

# 別府地獄蒸し食品のアンチエイジング効果 に関する研究

仙波和代<sup>1\*</sup>、矢野義記<sup>1</sup>、木村靖浩<sup>1\*</sup>、浅田憲彦<sup>1\*</sup>、大坪素秋<sup>1\*</sup>、  
長谷真<sup>1\*</sup>、石田和人<sup>2</sup>、森大輔<sup>3</sup>、大賀恭<sup>4\*</sup>、伊達紫<sup>5</sup>、西澤千恵子<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>別府大学・別府大学短期学部

<sup>2</sup>名古屋大学医学部保健学科

<sup>3</sup>九州大学医学部別府病院臨床検査

<sup>4</sup>大分大学工学部応用工学科

<sup>5</sup>宮崎大学フロンティア科学実験総合センター

\*大分県産学官研究グループ

First author Corresponding author

## 【要 旨】

ラットの餌を別府明礬温泉の噴気で蒸し（地獄蒸し：硫黄食）、ラットに摂食させ、摂取カロリー、体重変化、血糖値、血清学的検査、記憶力の解析を行った。地獄蒸しの餌を摂取させたラットは普通食を摂取させたラットに比較して、摂食後2週目より体重増加が抑制された。これは血液検査の結果より蓄積脂肪量の減少効果によるものと推測できる。また摂取後8週目では、血糖値の低下も認められた。以上のことより地獄蒸しには、蓄積脂肪量を低下させ血糖値の上昇を抑える効果、即ち抗生活習慣病予防効果があることが確認された。また迷路実験を行い記憶力の解析を行ったところ、地獄蒸しの餌を摂取させたラットは普通食を摂取させたラットに比較して自発行動量と空間作業記憶力が高い値を示した。以上のことより、「地獄蒸し料理」を摂取することは、アンチエイジング効果（抗生活習慣病、抗認知症含）があると考えられる。

## 【キーワード】

地獄蒸し、硫黄、アンチエイジング、認知症、生活習慣病

## 緒言

別府市は温泉・湯治で有名な町である。昔から「身体機能に不調を感じた時、硫黄泉につかり、地獄蒸しを食べ、別府湾を眺めると、心身ともに癒される」と言われてきた。硫黄泉の効能につ

いては既に血行促進や殺菌作用など多くの科学的研究が報告されており<sup>1)</sup>、また「地獄蒸し」については味や調理といった観点から別府大学の研究も報告されている<sup>2)</sup>。我々の研究グループでは、地獄蒸しがどのように健康によいのかを調べる目的で、H<sub>2</sub>S 噴気で蒸した食物である「地獄蒸し」即ち「硫黄食」をラットに摂取させ生理的機能解析を行った。その結果、ラットの自発行動が活発化し、短期記憶力が増長され、抗認知症効果があることを見出した。

少子高齢化が急速に進む中、健康寿命をいかにして延長させるかは、QOL の維持のみならず、介護・福祉・医療における大幅な経費削減にもつながる重要課題である。記憶障害を初発症状とする認知症は、本人だけでなく周囲の人も含めた QOL を著しく低下させる高齢者の代表的疾患である。ここ10年間で約2倍に増加し、現在300万人の患者が存在すると推定されている<sup>3)</sup>ことから、その発症予防の研究は急務であると言える。認知症治療薬としては、初期のアルツハイマー型に対しドネペジルが発症遅延効果をもたらすことで使用されている。近年、アルツハイマー病モデルマウスが開発され、モデル動物レベルで様々な予防研究が行われ、「食事」や「運動」による予防効果が明らかとなってきた<sup>4)</sup>。よって食生活の中に科学的根拠を有する予防食品を取り入れることは大変重要であると考えられる。本研究では「地獄蒸し (硫黄食)」のアンチエイジング効果、特に肥満と認知症に関して探索・検討を行うことを目的とした。

## 実験と方法

### 実験動物と飼育

生体内のエイジング (加齢) は40歳代に始まることも多く、認知症に関しても、原因であるアミロイド斑の蓄積は40歳前後より始まる<sup>4)</sup>。よって本実験では若年期から壮年期における硫黄食のアンチエイジング予防効果を探るため、4週齢の wister 系雄ラット10匹を購入し (オリエンタル酵母)、実験に使用した。なお本動物実験は別府大学動物実験委員会の承認を得ている (登録番号26)。購入より最初の1週間は本学の動物実験施設に慣れさせるために普通食と滅菌水を自由摂取させ、2週目より「地獄蒸し摂取群 (硫黄食群)」と「普通食群」に分け、それぞれに硫黄食と普通食の摂取を開始させた。摂食方法は自由摂食とし、床敷とケージは毎週交換し清潔に保った。

### 硫黄食の作製

ラットの普通食にはラット標準試料 (オリエンタル酵母 MF) を使用し、硫黄食は MF を明礬温泉の噴気 (岡本旅館) に12時間あてたものを乾燥させ使用した。大分県産業科学技術センターにて硫黄分析を行った結果、MF の2倍量の硫黄が作製した硫黄食に負荷されていた。また水分含有量も測定し、カロリー計算の際に差し引いた。

### 体重測定と摂取カロリー

硫黄食群と普通食群のラットに、それぞれ硫黄食と普通食を8週間摂取させ、毎日体重測定と摂取カロリーの算出を行った。

### 自発行動量と空間作業記憶

実験開始より8週目に Y 字型迷路を用いて、自発行動量と空間作業記憶の実験を行った。実験は写真のような装置を用いた<sup>5)</sup>。



### 血糖値の測定と血液検査

実験開始より8週目にラットに深麻酔を行い、心採血すると同時に犠死させた。採血直後にダイアセンサー（パナソニックヘルスケア株式会社）にて血糖値の測定を行い、残りの血液は凝固促進剤と血球分離剤をもちいて血清を分離した。血清は九州大学別府病院の臨床検査にて、生化学的血液解析を行った。

## 結果

### 摂取カロリーと体重測定

実験開始より4週目までは、普通食ラットの摂取カロリーがやや多い傾向を示したが、両者とも増加していった。しかし6週、8週目においては硫黄食ラットの方が摂取カロリーが高い値を示した。普通食ラットの摂取カロリーの増加が4週目以降ほとんど変化が無かったのに対し、硫黄食ラットの摂取カロリーは増加を続けた。体重に関してはほとんど変化がなく、実験開始から2週目までは、普通食ラットも硫黄食ラットもほぼ同じ割合で体重増加を示した。2週目以降は硫黄食ラットの方が普通食ラットよりも若干体重増加が抑制されていた。8週目においては硫黄食ラットにおいて摂取カロリーが高値にも関わらず、体重は低い値を示した。

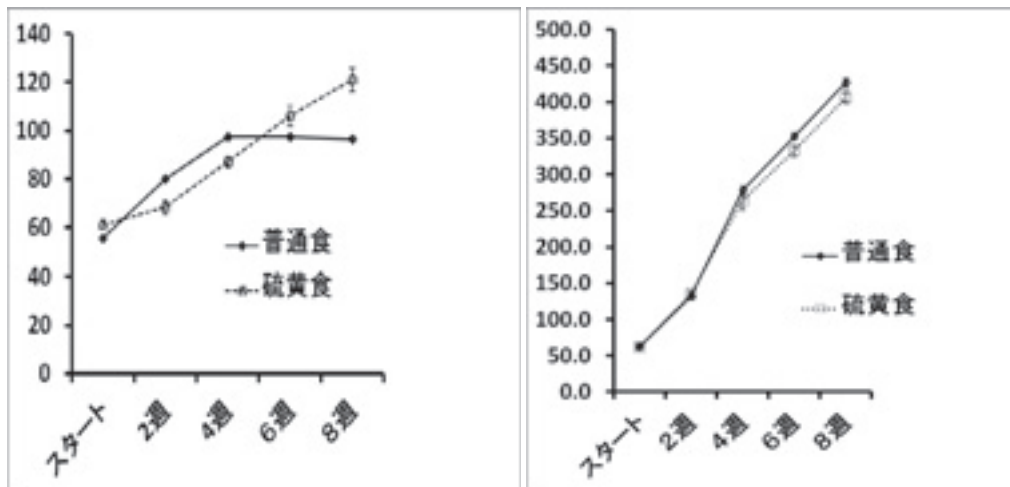


図1 摂取カロリー (Kcal)  
8週目  $p < 0.01$

体重 (g)  
 $p < 0.05$

血糖値と血液検査

実験開始から8週目の血糖値の検査では、硫黄食群の方が普通食群に比較して低い血糖値を示した。また血液検査においてはLDL、HDLはともに硫黄食群では普通食群と変わらない値を示したが、TGにおいては硫黄食群で低値を示した。また硫黄食群ではFeが高い値を示した。

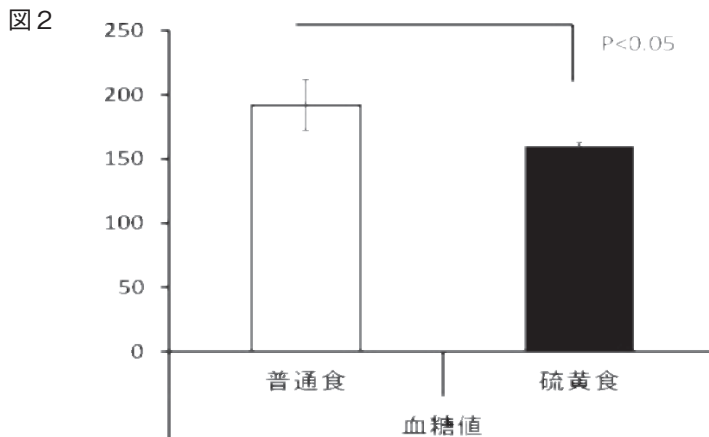


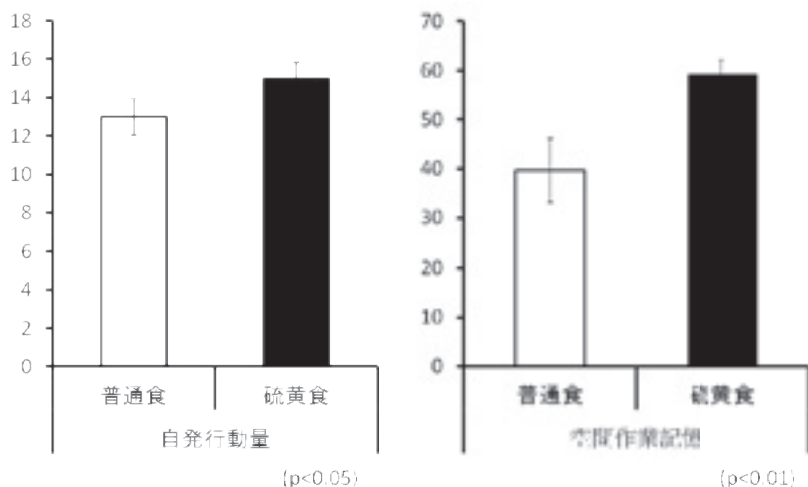
表 1

項目	単位	普通食 n=5		硫黄食 n=5	
		mean	± SD	mean	± SD
AST	IU/L	69.4	± 14.4	61.8	± 12.2
ALT	IU/L	27.4	± 5.9	20.4	± 4.4
GGT	IU/L	0.0	± 0.0	0.0	± 0.0
LD	U/L	101.4	± 19.7	139.4	± 75.1
ALP	IU/L	314.8	± 60.0	325.8	± 40.9
LAP	GRU	52.8	± 5.8	51.4	± 1.3
CHE	U/L	3.2	± 0.8	3.6	± 0.5
CK	U/L	194.0	± 28.9	235.6	± 78.9
CKMB	U/L	229.8	± 79.0	273.4	± 75.7
AMY	U/L	2111.4	± 345.9	2166.6	± 130.3
TBIL	mg/dl	0.1	± 0.0	0.1	± 0.0
DBIL	mg/dl	0.0	± 0.0	0.1	± 0.0
UN		17.2	± 2.1	16.4	± 0.7
CRE		0.3	± 0.0	0.3	± 0.0
UA	mg/dl	2.4	± 1.7	2.0	± 1.4
TCHO	mg/dl	66.4	± 12.5	67.4	± 8.2
HDL	mg/dl	41.5	± 9.9	43.4	± 7.1
TG	mg/dl	59.0	± 26.6	49.0	± 21.1
CA	mg/dl	11.2	± 0.8	11.0	± 0.4
IP	mg/dl	8.6	± 1.1	7.9	± 1.0
Fe	μg/dl	118.2	± 9.2	172.0	± 26.3
TP	g/dl	6.0	± 0.5	6.0	± 0.2
ALB	g/dl	0.9	± 0.1	0.9	± 0.1
GLU	mg/dl	176.8	± 53.9	189.2	± 28.1
LDL	mg/dl	9.4	± 1.5	10.2	± 1.8
CRP	mg/dl	0.0	± 0.0	0.0	± 0.0
RF		0.8	± 0.8	0.3	± 0.3
IgG		36.4	± 12.6	27.4	± 7.4
IgA		1.4	± 0.5	1.8	± 0.4
IgM		2.6	± 1.5	1.8	± 0.8
C3		51.0	± 5.1	53.2	± 2.6
C4		5.9	± 0.7	5.6	± 1.4
Na		144.6	± 1.7	144.8	± 1.4
K	mmol/l	6.0	± 0.9	5.0	± 0.8
Cl	mmol/l	101.1	± 1.3	101.3	± 0.7
CH50		58.0	± 3.3	57.2	± 1.5

自発行動量と空間作業記憶

自発行動量はアームの総進入回数から求め、空間作業記憶（短期記憶、ワーキングメモリー）は、3回連続して異なるアームへ進入した回数をアームへの総進入回数から1を引いた値で除した後、100を乗することによって求めた。自発行動量と空間作業記憶力ともに硫黄食群の方が高値を示した。

図 3



## 考察

硫化水素 ( $H_2S$ ) はミトコンドリア呼吸鎖のシトクロム c オキシダーゼを阻害する致死性のガスとして有名である。ところが1989年頃から脳内に  $H_2S$  が存在することが認められ、1996年には脳内でシスタチオン  $\beta$ -シターゼにより L-システインから作られて海馬の記憶増強を促進することが発見された<sup>6)</sup>。さらにその後、 $H_2S$  が血管平滑筋を拡張することが示された<sup>7)</sup>。これらの作用は  $H_2S$  の有毒作用ではなく生体内の生理機能であることから、現在ではガス性のセカンドメッセンジャーとして位置づけされている<sup>8)</sup>。

$H_2S$  の体内での産生には現在3つの経路が存在する<sup>9)</sup>。①シスタチオン  $\beta$ -シターゼ (CBS) による系、②シスタチオン  $\gamma$ -リアーゼ (CSE) による系、③システインのアミノ基転移による系であるが、これらは含有アミノ酸の代謝経路の一部である。今回我々が実験に使用した硫黄食は普通食を地獄で蒸しただけである。よってアミノ酸の種類と量は普通食と同じであり、アミノ酸の種類と量の差が記憶力増長と自発行動の活発化を誘導したのではない。しかしながら研究結果では有意差をもって記憶力の増長と自発行動の活発化が認められたことから (図3)、 $H_2S$  噴気で蒸した食材に含まれる硫黄は、化学的にタンパク質やアミノ酸に結合もしくは一部と置換し、含有アミノ酸の系を介して代謝が行われている可能性が示唆される。即ち「地獄蒸し」は  $H_2S$  産生酵素を誘導する調理法であり、経口摂取によって生体内  $H_2S$  が積極的に産生され海馬の機能を活性化しうる可能性が推察される。含有アミノ酸とグルコース以外の成分が  $H_2S$  産生系を誘導する報告は本研究が初めてであり、学術的に、また別府地域の活性化においても貢献できる結果と考えている。

さらに  $H_2S$  は糖代謝に関して多数の報告がなされている<sup>10) 11)</sup>。糖尿病ラットの肝臓では CBS および CSE の活性が高くなっており、過剰分泌されるインスリン量を抑えている<sup>12)</sup>。 $H_2S$  によるインスリン分泌抑制機構には複数の異なるメカニズムが存在するが<sup>13-15)</sup>、一般的には ATP の減少、ATP 感受性  $K^+$  チャネル開口による細胞膜の過分極、グルコースによって生じる細胞内  $Ca^{2+}$  oscillation の抑制が働いていると捉えられている。またさらに、インスリンを増加させるグルコースが、インスリン分泌を抑制させる CSE の発現をも増加させることが知られており、グルコースはインスリンを急激に増加させるとともに、 $H_2S$  産生によってインスリン分泌にブ

レーキをかけている。今回私達の研究では、実験開始後8週目において、空腹時血糖値は硫黄食の方が普通食より低い値を示した(図3)。この時点での摂取カロリーは硫黄食の方が高く(図1)、生体内グルコース量は高いと想定される。それにも関わらず血糖値が低く保たれているのは、インスリン感受性が高い、インスリン拮抗ホルモンが低下している等が考えられる。何故硫黄食の方が血糖値が低くなるのか、その生体メカニズムは今後検討していく必要がある。

少子高齢化社会が急速に進み、QOLと医療費削減の面から「抗加齢」を基本とした「健康寿命の延長」が重要になってきている。肥満を基盤として発症する生活習慣病は、医療費の3割、死亡原因の6割を占め、国民の健康の脅威にさえなっている。厚生労働省は、「不適切な食生活、運動不足、ストレス過剰といった不健康な生活習慣により(1段階)、糖尿病、高血圧症、脂質異常症といった内臓脂肪症候群としての生活習慣病にかかる(2段階)。その後、心筋梗塞や脳卒中に重症化し(3段階)、最後は生活機能の低下、要介護状態となる(4段階)。こうした進行を抑えるためには、境界領域期での生活習慣の改善にしっかり取り組むことが重要である。」とし、生活習慣の改善指導は医療に定着しつつある。また認知症に関して、DHAやエピガロカテキンガレート(クルクミンやカテキンの主成分)がアミロイド班を減少させこと<sup>16) 17)</sup>やポリフェノールがアミロイドの凝集を阻止することなど<sup>18)</sup>、食物成分の有効性が既に報告されている。また疫学調査からも食事による脳機能のアンチエイジング効果がいくつか報告されている<sup>19) 20)</sup>。今回報告した「硫黄噴気で蒸した食」は、血糖値を低く保つだけでなく、血管を拡張し脳のアンチエイジング機能を有していると我々は考えている。今後加齢モデル動物や疾患モデル動物を用いて詳細な検討を行い、科学的根拠を有するアンチエイジング食として確立させていきたい。

## 参考文献

- (1) 笹原武志、井上松久  
新規殺菌セラミックによる *Legionella pneumophila* 殺菌効果に及ぼす温泉水泉質の影響  
感染症誌 79 p157-160 (2005)
- (2) 中嶋加代子、岸本律子  
玄米炊飯における「地獄蒸し釜」の利用  
別府大学短期大学部紀要, 31p133~p139・(2012)
- (3) 厚生労働省 2012発表: [http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail\\_recog.html](http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_recog.html)
- (4) Takahiko Shimizu and Takuji Shirasawa.  
Cognitive Impairment and Supplement Food Factors.  
Anti-Aging Medicine Vol. 8p52-58 (2011)
- (5) Sarnyai Z, Sibille EL, Pavlides C, Fenster RJ, McEwen BS, Toth M  
Impaired hippocampal-dependent learning and functional abnormalities in the hippocampus in mice lacking serotonin (1A) receptors.  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97, 2000, 14731-14736
- (6) Abe K, Kimura H.  
The possible role of hydrogen sulfides as an endogenous neuromodulator.  
J Neurosci 16, 1996, 1066-1071
- (7) Hosoki R, Matsuki N, Mimura H.  
The possible role of hydrogen sulfides as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide.

- Biochem Biophys Res Commun 237, 527 – 531
- (8) 市育代 「バイオフィクターとしての硫化水素」 ビタミン83 10月 581 – 585
- (9) Hideo Kimura  
Hydrogen sulfide: its production, release and functions.  
Amino Acids 41 : 113 – 121 (2011)
- (10) 仁木一郎 「臍B細胞における硫化水素酸性と細胞保護作用」  
Folia Pharmacol Jpn 139, 13 – 16 (2012)
- (11) 林秀行 「血管拡張因子 H<sub>2</sub>S 産生をつかさどるシスタチオンin  $\gamma$ リアーゼ」  
ビタミン83 6月 297 – 299
- (12) Yusuf M, et al.  
Streptozotocin- induced diabetes in the rat is associated with enhanced tissue hydrogen sulfide biosynthesis  
Biochem Biophys Res Commun. 2005 ; 333 : 1146 – 1152
- (13) Kaneko Y, et al.  
L-Cysteine Inhibits Insulin Release From the Pancreatic  $\beta$ -Cell  
Possible Involvement of Metabolic Production of Hydrogen Sulfide, a Novel Gasotransmitter  
Diabetes. 2006 ; 55 : 1391 – 97
- (14) Yang W, Yang G, Jia X, Wu L, Wang R.  
Activation of KATP channels by H<sub>2</sub>S in rat insulin-secreting cells and the underlying mechanisms.  
J Physiol. 2005 Dec 1 ; 569 (Pt 2) : 519 – 31. Epub 2005 Sep 22.
- (15) Ali MY, Whiteman M, Low CM, Moore PK.  
Hydrogen sulphide reduces insulin secretion from HIT-T15 cells by a KATP channel-dependent pathway.  
J Endocrinol. 2007 ; 195 : 105 – 112
- (16) Lim GP, Calon F, Morihara T, et al  
A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model.  
J Neurosci 25 : 3032 – 40 (2005)
- (17) Yang F, Lim GP, Begum AN, et al  
Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo.  
J Biol Chem 280 : 5892 – 5901 (2005)
- (18) Toda T, Sunagawa T, Kanda T, et al  
Apple Procyanidins Suppress Amyloid beta-Protein Aggregation.  
Biochem Res Int 784698 (2011)
- (19) Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, et al.  
Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation.  
Arch Neurol 63 : 1709 – 1717 (2006)
- (20) Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, et al.  
Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease : the Kame Project  
Am J Med 119 : 751 – 759 (2006)