

## “百薬の長”の効能のメカニズムを探る

誌名	日本醸造協会誌 = Journal of the Brewing Society of Japan
ISSN	09147314
著者名	岡嶋,研二
発行元	日本醸造協会
巻/号	105巻5号
巻号補足	
掲載ページ	p. 285-293
発行年月	2010年5月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター  
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council  
Secretariat



# “百薬の長”の効能のメカニズムを探る

インスリン様成長因子-I (IGF-I) はほとんどの組織で発現し細胞の分化や成長、機能維持に重要な役割を演じる。著者らは知覚神経を刺激することにより IGF-I の産生が増加することを見出した。これらの所見を基に、日本酒による美肌効果はその中に含まれる $\alpha$ -グルコシルグリセロール ( $\alpha$  GG) が知覚神経を刺激し、IGF-I を増加させるために発現することを突き止めた。本稿では IGF-I の生体内機能について詳細に解説して頂いた。更に日本酒がもつ美肌効果、認知機能の改善、抗うつ効果に関し実験データを基に解説して頂くと共に、赤ワインやビールにも認知機能改善などの効果が期待できることについても触れて頂いた。

(編集部)

岡 嶋 研 二

## 1. はじめに

旧字体である“醫”は、“医”，“<sup>まゐ</sup>爰”，と“<sup>まけのとり</sup>酉”の部分からなる。“医”は、袋の中にある矢をつかう占いを示しており、医師が五感をつかって病気を診断することを意味し，“爰”は、手を使って行う行為、すなわち手術などの医療行為を、そして、“酉”は、薬を意味する。このように、古い時代の“醫”の字の成り立ちから考えると、薬がなかった時代には、酒は、病気の治療に用いられていたようである。事実、適量の酒（日本酒では、毎日一合程度）を飲むヒトは、まったく酒を飲まないヒトよりも死亡率が低いことが判明している。

日本酒は、発酵の過程で作られる蛋白質、ペプチド、アミノ酸、さらにビタミン類を高濃度に含む栄養に富むアルコール飲料である。

これらの事実を総合して、“酒は百薬の長”と称されているが、日本酒の効能の発現機序については、未だに不明な点が多い。

古くから、日本酒を多く飲む地方の女性の肌がきれいであることが知られており<sup>1)</sup>、日本酒には美肌効果があることが経験的に示唆されていた。しかしながら、日本酒の美肌効果発現機序にも不明な点が多く残されている。

筆者らは、ヒトの心身の成長や組織の機能維持に重要であるインスリン様成長因子-I (IGF-I) の産生が、知覚神経刺激により増加することを見出した<sup>2)</sup>。IGF-I は、皮膚血流増加、汗腺の機能向上、皮膚コラーゲン増加、および皮脂の分泌増加などの作用を有し、皮膚の構造と機能の維持に重要な役割を担うことが知られている<sup>3)</sup>。また、IGF-I は、生活習慣病予防効果、認知機能改善効果、抗うつ効果、さらに育毛効果をも有している<sup>4)</sup>。

筆者らは、日本酒に含まれる $\alpha$ -グルコシルグリセロール ( $\alpha$  GG) が、知覚神経を刺激して、IGF-I を増加させることを見出した<sup>5)</sup>。

本稿では、日本酒を飲む事による美肌効果の発現機序を述べ、これらの所見を基に、美肌以外の日本酒の効能の発現、また赤ワインやビールなどのアルコール飲料の生物効果の発現にもインスリン様成長因子-I が重要に関与している可能性をも述べる。

## 2. 日本酒の効能とは？

前述のように、“酒は百薬の長”といわれる所以は、一般的に全く飲酒習慣のないヒトよりも、適度の飲酒習慣をもつヒトの死亡率が低いという事実による<sup>6)</sup>。また、適度の飲酒は、心筋梗塞の発症リスクを下げることも報告されている<sup>7)</sup>。しかし、日本酒の健康効果

How Does SAKE Show Beneficial Effects in Humans  
Kenji OKAJIMA  
(Department of Translational Medical Science Research,  
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences.)

とその発現機序は、未だに不明である。“酒は百薬の長”とは“アルコールが百薬の長”なのか？日本醸造協会誌には、邦文で、酒粕に存在するペプチドが血圧低下作用を有するという報告がある<sup>8)</sup>。その中で、*in vitro* の検索結果から、このペプチドがアンギオテンシン変換酵素の活性を阻害するために血圧低下作用を発揮するのであろうと推論されている。赤ワインに含まれるポリフェノールのひとつであるレスベラトロールは、抗酸化作用を有しており、このことが適度の赤ワインの飲酒の好ましい効果と密接に関わっているであろうと考えられている<sup>9)</sup>。しかしながら、*in vivo* で、酒粕に含まれるペプチドがアンギオテンシン分解酵素を阻害するデータはなく、また、レスベラトロールは、経口摂取しても、体内で抗酸化作用を発揮するほど十分な量が消化管より吸収されない<sup>10)</sup>。十分に吸収されないレスベラトロールが、体内でどのようにして抗酸化作用を発揮するのは不明である。このように、日本酒を含めて、“酒は百薬の長”のメカニズムには多くの不明な点が多い。

我々の解析から、日本酒、赤ワイン、およびビールの飲用は、IGF-Iの産生を高めることが明らかになった。

### 3. IGF-I とは

ポリペプチドであるIGF-I(分子量7,500)は、細胞分裂を引き起こすインスリン様成長因子群のひとつであり、ほとんどの組織で発現し、細胞の生存、成長、分化、そして機能の維持に重要な役割を演じる<sup>4)</sup>。また、IGF-Iは、プロインスリンと類似した構造を有し、名前に示されるように、インスリン様の糖代謝改善効果を有する。ヒトでは、思春期に心身ともに著しい成長が認められるが、これは脳下垂体から、この時期に成長ホルモンの分泌が亢進するためである。IGF-Iは、成長ホルモンの末梢組織での心身の成長作用を仲介する役割を有する。IGF-Iは、以下に述べるように、加齢に伴う様々な臓器の機能低下を抑制する作用を有する。このため、成長ホルモン投与は、成長ホルモン欠損症の治療以外にも、アンチエイジングの目的のためにも用いられてきた。これまでに知られているIGF-Iのいろいろな組織に対する医学的作用を以下に述べる(第1図)<sup>11)</sup>。

#### A. 心血管系

IGF-Iは、動脈硬化の促進に重要な役割を担う血管内皮細胞の細胞死(アポトーシス)を抑制する。また、IGF-Iは血管拡張作用をも有しており、血圧低下や冠血流増加などの作用を発揮する。IGF-Iは、血管内皮細胞のIGF-I受容体に作用し、血管内皮細胞に構成的に発現している血管内皮型NO合成酵素(eNOS)を活性化する。eNOSは、持続的にゆっくりとNOを産生し、産生されたNOは、血管拡張作用の他、抗血小板作用、グルコースの取り込みと代謝、糖新生の抑制、活性酸素の消去、抗炎症、血管内皮細胞のアポトーシス抑制、血管内皮細胞の遊走と増殖、および血管内皮細胞前駆細胞の移動などの作用を発揮する。

一方、IGF-Iは、大量のNOを産生し、アポトーシスや心筋の機能を抑制する誘導型NO合成酵素の発現を抑制する。

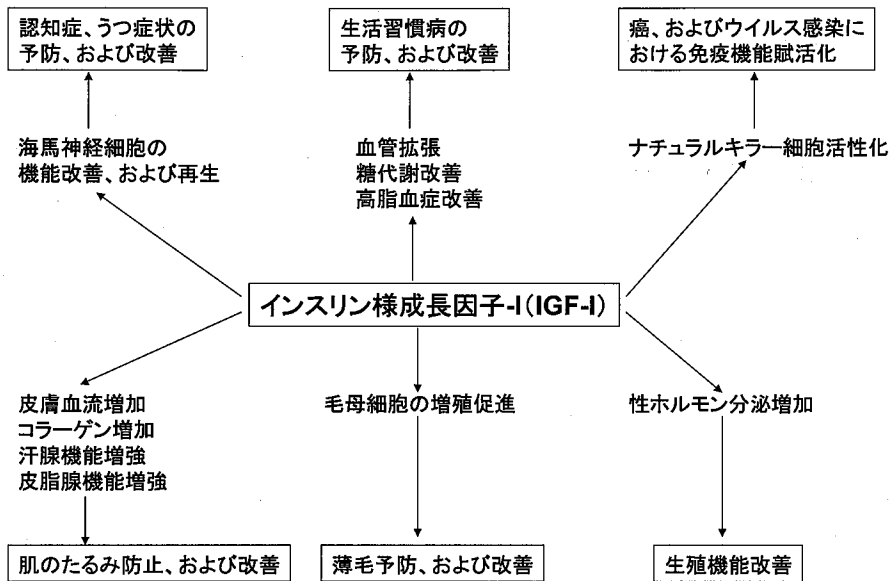
高血圧、高血糖、高脂血症、低HDL血症、および腹部周囲の脂肪沈着などのいわゆるメタボリック症候群の発現には、インスリン抵抗性が重要な役割を担う。血中の遊離IGF-I濃度とインスリン抵抗性の指標とは、逆相関を示すことが知られている。これらの事実は、IGF-Iは、メタボリック症候群の発症予防に重要な役割を演じる可能性を示している。

#### B. 免疫系

IGF-Iは、がん細胞やウイルス感染細胞を傷害するナチュラルキラー細胞を活性化する。ナチュラルキラー細胞は、思春期にその数が最高になり、その後、加齢と共に減少するが、これはIGF-I濃度の変化と極めて類似しており、人の加齢に伴う免疫能の低下はIGF-I産生の低下と密接な関連があることが示唆されている。

#### C. 皮膚

IGF-Iは、皮膚の線維芽細胞で産生され、自身にも作用し、増殖分化に重要に寄与するが、分化した角化細胞の生存にも重要に寄与する。また、IGF-Iは、エックリン腺(さらさらした汗を産生する汗腺)の機能を活性化する。また、IGF-Iは、皮膚の血流量増加やエラスチン、およびコラーゲン線維の線維芽細胞での産生を促進する。これらの結果、IGF-Iは、皮膚の加齢による変化を抑制する。事実、成長ホルモン欠損症やIGF-Iを産生できないラーロン症候群では、皮膚は薄く、皺やたるみなどの皮膚の老化症状が若年から認



第1図 インスリン様成長因子-Iの生物学的作用

められる。

#### D. 毛髪

IGF-Iは、毛根で、毛根の髪の毛の基になる毛母細胞を養う毛乳頭細胞により産生される。また、IGF-I受容体は、毛母細胞、および角化細胞に発現し、これらの細胞にIGF-Iが作用すると、髪の毛のサイクルにおいて、成長期の延長と退行期や休止期の短縮を惹起し、育毛効果が発現する。成長ホルモン欠損症やIGF-Iを産生できないラーロン症候群の患者では、髪の毛が細く、折れやすく、また、若年から薄毛になることなどを考え合わせると、IGF-Iは育毛に重要な役割を担うと考えられる。

#### E. 認知機能

IGF-Iは、記憶力や認知機能の維持に重要な海馬の神経細胞の細胞死の抑制に重要である。成長ホルモン欠損症では、知能は正常でも学習機能が低下している所見や、IGF-Iを産生できないラーロン症候群では、言語知能、および作業知能の低下が認められるなどの所見は、IGF-Iの記憶、学習、および認知機能の維持における重要性を示唆している。

#### F. 生活習慣病

心血管系の項で、述べたように、IGF-Iは生活習慣病の原因であるインスリン抵抗性の発現を抑制する。

#### G. 中枢神経系

すでに述べられているように、IGF-Iは、海馬の細胞の細胞死を抑制し、記憶力や学習機能を促進する。また、IGF-Iは、マウスにおいて、抗鬱効果を発揮することが報告されている。成人で発症した成長ホルモン欠損症の61%に非定型的な鬱症状が認められ、成長ホルモン補充により、IGF-I産生が増加した症例でのみ、鬱症状の改善が認められている。

#### H. 消化器系

胃粘膜は、常に胃酸に曝されている。知覚神経は、酸性環境で刺激されやすくなるために、胃粘膜に逆拡散した胃酸により、刺激され、CGRPを放出する。CGRPは、血管内皮細胞によるNOとプロスタグランジン産生を促進するので、これらの物質により、血管が拡張し、胃粘膜血流が増加する。増加した血流により、逆拡散した胃酸が、胃粘膜から除去される。この時、IGF-Iの産生も増加する。IGF-Iは、知覚神経刺激作用を有するので、血管内皮細胞のNOおよびプロスタグランジン産生をさらに促進し、自身の作用も加えて、胃酸除去や胃粘膜保護に寄与する。前述のように、エストロゲンは、知覚神経のCGRPの産生促進作用を有するので、結果として、胃粘膜での胃酸除去能や胃粘膜上皮細胞の保護作用は雌の方が高い<sup>12)</sup>。

このことが、胃潰瘍の発症頻度が、閉経前では、女性が男性より低く、閉経後に、女性と男性で発症頻度の差が小さくなる事実を、少なくとも、部分的に説明する。

#### 4. IGF-Iの産生制御機構

##### A. 成長ホルモン

IGF-Iの産生を制御するもっともよく知られている物質は、成長ホルモンである<sup>13)</sup>。成長ホルモンは、脳下垂体から分泌されるホルモンであるが、その分泌は、思春期に最大となり、その後、加齢により低下していく。血液中のIGF-Iのほとんどは、肝でつくられたIGF-Iに由来する。成長ホルモンは、肝IGF-I産生を促進するため、血中IGF-I濃度は、小児期では低く、思春期に最高に達し、その後、減少していく。古くは、成長ホルモンが、肝臓に作用して産生されるIGF-Iが、循環血中に放出され、筋肉や遠隔臓器に作用し、IGF-Iの生体内作用が発現すると考えられていた。しかしながら、最近では、マウスの骨の伸長においては、肝由来のIGF-I (75%)、およびその他の組織由来のIGF-I、骨組織で産生されるIGF-I、さらに、IGF-Iに依存しない成長ホルモンそのものの作用など(25%)が関与している可能性が示されている。肝臓由来のIGF-Iは、下垂体からの成長ホルモン分泌のピーク値を制御し、視床下部で産生されるソマトスタチンは、下垂体の成長ホルモンの基礎値の制御に重要であることが示されている。

その他のIGF-I産生制御因子は、栄養状態であり、長期の飢餓では、血中成長ホルモン濃度は上昇するが、血中IGF-I濃度は低下する。性ステロイドは、IGF-I濃度を調節するが、これは思春期に大きな生理的意義を有する。

胎生期の生物の成長に必要なIGF-IIの産生制御には不明な点が多い。齧歯類では、IGF-II産生は、生まれたあとには、認められなくなる。

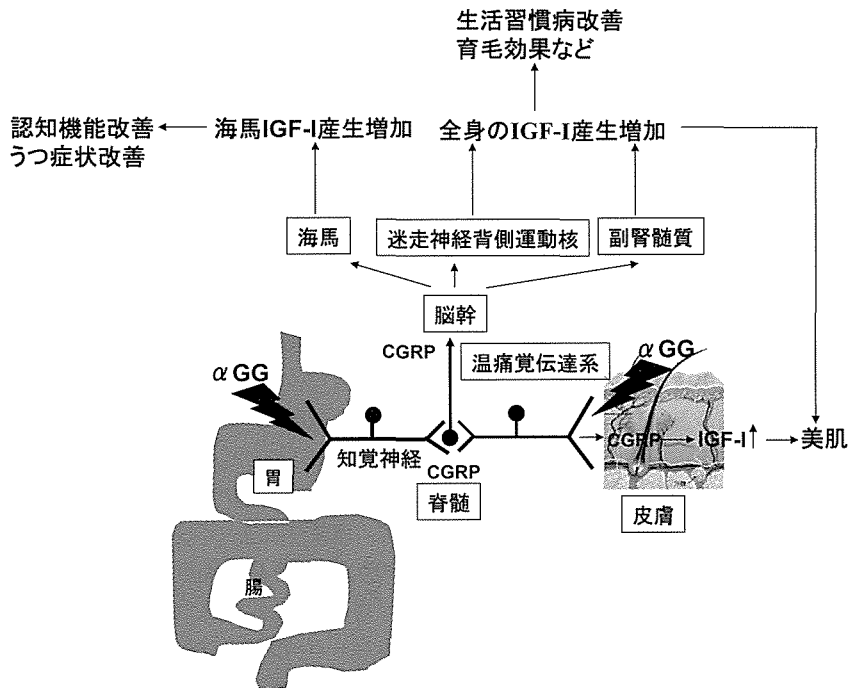
IGF-Iは、これまで述べたように、加齢に伴い発現する様々な好ましくない現象や、炎症を含めた様々な病態を改善する作用を有するので、成長ホルモン、もしくはIGF-Iそのものを投与して、老化の抑制(アンチエイジング)、および様々な病態の改善を目指した臨床研究が行われた。成長ホルモン補充は、成長ホルモン欠損症の高齢ではない大人では、筋力増強、代謝、

および身体能力の増加、骨密度増加、また、生活の質の向上をもたらしたことが報告されている<sup>12)</sup>。しかしながら、健常高齢者における成長ホルモン投与の効果の検討は、あまり為されておらず、研究結果は、臨床効果という点では、満足すべきものではない。すなわち、体重から脂肪量を差し引いた筋肉、骨、および臓器の重量を示す除脂肪体重(lean body mass)の増加、全、および腹部脂肪量の減少、さらに、余り頻繁に認められるわけではないが、骨ミネラル密度の増加、血液中LDLコレステロール濃度の低下などは認められるものの、筋力増強、身体能力の向上、また、生活の質の向上などは認められなかった<sup>13)</sup>。さらに、成長ホルモンを投与されたこれらのヒトたちでは、末梢の浮腫、関節痛、筋肉痛、耐糖能低下、およびインスリン感受性低下などの副作用も認められている<sup>14)</sup>。

##### B. 知覚神経

最近まで、肝などの組織IGF-I産生を増加させる物質は、成長ホルモンのみしか知られていなかった。著者らは、胃、および皮膚のカプサイシン感受性知覚神経を刺激することで、知覚神経から放出されるカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)が、すべての組織のIGF-I産生を増加させることを見出した(第2図)<sup>2,11)</sup>。

生体に密に張り巡らされた知覚神経のネットワークは、生体の恒常性を攪乱する要因が作用すると、速やかにこれを察知する。知覚神経表面には、カプサイシンなどのバニロイド化合物に対する受容体(バニロイド受容体-1)が存在する。この受容体は、43℃の熱刺激、pH6以下の酸性環境、低濃度の腫瘍壊死因子やインターロイキン-1などの炎症性サイトカイン、プロスタグランジン、内因性マリファナと呼ばれるアナンダマイド、ブラジキニン、トロンボキサンA<sub>2</sub>、およびロイコトリエンなどで活性化される<sup>15)</sup>。すなわち、生体の恒常性をかく乱する要因が作用して、それに対する生体側の反応として生成されるこのような物質により、知覚神経が刺激される。知覚神経が刺激されると、温痛覚が伝達され、生体は熱さや痛みを感じるが、同時に知覚神経末端からCGRPが放出される。CGRPは、血管内皮細胞を活性化し、腫瘍壊死因子の産生を抑制する作用を有する一酸化窒素やプロスタグランジンの産生を促進する。さらに、CGRPは、血管内皮細胞や臓器実質細胞の生存に重要な役割を担うIGF-Iの



第2図 知覚神経刺激によるインスリン様成長因子-Iの産生増加機序  
IGF-I: インスリン様成長因子-I; <GG: α-グルコシルグリセロール

産生を促進する。IGF-Iは、知覚神経刺激作用を有しており、知覚神経刺激において、positive feedback作用を發揮する。

## 5. 知覚神経刺激による IGF-I 産生増加に伴う生物学的効果

### A. 皮膚

カプサイシン、およびその関連化合物をマウスの皮膚に塗布すると皮膚の IGF-I 濃度が、塗布 30 分後から増加し、その後、3 時間、高値が持続する。健常人女性の頬にカプサイシンクリームを一日 1 回、就寝前に塗布すると、一週間後に皮膚の弾力性が有意に高まり、肌年齢に換算すると、10 歳若返ることが判明した<sup>3)</sup>。これらの事実は、知覚神経刺激により皮膚 IGF-I 産生を増加させれば、皮膚血流増加、皮膚の発汗による保湿機能の増加、さらに、長期的には、皮膚の厚さの増加、エラスチンやコラーゲン線維の産生亢進など、皮膚の加齢による変化を改善しうる可能性を示す。また、木イチゴの香り成分であるラズベリーケ

トンは、カプサイシンと同様、知覚神経刺激作用を有しており、ラズベリーケトンと 5 人の女性の頬へ塗布すると、皮膚弾力性が有意に増加した<sup>16)</sup>。

### B. 毛髪

大豆のフラボノイドの一つであるイソフラボン、エストロゲンに類似した作用を有し、知覚神経の CGRP 産生を促進し<sup>17)</sup>、結果として IGF-I 産生を増加させる。すなわち、カプサイシンとイソフラボンを人に投与すれば、それぞれ、知覚神経からの CGRP の放出、および産生を促進することになるので、美肌や育毛効果が期待される。筆者らは、カプサイシンとイソフラボン、または、偽薬を薄毛の 48 人に 5 ヶ月間投与し、育毛効果を解析すると、カプサイシンとイソフラボン

投与群 (n = 31) では、61.5%に、また、偽薬投与群 (n = 17) では、11.8%に明らかな育毛効果が認められた。このように知覚神経刺激による皮膚の IGF-I 産生促進は、美肌のみならず、育毛効果をも発揮しうる可能性が示された<sup>18)</sup>。

前述のように、ラズベリーケトンも知覚神経刺激作用を有する。ラズベリーケトンを薄毛の 10 人の頭皮に、5 ヶ月間塗布すると、そのうちの 5 人に育毛効果が認められた<sup>16)</sup>。

### C. 心血管系

自然高血圧発症ラット (SHR) では、正常血圧ラットに比べて、血液中、腎臓、および心臓の CGRP、および IGF-I 濃度が有意に低い<sup>19)</sup>。ヒトでも、高血圧群では、正常血圧群に比べて、血中 IGF-I 濃度が有意に低い<sup>20)</sup>。SHR では、高血圧以外に、インスリン抵抗性、および認知機能低下が認められる。SHR に、カプサイシンを投与すると、血液、腎臓、および心臓の CGRP、および IGF-I 濃度が、正常血圧ラットのそれらまでに増加し、血圧も低下した<sup>20)</sup>。前述の薄毛の人達において、カプサイシンとイソフラボンを 5 ヶ月間投与すると、高血圧群 (n = 29) と正常血圧群 (n = 13) の血中 IGF-I 濃度は、共に上昇したが、血圧は、高血圧群でのみ低下し、正常化した<sup>21)</sup>。これらの事実は、カプサイシンとイソフラボンによる知覚神経刺激の結果、IGF-I 産生が増加し、血圧が正常化する可能性を示す。降圧剤のひとつであるアンジオテンシン II 受容体拮抗剤は、SHR の血液、腎、および心の CGRP、および IGF-I 濃度を増加させ、血圧を正常化する。アンジオテンシン II 受容体拮抗剤の降圧機序は、以下のように考えられる。すなわち、SHR の知覚神経で過剰発現したアンジオテンシン変換酵素により産生されたアンジオテンシン II が、autocrine 機序により、知覚神経のアンジオテンシン II タイプ 1 受容体を過剰に活性化し、CGRP 放出を低下させ、これが SHR の高血圧の原因のひとつになっている<sup>22)</sup>。SHR では、アンジオテンシン II が、知覚神経に作用して、エピネフリン生成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素を誘導する。知覚神経により産生された大量のエピネフリンは、autocrine 機序により、知覚神経表面の  $\beta_2$  アドレナリン受容体を過剰に活性化し、結果として、CGRP 放出を低下させる。結果として、IGF-I 産生が低下し、このことも SHR の高血圧の原因となる。

$\beta_2$  アドレナリン受容体拮抗作用を有するカルベジロールによる降圧、およびインスリン抵抗性改善作用は、知覚神経の  $\beta_2$  アドレナリン受容体の過剰な活性化を抑制し、IGF-I の産生を正常化するためにもたらされると考えられる (投稿中)。アンジオテンシン II タイプ 1 受容体、およびカルベジロールによる本態性高血圧症例におけるインスリン抵抗性改善作用には、これらの薬剤による IGF-I の産生増加が、少なくとも部分的に寄与していると考えられる。海苔に含まれる海苔ペプチドにも同様の機序により血圧を正常化する (未発表データ)。

### D. 脳 (海馬)

筆者らは、マウスの皮膚の知覚神経をカプサイシンで刺激すると、その刺激情報が、CGRP を伝達物質として、温痛覚伝導路を経由し、海馬に伝達され、海馬での IGF-I 産生を増加させ、認知機能を改善することを報告した<sup>23)</sup>。また、アルツハイマー病の治療薬剤であるドネペジル、また、間欠性跛行の治療薬剤であるシロスタゾールは、経口投与により、マウスの消化管の知覚神経を刺激し、この情報が、やはり、CGRP を伝達物質として、温痛覚伝導路を経由し、海馬に伝えられ、IGF-I 産生増加による認知機能改善効果をもたらすことを報告した<sup>24,25)</sup>。このように、消化管や皮膚の知覚神経刺激は、神経系のネットワークを介して、その情報が海馬にまで伝達され、IGF-I 産生増加を伴う認知機能改善作用をもたらすことが明らかになった。海馬の IGF-I 産生増加による神経細胞再生により、うつ症状が改善されることが知られている。薄毛の人々を対象とした、カプサイシンイソフラボンの同時投与による育毛効果を検討する臨床研究において、8 人に鬱症状を認めた。このうち、実薬を投与された 5 人は、血中 IGF-I 濃度の上昇と共に、投与 5 ヶ月後に全て鬱症状が改善したが、偽薬を投与された 3 人は、血中 IGF-I 濃度は上昇せず、鬱症状の改善も認められなかった (未発表データ)。この様に、消化管の知覚神経刺激は、海馬の IGF-I 産生を増加させ、抗うつ効果を発揮すると考えられる。

## 6. “百薬の長” による IGF-I 産生促進

### A. 日本酒

日本酒に含まれる  $\alpha$ -グルコシルグリセロール ( $\alpha$  GG) は、酵母が産生するグリセロールに、麴の  $\alpha$ -グ

ルコシダーゼが作用して生成される。前述の様に、日本酒を多く飲む地方の女性の肌がきれいであるという事実から、日本酒には美肌効果を発揮する物質が含まれている可能性が考えられていた。IGF-Iは、皮膚の構造と機能を維持する重要な作用があることや、IGF-Iを産生できないラーロン症候群の患者では、皮膚の皸が多い事や、皮膚が薄いことなどから考えると、IGF-Iは、肌の加齢による様々な好ましくない現象を改善する作用を有すると考えられる。筆者らは、 $\alpha$  GGが知覚神経を刺激して、IGF-I産生を増加させ、日本酒の美肌効果に寄与するであろうという仮説を立て、これを動物実験とヒトで検証した<sup>4)</sup>。野生型マウスから分離した脊髄後根神経節細胞に $\alpha$  GGを加えると、知覚神経が刺激され、CGRPの放出が増加した。いろいろな濃度の $\alpha$  GGを野生型マウスの皮膚に塗布して、30分後の皮膚IGF-I濃度を測定すると、0.01%  $\alpha$  GGを塗布した動物でのみ、皮膚のIGF-I、およびIGF-I mRNA濃度の有意な増加が認められた。より高濃度の0.1%  $\alpha$  GG塗布群では、皮膚IGF-I濃度の増加が急激に起こり、その後、速やかに減少して、塗布後30分では、前値に復した。また、野生型マウスの皮膚に0.01%  $\alpha$  GGを二週間塗布すると、皮膚コラーゲン濃度が、20%増加した。0.01%  $\alpha$  GGの野生型マウスに見られたこのような変化は、CGRPノックアウトマウスでは、全く認められなかった。0.01%  $\alpha$  GGを含んだ化粧水とそれを含まない化粧水を、それぞれ、13、および10人の女性（全体の平均年齢36.0  $\pm$  9.7歳）の顔に、1日1回（午後10～11時の間）、2週間塗布して、頬の肌弾力性への影響を検討すると、0.01%  $\alpha$  GG塗布群で、有意に肌弾力性が増加した（13人中12人で肌弾力性増加）。しかしながら、 $\alpha$  GGを含まない化粧水を塗布した群では、肌弾力性の変化は認められなかった。これらの事実は、 $\alpha$  GGは、知覚神経を刺激する作用を有し、低濃度の $\alpha$  GGの皮膚への塗布は、知覚神経刺激を介して、マウスの皮膚IGF-Iの産生を増加させ、結果として、コラーゲン濃度を増加させる可能性を示している。また、0.01%  $\alpha$  GGは、ヒトにおいて、肌弾力性を増加させることが判明したが、この作用は、皮膚IGF-Iの増加を介しているであろうと考えられる（第2図）。美肌効果を発揮する $\alpha$  GGの濃度は、0.01%である。日本酒、および酒粕には、 $\alpha$  GGが、それぞれ、0.5%、および0.1

%含まれているので、酒風呂を作る場合、日本酒を肌塗る場合、また、酒粕を肌塗る場合は、日本酒の場合は、50倍に、酒粕の場合は、10倍に薄める必要がある。

筆者らは、胃の知覚神経を刺激すると、その刺激が、温痛覚を伝達する神経系のネットワークを介して、脳幹へ伝達され、結果として、全身のIGF-Iが増加することを報告した。海馬のIGF-I産生が増加すると、海馬の神経細胞の機能亢進、および再生が促進され、認知機能が改善する。また、IGF-Iは、抗うつ効果、生活習慣病予防効果、および育毛効果などを有するので、適度の $\alpha$  GGの経口摂取は、これらの効果発現にも寄与すると考えられる（第2図）。

## B. 赤ワイン

地中海式食事では、オリーブオイルと赤ワインを摂取することが多い。この食事を摂る人達には、そうでない人達に比べて認知機能の低下が軽度であることが知られている。赤ワインに含まれるポリフェノールの一種であるレスベラトロールは、抗酸化作用を有し、それが様々な健康効果の発現に寄与していると考えられている。ところが、レスベラトロールは消化管からほとんど吸収されない。筆者らの解析から、レスベラトロールは、知覚神経刺激作用を有し、マウスに経口投与すると、海馬のIGF-I濃度を増加させ、神経細胞の機能亢進、およびその再生を促進することで、認知機能を改善することが判明した。しかし、海馬では、レスベラトロールは検出されなかった（投稿中）。また、すべてのオリーブオイルに認められるわけではないが、オーストラリアのアデレイド産オリーブジュースには、マウスへの経口投与で、海馬のIGF-I濃度を増加させる作用があることを見出した（未発表データ）。これらの事実は、地中海式食事における赤ワインとオリーブオイルは、IGF-Iを増加させることで、認知機能の低下を抑制する可能性を示している。

## C. ビール

ビールに含まれるホップの香り成分であるゲラニオールは知覚神経細胞への影響を検討すると、ゲラニオールはCGRPの放出を増加させた。また、炭酸も知覚神経刺激作用を有することが判明した。ビールをマウスに経口投与すると、4週間後にマウスの海馬のIGF-I濃度が増加して、海馬の神経細胞の再生が観察され、認知機能が改善した（未発表データ）。これら

の事実から、ビールも、ホップの香り成分、および炭酸の作用で IGF-I を増加させる可能性が示された。IGF-I は、ストレスによる組織傷害を軽減するので、適度にビールを飲む事は、これまでに経験的に知られている気分的なストレス解消と同時に、実際にストレスによる体の機能低下も予防する可能性がある。

## 6. おわりに

本稿で述べたように、日本酒に含まれる  $\alpha$  GG は、知覚神経を刺激し、IGF-I を増やすことで、美肌効果をもたらすことが判明した。また、日本酒は、飲用しても、適量であれば、全身の IGF-I を増加させ、様々な健康効果をもたらす可能性があることも示された。IGF-I の多くの健康維持作用、および抗加齢効果を考えると、適量の酒は、まさに、“百薬の長”であると考えられる。適量の酒が、IGF-I を増加させるということは、適度の飲酒習慣を持つヒトの死亡率が、全く酒を飲まないヒトの死亡率よりも低いことを少なくとも部分的に説明しうるかもしれない。前述の様に、酒粕ペプチドにも IGF-I を増加させる作用を有する可能性もあり、 $\alpha$  GG の新たな作用の解明が、日本酒の効能発現機序を含む、“百薬の長”のメカニズムに関する研究の端緒となることを期待する次第である。

〈名古屋市立大学大学院医学研究科〉

## 参考文献

- 1) Nakahara M, Mishima T, Hayakawa T. *Biosci Biotechnol Biochem*, 71, 427-434 (2007)
- 2) Harada N, Okajima K, Kurihara H, Nakagata N. Stimulation of sensory neurons by capsaicin increases tissue levels of IGF-I, thereby reducing reperfusion-induced apoptosis in mice. *Neuropharmacology*, 52,1303-1311 (2007)
- 3) Harada N, Okajima K. Effect of topical application of capsaicin and related compounds on dermal insulin-like growth factor-I levels in mice and on facial skin elasticity in humans. *Growth Horm IGF Res* 17,171-176 (2007)
- 4) Daughaday WH, Rotwein P. *Endocr Rev* 10, 68-91 (1989)
- 5) Harada N, Zhao J, Kurihara H, Nakagata N, Okajima K. Effect of topical application of  $\alpha$ -D-glucosylglycerol on the dermal levels of insulin-like growth factor-I in mice and on the facial skin elasticity in humans. *Biosci Biotech Biochem* 2010 (in press)
- 6) Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. *Internal Med* 166, 2437-2445 (2006)
- 7) Kloner RA, Rezkalla SH. *Circulation* 116, 1306-1317 (2007)
- 8) 入江元子, 大浦新, 秦洋二 *日本醸造協会誌* 101, 464-469 (2006)
- 9) Truelsen T, Thudium D, Gronbaek M. *Neurology* 59, 1313-1319 (2002)
- 10) Opie LH, Lecour S. *Eur. Heart J.* 28, 1683-1693 (2007)
- 11) Okajima K, Harada N. *Curr Med Chem* 15, 3095-3112 (2008)
- 12) Shimozawa N, Okajima K, Harada N, Arai M, Ishida Y, Shimada S, Kurihara H, Nakagata N. *Gastroenterology* 131, 1826-1834 (2006)
- 13) Liu H, Bravata DM, Olkin I, et al. *Ann Intern Med* 146, 104-115 (2007)
- 14) Rincon M, Rudin E, Barzilai N. *Exp. Gerontol* 40, 873-877 (2005)
- 15) Okajima K, Harada N. *Curr Med Chem* 13, 2241-2252 (2006)
- 16) Harada N, Okajima K, Narimatsu N, Kurihara H, Nakagata N. *Growth Horm IGF Res* 18, 335-344 (2008)
- 17) Shimozawa N, Okajima K, Harada N. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 292, G615-G619 (2007)
- 18) Harada N, Okajima K, Arai M, Kurihara H, Nakagata H. *Growth Horm IGF Res* 17, 408-415 (2007)
- 19) Harada N, Okajima K. *Growth Horm IGF Res* 18, 75-81 (2008)
- 20) Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, Lombardi G, Colao, A. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 63, 470-476 (2005)
- 21) Harada N, Okajima K. *Biosci Biotech Biochem* 73, 1456-1459 (2009)
- 22) Harada N, Shimozawa N, Okajima K. *Transl Res* 154, 142-152 (2009)
- 23) Harada N, Narimatsu N, Kurihara H, Nakagata N, Okajima K. *Transl Res* 154:90-102 (2009)
- 24) Narimatsu N, Harada N, Kurihara H, Nakagata N, Sobue, K, Okajima K. *J Pharmacol Exp*

Ther 330, 2-12 (2009)

25) Zhao J, Harada N, Kurihara H, Nakagata N, Okajima K. Cilostazol improves cognitive func-

tion in mice by increasing the production of insulin-like growth factor-I in the hippocampus. Neuropharmacology 58, 774-783 (2010)

---

**執筆者紹介** (順不同・敬称略)

**堤 義成** <Yoshinari Tsutsumi >

昭和19年12月19日生まれ<勤務先とその所在地>ラーネット総合法律事務所, 〒100-0014 東京都千代田区永田町2-10-2 TBR712 <略歴>昭和44年6月東京大学法学部卒業, 同7月司法研修所入所, 昭和46年7月弁護士開業, 現在に至る<抱負>新しい分野(一次産業等)に手を染めたい。<趣味>旅, スポーツ(現在は, 自転車, 山登り, ジョギング), コーラス, 料理

**奥田 将生** <Masaki Okuda >

第102巻第7号549頁 参照

**齋藤 富男** <Tomio Saito >

昭和9年6月2日 東京都生まれ<略歴>昭和31年東京農工大学農学部農芸化学科卒, 昭和32年国税庁採用, 国税庁醸造試験所他各国税局鑑定官室勤務(札幌, 仙台, 大阪, 関東信越, 東京の各国税局鑑定官室長歴任), 平成4年7月退官, 平成4年~17年メルシャン(株)顧問<抱負>美味しい日本酒造りに微力を尽くしたい。<趣味>花作り(バラ, 菊), 狩猟(暦

52年), 鮎漁, ゴルフ

**岡嶋 研二** <Kenji Okajima >

昭和28年10月19日生まれ<勤務先とその所在地>名古屋市立大学大学院医学研究科, 〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1 <略歴>昭和53年3月熊本大学医学部卒, 昭和57年3月熊本大学大学院医学研究科修了, 昭和57年3月熊本大学医学部助手, その後, 同大講師, および助教授を経て, 平成17年4月名古屋市立大学大学院医学研究科教授, 現在に至る<抱負>基礎医学研究の成果を, 臨床治療, 健康維持, および健康増進へと応用したい。<趣味>音楽鑑賞

**小島 正明** <Masaaki Kojima >

昭和34年11月3日生まれ<勤務先とその所在地>伊那食品工業株式会社 研究開発部, 〒399-4431 長野県伊那市西春近5074 <略歴>昭和63年伊那食品工業入社, 平成15年信州大学農学研究科卒, 現在に至る<抱負>弊社の主要製品である寒天を醸造分野で使用して頂けるよう研究したい。