1989年に開始された。その中で、低アミロース米、高アミロース米、香り米、色素米、巨大胚芽米などが育成された(図1)。当研究室では、高アミロース米、糖質米、黒米の3種類の新形質米を小麦粉に配合したパンを試作し、良食味性と耐老化性を実現した³²。



図1. 新潟県農業総合研究所で育成された各種の新形質米

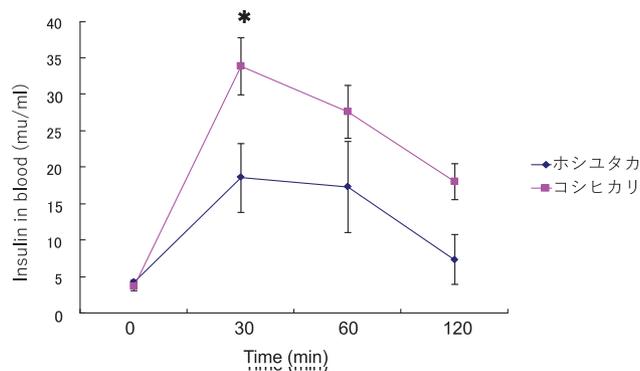


図2. 高アミロース米と一般米の老化飼料給餌におけるマウス血中インスリン濃度

高アミロース米の消化特性

厚生労働省の平成28年「国民健康・栄養調査」によると、わが国における糖尿病患者および予備軍はそれぞれ約1000万人で、合計約2000万人とされている。国民の生活の質を高め、年間42兆円に上る国民医療費を削減する意味からも、糖尿病などの生活習慣病の医薬による治療の推進とともに、食や運動などによる発症予防も重要である。これまでに、食後の急激な血糖上昇を抑制することが、2型糖尿病の発症予防に有効であることが報告されている^{3,4,14}。

筆者らは、米飯が硬くなる傾向にある高アミロース米が食後血糖上昇抑制に有望と考え、食味評価に加えて、動物試験およびヒト単回投与試験を行った。その結果、高アミロース米は、その名の通り、アミロース含量が30%以上と高く、米飯は硬くて粘りが弱かった。共同研究者である慈恵医大の宇都宮およびキューピー研究所の増田らが実施したヒト単回投与試験の結果、高アミロース米(ホシユタカ)は、一般食用米(コシヒカリ)より食後血糖上昇が緩やかで、インスリン分泌も少なかった³³。共同研究者である畿央大の辻の実施した動物試験によると、ヒト試験と同様に、ホシユタカはコシヒカリより食後血糖上昇が緩やかであり、炊飯後2時間において老化させた米飯試料を与えた場合、一般米とのインスリン分泌量の差が拡大した(図2)³³。

巨大胚芽米の発芽玄米

発芽玄米は、玄米に比べて炊飯が容易で食味が良く、精白米に比べて、食物繊維、フィチン酸、 γ -アミノ酪酸(GABA)などの機能性成分を多く含んでいる。

筆者らは、巨大胚芽米(越車)の発芽玄米を調製し、コシヒカリと4:6の割合で混合してバックライスとした(図3)。

この発芽玄米混合バックライスは、コシヒカリ100%のものに比べて、食後の血圧が低く、食後60分、90分において、血糖値が有意に低い結果となった(図4)³⁴。



図3. 一般精白米(左)および発芽巨大胚芽玄米配合(右)の無菌バック米飯

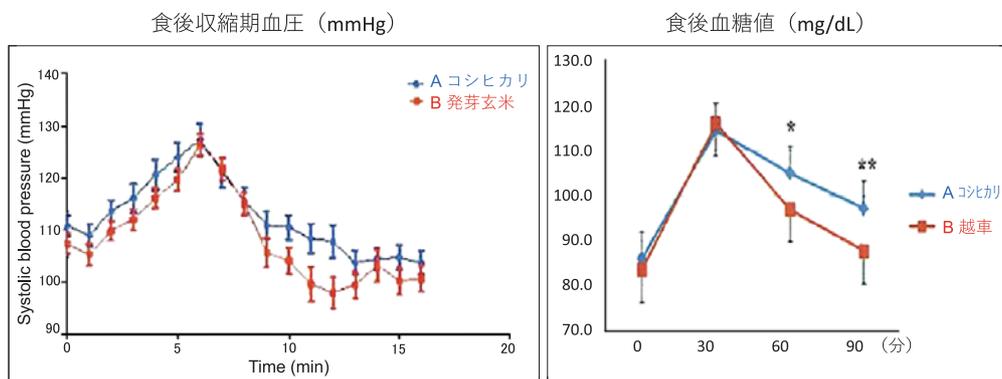


図4. 一般精白米飯と巨大胚芽玄米配合米飯の血圧および食後血糖値の相違

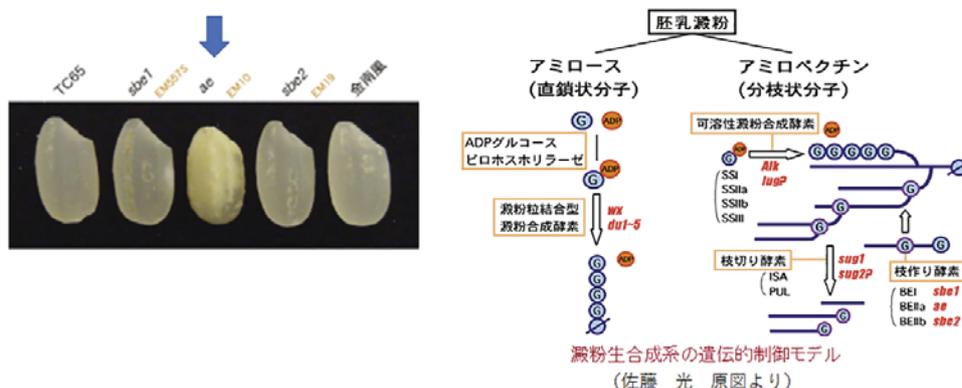


図5. 超硬質米とその澱粉アミロペクチンの分子構造（一般米との差）

アミロペクチン長鎖型の超硬質米

アミロペクチン長鎖型の超硬質米は、九州大学の佐藤らが、2001年に化学的突然変異によって開発した品種であり、アミロース含量がきわめて高く、アミロペクチンの中・長鎖が多いae変異米である³⁵⁾(図5)。超硬質米の米飯は、きわめて硬くて食味が劣るが、難消化性澱粉を多く含んでいる³⁶⁾。この点から、超硬質米は、肥満予防や糖尿病の発症予防に有望ではないかと考えられた。

筆者らは、超硬質米の食味を改善しながら難消化性を維持させるために、超高压加工を施し、その効果を確かめた^{37,38)}。

黒米・超硬質米配合米飯の 糖尿病・認知症複合予防の可能性

生活習慣病予防のための生化学試験 糖尿病とアルツハイマー病は重要な生活習慣病であり、糖尿病患者はアルツハイマー病の発症率が高くなると報告されている⁷⁻⁹⁾。前述のように、低GI食品は、食後の血糖上昇とインスリン分泌を抑制する^{14,15)}。また、玄米や米油の抗酸化能は、アルツハイマー病の予防に有効ではないかとの報告が

ある¹⁷⁻¹⁹⁾。

筆者らは、内閣府のSIPに参加する中で、一般米コシヒカリの玄米およびアントシアニンを多く含む黒米玄米に超高压処理を施すことで、抗酸化性の指標であるH-ORAC値およびL-ORAC値が増加することを見いだした(図6)³⁹⁾。

前述のように、SIPでは、米飯や米加工食品による糖尿病およびアルツハイマー病の複合予防効果を実現することが筆者らの課題であった^{7,9,14,15)}。超硬質米に黒米糠を5%配合した試料(Super-hard Rice Blended with Black-rice Blan:SRBBB)は、加熱後においても、アミロイドβを精製するβ-セクレターゼおよび神経伝達物質の分解を行うアセチルコリンエステラーゼに対して強い阻害活性を示し、しかも難消化性澱粉を多く含んでおり、上記の目的に合致すると予想された⁴⁰⁾。特に、黒米は、一般米よりも3.6倍高いβ-セクレターゼ阻害活性を示した⁴⁰⁾。

動物飼育試験 新潟大の原らと共同で実施した動物飼育試験では、市販の標準飼料を与えたマウスに比べて、上記の超硬質米の飼料を与えた老齢マウス($p < 0.05$)およびSRBBBを与えた老齢マウス($p < 0.01$)が、飼育4週後において、血中アミロイドβ40が有意に低い値を

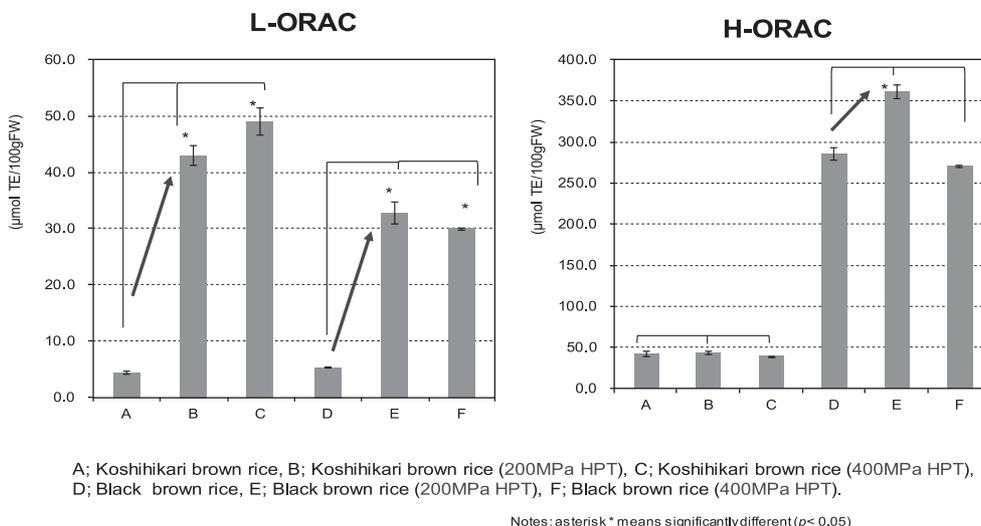


図6. コシヒカリおよび黒米のORAC値への超高压処理の影響

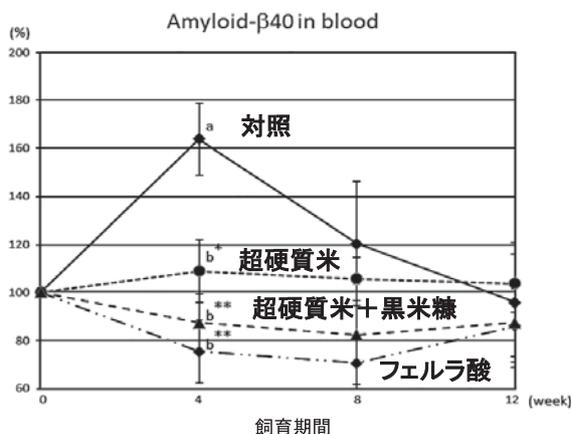


図7. 長期飼育マウスにおける血中アミロイドβの変化

示した(図7)⁴⁰). さらに, SRBBBのマウスの場合, 飼育12週後においても, 初期血糖値が標準飼料を与えたマウスよりも有意に低かった. これらのことから, SRBBBはアミロイドβ産生および食後血糖値の増加の両方を抑制することが示され, 糖尿病・認知症複合予防に有望と考えられた.

ヒト単回投与試験 前節で述べたような糖尿病・アルツハイマー病複合予防効果を証明するには, 血糖上昇抑制効果やアミロイドβ産生抑制効果をヒト試験によって確認する必要がある. そこで筆者らは, コシヒカリ玄米と黒米玄米を6:4の割合で配合して超高压処理後に炊飯した玄米 (Super-hard Rice Blended with Unpolished

表1. 原料米および試料米飯における機能性成分, 抗酸化性および酵素阻害活性

	グルコース含量 (g/100 g)		SD		難消化性澱粉 (%)		SD		ポリフェノール含量 (GAEmg/100 gFW)		SD	
コシヒカリ米飯 (精白米)	0.004	a	0.001		0.67	a	0.05		4.83	a	0.00	
HPT KO米飯 (玄米)	0.080	b	0.000		1.19	b	0.06		11.58	b	0.03	
コシヒカリ精米	0.184	a	0.010		0.52	a	0.01		8.04	a	0.10	
コシヒカリ玄米	0.160	b	0.010		0.65	b	0.01		10.61	b	0.21	
黒米玄米	0.160	b	0.010		0.89	c	0.01		17.12	c	0.47	

	L-ORAC (μmolTE/100 g)		SD		H-ORAC (μmolTE/100 g)		SD		β-セクレターゼ阻害活性 (0.27 μg-eq/μL)		SD	
コシヒカリ米飯 (精白米)	0.37	a	0.00		6.30	a	0.85		—	a	—	
HPT KO米飯 (玄米)	4.60	b	0.01		75.50	b	1.16		12.0	b	3.40	
コシヒカリ精米	2.90	a	0.10		31.50	a	1.20		—	a	—	
コシヒカリ玄米	4.40	b	0.20		41.60	b	3.10		14.0	b	0.00	
黒米玄米	5.30	c	0.10		285.80	c	7.80		29.0	c	0.00	

HPT KO: 高压処理後に炊飯したブレンド米飯 (コシヒカリ玄米6:黒米玄米4)
黒米品種は「おくのむらさき」
異なるアルファベット数字は有意差のあることを示す ($p < 0.05$).

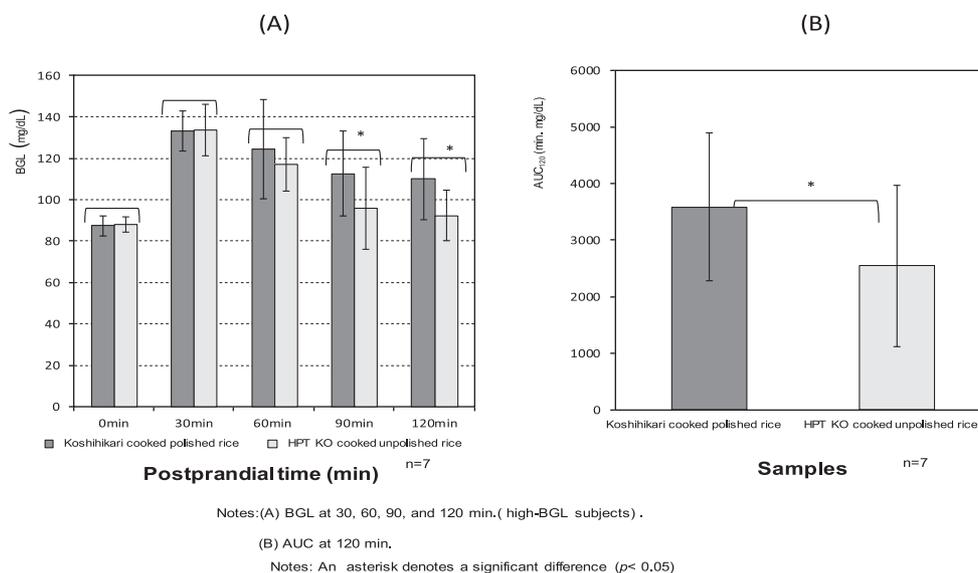


図8. 一般精白米および配合米飯 (HPTKO) におけるBGLおよびIAUC₁₂₀の相違

表2. 12週間のヒト長期試験におけるアミロイドβおよびその比率

項目	測定値				6週間, 12週間の変化量			
	群	測定点	平均値	SD	群	測定点	変化量	SD
アミロイドβ40	試験食	開始時	168.3	26.7	試験食	開始時	0.00	0.00
		6週後	167.5	19.8		6週後	-0.84	22.62
		12週後	170.0	23.5		12週後	1.66	12.55
	対照食	開始時	153.7	21.6	対照食	開始時	0.00	0.00
		6週後	152.6	25.7		6週後	-1.07	10.45
		12週後	156.4	22.3		12週後	2.77	13.94
アミロイドβ42	試験食	開始時	10.6	4.9	試験食	開始時	0.00	0.00
		6週後	10.6	4.9		6週後	0.03	0.63
		12週後	10.6	5.0		12週後	0.05	0.84
	対照食	開始時	9.2	7.0	対照食	開始時	0.00	0.00
		6週後	8.7	7.1		6週後	-0.48	0.79
		12週後	8.8	6.5		12週後	-0.37	1.25
Aβ42/Aβ40	試験食	開始時	0.062	0.026	試験食	開始時	0.0000	0.0000
		6週後	0.063	0.027		6週後	0.0009	0.0052
		12週後	0.061	0.022		12週後	-0.0009	0.0072
	対照食	開始時	0.059	0.040	対照食	開始時	0.0000	0.0000
		6週後	0.057	0.041		6週後	-0.0026	0.0039
		12週後	0.056	0.039		12週後	-0.0030	0.0066

Black Rice : SRBUBR) をヒト試験用の試料とし、コシヒカリ精白米、コシヒカリ玄米、黒米玄米、コシヒカリ精白米の米飯を比較対照として、合計5種類の試料について、成分分析(グルコース、難消化性澱粉、ポリフェノール)、抗酸化性(H-ORAC値、L-ORAC値)およびβ-セクレターゼ阻害活性を測定した(表1)。その結果、上記の試料は、炊飯処理後にもかかわらず、難消化澱粉およ

びポリフェノールが多く、抗酸化性が強く、β-セクレターゼ阻害活性の残存していることが明らかになった³⁹⁾。

コシヒカリ精白米炊飯米を対照とする上記SRBUBRのヒト単回投与試験(被験者15名の健常者)の結果、SRBUBRは、食後90分後と120分後において、血糖値が対照に比べて有意に低かった。さらに、被験者を高血糖グループと低血糖グループに分割して解析した結果、

この結果はさらに顕著となり、高血糖グループの食後120分後の血糖上昇曲線化面積 (IAUC₁₂₀) においても有意に低くなった (図8)³⁹⁾。

ヒト長期試験 筆者らは、超硬質米、黒米玄米およびコシヒカリ玄米を40:40:20の割合で配合し、超高压処理後に炊飯したパックスライス (Cooked Super-hard Rice Blended with Unpolished Black Rice after High-pressure treatment: CSRBUBRH) を試料とし、コシヒカリ精白米を超高压処理後に炊飯したパックスライスを対照として12週間のヒト長期試験を行った。被験者は各群12名で、1日に1個のパックスライスを摂食することとし、他の2回は自由とした。試験項目は、主項目が食後血糖上昇の抑制効果、副項目をアミロイドβ産生抑制効果とし、ヒト試験倫理委員会の承認を受けてUMIN登録も行った。

その結果、12週間後の食後30分後の血糖値が有意に低く ($p < 0.05$)、60分後および120分後の血糖値が低い傾向 ($p < 0.1$) が見られた。また、6週間後において、アルツハイマー病態の血中マーカーと報告されているアミロイドβ42/アミロイドβ40の比率の低下(41)が有意に抑制されていた (表2)。

被験者全員が12週間の試験を大きな有害事象なく終了し、アンケート結果において本試料米飯の受容性が確認された。今後は、バイオマーカーの測定に加えて、認知機能に関するヒト試験を行い、アルツハイマー予防効果の確認につなげたいと考えている。

謝 辞

本稿では、米および米加工食品による糖尿病・認知症複合予防効果への当研究室のこれまでの取組みについて紹介させて頂きました。本研究は、農水省の新形質米プロジェクトに始まり、機能性プロジェクト、内閣府SIPの支援を頂いて行いました。東京大学阿部啓子先生はじめ、各プロジェクトのリーダーならびに共同研究者の皆様に対し、ここに深甚なる謝意を表します。

また、本稿執筆の機会を与えていただきました。生物工学会の皆様、福島大学の藤井力教授に篤く感謝いたします。

文 献

- 1) World Health Organization: *Global report on diabetes*, p. 6 (2016).
- 2) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC): *Lancet*, **387**, 1513 (2016).
- 3) Jenkins, D. J. *et al.*: *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**, 362 (1981).
- 4) Venn, B. J. *et al.*: *Eur. J. Clin. Nutr.*, **61**, S122 (2007).
- 5) Rissman, R. A. *et al.*: *J. Neural Transm.*, **119**, 843 (2012).
- 6) Liu, L. *et al.*: *J. Cell Biol.*, **218**, 644 (2019).
- 7) Ohara, T. *et al.*: *Neurology*, **77**, 1126 (2011).
- 8) Biessels, G. J. *et al.*: *Brain Stimul.*, **5**, 64 (2006).
- 9) Kasuga, K. *et al.*: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **360**, 90 (2007).
- 10) Mandal, P. K. *et al.*: *J. Alzheimers Dis. Rep.*, **1**, 43 (2017).
- 11) Kawamura, K. *et al.*: *J. Diabetes Investig.*, **18**, 413 (2012).
- 12) Tokutake, T. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **287**, 35222 (2012).
- 13) Yang, C. Z. *et al.*: *J. Agric. Food Chem.*, **54**, 523 (2006).
- 14) Goddard, M. *et al.*: *Am. J. Clin. Nutr.*, **39**, 388 (1984).
- 15) Kang, H. J. *et al.*: *J. Agric. Food Chem.*, **51**, 6598 (2003).
- 16) Kimura, T.: *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi*, **57**, 57 (2010).
- 17) Taniguchi, H. *et al.*: *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi*, **59**, 301 (2012).
- 18) Plat, J. *et al.*: *Am. J. Cardiol.*, **96**, 15 (2005).
- 19) Ha, T. Y. *et al.*: *Nutr. Res.*, **25**, 597 (2005).
- 20) You, Y. *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **73**, 1392 (2009).
- 21) Kozuka, C. *et al.*: *Diabetes*, **61**, 3084 (2012).
- 22) 松岡啓介: オレオサイエンス, **11**, 119 (2011).
- 23) 山内有信: 日本栄養・食糧学会誌, **65**, 271 (2012).
- 24) Abe, T. and Taniguchi, M.: *FEBS Open Bio*, **4**, 162 (2014).
- 25) Sutharut, J. *et al.*: *Int. Food Res. J.*, **19**, 215 (2012).
- 26) Ling, W. H. *et al.*: *J. Nutr.*, **131**, 1421 (2001).
- 27) Hayashi, R. and Hayashida, A.: *Agric. Biol. Chem.*, **53**, 2543 (1989).
- 28) Ohtsubo K. *et al.*: *J. Food Compos. Anal.*, **18**, 303 (2005).
- 29) Yamakura, M. *et al.*: *J. Appl. Glycosc.*, **52**, 85 (2005).
- 30) Iso, H.: *J. Atheroscler. Thromb.*, **18**, 83 (2010).
- 31) Sofi, F. *et al.*: *J. Alzheimers Dis.*, **20**, 795 (2010).
- 32) Nakamura, S. *et al.*: *J. Food Sci.*, **74**, E121 (2009).
- 33) 大坪研一ら: 食品工業, **53**, 46 (2010).
- 34) 渡辺賢一ら: J.新潟医学会雑誌, **129**, 199 (2015).
- 35) Nishi, A. *et al.*: *Plant Physiol.*, **127**, 459 (2001).
- 36) Ohtsubo, K. *et al.*: *J. Diabetes Obes.*, **3**, 1 (2016).
- 37) Nakamura, S. *et al.*: *J. Appl. Glycosci.*, **62**, 53 (2015).
- 38) Maeda, S. *et al.*: *J. Appl. Glycosci.*, **62**, 127 (2015).
- 39) Nakamura, S. *et al.*: *J. Diabetes Obes.*, **5**, 22 (2018).
- 40) Nakamura, S. *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **81**, 323 (2017).
- 41) Nakamura, A. *et al.*: *Nature*, **554**, 249 (2018).