

## Effect of *Citrus Aurantium* Combined with Caffeine and/or Tea Catechins on Body Fat Accumulation and Its Safety in Rats

Jun Takebayashi<sup>1</sup>, Kazuhiro Kubo<sup>1,\*\*</sup>, Akiko Saeki<sup>1</sup>, and Morio Saito<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Division of Food Science, Incorporated Administrative Agency, National Institute of Health and Nutrition, 1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8636, Japan

Received 10 April, 2006; Accepted 12 July, 2006

**Summary** We investigated the weight loss efficacy and safety of *Citrus aurantium* (CA, 1,000 mg/kg diet) along with usual levels of adrenergic stimulants in foods, *i.e.* caffeine (100 mg/kg diet) and/or tea catechins (500 mg/kg diet), in rats for 44 or 45 days. Even in combination with caffeine and tea catechins, the suppressive effect of CA against body fat accumulation was negligible, whereas no deleterious influences concerning cardiotoxicity were observed. Thus, although the efficacy of CA for weight loss seems to be questionable, no safety problems may occur even in people who habitually consume coffee and tea. However, it is noteworthy that the intake of CA markedly elevated the urinary excretion of adrenaline, and this was not affected by intake of caffeine and/or tea catechins at the usual levels. Therefore, the safety of CA intake with high levels of caffeine and tea catechins, especially in people at risk of heart disease, remains to be elucidated further.

**Key Words:** *Citrus aurantium*, caffeine, tea catechins, body fat accumulation, safety

### Introduction

Herbal supplements containing *Citrus aurantium* (CA) extracts have recently been marketed for claiming weight

loss (reviewed in references [1–3]). Similarly to ephedra, CA contains several adrenergic amines, and the most abundant one is synephrine [4]. Synephrine is structurally similar to adrenaline and noradrenaline (Fig. 1), and has been suggested to stimulate thermogenesis and lipolysis in adipocytes through the activation of  $\beta_3$ -adrenergic receptor and thereby facilitate weight loss. Some clinical trials showed that CA-containing combination products lost body weight and/or body fat [5–7], but these results are likely to arise from ingredients other than CA, particularly ephedrine or caffeine. Therefore, little

\*To whom correspondence should be addressed.

Tel: +81-3-3203-5601 Fax: +81-3-3203-7584

E-mail: msaito@nih.go.jp

\*\*Present address: Kazuhiro Kubo, Nursing Course, Narabunka Women's Collage, Incorporated Educational Institution, Nara Gakuen, 127 Higashinaka, Yamatotakada-shi, Nara-ken 635-8530, Japan

Abbreviations: A/G, ratio of albumin/globulin; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; BUN, blood urea nitrogen; BW, body weight; CA, *Citrus aurantium*; Caf, caffeine; Cat, tea catechins; HDL, high-density lipoprotein; HPLC, high performance liquid chromatography; LDH, lactate dehydrogenase; NOAEL, no observed adverse effect level; PLs, phospholipids; T3, triiodothyronine; T4, thyroxine; TG, triacylglycerol.



Fig. 1. Chemical structures of synephrine, adrenaline and noradrenaline.

evidence supports the efficacy of CA itself for weight loss in human at present.

On the other hand, synephrine acts as an  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic antagonist [8, 9] and thus is predicted to have hemodynamic effects, with potential implication risks for adverse effects. In fact, there were one case report of acute lateral-wall myocardial infarction in a 55-year-old woman [10], one case report of exercise-induced syncope with QT prolongation in a 22-year-old woman [11], and one case report of ischemic stroke in a 38-year-old man [12], which were associated with use of ephedra-free dietary supplements containing CA. In addition, Calapai *et al.* [13] reported that in rats the oral administration of CA alone significantly reduced body weight gain but high dose of CA caused ventricular arrhythmias and death.

Therefore, we have previously investigated the safety of CA alone and its suppressive effect against body fat accumulation in rats [14]. Dietary CA intakes less than or equal to 1,000 mg CA/kg diet (recommended daily intake of CA products is nearly equivalent to 200 mg CA/kg diet) did not suppress body weight gain or body fat accumulation, and not cause any biochemical and histopathological changes concerning toxicity. Thus, CA alone seemed to be ineffective against body fat accumulation but safe. However, an excessive intake of 5,000 mg/kg diet of CA suppressed significantly perirenal fat accumulation, but induced concomitantly heart weight loss and increased plasma levels of adrenaline and dopamine and urinary excretion of adrenaline [14].

There are some food components that could stimulate adrenergic antagonists, e.g. caffeine and catechin-polyphenols [15]. These stimulants may be synergistic with CA for weight loss, but may also increase the risk of cardiotoxicity as Marcus and Grollman [16] and Jordan *et al.* [17] have warned. It needs to be noted that some weight-loss products contain CA together with such stimulants at the same time. In 2004, Health Canada banned a certain product containing synephrine, caffeine, catechins and other stimulants [18]. Therefore, in the present study, we investigated the influences of simultaneous intake of CA with caffeine and/or tea catechins on body fat accumulation and safety in rats.

## Materials and Methods

### *Animals, diets and feeding trial*

The experiments were done in accordance with the guidelines of the Animal Committee of the Incorporated Administrative Agency, National Institute of Health and Nutrition (Tokyo, Japan).

Male Sprague-Dawley rats (CLEA Japan, Tokyo, Japan), 8 week of age and weighing 260–290 g, were housed individually at a controlled temperature of  $22 \pm 1^\circ\text{C}$  and humidity of 50–60% with a 12-h light:dark cycle. They were first fed the AIN-93G purified diet for laboratory rodents

[19] and had access to water *ad libitum* for 7 days. The rats were then randomly assigned by weight and weight gain to 7 diet groups, (i) control group, (ii) CA group, (iii) caffeine (Caf) group, (iv) CA + Caf group, (v) tea catechins (Cat) group, (vi) CA + Cat group and (vii) CA + Caf + Cat group, and raised for 44 or 45 days. Food and water were available *ad libitum*.

The composition of the high-fat experimental diets, based on the AIN-93G purified diet for laboratory rodents, is shown in Table 1. Lipid content of the diets was 20 w/w % and 37.5% of total energy. Powder extract of CA was purchased from Exquim, S.A. (Barcelona, Spain); this product contains 6.4% of synephrine according to manufacturer's data sheet and we confirmed this by HPLC [14]. Caffeine anhydride was purchased from Wako Pure Chemical Industries, Ltd (Osaka, Japan). Polyphenon-60 (green tea catechins, Lot. 0409171) was purchased from Mitsui Norin Co., Ltd. (Tokyo, Japan); this product contains 60.3% of catechins (27.2% of (–)-epigallocatechin gallate, 15.2% of (–)-epigallocatechin, 7.7% of (–)-epicatechin gallate, 6.8% of (–)-epicatechin, 2.9% of (–)-gallocatechin gallate and 0.5% of (–)-catechin gallate) according to manufacturer's data sheet and 7.4% of caffeine measured by HPLC as reported by Goto *et al.* [20].

After 13, 28 and 39 days, 24-hr urine was collected using metabolic cages and was stored at  $4^\circ\text{C}$  until use. At the end of the experiment (44 or 45 days), the rats were killed by cardiac puncture. Their liver, kidney, heart, testis, spleen, lung, and perirenal and epididymal fad pads were promptly excised, washed with isotonic saline and weighed. The hearts of all rats were fixed with 10% formalin neutral buffer solution, pH 7.4, and histopathological examinations were performed after hematoxylin-eosin staining. Serum and plasma were separated by centrifugation at  $2,700 \times g$  at  $4^\circ\text{C}$  for 15 min and stored at  $-80^\circ\text{C}$  until use.

### *Assay procedures*

Serum inhibin-B concentration was determined by a sandwich EIA kit (Oxford Bio-Innovation Ltd., Oxfordshire, UK). Other serum parameters determined were as follows: total protein, albumin, ratio of albumin/globulin (A/G), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH), creatinine, blood urea nitrogen (BUN), glucose, glycosylated albumin, triacylglycerol (TG), phospholipids (PLs), free fatty acids, total cholesterol, HDL-cholesterol, total bilirubin, triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4); plasma parameters were as follows: adrenaline, noradrenalin and dopamine; urinary parameters were as follows: adrenaline, noradrenalin, dopamine and homovanillic acid. These biochemical parameters were measured with commercially available kits.

Table 1. Composition of experimental diets given to rats

Group	Control	CA	Caf	CA + Caf	Cat	CA + Cat	CA + Caf + Cat
				g/kg diet			
Casein	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0
L-Cystine	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
$\alpha$ -Cornstarch	399.5	398.5	399.4	398.4	399.0	398.0	397.9
Sucrose	102.5	102.5	102.5	102.5	102.5	102.5	102.5
Cellulose powder	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
Vitamin mix (AIN-93-VX)	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Mineral mix (AIN-93G-MX)	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0
<i>tert</i> -Butylhydroquinone	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014
Soybean oil	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
Lard	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0
				mg/kg diet			
<i>Citrus aurantium</i> <sup>a</sup>	0	1000	0	1000	0	1000	1000
Caffeine anhydride	0	0	100	100	0	0	100
Polyphenon-60 (tea catechins) <sup>b</sup>	0	0	0	0	500	500	500
Synephrine content	0	64	0	64	0	64	64
Caffeine content	0	0	100	100	37	37	137
Tea catechins content	0	0	0	0	302	302	302
Total energy (kcal/kg diet) <sup>c</sup>	4800	4796	4800	4796	4798	4794	4794

CA, *Citrus aurantium*; Caf, caffeine; Cat, tea catechins

<sup>a</sup>*Citrus aurantium* contained 6.4% of synephrine.

<sup>b</sup>Polyphenon-60 contained 60.3% of tea catechins and 7.4% of caffeine.

<sup>c</sup>The energy density of all diets was calculated using Atwater energy factors for energy calculation.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using one-way ANOVA followed by Tukey-Kramer post-hoc test for multiple comparisons. The *p*-values less than 0.05 were considered statistically significant. Data that failed the Levene's test for equality of variances were log-transformed to stabilize variances before analysis.

### Results

The rats consumed 22.8–26.7 g food/day and gained 4.8–5.7 g BW/day over the 44- or 45-day-experiment (Table 2). There were no significant differences in the food intake and body weight gain among the groups. The relative weights of liver, kidney, testis, spleen, lung, and perirenal and epididymal fat pad did not change significantly in any of the treatment groups.

The hearts showed no histopathological abnormalities attributable to three dietary components of CA, caffeine and tea catechins, even in the CA + Caf + Cat group (data not shown). The plasma concentrations of adrenaline, noradrenaline and dopamine were not significantly different between the groups (Table 3). Furthermore, no obvious changes in the serum biochemical parameters were observed

in any of the treatment groups (Table 4). The variations of serum albumin concentration were within the normal range. The 24-h urinary excretion of adrenaline was already increased in the CA intake groups on the 13th day of the experiment, and remained elevated thereafter (Table 5). Caffeine and tea catechins did not further increase the urinary excretion of adrenaline even in the combination with CA. On the other hand, there were not notable changes in the urinary excretion of noradrenaline, dopamine and homovanillic acid between the groups.

### Discussion

The dose of CA used in this study was 1,000 mg/kg diet, which was no observed adverse effect level (NOAEL) of CA alone in our previous study [14]. CA intakes calculated using final body weights in the present study were *ca.* 40–50 mg CA/kg BW/day (*ca.* 3 mg synephrine/kg BW/day); this is *ca.* 2,000–2,500 mg CA/day (*ca.* 150 mg synephrine/day) for a 50 kg BW human, and 2–25 times excess of recommended daily intake on the labels of many CA products (100–1,000 mg CA/day). In a similar manner, caffeine intakes were *ca.* 2–6 mg caffeine/kg BW/day; this is *ca.* 100–300 mg caffeine/day for a 50 kg BW human, and

Table 2. Influence of dietary *Citrus aurantium* (CA) combined with caffeine (Caf) and/or tea catechins (Cat) on food intake, body weight gain and tissue weight in rats.

Group	Control	CA	Caf	CA + Caf	Cat	CA + Cat	CA + Caf + Cat
Food intake (g/day)	24.3 ± 2.2 <sup>NS</sup>	22.8 ± 2.4	25.2 ± 2.1	25.1 ± 2.7	24.0 ± 2.3	26.7 ± 1.4	25.7 ± 1.4
<i>Citrus aurantium</i> intake (mg/day)	0	22.8 ± 2.4	0	25.1 ± 2.7	0	26.7 ± 1.4	25.7 ± 1.4
Synephrine intake (mg/day)	0	1.5 ± 0.2	0	1.6 ± 0.2	0	1.7 ± 0.1	1.6 ± 0.1
Caffeine intake (mg/day)	0	0	2.5 ± 0.2	2.5 ± 0.3	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.1	3.5 ± 0.2
Tea catechins intake (mg/day)	0	0	0	0	7.2 ± 0.7	6.9 ± 0.4	7.7 ± 0.4
Body weight gain (g)	246 ± 41 <sup>NS</sup>	220 ± 41	241 ± 21	240 ± 37	211 ± 14	248 ± 25	243 ± 37
Initial body weight (g)	312 ± 14 <sup>NS</sup>	309 ± 9	310 ± 10	310 ± 9	310 ± 14	310 ± 12	311 ± 8
Final body weight (g)	558 ± 51 <sup>NS</sup>	530 ± 47	551 ± 25	550 ± 45	521 ± 24	558 ± 35	554 ± 43
Liver (g/100 g BW)	3.28 ± 0.21 <sup>NS</sup>	3.04 ± 0.12	3.25 ± 0.17	3.15 ± 0.47	2.99 ± 0.23	3.10 ± 0.10	3.06 ± 0.11
Kidney (g/100 g BW)	0.59 ± 0.04 <sup>NS</sup>	0.58 ± 0.03	0.60 ± 0.04	0.61 ± 0.06	0.62 ± 0.04	0.61 ± 0.05	0.61 ± 0.05
Heart (g/100 g BW)	0.26 ± 0.02 <sup>NS</sup>	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.02	0.25 ± 0.02	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.24 ± 0.02
Testis (g/100 g BW)	0.70 ± 0.05 <sup>NS</sup>	0.74 ± 0.10	0.73 ± 0.07	0.76 ± 0.10	0.75 ± 0.06	0.73 ± 0.07	0.69 ± 0.07
Spleen (g/100 g BW)	0.18 ± 0.02 <sup>NS</sup>	0.18 ± 0.05	0.16 ± 0.02	0.17 ± 0.02	0.17 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.17 ± 0.01
Lung (g/100 g BW)	0.29 ± 0.05 <sup>NS</sup>	0.29 ± 0.03	0.29 ± 0.03	0.29 ± 0.04	0.31 ± 0.01	0.30 ± 0.02	0.30 ± 0.02
Perirenal fat pad (g/100 g BW)	3.08 ± 0.50 <sup>NS</sup>	3.03 ± 0.77	3.28 ± 0.72	3.17 ± 0.91	3.05 ± 0.90	2.91 ± 0.61	3.12 ± 0.58
Epididymal fat pad (g/100 g BW)	2.63 ± 0.32 <sup>NS</sup>	2.48 ± 0.46	2.62 ± 0.45	2.58 ± 0.60	2.47 ± 0.35	2.60 ± 0.43	2.44 ± 0.34

Each value is the mean ± SD of 6–7 rats in each group. NS, not significant.

Table 3. Influence of dietary *Citrus aurantium* (CA) combined with caffeine (Caf) and/or tea catechins (Cat) on plasma concentrations of catecholamines in rats.

Group	Control	CA	Caf	CA + Caf	Cat	CA + Cat	CA + Caf + Cat
Adrenaline (nmol/liter)	36.0 ± 12.4 <sup>NS</sup>	47.8 ± 17.2	45.9 ± 21.1	48.3 ± 25.1	47.7 ± 20.6	44.4 ± 22.1	32.6 ± 7.7
Noradrenaline (nmol/liter)	25.4 ± 12.5 <sup>NS</sup>	30.2 ± 21.8	32.5 ± 12.4	33.3 ± 21.6	36.7 ± 26.7	31.3 ± 14.3	21.0 ± 12.4
Dopamine (nmol/liter)	1.15 ± 0.54 <sup>NS</sup>	1.21 ± 0.46	1.01 ± 0.43	0.77 ± 0.31	1.06 ± 0.28	1.06 ± 0.56	0.57 ± 0.23

Each value is the mean ± SD of 6–7 rats in each group. NS, not significant.

equivalent to caffeine level in a few cups of coffee. Tea catechins intakes were *ca.* 14 mg tea catechins/kg BW/day; this is *ca.* 700 mg tea catechins/day for a 50 kg BW human, and equivalent to tea catechins level in *ca.* 1 liter of green tea. In our present study, caffeine or tea catechins alone did not suppress body fat accumulation although they have been reported to reduce body fat mass. This may be because the doses used in this study were below an effective dose, e.g., 250 mg caffeine/kg diet, in rats, reported by Kobayashi-Hattori *et al.* [21], and 2,000 mg tea catechins/kg diet, in mice, reported by Murase *et al.* [22], respectively.

Our results suggest that excess level of CA did not suppress body weight gain and body fat accumulation even in combination with usual levels of caffeine and tea

catechins in rats. However, Colker *et al.* [5] reported that human subjects (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) received CA (975 mg/day), caffeine (528 mg/day) and St. John's wort (900 mg/day) for 6 weeks with exercise and mild caloric restriction lost body weight and body fat significantly. In addition, Gougeon *et al.* [23] reported that human subjects received single dose of CA capsules (containing 26 mg synephrine and 10.5 mg other adrenergic amines) were significantly higher in energy expenditure compared with the baseline. Carpené *et al.* [24] showed that adrenergic agonists stimulated lipolysis in white fat cells through the activation of  $\beta_3$ -adrenergic receptor in rats, but through the activation of  $\beta_1$ - and/or  $\beta_2$ -adrenergic receptor in humans, while synephrine activated  $\beta_1$ - and/or  $\beta_2$ -adrenergic receptor rather

Table 4. Influence of dietary *Citrus aurantium* (CA) combined with caffeine (Caf) and/or tea catechins (Cat) on serum biochemical indicators in rats.

Group	Control	CA	Caf	CA + Caf	Cat	CA + Cat	CA + Caf + Cat
Total protein (g/liter)	60.8 ± 2.2 <sup>NS</sup>	58.5 ± 1.5	60.8 ± 1.9	60.6 ± 2.1	59.3 ± 1.5	59.8 ± 0.4	59.3 ± 1.7
Albumin (g/liter)	29.5 ± 1.0 <sup>ab</sup>	28.8 ± 0.8 <sup>a</sup>	30.5 ± 0.5 <sup>b</sup>	30.3 ± 1.3 <sup>b</sup>	29.3 ± 0.5 <sup>ab</sup>	29.8 ± 0.8 <sup>ab</sup>	28.6 ± 0.5 <sup>a</sup>
Ratio of albumin/globulin	0.95 ± 0.05 <sup>NS</sup>	0.97 ± 0.05	1.00 ± 0.06	1.01 ± 0.04	0.97 ± 0.05	0.98 ± 0.08	0.94 ± 0.05
Aspartate aminotransferase (U/liter)	87.7 ± 11.9 <sup>NS</sup>	86.3 ± 11.6	85.3 ± 7.9	79.1 ± 11.8	91.7 ± 12.4	91.7 ± 7.7	86.3 ± 12.8
Alanine aminotransferase (U/liter)	28.3 ± 4.6 <sup>NS</sup>	30.3 ± 8.3	24.8 ± 5.5	26.4 ± 6.1	28.3 ± 6.0	25.5 ± 1.9	23.4 ± 2.3
Alkaline phosphatase (U/liter)	405 ± 40 <sup>NS</sup>	367 ± 66	361 ± 53	417 ± 114	349 ± 60	461 ± 79	418 ± 68
Lactate dehydrogenase (U/liter)	655 ± 275 <sup>NS</sup>	747 ± 290	705 ± 215	594 ± 155	972 ± 351	608 ± 131	798 ± 367
Creatinine (μmol/liter)	29.3 ± 1.5 <sup>NS</sup>	30.1 ± 3.7	26.1 ± 1.5	26.1 ± 3.3	27.8 ± 0.9	27.0 ± 4.9	28.3 ± 1.0
Urea nitrogen (mmol/liter)	4.9 ± 0.9 <sup>NS</sup>	4.7 ± 0.5	4.6 ± 0.6	4.4 ± 0.7	4.9 ± 0.4	4.5 ± 0.4	4.5 ± 0.5
Glucose (mmol/liter)	13.7 ± 1.4 <sup>NS</sup>	13.5 ± 1.7	13.1 ± 1.4	12.7 ± 1.8	12.6 ± 0.4	13.5 ± 1.5	1.30 ± 1.3
Glycosylated albumin (%)	8.47 ± 0.48 <sup>NS</sup>	7.45 ± 1.28	6.22 ± 1.96	6.54 ± 1.57	7.55 ± 1.02	6.72 ± 1.73	7.34 ± 1.17
Triacylglycerol (mmol/liter)	1.79 ± 0.57 <sup>NS</sup>	1.51 ± 0.50	1.53 ± 0.59	1.74 ± 1.07	1.48 ± 0.61	1.44 ± 0.73	1.62 ± 1.24
Phospholipids (mmol/liter)	1.98 ± 0.28 <sup>NS</sup>	1.61 ± 0.25	1.93 ± 0.37	1.97 ± 0.49	1.64 ± 0.38	1.69 ± 0.36	1.69 ± 0.40
Free fatty acids (mmol/liter)	0.72 ± 0.16 <sup>NS</sup>	0.64 ± 0.16	0.66 ± 0.13	0.64 ± 0.20	0.69 ± 0.20	0.60 ± 0.21	0.58 ± 0.14
Total cholesterol (mmol/liter)	1.85 ± 0.28 <sup>NS</sup>	1.48 ± 0.22	1.80 ± 0.45	1.91 ± 0.33	1.44 ± 0.29	1.53 ± 0.18	1.61 ± 0.33
HDL-cholesterol (mmol/liter)	0.72 ± 0.07 <sup>NS</sup>	0.63 ± 0.08	0.70 ± 0.10	0.71 ± 0.12	0.61 ± 0.11	0.65 ± 0.10	0.62 ± 0.07
Total bilirubin (μmol/liter)	2.0 ± 0.7 <sup>NS</sup>	1.7 ± 0.0	2.9 ± 0.9	1.7 ± 0.0	2.3 ± 0.9	2.3 ± 0.9	2.0 ± 0.6
Triiodothyronine (nmol/liter)	1.08 ± 0.12 <sup>NS</sup>	1.01 ± 0.16	1.03 ± 0.17	1.06 ± 0.17	1.07 ± 0.11	1.15 ± 0.16	1.01 ± 0.14
Thyroxine (nmol/liter)	59.0 ± 3.6 <sup>NS</sup>	50.4 ± 9.3	57.7 ± 7.3	57.7 ± 9.4	54.5 ± 3.4	57.3 ± 5.1	53.7 ± 9.8
Inhibin-B (ng/liter)	32.8 ± 11.2 <sup>NS</sup>	35.7 ± 9.8	30.3 ± 10.9	33.2 ± 10.3	41.2 ± 11.8	34.4 ± 10.2	34.2 ± 12.3

Each value is the mean ± SD of 6–7 rats in each group. Means in a row that are not followed by a common superscript letter are different,  $p < 0.05$ . NS, not significant.

than  $\beta_3$ -adrenergic receptor in rats. Thus, the suppressive effect of synephrine against body fat accumulation in rats may not directly apply to that in humans, and *vice versa*. However, there is still little evidence that CA itself would be effective for weight loss in humans, although many products for weight loss containing CA have been widely marketed. In addition, Jordan *et al.* [9] reported that synephrine was more than 4 orders of magnitude less active  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -antagonist compared to noradrenaline. Therefore, CA seems not to be effective for weight loss and body fat accumulation in humans.

On the other hand, the intake of CA even in combination with caffeine and tea catechins did not induce cardiotoxicity. In addition, serum and plasma biochemical parameters including plasma adrenaline and dopamine, which were increased by the large excess intake of CA in our previous

study [14], did not change in any of the treatment groups. We also measured inhibin-B as a marker of spermatogenesis, which we found to be decreased in male rats by an excess intake of *Garcinia cambogia* contained also in weight loss products [25, 26]. But the concentration did not change even after the intake of CA combined with caffeine and tea catechins.

Urinary excretion of adrenaline in the CA groups was markedly increased, but not synergistic with caffeine and/or tea catechins. Prolonged elevation of catecholamines in the circulation begins to initiate deleterious effects, particularly on the heart [27]. Elevated circulating adrenaline due to the intake of CA seems to be excreted promptly into urine, and usual levels of caffeine and tea catechins did not affect the circulating level of adrenalin and its excretion, and thereby no cardiotoxicity may occur under the current experimental

Table 5. Influence of dietary *Citrus aurantium* (CA) combined with caffeine (Caf) and/or tea catechins (Cat) on 24-h urinary excretion of catecholamines and homovanillic acid in rats.

Group	Control	CA	Caf	CA + Caf	Cat	CA + Cat	CA + Caf + Cat
13th day of experiment							
Adrenaline (nmol/day)	1.27 ± 0.39 <sup>a</sup>	3.85 ± 0.94 <sup>b</sup>	1.09 ± 0.34 <sup>a</sup>	6.98 ± 5.11 <sup>b</sup>	1.54 ± 0.25 <sup>a</sup>	5.16 ± 2.02 <sup>b</sup>	5.51 ± 1.07 <sup>b</sup>
Noradrenaline (nmol/day)	7.66 ± 1.01 <sup>ab</sup>	7.17 ± 1.42 <sup>a</sup>	8.50 ± 0.51 <sup>ab</sup>	8.08 ± 1.22 <sup>ab</sup>	8.89 ± 1.15 <sup>ab</sup>	9.13 ± 2.36 <sup>ab</sup>	10.04 ± 1.94 <sup>b</sup>
Dopamine (nmol/day)	21.8 ± 6.26 <sup>NS</sup>	19.0 ± 3.87	20.8 ± 1.03	26.1 ± 7.16	26.3 ± 4.98	25.2 ± 7.08	24.6 ± 3.13
Homovanillic acid (nmol/day)	129 ± 27 <sup>a</sup>	136 ± 15 <sup>a</sup>	149 ± 12 <sup>ab</sup>	149 ± 24 <sup>ab</sup>	139 ± 16 <sup>ab</sup>	170 ± 11 <sup>b</sup>	147 ± 17 <sup>ab</sup>
28th day of experiment							
Adrenaline (nmol/day)	1.43 ± 0.53 <sup>a</sup>	4.23 ± 1.15 <sup>b</sup>	1.15 ± 0.31 <sup>a</sup>	3.99 ± 0.90 <sup>b</sup>	1.52 ± 0.28 <sup>a</sup>	3.17 ± 0.54 <sup>b</sup>	3.83 ± 1.30 <sup>b</sup>
Noradrenaline (nmol/day)	9.19 ± 2.10 <sup>NS</sup>	8.00 ± 0.96	9.30 ± 1.20	7.86 ± 0.88	8.91 ± 1.22	9.02 ± 1.63	8.37 ± 2.40
Dopamine (nmol/day)	25.0 ± 4.59 <sup>NS</sup>	23.6 ± 2.53	24.9 ± 3.98	20.5 ± 2.42	22.6 ± 4.58	21.8 ± 3.76	20.7 ± 4.48
Homovanillic acid (nmol/day)	137 ± 14 <sup>NS</sup>	155 ± 22	151 ± 13	139 ± 11	143 ± 11	152 ± 21	137 ± 18
39th day of experiment							
Adrenaline (nmol/day)	1.59 ± 0.68 <sup>a</sup>	3.61 ± 1.27 <sup>b</sup>	1.18 ± 0.43 <sup>a</sup>	3.32 ± 0.77 <sup>b</sup>	1.49 ± 0.33 <sup>a</sup>	3.34 ± 0.52 <sup>b</sup>	3.97 ± 1.38 <sup>b</sup>
Noradrenaline (nmol/day)	10.17 ± 2.84 <sup>NS</sup>	8.86 ± 1.33	9.95 ± 1.70	8.52 ± 0.97	9.93 ± 0.80	10.26 ± 2.15	9.77 ± 2.04
Dopamine (nmol/day)	28.4 ± 8.19 <sup>NS</sup>	25.8 ± 4.06	25.2 ± 2.90	21.4 ± 3.28	24.5 ± 3.19	23.2 ± 4.35	23.4 ± 3.77
Homovanillic acid (nmol/day)	152 ± 25 <sup>NS</sup>	161 ± 16	154 ± 10	146 ± 15	148 ± 16	167 ± 24	151 ± 18

Each value is the mean ± SD of 5–7 rats in each group. Means in a row that are not followed by a common superscript letter are different,  $p < 0.05$ . NS, not significant.

conditions. Therefore, if the instructions on the labels of CA products are properly followed, no safety problems may occur even in combination with habitual intakes of caffeine and tea catechins.

Haller *et al.* [28] have reported that single dose of Xenadrine EFX, a product containing 5.5 mg synephrine in combination with other many stimulants such as green tea extract, yerba mate, tyramine, *etc.*, induced more intense cardiovascular stimuli compared with Advantra Z, a product containing 46.9 mg synephrine alone, in a clinical trial; stimulants included in Xenadrine EFX may increase cardiovascular effect of synephrine. Furthermore, Dulloo *et al.* [29] showed that a green tea extract containing 50 mg caffeine and 90 mg epigallocatechin gallate increased the 24-hr energy expenditure and 24-h urinary noradrenaline excretion in humans; caffeine and tea catechins seem to affect the sympathetic nervous system. In addition, there are some case reports of adverse effects associated with use of ephedra-free dietary supplements containing CA (see Introduction). Therefore, the safety of CA with higher levels of caffeine and tea catechins needs to be examined further.

The characteristic observations in this and our previous studies are the elevated urinary excretion of adrenaline, but not noradrenaline, in rats fed CA. In addition, an intake of a CA product also increased excretion of adrenaline in humans [23]. As mentioned above, elevated adrenaline exceeding physiological concentrations may cause cardiotoxicity, and

adrenochrome, an oxidative metabolite of adrenaline, is postulated to be the biochemical initiators of cardiotoxicity, rather than adrenaline *per se* [27]. It is noteworthy that synephrine was reported to be oxidized to adrenochrome by mushroom tyrosinase, *via* adrenaline as an intermediate [30]. If the increased adrenaline is a metabolite of synephrine catalyzed by mammalian tyrosinase, adrenochrome may be formed at the same time. Hence, the long-term safety evaluation of CA is left to be investigated further.

The results obtained here show that the intake of CA combined with a usual level of caffeine and tea catechins failed to suppress body fat accumulation, whereas no deleterious effect was observed in this short-term study in rats. Therefore, as far as recommended daily intakes designated on the labels of CA products are followed, no safety problems may occur even in people who habitually consume coffee and tea. However, the safety evaluation of CA intake along with high levels of caffeine and tea catechins, especially in people at risk for heart disease, needs to be elucidated further.

#### Acknowledgments

This work was supported in part by Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

## References

- [1] Preuss, H.G., DiFerdinando, D., Bagchi, M., and Bagchi, D.: *Citrus aurantium* as a thermogenic, weight-reduction replacement for ephedra: an overview. *J. Med.*, **33**, 247–264, 2002.
- [2] Fugh-Berman, A. and Myers, A.: *Citrus aurantium*, an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: current status of clinical and basic research. *Exp. Biol. Med.*, **229**, 698–704, 2004.
- [3] Haaz, S., Fontaine, K.R., Cutter, G., Limdi, N., Perumean-Chaney, S., and Allison, D.B.: *Citrus aurantium* and synephrine alkaloids in the treatment of overweight and obesity: an update. *Obes. Rev.*, **7**, 79–88, 2006.
- [4] Pellati, F., Benvenuti, S., Melegari, M., and Firenzuoli, F.: Determination of adrenergic agonists from extracts and herbal products of *Citrus aurantium* L. var. *amara* by LC. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **29**, 1113–1119, 2002.
- [5] Colker, C.M., Kalman, D.S., Torina, G.C., Perlis, T., and Street, C.: Effect of *Citrus aurantium* extract, caffeine, and St. John's wort on body fat loss, lipid levels, and mood states in overweight healthy adults. *Curr. Ther. Res.*, **60**, 145–153, 1999.
- [6] Kalman, D.S., Colker, C.M., Shi, Q., and Swain, M.A.: Effects of a weight-loss aid in healthy overweight adults: double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr. Ther. Res.*, **61**, 199–205, 2000.
- [7] Armstrong, W.J., Johnson, P., and Duhme, S.: The effect of commercial thermogenic weight loss supplement on body composition and energy expenditure in obese adults. *J. Exerc. Physiol.*, **4**, 28–34, 2001.
- [8] Brown, C.M., McGrath, J.C., Midgley, J.M., Muir, A.G., O'Brien, J.W., Thonoor, C.M., Williams, C.M., and Wilson, V.G.: Activities of octopamine and synephrine stereoisomers on  $\alpha$ -adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.*, **93**, 417–429, 1988.
- [9] Jordan, R., Midgley, J.M., Thonoor, C.M., and Williams, C.M.:  $\beta$ -adrenergic activities of octopamine and synephrine stereoisomers on guinea-pig atria and trachea. *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 752–754, 1987.
- [10] Nykamp, D.L., Fackih, M.N., and Compton, A.L.: Possible association of acute lateral-wall myocardial infarction and bitter orange supplement. *Ann. Pharmacother.*, **38**, 812–816, 2004.
- [11] Nasir, J.M., Durning, S.J., Ferguson, M., Barold, H.S., and Haigney, M.C.: Exercise-induced syncope associated with QT prolongation and ephedra-free Xenadrine. *Mayo Clin. Proc.*, **79**, 1059–1062, 2004.
- [12] Bouchard, N.C., Howland, M.A., Greller, H.A., Hoffman, R.S., and Nelson, L.S.: Ischemic stroke associated with use of an ephedra-free dietary supplement containing synephrine. *Mayo Clin. Proc.*, **80**, 541–545, 2005.
- [13] Calapai, G., Firenzuoli, F., Saitta, A., Squadrito, F., Arlotta, M.R., Costantino, G., and Inferrera, G.: Antiobesity and cardiovascular toxic effects of *Citrus aurantium* extracts in the rat: a preliminary report. *Fitoterapia*, **70**, 586–592, 1999.
- [14] Kubo, K., Kiyose, C., Ogino, S., and Saito, M.: Suppressive effect of *Citrus aurantium* against body fat accumulation and its safety. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **36**, 11–17, 2005.
- [15] Dulloo, A.G., Seydoux, J., Girardier, L., Chantre, P., and Vandermander, J.: Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, **24**, 252–258, 2000.
- [16] Marcus, D.M. and Grollman, A.P.: Ephedra-free is not danger-free. *Science*, **301**, 1669–1671, 2003.
- [17] Jordan, S., Murty, M., and Pilon, K.: Products containing bitter orange or synephrine: suspected cardiovascular adverse reactions. *Can. Med. Assoc. J.*, **171**, 993–994, 2004.
- [18] Health Canada: Health Canada warns Canadians not to use "Thermonex". [www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2004/2004\\_30\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2004/2004_30_e.html), 2004.
- [19] Reeves, P.G., Nielsen, F.H., and Fahey, G.C. Jr.: AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J. Nutr.*, **123**, 1939–1951, 1993.
- [20] Goto, T., Yoshida, Y., Kiso, M., and Nagashima, H.: Simultaneous analysis of individual catechins and caffeine in green tea. *J. Chromatogr. A*, **749**, 295–299, 1996.
- [21] Kobayashi-Hattori, K., Mogi, A., Matsumoto, Y., and Takita, T.: Effect of caffeine on the body fat and lipid metabolism of rats fed on a high-fat diet. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **69**, 2219–2223, 2005.
- [22] Murase, T., Nagasawa, A., Suzuki, J., Hase, T., and Tokimitsu, I.: Beneficial effects of tea catechins on diet-induced obesity: stimulation of lipid catabolism in the liver. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, **26**, 1459–1464, 2002.
- [23] Gougeon, R., Harrigan, K., Tremblay, J.F., Hedrei, P., Lamarche, M., and Morais, J.A.: Increase in the thermic effect of food in women by adrenergic amines extracted from *Citrus aurantium*. *Obes. Res.*, **13**, 1187–1194, 2005.
- [24] Carpené, C., Galitzky, J., Fontana, E., Atgié, C., Lafontan, M., and Berlan, M.: Selective activation of  $\beta_3$ -adrenoceptors by octopamine: comparative studies in mammalian fat cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **359**, 310–321, 1999.
- [25] Saito, M., Ueno, M., Ogino, S., Kubo, K., Nagata, J., and Takeuchi, M.: 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.*, **43**, 411–419, 2005.
- [26] Kiyose, C., Ogino, S., Kubo, K., Takeuchi, M., and Saito, M.: Relationship between *Garcinia cambogia*-induced impairment of spermatogenesis and meiosis-activating sterol production in rat testis. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **38**, 180–187, 2006.
- [27] Behonick, G.S., Novak, M.J., Nealley, E.W., and Baskin, S.I.: Toxicology update: the cardiotoxicity of the oxidative stress metabolites of catecholamines (aminochromes). *J. Appl. Toxicol.*, **21** Suppl 1, S15–S22, 2001.
- [28] Haller, C.A., Benowitz, N.L., and Jacob, P. III: Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans. *Am. J. Med.*, **118**, 998–1003, 2005.
- [29] Dulloo, A.G., Duret, C., Rohrer, D., Girardier, L., Mensi, N., Fathi, M., Chantre, P., and Vandermander, J.: Efficacy of a

- green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, **70**, 1040–1045, 1999.
- [30] Garcia-Carmona, F., Cabanes, J., and Garcia-Canovas, F.: Kinetic study of synephrine oxidation by mushroom tyrosinase. *Biochem. Int.*, **14**, 1003–1013, 1987.

### 減量効果は得られにくく、 精巣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ある。

## 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<sup>1-3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。

## 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<sup>6)</sup>。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<sup>6,7)</sup>、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<sup>8-13)</sup>。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<sup>11,13)</sup>。一般的に、アセチルCoA生成が減少すると、脂肪酸の燃焼( $\beta$ 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<sup>14,15)</sup>。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<sup>11,14,16)</sup>、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<sup>17-19)</sup>。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<sup>8,20)</sup>、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

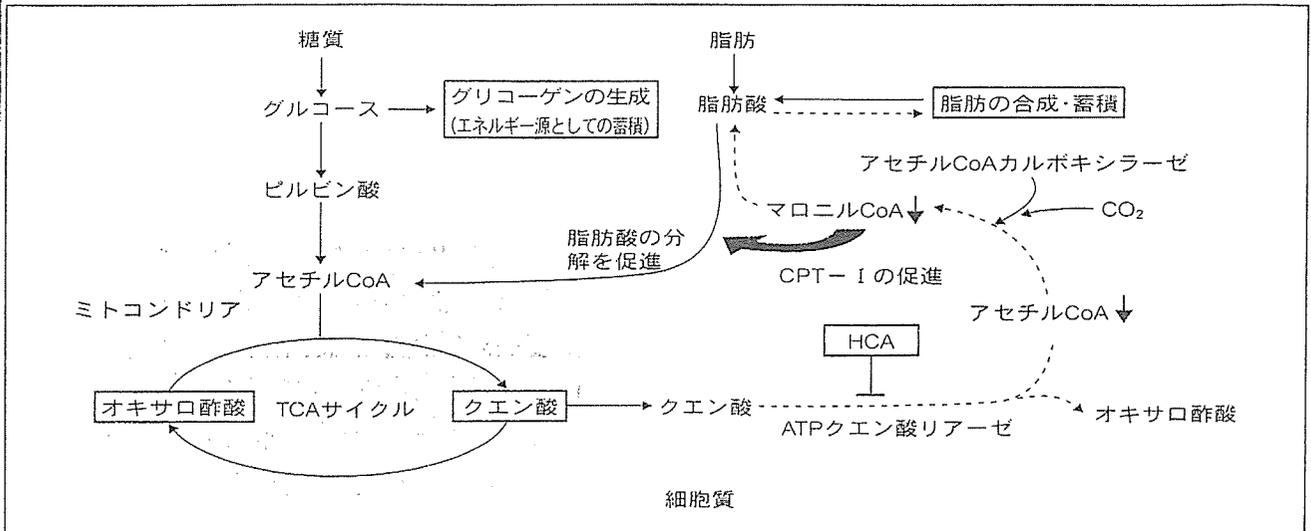


図1 (-)-ヒドロキシクエン酸の作用機序

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<sup>21,22)</sup>。

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、Sergio<sup>23)</sup> は自身の摂取経験として、HCA 含量 200~300 mg 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<sup>24)</sup> は、平均 BMI が 26.5 の女性 (33~67 歳) に HCA を 250 mg 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<sup>25)</sup> は、平均 BMI が 27.9 の男女に 1,000 mg 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 (≥90 cm<sup>2</sup>) 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 Kovacs<sup>26)</sup> は、平均 BMI が 27.5 の男女に 300 mg 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<sup>27)</sup> は、平均 BMI が 27.4 の男性に HCA 500 mg あるいは HCA 500 mg と中鎖脂肪酸トリグリセリド 3 g 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 Bormann<sup>28)</sup> は、平均 BMI が 28.6 の軽度肥満の女性に HCA 400 mg を 1 日 3 回、低エネルギー (1 日 1,200 kcal) 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<sup>29)</sup> は、BMI が約 32 の健常人 (大半は女性) に HCA を 500 mg 含むカプセルを 1 日 3 回、低エネルギー (1 日 1,200 kcal) 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 Waitman<sup>30)</sup> 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<sup>31)</sup>。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LD<sub>50</sub>は5,000 mg/kg BW以上<sup>22)</sup>、マウスを用いた腹腔内投与によるHCAのLD<sub>50</sub>は2,000 mg/kg BW以上、経口投与では4,000 mg/kg BW以上<sup>32)</sup>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<sup>33)</sup>。

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)が副睾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<sup>34)</sup>。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/tp\\_0304-1.html](http://www.mhlw.go.jp/topics/2002/03/tp_0304-1.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<sup>35,36)</sup>、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<sup>34)</sup>。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<sup>34)</sup>。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<sup>37)</sup>、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. Tricarballic acid 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 cholesterologenesis. 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. Malonyl-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<sup>®</sup>, 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.

# ウコンはクルクミン以外の成分を多く含むため、有効性・安全性に関してさらに詳細な検討が必要

独立行政法人 国立健康・栄養研究所 食品機能研究部

永田純一 Nagata, Junichi

ウコンは、国内の「いわゆる健康食品」販売売り上げ上位に位置する代表的な食品である(表1)<sup>1)</sup>。南アジアおよび東南アジアを中心に熱帯・亜熱帯に分布するショウガ科の多年草植物であり、世界中に約50種のウコンが存在するといわれる。わが国では、秋ウコン(*Curcuma longa*, 和名:ウコン)、春ウコン(*Curcuma aromatica*, 和名:キョウオウ)、紫ウコン(*Curcuma zedoaria*, 和名:ガジュツ)が代表的である。ウコンの根は円柱形や紡錘形をしており、切断面は種により異なった色を呈している(図1)。塊根あるいは根茎は、染料、香辛料あるいは漢方薬、インド古来の治療薬として用いられ、古くから日常生活に関係が深い植物である<sup>2)</sup>。

ウコンは、平安時代に中国から琉球へ伝わり、日本各地へ広まった。現在では、沖縄が主な産地として知られている。肝機能改善、健胃作用あるいは胆汁酸分泌亢進などの効能は、昔からの口承や多くの経験談に基づくと考えられる。

## ウコンに含まれる成分

ウコンは、リン、鉄、カルシウム、カリウム、マグネシウム、食物繊維などのほかに、クルクミン(ターメリック)、クルクメン、アズレン、カンファー、シオネールなどさまざまな成分を含んでいる。とくにクルクミン(図2)は、抗酸化能を有する代表的な成分であり、官能基の異なるクルクミノイドの一種で、秋ウコンには約3~5%(重量比)含まれている。クルクミンは、

表1 2000年下半期売れ筋素材ベスト10

食系	薬系
1 玄米関連製品	アガリクス・ブラゼイ
2 <u>ウコン</u>	<u>ウコン</u>
3 青汁	コイドロイチン
4 アガリクス・ブラゼイ	キトサン
5 コラーゲン	イチョウ葉
6 健康茶	プロポリス
7 梅肉エキス	クロレラ
8 セント・ジョンズ・ウォート	コラーゲン
9 その他	田七人參
10	その他

食品と開発 2001; 36(3): 22-3.

抗酸化能に加えて胆汁の分泌を促し、肝機能の改善あるいは機能維持に寄与すると考えられている<sup>3)</sup>。一方、春ウコンや紫ウコンはクルクミンをほとんど含んでおらず、これらの効能とされる健胃作用あるいは血圧低下作用は、それぞれに約6%あるいは1~1.5%(重量比)含まれるテルペン系精油成分によると考えられている<sup>4,5)</sup>。

## ウコン(クルクミン)の作用

これまで、クルクミンの有効性に関して、多くの報告がある。Parkらは<sup>6)</sup>、肝臓病や肝炎など肝機能に関連する疾病の予防と改善に関して、ラットを用い有効性を報告している。そのほかにも糖尿病<sup>7)</sup>、高血圧<sup>8)</sup>、脂質代謝<sup>9)</sup>や動脈硬化<sup>10)</sup>などの生活習慣病リスク因子の低減効果に関する報告がみられる。しかし、いずれも*in vitro*あるいは動物実験で行ったものである。

ヒトでの有効性として、消化不良に対する効果が示されているが<sup>11)</sup>、クルクミンによる慢性ブドウ膜炎や治療の有効性<sup>11)</sup>やウコンエキスの

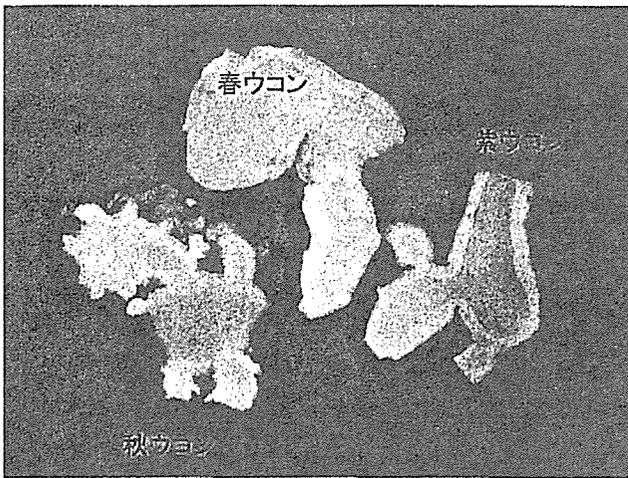


図1 秋ウコン、春ウコンおよび紫ウコンの根（切断面）  
それぞれの切断面の色は、秋ウコンが橙、春ウコンが黄、  
紫ウコンは青みがかった色。  
(琉球大学農学部 金城一彦助教授提供)

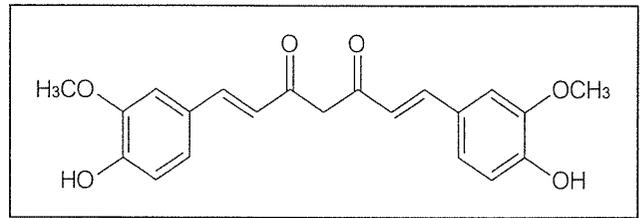


図2 クルクミンの構造式

直腸および結腸癌に対する効果に関しては、予備的な知見に限られている<sup>11)</sup>。ウコンの効能・効果は、*in vitro* や動物実験から得られた結果を根拠に標榜されていると考えられ、ヒトにおけるウコンやクルクミンの有効性に関する科学的なエビデンスは十分でない。

## 8 ウコンの安全性

ウコンの安全性に関して、マウスにウコン(0.2%もしくは1%)を含む餌を14日間摂取させたところ、肝毒性が確認されている<sup>12)</sup>。また、マウスにウコン(0.2, 1, 5%)またはウコンのエタノール抽出物(0.05, 0.25%)を含む飼料を14日間摂取させたところ、再生肝実質細胞の凝固壊死が観察されている<sup>13)</sup>。ウコンを長期に過剰摂取すると、消化管障害あるいは消化管の不調が起きるとされ<sup>11)</sup>、胃潰瘍や胃酸過多には使用してはならないとされる<sup>14)</sup>。また、胆道閉鎖症には禁忌とされる<sup>15)</sup>。しかし、医薬品等との相互作用は明らかではない。

近年、ウコン摂取による健康被害が報告されている。とくに、肝硬変の女性がウコン摂取により悪化し死亡した顕著な例も報告され、1996年以降18名においてウコンなどの健康食品との因果関係が疑われる肝障害が、東京通信病院の調査により明らかになっている(2004年10月

19日、共同通信)。

ウコンにはさまざまな成分が含まれており、どの成分が健康被害に関与するのか明らかではない。また、さまざまな健康状態の人が効果を期待して摂取するため、健康影響に関与する因子の同定や成分間の相互作用、あるいはヒトにおける摂取量と効果ならびに健康影響との関連性など、多くの検討課題が残されている。

## 8 クルクミンの安全性

ウコンの代表的な有効成分であるクルクミンは、ラット小腸でわずしか吸収されず、72時間以内に排泄される<sup>16)</sup>。ラットに5g/kg BWを摂取させた場合の安全性も確認されている<sup>17)</sup>。

筆者らも、ラットにおける有効摂取量と安全性に関する検討を行った。ヒト1日摂取目安量のウコンに含まれるクルクミン量から100倍量までのクルクミンを含む飼料を与えたラットでは、脂質代謝に良好な影響を及ぼすことが明らかとなったが(図3A)、いずれのクルクミン摂取量においても肝機能指標値および病理組織学的変化への影響を認めなかった<sup>18)</sup>。また、Sugiyamaらは<sup>19)</sup>、四塩化炭素により肝障害を起こしたラットにおいて、クルクミン過剰摂取による選択的な薬物代謝酵素活性の回復傾向を観察している(図3B)。これらの実験結果は、クルクミン摂取が脂質代謝あるいは薬物代謝など、肝臓の代謝改善効果を促す機能を示すと考えられた。筆者らの実験では、クルクミンの過剰摂取(摂取目安の100倍量)は、健常ラットにおいて障害を惹起する量ではなかった。

ヒトに対しては、3カ月間8g/日の摂取や、炎症に対して有効量とされる1.125~2.5g/日の

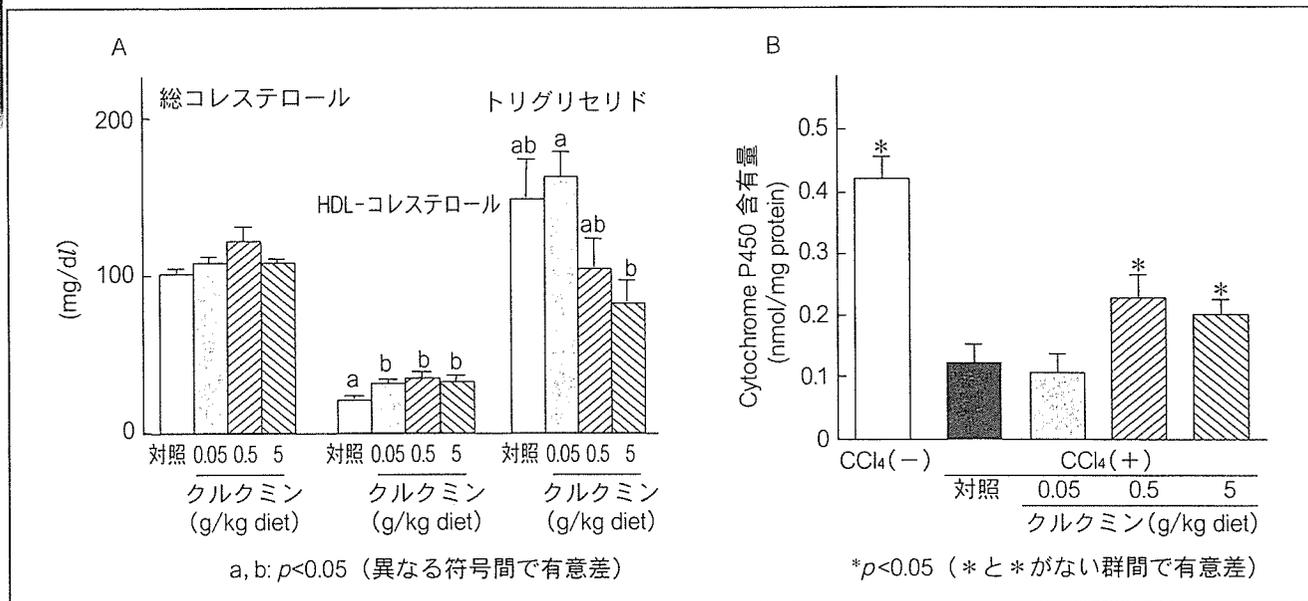


図3 クルクミン過剰摂取が血清脂質濃度および薬物代謝酵素に及ぼす影響

A: クルクミン過剰摂取が健常ラット血清脂質濃度へ及ぼす影響を調べた。クルクミン摂取により、血清中のHDL-コレステロールは増加し、トリグリセリドは減少する。B: クルクミン過剰摂取が四塩化炭素(CCl<sub>4</sub>)投与ラットの肝臓薬物代謝酵素へ及ぼす影響を調べた。肝臓のCytochrome P 450含有量はCCl<sub>4</sub>投与によって減少するが、クルクミン摂取により回復傾向を示す。

摂取でも、毒性を認めなかったと報告されている<sup>20)</sup>。

第61回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)(2003年6月)は、添加物としてのクルクミンの再評価を行い、1日摂取許容量(ADI)を3mg/kg BWとした。食品添加物としてのADIは、動物実験の結果を基に不確実係数(uncertainty factor)を用いて算出された数値であるため、これまでヒトや動物で行われた実験結果と差違が生じたのかもしれない。

また、クルクミン大量摂取による肝臓の脂肪変性などが指摘されており<sup>21)</sup>、過度に効果を期待した過剰摂取は、むしろ健康被害を招く恐れが考えられる。

ウコンは多くの成分を含んでおり、その有効性や安全性をクルクミンの評価のみで判断することは不可能である。そのほかの成分による有効性や安全性に関する科学的根拠が不十分な現状では、ウコンの有効性や安全性を適正に判断することは困難と思われる。したがって、ウコンの安全性および有効性を考えるため、ウコンに

含まれる個々の成分や成分間の相互作用、安全性および有効摂取量と効果の関係、禁忌事項など、詳細な科学的検証が必要と考える。

### 文献

- 1) 食品と開発 2001; 36(3): 22-3.
- 2) 久保道徳. 健康を科学する-7-. 薬事日報 2001; 第9418号第4面(p.4)
- 3) Ammon HP, Wahi MA. Pharmacology of Curcuma longa. Planta Med 1991; 57: 1-7.
- 4) 中薬大辞典, 第一巻: 上海科学技術出版社(小学館編); 1998. p 57-61
- 5) 中薬大辞典, 第一巻: 上海科学技術出版社(小学館編); 1998. p 475-7
- 6) Park EJ, Jeon CH, Ko G, et al. Protective effect of curcumin in rat liver injury induced by carbon tetrachloride. J Pharm Pharmacol 2000; 52: 437-40.
- 7) Suresh BP, Srinivasan K. Amelioration of renal lesions associated with diabetes by dietary curcumin in streptozotocin diabetic rats. Mol Cell Biochem 1998; 181: 87-96.
- 8) Tharaux PL, Chatziantoniou C, Fakhouri F, Dussaule JC. Angiotensin II activates collagen I gene through a mechanism involving the MAP/ER kinase pathway. Hypertension 2000; 36: 330-6.
- 9) Patil TN, Srinivasan M. Hypocholesteremic effect of curcumin in induced hypercholesteremic rats. Indian J Exp Biol 1971; 9: 167-9.
- 10) Quiles JL, Mesa MD, Ramirez-Tortosa CL, et al. Curcuma

- Longa extract supplementation reduces oxidative stress and attenuates aortic fatty streak development in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22(7): 1225-31.
- 11) Natural Medicine Comprehensive Database, 5th ed. Compiled by the Editors of Pharmacist's letter/ Prescriber's letter, Stockton, CA: Therapeutic Research Faculty; 2003.
  - 12) Deshpande SS, Lalitha VS, Ingle AD, Raste AS, et al. Subchronic oral toxicity of turmeric and ethanolic turmeric extract in female mice and rats. *Toxicol Lett* 1998; 95: 183-93.
  - 13) Kandarkar SV, Sawant SS, Ingle AD, et al., Subchronic oral hepatotoxicity of turmeric in mice—histopathological and ultrastructural studies. *Indian J Exp Biol* 1998; 36: 675-9.
  - 14) 林 真一郎, ほか監修. メディカルハーブ安全性ハンドブック: 東京堂出版; 2001. p 57-8.
  - 15) 小林彰夫, ほか監修. 天然食品・薬品・化粧品辞典: 朝倉書店; 1999. p 248-50.
  - 16) Ravindranath V, Chandrasekhara N. In vitro studies on the intestinal absorption of curcumin in rats. *Toxicology* 1981; 20: 251-7.
  - 17) Wahlstrom B, Blennow G. A study on the fate of curcumin in the rat. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1978; 43: 86-92.
  - 18) Nagata J, Saito M. Evaluation of the correlation between amount of curcumin intake and its physiological effects in rats. *Food Sci Technol Res* 2005; 11: 157-60.
  - 19) Sugiyama T, Nagata JI, Yamagishi A, et al., Selective protection of curcumin against carbon tetrachloride-induced inactivation of hepatic cytochrome P 450 isozymes in rats. *Life Sci* (in press)
  - 20) Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med* 2003; 9: 161-8.
  - 21) 水野瑞夫. 日本薬草全書: 新日本法規; 2000. p 74-6.

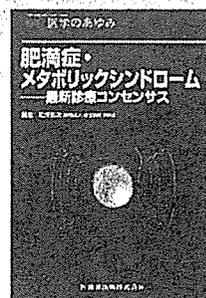
# 肥満症・ メタボリックシンドローム

別冊 医学のあゆみ

最新診療コンセンサス

編集/松澤佑次

B5判・130頁・定価3,150円(本体3,000円 税5%)



- 2005年4月に日本肥満学会, 日本高血圧学会など8学会合同でメタボリックシンドロームの診断基準が発表された。
- 本別冊では, 臨床から基礎医学を基盤とした肥満症・メタボリックシンドロームの成因, 治療の最新情報を収載。

## 内容構成

- |                        |                         |
|------------------------|-------------------------|
| 1章 肥満症・メタボリックシンドロームの病態 | 4章 脂肪細胞の質的異常による肥満症治療の意義 |
| 2章 肥満症・メタボリックシンドロームの診断 | 5章 メタボリックシンドローム治療の将来展望  |
| 3章 肥満症・メタボリックシンドロームの治療 |                         |

●弊社の全出版物の情報はホームページでご覧いただけます。 <http://www.ishiyaku.co.jp/>



医歯薬出版株式会社 / ☎113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10 / TEL.03-5395-7610 FAX.03-5395-7611

2006年1月作成 TP

臨床栄養 Vol. 108 No. 2 2006. 2 | 185