

玄米食と糖尿病[†]

島袋充生^{*1} 小塚 智沙代^{*2} 益崎裕章^{*2}

1. 機能性食品としての玄米食

全粒穀物 whole grains は、精白処理（穀物の糠（ぬか）層を削り取る工程）で、糠となる果皮、種皮、胚、胚乳表層部といった部位を除去していない穀物やその製品を指す¹⁾。玄米は、全粒穀物のひとつであり、稲の果実である籾（もみ）から籾殻（もみがら）を除去しただけの精白されていない状態の米である。胚芽を残して糠層のみを削り取った米は「胚芽米」という。胚芽も除いた胚乳のみの米を「精米」, 「精白米」, 「白米」（以下白米）という。通常白米に水を加えて炊いたものが、わが国やアジアの食卓で「ご飯」として食されている。玄米を含む全粒穀物の日常的な摂取は、代謝性疾患や心臓血管病の発症を減らす可能性がある²⁾。

全粒穀物が食品機能性を示すメカニズムとして、さまざまな可能性がある³⁾。例えば、phenolic acids, flavonoids, anthocyanins, proanthocyanidins, tocopherols, tocotrienols, c-oryzanol, and phytic acid といった成分の抗酸化能や代謝改善作用、あるいは、食後血糖改善作用（後述）等が示唆されている。

2. 玄米食と糖尿病：臨床研究

全粒穀物と糖尿病

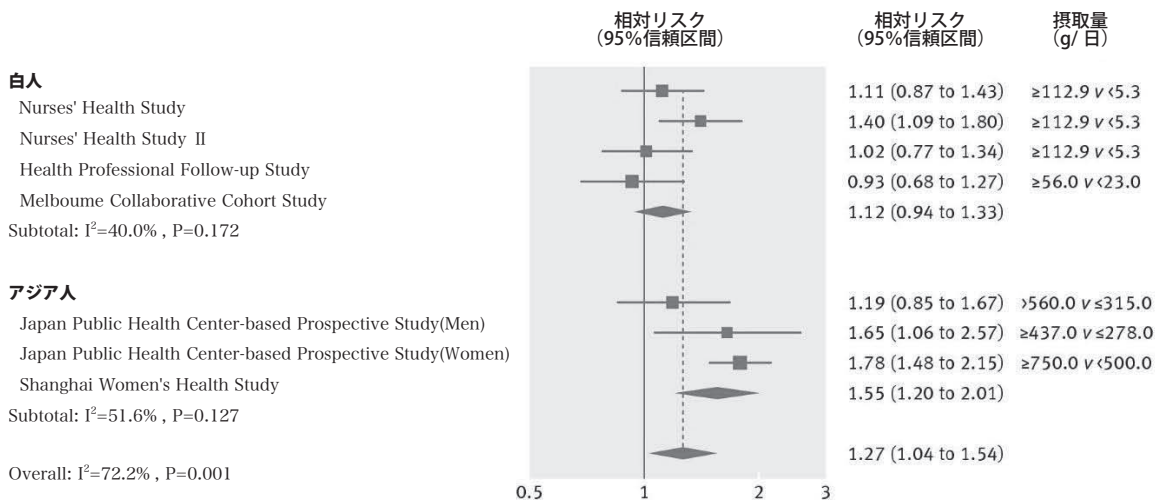
Aune らは、全粒穀物、精製穀物の摂取習慣と2型糖尿病発症の関係を調べた。16のコホート研究のメタ解析による糖尿病発症の相対リスクは、全粒穀物 0.68 (95% CI 0.58-0.81, $I^2 = 82\%$, $n = 10$)、精製穀物 0.95 (95% CI 0.88-1.04, $I^2 = 53\%$, $n = 6$) であった（白米、玄米換算で 158g×1日3回）⁴⁾。全粒穀物摂取と2型糖尿病発症の減少には直線関係があったが、精製穀物摂取とは直線関係がなかった。また、全粒穀物の摂取する種類（全粒パン、全粒シリアル、小麦ふすま wheat bran, 玄米）と2型糖尿病発症の減少には関係があり、白米摂取は、糖尿病発症のリスクであったという。

米国人や日本人、中国人を対象にした4つの前向き試験のメタ解析では、白米摂取が多いと2型糖尿病発症が増えていた⁵⁾ (図1)。最近、日本人男性 27,799 名、女性 36,875 名 (45-75 才) で、炭水化物摂取の程度と5年間の糖尿病発症率を前向きに調べた結果が報告された (Japan Public Health Center-Based Prospective Study)⁶⁾。炭水化物摂取の割合5分位 (Q1 多い→Q5 少ない) にわけたとき、女性では、Q5 の糖尿病発症率が、

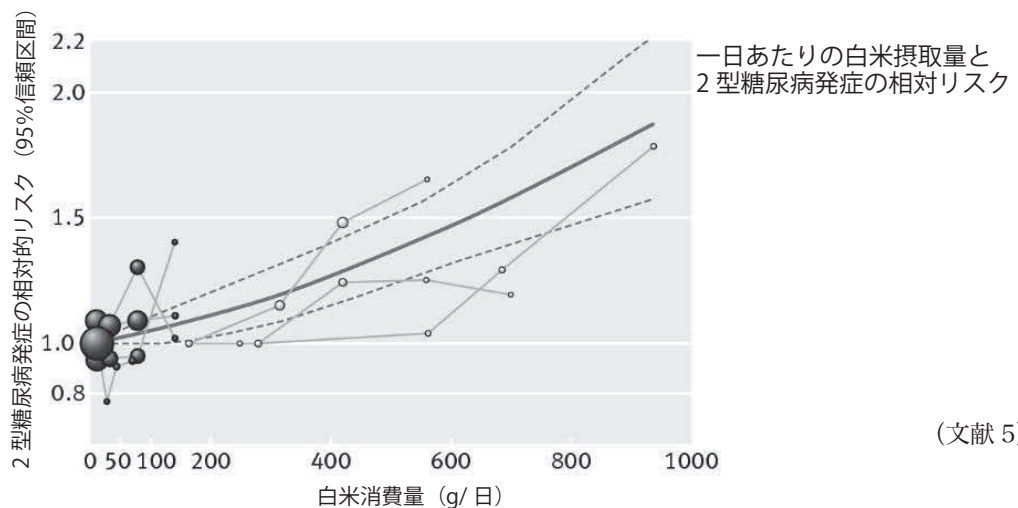
† Brown rice and type 2 diabetes mellitus

*1 Michio SHIMABUKURO: 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 心臓血管病態医学分野

*2 Chisayo, KOZUKA, Hiroaki MASUZAKI: 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



白米摂取習慣と2型糖尿病発症の相対リスク（白人、日本人・中国人）



(文献5)

図1 白米摂取と2型糖尿病発症リスク

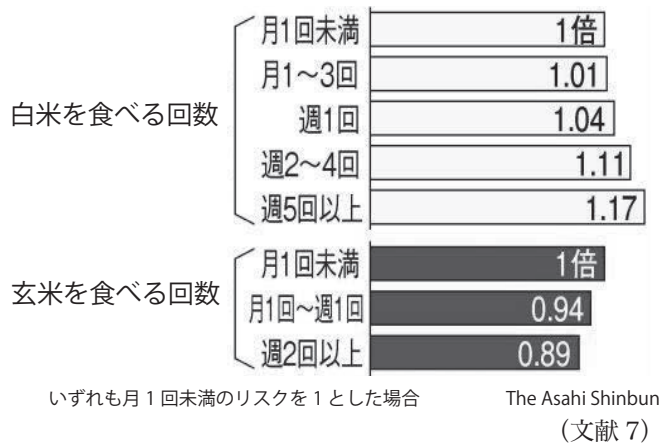
低かった。炭水化摂取割合が減ると蛋白摂取は多くなるが、特に動物性蛋白質の摂取が増える場合に糖尿病発症リスクが低かったという。一方男性では、Q1とQ5の糖尿病発症率に差がなかった。研究グループは、炭水化物摂取の多くは白米であることから、白米の摂取が日本人女性の糖尿病発症のリスクであるとしている。

玄米と糖尿病

Sunらは、米国の看護師健康調査(NHS)のIとIIと、医療従事者追跡研究(HPFS)に参加した女性15万7,463人と男性3万9,765人を対象に、白米、玄米摂取と2型糖尿病発症との関連を調べた(図2)。14-22年の観察では、玄

米をよく食べる人(週2回以上)では2型糖尿病発症の相対リスクは0.89(95%信頼区間0.81-0.97)であった。解析対象者の1日の白米摂取量の3分の1に相当する50gを、同じ量の玄米にかえると、2型糖尿病発症は16%低下し、50gを全粒穀物に置換すると2型糖尿病発症は36%低下すると試算された⁷⁾。米国政府が策定した「2010米国人のための食生活ガイドライン Dietary guidelines for Americans <http://health.gov/dietaryguidelines/> (2015年度版は近々刊行予定)」では、炭水化物を多く含む穀物のうち、少なくとも半分を全粒穀物からとることを勧めている。

2型糖尿病発症リスク



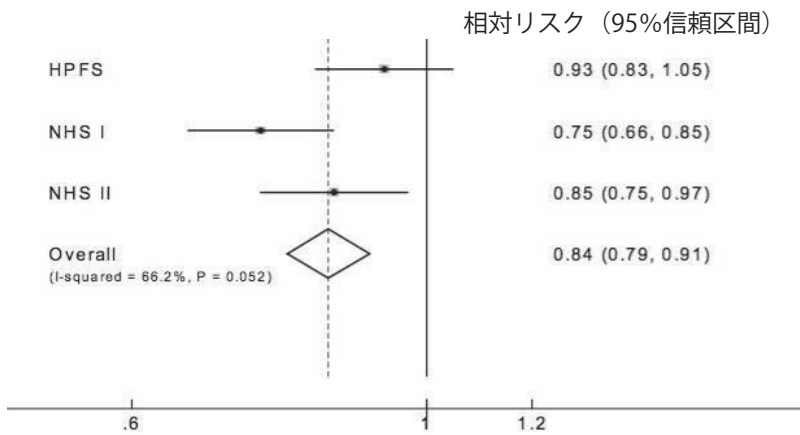
3. 玄米食と糖尿病：分子メカニズム

玄米食が糖尿病発症を抑制するメカニズムには不明の点が多い。想定されるメカニズムを、①全粒穀物に共通するメカニズム、②玄米に特有のメカニズム、の二つにわけて述べる。

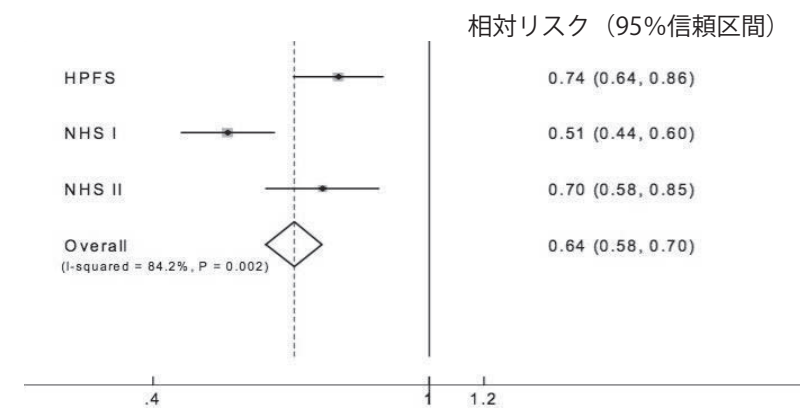
全粒穀物に共通するメカニズム

グリセミック指数 (glycemic index, GI) とは、一定の糖質を含む食事ごとの血糖値の上昇度合い (速さ、程度) を間接的に表現する数値である⁸⁾。食事が含む炭水化物の量も考慮したグリセミック負荷 (glycemic load) も考案されている。前向きコホート試験のメタ解析で、低GI食には、肥満症⁹⁾、2型糖尿病^{10,11)}や冠動脈疾患 (女性)¹²⁾の発症抑制と相関があった。また、玄米食に多く含まれる食物繊維には、肥満の抑制や2型糖尿病の血糖コントロール改善作用^{13,14)}がある。玄米食は、歯ごたえがあり噛む時間が長くなること、消化吸収が遅いこと、食物繊維を多く含むことなどから、白米に比べGI値が低い¹⁵⁾。

低GI食は、インスリンの分泌を緩やかにしピークを抑えることが多いが、玄米食のGIと体重減少効果の関係について検討されていなかった。筆者らは、沖縄県在住の壮年期男性メタボリックシンドローム症例を対象に玄米食の食後血糖、インスリン分泌への効果を調べた (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)。玄米食には一回の食事でも、食後血糖、インスリン分泌のカーブを緩やかにする作用があることがわかった。また、8週



玄米 50g/ 日を白米に置換したときの 2 型糖尿病発症の相対リスク



全粒穀物 50g/ 日を白米に置換したときの 2 型糖尿病発症の相対リスク (文献7)

図2 玄米摂取習慣と2型糖尿病発症の相対リスク (米国人)

間にわたり1日3回白米主食の一回を等カロリーの玄米に置き換えたところ、食後の高血糖・高インスリン血症の改善とともに体重減少があることが示された¹⁶⁾。内臓肥満症を基盤にもつメタボリックシンドローム症例では、玄米食が、血糖値の上昇度合いを緩徐にすることで高インスリン血症を抑制し、肥満を改善する可能性が示唆される。

玄米に特有のメカニズム

玄米に含まれる糠の部分には、白米にはないさまざまな成分が存在する¹⁷⁾。小塚、益崎らは“玄米”の中に高濃度に含まれる有効成分、 γ -オリザノールに注目した。1953年に土屋、金子らにより玄米中から分離抽出された γ -オリザノールは、天然食品の中では米糠にほぼ特異的に含まれる¹⁸⁾。

慢性的な高脂肪食摂取が、視床下部の食欲中枢で小胞体ストレスをおこし摂食行動に変容をおこし肥満するマウスモデルが報告されている¹⁹⁾。小塚、益崎らは、正常マウスに通常餌と高脂肪餌を同時に与え自由に選択させると、高脂肪食に対する嗜好性が強いことを見出した²⁰⁾。通常餌、高脂肪餌の炭水化物の一部を玄米粉末あるいは白米粉末で置換すると、玄米粉末で置換したグループでのみ、高脂肪餌に対する嗜好性が軽減され、結果的に肥満や糖・脂質代謝異常が改善した²⁰⁾。高脂肪食に対する嗜癖は食欲中枢の小胞体ストレス亢進と関係したが、玄米粉末あるいは γ -オリザノール投与で是正された。玄米に含まれる γ -

オリザノールが分子シャペロンとして機能し、高脂肪食で誘導される視床下部の小胞体ストレスを抑制し、高脂肪食への依存性(耽溺)を軽減したと考えられた²⁰⁾。肥満者では、背側線条体におけるドパミンD2受容体(D2R)の活動が低下しており、脳内報酬系シグナルが低下しているとみられる²¹⁾。食事による脳内報酬を適切に受容できないため、食行動制御のレベルで“過食の連鎖”が断ち切れなくなっている可能性が注目される。高脂肪食習慣に伴う脳内報酬系のD2Rシグナル低下の分子メカニズムとして、高脂肪食摂取に伴うD2R遺伝子プロモーター領域(CpGアイランド)のDNAメチル化亢進に伴うエピゲノム変化の関与が示唆されている²¹⁾。高脂肪食習慣が代謝・内分泌の恒常性維持に関わる種々の重要な遺伝子を不活性化するエピゲノム機構が“太りやすい体質”を形成する可能性が注目される²¹⁾。摂食行動の変容にともなう体重増加は、2型糖尿病発症に大きく関与する。玄米食に含まれる γ -オリザノールやまだ同定されていない機能成分が、高脂肪食による摂食行動の変容を是正し肥満の是正に関わることで、糖尿病発症の抑制効果を示す可能性が期待される。 γ -オリザノールには、糖尿病マウスでインスリン分泌機能を改善すること、その機序として、膵臓 β 細胞の小胞体ストレスの抑制、ドパミンD2受容体の抑制を介することも報告された^{22,23)}。玄米食に含まれる γ -オリザノールの生物学的利用能 bioavailability を検証し、臨床的に糖代謝改善があるか検討が必要である。

参 考 文 献

- 1) Ferruzzi MG, Jonnalagadda SS, Liu S, et al: Developing a standard definition of whole-grain foods for dietary recommendations: summary report of a multidisciplinary expert roundtable discussion. *Adv Nutr* 5: 164-176, 2014
- 2) Tang G, Wang D, Long J, et al: Meta-analysis of the association between whole grain intake and coronary heart disease risk. *Am J Cardiol* 115: 625-629, 2015
- 3) Buyken AE, Goletzke J, Joslowski G, et al: Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies. *Am J Clin Nutr* 99: 813-833, 2014
- 4) Aune D, Norat T, Romundstad P, and Vatten LJ: Whole grain and refined grain consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol*

- 28: 845-858, 2013
- 5) Hu EA, Pan A, Malik V, and Sun Q, : White rice consumption and risk of type 2 diabetes: meta-analysis and systematic review. *Bmj* 344: e1454, 2012
 - 6) Nanri A, Mizoue T, Kurotani K, et al : Low-carbohydrate diet and type 2 diabetes risk in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *PLoS One* 10: e0118377, 2015
 - 7) Sun Q, Spiegelman D, van Dam RM, et al : White rice, brown rice, and risk of type 2 diabetes in US men and women. *Arch Intern Med* 170: 961-969, 2010
 - 8) Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, et al : Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 34: 362-366, 1981
 - 9) Schwingshackl L and Hoffmann G : Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 23: 699-706, 2013
 - 10) Livesey G, Taylor R, Livesey H, and Liu S : Is there a dose-response relation of dietary glycemic load to risk of type 2 diabetes? Meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 97: 584-596, 2013
 - 11) Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CE, et al : Glycemic index, glycemic load, carbohydrates, and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 36: 4166-4171, 2013
 - 12) Mirrahimi A, de Souza RJ, Chiavaroli L, et al : Associations of glycemic index and load with coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *J Am Heart Assoc* 1: e000752, 2012
 - 13) Lattimer JM and Haub MD : Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients* 2: 1266-1289, 2010
 - 14) Kaczmarczyk MM, Miller MJ, and Freund GG : The health benefits of dietary fiber: beyond the usual suspects of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer. *Metabolism* 61: 1058-1066, 2012
 - 15) Foster-Powell K, Holt SH, and Brand-Miller JC : International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 76: 5-56, 2002
 - 16) Shimabukuro M, Higa M, Kinjo R, et al : Effects of the brown rice diet on visceral obesity and endothelial function: the BRAVO study. *Br J Nutr* 111: 310-320, 2014
 - 17) Goufo P and Trindade H : Rice antioxidants: phenolic acids, flavonoids, anthocyanins, proanthocyanidins, tocopherols, tocotrienols, gamma-oryzanol, and phytic acid. *Food Sci Nutr* 2: 75-104, 2014
 - 18) Kozuka C, Yabiku K, Takayama C, et al : Natural food science based novel approach toward prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: recent studies on brown rice and gamma-oryzanol. *Obes Res Clin Pract* 7: e165-172, 2013
 - 19) Areias MF and Prada PO : Mechanisms of insulin resistance in the amygdala: influences on food intake. *Behav Brain Res* 282: 209-217, 2015
 - 20) Kozuka C, Yabiku K, Sunagawa S, et al : Brown Rice and Its Component, gamma-Oryzanol, Attenuate the Preference for High-Fat Diet by Decreasing Hypothalamic Endoplasmic Reticulum Stress in Mice. *Diabetes* 61: 3084-3093, 2012
 - 21) 益崎裕章, 小塚智沙代, 田仲秀明, 島袋充生 (分担) : 玄米含有成分を活用した高脂肪食依存・嗜好性の制御. (寺内康夫・伊藤裕・石橋俊編) *Annual Review 2015 糖尿病・代謝・内分泌・中外医学社*, 38-44 頁, 2015 年
 - 22) Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, et al : γ -Oryzanol Protects Pancreatic beta-Cells Against Endoplasmic Reticulum Stress in Male Mice. *Endocrinology* 156: 1242-1250, 2015
 - 23) Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, et al : A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived gamma-oryzanol via the suppression of local dopamine D receptor signaling in mouse islet. *Br J Pharmacol*, 172: 4519-4534, 2015