

【タイトル】

軽度肥満及び肥満者を対象とした甘草グラブラポリフェノール摂取による抗肥満効果の検証

論文タイトル①：甘草フラボノイドオイルによる体脂肪減少効果

論文タイトル②：甘草フラボノイドオイルによる体脂肪及び内臓脂肪の減少（ダブルブラインド、プラセボ対照試験）

【概要】

我々は、メタボリックシンドローム予備群を対象に、その予防手段として最も重要とされる適正体重の維持のため、科学的根拠に基づいた抗肥満作用を期待した機能性食品素材の開発を行ってきました。多くの食品素材を評価した結果、甘草グラブラ種（*Glycyrrhiza glabra* L.）に抗肥満作用及び血糖低下作用があることを動物試験で見出し、その有効成分が甘草グラブラ種の疎水性ポリフェノールであることを確認しました¹⁾。

【機能性成分の説明】

- 甘草は、中国東北部から中央アジア、南ヨーロッパにかけて分布するマメ科の多年生草本 *Glycyrrhiza* 属であり、その根は西洋では紀元前 5 世紀頃の「ヒポクラテス全集」に、東洋では後漢時代の中国最古の薬物書「神農本草経」に登場する等、洋の東西を問わず古くから薬用及び食品に幅広く利用されています。
- 甘草グラブラポリフェノールは、有効成分である甘草グラブラ種由来の疎水性ポリフェノールを食用油脂に溶解することによって、(株)カネカが独自で開発した新規の機能性食品素材であり、イソフラボン、カルコン等のフラボノイドやプレニルフラボノイド等種々のフラボノイドを含む一方、甘味成分として知られている水溶性のグリチルリチンはほとんど含まれません。尚、本素材は、その主要化合物であるグラブリジン（プレニルフラボノイド）の含量を指標として製造工程や品質を管理しています。
- 甘草グラブラポリフェノールの安全性については、原料である甘草グラブラ種は洋の東西を問わず食経験は豊かな植物ですが、更にデータを取得し、製品の安全性確認を行いました。すなわち、変異原性試験（Ames 試験、小核試験）²⁾ に加え、ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験³⁾、中期肝発がん性試験⁴⁾で問題のないこと、さらには体内動態試験で主要臓器に蓄積性がないことを確認しました⁵⁾。その後、ヒト試験として単回摂取試験から 12 週間までの連続摂取試験及び過剰摂取試験を実施し、臨床的及び血中蓄積性の観点から継続的な摂取に問題のないことを確認しています⁶⁾。
- 上記の安全性データに基づき、甘草グラブラポリフェノールは、サプリメントとして十分な安全性を確認・評価され、米国 FDA に新規栄養補助食品成分（NDI）として受理されており、欧州では EC によりノーベルフーズとして承認されています。更に、米国の食品として必須のステータスである self affirmed-GRAS 認証も取得済みです。

【研究の背景】

- ・ 国民の健康の維持増進を図るために、メタボリックシンドロームの予防は重要な社会的課題となっています。この目的を達成するために、運動不足、過食等の悪しき生活習慣の改善に取り組み、適正体重を維持する必要があることは明白です。
- ・ 一方、食事の欧米化が益々進む中、多忙さゆえに運動の機会を十分に持つことができない現代人にとって、このような悪しき生活習慣の改善への継続的取り組みは益々困難になっていることも事実です。
- ・ この様な状況のもと、われわれは、メタボリックシンドローム予備群を対象に、適正体重を維持するため、運動習慣、食生活習慣の改善への取り組みをより効率的にサポートする科学的根拠に基づいた抗肥満作用有する機能性食品素材「甘草グラブラポリフェノール」の開発を行ってきました。

【研究の方法と結果】

<ヒト介入試験結果>

1. 軽度肥満者における抗肥満作用：論文①

- ・ BMI が 24～30 の軽度肥満健常成人男女計 103 名を対象に、甘草グラブラポリフェノールを 1 日当たり 100mg 摂取及びプラセボ摂取の 2 群に分け、12 週間摂取により効果を検証しました（プラセボコントロール二重盲検試験）。
- ・ その結果、摂取開始 4、8、12 週目のいずれにおいても、甘草グラブラポリフェノール摂取群はプラセボ摂取群に対して有意に体重増加を抑制しました。
- ・ また、BMI も同様の結果でした。DXA 法による体組成の測定の結果、これらの作用は体脂肪の低減によるものと考えられました。
- ・ また、過剰摂取の安全性を確認のために BMI が 24～30 の軽度肥満健常成人男女計 40 名を対象に、甘草グラブラポリフェノールを 1 日当たり 600mg 摂取及びプラセボ摂取の 2 群に分け、4 週間摂取試験を実施しました（プラセボコントロール二重盲検試験）。その結果、甘草グラブラポリフェノールの摂取により臨床的に問題となる副作用は全く認められませんでした。

2. 軽度肥満者におけるメタボリックシンドローム予防作用：論文②

- ・ BMI が 24～30 の軽度肥満健常成人男女計 81 名を対象に、甘草グラブラポリフェノールを 1 日当たり、100mg、200mg、300mg 摂取する 3 群及びプラセボ群に分け、8 週間摂取により効果を検証しました（プラセボコントロール二重盲検試験）。
- ・ その結果、摂取 8 週目に摂取前と比較して、
 - ① 1 日当たり 300mg の摂取で体重・BMI が有意に低減しました。
 - ② 1 日当たり 100mg 以上の摂取で体脂肪量が有意に低減しました（8 週間で約 1kg の脂肪量低減）。
 - ③ 1 日当たり 300mg の摂取で内臓脂肪面積が有意に低下しました（CT）。
 - ④ 1 日当たり 300mg の摂取で血中の総コレステロール及び LDL コレステロールが有意に低下しました。

- ・ 尚、甘草グラブラポリフェノールの摂取により臨床的に問題となる副作用は全く認められませんでした。

3. 米国の肥満者における抗肥満作用⁷⁾

- ・ BMI が 30~40 の肥満成人男女計 120 名を対象に、甘草グラブラポリフェノールを 1 日当たり 300mg 摂取及びプラセボ摂取の 2 群に分け、12 週間摂取により効果を検証しました（プラセボコントロール二重盲検試験）。
- ・ その結果、摂取開始 12 週目において、甘草グラブラポリフェノール摂取群はプラセボ摂取群に対して有意に内臓脂肪面積を含む腹腔内脂肪面積、腹囲、ウエスト・ヒップ比に関して有意に低値を示しました。
- ・ 尚、甘草グラブラポリフェノールの摂取により臨床的に問題となる副作用は全く認められませんでした。

<作用機序の検証の結果>

4. 甘草グラブラポリフェノールの作用機序の検証

- ・ マウス (C57BL) に 8 週間、高カロリー食を負荷した後、高カロリー食と共に、甘草グラブラポリフェノールを 8 週間混餌で摂取させ、体重増加及び腹腔内脂肪の蓄積に対する効果を検討しました。
- ・ その結果、甘草グラブラポリフェノール摂取により用量依存的な体重増加抑制効果及び腹腔内脂肪の増加抑制効果、さらには血中インスリン濃度および血中レプチン濃度の抑制がみられました。
- ・ そこで、脂肪蓄積抑制効果の作用機序を調べるために、DNA マイクロアレイ法を用いて、甘草グラブラポリフェノール摂取によって肝臓組織で発現が変化する遺伝子を探索したところ、脂肪酸分解系酵素遺伝子の発現亢進及び脂肪酸合成系酵素遺伝子の発現抑制がみられました⁸⁾。
- ・ さらに、ラットを用いた同様の試験で、肝臓での脂肪酸分解系酵素活性の亢進及び脂肪酸合成系酵素活性の抑制も確認されました⁹⁾。これらの結果、甘草グラブラポリフェノールは肝臓において、脂肪酸分解を促進し、かつ脂肪酸合成を抑制することで、脂肪蓄積を抑制する方向に作用することが推測されました。

以上の結果、甘草グラブラポリフェノールの日本人又は米国人における連続摂取により有意な体重の低減を始め、内臓脂肪を含む体脂肪の低減や LDL コレステロールの低下作用が認められました。1 日あたり 100mg、好ましくは 300mg の甘草グラブラポリフェノール摂取により、肥満が基盤となるメタボリックシンドロームの予防・改善が期待できます。その作用機序（脂肪酸分解の促進かつ脂肪酸合成の抑制）から、甘草グラブラポリフェノールの連続摂取に加えて運動を併用することにより、メタボリックシンドローム予防・改善に対する相乗的な効果が期待できます。

【引用文献】

- 1) Biol Pharm Bull. 2004, 27(11) : 1775-1778. (PMID: 15516721)
- 2) Food Chem Toxicol. 2008, 46 : 2525-2532
- 3) Food Chem Toxicol. 2008, 46 : 2349-2357
- 4) Nutrition Res. 2010, 30 : 74-81

- 5) J Nutr Sci Vitaminol. 2007, 53 : 358-365
- 6) J Am Coll Nutr. 2007, 26(3) : 209-218
- 7) in press on Nutrafoods. 2014
- 8) Biosci Biotechnol Biochem. 2007, 72(1) : 206-214
- 9) Biosci Biotechnol Biochem. 2008, 72(12) : 3225-3231.

【原文タイトル①】

Licorice Flavonoid Oil Effects Body Weight Loss by Reduction of Body Fat Mass in Overweight Subjects.

【掲載誌情報①】

Journal of health science, 2006, 52(6) : 672-683 (DOI : 10.1248/jhs.52.672)

【著者情報①】

富永 雄仁^(a)、前 辰正^(a)、北野 光昭^(b)、坂本 吉朗^(c)、池松 秀之^(d)、中川 格^(b)

(a) 株式会社カネカ 機能性食品グループ

(b) 株式会社カネカ フロンティアバイオ・メディカル研究所

(c) 上板橋診療所

(d) 原土井病院

【原文タイトル②】

Licorice flavonoid oil reduces total body fat and visceral fat in overweight subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.

【掲載誌情報②】

Obesity research & clinical practice, 2009, 3 : 169-178 (PMID : 24345587)

【著者情報②】

富永 雄仁^(a)、中川 格^(a)、前 辰正^(a)、北野 光昭^(a)、横田 真一^(a)、Arai T^(b)、池松 秀之^(c)、井上 修二^(d)

(a) 株式会社カネカ 機能性食品グループ

(b) Kaiyuu Clinic

(c) 原土井病院

(d) 桐生大学

【実施試験の情報】

- ・ 試験デザイン：各ヒト介入試験の文献をご確認ください
- ・ 対象者：各ヒト介入試験の文献をご確認ください
- ・ 試験食：各ヒト介入試験の文献をご確認ください

【実施済みの安全性試験の情報】

- ・ 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験 (Ames 試験)
- ・ 遺伝毒性試験：染色体異常試験
- ・ 遺伝毒性試験：小核試験
- ・ 単回投与毒性試験
- ・ 反復摂取毒性試験

【本研究に関するお問い合わせ先】

株式会社カネカ QOL 事業部 中川 格

〒530-8288 大阪市北区中之島 2-3-18

TEL: 050-3133-6702

Email: Kaku_Nakagawa[at]kn.kaneka.co.jp

*[at]は@に変更ください。

<平成 26 年 3 月 25 日作成>