

Table 1 イチヨウ葉エキス投与前と単回投与後におけるトルブタミドおよびミダゾラムの薬物動態学的パラメータ

<i>Pharmacokinetic parameter</i>	GBE投与前	GBE投与後
<u>Tolbutamide</u>		
$t_{1/2}$ (hr)	7.91 ± 2.6	10.2 ± 2.5***
$AUC_{0-\infty}$ (hr·mg/ml)	182 ± 59	185 ± 41
CL/F (ml/hr/kg)	11.3 ± 2.7	10.7 ± 1.5
MRT (hr)	11.6 ± 4.3	15.0 ± 4.3***
Vd/F (ml/kg)	124 ± 35	156 ± 36**
$AUC_{tolb}/AUC_{4OHTolb}$	47.5 ± 15.1	90.6 ± 65.9*
<u>Midazolam</u>		
$t_{1/2}$ (hr)	2.85 ± 1.48	3.30 ± 1.25
$AUC_{0-\infty}$ (hr·μg/ml)	159 ± 102	159 ± 83
CL _f /F (ml/hr/kg)	0.948 ± 0.354	0.990 ± 0.519
MRT (hr)	5.09 ± 2.41	5.51 ± 1.63
Vd/F (ml/kg)	3.53 ± 1.60	4.68 ± 3.81
AUC_{Mid}/AUC_{1OHMid}	4.33 ± 3.25	2.39 ± 1.20

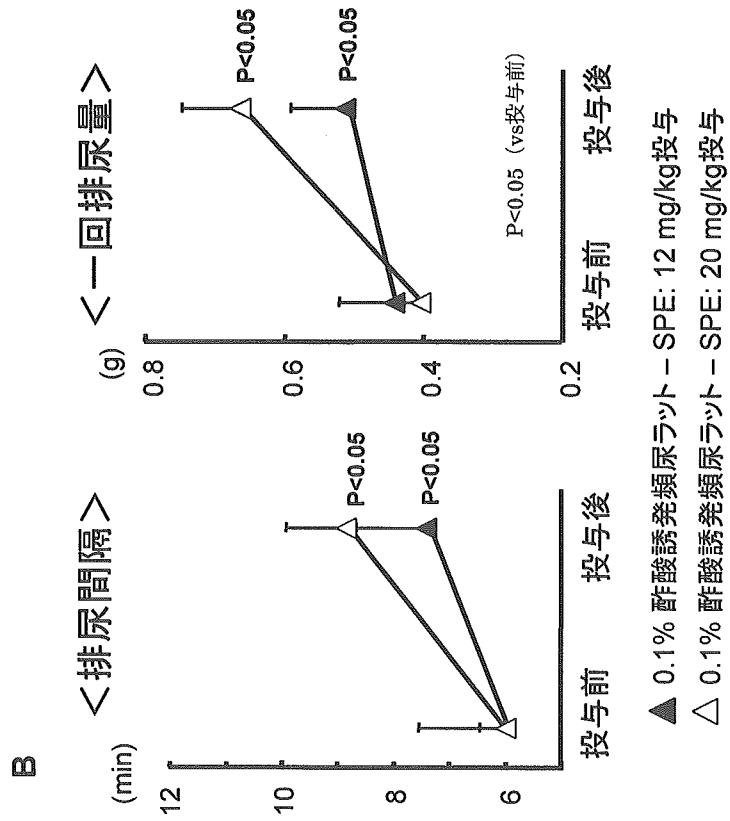
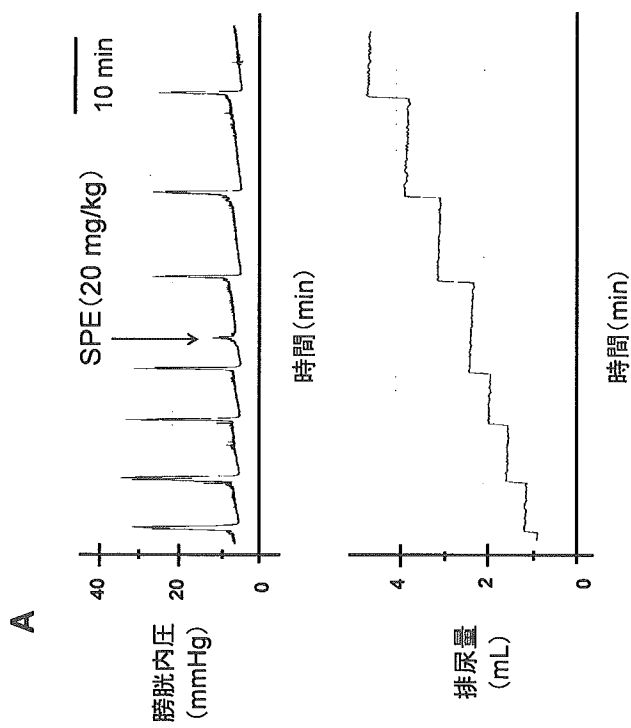


Fig. 2 酢酸誘発頻尿ラットにおけるSPE投与時の膀胱内圧と排尿量の変化 (A) およびSPE投与前後の排尿パラメータの変化 (B)

厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）
分担研究報告書

特定保健用食品の薬効に及ぼす影響の検討
緑茶とスルフォニルウレア剤の併用による安全性の検討

分担研究者 白井厚治 東邦大学医学部附属佐倉病院 内科
研究協力者 小出信澄、宮下 洋 同上

特定保健用食品ヘルシア緑茶は体脂肪が気になる人に薦められている。本品にはカフェインが含有され、カフェインには、血糖上昇作用がある。従って、長期にカフェイン含有物を飲用した時、中には血糖値が上昇する懸念が、特に糖尿病患者において考えられる。そこで、今回、2型糖尿病患者で経口血糖降下剤（スルフォニルウレア）を服用中の20例に特定保健用食品ヘルシア緑茶（350ml、カフェイン80mg含有）を一日1回、2ヶ月間飲用してもらい検討した。全体平均では、体重変動、BMI: Body Mass Indexに変動がなかった。HbA1cは、摂取前に比し1ヶ月目に上昇傾向を認めたが、2ヶ月目で若干低下傾向を示したが、有意ではなかった。グリコアルブミン値（GA）も全体では変動がなかった。総コレステロール値、中性脂肪値、HDL-コレステロールは摂取前後で有意な変動を認めなかった。肝機能検査では、全体で異常変動を認めず、腎機能も異常を示さなかった。他、明らかな副作用は認めなかった。次いで、詳細に個々のデータを見ると、体重減少群で、GA改善群は、5例。体重増加群でGA悪化例が6例見られた。しかし、体重減少・不変群ながらGA悪化群が6例見られ、体重コントロールがよくても糖コントロールの悪化した例が30%に見られた。これは通常では見られないことであり、おそらくヘルシア緑茶に含まれるカフェインによって血糖コントロールが悪化する例がありうることをうかがわせた。従って、茶といえども（今回ヘルシア緑茶）、糖尿病患者では濫飲は控える必要があると思われた。

A. 研究目的

近年、糖尿病、及びその予備群の増加は著しい。一方、特定保健用食品も多くの人に愛用されており、体脂肪を減らす作用があるとされる緑茶、ウーロン茶も多数の人々によって摂取されている。ヘルシア緑茶にはカテキンが含まれ、抗酸化作用があるなど好ましい効果が考えられているがカフェインも含まれる。このカフェインには若干の血糖上昇作用があり、摂取が多いと、血糖の上がりやすい糖尿病患者の中には、血糖コントロールが悪化する可能性が考えられる。

そこで、今回、糖尿病患者ですでに血糖

降下剤であるスルフォニルウレア剤を服用している患者に対してヘルシア緑茶（350ml、80mg カフェイン）を2ヶ月間、摂取してもらい糖・脂質代謝への影響を検証することにした。

B. 研究方法

対象者：対象は、東邦大学医学部附属佐倉病院に通院中の2型糖尿病患者20名（男性10名、女性10名）で、平均年齢59.45±13.4歳（36～79歳）。治療薬として、スルフォニルウレア剤を服用中の者とした。背景因子は、表1に示したごとくBMI=24.2±3.4kg/m²、平均HbA1c 7.3±0.95%（5.6～

9.6%)であった。

方法：緑茶（ヘルシア緑茶®：花王）を一本（350ml）、毎日、飲用してもらい、投与前、1ヶ月、2ヶ月目に採血、以下述べる計測を行った。特に、食習慣、運動習慣は従来と変えないように指示した。薬物も変更を行わなかった。

試験プロトコール；

ヘルシア緑茶一日 350ml 飲用。それぞれ、飲用開始前、4 週後、8 週後に採血、体重測定を行った。

本試験は東邦大学医学部佐倉病院の倫理委員会で承認を得た。同意は、文書を用いて説明をした後、意志を確認、文書にて承諾を確認した。

検査項目

身長、体重、

糖代謝：血糖 HbA1c グリコアルブミン

脂質関連：総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール

副作用検討項目：AST, ALT, γ -GTP, ChE, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, CPK

C. 研究結果と考察

一般状態

全体の平均は、体重、BMI: Body Mass Index は、図 1, 2 に示すごとく大きな変動はなかった。他にとくに副作用と考えられる症状発現は認めなかった。

血糖関連

平均血糖を表す HbA1c は、摂取前に比し 1ヶ月目に上昇傾向を認めたが、2ヶ月目で若干低下傾向を示したが、これらに有意差はなかった（図 3）。

グリコアルブミン値は摂取前、1ヶ月、2

ヶ月で有意な変化は認めなかった（図 4）。

血清脂質

総コレステロール値（図 5）、中性脂肪値（図 6）、HDL-コレステロール値（図 7）は摂取前後で有意な変動を認めなかった。LDL-コレステロールは 1ヶ月目で有意に低下したが、2ヶ月目では有意差を認めなかった（図 8）。

副作用関連、その他検査

ALT（図 9）、AST（図 10）、 γ -GTP（図 11）、ChE（図 12）などの肝機能検査では、全体で異常変動を認めず、個々の例でも異常値を示した例は、一例も認められなかった。CPK も異常を認めなかった（図 13）。

腎機能検査では、BUN（図 14）、クレアチニン（図 15）、尿酸（図 16）も異常を示さなかった。

体重と血糖変動の関係の分析

通常は、体重の減少と共に、糖尿病は血糖コントロール良転、増加で悪化する。この症例で、体重変動と HbA1c よりも短期の血糖変動の指標となるグリコアルブミン値（GA）の変動の関係を検討した（表 2）。先ず、体重減少 9 例、不変 3 例、増加 8 例であった。また、GA 改善群が 7 例、悪化群が 12 例、不変群は 1 例であった。体重変動との関係を検討すると、体重減少例で GA 改善群は 5 例、体重増加例で GA 悪化群は 6 例認められた。一方、体重増加で GA 改善例は、1 例のみであったのに対して、体重が減少、あるいは不変ながら、GA 悪化した例は 6 例認められた。これらのことは、体重コントロールがよかったにも関わらず血糖悪化例が全体の 30%見られたことを意味し、注目に値すると考えられた。

D. 考察

今回、糖尿病患者で糖尿病治療薬であるスルフォニルウレア剤を内服している患者に、特定保健用食品であるヘルシア緑茶を摂取してもらい、糖・脂質代謝への影響と、安全性として肝、腎機能等に及ぼす影響を検討した。

緑茶の摂取は、全体の平均でみると、体重、血糖関連項目、脂質、副作用項目において摂取前後で有意差をほとんど認めなかった。

体重変動を個々に見ると、体重が増加した群と減少した群がほぼ同数存在した。この結果は、本飲料には、体重減少効果を多く望めないと思われた。

一方、一般に体重が減少すれば血糖コントロールは改善すると期待される。本検討において、体重減少が見られながらGA悪化群が全体の約30%存在した。これは、ヘルシア緑茶が血糖コントロールを悪化させる要素を持っていることをうかがわせる成績である。

血糖が上昇した機序に関しては、緑茶中に含まれているカフェインの作用が考えられる。一般にカフェインは脂肪動員作用を有し、肥満、糖尿病に有用であるとされている一方、カフェインのホスホジエステラーゼ活性阻害作用によりyclic-AMP (cAMP) の分解が阻害され、cAMPの糖分解作用

(glycogenolysis) から糖新生が亢進することにより血糖値を上昇させるとされる。

E. 結論

今回の検討では、ヘルシア緑茶は特定保健食品として、明らかな副作用は認めなかった。しかし、糖尿病患者の中には、体重

減少にも関わらず、血糖値が上昇した例が存在し、注意を要すと考えられた。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願、登録状況

なし

表1 患者背景

対象	20名(男性10名、女性10名)
年齢	59.45±13.4歳
体重	62.6±12.6kg
BMI	24.2±3.4 kg/cm ²
HbA1c	7.3±0.95%
GA	20.27±2.7
総コレステロール	207.7±43.3mg/dl
中性脂肪	139.3±77.1mg/dl
HDLコレステロール	56.1±12.5mg/dl
LDLコレステロール	137.4±34.4mg/dl

図1. 体重の変動

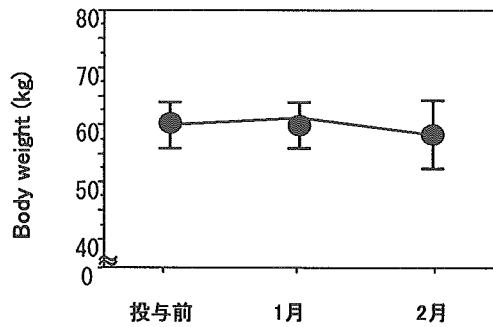


図2. BMI値の変動

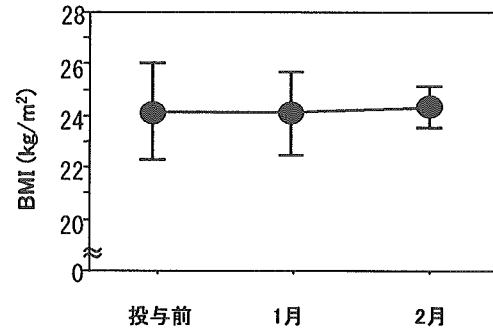


図3. HbA1c値の変動

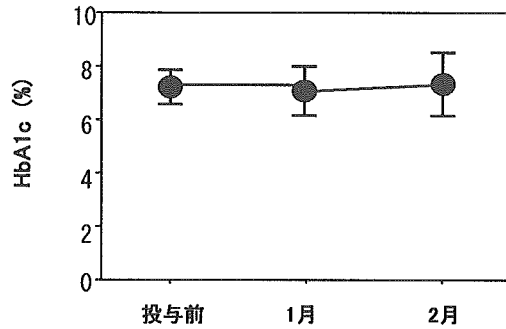


図4. グリコアルブミン値の変動

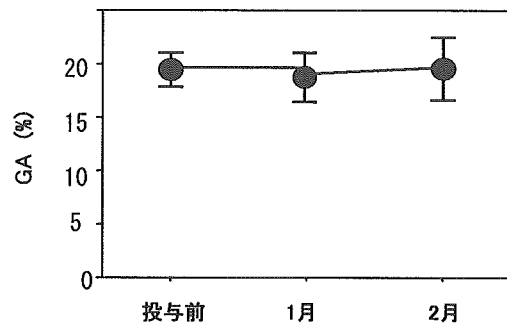


図5. 総コレステロールの変動

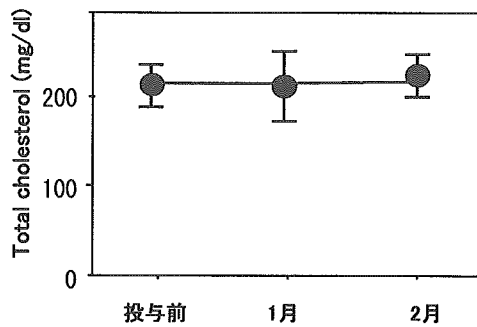


図6. 中性脂肪値の変動

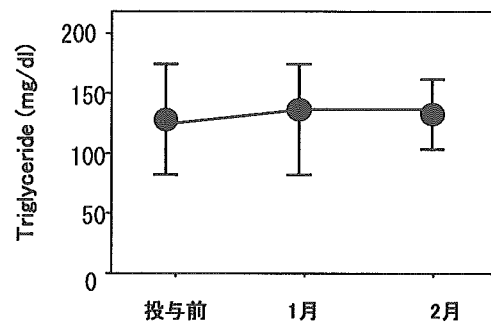


図7. HDL-コレステロール値の変動

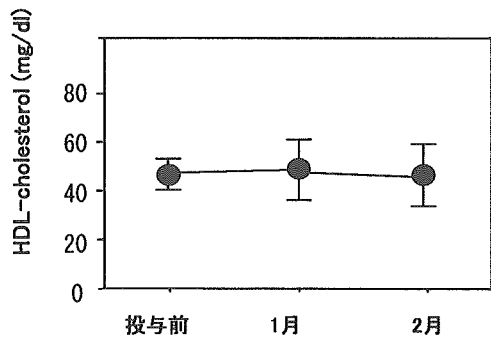


図8. LDLコレステロール値の変動

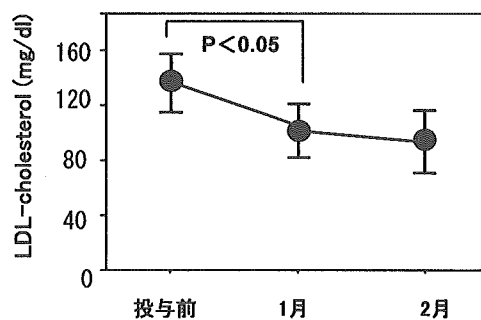


図9. ALT値の変動

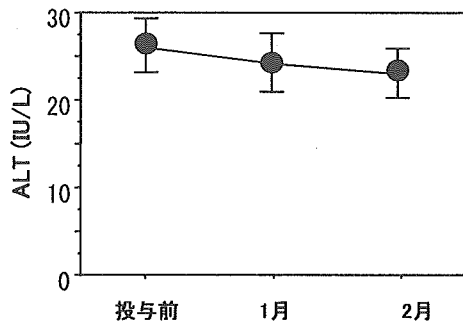


図10. AST値の変動

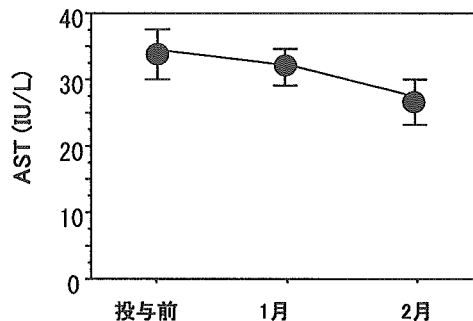


図11. γ-GTP値の変動

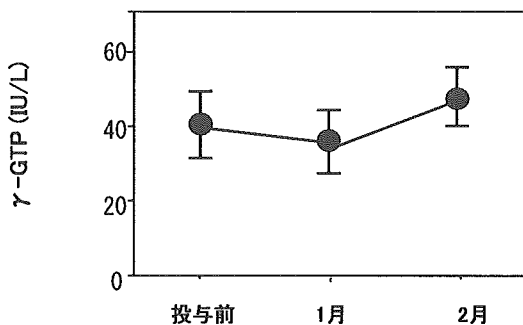


図12. コリンエステラーゼ値の変動

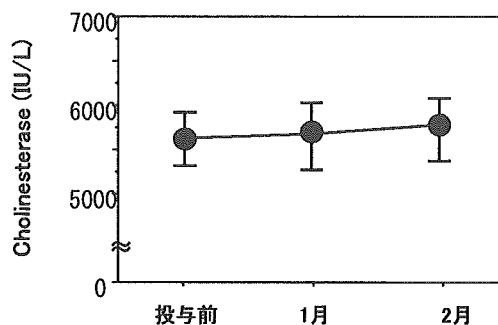


図13. CPK値の変動

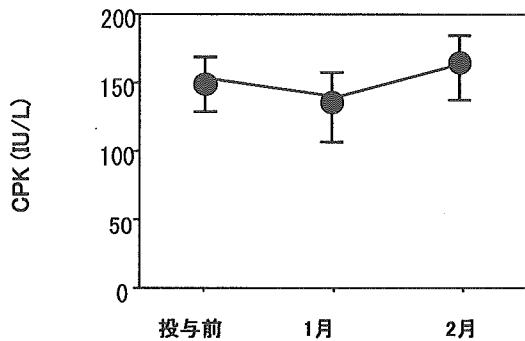


図14. 尿素窒素値の変動

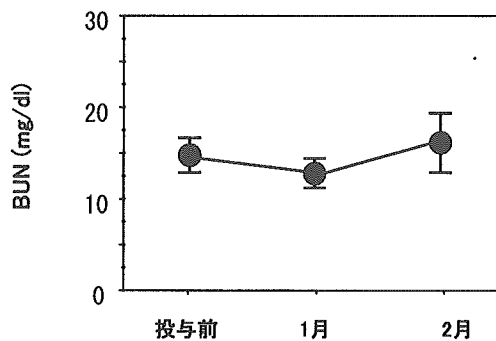


図15. クレアチニン値の変動

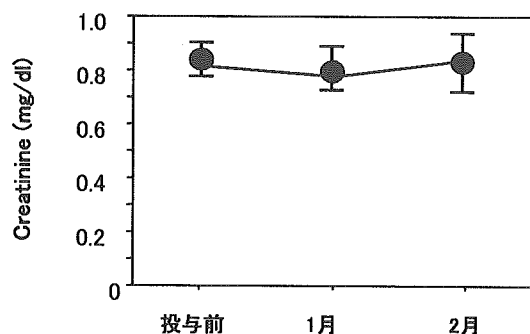


図16. 尿酸値の変動

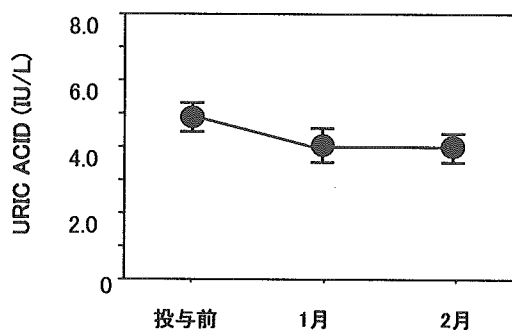


表2 GAと体重変動の関係

	GA悪化群 n=12	GA不変群 n=1	GA改善群 n=7
体重減少群 n=9	症例番号 Δ B.W., Δ GA 2: -0.5, +0.3 4: -1.2, +1.4 8: -1.13, +2.7 10: -0.3, +0.3 6例		症例番号 Δ B.W., Δ GA 3: -1.8, -0.4 7: -1.3, -0.7 11: -0.45, -1.9 12: -0.6, -2.5 16: -1.2, -2.8 5例
体重不変群 n=3	1: 0, +1.3 18: 0, +0.3 2例		13: 0, -3.7 2例
体重増加群 n=8	5: +1.2, +1.3 6: +0.5, +1.5 14: +0.8, +0.4 15: +0.6, +2.1 19: +0.9, +0.3 20: +0.3, +1.5 6例	症例番号 Δ B.W., Δ GA 9: +0.55, 0	17: +0.2, -0.9 1例

B.W.: 体重、GA: グリコアルブミン

厚生労働科学研究補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）
分担研究報告書

特定保健用食品の組み合わせ摂取による安全性、有効性の検討
—ジアシルグリセロール+植物ステロール添加油（エコナ油）と
食物繊維（コレスケア）の併用—

分担研究者 中村治雄 三越厚生事業団常務理事

軽度高コレステロール血症 19 例、平均年齢 60 才に同意を得ると共にジアシルグリセロール+植物ステロール添加油（エコナ油）1 日 10 g を 3 ヶ月摂取、2 ヶ月目より 1 ヶ月低分子化アルギン酸ナトリウム（コレスケア）1 日 4 g を併用摂取した。1 ヶ月毎に空腹時採血を行い血清脂質、MDA-LDL、アディポネクチン、肝、腎機能、末梢血液を測定した。エコナ油摂取により総コレステロール、LDL-コレステロールの軽度の減少、コレスケア併用にて低下は維持され、アディポネクチンの有意の上昇を認めた。MDA-LDL、hs CRP は変化せず、安全性に問題はみられなかった。両特保食品の併用は、動脈硬化に阻的に働くものと思われ、有用性は高いと思われる。

A. 研究目的

特定保健用食品（以下特保食品）として数多くが登場し、それぞれ有用性が確認されている。しかし、特保食品の利用者は、単独にて摂る場合も多いが、時として複数組み合わせる場合もある。

特保食品の有用性は、それぞれ開発時に確認されているが、複数摂取する場合の有用性と安全性については十分な検証がなされておらず、かかる意味から、我々は主として血清脂質に関与する食品を選び、アンケートの結果より多い組み合わせを選定し、組み合わせ摂取の有用性と安全性を検討してきた。そこで、ジアシルグリセロールと大豆蛋白の併用、ジアシルグリセロールとカテキン緑茶の併用、大豆蛋白とカテキン緑茶の併用などについて、その安全性、有効性を臨床例を用いて検討し報告してきた。(1-3)

今回、さらにジアシルグリセロール+植物ステロール添加油に低分子化アルギン酸ナト

リウム（食物繊維）を併用し、その有用性について検討した。

B. 研究方法

対象は三越厚生事業団診療所に高血圧、あるいは高脂血症にて通院中の平均年齢 60.3 ± 11.4 才の男性 4 名、女性 15 名計 19 名である。一部はカルシウム拮抗薬、あるいはプラバスタチンにてコントロールされているが、血清コレステロール値はなお軽度に高値を維持し安定している症例である。いずれにせよ総コレステロール値が 220mg/dL 以上で、当施設における倫理委員会にて了承されたプロトコルにつき、本試験の内容を説明し、理解されると共に、参加の同意を文書にて提出している。

5%植物ステロール添加のジアシルグリセロール（以下エコナ油、花王（株））1 日 10g（小袋包装）を 3 ヶ月間摂取し、2 ヶ月目に低分子化アルギン酸ナトリウム（以下コレス

ケア、大正製薬（株）1缶（4g含有）を1ヶ月間併用し、その後1ヶ月エコナ油10g/日を摂取した。その際、確実に摂り得るように、小袋に正確に分包したものである。

エコナ油開始時、コレスケア併用時、エコナ油単独摂取に戻った時点、及びその1ヶ月摂取が終了した時に、必ず自覚症状を問い合わせると共に、体重、BMI、体脂肪（%）、血圧、脈拍を測定した。

その際、空腹時採血を行い、総コレステロール、トリグリセライド（TG）、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール（換算による）を測定した。さらに血糖（Glu）、アディポネクチン（Adip）、マロンジアルデハイドLDL（MDA-LDL）、hs CRPも測定した。

また、安全性の指標として肝機能をAST（GOT）、ALT（GPT）、LDHにおいて測定し、腎機能をクレアチニン（Cr）、尿酸（UA）として測定し、筋肉障害についてCPK、及び全般的指標として末梢血液（白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板数（PLT））を測定した。

C. 研究結果

1) 有効性について

表1に期間中の体重、体脂肪（%）、BMIの他、血圧、脈拍についての経過を示してある。体重には殆ど変化を認めず、体脂肪率、BMIにも期間中の変動は認められていない。この状況は、血液中の脂質など代謝産物を検討するには好条件であるといえよう。また、収縮期、拡張期血圧、脈拍にも変化は認められていない。

表2に、血中脂質、その他代謝物の変動を示してある。総コレステロール、LDL-コレステロールはエコナ油摂取時に有意に減少を示

している。コレスケア併用時では前値に比し総コレステロール、LDL-コレステロールのさらなる低下は認められていない。個々の症例をみると、6例は明らかな減少傾向はみられており、症例により異なるものと思われる。しかしトリグリセライドに対しては、エコナ油にコレスケア併用時が最も低い。しかもHDL-コレステロールはエコナ油とコレスケア併用で高くなり、その後のエコナ油単独摂取時に最も高値となっている。同様の傾向はアディポネクチン（Adip）値においても認められ、エコナ油とコレスケアの併用で高くなり、最終的なエコナ油単独でも高値を保っている。

血糖（Glu）、MDA-LDLには有意な変動は認められていない。hs CRPは1ヶ月後から低下の傾向があり、その状態が維持されている。

2) 安全性について

表3に肝機能、腎機能、末梢血液所見についてまとめている。

GOT、GPT、LDHは、全期間を通じて全く変動は認められていない。CPKについても同様に殆ど変動は認められていない。

Crは次第に減少しており、特にエコナ油とコレスケア併用時に最も低い値を示しており、尿酸（UA）についてもほぼ同様の結果である。

末梢血液所見については、白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットも特に臨床的に問題となる変化は認められていない。また、MCV、MCH、MCHCなども臨床的に問題となる変動はみられていない。また血小板数（PLT）については、試験期間中、次第に増加する傾向がみられているが臨床的には問題

とならない。

D. 考察

19 例の軽度、中等度の高コレステロール血症例に試験開始後 1 ヶ月間 5%植物ステロール添加エコナ油を摂取し、総コレステロールで 5%、LDL-コレステロールで 8%の有意の減少を認めている。これにコレスケアを併用した際に、総コレステロール、LDL-コレステロールは、更に有意に減少を認めることはないが、トリグリセライドが 16%の減少を認めている。その際、HDL-コレステロールは 5%の増加をみると共に、アディポネクチンは 11%の上昇を認めている。すなわち併用による動脈硬化のリスクの減少は明らかである(4)。炎症マーカーである hs CRP も軽度ながら 13%の減少をみており、臨床的に長期にわたる観察を行う価値のあるものと考えられる。

アディポネクチン濃度は測定し得た 16 例中 11 例に併用により上昇を認めている。アディポネクチンの低値が心疾患イベントのリスクとなることが確認されており(5)、この状態を改善し得る可能性のあることは注目しなければならない。

しかも、LDL-コレステロールの僅かの減少と、HDL-コレステロールの上昇、hs CRP の軽度の低下を伴っていることからエコナ油とコレスケアの組み合わせ摂取の新しい有効性は評価されなければならない。

安全性についても Cr、尿酸の低下を有意に認めており(6)、そのメカニズムは現段階では不明であるが、興味ある所見である。他の安全性の評価項目には、特に異常はみられないことも含めて、エコナ油とコレスケアの併用の有用性は高いものと考えられる。

E. 結論

軽度、中等度の高コレステロール血症 19 例に植物ステロール添加ジアシルグリセロール 1 日 10g 連日摂取を続けながら、1 ヶ月後食物繊維として低分子化アルギン酸ナトリウム 4g を併用することにより、総コレステロール、LDL-コレステロールの軽度の低下、トリグリセライドの減少傾向を認め、HDL-コレステロールの軽度の上昇を認めた。

さらに、アディポネクチンの有意の上昇と、炎症マーカーである hs CRP の軽度の減少を認めた。

肝機能、腎機能、末梢血液など安全性の評価には異常は認められず、むしろクレアチニン、尿酸の低下を認めている。

以上のごとく、両特保食品の併用は有用性の高いものと考えられる。

<参考文献>

- 1) 嘉津山ひとみ、山下 毅、中村治雄、他。特定保健用食品の組み合わせ摂取による有効性、安全性の研究 —エコナ油と大豆蛋白の併用—、Prog Med 2002; 22: 2782-2785
- 2) 嘉津山ひとみ、山下 毅、中村治雄、他。：特定保健用食品の組み合わせ摂取による有効性、安全性の検討 II —エコナ油とヘルシア緑茶の併用—、Prog.Med. 2004; 24: 841-844
- 3) 宮島恵美子、山下 毅、中村治雄、他。：特定保健用食品の組み合わせ摂取の有用性の検討 —大豆蛋白と高濃度カテキン茶の併用— Prog.Med. 2005; 25: 831-835
- 4) Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA

2004; 291: 1730-1737

なし

- 5) Van der Vleuten GM, van Tits LJH, den Heijer M, et al. Decreased adiponectin levels in familial combined hyperlipidemia patients contribute to the atherogenic lipid profile. *J Lipid Res.* 2005; 46: 2397-2404
- 6) Milionis HJ, Kalantzi KJ, goudevenos JA, et al. Serum uric acid levels and risk for acute ischaemic nonembolic stroke in elderly subjects. *J Inter Med.* 2005; 258: 435-441

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 宮島恵美子、山下 毅、中村治雄、他. 特定保健用食品の組み合わせ摂取の有効性、安全性の検討—大豆蛋白と高濃度カテキン茶の併用— *Prog.Med.* 2005; 25: 831-835
- 2) 細合浩司、宮島恵美子、中村治雄、他. : 特定保健用食品の組み合わせ摂取の有用性の検討 —ジアシルグリセロール+植物ステロール添加油 (エコナ油) と食物繊維 (コレスケア) の併用— *Prog. Med.* 投稿中

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

表1 ジアシルグリセロール+植物油+ステロールの添加油（エコナ油）、食物繊維（コレステア）摂取の影響（n=19）

	前	エコナ	エコナ+コレステア	エコナ
体重 (kg)	60.4±9.1	60.6±9.2	60.1±9.1	60.3±9.5
体脂肪 (%)	28.1±6.2	28.3±6.3	29.0±6.8	30.1±5.6
BMI	24.3±3.0	24.3±2.9	24.2±3.0	24.2±3.2
血圧 収縮期 (mmHg)	126.6±10.6	127.5±13.3	129.6±10.2	124.7±11.8
拡張期 (mmHg)	80.6±6.9	78.1±8.2	80.7±6.8	76.9±10.7
脈拍 (拍/分)	64.0±2.8	64.0±2.8	64.3±2.6	63.7±3.0

M: 4名

F: 15名

平均年齢: 60.3±11.4才

表2 血中脂質その他代謝物への影響

	前	エコナ	エコナ+コレステア	エコナ
TC (mg/dL)	249.7±31.3	237.4±22.2	242.5±23.7	251.4±30.9
TG (mg/dL)	177.4±127.9	174.3±119.3	149.1±78.9	153.5±94.6
LDL-C (mg/dL)	154.8±25.2	142.6±16.1	149.1±18.3	155.7±26.8
HDL-C (mg/dL)	60.7±13.9	61.1±13.4	63.6±12.7	66.0±14.5
Glu (mg/dL)	98.1±9.7	98.1±11.2	97.2±7.1	96.9±8.6
Adip (μg/mL)	10.93±5.2	10.6±5.0	12.1±5.1	12.7±6.5
MDA (U/L)	176.4±62.2	191.0±65.7	180.9±53.1	180.7±60.7
hs CRP (mg/L)	1.0±0.72	0.84±0.62	0.87±0.69	0.84±0.6

* P<0.05 ** P<0.01

表3 肝、腎機能、末梢血液などに対する影響

	前	エコナ	エコナ+コレスケア	エコナ
GOT (IU/L)	22.9±9.4	23.5±10.5	23.6±6.0	23.8±6.4
GPT (IU/L)	30.7±12.2	32.5±18.1	30.6±11.2	28.9±12.5
LDH (IU/L)	362.8±54.6	366.6±60.7	378.1±60.6	366.9±51.3
CPK (IU/L)	116.2±44.5	114.5±42.5	118.9±49.6	114.9±43.4
Cr (mg/dL)	0.78±0.23	0.73±0.20	0.6±0.15	0.63±0.18
		* —————	*** —————	*** —————
UA (mg/dL)	4.56±1.23	4.47±1.19	4.17±1.08	4.31±1.05
			** —————	
WBC (10 ² /ul)	53.0±10.3	54.1±12.0	52.5±9.1	52.6±9.0
RBC (10 ⁴ /ul)	447.1±41.0	446.3±39.1	445.5±38.1	446.9±37.9
Hb (g/dl)	13.7±1.3	13.7±1.3	13.6±1.3	13.6±1.1
Ht (%)	40.7±3.4	40.8±3.5	40.7±3.1	40.9±3.0
MCV (fl)	91.0±2.8	91.4±2.9	91.3±2.6	91.5±3.0
MCH (pg)	30.7±1.2	30.7±1.3	30.6±1.1	30.5±1.0
MCHC (%)	33.7±0.8	33.6±0.8	33.5±0.9	33.3±0.6
PLT (10 ⁴ /ul)	24.9±3.6	26.1±5.1	25.8±4.5	26.6±4.5

* P < 0.05 ** P < 0.01 *** P < 0.001

厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）
分担研究報告書

いわゆる健康食品及び健康食品素材の健康影響の検討（1）

—明日葉のラット体脂肪蓄積および脂質代謝へ及ぼす影響と過剰摂取による安全性の検討—

分担研究者 齋藤衛郎 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 食品機能研究部長
研究協力者 永田純一 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 食品機能研究部栄養評価研究室長
森野友子 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 食品機能研究部

明日葉に含まれるカルコンは、セルライト解消によるダイエット効果が標榜されている健康食品である。今回、高コレステロール食における明日葉摂取と脂質濃度あるいは体脂肪蓄積への影響および安全性についてラットを用い検討を行った。5週齢のWistar系雄ラットに0.5%のコレステロールを含み、人の摂取目安量のx1、x10、x100量の明日葉を添加した飼料を4週間摂取させた。血清、肝臓脂質濃度および糞中胆汁酸濃度の分析とヘマトキシリン・エオジン（H・E）染色を行い、病理組織学的検討を行った。明日葉を摂取したラットの体重増加量、組織重量および血清、肝臓脂質濃度は明日葉過剰摂取による顕著な影響を認めなかったが、血中ALT（GPT）およびALP濃度の有意な低下と糞中胆汁酸の有意な排泄亢進を認めた。明日葉を過剰摂取しても病理組織学的変化を認めなかった。高用量の明日葉摂取は、胆汁酸排泄亢進による脂質代謝改善効果が期待された。一方、今回の摂取範囲においては安全性の面では特に問題はないかと思われた。

A. 研究目的

明日葉は、関東太平洋沿岸地域に自生する日本特有の大型せり科植物である[1]。明日葉に含まれるフラボノイド配糖体、フロクマリン誘導体およびカルコン誘導体など様々な植物ポリフェノールは、抗菌[2]、抗腫瘍[3]、抗潰瘍[4]および血管拡張作用[5]などの効果が知られている。近年、カルコン誘導体にはセルライト分解効果など肥満や体脂肪蓄積に対して抑制的に作用する働きが標榜され、明日葉を加工した粉末あるいは錠剤等がダイエット食品として広く市場に出回っている。しかしこれまで明日葉摂取による体脂肪低減に関する詳細な検討は行われておらず、脂肪分解に関連する脂質代謝に関する報告に至っては全くない。

カルコンの多くは根に含まれていると報告されているが、日常的に食用として用い

られているのは葉の部分であり、機能性食品としても主に葉が加工されている。機能性食品素材として利用されている明日葉に体脂肪の低減などの生理的効果が期待されるのかどうかについてはこれまで明らかにされていない。

今回我々は、明日葉摂取と脂質代謝あるいは脂肪蓄積に及ぼす影響と過剰摂取による安全性を明らかにするため、人における明日葉摂取目安量をx1量とし、x10およびx100量の明日葉粉末を精製飼料に添加してラットへ4週間与えたときの脂肪組織を含む臓器重量、肝機能、腎機能、糖代謝および脂質代謝へ及ぼす影響を調べると共に、組織標本を作成し病理組織学的検討を行った。

B. 研究方法

4週齢の Wistar 系雄ラットに市販固形飼料 (CE-2、日本クレア、東京) を与え、1週間予備飼育を行った。5週齢のラットに对照食 (0.5%のコレステロールを含み、明日葉粉末を含まない AIN93G 組成の飼料) あるいは人における明日葉 1日摂取目安量を約 10g (体重 60kg の成人) としたときのラット換算摂取量が約 17(mg/100g BW)となる群を x1 とし、x10 (170mg/100g BW) および x100 (1.7g/100g BW) 明日葉摂取量になるよう AIN93G 組成の食餌に添加し、0.5%のコレステロールを含む飼料を4週間自由摂取させた。実験期間終了後、腹部大動脈より採血し屠殺を行い、肝臓、腎臓、脾臓および副睾丸周囲脂肪組織を採取し重量を測定した。血清中の脂質 (総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド(TG)、リン脂質および遊離脂肪酸) 濃度、肝機能指標 (AST (GOT)、ALT (GPT)およびALP) は、市販酵素試薬を用いて測定した。肝臓脂質濃度は、総脂質を Folch 法で抽出し市販酵素試薬を用いて総コレステロールおよび TG 濃度分析を行った。また、糞中に排泄される胆汁酸量は酵素法で測定した。さらに、病理標本作成のため肝臓および腎臓をホルマリン固定し、H.E.染色により光学顕微鏡観察を行った。

C. 研究結果

明日葉過剰摂取による体重増加量、肝臓重量および辜丸周辺脂肪組織重量は各群間に有意な差を認めなかった。一方、食事摂取量は、x100 量明日葉群で有意に高い値を示し、腎臓周囲脂肪組織重量は x10 量明日葉群で对照群と比較して有意に高い値を示

した (Table 1)。x10 および x100 量明日葉摂取群の ALT と ALP 濃度は、对照群あるいは x1 量群と比較して有意に低い値を示した (Table 2)。血清脂質濃度では、明日葉摂取量の増加に伴い、TG 濃度の増加が観察された (Fig. 1)。肝臓コレステロールおよび TG 濃度は明日葉摂取による影響を認めなかった (Fig. 2)。摂取する明日葉量の増加に伴い、糞重量は増加し (Fig. 3)、糞中胆汁酸量は、濃度依存的に増加した (Fig. 4)。x10 および x100 量明日葉群で对照群および x1 量群と比較して有意な排泄亢進を示した。明日葉過剰摂取による顕著な病理組織学的な有害事例は認めなかった。

D. 考察

今回の実験で明日葉の過剰摂取は、ラットの成長、組織重量および血清脂質濃度に対して顕著な効果を示さなかったが、明日葉摂取量の増加は、糞中胆汁酸の有意な排泄亢進と血中 ALT(GPT)および ALP 濃度の有意な低下を認めた。また、肝機能指標および病理組織学的検査においても有害事例を認めなかった。

セルライトは、線維硬化性水腫状組織炎または脂肪硬化症と定義づけられている [6]。成熟したセルライトは、膠原細線維が脂肪細胞を包み込む形態を呈し、セルライト性結節を皮下組織層で形成する。セルライト形成の特徴は、静脈系の血液循環障害による低温領域の出現である。明日葉に含まれるキサントアンゲロール、キサントアンゲロールEおよび4-ヒドロキシデリシンのカルコン類の血管拡張作用 [5] がセルライト性結節において血液循環の改善をもたらし、セルライト性結節部位の脂質代謝を

促すことで体脂肪の低減をもたらすと考えられている。しかし、これまでの研究では血管拡張作用がセルライト退縮のメカニズムにどのように関与するのか明らかになっていない。

脂肪組織の退縮には β 酸化の亢進を伴う脂質代謝系の関与が不可欠と考える[7, 8]。生体における β 酸化の亢進は、血清あるいは肝臓 TG 濃度のみでなく体脂肪からの TG の動員をもたらす脂質濃度の低下と体脂肪の低減をもたらすものと考えられる。今回の実験では肝臓 TG 濃度において明日葉摂取の影響を認めず、血清では TG 濃度の増加を認めた。加えて、体脂肪重量に変化を認めなかった。この様に今回の実験では、明日葉摂取が生体での脂質代謝に対して影響を認めず、体脂肪の低減にも関与しない可能性が示唆された。Ogawaらは、明日葉の摂取が肝臓トリグリセリド代謝に関連する酵素の mRNA の発現に影響しないことを示している[9]。これらを考え合わせると、明日葉摂取が β 酸化の亢進による脂肪酸異化に積極的に関与したとは考えにくい。

今回の実験で明日葉摂取は、脂質濃度に対する顕著な改善効果や体脂肪低減に対する効果を認めなかった。しかしその一方で、糞中に排泄される胆汁酸量の増加が顕著であり、この作用は明日葉に豊富に含まれる食物繊維の摂取によるものと考えられた。胆汁酸の糞中排泄量の亢進は、肝臓でのコレステロール異化の律速酵素である 7 α -hydroxylase 活性亢進を促し、体内のコレステロール濃度の低下をもたらす[10]。今回の実験では、糞中胆汁酸排泄亢進に伴う血清及び肝臓コレステロール濃度低下作

用を認めず、脂質低下作用と糞中胆汁酸排泄の相関性を示唆することが出来なかった。しかし、食物繊維に富む食事は、脂質代謝改善に影響するのみではなく、腸内細菌叢の改善による整腸作用[11]や結腸癌に対する予防効果[12]など様々な生理的有効性が知られており、消化管に関与する疾病予防などに明日葉の機能性が期待されるかもしれない。

今回、明日葉摂取による体脂肪低減に及ぼす影響や脂質代謝改善効果は、明らかにされなかったが、カルコン類のセルライト分解あるいは脂肪分解への関与メカニズムを明らかにするため、インビトロでの評価等が必要であるかもしれない。また、植物ポリフェノールの吸収率など、カルコンの血中濃度などが今後の検討課題と考えられ、更なる検討が必要と思われた。

E. 結論

明日葉の過剰摂取は、脂肪組織重量および血清脂質濃度に対して顕著な効果を示さなかったが、糞中胆汁酸の有意な排泄亢進と血中 ALT(GPT)および ALP 濃度の有意な低下を認めた。今回の実験では、糞中胆汁酸排泄量の亢進とコレステロール濃度に関連を認めなかった。しかし、食物繊維に富む明日葉の摂取は脂質代謝の改善のみならず、整腸作用や結腸癌予防などの消化器官に関する疾病予防が期待される。また、明日葉過剰量摂取は、肝機能指標および病理組織学的検査結果に対して有害事例を認めず、比較的安全性の高い食品であると考えられた。今後、有効成分と考えられているカルコン類の脂肪組織退縮メカニズムに関する検討や消化管からの吸収率及び有効

血中濃度に関する検討などを行う必要があるかもしれない。

<参考文献>

- [1] Monma K, Kikutani N, Kasahara T, Iguchi M, Tomomatsu T, Murakami Y, Urano M. Proximate and mineral composition of Ashitaba (*Angelica keiskei*) harvested in the Izu Islands. Ann. Rep. Tokyo Metr. Res., 41, 158-61, 1990
- [2] Inamori Y, Baba K, Tsujibo H, Taniguchi M, Nakata K, Kozawa M. Antibacterial activity of two chalcones, xanthoangelol and 4-hydroxyderricin, isolated from the root of *Angelica keiskei* KOIDZUMI. Chem. Pharm. Bull., 39, 1604-5, 1991
- [3] Kimura Y, Baba K. Antitumor and antimetastatic activities of *Angelica keiskei* roots, part 1: Isolation of an active substance, xanthoangelol. Int. J. Cancer, 106, 429-37, 2003
- [4] Kyogoku K, Hatayama K, Yokomori S, Saziki R, Nakane S, Sasajima M, Sawada J, Ohzeki M, Tanaka I. Anti-ulcer effect of isoprenyl flavonoids. II. Synthesis and anti-ulcer activity of new chalcones related to sophoradin. Chem. Pharm. Bull., 27, 2943-53, 1979
- [5] Matsuura M, Kimura Y, Nakata K, Baba K, Okuda H. Artery relaxation by chalcones isolated from the roots of *Angelica keiskei*. Planta Med., 67, 230-5, 1981
- [6] Kyogoku K, Hatayama K, Yokomori S, Saziki R, Nakane S, Sasajima M, Sawada J, Ohzeki M, Tanaka I. Anti-ulcer effect of isoprenyl flavonoids. II. Synthesis and anti-ulcer activity of new chalcones related to sophoradin. Chem. Pharm. Bull., 27, 2943-53, 1979
- [7] Karmar R. The contribution of peroxisomes to lipid metabolism. J Clin Chem. Clin. Biochem.; 24, 109-18, 1986
- [8] Bebernitz GR, Schuster HF. The impact of fatty acid oxidation on energy utilization: targets and therapy. Curr. Pharm. Des., 8, 1199-227, 2002
- [9] Ogawa H, Nakashima S, Baba K. Effects of dietary *Angelica keiskei* on lipid metabolism in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.; 30, 284-8, 2003
- [10] Everson GT, Bile acid metabolism and its role in human

cholesterol balance. Semin. Liver Dis.,
12, 420-8, 1992

[11] Gibson GR. Dietary modulation
of the human gut microflora using
prebiotics. Br. J. Nutr., 80, S209-12.
1998

[12] Klurfeld DM. Fiber and cancer
protection mechanisms. Adv. Exp.
Med. Biol., 427, 249-57, 1997

F. 研究発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし