

Original article: Case report

Fasting therapy, a medicine for human rescue: Live a life with fasting, yoga and brown rice.

Eiichi Sekizuka ^{1,2)}, Daisuke Sekizuka ³⁾, Tian Zheng ^{4,5)}

1) Secom Medical System Co., Ltd., Tokyo, Japan

2) (Social Welfare Corporation) Wako Fukushi-kai, Wako, Saitama, Japan

3) Fasting Yoga Medical Laboratory, Saitama, Japan

4) Seishin-dou, Xi'an, Shaanxi Province, China

5) Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Faculty of Life and Medical Sciences,
Doshisha University, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2018; 5 (4): 181-191

(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：症例報告)

人類を救う究極の医学、断食（絶食）： 断食、ヨーガ、玄米食と共に楽しく生き活きと生きる

関塚永一 ^{1,2)}、関塚大介 ³⁾、田 政 ^{4,5)}

1) セコム医療システム、東京

2) 和光福祉会 理事長、埼玉県和光市

3) 日本断食ヨーガ医学研究所、埼玉県和光市

4) 誠心堂、中華人民共和国陝西省西安

5) 同志社大学生命医科学部アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター

抄録

断食療法は古来より行われてきた民間療法である。本稿では、第一に断食療法前後における身体情報の推移を提示し、第二に、断食療法による基本的な変化と最近の医学的な知見を踏まえながら、カロリー制限、断続的絶食と長期間絶食に分類し解説した。

7日間の断食療法では体重低下、内臓脂肪の減少、脱水に伴うヘモグロビン・尿酸値の上昇、 β ヒドロキシ酪酸・アセト酢酸などケトン体上昇、骨代謝に関しては骨吸収の亢進（骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ [tartrate-resistant acid phosphatase-5b]・1型コラーゲン架橋 N-テロペプチド [type I collagen cross-linked N-telopeptide] の上昇）が認められた。糖化ストレス指標については、3-deoxyglucosone, acetaldehyde, glyoxal,

methyglyoxal は上昇傾向を認めたが、皮膚糖化最終生成物 (AGEs) 蛍光強度は 13% の低下を示した。過去に施行した胃粘膜の遺伝子解析では VHL (von Hippel-Lindau tumor suppressor protein) の発現増強を認め、癌増殖の制御に関連する可能性が示唆された。

長期間絶食は断続的絶食・カロリー制限と根本的に違い、極端な低血糖、低インスリン血症とケトーシスが長時間存在することにより、老化・弱体化した細胞や、病変化 (遺伝子変化や癌化) した組織を自己融解させ、リサイクルで自己再生させる。「断食はメスを使わぬ同時多発的最適マイクロサージェリー」といえる。

KEY WORDS: 絶食療法、遺伝子解析、糖化最終生成物 (advanced glycation end products: AGEs)、酸化ストレス、von Hippel-Lindau tumor suppressor protein (VHL)

はじめに

少子超高齢化の日本において、高齢者の死因順位は、悪性腫瘍 (45%)、心疾患 (13%)、脳血管疾患 (8%)、肺炎 (6%) であり、これらは免疫力の低下、動脈硬化、高血圧、糖尿病、炎症などの原因が考えられる。断食 (絶食) 療法やカロリー制限食事療法は、これまでの人や動物の研究によりこれらの原因を改善し、健康長寿に導いていることが証明されてきた。しかしこれらの療法は、服薬や手術ほど重要視されずにいる。私は 1 年に 2 回 7 日間の断食療法を実践している。本稿では、症例報告という形で、断食療法時の身体情報の推移について、特に糖化ストレスに関連する糖脂質代謝指標を中心に測定した結果を報告するとともに、文献的考察を加えた。

対象

60 歳 (2011 年現在)、男性 (1951 年生まれ)。

対象

20 歳：私と断食、ヨーガ (Yoga)、玄米食との出会い

私の叔父は学生時代に埼玉県川口市に住んでいた。この地域は「キューポラの町 (Foundry town, Cupola town)」と言われ、中小の鋳物工場が多かった。工場排煙も多かった影響を受け、気管支喘息を発症、薬物療法、減感作療法を受けたが症状は改善しなかった。様々な民間療法を試みたがうまくいかず、最終的には生食 (なまじき) 療法、玄米食、断食療法そしてヨーガを併用することにより気管支喘息から離脱した。内服薬なしで喘息発作が無い状態に至った。

私は大学入学後、叔父の家に世話になった。叔父の書齋には、インド哲学全集、ヨーガ、断食療法の本がたくさんあり、私はこれらを読み漁り、ヨーガに興味を抱いた。ヨーガ鍛錬の結果、1 週間でナウリ (Nauri) (おなかをへ

こませて左右の腹筋を交互に動かす)、1 ヶ月でシルシアサナ (Sirsiasana) (逆立ちしてアグラをかく)、1 年で教本¹⁾にあるアーサナ (Asana) のすべてを習得した。20 歳 (大学生 1 年の夏)、山梨県甲府市の断食道場で初めて 2 週間断食を経験した。はじめの 1 週間は比較的元気で他の参加者と一緒に散歩程度の身体活動が可能であったが、2 週間目からは急激に体力が落ち、居ても立ってもいられないような辛い時間となり、読書で気を紛らわせていた。読書中も熟考はできず、発想が次から次へ浮かぶような状態であった。この間に体重は 61 kg から 51 kg と 14 日間で 10 kg 減少した (身長 175 cm で変わらず)。翌年は叔父の援助で、インドのマハラシュトラ州ロナワラ市にある「Kaivalyadhama 国立ヨーガ研究所」に修行に行き、それ以来ヨーガと玄米食を続けている。

便の性状変化：黒い「宿便」の実態！

1980 年から研修医・レジデント・留学生生活を送ったが、この間は忙しかったため断食療法を休止していた。1988 年国立埼玉病院に復職、2010 年から 2017 年まで病院長を務めた。正月休みと夏休みを利用して、それぞれの期間に 1 週間断食を行い、現在に至っている。

断食療法時の便の性状変化を次に示す。絶食終了後 2 ～ 3 日後にねっとりとしたタールのような真っ黒な便が排出される。これは「宿便」と呼ばれ、腸管にへばりついたヘドロと粘膜が断食でそげ落ちたものとこれまで言われてきた。この黒色便は、よく見ると深緑色を呈し、濃縮胆汁が主体であることがわかった。断食期間中は胆嚢が膨大し内部に濃縮胆汁が貯留する。復食刺激で胆嚢が収縮することにより、濃縮された胆汁が排出、便が黒色調を呈するのである。

国立埼玉病院では、2 型糖尿病をはじめ、肥満、高血圧、メタボリックシンドローム患者の中から希望者を対象に、断食療法学会で認められた断食 (超低カロリー点滴) 療法で治療した。断食療法の成果については、2006 年 10 月 13 日の第 48 回日本消化器病学会大会・JDDW パネル

ディスカッション「消化器疾患における絶飲食治療の功罪」において、「我が国の絶食療法の現況と消化管粘膜の遺伝子学的検討」の演題で発表した。2007年「消化器科」の特集：消化器疾患における絶食療法と栄養管理において論文発表を行った²⁾。現在でも国立埼玉病院にて希望者に対し絶食（超低カロリー点滴）療法を実施している。

絶食療法（断食療法）の現況

欧米誌の文献上も、服薬中の2型糖尿病患者と長期間の効果の持続も考慮に入れて、絶食時間に応じて「断続的絶食（intermittent fasting）」「隔日絶食（alternate-day fasting）」「長期間絶食（long-term fasting）」に分類している。日本でも「プチ断食」「半日断食」「1日断食」「週末断食」「3日以上完全断食」などが実施されている。絶食中は、水だけと低カロリーのジュースを併用することもある。絶食と断食が混交されているが、断食療法・断食修行は、人間の心身の治療に関して、こころに重点を置き、絶食療法は、人間の心身の治療に関して、からだに重点を置くと言える。断食療法と絶食療法の言葉の違いであるが、英語圏では「fasting」と一つである。

日本における二つの関連学会は宗教色と民間療法と区別をするため、日本絶食療法学会や日本絶食研究会と改名した。この研究会を指導し「断食・少食療法」で有名な甲田光男先生も亡くなったことは実に残念である(2008年没)²⁾。宗教的系譜として実行された断食は、苦行として、釈迦、キリスト、マホメットなど多くの大宗教家が実践している。日本でも高野山の千日回峰行や五穀断ちなどが行われている。それまで宗教や民間療法であった断食療法から、わが

国の医学としての絶食療法の歴史は、1930年の慶應義塾大学生理学教室の高比良英雄らの研究に始まるが、その後、日本絶食療法学会や日本絶食研究会が設立された。「東北大式絶食療法」は心身医学療法の一つとして保険適用となっている³⁾。

当初は慢性疾患や難病の克服といった目的で施行された絶食療法であったが、現在では肥満をはじめとするメタボリックシンドローム、アンチエイジング、美容そして抗癌療法や精神修養と幅広い目的で適用されている(**Table 1**)⁴⁾。絶食療法の期間は、典型的な基本方法として、約1週間前後を勧める人が多いが、絶食期間はその人の精神的な忍耐力と目的により設定されるべきである。

絶食期間は、週1日、月に1～2日超短期間のものから、何十日連続といった長期間断食がある。長期間断食は事故や合併症を考慮して、最近ではあまり実施されない傾向にある。

絶食療法には禁忌として以下の疾患がある。結核などの感染症、やせ型糖尿病、高度のりい瘦（やせ）、衰弱、消化管潰瘍、消化管狭窄・癒着、中等度以上の慢性腎不全（尿素窒素 [blood urea nitrogen: BUN] 40 mg/dL 以上）などである。3日以上絶食療法を行う際には、事前に医師の精密検査が必要である。

これらの厳格な断食療法に対して、断食中の事故を防止する意味でも、正しくは「超低カロリー療法」と呼ぶべき療法が指導者によって考案されている。マイクロダイエット、糖質制限ダイエットやケトン体（ケトジェニック）ダイエットなどが取り入れられている。

Table 1. The practical purpose of Fasting therapy (Rebuilding of body and mind).

Prevention and improvement of metabolic syndrome and weight reduction (obesity, diabetes, hypertension, dyslipidemia)
Overcome and treatment of chronic diseases, incurable disease and cancer
Health care and promotion
Constitutional improvement, rejuvenation, longevity and beauty (improvement of skin conditions)
Slow aging (no an anti-aging therapy)
Relieve of constipation and fecal impaction
Temperance (stop drinking) and off cigarettes (stop smoking)
Stress elimination and autonomous neural training
Religious training, spiritual exercises and comprehension
Enhancement in memory
Treatment and prevention of physical and mental diseases
Detoxication
Reflection of dietary behavior, improvement of unbalanced diet and promotion of appetite
Forced molting in chicken (restoration of egg production ability)

Table is quoted and modified from the reference “Fasting therapy for psychosomatic diseases”⁴⁾.

絶食療法前後における内臓脂肪、肝硬度、各種血中パラメータの検討

《目的》

最近までの絶食療法の知見を踏まえ、消化管粘膜の遺伝子学的検討（2006年）²⁾と、動脈硬化、癌化、老化促進因子としての酸化ストレスや糖化ストレスも含めた今回の実験（2017年）を踏まえ、絶食療法に対する生体の根元的な反応を新しい局面も含めて解明する試みを目的とした。

方法

7日間の絶食療法を行った。前回の断食時は東北大方式で点滴による補液を併用したが、今回は1日2リットル以上の水分を経口摂取した。絶食開始日と絶食4日目、8日目、14日目における血中パラメータを測定した。糖化ストレス指標として血漿中 3-deoxyglucosone (3DG)、acetaldehyde (AA)、glyoxal (GO)、methylglyoxal (MGO) の濃度、皮膚糖化最終生成物 (advanced glycation end products: AGEs) 蛍光強度の測定を行った。皮膚 AGEs 蛍光強度は、左手の中指末端にて RQ-1201J-SET (シャープライフサイエンス、兵庫県神戸市) を用いて測定した⁵⁾。3DG, AA, GO, MGO は官能基としてアルデヒド基を有する物質で、2,3-diaminonaphtalen (DAN) 標識を用いた HPLC-FL 法にて測定した^{6,7)}。

内臓脂肪の計測は 320 列 CT スキャン（東芝、東京都港区）を用いて、肝脂肪量と肝硬度は肝硬度測定装置 (FibroScan502; Echosens, Paris, France) を用いて断食開始日と 8 日目に測定した。前回の胃粘膜および大腸粘膜を生検した組織学的検討や遺伝子発現解析の結果も含めて検討した。

結果

体重は 8.0 kg 減少し、減少率は 8.4% であった。体格指数 (body mass index: BMI) は 8.5%、腹囲は 4.1% 減少した。CT による内臓脂肪検査の結果は、内臓脂肪面積が

85.9%、内臓脂肪 / 皮下脂肪面積比が 83.5% に減少していた (Table 2)。

血液検査の時間経過を Table 3 に示す。一般血液生化学検査では AST (GOT), ALT (GPT), CPK などの逸脱酵素は 20 ~ 30% 上昇、ヘモグロビンは 14.4 g/dL から 17.3 g/dL (20%) まで上昇、尿酸は 7.0 mg/dL から 16.1 mg/dL にまで上昇した。痛風発作は認められず、脱水状態による変動と考えられた。糖代謝検査では空腹時血糖は 72 ~ 82 mg/dL、HbA1c は 5.6 ~ 5.7% の間で推移し大きな変化はなかった (Fig. 1)。脂質代謝検査では LDL-C、中性脂肪 (triglyceride: TG)、LP (a) は 1.4 ~ 1.8 倍に上昇した。内分泌検査ではインスリンは 13.1 μ U/mL から 5.9 μ U/mL へ半減し (-45%)、グルカゴンは 1.8 倍に増加、成長ホルモンは 1.5 倍に増加、インスリン様成長因子-I (insulin-like growth factor-I: IGF-I) はほとんど変化しなかった。

飢餓の影響によりケトン体は 37 倍、 β ヒドロキシ酪酸は 34 倍、アセト酢酸は 55 倍に上昇した。肝線維化マーカーであるヒアルロン酸は 1.6 倍に上昇し、4 型コラーゲンは 40% 減少した。

骨代謝に関しては、骨吸収マーカーである骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (tartrate-resistant acid phosphatase-5b: TRACP-5b) と 1 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (type I collagen cross-linked N-telopeptide: NTx) は 1.4 倍に上昇した。TRACP-5b は破骨細胞に存在する酵素で骨吸収の亢進に伴って血中に漏出する。NTx は骨型の I 型コラーゲンの分解産物で、骨吸収を反映して尿中に排泄される。これらは骨吸収の亢進を示す所見であるため、カルシウムを経口的に補充した。

今回新たに測定した糖化ストレス指標の中間体アルデヒドについては、断食期間中に 3-DG, AA, GO の変化量は少ないものの 10% 上昇、MGO のみが 3 倍近く上昇した。皮膚 AGEs 蛍光測定では、AGEs 蛍光強度が 0.62 から 0.54 と 13% の減少を示した (Table 4)。

便の性状にも変化が見られた。絶食 3 日後の便はねっとりとした形状で、黒色に近い暗緑色を呈していた。これは前述のように濃縮胆汁の色である。断食終了後 2 日目に排出された便は特筆すべき性状であった。

Table 2. changes of anthropometry.

	Hight	Body weight	BMI	Waist circumference	Total fat square	Visceral fat square	Subcutaneous fat square	Visceral / Subcutaneous square ratio
	cm	kg		cm	cm ²	cm ²	cm ²	
Before fasting (12/27)	175.0	89.2	29.1	96.7	385.7	236.3	149.3	1.58
Right after fasting (1/3)	175.0	81.7	26.7	92.9	356.8	202.9	153.7	1.32

Table 3. Blood biochemical examination.

		Before fasting	During fasting	Right after fasting	One week after fasting
		12/27	12/30	1/3	1/10
【Blood chemistry】		—			
TP	g/dL	7.7	8.9	8.7	7.9
Albumin	g/dL	4.5	5.1	5.2	4.6
AST (GOT)	U/L	56	65	72	49
ALT (GPT)	U/L	60	81	80	64
ALP	U/L	142	161	162	147
γ-GTP	U/L	53	59	52	37
CPK	U/L	279	308	371	291
UA	mg/dL	7.0	10.9	16.1	9.3
BUN	mg/dL	17.4	16.0	26.7	18.4
Cre	mg/dL	0.91	1.21	1.55	1.06
Cystatin C	mg/L	0.9	1.1	1.3	NE
Na	mmol/L	141	140	136	142
K	mmol/L	4.6	4.3	4.7	4.7
Ca	mg/dL	8.8	9.7	9.9	8.8
CRP	mg/dL	0.31	0.07	0.09	0.34
【Peripheral blood examination】		—			
WBC	/μL	2,810	3,240	3,840	4,220
Lymphocyte %	%	51.6	55.2	50.5	57.1
Lymphocyte count	/μL	1,450	1,788	1,939	2,410
RBC	x10 ⁴ /μL	456	528	537	430
Hb	g/dL	14.4	16.7	17.3	13.5
Plt	x10 ⁴ /μL	18.4	23.2	25.3	20.6
【Lipid profile】		—			
TC	mg/dL	213	270	303	199
TG	mg/dL	71	88	122	217
LDL-C	mg/dL	123	174	217	108
Lipoprotein (a)	mg/dL	12.2	28.9	36.8	9.6
RLP-C	mg/dL	2.8	3.5	6.0	12.4
【Glucose metabolism】		—			
Glucose	mg/dL	116	96	101	111
HbA1c	%	5.7	5.6	5.6	5.7
【Endocrinology】		—			
Insulin (IRI)	μU/mL	13.1	12.2	5.9	NE
Glucagon (IRG)	pg/mL	209	312	381	NE
Growth hormone	ng/mL	0.65	0.38	0.96	NE
IGF-I	ng/mL	129	145	139	NE
【Ketone bodies】		—			
Total ketone bodies	μmol/L	66	1,066	2,418	163
Acetoacetic acid	μmol/L	7	143	388	47
β-Hydroxybutyric acid	μmol/L	59	923	2,030	116
【Liver fibrosis marker】		—			
Hyaluronic acid	ng/mL	115.9	166.4	183.4	172.5
Type 4 collagen	ng/mL	143	105	83	164
【Bone metabolism】		—			
TRCP-5b	mU/dL	226	307	319	322
Serum NTX	nMBCE/L	14.1	17.3	20.2	15.7
【Tumor markers】		—			
Pro-GRP	pg/mL	NE	38.8	53.7	78.2
Anti-p53 Ab	U/mL	<0.69	<0.69	<0.69	<0.69

NE, not examined; TP, total protein; AST (GOT), aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase); ALT (GPT), alanine aminotransferase (glutamic pyruvate transaminase); ALP, alkaline phosphatase; γ-GTP, γ-glutamyl transpeptidase; CPK, creatine phosphokinase; UA, uric acid; BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hb, hemoglobin; Plt, platelet; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; RLP-C, remnant-like lipoprotein particles-cholesterol; IRI, immunoreactive insulin; IRG, immunoreactive glucagon; IGF-I, Insulin-like growth factor-I; TRCP-5b, tartrate-resistant acid phosphatase 5b; NTX, type I collagen cross-linked N-telopeptide; Pro-GRP, pro-gastrin-releasing peptide; Ab, antibody.

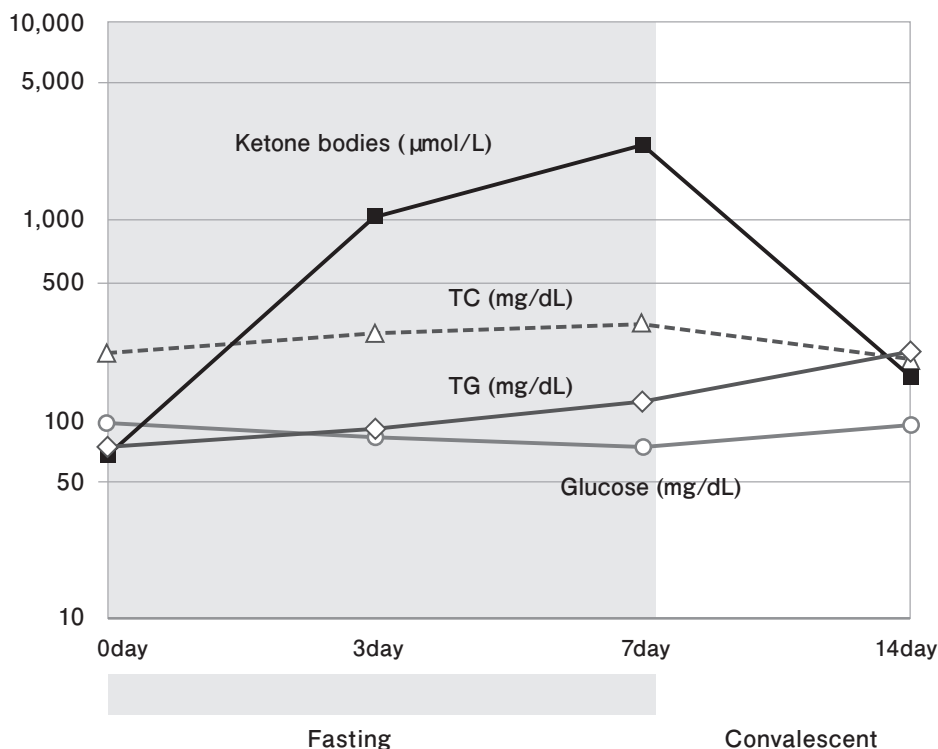


Fig. 1. Glucose/lipid metabolism and fasting.

TC, total cholesterol; TG, triglyceride.

Table 4. Changes of intermediate aldehydes.

		Intermediate aldehydes in serum (ng/mL)			
		3-DG	Acetaldehyde	GO	MGO
Before fasting	12/27	97.5	37.3	6.2	8.8
During fasting	12/30	85.4	41.3	5.9	15.2
Right after fasting	1/3	111.8	45.8	6.7	22.6
One week after fasting	1/10	102.8	45.7	7.4	8.5

3-DG, 3-deoxyglucosone; GO, glyoxal; MGO, methylglyoxal.

考察

前回の断食療法との比較

絶食（断食）療法の基本的な知見と最近の医学的な知見を踏まえながら、前回と今回の結果を考察したい。

糖化ストレス指標については前回報告時にも測定している。前回の結果ではペントシジンはほとんど変化していなかった（Fig. 2）。今回の成績では3-DG, AA, GOの変化はわずかで、MGOは増加、皮膚AGEs蛍光は低下していた。糖化ストレス反応においては3-DG, AA, GO, MGOは早期から中間段階の指標であり、皮膚AGEsは後期の指標である。1回の断食療法により糖化ストレス指標が変

動するのは確かなことであるが、断食後3～4か月の期間における変動については全く不明である。これらの変動が生体に対しどのような影響を及ぼすのかについては今後の課題である。

前回の観察では胃粘膜および大腸粘膜からの生検検体を用いて遺伝子発現状況を観察した。その結果、胃粘膜でVHL (von Hippel-Lindau tumor suppressor protein) の発現増強を認めた。VHLは、末梢組織の酸素濃度のセンシングを司り、低酸素応答に重要な転写因子であるHIF-1α (Hypoxia-inducible factor-1α) に特異的に結合して崩壊する作用がある。HIFは癌組織に血液供給を促し、癌組織の増殖を助長する働きがあることから⁸⁻¹⁰、VHL

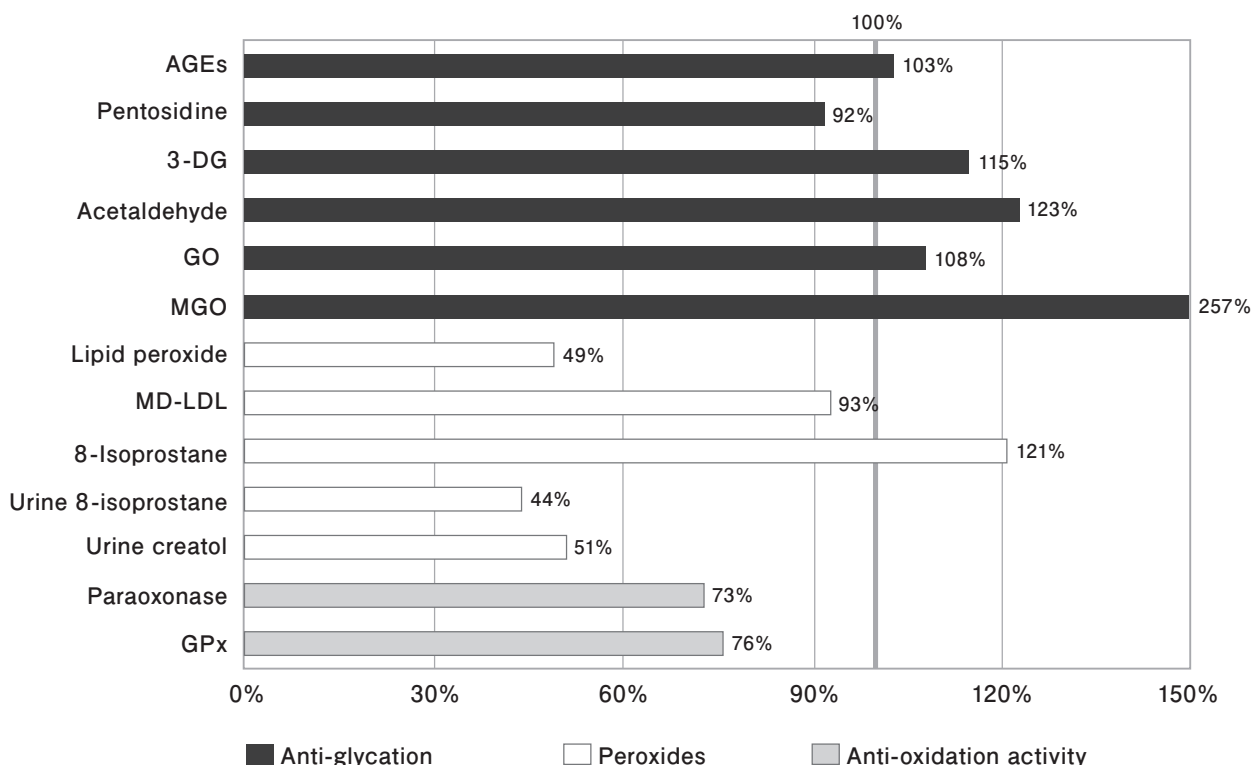


Fig. 2. Previous results of fasting therapy showing percent change of data.

AGEs, advanced glycation end products; 3-DG, 3-deoxyglucosone; GO, glyoxal; MGO, methylglyoxal; LDL, low-density lipoprotein; MD-LDL, malondialdehyde-modified LDL; GPx, glutathione peroxidase.

による HIF 崩壊は癌の増殖を制御する方向に作用するものと推測できる。

大腸では glutathione peroxidase、 β 2-microglobulin、ferritin などの抗酸化物質 (antioxidant) や様々な働きのリボソーム蛋白などの遺伝子発現が増強していた。

断食療法の生化学特性

絶食療法 (断食療法) の基本的な生化学について述べる。絶食 (断食) 療法における生体の変化は、エネルギー源の供給の途絶により、体脂肪の分解と早期の蛋白の分解が始まる。ヴォートの生化学¹¹⁾によると、糖質の貯蔵は1日で使い果たされてしまうので、数日の絶食後には、肝臓のオキサロ酢酸は糖新生に使われてしまい、クエン酸サイクルによるアセチル CoA の代謝能は極端に減少する。インスリン分泌が減少して、脂肪組織から脂肪酸が動員される。よって肝臓はアセチル CoA をケトン体に変換して放出する。脳は必要な酵素を合成してしだいにケトン体に適応する。3日絶食後ではケトン体は脳のエネルギー需要の1/3しか満たさないが、40日前後ではエネルギー需要の75%を満たす。ケトン体の主要構成成分は β ヒドロキシ酪酸とアセト酢酸で、断食時には70倍以上に増加する。長期絶食後の筋肉の分解速度は、数日絶食時の約25%である。

血糖の低下に伴い、インスリンの低下、グルカゴンの増加、ケトン体の増加、コルチゾル、ノルエピネフリンなどの増加を認める。ノルエピネフリン (アドレナリン) レベ

ルの上昇は、代謝速度の低下を防止する。血圧に中程度の減少が見られる。遊離脂肪酸 (free fatty acid: FFA) の急増と TC、LDL-C、TG の増加を認め、体脂肪の動員が行われている。水溶性ビタミン B、C は1週間以上の絶食により軽度の欠乏状態に至る。肝臓に貯蔵されているビタミン A は5～10か月分貯蔵されているため、短期間では変動しない。

臓器や器官に対しては、肝における AST・ALT の誘導と腸管蠕動の低下や腸管粘膜萎縮を認める。レプチン、高感度 C 反応性蛋白 (C-reactive protein: CRP) に中程度の減少が見られた。また性ホルモン結合グロブリン、IGF-I および IGF-II は上昇が見られる。酸化ストレスおよび炎症のマーカーも同様に減少し、喘息に関連した症状も軽減して生活の質 (quality of life: QOL) の指標でもいくつかの改善がみられる。糖化ストレスである AGEs は糖尿病、アテローム性動脈硬化症、慢性腎不全、アルツハイマー型認知症等の変性疾患を悪化させると言われる¹²⁾。糖尿病の血管系合併症の原因ともされる。活性酸素による細胞障害を加速し、機能を変化させる。グリセルアルデヒド由来 AGEs が最も毒性が強い¹³⁾。

絶食療法 (断食療法) の最近の医学的知見を、「カロリー制限 (Caloric restriction: CR)」、「断続的絶食 (Intermittent fasting: IF)」、「長期間断食 (Long-term fasting: LF)」に

分類して比較した (Table 5) ^{14, 15)}。空腹時インスリンおよびインスリン抵抗性の減少に関しては、両グループともに中程度であったが、LFとIFのほうがCRより減少値が大きい。体重減少速度は、カロリー制限量に比例してLFでは急速であり、IF、CRでは緩徐である。成長ホルモンは、24時間絶食で女性は13倍、男性は20倍の上昇を認める。5日間の絶食期間中、成長ホルモン分泌は2倍以上に増加している。高レベルの成長ホルモンは、筋肉量および除脂肪組織や骨密度を維持する。長期絶食後の筋肉の分解速度は、数日絶食時の約25%である。長寿遺伝子・抗加齢遺伝子といわれる「サーチュイン遺伝子 (Sirtuin)」は、48時間の絶食で2～4倍に増え、7週間のCRでは数倍から最大10倍まで増えている。IF (絶食時20%カロリー) 8週間で、肥満喘息患者が8%減量し、酸化ストレス、炎症マーカーが減少したという。

小胞体ストレスへの影響

小胞体 (endoplasmic reticulum: ER) は、細胞内における分泌や膜蛋白質の品質管理を行っている大切な細胞内小器官である。飢餓、虚血、感染、炎症などで生じた変性蛋白質は、折り畳みが不完全な異常蛋白質になり、ERに蓄積してERストレスを引き起こし、細胞死 (アポトーシス) の原因となる。ERストレスはアルツハイマー病など

の変性疾患における脳神経細胞にも確認されている ¹⁶⁻¹⁸⁾。

酸化ストレスや糖化ストレスはERにおける蛋白質の折り畳み異常をきたし、ERストレスを亢進させる。ERストレスが亢進するとミトコンドリアの活性酸素産生も増加し、酸化ストレスがさらに亢進する。一方、ERストレス応答の指標となる分子シャペロンの一つであるGRP78はグルコース飢餓環境で発現亢進している ^{19, 20)}。

南カリフォルニア大学長寿研究所のヴァルテル・ロンゴ教授によるとLFやIFは幹細胞の活性化を阻害する酵素 (PKA) や、老化や癌成長のリスクを高めるIGF-Iを減少させる。絶食は、老化や化学療法の副作用でダメージを受けた免疫システムを、幹細胞や造血幹細胞の再生能力を高めることで、免疫系を再生、保護、新生を促進させる。化学療法によって傷ついた免疫損傷を回復させる。化学療法前の72時間絶食で免疫が保護され、化学療法の効果を最大20倍強化する。断食によって血液や免疫系の生成にかかわる造血幹細胞が活性化して、新しい白血球が生み出され、免疫系が再生するという ²¹⁾。

癌細胞への作用

断食療法は発癌リスクに対してもなんらかの影響を及ぼすと考えられている。癌細胞はグルコースおよびアミノ酸

Table 5. Summary of recent medical finding of fasting therapy.

	LF	IF	CR
Body weight	↓ (right after ↓ ↓)	↓	↓
Visceral fat	↓	↓	↓
Lean body mass	～	～	↓
Energy metabolism	↓↓	↓↓	↓
Fasting plasma glucose	50～70	90～140	90～140
Ketone bodies	40 times	Slight elevation	～
Uric acid	↑ ↑ ↑	↑	～
Insulin	↓↓	↓↓	↓
Glucagon	↑	↑	～
Growth hormone	↑	↑	～
Noradrenaline	↑	↑	～
Cortisol	↑	～	～
Ghrelin	↓	～	↑
Sirtuin gene expression	2～4 times	NI	4～10 times
Skin gross and elasticity	↑ ↑ ↑	↑	～
High-sensitivity CRP	↓↓	↓	↓
B/T cell acute lymphoblastic leukemia	Inhibition	NI	～
Apoptosis	Elevation	NI	NI

LF, long-term fasting; IF, intermittent fasting; CR, caloric restriction; NI, No information; C-reactive protein.

を代謝し、脂肪酸やケトンを代謝できない²²⁾。グルコースまたはアミノ酸（グルタミン）を制限することは、癌細胞を飢えさせるために不可欠である。ケトン体ダイエット²³⁾は、断続的な断食の期間と組み合わせた場合に特に有効である。癌細胞を弱めるための理想的な血糖濃度は 60～70 mg/dL であり、ケトンレベルは 4～7 mM が推奨される (Table 6)。LF は、Keap-Nrf2 システムを亢進させ、ヘムオキシゲナーゼ産生を減少させ、細胞毒性 T 細胞を活性化させる。絶食が Nrf2- および SIRT1- 依存性機構を介して Nrf2 標的遺伝子発現を増加させたことを示す。マウスの肝臓では、絶食は Nrf2 標的遺伝子発現を少なくとも 1.5～5 倍誘導する。

ER ストレス応答指標の GRP78 は癌細胞においてもグルコース飢餓環境で発現亢進している²⁰⁾。絶食における正常細胞と癌細胞における ER ストレス・応答のバランスは考慮すべきであるが、絶食によって臨床的に癌組織が縮小することが確認されている²⁴⁻²⁷⁾。生体の妙というしかない。

前回の試験では胃粘膜において VHL の発現増強を認め

た。VHL は HIF の ubiquitin ligase として働き、HIF と特異的に結合し、HIF を崩壊させることで血管新生や細胞増殖を抑制する (Fig. 3)。

大腸において遺伝子発現が抑制されるフォスホリパーゼ C は、膜の脂質ホスファチジルイノシトール三リン酸に特異的に作用し、水溶性のイノシトール三リン酸が生じ、細胞内カルシウム濃度を上昇させる²⁸⁾。フォスホリパーゼ C 遺伝子発現抑制は、発癌などに影響するプロテインキナーゼ C (PKC) の不活化にも関与する可能性がある。

腸内細菌叢への影響

「腸内細菌叢」全体では、人の全細胞の 1,000 倍以上の遺伝子を持ち、新しい臓器と言われ、人の健康維持の司令塔としての機能も有するとも言われている。食の西洋化(高蛋白・高脂肪・低食物繊維)は、人類にとって大切なパートナーである腸内細菌叢の構成のバランスを失いつつある(ディスバイオーシス)。加齢につれて善玉菌が減少するが、絶食 24 時間により高齢者でも腸内の有益なバクテリ

Table 6. Comparison of energy use between normal cells and cancers cells.

	Normal food intake (non-fasting)		Fasting	
	Glucose	Ketone bodies	Glucose	Ketone bodies
Normal cells	○	×	△	◎
Cancer cells	◎	×	△	×

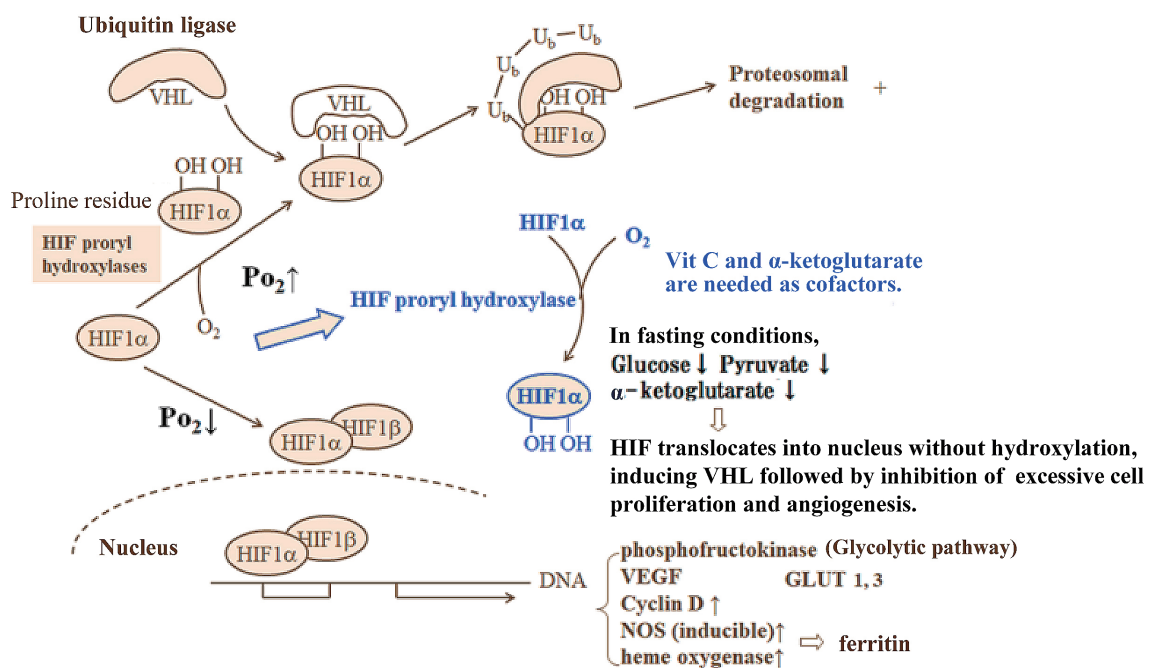


Fig. 3. VHL/HIF pathway and cell proliferation.

VHL, von Hippel-Lindau tumor suppressor protein; HIF, hypoxia-inducible factor; VEGF, vascular endothelial growth factor; GLUT, glucose transporter; NOS, nitric oxide synthase; PO₂, partial pressure of oxygen.

アが劇的に増える²⁹⁾。最近腸内細菌は、脳や神経の働きに深く関わり、睡眠、ストレス反応、記憶や認知能力に影響を及ぼしていると言われている³⁰⁻³⁴⁾。現状では断食療法が腸内細菌叢に及ぼす影響についての研究はこれまで極めて少ないため^{35,36)}、今後の研究が待たれる。

最後に忘れてならないことは、重大な絶食期における心理・精神面での変化である。減量によるだけとは思われない絶食後期から復食初期に生じてくる爽快感と活力感、認知能の変容ともいえる気づきの感じが深まる。

結語

絶食（断食）療法による基本的な変化と最近の医学的な知見を踏まえながら、前回と今回の研究結果を考察した。長期間絶食と断続的絶食・カロリー制限との根本的違いは、極端な低血糖、低インスリン血症とケトosisが長時間存在することによると思われる。長期間の絶食は、低血糖・低インスリン血症・ケトosisにより老化・弱体化した細胞や、病変化（遺伝子変化や癌化）した組織を自己融解させ、リサイクルで自己再生させる過程であり、「断食はメスを使わぬ同時多発的最適マイクロサージェリー」といえる。

年齢調整死亡率が増加している癌は、男性で膵臓、女性で膵臓と乳房であるが、約61個の癌関連突然変異を有する転移性膵臓癌に進化生物学の分子時計の技術を使い、原発の癌が膵臓に発生するには、最初の突然変異からちょうど10年以上かかり、転移を持つにはさらに5年、死に至るのにさらに2年を要した。絶食は、アポトーシスの誘導や造血幹細胞の活性化などにより、微小癌の消失、癌の縮小、転移時の遊走生着の抑制や癌化学療法による免疫抑制の克服の働きを有する³⁷⁾。

アンチエイジングの最大の目標である長寿や癌抑制も、無差別な補充療法よりも、摂取カロリーの制限が本質的で根本的な療法として位置づけられつつある。カロリー制限はこのような適応機構を、結果的に個体の生存を最適化する。カロリー制限の中でも究極に位置する絶食療法（断食療法）について、本研究の成績をもとに、今後絶食療法の症例を重ね動物実験の成績と対比し、絶食療法の多方面に

わたる発癌抑制、抗動脈硬化作用、抗炎症作用、免疫改善作用そして精神の恍惚状態の真のメカニズムを解明しつつ、絶食療法（断食療法）を普及していきたい。

長期間の絶食は、腸管の萎縮などがみられるように、老化した細胞や癌化した細胞の融解が予想されるので、腸管からの栄養素の吸収は腸管壁細胞を刺激するので望ましくなく、また動脈硬化が進んだ高齢者には、脳梗塞、心筋梗塞や不整脈防止のためにも脱水状態は禁物なので、絶食学会推奨の電解質を含んだ1日500～1000 mLの点滴が必要であると思われる。この論文を書くことで、1週間水だけの断食を実践したためか、断食終了後2日目に35 cmの真っすぐな「美しいウナチ」が出たので、この長さは66年間で生まれて初めての経験なのでつい写メした。長期の絶食（1週間前後）は、身体面だけでなく、自分の人生を振り返る最適の時間であり、絶食が進むにつれて爽快感や多幸感が現れる。ケトosisによるのか、様々なアイデアが浮かぶので、復食後そのアイデアを直ぐに実行するのは危険であり、注意を要する。

私は、絶食後は効率のよい人間に生まれ変わったのか、1日2食では体重が増加するので、1日1食を心掛けています。つまり「長期絶食と日々のカロリー制限」が必要なのである。同僚との昼食がないときは、明治神宮で1時間の散歩をしている。毎日の散歩、1日1食玄米食、ヨーガ、体操、般若心経（とくにマントラ）の暗唱、そして年2回の長期間断食と週1回24時間の断続的断食はお勧めである。

謝辞

血漿アルデヒド測定、皮膚AGEs蛍光測定に際し同志社大学生命医科学部 今 美知氏、米井嘉一氏の協力を得た。50年前に、断食・ヨーガ・玄米に出合うきっかけを作ってくれた叔父 山口修平氏と叔母 山口洋子氏、毎日おいしい玄米食を作ってくれる妻 紳江に感謝を表する。

利益相反申告

本論文に関して利益相反に該当する事項はない。

参考文献

- 1) S. エスディアン, 吉村夏比古. ヨガの心身強健法. 白揚社, 東京, 1986.
- 2) 関塚永一, 中楯浩康, 細田泰雄, 他. わが国の絶食療法の現状と消化管粘膜の遺伝子学的検討. 月刊消化器科. 2007; 45: 1-7.
- 3) 甲田光雄. 断食療法の科学: 体質改造の実例. 春秋社, 東京, 2001.
- 4) 日本絶食療法学会 (編). 心身症の絶食療法. ヴァンメディカル, 東京, pp32-42, 1995.
- 5) Yamanaka M, Matsumura T, Ohno R, et al. Non-invasive measurement of skin autofluorescence to evaluate diabetic complications. J Clin Biochem Nutr. 2016; 58: 135-140.
- 6) Steghens JP, van Kappel AL, Denis I, et al. Diaminonaphthalene, a new highly specific reagent for HPLC-UV measurement of total and free malondialdehyde in human plasma or serum. Free Radic Biol Med. 2001; 31: 242-249.
- 7) 今 美知. 糖化反応中間体測定法による糖化ストレス評価法の研究, 同志社大学 卒業論文 2016.

- 8) Miyake M, Fujimoto K, Anai S, et al. Heme oxygenase-1 promotes angiogenesis in urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Oncol Rep.* 2011; 25: 653-660.
- 9) Isobe T, Aoyagi K, Koufujii K, et al. Clinicopathological significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 α) expression in gastric cancer. *Int J Clin Oncol.* 2013; 18: 293-304.
- 10) Miyake S, Kitajima Y, Nakamura J, et al. HIF-1 α is a crucial factor in the development of peritoneal dissemination via natural metastatic routes in scirrhous gastric cancer. *Int J Oncol.* 2013; 43: 1431-1440.
- 11) Voet D, Voet JG. 田宮信雄, 村松正實, 他 (訳). ヴォート基礎生化学 (第4版). 東京化学同人, 東京, pp524-526, 2014.
- 12) Ichihashi M, Yagi M, Nomoto K, et al. Glycation stress and photo-aging in skin. *Anti-Aging Med.* 2011; 8: 23-29.
- 13) Takeuchi M, Takino J, Yamagishi S. Involvement of the toxic AGEs (TAGE)-RAGE system in the pathogenesis of diabetic vascular complications: A novel therapeutic strategy. *Curr Drug Targets.* 2010; 11: 1468-1482.
- 14) Moore J, Fung J. The complete guide to fasting: Heal your body through intermittent, alternate-day, and extended fasting. Victory Belt Publishing, Las Vegas, NV. pp39-261, 2016.
- 15) Lu Z, Xie J, Wu G, et al. Fasting selectively blocks development of acute lymphoblastic leukemia via leptin-receptor upregulation. *Nat Med.* 2017; 23: 79-90.
- 16) Kaneko M, Okuma Y, Nomura Y. Molecular approaches to the treatment, prophylaxis, and diagnosis of Alzheimer's disease: possible involvement of HRD1, a novel molecule related to endoplasmic reticulum stress, in Alzheimer's disease. *J Pharmacol Sci.* 2012; 118: 325-330.
- 17) Hosoi T, Ozawa K. Molecular approaches to the treatment, prophylaxis, and diagnosis of Alzheimer's disease: Endoplasmic reticulum stress and immunological stress in pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Pharmacol Sci.* 2012; 118: 319-324.
- 18) Soejima N, Ohyagi Y, Nakamura N, et al. Intracellular accumulation of toxic turn amyloid- β is associated with endoplasmic reticulum stress in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2013; 10: 11-20.
- 19) Mote PL, Tillman JB, Spindler SR. Glucose regulation of GRP78 gene expression. *Mech Ageing Dev.* 1998; 104: 149-158.
- 20) Schönthal AH. Pharmacological targeting of endoplasmic reticulum stress signaling in cancer. *Biochem Pharmacol.* 2013; 85: 653-666.
- 21) Cheng CW, Adams GB, Perin L, et al. Prolonged fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic-stem-cell-based regeneration and reverse immunosuppression. *Cell Stem Cell.* 2014; 14: 810-823.
- 22) Meidenbauer JJ, Mukherjee P, Seyfried TN. The glucose ketone index calculator: A simple tool to monitor therapeutic efficacy for metabolic management of brain cancer. *Nutr Metab (Lond).* 2015; 12: 12.
- 23) Khodadadi S, Sobhani N, Mirshekar S, et al. Tumor cells growth and survival time with the ketogenic diet in animal models: A systematic review. *Int J Prev Med.* 2017; 8: 35.
- 24) Park HR, Tomida A, Sato S, et al. Effect on tumor cells of blocking survival response to glucose deprivation. *Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 1300-1310.
- 25) Brandhorst S, Longo VD. Fasting and caloric restriction in cancer prevention and treatment. *Recent Results Cancer Res.* 2016; 207: 241-266.
- 26) Sun P, Wang H, He Z, et al. Fasting inhibits colorectal cancer growth by reducing M2 polarization of tumor-associated macrophages. *Oncotarget.* 2017; 8: 74649-74660.
- 27) Buono R, Longo VD. Starvation, stress resistance, and cancer. *Trends Endocrinol Metab.* 2018; 29: 271-280.
- 28) Reddy BS, Simi B, Patel N, et al. Effect of amount and types of dietary fat on intestinal bacterial 7 alpha-dehydroxylase and phosphatidylinositol-specific phospholipase C and colonic mucosal diacylglycerol kinase and PKC activities during stages of colon tumor promotion. *Cancer Res.* 1996; 56: 2314-2320.
- 29) Crawford PA, Crowley JR, Sambandam N, et al. Regulation of myocardial ketone body metabolism by the gut microbiota during nutrient deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106: 11276-11281.
- 30) Daulatzai MA. Non-celiac gluten sensitivity triggers gut dysbiosis, neuroinflammation, gut-brain axis dysfunction, and vulnerability for dementia. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2015; 14: 110-131.
- 31) Fröhlich EE, Farzi A, Mayerhofer R, et al. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain Behav Immun.* 2016; 56: 140-155.
- 32) Gareau MG. Cognitive function and the microbiome. *Int Rev Neurobiol.* 2016; 131: 227-246.
- 33) Noble EE, Hsu TM, Kanoski SE. Gut to brain dysbiosis: Mechanisms linking Western diet consumption, the microbiome, and cognitive impairment. *Front Behav Neurosci.* 2017; 11: 9.
- 34) Anderson JR, Carroll I, Azcarate-Peril MA, et al. A preliminary examination of gut microbiota, sleep, and cognitive flexibility in healthy older adults. *Sleep Med.* 2017; 38: 104-107.
- 35) Michalsen A, Riegert M, Lüdtkke R, et al. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: An observational study. *BMC Complement Altern Med.* 2005; 5: 22.
- 36) Rong ZH, Liang SC, Lu JQ, et al. Effect of intermittent fasting on physiology and gut microbiota in presenium rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2016; 37: 423-430. (in Chinese)
- 37) Victor WR, David AB, Kathleen MB. 清水孝雄, 五十嵐和彦 (訳). イラストレイテッドハーバー・生化学, 原書 30 版, 丸善, 京都, pp851-852, 2016.