

与したラット前立腺重量は、テストステロン単独投与ラットの場合と比べ、腹部において若干減少傾向を示したものの、いずれの部位でも有意な減少は認められなかった。前立腺肥大に対する SPE の作用については、ラットへの SPE (100, 320mg/kg) 30日間投与によるスルピリド誘発前立腺肥大抑制³¹⁾、SPE (50mg/kg) 60日間投与によるテストステロン誘発前立腺肥大の抑制³²⁾を示した報告がある。本研究ではこれらの結果を確認できなかった理由として、SPE の投与量が低く投与期間が短かったことが考えられる。実際に、抗アンドロゲン剤における前立腺肥大抑制効果発現には2-3ヶ月間の連続投与を要することが知られている³³⁾。しかしながら、Rhodes ら³⁴⁾は、テストステロン誘発ラット前立腺肥大が高用量 (180, 1800mg/day) SPE の反復投与によっても全く影響されないことを示している。本実験で用いた6ないし60mg/kg という SPE の用量は、ヒトでの内服量 (320mg/day) と同等もしくはその約10倍量であったことから、SPE の臨床での薬効発現量に等しいと考えられる。

テストステロンと SPE の両投与ラットの前立腺 α_1 受容体数 ($[^3\text{H}]$ prazosin 結合の Bmax 値) は、SPE 6mg/kg 投与群ではテストステロン無投与群に比べ有意に (42%) 増加したものの、テストステロン単独投与群のそれ (62%) と比べ、増加率の減少が認められた。さらに、テストステロンと高用量 (60mg/kg) SPE 投与群において前立腺 α_1 受容体数の有意な増加が見られなかったことから、SPE の反復投与はテストステロン投与によるラット前立腺 α_1 受容体数の増加を抑制する可能性が示唆された。SPE は、これまでの研究から、5 α -reductase 阻害作用や抗アンドロゲン作用などに基づく前立腺肥大の抑制により、BPH の機械的閉塞を解除し排尿障害を改善することが主たる薬理作用と考えられている³⁻⁷⁾。このような薬理作用に加え、ラット排尿機能及び下部尿路受容体を測定した本研究より、臨床用量の SPE は下部尿路受容体への直接作用による前立腺肥大の機能的閉塞の解除や過活動膀胱の抑制などの新たな薬理作用を有する可能性が提示された。

結 語

SPE は、酢酸誘発頻尿ラットシストメトリーにおいて、排尿間隔、一回排尿量及び膀胱容量の有意な増加並びに最大膀胱収縮圧の有意な低下を示した。同様な薬理作用は、SHR/NDmc-cp (cp/cp) ラットに SPE を反復経口投与することによっても認められた。ラジオレセプターアッセイにより、SPE は前立腺 α_1 受容体及び膀胱のムスカリン性受容体と 1, 4-DHP 系 Ca 拮抗薬受容体に対し結合活性を示すことが明らかになった。また、テストステロン誘発肥大前立腺の α_1 受容体数の増加に対し抑制傾向を示した。以上の結果から、SPE は臨床用量において下部尿路受容体への直接作用による前立腺肥大の機能的閉塞の解除や過

活動膀胱の抑制などの薬理作用を示すことが示唆された。本研究結果は、SPE の下部尿路に対する新たな薬理作用を提示するもので、今後 SPE の排尿障害における臨床作用を考える上で有用な知見になると思われる。

本論文の要旨は第11回日本排尿機能学会にて発表した。
(2005年5月17日受付, 2005年7月10日受理)

文 献

- Berry, S. J., Coffey, D. S., Walsh, P. C. and Ewing, L. L.: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J. Urol.*, 132: 474-479, 1984
- 大島伸一, 西澤理, 平尾佳彦, 長谷川友紀: 前立腺肥大症診療ガイドライン: 2001
- Gerber, G. S.: Saw palmetto for the treatment of men with lower urinary tract symptoms. *J. Urol.*, 163: 1408-1412, 2000
- Koch, E.: Extracts from fruits of Saw Palmetto (*Sabal serrulata*) and roots of Stinging Nettle (*Urtica dioica*): Viable alternatives in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia and associated lower urinary tracts symptoms. *Planta Med.*, 67: 489-500, 2001
- Ernst, E.: The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann. Intern. Med.*, 136: 42-53, 2002
- Iehlé, C., Délos, S., Guirou, O., Tate, R., Raynaud, J. P. and Martin, P. M.: Human prostatic steroid 5 α -reductase isoforms - A comparative study of selective inhibitors. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 54: 273-279, 1995
- Sultan, C., Terraza, A., Devillier, C., Carilla, E., Briley, M., Loire, C. and Descomps, B.: Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic extract of "*Serenoa repens* B" in human foreskin fibroblast. *J. Steroid Biochem.*, 20: 515-519, 1984
- Breu, W., Hagenlocher, M., Redl, K., Tittel, G., Stadler, F. and Wagner, H.: Anti-inflammatory activity of sable fruit extracts prepared with supercritical carbon dioxide. In vitro antagonists of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase metabolism. *Arzneimittel-Forschung*, 42: 547-551, 1992
- Paubert-Braquet, M., Cousse, H., Raynaud, J. P., Mencia-Huerta, J. M. and Braquet, P.: Effect of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) and its major components on basic fibroblast growth factor-induced proliferation of cultures of human prostate biopsies. *Eur. Urol.*, 33: 340-347, 1998
- Goepel, M., Hecker, U., Krege, S., Rübber, H. and Michel, M. C.: Saw palmetto extract potently and noncompetitively inhibit human α_1 -adrenoceptors in vitro. *The Prostate*, 38: 208-215, 1999
- Carraro, J. C., Raynaud, J. P., Koch, G., Chisholm, G. D., Di Silverio, F., Teillac, P., Da Silva, F. C., Cauquil, J., Chopin, D. K., Hamdy, F. C., Hanus, M., Hauri, D., Kalinteris, A., Marenca, J., Perier, A. and Perrin, P.:

- Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *The Prostate*, 29: 231-240, 1996
- 12) SABALSELECT™, indena[®], <http://www.indena.com/pdf/sabalselect.pdf>
 - 13) Yamada, S., Ashizawa, N., Ushijima, H., Nakayama, K., Hayashi, E. and Honda, K.: α -Adrenoceptors in human prostate: Characterization and alteration in benign prostatic hypertrophy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 242: 326-330, 1987
 - 14) Oki, T., Kimura, R., Saito, M., Miyagawa, I. and Yamada, S.: Demonstration of bladder selective muscarinic receptor binding by intravesical oxybutynin to treat overactive bladder. *J. Urol.*, 172: 2059-2064, 2004
 - 15) Yamada, S., Kimura, R., Harada, Y. and Nakayama, K.: Calcium channel receptor sites for (+)-[³H]PN 200-110 in coronary artery. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 252: 327-332, 1990
 - 16) Michel, A. D. and Humphrey, P. P. A.: Effects of metal cations on [³H] α , β -methylene ATP binding in rat vas deferens. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 350: 113-122, 1994
 - 17) Bennett, J. P.: Methods in binding studies. *In Neurotransmitter Receptor Binding*. Ed. By Yamamura, H. I., Enna, S. J. and Kuhar, M. J. 57-90, Raven press, New York, 1978
 - 18) Yamada, S., Yamamura, H. I. and Roeske, W. R.: Characterization of α -1 adrenergic receptors in the heart using [³H]WB4101: Effect of 6-hydroxydopamine treatment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 215: 176-185, 1980
 - 19) Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J.: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193: 265-275, 1951
 - 20) Gutierrez, M., Garcia de Boto, J. J., Cantabrana, B. and Hidalgo, A.: Mechanisms involved in the spasmolytic effect of extracts from *Sabal serrulata* fruit on smooth muscle. *Gen. Pharmacol.*, 27: 171-176, 1996
 - 21) Gutierrez, M., Hidalgo, A. and Cantabrana, B.: Spasmolytic activity of a lipidic extract from *Sabal serrulata* fruits: Further study of the mechanisms underlying this activity. *Planta Medica*, 62: 507-511, 1996
 - 22) Ordway, R. W., Singer, J. J. and Walsh, Jr, J. V.: Direct regulation of channels by fatty acids. *Trends Neurosci.*, 14: 96-100, 1991
 - 23) Birdier, L. A. and de Groat, W. C.: Increased c-fos expression in spinal neurons after irritation of the lower urinary tract in the rat. *J. Neurosci.*, 12: 4878-4889, 1992
 - 24) Nangaku, M., Miyata, T., Sada, T., Mizuno, M., Inagi, R., Ueda, Y., Ishikawa, N., Yuzawa, H., Koike, H., van Ypersele de Strihou, C. and Kurokawa, K.: Anti-hypertensive agents inhibit *in vivo* the formation of advanced glycation end products and improve renal damage in a type 2 diabetic nephropathy rat model. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 14: 1212-1222, 2003
 - 25) Persson, K., Pandita, R. K., Spitsbergen, J. M., Steers, W. D., Tuttle, J. B. and Andersson, K. E.: Spinal and peripheral mechanisms contributing to hyperactive voiding in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*, 275: R1366-R1373, 1998
 - 26) Spitsbergen, J. M., Clemow, D. B., McCarty, R., Steers, W. D. and Tuttle, J. B.: Neurally mediated hyperactive voiding in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.*, 790: 151-159, 1998.
 - 27) Clemow, D. B., McCarty, R., Steers, W. D. and Tuttle, J. B.: Efferent and afferent neuronal hypertrophy associated with micturition pathways in spontaneously hypertensive rats. *Neurourol. Urodyn.*, 16: 293-303, 1997
 - 28) Fetrow, C. W. and Avila, J. R.: *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines*. Springhouse, PA: Springhouse; 1999
 - 29) Yamada, S., Isogai, M., Kagawa, Y., Takayanagi, N., Hayashi, E., Tsuji, K. and Kosuge, T.: Brain nicotinic acetylcholine receptors. Biochemical characterization by neosurugatoxin. *Mol. Pharmacol.*, 28: 120-127, 1985
 - 30) Anderson, G. F. and Navarro, S. P.: The response of autonomic receptors to castration and testosterone in the urinary bladder of the rabbit. *J. Urol.*, 140: 885-889, 1988
 - 31) Van Coppenolle, F., Le Bourhis, X., Carpentier, F., Delaby, G., Cousse, H., Raynaud, J.-P., Dupouy, J.-P. and Prevarskaya, N.: Pharmacological effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon[®]) on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinemia: Comparison with finasteride. *The Prostate*, 43: 49-58, 2000
 - 32) Paubert-Braquet, M., Richardson, F. O., Servent-Saez, N., Gordon, W. C., Monge, M. C., Bazan, N. G., Authie, D. and Braquet, P.: Effect of *Serenoa repens* extract (Permixon[®]) on estradiol/testosterone-induced experimental prostate enlargement in the rat. *Pharmacol. Res.*, 34: 171-179, 1996
 - 33) 安田耕作, 井川靖彦, 山西友典, 北原聡史: 排尿障害の薬物治療. p.144-151, 三輪書店(東京), 2000
 - 34) Rhodes, L., Primka, R. L., Berman, C., Vergult, G., Gabriel, M., Pierre-Malice, M. and Gibelin, B.: Comparison of finasteride (Proscar[®]), a 5 α reductase inhibitor, and various commercial plant extracts in *in vitro* and *in vivo* 5 α reductase inhibition. *The Prostate*, 22: 43-51, 1993

研究報告

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—

Miyajima Emiko
宮島恵美子
Yamashita Takeshi
山下 毅

Mori Kyoko
毛利 恭子
Hosoi Hiroshi
細合 浩司

Fujiwara Akiko
藤原 昭子
Nakamura Haruo
中村 治雄*

Honma Masaru
本間 優

はじめに

心臓病，脳卒中などの引き金となる生活習慣病の中で，肥満，血清脂質の異常などは増えつつあるのが現状である．これらを是正するためには，食生活の注意が重要で，なかでも食品の適切な選択と摂取が望まれている．

そこで，食生活の是正に貢献すべく多くの特定保健用食品が登場するに至り，その選択に幅ができ，個々にとってアプローチしやすくなった反面，それらを組み合わせる機会も多くなっている．個々の特定保健用食品の有効性，安全性については既に評価を受けているが，組み合わせる場合の有用性については検討されていない．そこで，われわれは既にエコナ油と大豆蛋白の組み合わせ¹⁾，エコナ油と高濃度カテキンの組み合わせ²⁾について検討し，それぞれ発表してきた．今回，大豆蛋白と高濃度カテキンの併用を臨床的に行い，その有効性，安全性を検討したので，ここにその成績をまとめた．

対象および方法

対象は，三越厚生事業団診療所に通院治療中の平均年齢 62.7 ± 5.6 歳の男性4例，女性16例，計20例である．食事療法，あるいは一部薬物療法併用中で，比較的安定した総コレステロール値を示し，総コレステロール

値が 220 mg/dL 以上の例で，本試験の内容説明を理解し，参加の同意を文書にて提出している．

大豆蛋白(豆乳)(不二製油株式会社)，1日10gを3カ月間飲用し，2カ月目に1カ月間高濃度カテキン(ヘルシア緑茶カテキン $540 \text{ mg}/350 \text{ mL}$)(花王株式会社)の飲用を併用した．なお，カテキン摂取は，毎朝必ず $1/2$ 本以上は摂取することにし，採血日も同様の摂取を勧めてある．

大豆蛋白摂取開始時，カテキン併用開始時，カテキン併用終了時，大豆蛋白摂取終了時に来院し，自覚症状の有無を聞くとともに，体重，BMI，体脂肪(%)，血圧，脈拍を測定した．また，空腹時採血を実施し総コレステロール，トリグリセライド，HDL-コレステロール，LDL-コレステロール(換算による)，HDL以外のコレステロール(TC-HDL-C)を測定した．さらに血糖，hs CRP，Malondialdehyde (MDA)-LDL，アディポネクチン(Adip)も測定した．

また，安全性の指標として肝機能[AST(GOT)，ALT(GPT)，LDH]，腎機能(Cr，尿酸)，筋肉障害の有無(CPK)，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)を測定した．

成績

1. 有効性について

体重(kg)，BMI，体脂肪率(%)，収縮期血圧(mmHg)，拡張期血圧(mmHg)，脈拍数/分についての変動を表1に示してある．体重，BMI，体脂肪率は，試験開始

*三越厚生事業団

0287-3648/05/¥500/論文/JCLS

表1 体格指数, 血圧などに対する影響

| | 前 | 豆乳1カ月 | 豆乳+カテキン | 豆乳 |
|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 体重(kg) | 58.2±9.5 | 58.6±9.5 | 58.7±9.5 | 56.2±6.8 |
| BMI | 23.8±2.4 | 24.0±2.4 | 24.0±2.4 | 28.9±3.4 |
| 体脂肪(%) | 27.2±2.8 | 27.8±3.1 | 28.4±3.0 | 28.9±3.4 |
| 血圧 収縮期(mmHg) | 130.6±3.8 | 129.5±4.9 | 129.8±5.0 | 130.3±6.8 |
| 拡張期(mmHg) | 82.3±3.4 | 82.2±2.7 | 83.0±1.9 | 82.2±2.3 |
| 脈拍(拍/分) | 65.7±4.0 | 65.7±5.2 | 66.3±4.8 | 64.7±4.7 |

平均年齢: 62.7±5.6歳. 男性4例, 女性16例.

表2 血中脂質など代謝物への影響

| | 前 | 豆乳1カ月 | 豆乳+カテキン | 豆乳 |
|-----------------|-------------|---------------|--------------|-------------|
| TC(mg/dL) | 254.5±22.1 | 246.1±26.0* | 246.6±28.2 | 252.7±29.6 |
| TG(mg/dL) | 178.0±107.7 | 143.3±97.9* | 147.5±57.6 | 144.7±66.3 |
| LDL-C(mg/dL) | 151.0±21.9 | 144.0±21.1 | 146.1±22.3 | 151.2±31.0 |
| HDL-C(mg/dL) | 69.2±13.1 | 74.7±14.7*** | 71.1±16.3 | 72.6±16.4 |
| TC-HDL-C(mg/dL) | 185.3±24.8 | 171.6±27.2*** | 175.5±25.6* | 180.1±28.4 |
| Glu(mg/dL) | 103.9±23.6 | 106.6±31.2 | 107.1±25.6* | 103.3±11.8 |
| Adip(μg/mL) | 11.33±5.08 | 11.5±5.35 | 12.61±5.79** | 12.56±4.76* |
| MDA-LDL(U/L) | 182.4±74.1 | 142.6±51.8*** | 163.4±49.8 | 162.2±58.3 |
| hs CRP(mg/L) | 0.59±0.48 | 0.66±0.67 | 0.59±0.52 | 0.75±0.90 |

前に対して*: p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001
n=20

に比して微増を示した。血圧は収縮期, 拡張期ともに有意の変動はみられず, 脈拍数も変化はみられなかった。カテキン併用にて, 体重の変動, BMIの変化は認められなかった。

表2に, 血中脂質など代謝物への影響についてまとめてある。総コレステロールは, 大豆蛋白摂取後4週にて3.3%(p<0.03)の低下を示し, カテキン併用にて, その減少率は維持されている。トリグリセライドも大豆蛋白摂取後4週で19.5%(p<0.02)の有意の低下が認められ, カテキン併用にてほぼ同様の減少率が維持されている。低比重リポ蛋白(LDL)コレステロールも大豆蛋白摂取後4週で4.6%(p<0.07)の減少傾向を示し, カテキン併用にて, ほぼそれに近い減少が認められている。高比重リポ蛋白(HDL)コレステロールは大豆蛋白摂取4週後に7.9%と有意な上昇を示しており, カテキン併用においても, なお前値に対して高い傾向を示している。総コレステロールからHDLコレステロールを引いたいわゆる非HDLコレステロールは, 大豆蛋白摂取後4週には7.4%と有意な減少を示しており, カテキン併用によっても前値に比較して5.3%の減少を有意に認めている。

血糖は大豆蛋白摂取ならびにカテキン併用後にやや増加を示したが, 特に臨床的に問題とはなっていない。

アディポネクチンは大豆蛋白摂取後, わずかに増加の傾向を認め, カテキン併用により4.5%有意に上昇している。カテキンを中止してもこの濃度は維持されている。

MDA-LDLについては大豆蛋白摂取後21.8%有意に減少しており, カテキン併用においても軽度ながら前値に復する傾向にあるが, なお前値に対して減少している。

hs CRPは, 全期間を通じて有意の変動は認められていない。

以上, 大豆蛋白のコレステロール低下効果は確認されており, カテキン併用による, より著しい低下効果はみられなかったが, 併用によるMDA-LDLの低下より抗酸化効果は確認された。また, アディポネクチンの上昇は併用により有意であり, 抗動脈硬化作用があるものと推定される。

2. 安全性について

肝, 腎機能, 末梢血液所見に対する影響を表3に示してある。

表3 肝・腎機能, 末梢血液に対する影響

| | 前 | 豆乳1カ月 | 豆乳+カテキン | 豆乳 |
|----------------------------|--------------|---------------|-----------------|----------------|
| GOT (IU/L) | 22.9 ± 7.9 | 25.6 ± 9.2 | 23.8 ± 6.3 | 28.1 ± 5.6 |
| GPT (IU/L) | 31.6 ± 14.0 | 33.8 ± 17.7 | 34.1 ± 14.2 | 30.1 ± 10.8 |
| LDH (IU/L) | 331.0 ± 41.4 | 351.2 ± 60.7 | 356.7 ± 45.8*** | 389.7 ± 62.3 |
| CPK (IU/L) | 92.0 ± 27.5 | 104.8 ± 29.6* | 116.1 ± 42.9** | 97.4 ± 34.0 |
| Cre (mg/dL) | 0.74 ± 0.14 | 0.67 ± 0.16* | 0.78 ± 0.12 | 0.59 ± 0.15*** |
| UA (mg/dL) | 4.34 ± 1.03 | 4.30 ± 1.09 | 4.37 ± 0.90 | 4.02 ± 0.88 |
| WBC (×10 ² /μL) | 53.1 ± 10.9 | 50.5 ± 9.3 | 54.5 ± 13.3 | 54.5 ± 12.2 |
| RBC (×10 ⁴ /μL) | 454.0 ± 42.4 | 450.2 ± 44.8 | 458.9 ± 46.9 | 452.1 ± 36.1 |
| Hb (g/dL) | 13.9 ± 1.4 | 13.7 ± 1.4 | 14.0 ± 1.4 | 13.7 ± 0.9 |
| Ht (%) | 41.1 ± 3.9 | 40.6 ± 3.9 | 41.7 ± 4.2 | 40.9 ± 3.0 |
| MCV (fL) | 90.6 ± 2.2 | 90.4 ± 2.3 | 90.8 ± 2.2 | 90.6 ± 2.2 |
| MCH (pg) | 30.5 ± 0.9 | 30.6 ± 1.0 | 30.6 ± 1.1 | 30.4 ± 1.0 |
| MCHC (%) | 33.7 ± 0.5 | 33.8 ± 0.6 | 33.6 ± 0.7 | 33.6 ± 0.7 |
| PLT (×10 ⁴ /μL) | 24.4 ± 3.9 | 24.7 ± 4.9 | 25.3 ± 4.5* | 27.4 ± 5.6** |

前に対して* : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

(n=20)

AST(GOT), ALT(GPT)はともに試験期間中, 全く有意の変動は認められていない. LDHは大豆蛋白摂取後軽度の上昇の傾向にあるが, 正常値の範囲での変化である. CPKの変動についても正常範囲内であるが, 試験中にわずかに上昇している.

腎機能においても大豆蛋白, あるいはカテキン併用により変動しているが, これもまた正常の範囲内での動きである.

末梢血液所見については, 大豆蛋白摂取後, 白血球の軽度の減少がみられるが, 正常範囲内での変動である. 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリットなども正常範囲内での変動である. MCV, MCH, MCHCなども正常範囲内での変動を示している. 血小板数は大豆蛋白, カテキン併用によりわずかに増加している. しかし, これもまた正常範囲内での変動である.

以上, 安全性については, 特に異常と思われる自覚症状もみられず, 安全性の指標としての肝機能, 腎機能, 末梢血液所見には, 全く有害事象と考えられる所見はみられなかった.

考 案

大豆蛋白(10 g/日)摂取により総コレステロールで約3%, トリグリセライドで約20%, LDLコレステロールで約5%の低下を認めた. 欧米における臨床試験の多くは, 1日50 g近い大豆蛋白の摂取で12.9%の

LDLコレステロール低下を認めているが³⁾, この量は一般に多過ぎて日常継続的に摂取するには忍容性が低い. 最近では1日に6.0 g以上でも, かなり有効性が高いことがイギリスで報告されるようになったが⁴⁾, この点, 今回の日本人での試験でも10 gで有意に低下効果が確認され, 忍容性にも問題ないことが認められたことは興味深い. 動脈硬化のリスクに対しても, イソフラボンと協調して改善に働くものと思われる^{4,5)}.

今回の試験では, この大豆蛋白摂取に加え, 高濃度カテキン緑茶(カテキン540 mg/350 mL)を1カ月間併用している. 今回のカテキン併用では大豆蛋白摂取により低下した総コレステロール, LDLコレステロール値が, ほぼその低下した値に維持されており, カテキンを中止すると, 両者ともやや前値へ復する傾向をみせるので, カテキン併用は, コレステロール低下維持に効果を示したと考えられる. 既に, カテキン長期摂取により約4%の有意の減少をコレステロールにおいて認めており⁶⁾, この点とはほぼ類似した傾向にある. また, 中国人において375 mg/dayのテアフラビン類ポリフェノールを摂取した二重盲検試験において, 11.3%のLDLコレステロール低下を認めており⁷⁾, これらポリフェノール類の脂質改善効果は明らかと考えられる.

今回は, 既にその低下が心筋梗塞のリスクであるとされ⁸⁾, 大豆蛋白摂取で上昇する可能性のある⁹⁾アディポネクチンをも測定した. 大豆蛋白摂取によりわずかに増加する傾向はみられたが, カテキン併用によ

表4 トリグリセライドの高低によるパラメーターの変化

| | | 前 | 豆乳1カ月 | 豆乳+カテキン | 豆乳 |
|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|------------------|
| MDA-LDL(U/L) | TG \geq 150 mg/dL | 221.2 \pm 64.1 | 165.7 \pm 56.4*** | 181.4 \pm 52.3 | 201.6 \pm 53.4 |
| | TG<150 mg/dL | 134.8 \pm 55.5 | 114.4 \pm 25.3 | 141.3 \pm 36.0 | 118.0 \pm 17.4 |
| Adip(μ g/mL) | TG \geq 150 mg/dL | 9.05 \pm 4.53 | 9.74 \pm 5.19 | 10.29 \pm 5.57* | 10.86 \pm 4.27 |
| | TG<150 mg/dL | 14.11 \pm 4.27 | 13.66 \pm 4.72 | 15.46 \pm 4.68 | 14.48 \pm 4.54 |
| TC(mg/dL) | TG \geq 150 mg/dL | 258.2 \pm 23.4 | 249.8 \pm 26.3 | 246.9 \pm 28.8 | 254.4 \pm 19.2 |
| | TG<150 mg/dL | 250.0 \pm 19.3 | 241.6 \pm 24.9 | 246.2 \pm 27.5 | 250.8 \pm 37.9 |
| TG(mg/dL) | TG \geq 150 mg/dL | 231.1 \pm 119.4 | 175.0 \pm 121.6* | 178.3 \pm 58.3 | 170.8 \pm 77.0 |
| | TG<150 mg/dL | 113.0 \pm 26.3 | 104.4 \pm 22.4 | 109.9 \pm 25.3 | 115.3 \pm 32.0 |
| LDL-C(mg/dL) | TG \geq 150 mg/dL | 150.5 \pm 22.1 | 146.9 \pm 18.9 | 146.0 \pm 19.1 | 153.9 \pm 27.7 |
| | TG<150 mg/dL | 151.1 \pm 21.7 | 140.3 \pm 23.1* | 146.1 \pm 25.7 | 148.3 \pm 34.1 |
| HDL-C(mg/dL) | TG \geq 150 mg/dL | 63.5 \pm 10.1 | 69.8 \pm 13.1** | 65.3 \pm 13.1 | 66.4 \pm 12.9 |
| | TG<150 mg/dL | 76.2 \pm 13.0 | 80.7 \pm 14.4** | 78.2 \pm 16.9 | 79.5 \pm 17.3 |
| TC-HDL-C(mg/dL) | TG \geq 150 mg/dL | 194.7 \pm 22.4 | 180.0 \pm 25.9* | 181.6 \pm 23.5 | 188.0 \pm 17.6 |
| | TG<150 mg/dL | 173.8 \pm 22.5 | 161.2 \pm 25.1* | 168.0 \pm 26.1 | 171.3 \pm 34.9 |

前に対して* : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001
 TG \geq 150 mg/dL : n=11, TG<150 mg/dL : n=9

り11.3%の有意の上昇を認め、カテキンを中止しても、そのまま増加を維持していた。アディポネクチンは大豆蛋白摂取により上昇する傾向にあるも、カテキン併用でより明らかに高値となり、心筋梗塞のリスクを低減させる効果をもつものと考えられた。

さらに、カテキンなどの抗酸化効果を臨床的に確認すべく、各時期においてMDA-LDLを測定した。MDA-LDLは初期値はかなり高値を示していたが、大豆蛋白摂取後約22%の有意の減少を認めている。カテキン併用後も減少を示しており、カテキンを中止しても同程度に低値を維持していた。つまり、大豆蛋白、およびカテキン併用による抗酸化効果を確認した。これは、大豆蛋白中のイソフラボンなどの効果も介在していた可能性がある。

なお、血中トリグリセライドと各評価項目との関係を見ると、前値において、トリグリセライドとMDA-LDLとが正相関($r=0.6780$, $p<0.01$)を示すとともに、アディポネクチンとも負相関($r=-0.5105$, $p<0.02$)を示しており、トリグリセライドのもつ意義は重要である。

そこで、全症例の前値について、トリグリセライド150 mg/dL以上と150 mg/dL未満の例に分けて、他の評価項目を検討した。その結果、トリグリセライド150 mg/dL以上の11例では、MDA-LDLは大豆蛋白摂取で有意に低下し、カテキン併用でも低値を保っていた。アディポネクチンは大豆蛋白摂取で増加の傾向を、カテキン併用にて有意に増加した。また、トリグ

リセライドそのものも有意に大豆蛋白摂取で減少、カテキン併用で減少値をほぼ維持していた。総コレステロール、LDLコレステロールには試験中に有意の変化はみられなかったが、非HDLコレステロールは大豆蛋白摂取で有意に減少し、カテキン併用でほぼその減少値を維持していた(表4)。

一方、トリグリセライドが150 mg/dL未満の9例では、MDA-LDLにおいていずれの試験食でも有意の変化はみられず、アディポネクチンは大豆蛋白とカテキン併用で増加の傾向がみられている。トリグリセライドは大豆蛋白、あるいはカテキン併用でも有意の変化はみられなかったが、HDLコレステロールは大豆蛋白摂取で有意に上昇した。また、大豆蛋白摂取によりLDLコレステロールが有意に減少し(7.1%)、非HDLコレステロールも有意に減少した(7.2%)。

以上、トリグリセライドの高低により層別した検討では、トリグリセライド高値例では大豆蛋白が明らかにトリグリセライドを低下させ、カテキン併用でその低値が維持され、アディポネクチンの増加、MDA-LDLも有意に低下した。トリグリセライドの高値を伴わない高コレステロール血症では、MDAには有意の変化はなく、LDL、非HDLコレステロールの低下を大豆蛋白で認め、アディポネクチンはカテキン併用で上昇の傾向がみられた。

炎症に対する効果をhs CRPで検討したが、前値が比較的低い例が多く、大豆蛋白、カテキン併用による有意の変動は認められなかった。

今回の検討で、安全性の評価として肝機能、腎機能、末梢血液所見を検討した。ALT, ASTには全く変動はみられず、大豆蛋白とカテキン併用においても異常変動は認められていない。LDHは正常範囲内で軽度上昇の傾向がみられているが、これもまた大豆蛋白とカテキン併用による異常変動はみられていない。CPKも大豆蛋白摂取後軽度上昇したが、カテキン併用による悪化はみられず正常範囲内での変動であった。クレアチニン、尿酸には大きな変動は認められず、大豆蛋白、カテキン併用の異常所見も認めなかった。

末梢血液所見においても、すべて正常範囲内での変動であり、問題は認められない。白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットなど大豆蛋白、カテキン併用で軽度ながら増加の傾向がみられているが、特に臨床的な問題は認められない。MCV, MCH, MCHCの変化もわずかであり、正常範囲内での変動である。血小板数はわずかながら増加する傾向があるが、これもまた正常範囲内での変動である。

おわりに

試験参加に文書にて同意を得た平均年齢62.7歳の男女20例で、比較的血清脂質の安定した状況において、大豆蛋白(豆乳)1日10gを3カ月、うち中間の1カ月に540mg含有カテキン緑茶を併用し、体重、体脂肪、BMI、血圧、血清脂質、MDA-LDL、アディポネクチン、hs CRP、肝機能、腎機能、末梢血液所見を1カ月ごとに測定し、有効性、安全性を評価した。

体重、BMIは大豆蛋白摂取後の軽度の増加をカテキン摂取が抑制するものと思われた。血圧は収縮期、拡張期ともに変化はなかった。大豆蛋白摂取により、総コレステロール、トリグリセライドの有意な減少が認められ、カテキン併用によりその低下が維持された。MDA-LDLは大豆蛋白摂取で低下、カテキン併用で、その低下が維持された。アディポネクチンは、大豆蛋白摂取で増加傾向、カテキン併用で明らかな上昇がみられた。hs CRPには有意な変動はみられなかった。

安全性の指標である自覚症状、肝機能、腎機能、末梢血液所見には全く異常はみられなかった。

以上、大豆蛋白とカテキンの併用は、大豆蛋白の有用性を助長するとともに、その低下が動脈硬化のリスクとされているアディポネクチンを増加させるメリットがあると考えられる。

(本研究は厚生労働科学研究補助金による)

文 献

- 1) 嘉津山ひとみ, 山下 毅, 中村治雄ほか: 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.* 22: 2782-2785, 2002
- 2) 嘉津山ひとみ, 山下 毅, 中村治雄ほか: 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 II—エコナ油とヘルシア緑茶の併用—. *Prog. Med.* 24: 841-844, 2004
- 3) Anderson, J. W., Johnstone, B. M. and Cook-Newell, M. E.: Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N. Engl. J. Med.* 333: 276-282, 1995
- 4) Rosell, M. S., Appleby, P. N., Spencer, E. A. et al.: Soy intake and blood cholesterol concentrations: a cross-sectional study of 1,033 pre- and postmenopausal women in the Oxford arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 80: 1391-1396, 2004
- 5) Sesso, H. D., Gaziano, J. M., Liu, S. et al.: Flavonoid intake and the risk of cardiovascular disease in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 1400-1408, 2003
- 6) 上田 隆, 板倉弘重, 中村治雄: カテキン類の長期摂取によるヒトの体脂肪低減作用. *Prog. Med.* 22: 2189-2203, 2002
- 7) Maron, D. J., Lu, G. P., Cai, N. S. et al.: Cholesterol-lowering effect of a theaflavin-enriched green tea extract: a randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 163: 1448-1453, 2003
- 8) Pischon, T., Girman, C. J., Hotamisligil, G. S. et al.: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 291: 1730-1737, 2004
- 9) 松沢佑次: 生活習慣病における脂肪細胞の意義と大豆たん白質の効果: 体脂肪分布と脂肪細胞機能, 特にアディポサイトカイン分泌に及ぼす大豆たん白の影響(第三報). *大豆たん白質研究* 7: 1-12, 2004

減量効果は得られにくく、 精巢への影響が懸念される

独立行政法人 国立健康・栄養研究所 食品機能研究部

齋藤衛郎 *Saito, Morio* 佐伯明子 *Saeki, Akiko*

研究プロジェクトのねらいと概要

齋藤衛郎

厚生労働省所管の国立健康・栄養研究所は、平成13年4月、独立行政法人となり、1期を5年とする中期計画がスタートした。現在の中期計画（平成13年度～）では、厚生労働大臣から示された中期目標「食品についての栄養生理学上の調査及び研究」を軸に、中期計画期間中に遂行すべき重点調査研究業務の一つとして、「食品成分の有効性評価及び健康影響評価」プロジェクトをスタートさせた。プロジェクトでは、その調査および研究のなかで、(ア)食品成分の生理的有効性の評価、(イ)食品成分の健康影響評価方法の確立、(ウ)国内の規格基準の策定・改変等、食品保健行政施策に資する基礎資料の提示、を行うことを目的としている。

具体的には、近年、国民の関心が大変高い「いわゆる健康食品」および栄養補助食品等の食品成分を対象として、その生理的有効性および安全性、適正な摂取基準等を明らかにし、適正な摂取により食生活を通じて国民の健康の保持・増進および公衆衛生の向上に資することを目的とした。プロジェクトでは、健康影響評価のターゲットを生活習慣病のうち罹患頻度の高い循環器疾患、肥満・糖尿病、骨・関節のカテゴリーに分け、これらに対する有効性を標榜する「いわゆる健康食品」を対象に有効性のスクリーニングおよび安全性の評価を動物試験を中心に実施した。選択の基準としては、国民のニーズの高いもの、販売実績の多い主要なもの、有効性の真偽のほどが疑われ、かつ危険性が危惧されるもの、を中心に各メンバーがカテゴリーに沿って選択した。また、こうした食品ないし食品成分が医薬品の効果に及ぼす可能性、アレルギー発現性についても検討した。

平成17年度が中期計画の最終年度であるが、「臨床栄養」編集部のご好意により執筆の機会を提供いただいたので、これまでにプロジェクトメンバーによりとりまとめられた成果の一端を順次シリーズでご紹介する。なお、成果は当研究所のホームページ (<http://www.nih.go.jp/eiken/index.html>) にも紹介しているので、参照いただければ幸いです。

はじめに

肥満は、体脂肪の過剰な蓄積により体重が増加し、体型の乱れにつながることから、肥満抑制を標榜するいわゆるダイエット食品は、若年女子のみならず、幅広い年齢層の女性の強い関心を集めている。また肥満は、身体的特徴の変化をきたすばかりでなく、内臓脂肪型肥満の場合、高脂血症、高血圧、糖尿病、動脈硬化、冠動脈疾患などの生活習慣病の発症につながる重大な危険因子にもなる¹⁻³⁾。2005年には、内臓脂肪型肥満を基盤とするメタボリックシンドロームの診断基準も示されている⁴⁾。したがって、肥満予防は生活習慣病予防の観点からも大変重要であり、抗肥満作用をもつ食品ないし食品素材が有効であるなら、それは生活習慣病予防に役立つといえる。

近年、種々のダイエット食品ないし食品素材が登場してきているが、それらは、機能性の面から①糖質や脂質の消化・吸収を抑制する、②脂肪が合成されて体内に蓄積するのを防ぐ、③体内に蓄積された脂肪の酸化・分解を促進する、④セロトニン等のホルモン作用を変化させて食欲を抑制する、の4つのカテゴリーに大きく分類できる。ここで紹介するガルシニアは、効果が認められる場合には、主に②、一部③と④の作用によると考えられる。

ガルシニアの有効成分

ガルシニア・カンボジア (*Garcinia cambogia*) はインドや東南アジアに生育するオトギリソウ科の常緑樹で、5~9月頃にオレンジ大の黄色からやや赤みがかかった実をつける。果実や果皮は柑橘類に似た強い酸味を有し、熟果は生食されるほか、果皮や実を乾燥させて貯蔵し、カレーの酸味付けや魚の塩蔵保存などに古くから利用されている。乾燥果皮抽出物には有効成分 (-)-ヒドロキシクエン酸 ((-)-hydroxycitric acid, HCA) が多量に含まれ、肥満抑制を標榜する食品素材として、多くのダイエット食品やサプリメントに利用されている。ヒドロキシクエン酸は、クエン酸と類似

した化学構造をもち4つの異性体が存在するが、有効なのはHCAのみである⁵⁾。

HCAの作用機序

HCAの作用機序を図1に示す。HCAのATPクエン酸リアーゼに対する親和性はクエン酸に比べ約100倍強いことが知られている⁶⁾。したがって、HCAが細胞内に存在した場合、クエン酸とATPクエン酸リアーゼの結合を競合的に阻害することで^{6,7)}、クエン酸からのアセチルCoA生成を抑制し、クエン酸を介した糖からの脂肪酸合成と脂肪の合成・蓄積を抑制する⁸⁻¹³⁾。アセチルCoA生成の低下によりコレステロール合成も低下する^{11,13)}。一般的に、アセチルCoA生成が減少すると、脂肪酸の燃焼(β 酸化)に抑制的に働いているマロニルCoAの濃度も低下し、その結果、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼI (CPT-I)の活性化とともに脂肪酸の燃焼が促進され、体脂肪蓄積が抑制されることになる^{14,15)}。したがって、高炭水化物食では、余剰の糖分が脂肪酸合成に向けられるのを抑制し、体脂肪の蓄積が抑制されることになる。また、ATPクエン酸リアーゼが阻害されると、クエン酸量が増加し、フィードバック機構により結果的にグルコースからのグリコーゲン合成が高まり^{11,14,16)}、血中グルコース濃度の安定とともに空腹感が抑制されることになる。

ガルシニア (HCA) による効果確認試験

遺伝性の疾患素因をもたない通常のラットで、自由摂取によりHCAの影響を検討した結果、摂餌量の減少、体重増加抑制、体脂肪蓄積抑制効果が観察されている¹⁷⁻¹⁹⁾。エネルギー摂取量を一定にしたペアフィーディング試験においても、HCAによる体重および体脂肪蓄積抑制効果が観察されているので^{8,20)}、体脂肪の蓄積抑制は、摂餌量の減少にともなうエネルギー摂取低下によるだけでなく、HCAによる糖質からの脂肪酸合成抑制によると考えられる。なお、近年、フェン

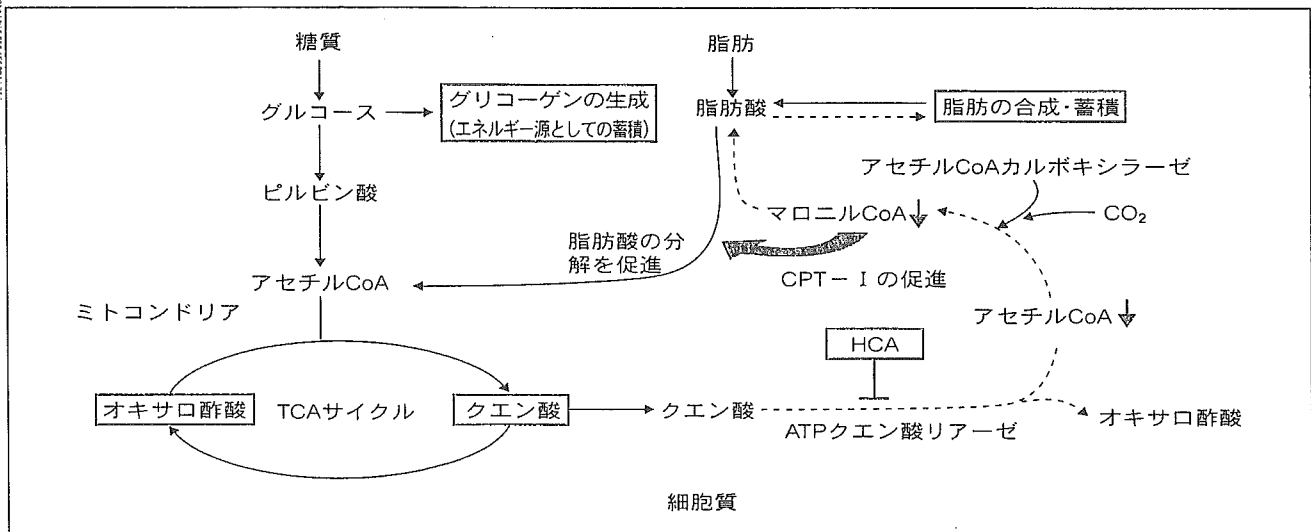


図1 (-)-ヒドロキシクエン酸の作用機序

フルラミン(食欲減退剤)の作用と類似の機作—中枢神経ニューロンのシナプスからのセロトニン放出の促進と再取り込みの抑制—がHCAによる食欲抑制のメカニズムとして提案されている^{21,22)}。

動物試験の結果を基に、ヒトでもHCAの効果確認試験がいくつか実施されている。食事制限をしない場合では、Sergio²³⁾は自身の摂取経験として、HCA含量200~300mgのタマリンド・マラバー(Tamarind Malabar, ガルシニアの別名)を1日3回毎食事前に摂取し、食欲の抑制と1日当たり約1ポンドの体重減少を経験している。小野村ら²⁴⁾は、平均BMIが26.5の女性(33~67歳)にHCAを250mg含むゼリー飲料を1日3本、12週間摂取させ、体重、皮下脂肪面積、内臓脂肪面積、総脂肪面積の減少を観察している。Hayamizuら²⁵⁾は、平均BMIが27.9の男女に1,000mgのHCAを1日3回に分けて、8週間摂取させ、内臓脂肪面積の高い被験者(≧90cm²)でのみ、内臓脂肪面積および内臓脂肪面積/皮下脂肪面積比が減少したが、体重、BMI、体脂肪率には有意な変化は認めなかったと報告している。Westerterp-PlantengaとKovacs²⁶⁾は、平均BMIが27.5の男女に300mgのHCAを含む飲料を1日3回、2週間摂取させ、食欲には変化がなかったが、24時間のエネルギー摂取がHCA群で15~30%減少した

ことを観察している。主に、間食におけるエネルギー摂取の抑制(HCAによる満腹感の維持)効果によると推察している。Kovacsら²⁷⁾は、平均BMIが27.4の男性にHCA500mgあるいはHCA500mgと中鎖脂肪酸トリグリセリド3gを通常の食事とともに2週間摂取させたが、食欲、脂肪の酸化、エネルギー消費、体重減少いずれにも効果を観察しなかった。

食事制限をした場合については、MattesとBormann²⁸⁾は、平均BMIが28.6の軽度肥満の女性にHCA400mgを1日3回、低エネルギー(1日1,200kcal)の食事とともに12週間摂取させたところ、プラセボ群と比較して体重が有意に減少したことを観察している。Heymsfieldら²⁹⁾は、BMIが約32の健常人(大半は女性)にHCAを500mg含むカプセルを1日3回、低エネルギー(1日1,200kcal)の高繊維食とともに12週間摂取させたが、体重および体脂肪量いずれにも有意な変化を観察しなかった。RothackerとWaitman³⁰⁾も同様な観察をしている。

このように、効果があるとする報告と、効果が得られないとする報告があり、必ずしもコンセンサスは得られていない。

安全性についての検討

ガルシニアは、東南アジアにおいて果物やスパイスなどとして古くから食されてきており、

食経験上安全性に問題はないと考えられている。また、これまで、動物試験、ヒト試験のいずれにおいても有害事象が観察されたとする報告はみあたらない³¹⁾。しかし、当初から安全性を目的として動物試験によりそれを証明したデータに欠け、とくに長期摂取による影響は明らかでない。

ラットを用いた経口投与による急性毒性試験では、HCAを含むSuper CitriMax™(HCA含量は60%)のLD₅₀は5,000 mg/kg BW以上²²⁾、マウスを用いた腹腔内投与によるHCAのLD₅₀は2,000 mg/kg BW以上、経口投与では4,000 mg/kg BW以上³²⁾とされており、安全性は高いと考えられている。さらに、健常人でガルシニア多量摂取の安全性を検討する目的で、HCAとして計4gを毎食前に3回に分けて1日摂取させた場合、および、HCAとして計3gを毎食前に3回に分けて10日間連続摂取させた場合、いずれも、有害事象は観察されなかったと報告されている³³⁾。

しかし、筆者らによる、HCAを含む飼料をZucker肥満ラットに与えたペアフィーディング試験では、ガルシニアの多量投与(154 mmol HCA/kg diet)が副睪丸周囲脂肪蓄積抑制に効果があったが、HCAとして102 mmol/kg diet以上を含む飼料を摂取した場合に(778 mg HCA/kg BW/日以上)、用量依存的に顕著な精巣毒性(精細胞の萎縮と変性)が観察された³⁴⁾。本研究で用いた水溶性のガルシニアパウダーS®は市販の「いわゆる健康食品」の素材として使用されているものであり、重金属や環境汚染等の有害物質による影響は除外できる。筆者らと同様な精巣毒性の結果が別の研究グループによっても報告され、厚生労働省から公表されており(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2002/03/tp0304-1.html>)、精巣毒性の本体は、HCAそれ自体の可能性の高いことが示唆されている。

市販されているガルシニアエキスを含む「いわゆる健康食品」の1日当りのHCAの有効摂取目安量(750~1500 mg HCA/日 per person)は^{35,36)}、体重50 kgでは15~30 mg HCA/kg

BW/日であり、この量は筆者らが行った試験のNOAEL(無毒性量:51 mmol HCA/kg diet, 389 mg HCA/kg BW/日)の1/26~1/13量となる³⁴⁾。摂取の指示量を守れば有害な影響は起こらないだろうと思われる。しかし、ガルシニアエキスを含む「いわゆる健康食品」は種々の形態で販売されており、錠剤やカプセルの形態では簡単に摂取目安量の数倍を摂取することができる。ヒトでは感受性の個体差も大きく異なると考えられる。また、Zucker肥満ラットと同様な体脂肪蓄積性の高い脂質代謝の特性をもつ人では、ガルシニアエキスの体脂肪蓄積抑制効果はほとんど期待できないと考えられる³⁴⁾。そのうえ、ヒトはATPクエン酸リアーゼ活性が低く、グルコースからのアセチルCoA生成はラットの約1/40とされるため³⁷⁾、極端な高炭水化物、高HCA、低脂肪食という食事を別にする、ヒトでHCA摂取による体脂肪蓄積抑制効果は一層得られにくいと思われる。

こうしたサプリメントは、とらなければならないものではない。医薬品との相互作用についても検討されていない。精巣毒性の可能性を否定できない現在、十分な安全性が判明するまでは摂取を控えることが賢明であろう。なお、ガルシニアの雌ラットへの影響、精巣毒性の機序等についても検討し、論文を投稿中であるが、雌性生殖器への影響はなさそうである。

文献

- 1) Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, et al. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994; 107: 239-46.
- 2) Jebb SA. Obesity: from molecules to man. *Proc Nutr Soc* 1999; 58: 1-14.
- 3) 松澤佑次, 井上修二, 池田義雄, ほか. 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. *肥満研究* 2000; 6: 18-28.
- 4) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* 2005; 94: 794-809.
- 5) Sullivan AC, Hamilton JG, Miller ON, Wheatley VR. Inhibition of lipogenesis in rat liver by (-)-hydroxycitrate. *Arch Biochem Biophys* 1972; 150: 183-90.
- 6) Watson JA, Fang M, Lowenstein JM. Tricarballylate and

- hydroxycitrate : substrate and inhibitor of ATP : citrate oxaloacetate lyase. Arch Biochem Biophys 1969 ; 135 : 209-17.
- 7) Sullivan AC, Singh M, Srere PA, Glusker JP. Reactivity and inhibitor potential of hydroxycitrate isomers with citrate synthase, citrate lyase, and ATP citrate lyase. J Biol Chem 1977 ; 252 : 7583-90.
 - 8) Sullivan AC, Triscari J, Hamilton JG, et al. Effect of (-)-hydroxycitric acid upon the accumulation of lipids in the rat : I. Lipogenesis. Lipids 1974 ; 9, 121-8.
 - 9) Lowenstein JM. Effect of (-)-hydroxycitrate on fatty acid synthesis by rat liver in vivo. J Biol Chem 1971 ; 246. 629-32.
 - 10) Sullivan AC, Triscari J, Spiegel HE. Metabolic regulation as a control for lipid disorders. II. Influence of (-)-hydroxycitrate of genetically and experimentally induced hypertriglyceridemia in rat. Am J Clin Nutr 1977 ; 30 : 777-84.
 - 11) Sullivan AC, Triscari J, Miller ON. The influence of (-)-hydroxycitrate on in vivo rates of hepatic glycogenesis, lipogenesis and cholesterogenesis. Fed Proc 1974 ; 33 : 656.
 - 12) Chee H, Romsos DR, Leveille GA. Influence of (-)-hydroxycitrate on lipogenesis in chickens and rats. J Nutr 1977 ; 107 : 112-9.
 - 13) Berkhout TA, Havekes LM, Pearce NJ, Groot PHE. The effect of (-)-hydroxycitrate on the activity of the low-density-lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase levels in the human hepatoma cell line Hep G 2. Biochem J 1990 ; 272 : 181-6.
 - 14) McCarty MF. Promotion of hepatic lipid oxidation and gluconeogenesis as a strategy for appetite control. Med Hypo 1994 ; 42 : 215-25.
 - 15) Ruderman NB, Saha AK, Vavvas D, Witters LA. Malony-CoA, fuel sensing, and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 1999 ; 276 : E 1-8.
 - 16) Hellerstein MK, Xie Y. The indirect pathway of hepatic glycogen synthesis and reduction of food intake by metabolic inhibitors. Life Sci 1993 ; 53 : 1833-45.
 - 17) Sullivan AC, Triscari J, Hamilton JG, Miller ON. Effect of (-)-hydroxycitric acid upon the accumulation of lipid in the rat : II. Appetite. Lipids 1974 ; 9 : 129-34.
 - 18) Rao RN, Sakariah KK. Lipid-lowering and antiobesity effect of (-)-Hydroxycitric acid. Nutr Res 1988 ; 8 : 209-12.
 - 19) Vasselli JR, Shane E, Boozer CN, Heymsfield SB. Garcinia cambogia extract inhibits body weight gain via increased energy expenditure (EE) in rats. FASEB J 1998 ; 12 : A 505.
 - 20) Greenwood MRC, Cleary MP, Gruen R, et al. Effect of (-)-hydroxycitrate on development of obesity in the Zucker obese rat. Am J Physiol 1981 ; 240 : E 72-8.
 - 21) Ohia SE, Awe SO, LeDay AM, et al. Effect of hydroxycitric acid on serotonin release from isolated rat brain cortex. Res Commun Mol Pathol Pharmacol 2001 ; 109 : 210-16
 - 22) Ohia SE, Opere CA, LeDay AM, et al. Safety and mechanism of appetite suppression by a novel hydroxycitric acid extract (HCA-SX). Mol Cell Biochem 2002 ; 238 : 89-103.
 - 23) Sergio W. A natural food, the Malabar Tamarind, may be effective in the treatment of obesity. Med Hypo 1988 ; 27 : 39-40.
 - 24) 小野村健太郎, 富 裕孝, 大塚隆一, 河端恵子. ガルシニアエキス含有ゼリー飲料の長期摂取がヒトの体脂肪量に及ぼす影響. 健康・栄養食品研究 2000 ; 3 : 23-30.
 - 25) Hayamizu K, Ishii Y, Kaneko I, et al. Effects of long-term administration of garcinia cambogia extract on visceral fat accumulation in humans. A placebo-controlled double blind trial. J Oleo Sci 2001 ; 50 : 805-12.
 - 26) Westerterp-Plantenga MS, Kovacs EMR. The effect of (-)-hydroxycitrate on energy intake and satiety in overweight humans. Int J Obes 2002 ; 26 : 870-72.
 - 27) Kovacs EMR, Westerterp-Plantenga MS, Saris WHM. The effect of 2-week ingestion of (-)-hydroxycitrate combined with medium-chain triglycerides on satiety, fat oxidation, energy expenditure and body weight. Int J Obes 2001 ; 25 : 1087-94.
 - 28) Mattes RD, Bormann L. Effects of (-)-hydroxycitric acid on appetitive variables. Phys Behav 2000 ; 71 : 87-94.
 - 29) Heymsfield SB, Allison DB, Vasselli JR, et al. Garcinia cambogia (hydroxycitric acid) as a potent antiobesity agent. A randomized controlled trial. J Am Med Assoc 1998 ; 280 : 1596-600.
 - 30) Rothacker DQ, Waitman BE. Effectiveness of a Garcinia cambogia and natural caffeine combination in weight loss - A double-blind placebo-controlled pilot study. Int J Obes 1997 ; 21 (Suppl 2) : S 53.
 - 31) Soni MG, Burdock GA, Preuss HG, et al. Safety assessment of (-)-hydroxycitric acid and Super CitriMax[®], a novel calcium/potassium salt. Food Chem Toxicol 2004 ; 42 : 1513-29.
 - 32) Sullivan AC, Triscari J. Metabolic regulation as a control for lipid disorders. I. Influence of (-)-hydroxycitrate on experimentally induced obesity in the rodent. Am J Clin Nutr 1977 ; 30 : 767-76.
 - 33) Hayamizu K, Ishii Y, Kaneko I, et al. No-observed-adverse-effect level (NOAEL) and sequential-high-doses administration study on Garcinia cambogia extract in humans. J Oleo Sci 2002 ; 51 : 365-9.
 - 34) Saito M, Ueno M, Ogino S, et al. High dose of Garcinia cambogia is effective in suppressing fat accumulation in developing male Zucker obese rats, but highly toxic to the testis. Food Chem Toxicol 2005 ; 43 : 411-9.
 - 35) Hayamizu K, Ishii Y, Kaneko I, et al. Effects of Long-term Administration of *Garcinia cambogia* extract on Visceral Fat Accumulation in Humans : A Placebo-controlled Double Blind Trial. J Oleo Sci 2001 ; 50 : 805-12.
 - 36) Sawada H, Tomi H, Tamura K, Anno T. Effects of liquid garcinia extract and soluble garcinia powder on body weight change. A possible material for suppressing fat accumulation. J Jap Oil Chem Soc 1997 ; 46 : 1467-74.
 - 37) Hoffmann GE, Andres H, Weiss L, et al. Lipogenesis in man. Properties and organ distribution of ATP citrate (pro-3 S)-lyase. Biochimica et Biophysica Acta 1980 ; 620 : 151-8.