

# ケイ素, マグネシウムは血液中長寿ホルモン 「アディポネクチン」を増やす

・ ・ 適度な運動も, 野菜の硝酸イオンも同様だった ・ ・

一般社団法人 食と農の健康研究所 理事長 兼 所長

農学博士 渡 辺 和 彦

(元 東京農業大学 客員教授)

## 1. 適度な運動は糖尿病にもがん予防にも効果がある

図1は, 私には非常に興味深かった (Gregg EW, et al., 2003)。というのは血管を主とした心筋梗塞による死亡率と, 一見無関係と思われる「がん」による死亡率も, いずれも適度な運動によって低下している。

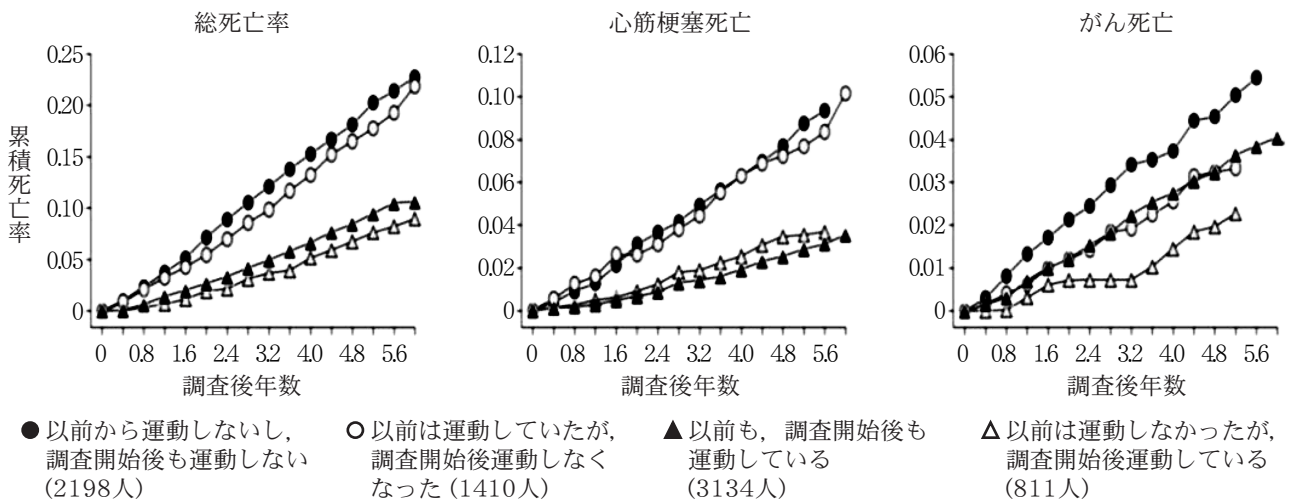
本研究は, 65歳以上の健康な女性を対象とした大規模なコホート研究結果だが, 今まで運動をあまりしない人, よく運動する人をさらに2群, 計4群に分けて調査している。

すると, 今まで運動しなかったが, 新しく運動をした人 (△811人) は, 従来のまま, 運動しなかった人 (●2198人), 過去にも運動をしていたが, 続けて運動している人 (▲3134人), 過去は運動していたが, 運動しなくなった人 (○1410

人) などよりも調査開始から約6年間の累積死亡率が低下している (△▲○●は図1参照)。

糖尿病の予防, 進行防止に運動が効果があるのはよく知られているが, がんに対しても適度な運動 (今までよりも1.6km/日多く歩く程度) は, その死亡率を40~50%低くしている。多くの研究者が引用紹介しているため, 内容は多くの方が知っておられる。最近がんと診断された私の知人は, 以前はほとんど運動しなかったが, 近年は規則正しく過度にならない程度の運動をなさっている。当該論文には過激な運動をされる人々も調査されているが, 死亡率低下割合は小さい。私個人は「がん」までもが適度の運動によってこれほどまで死亡率が低下するとは知らなかった。

もう一点の重要なポイントは, 両者の病気対策に, 運動による両者共通の代謝経路の存在を誰で



Gregg EW, et al., (2003)

図1. 65歳以上の健康な女性の運動開始有無とその後の死亡率

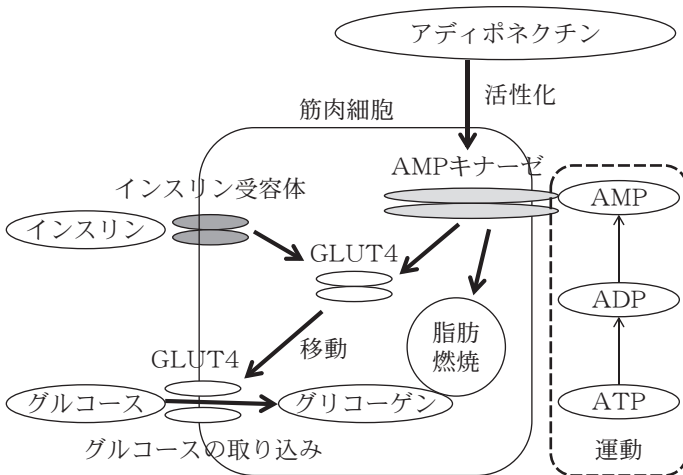
もが予測できる事である。

### 2. キーとなる酵素はAMPキナーゼとアディポネクチン (長寿ホルモン)

図2は、2011年頃インターネット上で見つけたもので、現在は少し古いため削除されているが、両者の関係がわかりやすいためここに示す。運動は筋肉組織中のATPを多量に消費するため、

それを補うために糖・脂質代謝が促進され、ATP生産性を高める。それにはAMPキナーゼの活性化が関与する。

一方、アディポネクチン (長寿ホルモン) もAMPキナーゼを活性化し、図2に示すように糖尿病予防 (インスリン抵抗性の改善) 等に作用する。



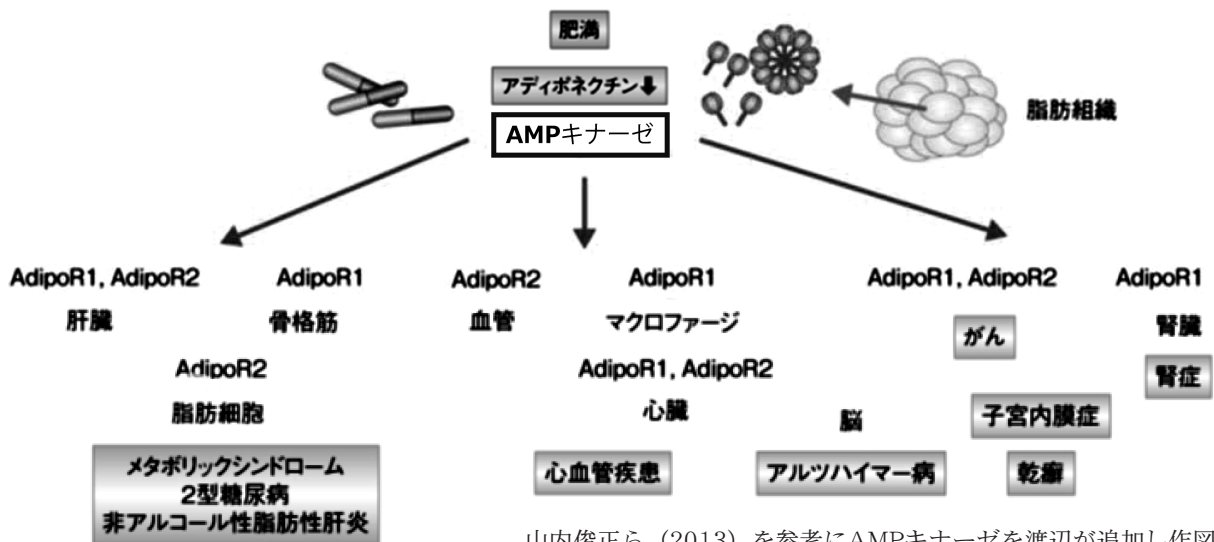
注：GLUT4はグルコーストランスポーター

「食と健康の情報室」を参考に作図 (原図は現在消去されている)

図2. アディポネクチンと運動によるAMPキナーゼを介した脂肪燃焼とグルコースの取り込み

アディポネクチンは、脂肪細胞で最も発現の多いタンパク質として、1996年に大阪大学で松澤裕次教授 (現住友病院院長) らが発見したものだが、東京大学准教授のYamauchiら (2001) が種々の肥満・糖尿病マウスを用いて、アディポネクチンを投与するとインスリン抵抗性および糖尿病が改善されることを報告している。

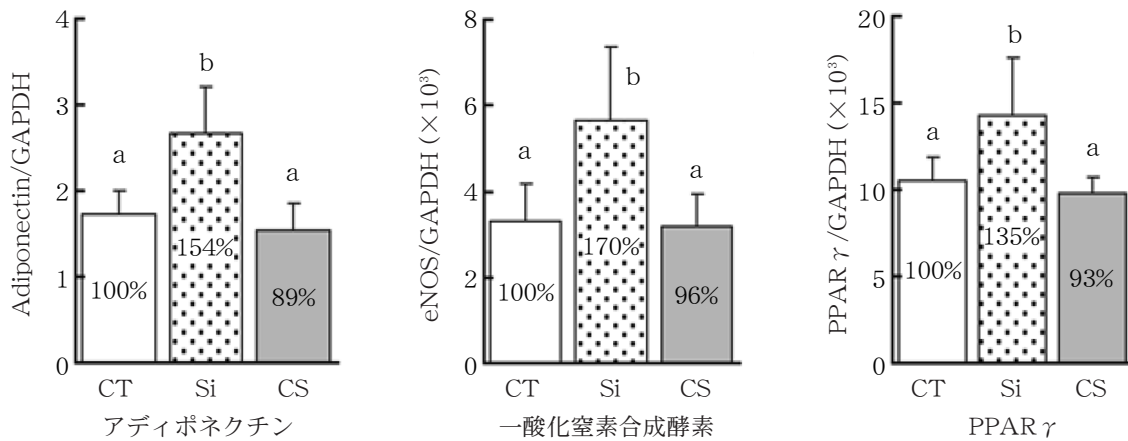
筆者はNHKのためしてガッテン (平成25年10月28日放映) で、アディポネクチンは長寿ホルモンと呼んでもよいほど研究が進んでいることを知った。現在では山内敏正先生達は、図3に示すように「アディポネクチン」の各種臓器にある「各種受容体」(かぎあな2種) を同定し、「アディポネクチン」(マスターキー)



山内俊正ら (2013) を参考にAMPキナーゼを渡辺が追加し作図

注：アゴニストは生体内の受容体分子に働いて神経伝達物質やホルモンなど同様の機能を示す作動薬のこと。この場合は東大グループが見つけたアディポネクチン受容体を活性化する低分子化合物AdipoRonをさす。

図3. アディポネクチン受容体のアゴニストの適応となる疾患



注1：アディポネクチン：脂肪細胞から分泌される長寿ホルモン  
 一酸化窒素合成酵素：血管拡張作用のある一酸化窒素を生産する酵素  
 PPARγ：肥満した脂肪細胞を小さくする作用などがあるタンパク質  
 Maehira et al., (2011ab)

注2：CTはコントロール，Siはケイ素，CSはサンゴ粉末。  
 注3：実験方法は，7週齢になったラットを各種濃度をそろえ，ケイ素区のケイ素はCTの250倍，サンゴ粉末区のケイ素はCTの約5倍，Srは約4倍濃度で，15週齢まで飼育後解体。分析値は8ラットの平均値，abの違いはp<0.05で有意差あり。遺伝子測定法は，細胞からRNAを抽出し，逆転写によりcDNAを得，リアルタイムPCRでmRNAの発現量を測定，普遍的に発現しているGAPDH酵素のmRNA量（内部標準）に対するng比で表記している。

図4. ラット胸部大動脈の各種遺伝子（mRNA発現量）に及ぼすケイ素とサンゴ粉末の影響

の代わりになる「AdipoRon」という薬の開発を目指し，カロリー制限や運動と同様の働きを持ち，アルツハイマー病や「がん」までも抑制する可能性があることを明らかにしている（山内ら，2013）。この図3には記載されていないが，長寿遺伝子と言われている「サーチュイン1」も活性化することも同グループが2010年発見している。まさに「アディポネクチン」は「長寿ホルモン」と表現しても許される。

理化学研究所・東京大学の2015年の報道発表資料によると，『AdipoR1/AdipoR2の膜貫通部位では，7本のαヘリックスに取り囲まれた空間が細胞膜から細胞内へと続く空洞となり，その中に，1つの亜鉛イオンを結合していた。現在まで，受容体タンパク質で，膜貫通部位に亜鉛を結合したものは知られていない。またアディポネク

表1. マレーシアの2型糖尿病患者（305名）の各種調査項目と血漿中アディポネクチン濃度の関係

Loh BI et al., (2013)

| 項目                   | r     | p値        |
|----------------------|-------|-----------|
| エネルギー摂取量             | -0.16 | 0.004 *   |
| 炭水化物摂取量              | -0.20 | <0.001 ** |
| タンパク質摂取量             | -0.37 | 0.52      |
| 脂質摂取量                | 0.14  | 0.016 *   |
| 食物繊維摂取量              | 0.23  | <0.001 ** |
| マグネシウム摂取量            | 0.13  | 0.020 *   |
| グリセミック指数             | -0.35 | <0.001 ** |
| グリセミック負荷             | -0.36 | <0.001 ** |
| 空腹時血糖値 (m mol/L)     | -0.07 | 0.182     |
| HbA1c (%)            | -0.24 | <0.001 ** |
| 総コレステロール (m mol/L)   | 0.03  | 0.581     |
| 中性脂肪 (m mol/L)       | -0.38 | <0.001 ** |
| HDLコレステロール (m mol/L) | 0.39  | <0.001 ** |
| LDLコレステロール (m mol/L) | 0.04  | 0.526     |

注：\*は，p<0.05，\*\*はp<0.001  
 : rの-は負の相関，プラスは正の相関

チンの受容体は亜鉛を構成要素として保持している』そうだ。亜鉛の人体における多様な効果は、アディポネクチンの作用からも理解されやすい。

### 3. アディポネクチン産生に影響する食事

筆者がアディポネクチンの名称に初めて接したのはケイ素の動物への健康効果を調べられていた琉球大学名誉教授の真栄平房子先生の論文 (Maehira F, et al., 2011ab) である。ラットやマウスにケイ素を投与すると骨が丈夫になるだけでなく糖尿病や高血圧も予防できる可能性を各種実験で示され、図4のようなデータも示されていた。

アディポネクチンをキーワードで探すと多くの論文がある。表1, 2にその例を示す。炭水化物摂取量が多いと、血液中「アディポネクチン」濃度は低くなる。特に表2-1に示すように血糖値を上げやすいグリセミック指数 (GI値) やGI値に炭水化物量をかけたグリセミック負荷が高いと、血液中の「アディポネクチン」濃度が低くなる。

血液分析値の関係では、「アディポネクチン」濃度が低い人はヘモグロビンA1cの値や中性脂肪値が高い。アディポネクチンは糖尿病との関連が非常に大きいことがこれらの表から理解できる。一方、血液中「アディポネクチン」濃度が高い人は表1, 表2共通してマグネシウム摂取量が多

表2-1. 2型糖尿病のアメリカ女性, 780名の炭水化物摂取量, グリセミック指数 (GI値), グリセミック負荷の血漿中アディポネクチン濃度への影響

QI L. et al. (2005)

| 項目       | P-値   |       |       |       |
|----------|-------|-------|-------|-------|
|          | 補正1   | 補正2   | 補正3   | 補正4   |
| 炭水化物     | 0.231 | 0.242 | 0.253 | 0.613 |
| GI値      | 0.046 | 0.015 | 0.005 | 0.028 |
| グリセミック負荷 | 0.144 | 0.067 | 0.004 | 0.006 |

表2-2. 摂取食物繊維の種類と, マグネシウム摂取量の血漿中アディポネクチン濃度への影響

| 項目      | P-値   |       |       |       |
|---------|-------|-------|-------|-------|
|         | 補正1   | 補正2   | 補正3   | 補正4   |
| 全食物繊維   | 0.320 | 0.483 | 0.122 | 0.866 |
| 穀物の食物繊維 | 0.006 | 0.043 | 0.003 | 0.063 |
| 野菜の食物繊維 | 0.673 | 0.663 | 0.417 | 0.193 |
| 果物の食物繊維 | 0.979 | 0.849 | 0.280 | 0.888 |
| マグネシウム  | 0.003 | 0.011 | 0.042 |       |

補正1: 年齢

補正2: 上記+BMI, 喫煙, 飲酒, 運動, アスピリン使用, HbA1c, 高血圧, 高コレステロール

補正3: 上記+各種食事因子 (総エネルギー摂取量, グリセミック負荷, 全食物繊維量)

補正4: 上記+マグネシウム摂取量

注: p-値0.05以下で\*, 0.001以下で\*\*. 数字が小さいほど統計的に有意

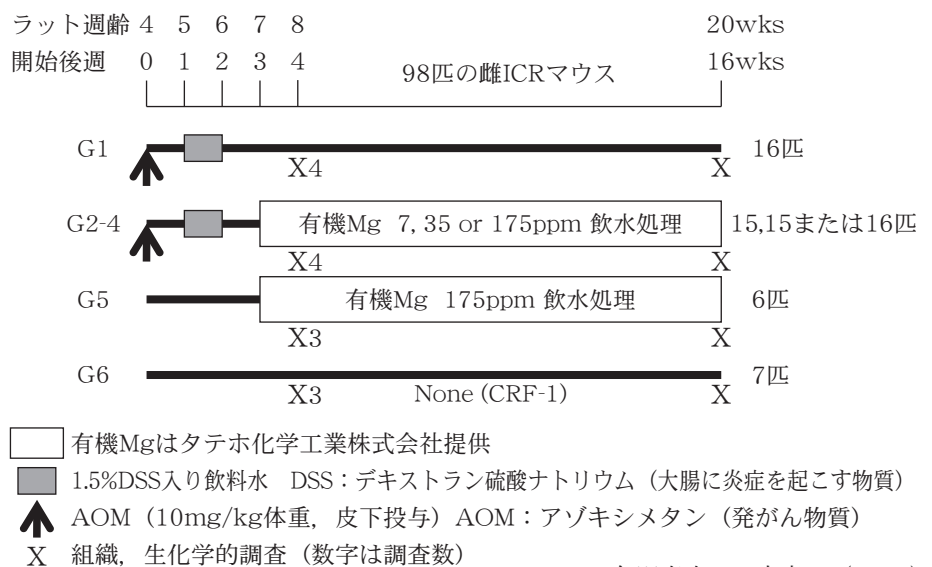


図5. マウス大腸がん実験プロトコール

い。表2-2は、食物繊維のうちでも野菜、果物でなく、穀物の食物繊維が「アディポネクチン」濃度を上げることが明らかにしている。表2はハーバード大学の研究であるがハーバード大学の食品データベースはインターネット上に公表されているため、筆者も確認したのだが、まだケイ素とホウ素の値が入っていない。穀物の食物繊維はケイ素含有率が高い。ハーバード大学の先生方はまだ真栄平先生のご研究を知らないかもしれない。すでにホウ素もケイ素も人の必須元素と一部では認められているのだが、まだ歴史が浅く、一般化していないためである。

一方、食事によるマグネシウム摂取量が糖尿病などメタボリックシンドローム予防に効果があることはよく知られている(横田, 2006)。

#### 4. マグネシウムのガン増殖抑制メカニズム

また「がん」については、日本の国立がんセンター予防研究部は、2011年に「マグネシウム摂取は日本人男性の大腸がん発症を抑制する可能性がある」との疫学論文を発表している。

そこで次に、元金沢医科大学医学部教授(現岐阜市民病院)田中卓二先生らのマウスでの見事なデータを紹介したい(Kuno T., et al., 2012)。図5に実験方法を示す。そして図6に結果を示す。写真の長い一つ一つがマウス一匹の大腸で下部の肛門に近いところにがん組織ができており、ぶつぶつを肉眼でも見ることができる。図7に各種調査の一例を示す。前がん状態の個数だが、重要なことは与えたマグネシウムの濃度(量)に応じてがん抑制効果が高くなっていることである。このことをドーズレスポンスと言うが、見事

にマグネシウム摂取のがん抑制効果を示している。

筆者がこの写真を入手した当時(久野・田中, 2011)は、マグネシウムがなぜ、このようにがんにまで効果を示す機作が全く想像すらできなかった。

しかし、アディポネクチンががん増殖を抑制するとの事実がわかれば、キーワードを英語で入力すると多くの論文を見つけることができる。たとえば、Kimら(2010)は詳しいがん抑制メカニズムを図8のように示している。アディポネクチンがAMPキナーゼを活性化し、p53ガン抑制遺伝子(pはタンパク質の意味、分子量53,000のタン

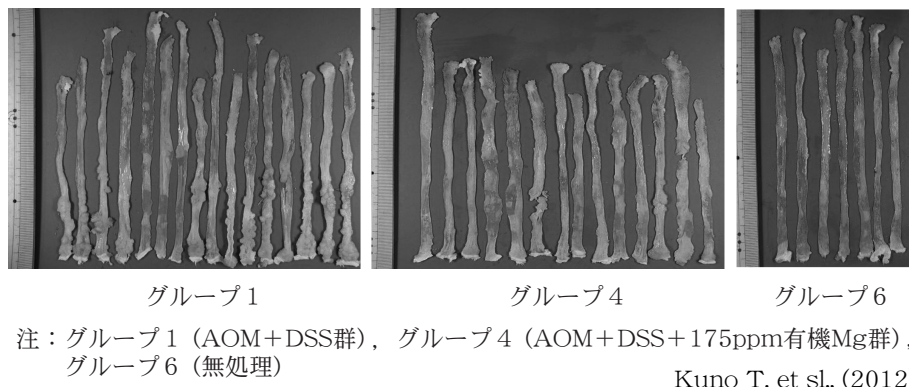


図6. 各処理グループでの大腸の様子(抜粋)

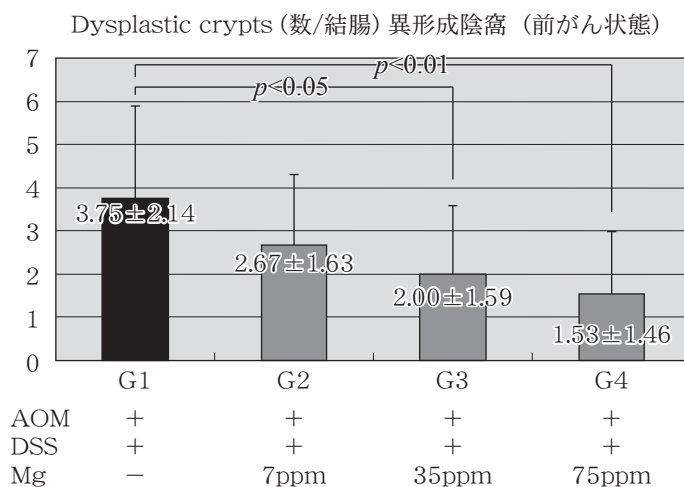
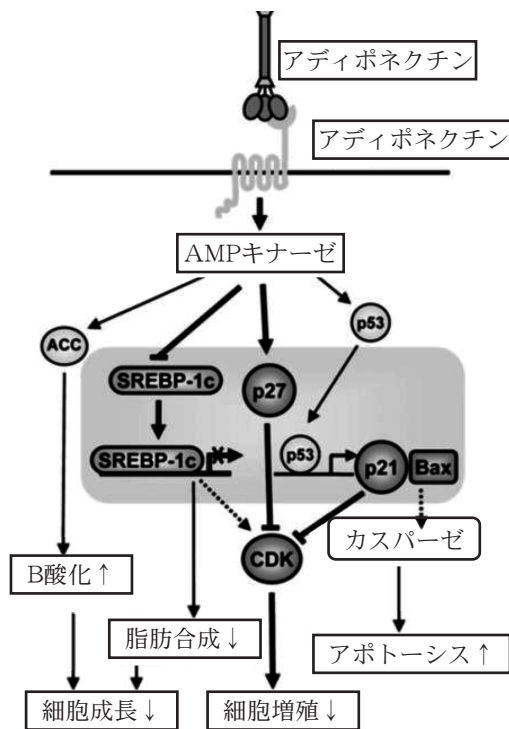


図7. 各処理グループの異形成陰窩(前がん状態) 個数/結腸



注： p53遺伝子はがん抑制遺伝子。  
 p53遺伝子が変異しているとがんを発症しやすい。  
 p21, p27遺伝子はCDKの作用を阻害。  
 Baxはアポトーシス促進遺伝子。  
 CDKは細胞周期の進行を制御している。  
 カスパーゼは細胞にアポトーシス（細胞死）を起こさせるシグナル伝達経路を構成する一群のタンパク質分解酵素。  
 Accは脂肪酸合成初期酵素。  
 SREBP-1cは脂肪酸合成転写因子。  
 β酸化は脂肪酸代謝の重要なひとつの段階。

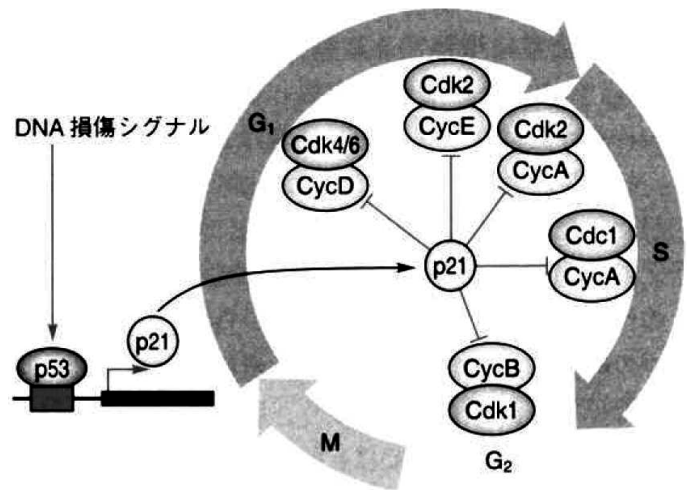
注： 太線は強く作用する。細線は弱める。  
 ↑は停止記号。□内の↑は増加，↓は低下。  
 たとえば、AMPキナーゼは、ACC（アシルCoAカルボキシラーゼ）酵素活性を抑制することにより、より多くの脂肪酸がミトコンドリアに流入し、脂肪酸のβ酸化が亢進する。  
 このことは、肥満防止に関しても、がん細胞成長抑制にエネルギー供給源の低下として、重要な意味がある。

Kim AY et al, (2010)

図8. アディポネクチンによる大腸癌抑制メカニズム

パク質を作る)を活性化し、p21, p27 遺伝子が細胞周期を動かしているCDK (細胞周期を移行させるためのエンジンとして働くタンパク質のサイクリン依存性キナーゼ)の働きを停止させ、図8の右下のようにカスパーゼを活性化して、がん細胞をアポトーシス(細胞死)させている。

このp21が細胞周期を停止している様子は現在の大学2年生程度の生物の教科書に出ている。図9を参考に見てほしい。細胞周期については高校時代の生物で習ったことを思い出してほしい。長寿ホルモンの多い正常な生体であれば、細胞周期の初期段階から、異常なDNA複製をしたものをチェックし、修復したり、修復不可能であれば、細胞周期が最後まで回らないで、停止させる力が働き、がん細胞が増殖しないように守ってくれている。



注1：サイクリン (CycA~CycE) とCdcキナーゼ (Cdk1, cdk2, cdk4/6) が細胞周期を動かしている。  
 注2：G1期はDNA複製開始までの準備期。  
 S期はDNAが複製されて2倍になるDNA複製期。  
 G2期は分裂開始までの分裂準備期。  
 M期は核分裂がみられる分裂期。

図は昭和大学松永雅美教授の講義資料より

図9. p53は、がん抑制遺伝子で、p21が細胞周期を停止させ異常細胞をアポトーシスさせる

図左中の部分説明：  
 P1-3KとAktはホスファチジルイノシトール3-キナーゼ-Akt経路といわれ、血管新生に関するシグナル伝達系

Goldstein and Scalia (2004)より渡辺が一部略して作図

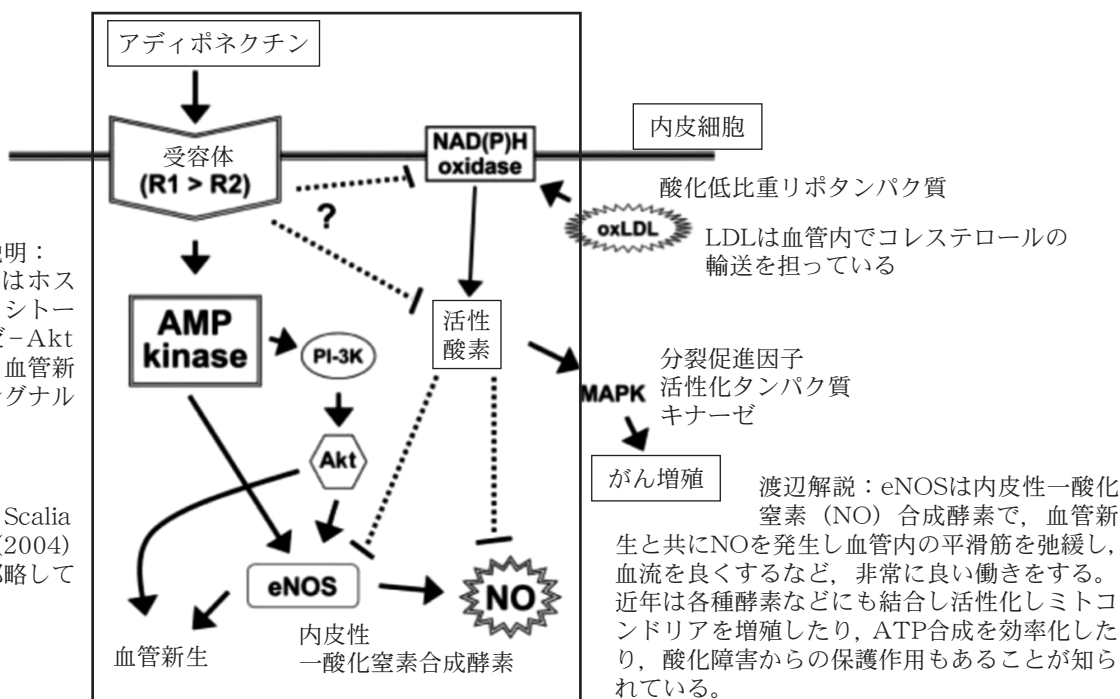


図10. 循環器疾患への効果発現経路

### 5. アディポネクチンが循環器疾患に関与するメカニズム

先ほどの図8や図9の細かい内容は、土や肥料が専門の方は、理解できなくてもかまわない。しかし、人体は「がん」のような遺伝子配列の間違った細胞が増殖するのを抑制できるメカニズムが備わっていることは知ってほしい。いずれ、機会があれば紹介するが黒人は日射量の少ない地域で生活すると「がん」を発症しやすい (NHK取材班, 2013)。ビタミンD不足のためだが、ビタミンDも図9のどこかで働き、遺伝子の異常になった細胞を崩壊する働きがあるそうだ。ホウ素もがん抑制作用があるのだが、ビタミンDを介して働いているそうだ (Pizzorno L, 2015)。

さて、アディポネクチンが循環器疾患にも予防効果があることはすでに記述したがそのメカニズムも図10のように明らかになっている。血管新生等で重要な働きをする内皮性一酸化窒素合成酵素 (eNOS) がアミノ酸であるL-アルギニンから一酸化窒素 (NO) を発生するのだが、実はeNOSは、酸素のないところでは働けない。そこで、必要となるのが緑葉野菜に多く含まれる硝酸イオンであ

る。硝酸イオンは唾液中バクテリアによって亜硝酸イオンになるが、血流に乗って酸素の少ない末梢血管にたどり着くと還元を受け、eNOSの代わりに一酸化窒素 (NO) を放出してくれる。eNOSは、アディポネクチン合成にも大きな役割をしているとの報告もある (Koh EH, et al., 2010)。しかも亜硝酸自身がキー酵素であるAMPキナーゼを活性化することも既に明らかになっている (Mo L., et al., 2012, Shiva S., 2013)。

琉球大学の筒井正人教授達は、『マウスに硝酸イオンを含まない餌をあたえていると3ヶ月後には内臓脂肪蓄積、高脂血症、耐糖能障害を示す程度だが、18ヶ月後には肥満、高血圧、インスリン抵抗性、血管機能障害 (アセチルコリンによる内皮依存性弛緩反応の低下) を来し、22ヶ月後には急性心筋梗塞を含む心血管病によって心臓突然死を引き起こすことを明らかにしている。さらに、これらの症状は硝酸ナトリウムの同時投与で予防出来ることを示し、動物の健康維持に硝酸イオンは必須であることを世界で最初に示すことに成功している。また、これらの症状発現の機序にはeNOS, アディポネクチン両者の低下、および

腸内細菌叢の異常が関与していることも明らかにされている (Kina-Tanada M., et al., 2017)』。いづれ皆様にデータでお示ししたい。

## 6. まとめ

人の健康は食事だけでなく、運動も必須であるが、その作用機作は食事からのマグネシウム、ケイ素、硝酸イオンも全て運動と同じようにアディポネクチン (長寿ホルモン)、AMPキナーゼ活性化を共通の経路としていた。そして、その効果は図3に示すようにあらゆる臓器の疾患に保護作用を示す。私は、食事と運動とが同じ経路で作用していること、がん抑制効果までもが同じような経路で効果を示す、専門分野の方々にはアタリ前の真実に今更ながら驚いている。物理法則がシンプルなことは、中学～高校生時代に学んだが、生物界も意外とシンプルな法則にしたがっているようである。

『ただ、東大のグループが作ったアディポネクチンの作用がないマウスでも、運動の効果は野生型同様に生じている。よって運動の機序にアディポネクチンを絡めて議論することは好きではない』との、徳島大学宮本理人助教からの御意見もいただいている。筆者もAMPキナーゼを中心とした方が良いのではないかと思ひ、図3にAMPキナーゼを補足した。

また、ケイ素がオステオカルシン (骨ホルモン) 遺伝子発現に関与 (Reffitt DM, et al., 2003) することは古くから知られていたが、平成29年2月15日のNHK「ガッテン」では、骨ホルモンは運動と共に、多数の臓器に健康効果を示すことが放映されていた。

私達の専門である硝酸イオンや各種ミネラルが、運動と共に人の健康に役立っていることは確かである。

### 参考文献 (主要なもののみ)

Goldstein BJ and Scalia R, (2004) Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab.* 89, 2563-2568.

Gregg EW, et al., (2003) Relationship of changes in physical activity and mortality among older women, *JAMA*, 289,2379-2386.

Kim AY, et al., (2010) Adiponectin represses colon cancer cell proliferation via adipo R1- and -R2- mediated AMPK activation, *Mol Endocrinol*, 2010, 24, 1441-1452.

Kina-Tanada M. et al., (2017) Long-term dietary nitrite and nitrate deficiency causes metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and cardiovascular death in mice, *Diabetologia*, 60, 1138-1151.

Koh EH, et al., (2010) eNOS plays a major role in adiponectin synthesis in adipocytes, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298, 846-853.

久野壽也・田中卓二 (2011) 有機マグネシウムは、炎症関連大腸がんを抑制する, マグネシア・ミュー, 7月号, 4-8.

Kuno T., et al., (2012) Organomagnesium suppresses inflammation-associated colon carcinogenesis in male Crj: CD-1 mice. *Carcinogenesis*. 34, 361-369.

Loh BI. et al., (2013) Plasma adiponectin concentrations are associated with dietary glycemic index in Malaysian patients with type 2 diabetes *Asia Pac J Clin Nutr*, 22, 241-248.

Maehira F, et al., (2011a) Soluble silica and coral sand suppress high blood pressure and improve the related aortic gene expressions in spontaneously hypertensive rats, *Nutr Res*, 31, 147-156.

Maehira F, Ishimine N, Miyagi I, Eguchi Y, Shimada K, Kawaguchi D, Oshiro Y. (2011b) Anti-diabetic effects including diabetic nephropathy of anti-osteoporotic trace minerals on diabetic mice, *Nutrition*, 27, 488-495.

Mo L, et al., (2012) Nitrite activates AMP kinase to stimulate mitochondrial biogenesis independent of soluble guanylate cyclase, *Free Radical Biology and Medicine*, 53, 1440-1450.

NHK取材班 (2013) 病の起源, がんと脳卒中, 宝島社.



- Pizzorno L, (2015) Nothing boring about boron, Integrative M., 14, No. 4, 35-48.
- QI L, et al., (2005) Dietary glycemic index, glycemic load, cereal fiber, and plasma adiponectin concentration in diabetic men, Diabetes Care, 28, 1022-1028.
- 理化学研究所・東京大学 (2015) 糖・脂質代謝に重要なアディポネクチン受容体の立体構造を解明, 報道発表資料, 4月9日  
[http://www.riken.jp/pr/press/2015/20150409\\_1/](http://www.riken.jp/pr/press/2015/20150409_1/)
- Reffitt DM, et al., (2003) Orthosilicic acid simulates collagen type 1 synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro. Bone, 32, 127-135.
- Shiva S, (2013) Nitrite: A physiological store of nitricoxide and modulator of mitochondrial function, Redox Biology, 1, 40-44.
- Weitzberg E(1) and Lundberg JO, (2013) Novel aspects of dietary nitrate and human health, Annu. Rev. Nutr. , 33, 129-159.
- 山内敏正ら (2013) アディポネクチン受容体を活性化する低分子化合物AdipoRonの取得, ライフサイエンス新着論文レビュー,  
<http://first.lifesciencedb.jp/archives/8049>
- 横田邦信 (2006) マグネシウム健康読本, 現代書林.