

スダチ果皮エキス末を利用した 新規健康機能性食品の開発

堤 理恵 / 敷島 康普 / 新居 佳孝 / 阪上 浩 / 三浦 宏之



高齢化や医療技術の進歩に伴う国民医療費の増大は我が国の喫緊の課題である。特に生活習慣病の増加は健康寿命に大きく影響し、予防や早期からの治療が重要となる。地方においては地方創生の一環として地域資源を活用した健康寿命延伸に寄与する特産品の開発も進められている。

徳島県ではすだちを地域の特産品を超えて地域産業の重要な柱としてその商品開発や販路開拓に取り組んできた。本稿ではこのすだちの果皮に含まれる機能性の可能性と、機能性食品を目的として開発したスダチ果皮エキス末を用いた臨床試験の結果を含めて紹介する。



地域資源と医療

我が国では高齢化の進展や医療技術の高度化を背景に医療費は右肩上がり推移しており、2025年には60兆円にも達するといわれている。そのため昨今では治療医学の進歩のみならず、予防医学や健康管理に関わる具体的な取り組みが国を挙げて行われている。地方においても、地方創生の一環として地域資源を活用した多様な地域社会の形成や地産外商が重視されているが、特に健康寿命の延伸に寄与する特産品の開発や販路開

拓には注力されている。こうした取り組みは、地域特産物の消費や用途の拡大につながるだけでなく、6次産業化による雇用の安定と創出にも寄与する。産学官と市民が一体となり取り組む健康産業の基盤構築と創出は、地域活性化はもとより地域住民ひいては国民全体の健康寿命の延伸、日本経済の潤滑化に寄与すると期待できる。

徳島県では、2018年まで文部科学省の地域イノベーション戦略支援プログラムに採択され、産官学金が一体となったとくしま「けんこう健康イノベーションを目標

に地域資源の科学的な価値化、徳島県に多い糖尿病に関する研究が推進された。糖尿病有病者は2013年には世界の人口の8%を占めると報告されているが、中国やインドを含むアジアではそれ以上に多い。我が国においても同様で、2016年の糖尿病有病者と予備軍は合わせて約2,000万人いると言われており、これを人口の割合で見ると、男性の16.3%、女性の9.3%を占める。さらにはこうした糖尿病有病者の8割近くが医療機関を継続的に受診、治療しておりその医療費の増大が顕著である。公

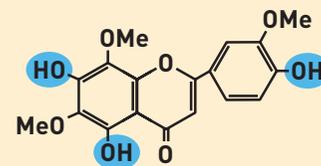


図1 スダチチンの構造式



図2 ノビレチンの構造式

共交通機関の発達しない徳島県でも運動不足などが大きな因子となり、糖尿病有病者が多いことは例外ではなく、高齢者や中高年の生活習慣病のための医療機関受診率も高い。

糖尿病の治療においては、診断早期あるいは予備軍とされる際からの治療または予防が医療費の削減にも有効であり、その予防や治療に重要なのは食事や生活習慣の改善であることも明らかである。糖尿病の食事としては、エネルギーや糖質の適正化が基本であるほか、糖の吸収を抑制する食品の活用や機能性を有する栄養素にも注目が寄せられている。野菜や果物などに含まれる色素や香り、味成分など機能性を有する成分は、フィトケミカルと総称され、第7の栄養素としてさまざまな研究が行われているが、その数は1万種類を超えると言われている。これらの中には糖尿病予防や糖代謝・脂質代謝の改善剤、あるいは抗肥満効果が期待されている。本件では、徳島大学が中心となり、すだちの果皮に含まれるポリフェ

ノールに注目した研究が長年継続して行われている。以下その作用および作用機序について概説する。

すだちの果皮に含まれるスダチチンの抗糖尿病・抗肥満効果

すだちの果皮を用いた実験は、すだちの絞りかすを糖尿病ラットの餌に混ぜ、血糖値や肥満の改善が認められたことより始まる。これに基づいてその有効成分を探索する中で、1960年代に発見されたスダチチンに注目された。スダチチンとはポリフェノールの一種であり、同じくポリフェノールの一種であるノビレチンと構造が類似している(図1、図2)。

シークワーサーに多く含まれるノビレチンは多くの動物実験がなされており、抗肥満作用のみならず、アテローム性動脈硬化の改善作用、認知症予防効果などさまざまな効果が報告されている。そこで、スダチチンを単一精製し、その作用について検討した。徳島県らはこのスダチ

チンの精製についてもマイクロ波による抽出方法を確立し、特許を取得している。99.9%精製のスダチチンを12週間、軽度肥満マウスに投与したところ、総脂肪量、内蔵脂肪および皮下脂肪、血清中性脂肪に明らかな減少が認められた¹⁾。マウスの餌は西欧型食モデルである40%脂肪とし、やや軽度な肥満、インスリン抵抗性を誘導するものとした。得られた肥満抑制機序としては、まずスダチチン代謝物が筋肉に作用することでエネルギー代謝が促進され、肥満によるエネルギー消費抑制が改善されたことが挙げられる。これによって肝臓における脂質分解の活性化が積極的に進み、脂肪細胞のサイズを縮小し、肥満改善を導いていると考えられた。また、投与濃度についてもシークワーサー由来のノビレチンと比較して1/10量の投与でその効果が得られており、ヒトが継続摂取するのに比較的現実的な量で機能が期待できると考えられた。

これに基づいて、すだちの果皮の乾燥粉末を錠剤化した試

験食を用いて12週間のヒトパイロット試験が徳島大学を中心に実施された。試験は偽薬(プラセボ)群をおく二重盲検試験で、対象者はBMI25kg/m²以上、中性脂肪120mg/dL以上の過体重および境界型脂質異常の者とし、体重、腹囲、中性脂肪の有意な改善が認められている²⁾。これらの動物およびヒトパイロット試験より、スダチチンの摂取は過体重または境界型脂質異常において特に中性脂肪濃度の低下、体脂肪量の低下または増加抑制に

有効であることが期待された。

スダチ果皮エキス末の開発と臨床試験

スダチ乾燥粉末の継続摂取において摂取サプリメントの量が多いことで苦痛や面倒を感じることで、すだちの果皮にはスダチチン以外のポリフェノールや繊維なども多く1剤あたりのスダチチン含有量が多くないことなどが課題となった。その解決のため、池田薬草株式会社では、スダチ果皮エキスを抽出し、これを粉

末化するスダチ果皮エキス末の生産に取り組んだ。エキス末とすることで、350mg中に1.4%(約4.9mg)の高濃度のスダチチンを含有している。その他の成分としてポリフェノールの一種である、ヘスペリジン(1.2%)、ナリルチン(0.7%)、ナリゲニン(0.5%)を含有している。これらについては、変異原性を調べるエームズ試験およびラット急性毒性試験にて安全性を確認し、報告した³⁾

こうした安全性確保のもと、スダチ果皮エキス末カプセルを一日3カプセル(エキス末1,050mg/日)を12週間継続摂取する臨床試験を特定非営利活動法人環瀬戸内自然免疫ネットワークに受託して行った。本研究はスダチ果皮エキス末カプセルを摂取する試験食群に加えてプラセボカプセルを摂取する対照食群をおき、ランダム化二重盲検並行群間比較試験とした。プラセボカプセルの組成はスダチ果皮エキス末含有カプセルにも含まれるシクロデキストリンのみとした。試験参加者を募集した際には88名、うち30歳から65歳でBMI23-30kg/m²、さらに糖尿病など生活習慣病の治療を行っていないこと、サプリメントを継続摂取していないことなどの条件に適合した者は41名。

そのうち2名が試験開始前、1名が試験中に辞退し、38名の参加者となった。試験開始前、摂取4週間、8週間、12週間の摂取終了後、さらに終了後4週間経過後の5回、CTによる臍部の内臓脂肪および皮下脂肪面積の測定、血液・生化学検査、尿検査、血圧や脈拍数などバイタルチェックを行った。参加者特性は表1に示す通りである。

試験食群20名のうち男女比は10:10で平均年齢は46.5歳、対照食群18名の男女比は9:9で平均年齢は46.8歳であった。体重、BMIのほかCTによる臍部の内臓脂肪および皮下脂肪面積、血液検査値やバイタルチェック項目にも両群間に差はなかった。12週間の試験食の摂取効果を解析したところ、試験食群で内臓脂肪の減少が認められ、内臓脂肪/皮下脂肪比の有意な減少が認められた。一方、前述のヒトパイロット試験で認められた腹囲の減少などは本試験では認められなかった。血液検査値を解析すると、糖代謝関連指標としては、試験食群ではHbA1cの低下傾向が認められた(試験前後比較: 5.56% vs 5.51%, p=0.066)。さらに、脂質プロファイルを比較すると中性脂肪には変化がなかったが、LDLコレステロールはやや低下し、LDL-C/HDL-C比が

改善傾向にあった(試験前後比較 2.52 vs 2.45, p=0.077)。また肝障害、腎障害などの問題は生じなかった。これらの結果より、スダチチン1%以上を含有するスダチ果皮エキス末の継続摂取は、内臓脂肪の減少、血糖コントロールの是正、LDLコレステロールの改善に有効であると期待された。

本試験の限界としては、試験食群20名、対照食群18名の参加者であり、以前のパイロット試験の結果から得られる必要サンプル数が得られなかったことである。そのため性差や年齢、個々の参加者の変化が詳細に考慮されていない。実際には中性脂肪やLDLコレステロールが明らかに改善された参加者もあり、こうした参加者の特性を食事調査や家族歴などより詳細に検討することで今後より効果が得られやすいターゲットを見極めていく必要がある。

おわりに

新型コロナウイルス感染拡大が深刻化する現在、低栄養の改善とともに、生活習慣病のコントロール、予防を含めた自己管理の重要性がさらに求められている。また、地方経済や6次産業を含む食品業界の経済的ダメー

ジも大きい中で、こうした地域資源を生かした健康機能性食品はますます需要が高まると期待される。我々の研究およびライフサイエンス製品メーカーである池田薬草株式会社の役割として、生産者から消費者、地域や国の抱える課題に寄り添った取り組みを今後も継続したい。



堤 理恵
徳島大学大学院
医歯薬学研究所
生体システム栄養科学部門
医療栄養科学講座
代謝栄養学分野 講師 (栄養学博士)

敷島 康普
池田薬草株式会社
取締役 品質管理部長
薬剤博士 (薬剤師)

新居 佳孝
徳島県立工業技術センター
食品・応用生物担当
上席研究員 (栄養学博士)

阪上 浩
徳島大学大学院
医歯薬学研究所
生体システム栄養科学部門
医療栄養科学講座
代謝栄養学分野 教授 (医学博士)

三浦 宏之
池田薬草株式会社
代表取締役

参考文献

- 1) Nutrition & Metabolism 2014; 11:32
- 2) Functional Foods in Health and Disease 2014; 4(6):276-284
- 3) Functional Foods in Health and Disease 2016; 6(10): 677-690

表1 参加者特性(試験前)

		試験食群*1	対照食群*2	P値
被験者	人数	20名	18名	
	男性人数/女性人数	10名/10名	9名/9名	
	平均年齢	46.5	46.8	p=0.919
身体測定	平均体重(kg)	69.0	68.7	p=0.953
	平均BMI(kg/m ²)	25.0	25.5	p=0.465
	平均体脂肪率(%)	29.5	30.7	p=0.539
	平均腹囲(cm)	89.7	91.8	p=0.353
血圧	平均最高血圧(mmHg)	134	134	p=0.884
	平均最低血圧(mmHg)	80	82	p=0.558
	脈拍(bpm)	71.2	71.1	p=0.895
内臓脂肪(臍部)	平均全脂肪面積(cm ²)	243.7	281.3	p=0.081
	平均皮下脂肪面積(cm ²)	161.6	186.7	p=0.626
	平均内臓脂肪面積(cm ²)	82.1	94.6	p=0.271
	平均内臓脂肪面積と平均皮下脂肪面積の比	0.56	0.55	p=0.842

*1 スダチ果皮エキス末カプセル摂取 *2 プラセボ摂取

