

バナジウム含有天然水の糖尿病改善作用における考察

渋市郁雄¹⁾, 安江正明²⁾, 加藤克彦³⁾, 渡邊泰雄⁴⁾

¹⁾ アサヒ飲料株式会社飲料研究所, ²⁾ アサヒビール株式会社未来技術研究所
³⁾ 麻布大学獣医学部基礎教育系基礎教育研究室, ⁴⁾ 日本薬科大学医療薬学科薬理・薬物治療学

Consideration on the effects of natural water containing vanadium on diabetic mellitus

Ikuo Shibuichi¹⁾, Masaaki Yasue²⁾, Katsuhiko Kato³⁾ and Yasuo Watanabe⁴⁾

¹⁾ Bev. Res. & Dev. Lab., Asahi Soft Drinks, LTD.

²⁾ Fundamental Res., Lab., Asahi Brew. LTD.

³⁾ Dept. of Gen. Educat., Sch. of Veter. Med., Univ. of Azabu

⁴⁾ Dept. of Pharmacol/Pharmacother., Sch. of Med. Pharmac. Sci., Nihon Pharmac. Univ.

Abstract

This paper argues the possible effects of natural vanadium-containing Mt. Fuji ground water on the hyperglycemia based on our previously reported animal and clinical studies. In the animal studies, we documented that the activities of liver insulin receptors, particularly β subunit, and primary insulin-like growth factor-1 β were recovered to the normal levels by the daily forced oral treatment with Mt. Fuji ground water containing natural vanadium in Goto-Kakisaki (GK) rat which is the genetic model of Type II diabetes. Furthermore the increased levels of blood glucose and serum hemoglobin A1C (HbA1C) of GK rats were significantly blocked by the consecutive treatment of natural vanadium water. It is interesting that the other genetic model of Type II diabetes, KK^{AY} mice, were likely to be shown the inhibitory effects of the consecutive treatment of natural vanadium water on increases of blood glucose but not significant. In these animals, however, the significant improvements of Glut 4 transporter and receptor activities in the adipose and muscle were detected. In the clinical studies, the levels of blood glucose and serum HbA1C of hyperglycemic patients were significantly reduced by three month consecutive treatment of this Mt. Fuji ground water, and also the QOL of these patients were completely improved, although these effects were clearly affected by the changes in each life style. Thus both animal and human studies suggest that the daily treatment with Mt. Fuji ground water containing natural vanadium is useful for the regulation of blood glucose levels and the improvement of QOL to the hyperglycemia patients due to the improvements of glucose transporter and the insulin receptor and so on. However it might be little difficult to expect the significant improvement of the severe conditions of diabetes mellitus by the consecutive treatment of natural vanadium water, since this ground water is good as a supplement.

Keywords : Natural vanadium-containing Mt. Fuji ground water, Blood glucose levels, cholesterol, Hyperglycemia, Clinical Trial, Animal model for disease test

連絡先：渡邊 泰雄

〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室10281

日本薬科大学 医療薬学科 薬理薬物治療

T E L : 048-721-1155 内線6132

F A X : 048-721-6779

E-mail : yasuwat@nichiyaku.ac.jp

論文受付日：平成18年3月13日

論文受理日：平成18年3月20日

「バナジウムと血糖降下作用」

糖尿病は「飽食の時代」とストレス社会、さらには運動不足が原因となって生ずる代謝性疾患で、我が国では、その中でも多因子遺伝型のII型糖尿病（従来のインシュリン非依存性糖尿病：NIDDM）が主流となっている。しかしながら、この種の疾患は「病識」が薄く症状が現れたときには疾患が進行している場合が多く早期発見の必要性が唱えられている。すなわち、必然的に、糖尿病予備軍が多くなる。そのため、メタボリックシンドローム

として早期発見のための各種の診断基準が考案されている。さらに、NIDDMにおける治療法である経口糖尿病薬治療の改善効果を上げるためには、運動療法、食事療法などの併用療法が主流となっている。このように、残念ながら、この種の疾患に対して「完全な治療法」は存在しないと言っても過言ではない。

このように、糖尿病の治療に関しては古くから多くの「知恵」が研究を生み出し、その一つとして「バナジウム」が糖尿病に対する治療効果を有するとして1985年のHeyligerらの報告には大きな関心が寄せられた。すなわち、彼らは0.8mg/mlのsodium metavanadateを経口的にstreptozotocin (STZ) 誘発糖尿病ラットに摂取させたところ血糖値の低下と明らかな心機能改善効果を認めた[1]。その後、日本でも桜井らが精力的にバナジウムの治療効果として、STZラットを用いて4価のバナジウム錯体を用い血糖低下効果を確認した。この機序として、グルコースの取り込み促進、インスリン成長因子IIおよびインスリン受容体、さらに、チロシキナーゼの活性化を示唆し[2]、多くの検討を試みている。さらに、Ramanadhamらは、インスリンとバナジウムの併用により、STZラットのインスリン効果を高めることを示した[3]。その他、STZラットを用いたバナジウムの血糖降下作用を示唆する報告は数多くなされている[4-8]。同様に、II型糖尿病モデル動物であるKK^{AY}マウスに対しても、Dingらによるアンモニアバナデイト100mg/Lの濃度にて血糖降下作用、HbA1c降下作用を認めたとの報告があり[9]、バナジウムはI型のみでなくII型糖尿病にも有効であることが示唆された。これらの効果は、ヒトにおいても検証され報告されている[10-12]。

一方、バナジウムを大量投与すると妊娠マウスでの体重減少や胎児の奇形などの報告や[13]、ラットやマウスの経口投与での免疫毒性などの報告[14]、さらには、ヒトにおいても胃腸症状などの有害事象が発現している。そのため、バナジウム単体を血糖降下薬として使用することについては慎重な意見も出されている[15, 16]。

「従来を発表を基盤としたバナジウム含有富士山伏流水の血糖降下作用」

一種の「民間療法」の一つと言っても過言であるかもしれないが、富士山の伏流水を起源とするバナジウムを含有する天然水が「万病に効く」と一時マスコミを賑わせたことがある。その「効果の一つ」に「血糖降下作用」を有することも加えられたこともあり、その効果の実証が試みられている。従来までの研究で得られた成績を動物試験とヒト試験に区別して概略する。

1) 動物試験

一般的にバナジウム含有天然水は1000ml中に60-120 μg のバナジウムを含有している[17]。この量は、これまでに動物やヒトでの研究に使用されてきた投与量と比較

すると1/1000程度の濃度である。そのため、血糖降下作用に関しては疑問視する研究者は多く、実際、長谷川らは、天然水含有のバナジウム濃度に調整したバナジウム溶液をKK^{AY}マウスに3世代に亘っての投与を実施したが、有意な血糖降下は得られないとしている[18]。

一方、バナジウム含有天然水の効果を支持する成績もある。例えば、KK^{AY}マウスに5倍濃縮したバナジウム含有天然水を投与することで中性脂肪が減少[19]、やはり5倍濃縮のバナジウム含有天然水をKK^{AY}マウスに投与したところ肥満の抑制効果が認められる[20]等である。このように、バナジウム含有天然水を飲用、あるいは、動物に適用する用量は今まで報告されている投与量と比較して、はるかに少ない量で生理効果を発現する可能性が示唆された。さらに筆者らは、II型糖尿病モデル動物であるGKラットに対しバナジウム含有天然水を強制投与したところ、統計的解析による有意な血糖降下作用のあることを示すとともに、インスリン受容体が改善するなど作用機序の一端も明らかにしている[21, 22]。このように、バナジウム含有天然水の血糖降下作用に関しては動物種や経口投与方法によって得られる成績に相違が認められる。

2) ヒト試験

バナジウム含有富士山の天然水は、味覚的に一般の天然水と変わらないとの意見もあれば、飲み比べれば判るとの意見もある。このような味覚の違いは二重盲検法での臨床試験を実施する際に対照物質としてのバナジウムを含有しない天然水の選択肢に重要な要素と成る。

例えば、筆者らが最初に行った臨床試験において「バナジウム含有富士山伏流水」を日常的に味わっていらっしゃる方が多い地域でボランティアを募集して行った。重症あるいは治療中のI型糖尿病や腎ならびに心機能不全の患者は除外した。最終的には無作為で群分けをしたが、恐らく多くの参加者が「霊験溢れる富士山の水」の効能をある程度ご存知であったと思われる。これらの方々一般の天然水（山梨近郊で採取されたバナジウムを含有しない市販の天然水でバナジウムを除くミネラル成分は類似している）と富士山の伏流水を一日540ml（180ml×3回）、4ヶ月間（8月-12月）飲用していただいた。飲用期間中は日常の生活に関しては特に指示をせず、運動療法や食事制限を実施されている方には引き続き行ってもらう必ず摂取量は守ってもらうをお願いして開始した。検査は一般血液検査を中心として行い2週間毎に医院に来院していただき、その折に飲用量をチェックし、その都度、それぞれの飲料水を手渡した。結果として、飲用3ヵ月後には明らかに伏流水飲用群で血糖値の低下、HbA1cの低下が確認され、同時に行っていたアンケート調査においても「身体の調子がすこぶる良くなった」との記載が見受けられるようになった。一方、一般の天然水飲用群は、当初、血糖値の下降傾向は

認められたが、次第に飲用前の値に戻り、結果的に有意な変動は得られなかった。

驚く結果を得たのは飲用4ヵ月後の成績であった。伏流水飲用群では血糖値が急激に上昇する例が多く統計処理をすると飲用前の数値と有意な差が得られなくなっていた。これらの結果は試験終了後であり、急いでアンケートを読むと「これまで外出や、宴会に出席することが億劫であったが飲用することで積極的に宴会に出て酒を親しむ機会が増えた」とするアンケートが目についた。これらのボランティアの血糖値を再確認すると、「積極的に宴会に出て酒を親しむ機会」の回数に従って、血糖値が上昇していることが判明した。この方々は、恐らく試験飲用水が伏流水であることに気付いており、心理的効果が作用を促進したものと思われる。

さらに、興味のある研究成績をFig. 1に示す。これは、先ほど紹介したヒト試験とは全く別の機会に行った結果である。経口糖尿病薬を服用し、食事療法や運動療法を実施されている富士山の伏流水をご存知のボランティアに伏流水を連続的に飲用していただき血糖値が低下し始めたころ、本人には内緒で一般の天然水に交換したところ、血糖値が次第に上昇した。再び伏流水に交換したところ血糖値は下がり始めた。この試験終了後も伏流水の連続飲用を希望され、現在は、ほぼ、血糖値は正常範囲となり経口糖尿病薬は中止している。

今回紹介した二種類のヒト試験では、試験に参加した

多くのボランティアが富士山伏流水の「味」を知っていた。このことが判明したのは、すべての試験終了後であった。残念ながら、これらの試験に関しては正式な二重盲検法とは云い難い。しかしながら、これらを踏まえて詳細に成績を再検討すると興味ある結果が得られる。すなわち、最初の試験において、試験終了時が忘年会と重なることにより血糖値は再び悪化する。この現象が認められた群は、もちろん、伏流水飲用群である。ところが、一般天然水を飲用している群では、このような変動は認められなかった。何故ならば、この群の飲用者は殆どが「外出が億劫」であったからである。

最初に、筆者らはバナジウム含有の富士山伏流水の連続飲用による血糖降下作用をヒトで検索した。結果としては、バナジウム含有天然水の連続飲用は血糖降下作用を有することが判明した。しかし、飲用者は富士山伏流水であることを知っており、恐らく、一般的な天然水飲用群の多くが伏流水でないことを知っていたことが推察される。そして、伏流水飲用群は、「外出が億劫」でなくなり「忘年会」で生活が乱れ再び血糖値が上昇する事態となる。これらの結果は、バナジウム含有天然水は強烈な血糖降下作用を有していない。しかし、飲用者の自覚により食事制限や運動療法を行うことによって、より効果的に血糖降下作用を「演出する」ことが示唆された。

現在、上記のような「心理的効果」を除外するために、バナジウム含有富士山の天然水を熟知していないボラン

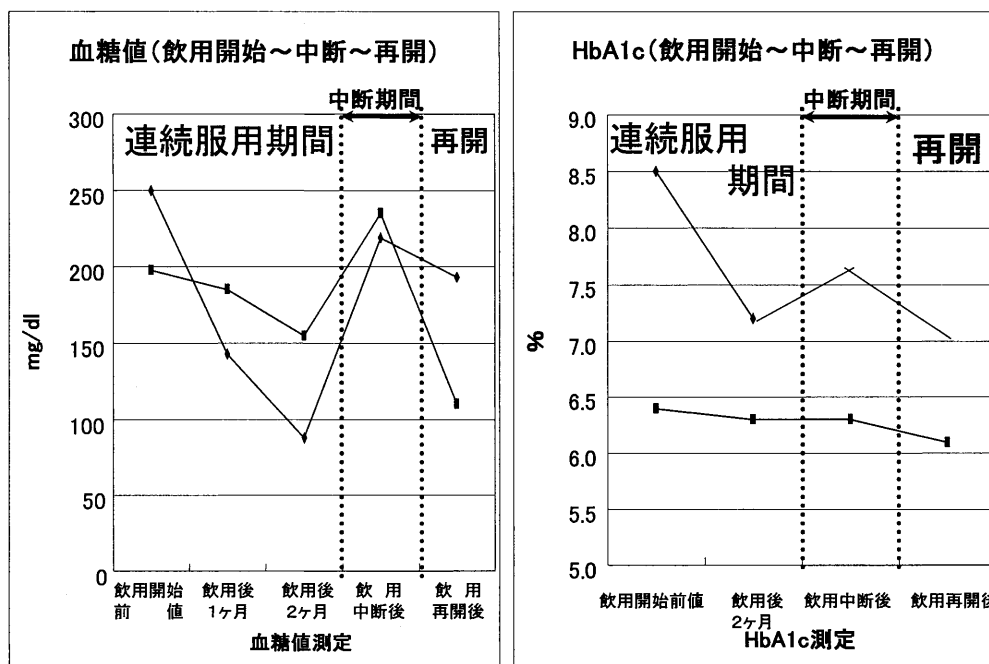


Fig. 1 Changes in levels of blood glucose and HbA1C detected in the diabetic mellitus patients induced by the consecutive administration of the natural water containing vanadium. Patients drink either natural water containing vanadium or natural water without vanadium. ◆—◆ line shows the results from the patients who believe the effect of natural water containing vanadium on diabetic mellitus. ■—■ line shows the results from the patients who hardly know the effects of natural water containing vanadium on diabetic mellitus.

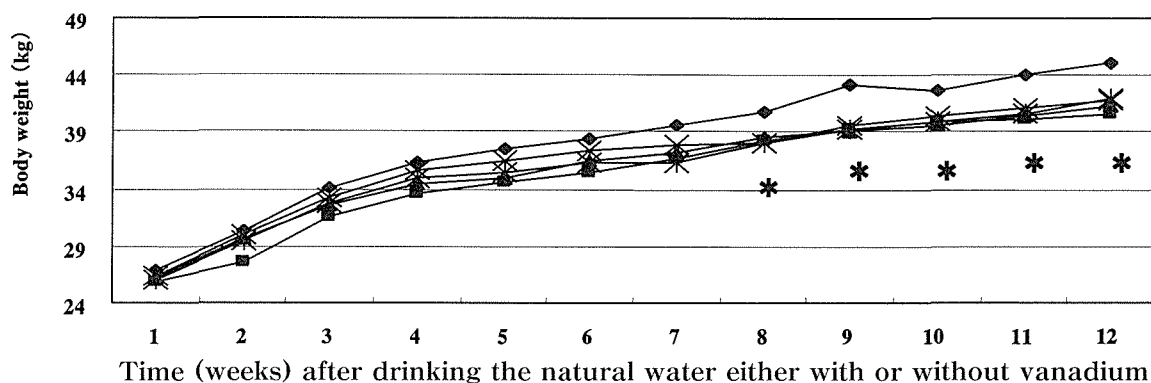


Fig. 2 Changes in the body weight of KK^{Ay} mice induced by the consecutive administration of the natural water containing vanadium. Each result shows a mean value of six mice in each group which administered by the freely drinking. Five groups are classified into the four weeks consecutive treatment of the natural water without vanadium (control), the four weeks consecutive treatment of the natural water containing vanadium, the five times higher concentrated natural water containing vanadium, the same dosage of 5 oxide vanadium contained water, and the five times higher concentrated 5 oxide vanadium contained water, respectively. *: Significant difference from control; $p < 0.05$.

ティアで以前とほぼ同様な試験を行っている。これらの詳細な報告は次回とするが、現在までの集計では、食後血糖値の急激な上昇が認められる群で投与後1ヶ月での血糖値は低下してきており、さらに、遊離脂肪酸の低下も認められている。

バナジウム含有天然水の効果の実証

これまでの記述を総括し、現在、筆者らが研究しているバナジウム含有天然水の成績を加味しながら本稿のまとめとしたい。

バナジウムが血糖降下作用を有するとの報告から、動物実験や臨床実験などで多くの検証がなされた。バナジウムに関しては、ほぼ、間違いなくI型あるいはII型モデル動物で血糖値を下降させ、ヒトにおいても糖尿病に対して改善効果を有する結果が得られた。しかし、安全域が狭く胃腸障害などの有害作用が発現することが判明した。そのため、バナジウム単独では糖尿病や血糖値の高い方には使用困難であることが示唆された。

今回、取り上げたバナジウム含有富士山の天然水において、バナジウムを含有することから血糖降下作用が期待され各種の研究が行われた。しかし、効果に対する評価は必ずしも一定ではなく、殊に、II型糖尿病モデル動物である KK^{Ay} を用いた実験では、連用においても「血糖値の有意な降下」は認められないとする報告もある。これは、従来までの有効性の高いバナジウム濃度と比較して天然水のバナジウム濃度は1/1000であることが原因とされている。しかしながら、ヒト試験では1日540mlの連用で血糖上昇の抑制やコレステロール低下作用が認められている。

一方、筆者らはGKラットで、行動科学的、分子科学的研究を行った結果、バナジウム含有天然水の連続的「強

制経口投与」によって血糖値の上昇を有意に抑制することを先述した。しかし、この結果はGKラットの基となるWistar系正常ラットの血糖値まで低下させたものではなく治療効果が得られたとは言い難い結果であった。ところが、改善効果を期待できる結果として肝におけるインシュリン受容体の活性が高まっていることと、糖代謝の亢進を示唆する成績も得ている。同様に、II型糖尿病モデル動物として汎用されている KK^{Ay} マウスではバナジウム含有天然水の連続「自由摂取」で血糖値の上昇抑制は認められるが効果としてはそれほど顕著な結果ではなかった。しかし、体重の異常増量に対しては著明な抑制効果が認められた (Fig. 2)。これらの結果は、天然水

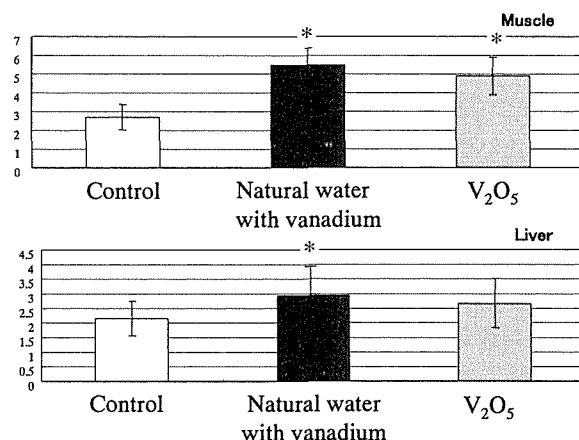


Fig. 3 Changes in the Glut-4 transporter in the muscle and liver of KK^{Ay} mice induced by the four week consecutive administration of the natural water containing vanadium. Control group were taking the natural water without vanadium. *: Significant difference from control; $p < 0.05$.

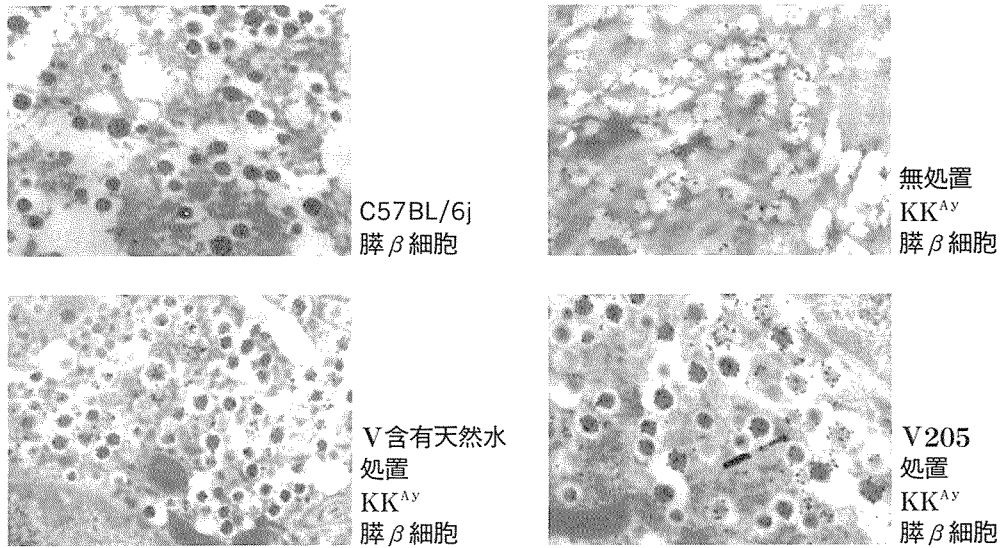


Fig. 4 Changes in the secretion of insulin in the pancreatic β cells of KK^{Ay} mice induced by the four week consecutive administration of the natural water containing vanadium. C57BL/6j is an original animal of KK^{Ay} mice. Black dots in the picture show the insulin secretion points. The smallest numbers of the black points are shown in the non-treatment of KK^{Ay} mice.

のような「穏やかな作用」を有する「機能性飲料」は経口投与法に相違があったとしても医薬品のようにいずれのモデル動物に対しても同様な効果が得られることは無

いのかも知れない。ところが組織化学的な検索を行うと、これらの KK^{Ay} 動物で自由摂取を3ヶ月実施した結果、膵臓におけるベータ細胞でのインシュリン分泌の改善効果

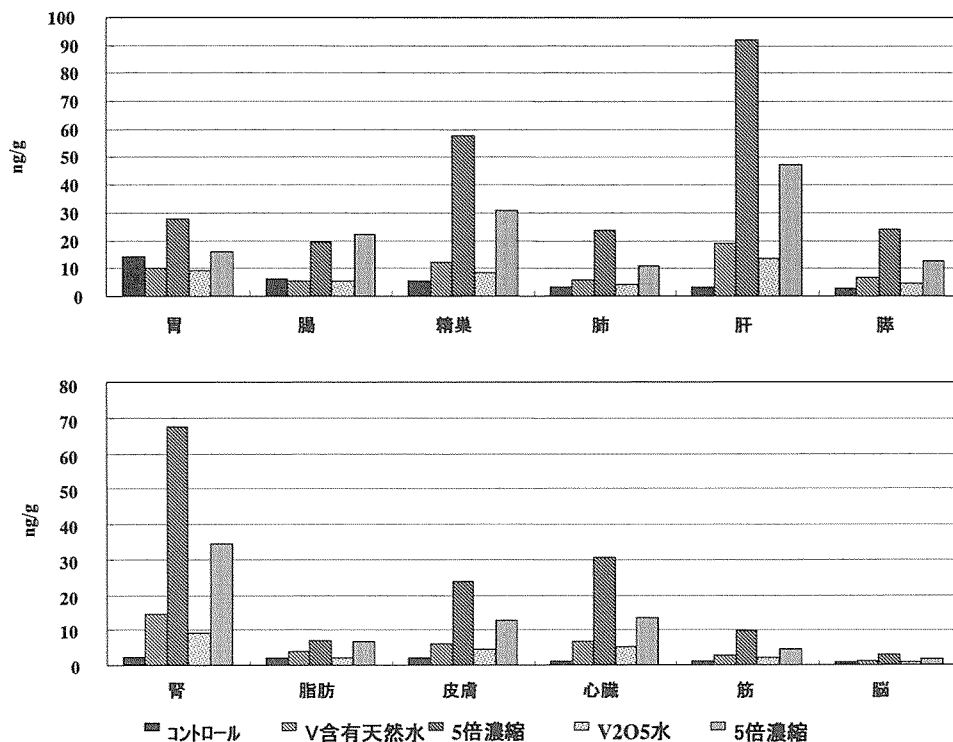


Fig. 5 Contents of vanadium in each tissue of KK^{Ay} mice induced by the four week consecutive administration of the natural water containing vanadium. Each result shows a mean value of six mice in each group which administered by the freely drinking. Four groups are classified into the four weeks consecutive treatment of the natural water containing vanadium, the five times higher concentrated natural water containing vanadium, the same dosage of 5 oxide vanadium contained water, and the five times higher concentrated 5 oxide vanadium contained water, respectively.

を示唆する成績 (Fig. 3) や筋および脂肪組織での糖輸送系 (Glut4) の改善効果 (Fig. 4) が得られている。

結語

このように、バナジウム含有天然水は、先述したが動物試験の結果において種差や経口投与法の相違から行動科学的な検索で血糖値の変動に及ぼす影響は統一的な見解が得られていない。しかし、これらにおいても、分子機能学的研究や病理組織学的研究で詳細に検索を行うと、少なくともバナジウム含有天然水の3ヶ月間連続飲用によって、II型糖尿病モデル動物でのインシュリン受容体や糖輸送系の活性改善作用ならびに膵でのインシュリン産生の改善効果が認められている。さらに、ヒトにおいても連続飲用によって異常な食後血糖の上昇抑制や糖尿病患者のQOLが向上している。このような成績から、バナジウム含有天然水は決して強力な血糖降下作用を有さないが連用によって「補助的」効果を期待できる。しかも、五酸化バナジウム単独を溶解した水と比較した各種成績から、天然水に含有されるバナジウムと他のミネラルとの「カクテル」がこの「補助的効果」を発現させることが推察される。付記するに、本試験では、バナジウム含有天然水の安全性を再確認するため、動物試験において試験終了後に主要臓器でのバナジウム集積値を測定したが実際に投与されたバナジウム量と比較して0.1パーセント以内の残留値しか得られなかった成績から、バナジウムの「蓄積作用」は非常に低いものと思われる (Fig. 5)。

謝辞

本稿を終えるにあたり、バナジウム含有富士山の伏流水の効能効果の医療科学的実証に対して共同研究を続けていただき、且つ、本稿においてもご助言を頂きました、静岡県立大学薬学部薬剤学山田静雄教授、東京医科大学解剖学白間一彦教授、東京医科大学動物センター川本英一助教授に深甚の感謝を表します。

参考文献

- Heyliger, E. C. et al. *Science*, 227, pp. 1474-1477 (1985).
- 桜井弘ほか: *Biomed. Res. Trace Elements*, 1, pp. 169-170 (1990).
- Ramanadham, S. et al.: *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 68, pp. 486-491 (1990).
- 中井正三ほか: *Biomed. Res. Trace Elements*, 3, pp. 273-274 (1992).
- 中坊幸弘ほか: *消化と吸収*, 15(2), pp 44-47 (1992).
- Thompson, K. H. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 197, pp 1549-1555 (1993).
- Becker, D. J. et al.: *Eur. J. Pharmacol.*, 260, pp 169-175 (1994).
- Melchior, M. et al.: *Inorg. Chem.*, 40, pp 4686-4690 (2001).
- Ding, W. et al.: *Biol. Trace. Elem. Res.*, 80, pp 159-174 (2001).
- Boden, G. et al.: *Metabolism*, 45, 1130-1135 (1996).
- Cohen, N. et al.: *J. Clin. Invest.*, 95, 2501-2509 (1995).
- Goldfine, A. B. et al.: *Mol. Cell. Biochem.*, 153, 217-231 (1995).
- Paternain, J. L. et al.: *J. Appl. Toxicol.*, 10, pp 181-186 (1990).
- Mravcova, A. et al.: *Sci. Total. Environ., Suppl Pt1*, 663-669 (1993).
- Da Graca, M. et al.: *Adv. Environ. Sci. Technol.*, 31, 219-234 (1998).
- Domingo, J. L.: *Mol. Cell Biochem.*, 203, 185-187 (2000).
- 小林浩ほか: *山梨県衛生公害研究所年報*, 42, pp 81-85 (1999).
- 長谷川達也: *山梨県環境科学研究所国際シンポジウム2002報告書 ー生体微量元素ー*, pp 30-38 (2003).
- 長谷川達也ほか: *衛生薬学・環境トキシコロジー講演要旨集*, 2003, pp 133 (2003).
- Adachi, Y. et al.: *Biomed. Res. Trace Elements*, 15, pp. 76-78 (2004).
- Kato, K et al.: *Zool. Sci.*, 20, pp 1608 (2003).
- Kato, K et al.: *Mol. Cell Biochem.*, 267, 203-207 (2004).
- 橘田力ほか: *応用薬理*, 64(5/6), pp 77-84 (2003).
- 伊藤和枝ほか: *日本栄養・食糧学会総会講演要旨集*, 57, 84 (2003).