

Online edition: ISSN 2188-3610 Print edition: ISSN 2188-3602 Received: December 24, 2018 Accepted: February 14, 2019 Published online: March 31, 2019 doi:10.24659/gsr.6.1_31

Review article

Anti-glycation and improvement microbiota by *Geranium dielsianum* extract: Relation to health problems in athletes.

Yoshikazu Yonei ¹⁾, Takanori Ikeda ²⁾, Hiroshi Ogawa ²⁾, Masayuki Yagi ¹⁾, Wakako Takabe ¹⁾, Misaki Ito³⁾, Hiroko Morii³⁾

- 1) Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan
- 2) Department of Nutrition & Food Sciences, Tezukayama Gakuin University, Osaka, Japan
- 3) TOWA CORPORATION Ltd., Tokyo, Japan

Glycative Stress Research 2019; 6 (1): 031-038 (c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文:日本語翻訳版)

Geranium dielsianum 抽出物の抗糖化作用・腸内環境改善作用: アスリートへ活かす方法

米井嘉-1)、池田高紀 2 、小川博 2 、八木雅之 1 、高部稚子 1 、井藤美咲 3 、森井浩子 3

- 1) 同志社大学大学院生命医科学研究科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、京都
- 2) 帝塚山学院大学人間科学部食物栄養学科、大阪
- 3) TOWA CORPORATION 株式会社、東京

抄録

ペルーでは Geranium dielsianum (GD) が古くから糖尿病や種々の炎症への薬効が伝承され、主に GD 茶と して親しまれている。我々が行ってきた GD 抽出物 (GDE; 商品名 MISK A MISK A T M) の効能をまとめ、抗 糖化作用、アスリートの健康障害との関連について解説する。In vitro 実験では GDE の抗酸化活性(ORAC = $5.1 \times 10^3~\mu molTE/g)$ 、 α -グルコシダーゼ阻害作用、グルコース/1型コラーゲン反応系にてアミノグアニジン と同等以上の糖化最終生成物 (advanced glycation end products; AGEs) 生成抑制作用を確認した。動物実験 では Sprague Dawley (SD) ラットおよび 2 型糖尿病モデル Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットを用いて腸内細菌叢への作用を評価した結果、GDE 摂取によりラット盲腸内容物や糞中における乳酸桿 菌(Lactobacilli)、ビフィズス菌(Bifidobacteria)の菌量増加を認めた。ヒト臨床試験成績(無対照オープン

連絡先: 教授 米井嘉一 〒610-0321 京都府京田辺市多々羅都谷1-3

同志社大学大学院生命医科学研究科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

電話 & FAX: 0774-65-6394 メール: yyonei@mail.doshisha.ac.jp 共著者:池田高紀 t-ikeda@tezuka-gu.ac.jp; 小川 博 ogawa-h@tezuka-gu.ac.jp; 八木雅之 yagi@yonei-labo.com;高部稚子 wtakabe@mail.doshisha.ac.jp;

井藤美咲 misaki@towacorp.co.jp;森井浩子 hmorii@towacorp.co.jp

Glycative Stress Research 2019; 6 (1): 031-038 本論文を引用する際はこちらを引用してください。 (c) Society for Glycative Stress Research 試験)では、AGE ReaderTM による解析で皮膚 AGEs 蛍光量(skin autofluorescence; SAF)の改善所見は得られなかったが、皮膚関連の自覚症状の改善、便秘の改善に加え、皮膚水分量の改善、経表皮水分蒸散量の維持を示唆する所見を認めた。糖化ストレス反応に対する GDE の効能をまとめると、第一段階として α -グルコシダーゼ阻害活性による食後高血糖の抑制、第二段階として AGEs 生成抑制作用が示され、GDE の直接作用に加えて、抗酸化作用および腸内細菌叢における乳酸や短鎖脂肪酸産生増強作用の関与が示唆された。一方、アスリートの健康状況について文献的調査を行った結果からは、アスリート達が皮膚症状、下痢を始めとする消化管症状に悩む実態がみられた。GDE がアスリートの悩み対策に貢献できる可能性があり、今後の研究に期待がかかる。

KEY WORDS: *Geranium dielsianum*、糖化最終生成物(advanced glycation end products; AGEs)、α-グルコシダーゼ阻害、腸内細菌叢(microbiota)、抗糖化作用

はじめに:Geranium dielsianumとは

Geranium dielsianum(GD)は、フウロソウ科(Geraniaceae) の双子葉多年生草本科植物で ペルーの中央アンデス山系の標高 3,500 m 以上の高地だけにしか生息しないとされ、古くから糖尿病、上咽頭炎、口内炎への効果、浄血作用などの薬効が伝えられ 1 、ペルーでは GD を煎じて健康茶として親しまれている。GD 抽出物(GDE)は MISKAMISKA $^{\rm TM}$ として製品化されており、腸内環境改善作用 2)が報告されている。

GDE はすでに製品として販売されており、市販後調査では腸内環境や皮膚に関連する自覚症状の改善効果などが報告されている。今回は GDE について我々が行ってきた in vitro 実験成績、腸内細菌に関する動物実験成績、ヒト臨床試験成績を紹介する。

糖化ストレスの概念とその対策

近年、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、脂質異常症といった糖化ストレス関連の生活習慣病が著明に増えつつある。これは国内や東南アジアを始め、世界的に見られる兆候である。

糖化ストレスとは、グルコースや果糖などの還元糖、脂質、アルコールに由来するアルデヒドが過剰となり体内の蛋白質と非酵素的に反応し、複雑な過程を経て、最終的に糖化最終生成物(advanced glycation end products; AGEs)が生成される反応を中心とする一連の生体反応である 3,4)。AGEs は組織内に沈着するとともに、Receptor for AGEs (RAGE)に結合して炎症性サイトカインを生成、身体の様々な臓器、組織に障害を惹起する 3)。一部のAGEs はスカベンジャー受容体を介して細胞質内に移行して小胞体(endoplasmic reticulum; ER)ストレスを惹起し、核内に至ればエピゲノム変化 5 を引き起こす。食後の急激な血糖上昇(140 mg/dL以上)は血糖スパイク 6)と呼ばれ、開環型グルコースの露出アルデヒドによって、同時多発的に多種のアルデヒド生成を惹起し(アルデヒドスパーク)、

血管内皮細胞障害をはじめとする組織障害の引き金となる⁷。すなわち食後高血糖は、これまで考えられてきた以上に、生体へのダメージが大きい。

糖化ストレスを減弱させる方法にはいくつかの段階がある。第一は血糖スパイクおよびアルデヒドスパークの抑制、第二は AGEs 生成反応の抑制、第三は AGEs 分解の促進、第四は AGEs / RAGE シグナルの制御、第五は外因性 AGEs に関する方法である。第二段階の AGEs 生成反応の過程では一部に酸化反応が関与するため、抗酸化作用を有する機能性成分により AGEs 生成反応が幾分緩和される。

本稿では、GDE がどの段階で作用して糖化ストレスを 減弱させるかについて、これまで集まった成績を示す。

Geranium dielsianum 抽出物 (GDE) の in vitro 作用

α-グルコシダーゼ阻害

GD 抽出物 (GDE) の α -グルコシダーゼ阻害活性についてはスクラーゼおよびマルターゼの阻害活性を測定した。それぞれの 50% 阻害 濃度 (50% inhibitory concentration; IC50) を示すと、スクラーゼ阻害活性 0.028 mg/mL、マルターゼ阻害活性は 0.016 mg/mLであった $^{8)}$ 。 α -グルコシダーゼ阻害により糖吸収を遅らせることによって血糖スパイクの緩和が期待できる。

ストレプトゾシン起因性糖尿病ラットを用いた実験で GD 水性抽出物(500 mg/kg body weight)による血糖降下作用が報告されているが 9)、その作用機序の一部は GD 水性抽出物による α - グルコシダーゼ阻害と考えられる。

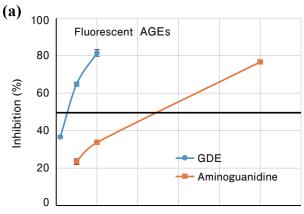
AGEs 生成阻害活性

試験品として GDE、陽性対照としてアミノグアニジン (aminoguanidine) を用いて、グルコース/1型コラーゲン in vitro 反応系における AGEs 生成抑制活性を評価した。 AGEs として 蛍光性 AGEs および N^{ε} -(carboxymethyl)

lysine (CML) の生成抑制活性を測定した 8)。

GDE および陽性対照アミノグアニジンは濃度依存的に阻害率が増加し、蛍光性 AGEs および CML 生成抑制活性を示した。蛍光性 AGEs 生成反応に対する IC50 は GDE で 0.021 mg/mL、アミノグアニジンでは 0.16 mg/mLであった(Fig. 1-a)(オリジナルデータ)。IC50を比べると、GDE の活性はアミノグアニジンの約 8 倍の強度であった。CML 生成に対する IC50 は GDE で 0.0065 mg/mL、アミノグアニジンでは 0.16 mg/mLであった(Fig. 1-b)⁸⁾。IC50を比べると、GDE の活性はアミノグアニジンの約 25 倍の強度であった。

CML はアマドリ化合物の酸化開裂および脂質の過酸化 反応由来のグリオキサールあるいは次亜塩素酸とセリン から生じるグリコールアルデヒドとリジン残基の反応に



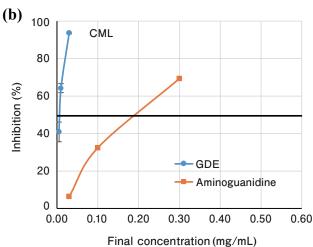


Fig. 1. Inhibitory effect of GDE on AGE formation in the glucose/type 1 collagen reaction model.

a: Fluorescent AGEs; results are expressed as mean \pm SD, n = 3 (original data). b: CML; GDE, results are expressed as mean \pm SD, n = 3 and aminoguanidine, results are expressed as mean values, n = 2, quoted from the Reference 8. AGE, advanced glycation end product; GDE, *Geranium dielsianum* extract; CML, N^{ε} -(carboxymethyl)lysine; SD, standard deviation.

より生成する³⁾。また、ヒドロキシラジカル(・OH)やスーパーオキシナイトライト(ONOO・)などの活性酸素種の存在により生成が促進される。CMLは皮膚蓄積性 AGEsの代表であり、比較的代謝回転の速い表皮層にも存在する^{10,11)}。皮膚のCML生成が抑制されることで、糖化ストレスによる皮膚障害の軽減と予防が期待できる。

抗酸化活性

抗酸化能評価のため Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) 試験 12)を実施した。GDEのORAC 値は 5.1×10^3 μ molTE/g 8 0、抽出条件や固形成分量が異なるので単純比較は困難であるが、クロモジ(Lindera umbellata)抽出物 1.5×10^3 μ molTE/g およびオオバ (Perilla frutescens) 抽出物 1.1×10^3 μ molTE/g 13 0 に比べて強い抗酸化活性を示した。なお、測定結果は 1 μ molの Trolox (分子量 250.29) が示す活性単位(μ molTE/g)で示され、TE は Trolox Equivalent の意味である。

Geranium dielsianum 抽出物 (GDE) の 腸内細菌に対する作用

帝塚山学院大学人間科学部食物栄養学科と TOWA CORPORATION (株) との共同研究の結果を紹介する。2型糖尿病モデル動物である Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットとそのコントロールの Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) ラットを用いて、GDE 経口摂取が腸内細菌叢に及ぼす影響を解析した。盲腸内容物の乳酸桿菌(Lactobacilli)、ビフィズス菌(Bifidobacteria)の相対量を 16SrRNA の遺伝子(16SrDNA)の定量的 PCR 法で測定した。その結果、GDE 摂取群では乳酸桿菌が約 3 倍 (Fig. 2-a)、ビフィズス菌が約 60 倍 (Fig. 2-b) に増加していた (オリジナルデータ)。

Sprague Dawley (SD) ラットを GDE 混合餌で飼育した群と対照餌で飼育した群の 2 群に分け、腸内細菌叢を解析した実験も過去に行っている 2)。その結果、定量的 PCR 法解析では盲腸内容物の乳酸桿菌量が GDE 混合餌群では対照群に比べ有意に多かった(Fig. 3-a)。GDE 混合餌群のビフィズス菌量は糞中(2 週、4 週)、盲腸内容物中ともに対照群に比べ有意に多かった(Fig. 3-b)。盲腸内容物のpH は、GDE 餌群 7.28 ± 0.04 、対照群 8.0 ± 0.13 (n=6、p<0.001) で、GDE 餌群が有意な低値であった。GDE 餌群では乳酸桿菌やビフィズス菌により産生された短鎖脂肪酸(short-chain fatty acid; SCFA)や乳酸によって pH が低く保たれたと推定される。

これらの成績は GDE の腸内環境改善作用を示唆する所見である。腸内環境改善の利点の一つとして酢酸、酪酸などの SCFA および乳酸の産生増大が挙げられる。 SCFA は腸管内 pH を弱酸性から中性に保ち、腐敗菌の生育を妨げる。 SCFA は特異的受容体(GPR41、GPR43 などの

G-protein coupled receptor) に結合して体内で様々な役割 を果たす。交感神経節では SCFA による刺激により、心拍 数の上昇および体温上昇を引き起こす 14,15)。白色脂肪組 織では脂肪分解の促進および脂肪貯留を抑制する方向に作 用する¹⁶⁾。この現象は、過剰摂取時には腸内細菌が SCFA 産生量を増やし、受容体によって検知されることによっ て基礎代謝が上昇するという、エネルギー代謝における代 償作用と言える。我々の研究室ではグルコースとヒト血清 アルブミンを反応させた in vitro 実験モデルで酢酸および 乳酸の AGEs 生成抑制作用を確認している (Table 1) 17)。 腸内細菌叢の健全化に伴う基礎代謝の上昇、脂肪貯留の抑 制 (脂肪肝や内臓脂肪の予防にもつながる)、直接作用と しての AGEs 生成抑制のいずれの作用も糖化ストレスを軽 減する方向に作用する。腸内細菌叢を健全に保つことは従 来考えられてきた以上に大きな意義があり、GDEは腸内 細菌叢の恒常性維持にサポート的に作用している。

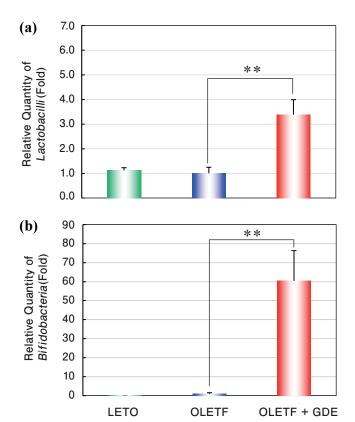
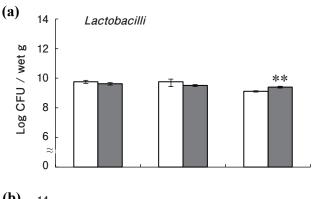


Fig. 2. Effect of GDE on bacteria count in cecum: evaluation in the type-2 diabetic model rat (OLETF).

a: Lactobacilli, b: Bifidobacteria. Bar indicates SEM, **p < 0.01 vs OLETF group, n = 6 each. Bacteria count was measured by the quantitative PCR method using 16SrDNA. GDE, *Geranium dielsianum* extracts; PCR, polymerase chain reaction; OLETF, Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty; LETO, Long-Evans Tokushima Otsuka = control of OLETF; SEM, standard error mean. Original data.



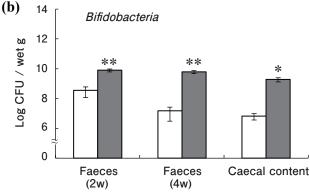


Fig. 3. Effect of GDE on bacteria count in cecum and stool: evaluation in the SD rat.

a: Lactobacilli, b: Bifidobacteria. White column: control bait group, gray column: GDE-containing bait group. Results are expressed as mean \pm SEM, *p < 0.05, **p < 0.01 vs. control bait group, n = 6 each. Bacteria count was measured by the quantitative PCR method using 16SrDNA. GDE, *Geranium dielsianum* extracts; PCR, polymerase chain reaction; SD, Sprague Dawley; SEM, standard error mean; CFU, Colony Forming Unit. Quoted from the Reference 2.

Table 1.

Anti-glycation activity of organic acid and inorganic acid.

	Sample	$IC_{50} (mg/mL)$
Organic acid	Acetic acid	0.018
	Lactic acid	0.022
	Gluconic acid	0.021
	Oxalic acid	0.004
	Malonic acid	0.008
	Succinic acid	0.007
	Malic acid	0.004
	Tartaric acid	0.005
	Citric acid	0.003
Inorganic acid	Hydrochloric acid	0.316
	Perchloric acid	0.013
	Phosphoric acid	0.026
	Sulfuric acid	0.025

Inhibitory actions on fluorescent AGE formation in the glucose/human serum albumin reaction model were evaluated. Results are expressed as IC_{50} , n=3. AGE, advanced glycation end product; IC_{50} , 50% inhibitory concentration. Quoted from the Reference 17.

Geranium dielsianum 抽出物 (GDE)を 用いた臨床試験成績

我々は GDE を主成分とする試験品を用いて、女性の 糖化ストレス、皮膚機能、腸内環境に及ぼす影響並びに 安全性について検証する目的で無対照オープンラベル試 験を実施している18)。対象は、便秘傾向で肌荒れに悩み、 甘い物や炭水化物を日常的に好んで摂取する30~50歳 未満の女性とし、被験者 33 名を募集、AGE Reader™ (DiagnOptics, Groningen, The Netherlands) による皮膚 AGEs 蛍光量 (skin autofluorescence; SAF) 19) の高値者上 位 12 名(41.5 ± 5.0 歳)を被験者とした。GDE(1,200 mg/日) を12 週間投与、摂取前(0 週)、摂取後8,12 週 に血液生化学検査、抗加齢 QOL 問診票による生活習慣調 査、肌に関するアンケート、便通に関するアンケートを実 施し、糖化ストレス指標として SAF、肌評価項目として Corneometer (Courage & Khazaka, Cologne, Germany) を用いた角質水分量、Tewameter (Courage & Khazaka) を用いた経表皮水分蒸散量を測定した。酸化ストレス 指標としてスポットケム IM (アークレイ、京都市上京 区)による血漿検体の酸化ストレス度(blood oxidative stress; bOS) および抗酸化力 (blood antioxidant power; bAP) 20) を測定した。

その結果、GDE 12週摂取後の自覚症状は、肌アンケートの結果、「肌の乾燥」「化粧くずれ」「くすみ」および「キメ・なめらかさ」が有意に改善した(p < 0.05)、「肌の

しっとり感」は摂取 8週および 12週後で有意に改善した (p < 0.05)。抗加齢 QOL 共通問診票調査では「便秘」スコアが有意に改善、摂取 1 週目から有意に便通回数が増加し、12 週目まで継続した (p < 0.001)。

血液生化学検査では摂取前後の比較で HDL コレステロールが有意に上昇(前値 $66.3 \pm 14.7 \text{ mg/dL}$ 、後値 $71.5 \pm 12.7 \text{ mg/dL}$ 、+ 7.8%、p = 0.034)、酸 化 ストレス 指標は bOS に変化はなかったが、bAP が有意に上昇した (+14.5%、p = 0.013)。

皮膚保湿検査では、角質水分量は右上腕部にて摂取 12 週後に有意に改善(+14.0%、p=0.040)、経表皮水分蒸散量は右上腕部にて摂取 8 週後(-18.9%、p=0.020)、12 週後(-25.3%、p=0.002)に有意に低下した。皮膚弾力性に関しては有意な改善作用は認められなかった。

SAFは全体解析で有意な上昇を認めた(前値 2.14 ± 0.30 、後値 2.26 ± 0.22 、+5.6%、p = 0.028)。AGE Reader で検出される蛍光波長には一部のハーブに含まれるフラボノイドなどの自己蛍光波長との共通性があることが指摘されている。1 例を挙げれば、カモミール(Anthemis nobilis)、ドクダミ(Houttuynia coradata)、セイョウサンザシ(Crataegus oxyacantha)、ブドウ葉(Vitis vinifera)の混合抽出物を皮膚に塗布した試験では、有意差はなかったが、皮膚弾力性が改善傾向にもかかわらず、SAFの上昇傾向を認めた(Fig. 4)。一般的に蛍光性 AGEs は励起波長 370 nm、検出波長 440 nm にて評価するが、使用し

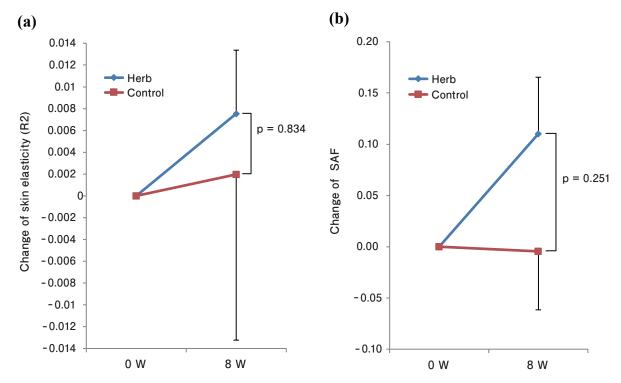


Fig. 4. Change of skin function after the 8-week topical application of mixed herb.

a: Skin elasticity (R2), b: SAF. Bar indicates SEM, n = 5. The mixed herbs consist of *Anthemis nobilis*, *Houttuynia coradata*, *Crataegus oxyacantha* and *Vitis vinifera*. R2 was measured by Cutometer (Courage & Khazaka, Cologne, Germany). The skin area without topical application was used as control. SAF, skin autofluorescence measured by AGE Reader; SEM, standard error mean. Quoted from the Reference 21.

たハーブ混合抽出液の蛍光スペクトルも 440 nm 近辺に蛍光を有する (Fig. 5)。これらのハーブに含まれるフラボノイド類が AGEs と類似した自己蛍光を有することが原因である可能性が高い。GDE に含まれる機能性成分は何であるか、蛍光波長特性はどうなっているか、については今後の検証課題である。

サブクラス解析として、試験品摂取前の SAF の中央値 2.19 を基準に上位群(2.19 以上)、下位群(2.19 未満)に 分け解析を行った。上位群では SAF および空腹時血糖に 変化はなかったが、HbA1c は 12 週後に有意に低下した(前値 $5.45\pm0.22\%$ 、後値 $5.33\pm0.23\%$ 、-2.2%、p=0.034)。 追加解析として、SAFと実年齢との関係について解析を 行った。実年齢からの SAF を推定算出、摂取前状態が実 年齢と比較して SAF が 25% 以上高い被験者 4 名のうち 3 名において 12 週後に SAF 低下を認めた。これらの所見からは、SAF がもともと高くなかった者ではそれ以上も改善余地がなく、SAF 高値者では糖化ストレス改善の余地が残されていたことが示唆される。

安全性評価については、試験期間中および終了後に重篤な有害事象は認められず、GDE の安全性が確認された。

結論としては、GDE 含有試験品の 12 週間摂取無対照オープンラベル試験にて、便通の改善、皮膚の水分保持効果が示された。本試験では GDE の抗糖化作用は明確にならなかったが、in vitro 試験において強い抗糖化作用と糖質吸収抑制作用が認められていること、さらに年齢補正後SAF 値の高い被験者に絞った追加解析で SAF 値が低下した結果から、今後被験者の条件を絞ったうえで二重盲検試験を実施することにより GDE の抗糖化作用が期待できるだろう。

アスリートにおける健康障害との関連

一般的には適度な運動は健康に良いとされている。我々が行ったマスターズ男性アスリート88例(56.8 ± 10.8 歳)

の健康調査では、抗加齢 QOL 共通問診票の自覚症状スコアが同世代男性に比べて低く保たれていた ²²⁾。これは長年にわたる適切な自己鍛錬の成果といえるだろう。しかし、アスリートの場合はしばしば運動が過剰になることがあり、健康を害することが起こりうる。

健常者 31名(59.1 ± 5.0 歳)を試験群 15名と対照群 16名に分けてウォーキングの効能を検討した研究では、自覚症状の増悪所見が観察された 23)。試験群では脈拍測定機器付腕時計型歩数計(Pullsse:セイコー、東京都中央区)を用いて運動強度 $40 \sim 60\%$ のウォーキングを行い、対照群では機器を使用せずにウォーキングを行った。いずれの群もウォーキング量は 1日 45分、週 5回、8週間であった。両群ともに抗加齢 QOL 共通問診票による自覚症状の評価ではいくつかの項目で有意な改善を認めたが、増悪項目もあった。試験群では「肌の不調」1項目のみであったが、対照群では「風邪をひきやすい」「耳鳴り」「関節痛」に有意なスコア増悪を認めた。対照群では多少オーバーペースになり「関節痛」に至った可能性があるが、試験群の如く適正量と考えられるウォーキングであっても「肌の不調」が起こりうる。

多くのアスリートの場合、トレーニングに伴う運動量 は上述のウォーキングによる運動量を大幅に上回る。アス リートにおける健康障害といっても、競技種目、性別、年 齢により障害部位、程度は大きく異なる。

アメリカスポーツ医学会では、女性アスリートに多く発症する健康障害として、①利用可能なエネルギー不足、② 視床下部性無月経、③骨粗鬆症を女性アスリートの三主徴としている²⁴⁾。日本の女子器械体操選手においても月経不順、不適切な脂質・蛋白質摂取、慢性的筋疲労、免疫機能の低下が報告されている²⁵⁾。

アスリートの皮膚病変も少なくない。外傷性皮膚病変は サッカー選手やレスリング選手に多く、真菌感染は水泳選 手やサッカー選手に多くみられる²⁶⁾。クライミングでは 筋・骨格系の障害を伴う場合が多いとされるが、クライマー 60 例(男性 51 例、女性 9 例)を対象に手足の皮膚を診察

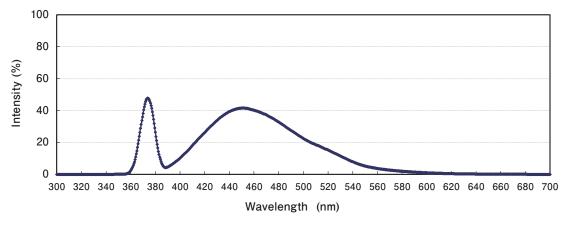


Fig. 5. The fluorescence spectrum of mixed herb.

The mixed herbs (0.2% solution) consist of Anthemis nobilis, Houttuynia coradata, Crataegus oxyacantha and Vitis vinifera. Excitation wavelength: 370 nm. Quoted from the Reference 21.

した結果では、手指の表皮剥離 (93.3%)、手指の胼胝形成 (90.0%)、アスリート結節 (83.3%) を認めている ²⁷⁾。思 春期前から開始する過度な運動や体重制限は無月経など 卵巣機能の低下を惹起し ²⁸⁾、エストロゲン分泌低下により 肌の状態に悪影響を及ぼす。顔面限局型アトピー性皮膚炎は思春期にスポーツなどを直接の契機に発症する例が 多い ²⁹⁾。

長距離ランナーにおいて下痢や下部消化管出血などの胃腸症状が報告されている。PubMed などで文献検索を行った結果、ランナーの下痢 1,184 例が抽出され、性別が判明したのは 1,081 例(男性 817 例、女性 264 例)、平均年齢は 33.3 歳($16\sim67$ 歳)、平均走行距離は 26 マイル/週、下痢の平均発生率は 40% であった 30 。腸内細菌叢の乱れ(ディスバイオシス:dysbiosis)をきたしている可能性は十分考えられる。

近年、腸脳相関の存在が注目されている。ディスバイオシスが不安や抑うつなどの心身ストレス症状をもたらし、ビフィズス菌や乳酸菌などのプロバイオティックス補充によりこれらの症状が緩和されることが知られている。大学男子長距離選手を対象に主観的コンディションの不調時における腸内細菌群の変化があるかどうかを調べた報告がある³¹⁾。情緒安定性とパフォーマンスの安定性には有意な相関関係は認められたが、腸内細菌叢には個人差が多かったため一定の結論は得られていない。

アスリートは精神的ストレスに晒される場合が多く、心理的要素がパフォーマンスに大きく影響を与えるため、メンタルサポートが必要とされる。睡眠の質を高く保つことは情緒安定性を保つためにも重要である。適度な運動は睡眠の質を高めるが、過度の運動は睡眠障害を起こす³²⁾。適正な寝具の使用はアスリートのパフォーマンスに好影響を及ぼすであろう。

おわりに

GDE は抗糖化作用、抗酸化作用、腸内環境改善作用を 有することが示された。最後に、これらの作用が糖化ス トレス対策のどの段階に作用するのか、GDEと抗糖化作 用との関連についてまとめる。第一段階:血糖スパイク の抑制については、GDEにα-グルコシダーゼ阻害活性 があることからグルコース吸収は遅延され食後高血糖は 緩和されると予想される。第二段階: AGEs 生成反応の 抑制については in vitro 実験にて示されており、抗酸化 活性もこの反応の緩和に貢献している。第三段階:AGEs 分解の促進、第四段階: AGEs / RAGE シグナルの制御 については、今後の課題である。また GDE 摂取が腸内 細菌叢に対し乳酸菌やビフィズス菌を増やす作用は、糖 化ストレス軽減にも大きく貢献する。SCFA は AGEs 生 成抑制作用を有し、受容体を介して基礎代謝(体温上昇、 心拍数上昇)を上げること、インスリン作用を調整する ことで、脂質や糖質の過剰にならないよう作動するため である。以上の機序でGDE は糖化ストレスの軽減をサポートすると予想される。

アスリートでは心身ストレス、皮膚症状、消化管症状とそれに伴うディスバイオシスが大きな問題となっていることがうかがわれる。これまでに明らかにされた GDE の作用のうち腸内細菌叢のバランス改善、皮膚症状の改善作用は、アスリートが抱える健康障害に対しても好影響を及ぼす可能性が考えられる。

謝辞

本研究は、総合科学技術・イノベーション会議の SIP (戦略的イノベーション創造プログラム 研究課題番号 14533567)「次世代農林水産業創造技術」(農研機構生研センター委託研究)ならびに ifia Japan 2019 ("スポーツニュートリションゾーン"企画:主催 食品化学新聞社、東京)より支援を受けた。本論文の一部は「Food Style 21」および「ペルー産ハーブ機能性解明研究 第七回シンポジウム」(2018年11月20日、東京)にて発表した。

利益相反申告

本研究の一部は TOWA CORPORATION 株式会社より支援を受けた。

参考文献

- 1) Bussmann RW, Paniagua-Zambrana N, Chamorro MR, et al. Peril in the market-classification and dosage of species used as anti-diabetics in Lima, Peru. J Ethnobiol Ethnomed. 2013; 9: 37.
- Ikeda T, Tanaka Y, Yamamoto K, et al. Geranium dielsianum extract powder (MISKAMISKATM) improves the intestinal environment through alteration of microbiota and microbial metabolites in rats. Journal of Functional Foods. 2014; 11: 12-19.
- Nagai R, Mori T, Yamamoto Y, et al. Significance of advanced glycation end products in aging-related disease. Anti-Aging Med. 2010; 7: 112-119.
- Ichihashi M, Yagi M, Nomoto K, et al. Glycation stress and photo-aging in skin. Anti-Aging Med. 2011; 8: 23-29
- 5) Saito Y, Saito H. Epigenetics and aging. Glycative Stress Res. 2018; 5:129-134.
- 6) 田中正巳, 伊藤 裕. 識る:高血糖スパイクとは. Heart View. 2017; 21: 837-843.
- Yagi M, Takabe W, Wickramasinghe U, et al. Effect of heat-moisture-treated high-amylose corn starch-containing food on postprandial blood glucose. Glycative Stress Res. 2018; 5: 151-162.
- 8) Takahashi K, Nomoto K, Ito M, et al. *In vitro* effects of *Geranium dielsianum* extract on glycative stress. Glycative Stress Res. 2015; 2: 208-216.
- 9) Gutierrez Zegarra MEC. Efecto del extracto acuoso del Geranium dielsianum knuth (Pasuchaca) en la hiperglucemia inducida experimentalmente con estreptozotocina, en Rattus Norvegicus, Arequipa 2016. Tesis presentada por la bachiller, Universidad Nacional De San Agustín, 2016. (in Spanish)
- 10) Mori Y, Aki K, Kuge K, et al. UV B-irradiation enhances the racemization and isomerization of aspartyl residues and production of N^ε-carboxymethyl lysine (CML) in keratin of skin. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2011; 879: 3303-3309.
- 11) Kawabata K, Yoshikawa H, Saruwatari K, et al. The presence of N(ε)-(Carboxymethyl) lysine in the human epidermis. Biochim Biophys Acta. 2011; 1814: 1246-1252.
- 12) Wu X, Beecher GR, Holden JM, et al. Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States. J Agric Food Chem. 2004; 52: 4026-4037.
- 13) Yagi M, Takabe W, Matsumi S, et al. Biochemistry of Kuromoji (*Lindera umbellata*) extract: Anti-oxidative and anti-glycative actions. Glycative Stress Res. 2017; 4: 329-340.
- 14) Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108: 8030-8035.
- 15) Inoue D, Kimura I, Wakabayashi M, et al. Short-chain fatty acid receptor GPR41-mediated activation of sympathetic neurons involves synapsin 2b phosphorylation. FEBS Lett. 2012; 586: 1547-1554.
- 16) Kimura I, Ozawa K, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. Nat Commun. 2013; 4: 1829.

- 17) 坂田洋子. 醗酵食品の抗糖化活性成分に関する研究. 同志社 大学大学院修士論文; 2012.
- 18) Yonei Y, Takabe W, Yagi M, et al. An open-label clinical trial of *Geranium dielsianum* extract administered for 12 weeks: Anti-glycative actions, skin quality, and intestinal environment. Glycative Stress Res. 2016; 3: 44-55.
- 19) Roorda MM. Therapeutic interventions against accumulation of advanced glycation end products (AGEs). Glycative Stress Res. 2017; 4: 132-143.
- 20) Sato K, Yagi M, Yonei Y. A new method for measuring oxidative stress using blood samples Glycative Stress Res. 2015; 2: 15-21.
- 21) 神谷有美. 皮膚角層中の糖化最終産物 (AGEs) の測定による皮膚老化の評価に関する研究. 同志社大学卒業論文; 2012.
- 22) Bando H, Yoshioka T, Yonei Y, et al. Investigation of quality of life in athletes from an anti-aging perspective. Primary Care Japan. 2006; 4: 47-51.
- 23) Yonei Y, Takahashi Y, Hibino S, et al. The effects of walking with pedometers on quality of life and various symptoms and issues relating to aging. Anti-Aging Med. 2008; 5: 22-29.
- 24) 須永美歌子. 産婦人科医師が行う女性アスリートの管理:ア スリートのコンディショニング:栄養とエネルギー代謝系の 重要性.日本女性医学学会雑誌.2016;23:247-251.
- 25) 瀬尾京子,梅田 孝,具志堅幸二,他.女子大学器械体操選手の安静時及び運動負荷後の身体的・精神的コンディションの特性と変化について.体力・栄養・免疫学雑誌.2009; 19:70-79.
- 26) Derya A, Ilgen E, Metin E. Characteristics of sportsrelated dermatoses for different types of sports: A crosssectional study. J Dermatol. 2005; 32: 620-625.
- 27) 大森 俊,中村元信.スポーツクライミングによる皮膚障害の 実態調査.西日本皮膚科.2016;78:161-165.
- 28) 加藤淳子, 拝野貴之, 大野田 晋, 他. 思春期における過剰なスポーツが原因となった原発性無月経の1例. 東京産科婦人科学会会誌. 2015; 64: 96-100.
- 29) 新澤みどり,佐藤俊樹,富田 靖.成人型アトピー性皮膚炎に おける顔面皮疹が高度な患者群の検討西日本皮膚科. 1997; 59: 266-269.
- 30) Mann NS, Singh S. Runners' diarrhea: Systematic evaluation of 1184 cases with meta-analysis. International Medical Journal. 2015; 22: 13-17.
- 31) 松生香里, 岡崎和伸,後藤一成,他.心身のストレスに対する 競技パフォーマンスの安定性が腸内細菌の構成変化と情緒安 定性に関する研究. デサントスポーツ科学. 2017; 38: 114-121.
- 32) 内田 直. スポーツ・身体運動と睡眠. 御茶の水醫学雑誌. 2013; 61: 241-248.