

2型糖尿病患者の健康管理

— 血糖値の改善効果に果たすリコピンの役割 —

Type 2 Diabetes Health Care: Effect of Lycopene on Blood Sugar Level

芳本 信子¹⁾, 吉川 祐子¹⁾, 吉田 久江²⁾, 菅沼 大行³⁾,
 Nobuko YOSHIMOTO, Yuko YOSHIKAWA, Hisae YOSHIDA, Hiroyuki SUGANUMA,
 山根 理学³⁾, 稲熊 隆博²⁾, 内藤 敬子²⁾, 内藤耕太郎²⁾
 Masataka YAMANE, Takahiro INAKUMA, Keiko NAITO, and Koutarou NAITO

要旨:

トマトやすいかに含まれ、強い抗酸化作用を有するリコピンの摂取が、2型糖尿病患者の酸化障害を軽減する可能性を考慮して血糖値、特に糖化ヘモグロビン (HbA_{1c}) の変動に及ぼす影響を検討した。リコピン摂取前平均7.9%であったHbA_{1c}は、摂取1年後には6.8%に低下し改善が認められた。2型糖尿病患者の高血糖による弊害をコントロールする1つの方法としてリコピンの含まれている食品を継続摂取することの有用性が示唆された。

Lycopene is known to be a natural antioxidant contained in tomatoes or watermelons. In this study, we have studied the protective effect of lycopene on the oxidative damage to patients with type 2 diabetes through monitoring the time-dependent change on the levels of blood sugar and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}). It was found that HbA_{1c} levels decreased from 7.9% to 6.8% after continuous intake of lycopene as long as one year. These results suggest that daily intake of lycopene-rich foods might reduce the risk of diabetes-related complications.

キーワード: 2型糖尿病, リコピン, HbA_{1c}, 食習慣

type 2 diabetes mellitus, lycopene, HbA_{1c}, eating behavior

目的

現在、増加傾向にある2型糖尿病は、日常の生活習慣が発症と進展に深く関与し、2010年には患者数が1,000万人を突破するのではないかと懸念されている。この原因には、食生活の変化や高齢化、さらに発症年齢の若年化などが挙げられる。特に、高脂肪食に代表される北米型食生活と運動不足が生体内のインスリン抵抗性を惹起することが一因と考えられる¹⁾。インスリン抵抗性による、食後の過度の高血糖状態下では、蛋白質の非酵素的糖化反応に伴って活性酸素が産生さ

れることが明らかにされている²⁾。私達はすでに、神経変性疾患モデルマウスを用いて、カロテノイド系色素であるリコピン (図1) が酸化障害を軽減し、神経変性過程に抑制的に作用することを報告した³⁾。

糖尿病患者は健常人と比較して、血中リコピン濃度が低値を示すとの報告があることから^{4,5)}、糖尿病の発症と体内の抗酸化因子との関連が示唆される。そのため、強い抗酸化作用を有するリコピンを摂取することは、糖尿病のリスクファクターに何かしら影響を与えることが考えられる。そこで、リコピン摂取が糖尿病

¹⁾名古屋文理大学短期大学部 ²⁾内藤内科 ³⁾カゴメ株式会社総合研究所

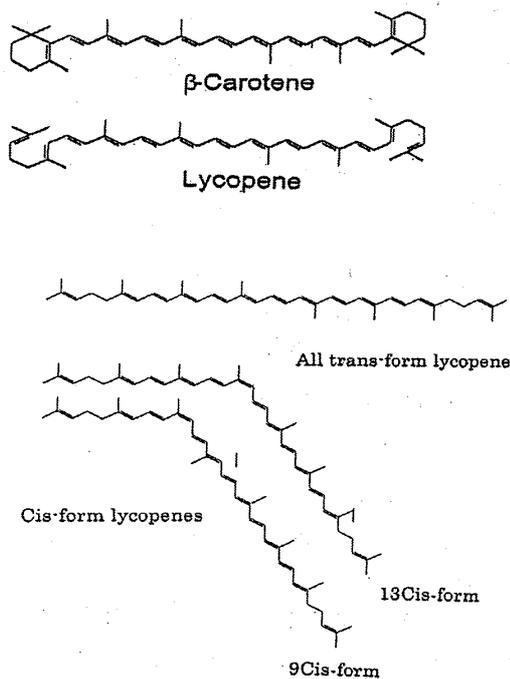


図1 カロテノイドの化学構造

β -Carotene はイオン環を有しビタミンA活性を示すが、Lycopene は環構造を持たず、ビタミンA活性を有しない。

患者の体内の酸化障害を抑制して、適正な血糖値を維持することが期待される。本研究では、リコピンの摂取が糖尿病患者の苦痛あるいは医療経済的負担の軽減に寄与し得るか否かを HbA_{1c} 値への影響により評価することを目的とした。

表1 トマトジュース含有栄養成分(200ml 当たり)

エネルギー (kcal)	たんぱく質 (g)	脂質 (g)	炭水化物 (g)	ナトリウム (mg)	食物繊維 (g)	カルシウム (mg)	カリウム (mg)	シヨ糖 (g)	食塩相当量 (g)
44	1.7	0	9.2	12	1.3	16	500	0	0

カロテノイド系色素リコピン：28mg 含有

表2 被験者のプロフィール

トマトジュース	飲用群 n=9		非飲用群 n=3	
	男性 n=5	女性 n=4	男性 n=2	女性 n=1
年齢 (歳) \pm SD	63.7 \pm 10.02	54.3 \pm 7.87	57.5 \pm 0.71	74.0 \pm 0
体重 (kg) \pm SD	68.1 \pm 10.76	57.2 \pm 7.47	57.5 \pm 6.14	49.7 \pm 0
体脂肪率 (%) \pm SD	19.3 \pm 4.60	29.6 \pm 4.72	16.6 \pm 5.33	25.8 \pm 0
BMI \pm SD	24.6 \pm 3.36	23.6 \pm 2.94	21.6 \pm 2.40	22.4 \pm 0
喫煙者 (人) \pm SD	1.0 \pm 0	0	0	0

対象と方法

1. 被験者

糖尿病認定医による診断、および管理栄養士（糖尿病療養指導士）による指導が可能な医院に通院する2型糖尿病患者を対象とした。薬剤の服用による治療のみで、合併症の所見がない糖尿病患者18例を2群に分け、一方にはリコピンをトマトジュースとして摂取させ、トマトジュースを好まない者を非飲用群に振り分けた。全ての被験者に研究内容と目的を、文書と口頭で説明し同意を得た上で開始した。なお、本研究については名古屋文理大学・名古屋文理大学短期大学部研究倫理委員会の承認を得ている。

2. 試験飲料

トマトジュースは1本（200ml）あたりリコピン28mgを含み、食塩やシヨ糖が無添加のものを用いた（表1）。この飲料を、飲用群の被験者に毎日1本、1年間（2003年11月～2004年10月）摂取させた。なお、一日の中で飲料を摂取するタイミングは規定しなかった。

3. 測定項目

飲用開始時から毎月1回体重、体脂肪率、血中カロテノイド（リコピン）濃度、 HbA_{1c} 値、血糖値を測定した。同時に毎月3日間の食生活調査を行った。また、2か月ごとに TP, ALB, AST, ALT, LDH, ALP, γ -GTP, Cr, HDL, LDL, TG, MCV, MCH, MCHC, 白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数を測定した。

4. 血中カロテノイドの測定方法

血中リコピンの測定は、HPLCを用いて Yeum らの

方法⁶⁾を一部改変して行った⁷⁾。

5. 統計処理

飲用群の飲用開始前(2003年10月)のHbA_{1c}値と飲用開始後各月のHbA_{1c}値の差を変動値とし、その平均値について対応のあるt検定を用いて有意差を検定した。なお、非飲用群は試験開始後に離脱あるいは離院した被験者がいたため、飲用群と非飲用群の比較には独立したt検定を用いた。統計処理はいずれもコン

ピュータソフトウェア(Kaleida Graph Version3.6)を使用した。

結果

被験者のプロフィールを表2に示した。男女共50~60歳代が多く、体脂肪率及びBMIともに飲用群は軽度肥満に近く、非飲用群は標準体重域にあった。薬剤については、飲用群はアマリール(1)/1T1×/日、アク

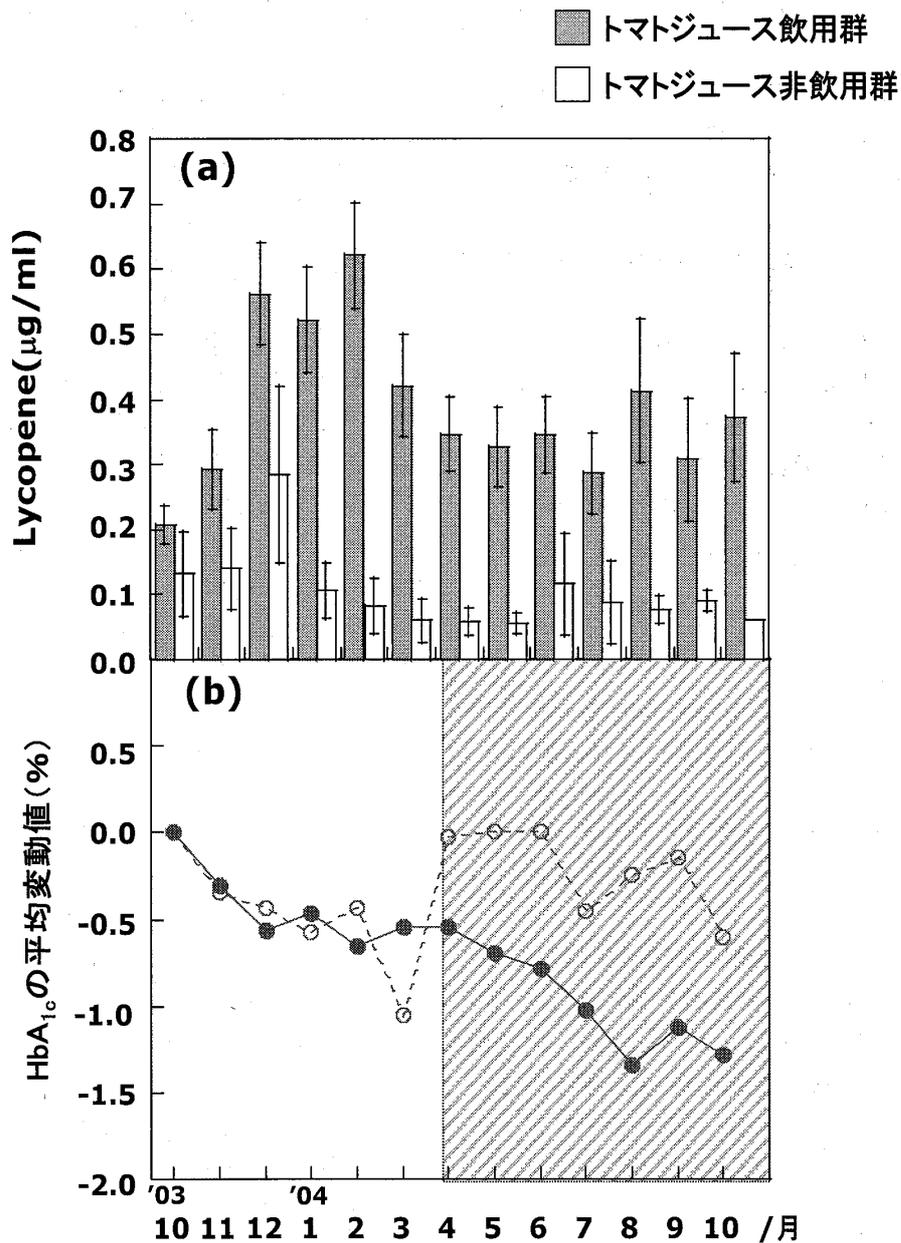


図2 血中リコピン濃度とHbA_{1c}の経時変動

- (a) 血中 Lycopene 濃度, 垂直線分は Mean ± SEM
- (b) 飲用開始前 ('03/10月) の値を基準とした時の HbA_{1c} (%) の平均変動値

トス (15)1T 1×/日, そして一名のみノボラビット30ミックス (朝食前6 夕食前6) を, 非飲用群はアマリール (1)/1T 1×/日, アクトス (15)1T 1×/日, メルビン (250)3T 3×/日, ノボラビット30ミックス (朝食前6 夕食前12) を試験期間中に増量することなく服用した。また, 血液生化学検査値については試験期間中には顕著な変化は認められなかった。

図2に両群の血中リコピン濃度の推移を示した。飲用群の飲用開始時の血中リコピン濃度は $0.2 \mu\text{g/ml}$ と低かったが、飲用開始3か月以降, 非飲用群と比較して有意に高値で推移し ($p < 0.05$), 飲用全期間を通じての平均リコピン濃度は $0.4 \mu\text{g/ml}$ であった。一方, 非飲用群の全期間を通じての平均リコピン濃度は $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。

飲用群の血中HbA_{1c}値は, 飲用開始数か月間は有意な変化は認められなかったが, 飲用開始5か月前後からゆるやかな低下に転じた。2004年9月と10月には, 飲用開始時と比較して平均で各々 $1.1 \pm 0.4\%$, $1.3 \pm 0.3\%$ 低下し有意な変化が認められた ($p < 0.05$)。しかし, 飲用群と非飲用群の差について, 図の上では差異が認められたものの (図2b), 非飲用群の被験者数が少ないため ($n=3$), 現時点での統計的な結論は回避した。

表3に示した栄養成分の必要基準量のうち, エネルギーは各人の標準体重から求めたが, 1名は $1,440\text{kcal}$ であったのを除き, 他は全て 1600kcal であった。各栄養素のエネルギー比率は, 蛋白質 15% , 脂質 $20 \sim 25\%$, 炭水化物 60% を基準とした。ビタミン, ミネラルについては「日本人の食事摂取基準2005年版」⁸⁾を参考にし, 男女間に差のある場合は各々の数字を用いた。

食生活調査による日常の食品摂取状況は, 脂質摂取量が過剰傾向にあり, 特に非飲用群はエネルギーの 40.5% を脂質から摂取していた。また, 脂質・蛋白質ともにそのほとんどは動物性食品で占められていた。炭水化物は不足の傾向がみられ, ビタミン (ビタミンB群, ビタミンC), ミネラル (カルシウム, マグネシウム) も不足していた。

考察

糖尿病の発症要因は, 遺伝的要因と環境要因が重要とされる。2型糖尿病は, 日々の食事や運動などの生活習慣である環境要因が発症の大部分を占めている⁹⁾。ひとたび発症すると生涯にわたって適正な血糖コント

ロールの継続が必要であり、放置すると腎症, 網膜症, 神経障害あるいは動脈硬化症などの合併症を引き起こし, 身体的・精神的に著しい苦痛を伴うのみならず, 経済的にも大きな負担を強いられることになる。

血糖値を良好な状態に維持するための基本因子は, 食事療法, 運動療法, 薬物療法である。Ramelは¹⁰⁾, 1型糖尿病においても食事に影響されることを示唆しているが, 特に2型糖尿病においては食事療法が治療の根本となる。そのため, 糖尿病患者に対する外来栄養指導, 教育入院などさまざまなアプローチが試みられているが^{11,12)}, 個人の食生活を変容させることは容易ではない。今回行った食生活調査では, 飲用群のエネルギーは適正範囲であるが, 非飲用群はエネルギー不足の傾向を示している。

一般にエネルギーの 60% を炭水化物 (糖質) から得ることが理想と考えられているが, 非飲用群の炭水化物エネルギー比は 44% と少なく, 多くが脂質で占められている。しかし, 生体内で脂質を代謝するためのビタミン, ミネラルが極端に不足している。日常の栄養摂取方法が理解されておらず, 食生活内容に戸惑いが感じられる。種々の動物実験では軽度なビタミンEとセレンの欠乏症でインスリン分泌が低下し, 膵β細胞が容易に障害される¹³⁾。また, 血中リコピン濃度が低いほど高血糖状態が持続する¹⁴⁾。常に高血糖状態が持続すると, 生体内でのエネルギー代謝は円滑に進行せずグルコースの自動酸化による活性酸素O²の生成, 解糖系の副経路として存在するポリオール経路の亢進によるH²O²の消去不全が細胞内代謝異常を生じる¹⁵⁾。また, 体内の高血糖状態が蛋白グリケーション (glycation) 反応を亢進させる¹⁶⁾。糖尿病のように種々の酸化ストレス負荷が加えられた生体内では, 組織細胞内に含まれる内在性の抗酸化酵素群だけでは対応できず, 摂取する食品の機能性にも踏み込んだ指導が必要と考えられる。

リコピンは強力な抗酸化力を有することが知られている。その生体内における分布は組織特異性が高く, 精巣に $4.3 \sim 11.4\text{nmol/g wet wt}$ と最も多く, 次いで副腎, 肝臓の順である¹⁷⁾。精巣に局在する合目的性は不明であるが, 糖尿病患者では生殖能力の低下が知られており, その原因の1つに酸化ストレスによるミトコンドリアの機能障害が報告されている¹⁸⁾。

また, 血管内恒常性の維持に重要な働きをする血管内皮細胞は, L-arginineを前駆物質として一酸化窒素合成酵素 (NO synthase : NOS) の触媒作用によって

表3 1日の必要栄養量（基準量）に対する被験者の平均摂取量

栄養素	単位	基準量	摂取量	
			飲用群	非飲用群
エネルギー	Kcal	1600	1699	1098
たんぱく質	g	60	69.3	38.6
脂質	g	36～44	46.1	49.5
炭水化物	g	240	234.5	121.7
カリウム	mg	3500	2601	1033
カルシウム	mg	600	170	330
マグネシウム	mg	310	190	116
リン	mg	1000	911	577
鉄	mg	※ ¹ 6.5～7.5	6.8	3.5
亜鉛	mg	※ ² 8～9	7.1	3.7
ビタミンA	μgRE	550～650	752	386
D効力	μg	5	2.5	2.1
E効力	mg	7	9.4	8.9
ビタミンK	μg	65～75	90	94
ビタミンB ₁	mg	0.8～1.0	0.60	0.41
ビタミンB ₂	mg	0.9～1.1	0.77	0.72
ナイアシン	mg	9～11	13.3	5.6
ビタミンB ₆	mg	1.2～1.4	0.89	0.32
ビタミンB ₁₂	μg	2.4	7.2	1.3
葉酸	μg	240	201	176
ビタミンC	mg	100	38	22
コレステロール	mg	600～750	224	182
食物繊維	g	15～19	13.8	7.9
食塩相当量	g	4.5/1000kcal	5.2	8.8

個人の標準体重から必要エネルギー量を求めた。各栄養素の比率は、たんぱく質15%、脂質20～25%、炭水化物60%とした。水溶性ビタミンと亜鉛・鉄・マグネシウムは推奨量を、脂溶性ビタミンとリンは目安量を、カルシウムは目標量を、カリウムは生活習慣病予防の観点から見た望ましい摂取量を採用した⁹⁾。

※1: 男性（女性は月経なし 6.0～6.5mg）

※2: 男性（女性は7mg）

NOを産生する¹⁹⁾。NOは血管平滑筋拡張作用、白血球接着抑制作用および血小板凝集抑制作用を有しているが、糖尿病ではNO合成が阻害されNO作用が減弱する¹⁹⁾。更に、生体内においてO₂の存在下では微量のNOでも拡散律速に近い速さ ($K=6 \times 10^9 \text{M}^{-1}\text{S}^{-1}$) で反応してペルオキシナイトライト (ONOO⁻) を生じる²⁰⁾。ONOO⁻はミトコンドリアの電子伝達機能を不可逆的に阻害し、ミトコンドリア膜を破壊する。このために、膵β細胞などの脆弱性組織は酸化障害を受け易く機能障害や合併症を引き起こす²¹⁾。

大獄らは²²⁾、ONOO⁻がリコピンにより消去、無毒化されるメカニズムの1つとして、リコピン分子が分解ではなく異性化され、それによってONOO⁻基が消去されると報告している。この機序は、トランス体からシス体、シス体からトランス体の双方向反応過程で有効である。この場合リコピン分子の分解を伴わず、リコピンは効率の良いONOO⁻消去物質であると考えられる。

リコピン含有トマトジュース飲用群は、血中リコピン濃度が上昇するに伴ってHbA_{1c}値が低下した。トマトジュース飲用群の血中リコピン濃度は、1か月後で0.21 μg/ml、2か月後は0.52 μg/mlと上昇を示し、この値はトマトジュース飲用後2週間で血中リコピン濃度が上昇するというRao²³⁾らの報告と一致する。一方、HbA_{1c}値は飲用期間を通じてゆるやかに下降を続け、試験開始1年後には、平均で1.3%低下した。このことから継続して摂取することの重要性が示唆された。HbA_{1c}値が1%低下すると、合併症の発症・進展を25%減少させる²⁴⁾。経口摂取されたリコピンが、肝臓組織に蓄積された後、血液中に動員されて活性酸素を消去・無毒化することとの関係性が推測される。

血中リコピン濃度は加齢に伴って減少する²⁵⁾。また、ヒトを含めた多くの哺乳動物は体内でカロテノイドを生合成できず、日常摂取する食品に依存しなければならない。本試験結果は、トマトなどの一般的な野菜の継続的な摂取が、酸化障害を軽減し、合併症の危険率を減少させる可能性があることを示すものであり、その意義は大きいと考える。今後は、更に症例を増やして経過を観察し、検証していくことが必要であると考えている。また、トマト中のリコピン以外の水溶性成分もグリケーションの抑制に有効であるとの報告もあるため²⁶⁾、他の成分についての検証も進めていきたい。謝辞：表の作成にご協力いただきました名古屋文理大学短期大学部猪飼弘子助手に深謝いたします。

文献

- 1) 高本偉碩, 門脇 孝, 運動とインスリン抵抗性, 糖尿病 47,622-625(2004).
- 2) Whiteside CI, Dlugosz JA, Mesangial cell protein kinase C isozyme activation in the diabetic milieu. *Am J Physiol Renal Physiol* 282,975-980(2002).
- 3) 芳本信子, 藤田公和, 加藤寿章, 柴山健三, 村上洋子, 永田 豊, 宮地栄一, 運動ニューロン変性モデルマウスの脳・脊髄組織内スーパーオキシド・ジスムターゼおよびシトクロム c 酸化酵素活性の発育に伴う変動に及ぼすカロチノイド投与の影響. 藤田学園医学会誌 26,29-35(2002).
- 4) Granado F, Olmedilla B, Gil-Martinez E, Blanco I, Millan I, Rojas-Hidalgo E, Carotenoids, retinol and tocopherols in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and their immediate relatives. *Clini Sci* 94,189-195(1998).
- 5) Jong Y, Lee JH, Cho EY, Chung NS, Topham D, Balderston B, Differences in body fat distribution and antioxidant status in Korean men with cardiovascular disease with or without diabetes. *Am J Clin Nutr* 73,68-74(2001).
- 6) Yeum KJ, Ahn SH, Rupp de Paiva SA, Lee Kim YC, Krinsky NI, Russell RM, Correlation between carotenoid concentrations in serum and normal breast adipose tissue of women with benign breast tumor or breast cancer. *J.Nutr* 128,1920-1926(1998).
- 7) 大嶋俊二, 菅沼大行, 稲熊隆博, ニンジンジュースの摂取がヒト血清コレステロール濃度に及ぼす影響. 日本食品化学学会誌 10,22-28(2003).
- 8) 厚生労働省策定, 日本人の食事摂取基準. 第一出版, 東京, 69-202(2005).
- 9) 厚生労働省生活習慣病対策室. 平成14年糖尿病実態調査, 東京, 1-11(2003).
- 10) Ramel TA, Dietary intake of 10-to16-year old children and adolescents in central and Northern Europe and association with the incidence of type 1 diabetes. *Nutr Metab* 47,267-275(2003).
- 11) 野澤明子, 大沢 功, 稲勝理恵, 山本真矢, 佐藤祐造, 糖尿病外来患者の生活習慣—一般内科診療所での調査—. 糖尿病 46,155-159(2003).
- 12) 榎澤尚子, 井上 穰, 佐藤 勉, 大塚史子, 青木兼実, 高橋育克, 高橋 隆, 佐藤尚太郎, 升田雄

- 史, 谷山松雄, 鈴木晟時, 肥満を伴う2型糖尿病患者における減量治療法の新しい試み. *糖尿病* **47**,635-641(2004).
- 13) 吉川敏一, フリーラジカルの科学. 講談社サイエンスフィク, 東京, 178-179 (1998).
- 14) Ford ES, Will JC, Bowman BA, Narayan KM, Diabetes mellitus and serum carotenoids; Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* **149**,168-176(1999).
- 15) 中村二郎, ポリオール代謝と糖尿病性合併症. *Molecular Medicine* **38**,189-184(2001).
- 16) Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes H, Giardino I, Brownlee M, Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* **404**,787-790(2000).
- 17) Gerster H, The Potential role of lycopene for human health. *J Am Col Nutr* **16**,109-126(1997).
- 18) Palmeira CM, Santos DL, Seica R, Moreno AJ, Santos MS, Enhanced mitochondrial testicular antioxidant capacity in Goto-Kakizaki diabetic rats; role of coenzyme Q. *Am J Physiol Cell Physiol* **281**,1023-1028(2001).
- 19) Lane P, Gross SS, Nitric Oxide; Promiscuous and duplicitous. *Sci Med Mar/Apr*,96-107(2002).
- 20) Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS, Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *J A M A* **287**,1420-1426(2002).
- 21) 吉川敏一, 長谷川剛二, 糖尿病と酸化ストレス. *Diabetes J* **30**,79-85(2002).
- 22) 大嶽徹朗, 衛藤英男, 大島俊二, 稲熊隆博, 寺尾純二, リコピンとペルオキシナイトライトの反応性に関する研究(1). *日本農芸化学会誌* **75**:160(2001).
- 23) Rao AV, Agarwal S, Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases; A review. *Nutr Res* **19**,305-323(1999).
- 24) UK Prospective Diabetes Study Group, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352**:837-853(1998).
- 25) Johnson EJ, Human studies on bioavailability and plasma response of lycopene, *Exp Bio Med* **218**,115-120(1998).
- 26) Kiho T, Usui S, Hirano K, Aizawa K and Inakuma T, Tomato paste fructan inhibiting the formation of advanced glycation end-products. *Biosci Biotechnol* **68**,200-205(2004).