

『バナジウムの奇蹟』の骨子

1. 多様な生理活性

バナジウム五価イオン水 (V^{5+} 水) には下記のような多様な生理が確認されている。

A. 即効性的生理活性

- (1) 利尿 → 浮腫の改善
- (2) 発汗、産熱促進 → 冷え性改善、新陳代謝促進、エネルギー消費促進

B. 早期に発現する生理活性

- (3) 弛緩性便秘 (全体の約 60%を占める) の改善
- (4) 尿酸値降下 → 痛風改善、発症抑制

C. 1 か月前後から次第に現れる生理活性

- (5) 中性脂肪降下 (HDL 上昇) → 高中性脂肪、血圧改善、高中性脂肪起因のインスリン抵抗性改善、循環器疾患予防
- (6) 血糖値降下 → 高中性脂肪起因の糖尿病 (全治の 50 - 60%) 改善
- (7) 血圧降下 → 殆どの治験者で 15%程度の降下が認められた。
- (8) アルツハイマー型認知症の症状改善と進行抑制 → 症状改善はは顕著であるが三例と事例は少ない。

2. 原理 (作用機序)

これらの生理活性は、 V^{5+} による、 Na^+ 、 K^+ -ATPase の活性阻害に起源を持ち、一連の作用機序を経て起こる細胞内器官であるミトコンドリア、小胞体、核の Ca^{2+} 濃度上昇によって以下のように全て矛盾無く説明できる。

- (1) 「 V^{5+} 水」を摂取すると、含まれている V^{5+} の 35%が遊離基として存在する。そしてその遊離の V^{5+} はエネルギー物質である ATP (アデノシン 5'-三リン酸)の反応基である P^{5+} に競合阻害することによって ATP の自由エネルギー産生を阻害するので、「 V^{5+} 水」をあるレベル以上摂取すると V^{5+} 量に応じて、細胞膜にある Na^+ 、 K^+ -ATPase が阻害される (Mg^{2+} のあるレベルの存在を条件に)。(8)。
- (2) Na^+ 、 K^+ -ATPase が活性阻害されると、細胞膜の内外の濃度差(約 35 倍)から Na^+ が細胞内へ流入し細胞膜電位を静止状態 ($-100mV \sim -70mV$) から徐々に押し上げ脱分極する。それにより電位依存性 Ca^{2+} チャネルのゲートが開き、約

1万倍の濃度差のある Ca^{2+} が細胞内に流入する。高濃度 Ca^{2+} ($10^{-4} \sim 10^{-3}\text{M}$)は細胞毒であるので速やかにミトコンドリアと小胞体及び核に吸収される。また同時に増加した Ca^{2+} はチャネルを不活性化するのでゲートは閉じてしまう。

(3) そして増加した Na^{+} は、 Ca^{2+} の流入によって発動される Na^{+} ポンプによって汲みだされる。さらに細胞膜にはATPのエネルギーを利用して、 Ca^{2+} を内から外へ能動輸送する Ca^{2+} ポンプ ($\text{Ca}^{2+}-\text{nH}^{+}\text{ATPase}$)があるが、当然 V^{5+} によって Na^{+} 、 $\text{K}^{+}-\text{ATPase}$ と同様活性阻害を受けているので Ca^{2+} 汲みだし量は減少している。これらの反応は遊離基の V^{5+} が存在する限り、ごく短い時間で間欠的に継続する。

(4) このような作用を経てミトコンドリア、小胞体及び小胞体につながっている核の Ca^{2+} 濃度が上昇する。そしてこの細胞内小器官の Ca^{2+} 濃度上昇によって、我々が確認した「 V^{5+} 水」の生理活性の全てが矛盾なく説明できる。(1)、(10)～、(22)

3. 生理活性の具体的作用機序

(1) 利尿促進

$\text{Na}^{+}-\text{K}^{+}\text{ATPase}$ の活性阻害によって、腎ネフロン遠位尿細管及びヘレンループ上行脚での再 Na^{+} 吸収が抑制されていることから、血圧降下剤のチアジド系利尿薬及び、ループ系利尿薬と同様に利尿効果と同時に血圧降下をもたらすものと考えられる。

(23)、(24)、

(2) 発汗、産熱促進及び冷え性改善

細胞内小器官であるミトコンドリアの Ca^{2+} 濃度が上昇すると、クエン酸回路の諸酵素が活性化されエネルギー産生が促進される。この場合、産熱組織である褐色脂肪組織(BAT)では、ATP脱共役細胞(UCP1)があるため、エネルギーは殆どATPではなく熱として産生される。またその他に熱産生量は小さいが脂肪組織のミトコンドリア内膜に存在する熱産生のための脱共役タンパク質には、UCP2(白色脂肪組織、骨格筋、脾臓、小腸他全般に幅広く)、UCP3(主に骨格筋)、UCP4・5(脳)というUCPファミリーがある。これらのUCPファミリーの働きにより、生体は外気温の変化の中で体温を非常に狭い一定範囲に保つことができる。(25)、

(3) 弛緩性便秘症の改善

高齢者の過半を占める弛緩性便秘の基本的原因は、腸管の蠕動運動の低下によるもの

である。腸管の蠕動運動では縦走筋と輪状筋とが収縮を繰り返すことで食物が移送され、最終的に便が排泄される。1995年の米国バージニア大学の K u e m m e l e らの研究によれば、縦走筋はADPリボースの作用による小胞体からの Ca^{2+} 放出で収縮し、輪状筋は IP_3 （イノシトール三リン酸）による小胞体からの Ca^{2+} 放出で収縮することが報告されている。「 V^{5+} 水」は小胞体の Ca^{2+} 濃度上昇と Ca^{2+} 放出の増強を引き起こすことからこの弛緩性便秘の改善が説明できる。(27)、(28)、(29)、

(4) アルツハイマー型認知症 (AD) の症状改善と進行抑制

2009年7月発行の Nature に Harvard Medical School の神経疾患研究グループによるアルツハイマー病の痴呆と神経劣化の根源的原因に関する論文が発表された。それによると結論的には、電位依存性カルシウム⁺チャネルからの Ca^{2+} 細胞内流入阻害と小胞体の Ca^{2+} の涸渇がシナプス前終末のプレセリニンの不活性に大きく係わっており、これがアルツハイマー病における痴呆や神経劣化に導く早期の根源的事象であることを示唆しているとしている。

(5) 尿酸値の低下による痛風の改善と抑制

腎臓には、尿酸の排泄と吸収の相反する尿酸トランスポーターがあり、ヒトでは尿酸排泄率は10%程度である。このバランスが崩れると、高尿酸血症か低尿酸血症を発病する。「 V^{5+} 水」による利尿促進(1)により尿酸の排泄が進み尿酸値を低下させ痛風を改善し、発症を抑制する。(29)

(6) 中性脂肪の降下

「 V^{5+} 水」による中性脂肪の降下を引き起こす作用機序は、「 V^{5+} 水」が代謝全般を大きく改善する中核的な作用である。

先ずミトコンドリアにおける Ca^{2+} 濃度の上昇は、ミトコンドリア内の諸酵素の生理活性を著しく上昇させ、脂肪酸の β 酸化など脂肪酸異化を促進させる。そしてある種の脂肪酸、脂肪酸誘導体、及び合成化合物がリガンドとして働き、核内受容体である PPARs (Peroxisome Proliferator Activated Receptors ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体) を活性化する。PPARs はDNA結合領域とリガンド結合領域を有する転写因子であり、ヒトに於いては48種類が確認されている。その中で PPAR δ は脂質代謝において極めて重要な働きを持っていることが近年明らかにされてきた。PPAR α は肝臓に、PPAR γ は脂肪組織に、PPAR δ 骨格筋を含めユビキタスに主に発現している。これらの転写因子の活性化はいずれも受精、排卵の仕組みから明らかなように Ca^{2+} 濃度依存性であり、核膜内腔は小胞体内腔と直接つながっており、小胞体の Ca^{2+} 濃度に影響される。そして核膜内腔の Ca^{2+} は様々なシグナルによって Ca^{2+} -ATPase を介した経路か、 IP_3 を介した経路によって核質に流入し転写を抑制する。

PPAR α の活性化は、肝臓での脂肪酸の β 酸化を促進し、中性脂肪の合成を低下させ、肝臓からのVLDLの分泌を低下させることで、血中の中性脂肪の降下作用を起こす。なおPPAR γ のアゴニストであるフィブラートは中性脂肪降下薬として20年来広く一般に使われている。

PPAR γ は脂肪細胞分化のマスターレギュレーターであり、分化の過程で鍵となる遺伝子を発現させることによって成熟した脂肪細胞での脂肪の貯蔵を亢進している。そしてPPAR γ のアゴニストであるチアゾリジン誘導体(TZD)は、インスリン抵抗性改善薬として世界中で広く使われている。

PPAR δ はその活性により脂肪酸のトランスファー、脂肪酸活性化、脂肪酸の β 酸化及び脂肪酸脱共役タンパク質といった脂肪酸異化に関する全プログラムの転写遺伝子を骨格筋において活性化し、脂質代謝全般を亢進させ、インスリン抵抗性及び、耐糖能異常なども顕著に改善することが明らかにされている。そして有酸素運動を継続することで、PPAR δ の発現が増加することが分かっている。

「V⁵⁺水」の摂取で、目視によるが虚弱な体質より筋肉が比較的多い体質の者のほうが生理活性の発現が大きいことを臨床的に把握している。「V⁵⁺水」が特に脂質代謝を促進する直接の作用機序はこのPPAR δ の活性化が大きく寄与していると考えられる。(30)、~、(7)、

(7) 高中性脂肪血症による糖尿病の改善

糖尿病は遺伝子の多形と生活習慣による様々な要因によって発症するので、短絡的に容易にインスリンに結びつけた治療をすることは、結果として改善よりも悪化をもたらす事例が多い。

高中性脂肪血症によるインスリン抵抗性(脂肪細胞のこれ以上糖から脂肪合成を抑制する自己防衛的な作用)の発現による高血糖は上記(6)の作用機序による中性脂肪降下によって劇的に改善する。

また長期に亘る糖尿病を罹患しSU剤等の投与によってインスリン分泌のストレスがかかりすぎて膵 β 細胞が疲弊し、インスリン抵抗性の発症とともに、インスリン分泌力も劣化した重度患者も「V⁵⁺水」の長期飲用によって中性脂肪の降下と β 細胞の小胞体のCa²⁺濃度上昇によるNAD(ニコチンサングレオチド)の活性促進により β 細胞が再生し正常なインスリン分泌力を回復した例が多々ある。(16)、(38)~、(43)

(8) 血圧降下

一義的には、「V⁵⁺水」の利尿促進によるNa⁺排出によって説明されるが、更に中性脂肪降下とHLD上昇によって明らかなように血管内の脂質が減少していることと、小胞体のCa²⁺濃度が上昇することにより、弛緩性便秘症(2)のところで見られたように種々の筋肉運動が促進され全体の血管をより柔軟にすること(運動効果と同じ)も大きく影響していると考えられる。(44)、(45)

参考文献：

- (1) National, Research Council, Division of Chemistry and Chemical
Chemical Technology-Environmental Studies Board.
- (2) 落合栄一郎 「生命と金属」 共立出版 (1991)
- (3) 桜井 弘「元素 1 1 1 の新知識」 講談社 (1997)
- (4) 岩井邦久他「バナジウム化合物の生体内動態」 微量栄養研究第 5 集 (1988)
- (5) 桜井 弘他「バナジウムの生体内分布と酸化状態」 微量栄養研究第 7 集 (1988)
- (6) 井戸達雄「バナジウム化合物の生体内運動と脳神経への影響」 微量栄養研究第 6 集 (1989)
- (7) 桜井 弘他「バナジウムの生体内分泌と酸化状態」 微量栄養研究第 6 集 (1989)
- (8) L. C. Cantley, Jr. L. Josephson, R. Warner. M. Yanagisawa,
C. Lechence, G. Guidotti, J. Biol. 7421-7423, (1977)
- (9) 小島 至「カルシウムのシグナル伝達機構」 中外医学 (1993)
- (10) 遠藤 寛「 Ca^{2+} と細胞機能」『カルシウムイオンとシグナル伝達』 御子柴克彦他
(2000)
- (11) 飯野正光「概説細胞内 Ca^{2+} の動的コントロール」『カルシウムイオンとシグナル伝
達』 御子柴克彦他編 (2000)
- (12) 能見光雄、久場健司「 Ca^{2+} オシレーション」『カルシウムイオンとシグナル伝達』
御子柴克彦他編 (2000)
- (13) 古家喜四夫「細胞間情報伝達を担う Ca^{2+} 波」『カルシウムイオンとシグナル伝達』
御子柴克彦他編 (2000)
- (14) 松岡達・野間昭典「 $Na^+ - K^+$ 交換機」『カルシウムイオンとシグナル伝達』 御
子柴克彦他編 (2000)
- (15) 御子柴克彦「 Ca^{2+} 動員・排出機構」『カルシウムイオンとシグナル伝達』 御子柴克
彦他編 (2000)
- (16) 栗原崇・田辺勉「電位依存型 Ca^{2+} チャネル」『カルシウムイオンとシグナル伝達』
御子柴克彦他編 (2000)
- (17) 宮崎俊一「受精」『カルシウムイオンとシグナル伝達』 御子柴克彦他編 (2000)
- (18) 飯田秀利「 Ca^{2+} による遺伝子発現と細胞分裂の制御」『カルシウムイオンとシグナ
ル伝達』 御子柴克彦他編 (2000)
- (19) 武藤彩・御子柴克彦「細胞分裂に伴う Ca^{2+} 動態」『カルシウムイオンとシグナル伝
達』 御子柴克彦他編 (2000)
- (20) L. Dux., A. Martonosi (J. Biol. Chem. 258 2599~2603(1983))
- (21) 杉田有治「カルシウムポンプの機能制御機構」 生化学 10/2008
- (22) 清中茂樹「神経伝達物質放出における Ca^{2+} チャネル複合体系性の生理的意義」
生化学 7/2008
- (23) 今井圓裕 折田義正「利尿薬」 日本臨牀 1/2005

- (24) 木村玄次郎「浮腫の成因論と分類」日本臨牀 1/2005
- (25) Harper's illustrated Biochemistry 27th ed
- (26) 岡本宏 生化学 75 1303-1311 (2003)
- (27) J.F. Kuemmerle, G.M. Makhlouf J. Biol. chem., 270 25488-25494(1995)
- (28) 飯野正光「IP₃受容体とCa²⁺シグナル」蛋白質核酸酵素 5/2005
- (29) 宮崎博英「尿酸トランスポーターの分子生物学」生化学 2/2007
- (30) 酒井寿郎 「“脂肪燃焼センサー” PPAR δ 活性化によるメタボリックシンドローム改善機構」 生化学 76 517-524 (2004)
- (31) 佐藤隆一郎・酒井寿郎 「コレストロールホメオスタシスを担う転写因子SREBT」 生化学 76 503-508 (2004)
- (32) 波多江利久・田辺忠 「PPARを介する Prostaglandin のシグナル伝達」 生化学 74 551-554 (2004)
- (33) 植田和光・稲垣暢也・酒井寿郎「序”リポネットワーク“」 生化学 76 501-502 (2004)
- (34) 槇島誠「核内レセプターによるコレステロール恒常性の維持機構」生化学 6/2004
- (35) 白木琢磨「核内受容体 PPAR α の機能と内在性リガンドによる活性調節」 生化学 10/2007
- (36) 舟橋徹「アディポネクチンその発見から解析」日本臨牀 1/2005
- (37) 山口智広「脂肪滴での脂肪分解と蓄積と制御する PAT ファミリー」 生化学 2/2007
- (38) 戸辺一之、門脇孝「インスリン抵抗性改善薬」医薬ジャーナル7別巻/2000
- (39) 岸田堅 他「インスリン抵抗性症候群アディポサイトカイン」最新医学 8/2002
- (40) 小川渉 他「インスリン作用とその多様性」日本臨牀 1/2002
- (41) 小林正「2型糖尿病発症におけるインスリン抵抗性の役割」日本臨牀 7/2002
- (42) 板倉光男「糖脂質代謝およびインスリン抵抗性の転写調節」第116回日本医学会(2003)
- (43) 門脇 孝「インスリン感受性ホルモンとしてのアディポネクチンの病態生理学的意義」生化学 8/2001
- (44) 日本臨牀「高血圧」特集増刊号 2004
- (45) 山内敏正 門脇 孝「動脈硬化発症に関するアディポサイトカインの役割」日本臨牀 7/2007
- (46) Chen Zhang 他 Nature 30 JULY/2009
- (47) 『バナジウムの奇蹟』 青木尊臣 (2010)

平成 29 年 8 月 23 日

平成 31 年 1 月 28 日 一部追加修正

平成 31 年 2 月 25 日 一部追加修正

青木 尊臣 (独立研究者)