

Original article

Safety evaluation of excess or long-term intake of food containing a Salacia extract.

Nobuko Kajiwara¹⁾, Ken-ichi Onodera¹⁾, Tomoko Tsuji¹⁾, Yoshikazu Yonei²⁾

1) Yoshinoya Holdings Ltd, Tokyo, Japan

2) Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2017; 4 (4): 279-291

(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文－日本語翻訳版)

サラシアエキス入り食品の過剰摂取または長期摂取の安全性評価

梶原伸子¹⁾、小野寺健¹⁾、辻 智子¹⁾、米井嘉一²⁾

1) 株式会社吉野家ホールディングス

2) 同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター／糖化ストレス研究センター

抄録

【目的】 サラシアエキスを含む牛丼（醤油ベースのたれで肉と玉ねぎを調理し、しばしば白米に盛った丼として食べられるもの）の具の安全性評価を過剰摂取（通常量の3倍）と長期摂取（12週間）で行った。

【方法】 被験者は過剰摂取試験が健常者32名（男性17名、女性15名、 39.8 ± 12.5 歳）で長期摂取試験が健常者32名（男性17名、女性15名、 41.9 ± 10.6 歳）であった。全ての被験者は年齢が20歳以上64歳以下の範囲で、空腹時血糖値は125 mg/dL未満であった。試験食品のNaと脂肪は既存食品に比較して25%低減されていた。

【結果】 どちらの試験でも有害事象は観察されなかった。理学的検査、血液検査において臨床的に意味のある変化は検出されなかった。

【結論】 過剰摂取および長期摂取試験によりサラシアエキス入りの牛丼の具の安全性を確認した。本研究で論じた牛丼の具は健常者で食後高血糖を気にする人々にとって安全で害のない食品である。

KEY WORDS: 安全性、ヒト試験、サラシア、サラシノール

はじめに

糖尿病は発症因子によって1型と2型に大別される。日本の糖尿病患者の約95%が2型糖尿病を患っているとされている。食後高血糖は2型糖尿病だけでなく、糖尿病予備軍にとっても重要な指標である。

日本の2016年度国民健康・栄養調査によると、糖尿病有病者と、糖尿病の可能性を否定できない者（糖尿病予備軍）の数はそれぞれ1000万人に達した。疫学的研究は食後の高血糖が心血管疾患の直接的および独立した危険因子であることを示している。食事後の血糖値のレベルが高いことは、「グルコーススパイク」と呼ばれ、血管内皮を傷つけるからである。食後高血糖を防止することは糖尿病と循環器疾患の両方のリスクを減らすことにつながる。このため食後高血糖を抑えるための牛井の具にサラシアエキス（ニシキギ科植物）を含有した新しい機能性表示食品が開発された。この新しい機能性牛井の具は単回でご飯と一緒に摂取したときに、サラシアエキスを含まない牛井の具とご飯の摂取と比べて、食後高血糖を抑える結果となった^{1,2)}。サラシア・レティキュラータ (*Salacia reticulata*) はインド、スリランカなど亜熱帯地域に分布する植物で、3000年もの間インドの伝統医療であるアーユルヴェーダの中で初期の糖尿病の治療に用いられてきた。

薬理学的研究でサラシア根がペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α (PPAR- α) 媒介性脂質遺伝子転写、アンジオテンシン II / アンジオテンシン II 型 I 受容体、 α -グルコシダーゼ、アルドースレダクターゼおよび隣りパーゼなど様々な経路を調節することが知られている³⁾。吉川らは活性成分の1つが α グルコシダーゼ阻害活性を有するサラシノール、チオ糖類であることを報告した^{4,5)}。

サラシア属植物エキスの安全性はエイムス (Ames) 試験、急性毒性試験、抗原性・光毒性試験⁶⁾、ラット最大投与量 1,000 mg/kg の反復投与毒性試験⁷⁾ で確認されてきた。加えて有効性・安全性の観点でいくつかのヒト試験が錠剤や顆粒、飲料として実施された。しかしながら牛井に加えたサラシアエキスの安全性については知られていない。

本研究は牛井の具にサラシアエキスを過剰（通常量の3倍）に加えて4週間摂取（試験A）、または通常量のサラ

シアエキスを12週間摂取（試験B）させて安全性とメタボリックシンドローム関連のパラメータに対する影響を評価するために実施した。

材料および方法

この研究は試験A：過剰摂取（通常の3倍量）、試験B：長期摂取の2つのパートから成る。

対象者

32名の健常者（男性17名、女性15名、 39.8 ± 12.5 歳）が試験Aに登録され、32名（男性17名、女性15名、 41.9 ± 10.6 歳）が試験Bに登録された。全ての被験者は年齢が20歳以上64歳以下の範囲で、空腹時血糖値は125 mg/dL 未満であった。

両試験ともに以下の除外基準を適用した。すなわちアルコール摂取が20 g/日より多い者、現在治療を目的とした通院、投薬を受けている者、食事制限をしている者、重篤な肝障害、腎疾患、心疾患、脳血管疾患、臓器障害のある者、試験食品にアレルギーを有する者、妊娠している者もしくは妊娠を計画している者、授乳している者、試験統括医師が不適切と判断した者。

被験者は十分に研究の内容と方法について説明を受け、研究者と被験者の間で参加者全員から書面による同意を得た。

試験Aと試験Bの計画書はヘルシンキ宣言を遵守し、上尾甞生利院倫理委員会にて審議を行い承認された（試験A：登録番号UMIN000026089、試験B：登録番号UMIN000026083）。

試験食品

試験食品の組成を **Table 1** に示す。

サラシア・レティキュラータの幹からの熱水抽出エキスが使用された。試験食品は以下の方法で調整した牛井の具である。サラシアエキスは1.7%の塩化カリウム溶液に溶

Table 1. Composition of the test foods for the excess and the long-term intake trial.

Item	Unit	Content in 1 package		
		Salacia for the excess intake trial	Salacia for the long-term intake trial	Placebo for both trials
Energy	kcal	278	275	273
Protein	g	13.0	12.3	13.9
Fat	g	22.1	22.0	20.9
Carbohydrate	g	6.9	7.0	7.0
Sodium	mg	713	662	691
Salacinol	mg	1.8	0.6	0

解し、タレに混合し、玉ねぎと牛肉を加えて加熱した。試験Aのサラシアエキスの量は試験Bで用いた3倍量である。試験Bのサラシノールは0.6 mgでこれを本研究の通常量と定義した。試験食品の色の調整にカラメル色素を用いた。

試験デザイン

試験はランダム化二重盲検プラセボコントロール研究で行った。全被験者はどちらの試験でも無作為に2群のどちらかに割り振られた。被験者は牛丼の具を規定に従い調理してから1日1袋摂取した。試験期間中、被験者は試験食品の摂取、生活習慣（食事、間食、運動、飲酒、喫煙）および体調について毎日記録し報告した。

試験 A

試験Aでは4回来院した。健康状態のスクリーニングが1回、摂取前、摂取2週後、4週後である。来院の都度、以下の測定、すなわち体重、身長とこれらから算出される体格指数（body mass index: BMI）、ウエスト周囲径、生体電気インピーダンス法（bio-electrical impedance analysis）による体脂肪量、血圧、心拍数、加えて血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、医療処置のレビューが行なわれた。試験期間中に被験者の日々の食事調査を行った。被験者は摂取前と摂取4週後の来院直前の3日間全ての食事と間食の詳細を記録した。

試験 B

試験Aでは5回来院した。健康状態のスクリーニングが1回、摂取前、摂取2週後、8週後、12週後である。来院の都度、測定した項目は試験Aと同じで、加えてペントシジンを摂取前と摂取12週後に測定した。ペントシジン測定は伏見製薬所（香川県丸亀市）FSK ペントシジンキットによった。食事調査は摂取前、摂取4週後、8週後、12週後に実施した。

統計解析

全てのデータは平均値 ± 標準偏差で示した。2要因分散分析で統計的有意差を調べ、有意差に対してはさらに群内と群間比較を行った。プラセボ群とサラシア群の比較には対応のないt検定を用いた。摂取前と各群内の摂取後4, 8, 12週後の比較にはボンフェローニ法を用いた。尿検査についてはウィルコクソンの符号付順位和検定で群内の各測定ポイントと摂取前を比較し、プラセボ群とサラシア群はマンホイットニー法で比較した。

全ての統計処理はSPSS Statistics 22 (IBM Japan Ltd., 東京都港区) を使用し、有意水準は両側検定で5%以下を有意とした。

結果

被験者

試験 A: 過剰摂取試験 (1.8 mg/日、4 週間)

プラセボ群は16名の被験者（8名の男性、8名の女性）で、サラシア群は16名の被験者（9名の男性、7名の女性）で試験Aを開始した。プラセボ群で1名が個人的事由により脱落した。脱落者から得たデータも含め、全てのデータを解析に用いた。平均の試験食摂取率はプラセボ群が100 ± 0.0%で、サラシア群が99.8 ± 1.0%であった。

試験 B: 長期摂取試験 (0.6 mg/日、12 週間)

プラセボ群は16名の被験者（8名の男性、8名の女性）で、サラシア群は16名の被験者（9名の男性、7名の女性）で試験Bを開始した。プラセボ群の1名サラシア群の1名が脱落した。脱落理由はコンプライアンス違反と個人的事由であった。脱落は本研究に責がないと判断されたため、脱落者から得たデータも含め、全てのデータを解析に用いた。平均の試験食摂取率はプラセボ群が99.9 ± 0.6%で、サラシア群が100 ± 0.1%であった。

食事調査

試験Aおよび試験Bで被験者が摂取した1日の栄養組成の平均はTable 2 および Table 3 にそれぞれ示した。

試験 A

摂取前のコレステロールレベルに両群間で有意差がみられた。この差はプラセボ群の試験が始まる前の食習慣に起因するものと思われた。摂取4週後には有意差がなくなった。

摂取前の時点で総摂取エネルギーに対する蛋白質(P)、脂肪(F)、炭水化物(C)の%比はサラシア群がそれぞれ14.6 ± 1.7%、31.6 ± 4.1% および 51.0 ± 4.2%であり、プラセボ群が14.8 ± 1.4%、33.2 ± 4.1%、および 49.7 ± 5.4%であった。摂取4週後はサラシア群が14.1 ± 1.8%、33.9 ± 4.7% および 50.2 ± 5.8%で、プラセボ群が14.5 ± 2.0%、34.0 ± 4.6% および 49.6 ± 5.6%であった。

両群間の総エネルギー摂取量ならびにPFCバランスに有意差はなかった。

試験 B

プラセボ群とサラシア群に有意差はみられなかった。

摂取前の時点で総摂取エネルギーに対する蛋白質、脂肪、炭水化物の%比はサラシア群がそれぞれ14.9 ± 1.4%、30.7 ± 4.7% および 50.7 ± 5.4%で、プラセボ群が14.3 ± 3.1%、32.0 ± 7.2% および 51.0 ± 8.9%であった。12週後ではサラシア群が14.2 ± 2.2%、31.1 ± 6.0% および 52.0 ± 8.1%、プラセボ群が14.6 ± 2.4%、33.3 ± 6.6% および 49.6 ± 7.6%であった。

Table 2. Nutritional intake during the excess intake trial (Trial A).

Item	Unit	Group	week 0	week 4
Energy	kcal	Salacia	1850 ± 399	1906 ± 339
		Placebo	2085 ± 458	2025 ± 351
Protein	g	Salacia	67.6 ± 17.2	67.7 ± 17.5
		Placebo	76.8 ± 17.6	73.7 ± 19.4
Fat	g	Salacia	65.3 ± 18.2	72.1 ± 18.3
		Placebo	76.9 ± 19.3	76.8 ± 19.3
Carbohydrate	g	Salacia	234.7 ± 50.3	237.6 ± 40.3
		Placebo	259.6 ± 64.2	249.4 ± 42.1
Cholesterol	mg	Salacia	301.0 ± 112.5	296.3 ± 151.3
		Placebo	405.2 ± 134.4 *	340.2 ± 140.3
Fiber	g	Salacia	10.2 ± 4.1	10.6 ± 3.1
		Placebo	12.2 ± 3.8	11.9 ± 4.5
Salt	g	Salacia	8.5 ± 1.9	8.1 ± 2.0
		Placebo	8.9 ± 1.6	9.0 ± 2.0

Data are expressed as the mean ± SD. * $p < 0.05$ in comparison with the Placebo by Student's t-test. Salacia group, n = 16 (9 males and 7 females); Placebo group, n = 16 (8 males and 8 females). SD, standard deviation.

Table 3. Nutritional intake during the long-term intake trial (Trial B).

Item	Unit	Group	week 0	week 4	week 8	week 12
Energy	kcal	Salacia	1775 ± 369	2036 ± 565	2038 ± 576	2088 ± 674
		Placebo	1823 ± 358	1916 ± 270	1969 ± 262	2000 ± 412
Protein	g	Salacia	65.8 ± 13.1	72.8 ± 17.5	71.6 ± 16.1	72.1 ± 17.2
		Placebo	64.4 ± 14.7	71.8 ± 12.9	71.1 ± 10.8	72.4 ± 15.0
Fat	g	Salacia	60.8 ± 15.9	72.8 ± 16.8	70.1 ± 17.9	69.9 ± 16.2
		Placebo	64.9 ± 20.1	71.6 ± 16.0	70.7 ± 12.8	73.6 ± 20.1
Carbohydrate	g	Salacia	225.0 ± 51.6	258.9 ± 115.1	264.5 ± 115.8	278.9 ± 138.0
		Placebo	233.7 ± 61.0	234.1 ± 43.9	250.3 ± 52.2	249.8 ± 67.4
Cholesterol	mg	Salacia	309.3 ± 124.7	364.2 ± 181.0	313.7 ± 188.8	295.2 ± 161.9
		Placebo	351.1 ± 172.2	333.4 ± 121.2	335.1 ± 161.1	323.0 ± 167.3
Fiber	g	Salacia	10.4 ± 2.8	10.8 ± 4.1	10.0 ± 3.1	9.1 ± 2.7
		Placebo	10.6 ± 3.6	9.8 ± 3.9	9.6 ± 2.3	9.7 ± 3.6
Salt	g	Salacia	9.0 ± 1.9	9.8 ± 2.8	8.8 ± 1.6	9.6 ± 2.3
		Placebo	8.4 ± 1.5	8.3 ± 1.5	9.1 ± 1.9	8.6 ± 2.2

Data are expressed as the mean ± SD. No significant difference. Salacia group, n = 16 (9 males and 7 females); Placebo group, n = 16 (8 males and 8 females). SD, standard deviation.

安全性評価

有害事象

試験期間中に観察された有害事象を **Table 4** および **Table 5** に示す。重篤な有害事象はなかった。

試験 A

2 件が報告された。

サラシア群の女性被験者に軽度栄養性肝機能障害が起こった。摂取 12 日目に AST, ALT, および γ -GTP の値がわずかに異常値を示した。医師が被験者の調査をした結果、試験食品以外の食品の過剰摂取の可能性があると判断した。当該被験者は試験を継続し、27 日目に全ての値が正常値に戻った。この事象は試験食品摂取とは無関係であったと考えられる。

サラシア群の他の事象は女性被験者に帯状疱疹があった。被験者は医薬品を服用し、試験食品の摂取を中断することなく、回復した。これはウイルス性の疾病であり、試験食品摂取を妨げることはなかった。プラセボ群には有害事象は発生しなかった。

試験 B

5 件が報告された。

サラシア群で女性被験者に風邪症状が、また別な女性被験者にアレルギー性鼻炎と月経痛（2 回）が報告された。

これらの事象は試験食品摂取と無関係であると考えられた。プラセボ群では 2 例の風邪症状が報告された。これらの事象は試験食品摂取と無関係であると考えられた。

理学検査パラメーター

2 試験の理学検査の結果を **Table 6** および **Table 7** に示す。

試験 A

サラシア群の体脂肪は時間経過とともに減少した。摂取前と摂取 4 週後の平均脂肪量はそれぞれ $24.2 \pm 8.3\%$ および $22.7 \pm 8.7\%$ で有意差があった ($p < 0.05$)。一方プラセボ群では試験期間中に有意な差はなかった。

サラシア群の拡張期血圧に摂取前 (72.1 ± 7.7 mmHg) と摂取 4 週後 (66.7 ± 8.3 mmHg) で有意差がみられた。一方プラセボ群では有意な差はなかった。両群間の有意差はなかった。

試験 B

サラシア群で体脂肪は摂取 12 週後が摂取前より低かったが、その差は統計的に有意ではなかった。

両群の拡張期血圧は摂取 12 週後が摂取前より低かったが、その差は統計的に有意ではなかった。

プラセボ群の体温は試験期間中、一貫してサラシア群より高かった。しかしながら、これは試験食品摂取と無関係と考えられた。

Table 4. Adverse events and subjective symptoms during the excess intake trial (Trial A).

Group	Number	Sex	Apperance day and disappearance day from start of intake	Event	Treatment	Degree	Outcome	Seriousness
Salacia	2	Female	Day 12 to Day 27	Mild trophic liver dysfunction	None	Mild	Recovered	Not serious
		Female	Day 21 to Day 28	Herpes zoster	Doctor consultation and medication	Moderate	Recovered	Not serious

Table 5. Adverse events and subjective symptoms during the long-term intake trial (Trial B).

Group	Number	Sex	Apperance day and disappearance day from start of intake	Event	Treatment	Degree	Outcome	Seriousness
Salacia	3	Female	Day 5 to Day 7	Cold symptoms	None	Mild	Recovered	Not serious
			Day 3 to Day 6	Menstrual pain	Medication	Mild	Recovered	Not serious
		Female	Day 9 to Day 37	Allergic rhinitis	Medication	Mild	Recovered	Not serious
			Day 68 to Day 71	Menstrual pain	Medication	Mild	Recovered	Not serious
Placebo	2	Female	Day 28 to Day 30	Cold symptoms	None	Mild	Recovered	Not serious
		Female	Day 29 to Day 31	Cold symptoms	Medication	Mild	Recovered	Not serious

Table 6. Measurements of physical parameters during the excess intake trial (Trial A).

Item	Unit	Group	week 0	week 2	week 4
Weight	kg	Salacia	63.3 ± 9.4	63.1 ± 9.6	63.0 ± 9.6
		Placebo	60.7 ± 11.3	60.6 ± 11.3	60.8 ± 11.8
BMI	kg/m ²	Salacia	22.5 ± 2.8	22.5 ± 2.8	22.4 ± 2.9
		Placebo	22.1 ± 2.7	22.0 ± 2.7	22.2 ± 2.8
Body fat	%	Salacia	24.2 ± 8.3	24.1 ± 8.0	22.7 ± 8.7 #
		Placebo	23.7 ± 7.8	23.7 ± 7.7	24.2 ± 8.3
Waist circumference	cm	Salacia	81.0 ± 8.7	81.8 ± 8.3	81.4 ± 9.3
		Placebo	79.7 ± 7.3	79.5 ± 7.4	79.6 ± 7.8
Body temperature	°C	Salacia	36.3 ± 0.3	36.1 ± 0.5	36.2 ± 0.4
		Placebo	36.1 ± 0.6	36.1 ± 0.6	36.2 ± 0.5
Systolic blood pressure	mmHg	Salacia	114.5 ± 10.1	111.9 ± 7.9	111.3 ± 12.3
		Placebo	110.5 ± 8.2	111.3 ± 10.5	110.5 ± 12.4
Diastolic blood pressure	mmHg	Salacia	72.1 ± 7.7	71.0 ± 8.0	66.7 ± 8.3 ##
		Placebo	70.3 ± 8.3	69.2 ± 11.3	65.8 ± 10.8
Pulse rate	bpm	Salacia	67.4 ± 9.3	68.1 ± 9.1	70.8 ± 10.1
		Placebo	73.0 ± 8.6	72.4 ± 11.3	74.6 ± 11.4

Data are expressed as the mean ± SD. # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ in comparison with week 0 by the Bonferroni test. Salacia group, $n = 16$ (9 males and 7 females); Placebo group, $n = 16$ (8 males and 8 females). SD, standard deviation.

Table 7. Measurements of physical parameters during the long-term intake trial (Trial B).

Item	Unit	Group	week 0	week 4	week 8	week 12
Weight	kg	Salacia	65.5 ± 15.9	67.0 ± 15.5	66.6 ± 15.6	66.9 ± 16.1
		Placebo	65.6 ± 13.3	66.8 ± 13.0	66.7 ± 13.3	66.4 ± 13.1
BMI	kg/m ²	Salacia	23.9 ± 4.8	24.3 ± 4.8	24.2 ± 4.8	24.3 ± 5.0
		Placebo	23.7 ± 3.4	24.1 ± 3.2	24.0 ± 3.3	23.9 ± 3.2
Body fat	%	Salacia	26.1 ± 7.2	26.8 ± 7.6	26.3 ± 7.5	25.8 ± 7.4
		Placebo	25.0 ± 5.8	25.1 ± 6.2	25.4 ± 5.6	24.9 ± 5.9
Waist circumference	cm	Salacia	84.5 ± 11.9	86.0 ± 12.3	85.3 ± 11.7	85.8 ± 12.7
		Placebo	83.3 ± 8.7	84.0 ± 8.3	84.2 ± 8.3	84.6 ± 8.1
Body temperature	°C	Salacia	36.1 ± 0.5	36.1 ± 0.4	36.1 ± 0.4	36.2 ± 0.4
		Placebo	36.5 ± 0.2 *	36.2 ± 0.4	36.4 ± 0.4 *	36.5 ± 0.3 *
Systolic blood pressure	mmHg	Salacia	116.1 ± 14.4	121.0 ± 15.0	119.2 ± 12.0	119.2 ± 14.0
		Placebo	114.6 ± 15.0	118.1 ± 13.3	116.8 ± 10.5	114.0 ± 12.3
Diastolic blood pressure	mmHg	Salacia	75.8 ± 14.0	79.9 ± 14.5	74.2 ± 10.5	73.5 ± 11.0
		Placebo	73.0 ± 12.2	74.3 ± 9.0	70.3 ± 9.3	69.3 ± 10.8
Pulse rate	bpm	Salacia	70.8 ± 13.5	69.1 ± 10.1	65.2 ± 7.3	67.3 ± 9.3
		Placebo	71.3 ± 9.3	66.8 ± 5.7	67.2 ± 6.4	71.3 ± 6.9

Data are expressed as the mean ± SD. * $p < 0.05$ in comparison with the Placebo by Student's t-test. Salacia group, $n = 16$ (9 males and 7 females); Placebo group, $n = 16$ (8 males and 8 females). BMI, body mass index; SD, standard deviation.

血液学検査および血液生化学検査

2 試験の血液検査の結果を **Tables 8** および **Table 9** に示す。

試験 A

WBC (女性) の値が摂取前においてプラセボ群がサラシア群より有意に高かったが、摂取 2 週後、4 週後にはサラシア群と同じレベルまで減少した。さらに、すべての検査の値は正常範囲内であった。これは、試験食品によって血液学的に重要な変化を起こしていなかったことを示した。

サラシア群の LDL コレステロール、C1, HbA1c の値は試験期間中に正常範囲内で変動したが、変動に時間依存性はみられなかった。これはサラシアエキスを含む牛井の具がこれらのパラメーターに臨床上意味のある影響を及ぼさなかったことを示していた。

摂取 4 週後、血糖値レベルはプラセボ群とサラシア群の両群で摂取前の値に比較して減少したが、その変化はサラシア群においては有意ではなかった。

試験 B

12 週間の試験期間中、いくつかのパラメーターでは生理学的正常範囲内で変化した。いくつかのパラメーターの変動はプラセボ群とサラシア群の間で有意な差があったが、測定の間検査ポイントでのみ認められており、これらの変動は試験食品摂取と直接的に関連するものではないと考えられた。最終の測定時点でプラセボ群とサラシア群の間で有意な差を示したパラメーターはなかった。

サラシア群男性で MCV と MCH の値は摂取 12 週後が摂取前に比べ有意に減少したが、非常に小さな差であった。しかし女性においては同様な変化はなかった。

一方プラセボ群のペントシジンは摂取 12 週後に有意に上昇したが、サラシア群においては有意ではなかった。両群の塩素は摂取 12 週後におよそ 2% 増加した。これは血液検査で蛋白質が失われたことと代償的な血液濃縮が起こったことの結果と推測された。有意な変化ではないもののアルブミンでも同程度の減少が起きたこともこの推測に合致した。これらの結果はサラシアエキスの入った牛井の具がこれらの血液パラメーターに影響を及ぼさなかったことを示した。

尿検査

2 試験の尿検査の結果を **Table 10** および **Table 11** に示す。

試験 A

有意な変化は特に観察されなかった。

試験 B

サラシア群で摂取前に蛋白 (±) を示した被験者はプラセボ群よりも多かった ($p = 0.053$)。摂取 12 週後にサラシア群の蛋白 (±) の被験者 5 名は (-) になり、2 名は

引き続き (±) であった。いずれの被験者においても、糖、ウロビリノーゲン、ビリルビン、またはケトン体の定性的レベルについて異常な変化は観察されなかった。

考察

我々はこれまでに 2 重盲検クロスオーバー試験によるサラシアの食後高血糖の予防作用について報告している²⁾。サラシアエキス (0.5mg サラシノール) を含む牛井の具が米飯摂取により誘発される食後血糖の上昇、かつ血清インスリンレベルを抑えた。これら 2 つの糖尿病に関連するパラメーターはインスリン抵抗性を有する HOMA-R (homeostatic model assessment: insulin resistance) ≥ 1.73 の被験者でより顕著に抑制された。

今回の試験では機能性牛井の具を毎日摂取することの安全性評価のために、我々はサラシノールの用量を以前の研究の有効量よりも 0.1 mg 多い 0.6 mg の用量で試験することとした。よって過剰摂取試験は通常量の 3 倍量を用いて 1.8 mg/日、4 週間、長期摂取試験は 0.6 mg/日、12 週間で実施した。

安全性評価

サラシアエキスを含む試験食品摂取に関連した有害事象は過剰摂取においても長期摂取においても観察されなかった。理学検査、血液検査、尿検査においていくつかの有意な変化が散発的に起こったが、正常範囲内であり、またその変化の程度は小さく、臨床的に意味のある変化はなかった。

サラシア属植物はこれまでにいくつかの安全性研究が報告されている。尾崎らはサラシア・レティキュラタのエキス 900 mg/day で 3 倍量摂取の過剰摂取試験を実施し⁸⁾、別府らは 12 週間のサラシア・レティキュラタのエキス顆粒 450 mg/day で長期摂取試験を実施した⁹⁾。小林らはサラシア・キネンシスのエキスの錠剤を用いて 5 倍量の過剰摂取試験と長期摂取試験を実施した¹⁰⁾。サラシノール含量は論文中に記載がないが、それらは酵素阻害活性との相関から 0.474 mg ~ 0.552 mg と推定された¹¹⁾。これらの研究において何ら臨床的な問題は報告されていなかった。加えて今回の研究はサラシノール 1.8 mg/日、4 週間および 0.6 mg/日、12 週間実施され、有害事象は惹起されなかった。

以上のことからサラシノール 0.6 mg を含む牛井の具は危険性がないと結論づけられる。

メタボリックシンドローム関連指標

過剰摂取試験においてサラシア群で空腹時血糖のレベルは正常範囲内であるが摂取 4 週後に有意に減少した。長期摂取試験での空腹時血糖のレベルは摂取後においてやはり減少したものの、有意ではなかった。

Table 8. Measurements of hematological and blood biochemical parameters during the excess intake trial (Trial A).

Item	Unit	Standard value	Group	week 0	week 2	week 4
TG	mg/dL	50-149	Salacia	83.8 ± 53.7	68.9 ± 32.5	94.1 ± 75.9
			Placebo	58.4 ± 11.9	65.0 ± 22.2	62.0 ± 26.2
TC	mg/dL	150-219	Salacia	185.7 ± 27.4	191.2 ± 26.8	185.2 ± 27.0
			Placebo	186.6 ± 27.5	193.1 ± 31.2	187.6 ± 31.4
LDL-C	mg/dL	70-139	Salacia	101.8 ± 20.0	110.1 ± 20.8 #	102.0 ± 20.0
			Placebo	102.6 ± 25.7	108.6 ± 28.8	104.7 ± 30.3
HDL-C	mg/dL	M : 40-86	Salacia	53.9 ± 11.6	53.2 ± 9.8	53.0 ± 12.7
			Placebo	59.3 ± 13.6	59.9 ± 14.3	56.9 ± 11.4
		F : 40-96	Salacia	75.1 ± 24.4	76.0 ± 21.4	75.0 ± 24.9
			Placebo	80.6 ± 14.4	81.1 ± 13.0	82.1 ± 13.4
TP	g/dL	6.7-8.3	Salacia	7.2 ± 0.3	7.2 ± 0.3	7.2 ± 0.4
			Placebo	7.3 ± 0.2	7.4 ± 0.2	7.4 ± 0.3
ALB	g/dL	3.8-5.2	Salacia	4.5 ± 0.3	4.6 ± 0.3	4.5 ± 0.2
			Placebo	4.4 ± 0.3	4.5 ± 0.3	4.5 ± 0.3
UA	mg/dL	M : 3.7-7.0	Salacia	6.4 ± 1.0	6.4 ± 1.1	6.5 ± 1.4
			Placebo	5.8 ± 1.0	5.5 ± 0.9	5.6 ± 0.7
		F : 2.5-7.0	Salacia	4.9 ± 0.8	4.7 ± 0.6	5.0 ± 0.6
			Placebo	4.7 ± 1.4	4.7 ± 1.5	4.7 ± 1.4
Cre	mg/dL	M : 0.61-1.04	Salacia	0.852 ± 0.143	0.842 ± 0.119	0.858 ± 0.203
			Placebo	0.840 ± 0.097	0.864 ± 0.116	0.840 ± 0.098
		F : 0.47-0.79	Salacia	0.596 ± 0.089	0.587 ± 0.081	0.600 ± 0.066
			Placebo	0.578 ± 0.045	0.601 ± 0.047	0.583 ± 0.034
BUN	mg/dL	8.0-22.0	Salacia	12.7 ± 3.4	13.7 ± 4.4	13.2 ± 2.6
			Placebo	13.1 ± 2.8	13.1 ± 2.8	13.4 ± 2.9
AST (GOT)	U/L	10-40	Salacia	19.6 ± 4.3	21.6 ± 8.9	20.8 ± 6.1
			Placebo	19.1 ± 4.8	18.4 ± 4.4	18.7 ± 4.2
ALT (GPT)	U/L	5-40	Salacia	17.3 ± 7.1	21.2 ± 11.8	20.1 ± 10.9
			Placebo	17.7 ± 10.0	16.5 ± 7.2	16.6 ± 6.7
γ-GTP	U/L	M : ≤ 70	Salacia	22.9 ± 8.5	22.9 ± 8.1	24.6 ± 12.6
			Placebo	25.1 ± 10.6	27.3 ± 12.5	25.6 ± 11.3
		F : ≤ 30	Salacia	15.9 ± 4.9	18.9 ± 8.1	16.4 ± 5.9
			Placebo	15.1 ± 7.4	14.9 ± 6.9	15.4 ± 7.7
Glucose	mg/dL	70-109	Salacia	97.9 ± 10.1	96.6 ± 12.7	89.2 ± 6.9 #
			Placebo	95.8 ± 11.1	99.7 ± 15.5	91.1 ± 10.0
LDH	U/L	115-245	Salacia	158.5 ± 22.5	157.7 ± 18.2	161.8 ± 27.0
			Placebo	162.6 ± 29.0	161.2 ± 21.4	165.3 ± 17.1
HbA1c [NGSP]	%	4.6-6.2	Salacia	5.3 ± 0.3	5.2 ± 0.3	5.3 ± 0.2
			Placebo	5.2 ± 0.3	5.2 ± 0.4	5.2 ± 0.3
Insulin	μIU/mL	1.84-12.2	Salacia	8.5 ± 4.5	7.6 ± 4.4	5.4 ± 2.6
			Placebo	10.0 ± 6.1	11.2 ± 8.5	5.7 ± 2.4
Na	mEq/L	136-147	Salacia	140.1 ± 1.7	140.4 ± 2.4	140.3 ± 1.5
			Placebo	140.6 ± 1.5	140.4 ± 1.8	140.3 ± 1.8
Cl	mEq/L	98-109	Salacia	104.3 ± 1.9	105.1 ± 2.4	105.2 ± 2.2 ##
			Placebo	104.5 ± 2.1	104.1 ± 1.0	105.0 ± 1.6
K	mEq/L	3.6-5.0	Salacia	4.1 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.3
			Placebo	4.2 ± 0.3	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.2

サラシアエキス入り食品の安全性評価

Item	Unit	Standard value	Group	week 0	week 2	week 4
Ca	mg/dL	8.5-10.2	Salacia	9.3 ± 0.3	9.3 ± 0.3	9.4 ± 0.4
			Placebo	9.3 ± 0.3	9.4 ± 0.3	9.3 ± 0.4
Mg	mg/dL	1.8-2.6	Salacia	2.3 ± 0.2	2.3 ± 0.1	2.3 ± 0.1
			Placebo	2.2 ± 0.2	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1
Fe	µg/dL	M : 54-200	Salacia	108.0 ± 45.6	99.8 ± 46.9	85.3 ± 18.9
			Placebo	107.5 ± 54.6	105.0 ± 44.4	101.4 ± 33.2
		F : 48-154	Salacia	89.0 ± 36.0	89.6 ± 33.5	80.6 ± 29.2
			Placebo	97.9 ± 61.8	119.9 ± 49.7	120.9 ± 79.3
WBC	/µL	M : 3900-9800	Salacia	4844 ± 1747	5500 ± 1179	5756 ± 1526
			Placebo	5300 ± 1294	5500 ± 1338	5814 ± 677
		F : 3500-9100	Salacia	5143 ± 902	5357 ± 922	5886 ± 1173
			Placebo	6500 ± 1306 *	5663 ± 703	5663 ± 1249
RBC	×10 ⁴ /µL	M : 427-570	Salacia	485.8 ± 39.1	485.7 ± 47.0	486.9 ± 36.1
			Placebo	492.1 ± 29.5	497.4 ± 23.3	497.3 ± 32.5
		F : 376-500	Salacia	432.4 ± 29.9	427.0 ± 21.2	423.3 ± 27.7
			Placebo	446.1 ± 29.5	451.8 ± 25.8	447.3 ± 33.8
Hb	g/dL	M : 13.5-17.6	Salacia	14.8 ± 1.3	14.9 ± 1.6	14.8 ± 1.1
			Placebo	14.9 ± 0.4	15.1 ± 0.3	15.0 ± 0.6
		F : 11.3-15.2	Salacia	12.7 ± 0.4	12.5 ± 0.6	12.3 ± 0.5
			Placebo	12.9 ± 2.0	13.0 ± 1.8	12.9 ± 2.0
Ht	%	M : 39.8-51.8	Salacia	44.0 ± 2.9	43.9 ± 3.4	43.9 ± 2.2
			Placebo	44.3 ± 1.3	44.8 ± 1.3	44.7 ± 2.0
		F : 33.4-44.9	Salacia	38.8 ± 1.5	38.4 ± 1.8	37.8 ± 1.6
			Placebo	39.4 ± 3.9	40.1 ± 4.2	39.3 ± 4.0
PLT	×10 ⁴ /µL	M : 13.1-36.2	Salacia	22.0 ± 3.6	21.9 ± 3.0	22.6 ± 2.7
			Placebo	25.9 ± 5.4	25.4 ± 5.7	26.3 ± 5.4
		F : 13.0-36.9	Salacia	26.2 ± 2.8	26.9 ± 2.7	27.7 ± 3.1
			Placebo	26.2 ± 3.2	27.6 ± 3.2	26.5 ± 2.7
MCV	fL	M : 82.7-101.6	Salacia	90.7 ± 2.7	90.6 ± 3.1	90.5 ± 3.7
			Placebo	90.1 ± 4.5	90.2 ± 4.5	90.0 ± 3.9
		F : 79.0-100.0	Salacia	89.9 ± 4.5	90.0 ± 4.8	89.5 ± 4.8
			Placebo	88.5 ± 9.8	89.1 ± 10.5	88.2 ± 10.1
MCH	pg	M : 28.0-34.6	Salacia	30.5 ± 0.8	30.6 ± 1.0	30.5 ± 1.1
			Placebo	30.3 ± 1.5	30.4 ± 1.4	30.3 ± 1.6
		F : 26.3-34.3	Salacia	29.5 ± 1.9	29.4 ± 2.0	29.2 ± 1.6
			Placebo	28.9 ± 4.5	28.9 ± 4.4	28.9 ± 4.5
MCHC	%	M : 31.6-36.6	Salacia	33.6 ± 0.8	33.8 ± 1.1	33.7 ± 1.0
			Placebo	33.7 ± 0.7	33.7 ± 0.5	33.7 ± 0.8
		F : 30.7-36.6	Salacia	32.8 ± 0.9	32.6 ± 1.5	32.7 ± 0.7
			Placebo	32.4 ± 2.2	32.4 ± 1.6	32.6 ± 2.0

Data are expressed as the mean ± SD. # p < 0.05, ## p < 0.01 in comparison with week 0 by the Bonferroni test. * p < 0.05 in comparison with the Placebo by Student's t-test. Salacia group, n = 16 (9 males and 7 females); Placebo group, n = 16 (8 males and 8 females). See abbreviation in Table 9.

Table 9. Measurements of hematological and blood biochemical parameters during the long-term intake trial (Trial B).

Item	Unit	Standard value	Group	week 0	week 4	week 8	week 12
TG	mg/dL	50-149	Salacia	126.6 ± 62.2	96.7 ± 27.1	91.2 ± 31.8	97.5 ± 51.9
			Placebo	114.5 ± 104.1	114.7 ± 65.0	99.5 ± 52.4	90.5 ± 41.6
TC	mg/dL	150-219	Salacia	201.8 ± 34.2	212.5 ± 33.4	209.1 ± 38.9	203.9 ± 33.9
			Placebo	205.4 ± 31.1	213.4 ± 24.7	213.0 ± 32.3	208.3 ± 29.0
LDL-C	mg/dL	70-139	Salacia	117.7 ± 29.9	128.1 ± 27.7 #	127.1 ± 32.3	119.9 ± 29.1
			Placebo	122.9 ± 26.8	128.0 ± 22.8	130.5 ± 28.8	126.2 ± 27.5
HDL-C	mg/dL	M : 40-86	Salacia	56.9 ± 12.7	59.1 ± 14.1	56.9 ± 9.9	57.1 ± 10.1
			Placebo	60.6 ± 13.1	59.4 ± 10.3	59.5 ± 11.2	58.3 ± 14.0
		F : 40-96	Salacia	73.9 ± 12.7	72.8 ± 13.5	79.8 ± 14.0	76.5 ± 15.8
			Placebo	66.6 ± 10.4	72.1 ± 15.4	72.3 ± 16.5	70.4 ± 17.3
TP	g/dL	6.7-8.3	Salacia	7.5 ± 0.4	7.4 ± 0.3	7.5 ± 0.3	7.4 ± 0.4
			Placebo	7.4 ± 0.3	7.3 ± 0.4	7.3 ± 0.4	7.3 ± 0.4
ALB	g/dL	3.8-5.2	Salacia	4.6 ± 0.3	4.5 ± 0.2	4.5 ± 0.2	4.5 ± 0.2
			Placebo	4.6 ± 0.3	4.6 ± 0.3	4.6 ± 0.3	4.5 ± 0.3
UA	mg/dL	M : 3.7-7.0	Salacia	6.2 ± 1.3	6.2 ± 1.0	6.1 ± 1.3	6.2 ± 1.2
			Placebo	5.8 ± 1.3	5.7 ± 1.3	6.0 ± 1.7	6.3 ± 1.4
		F : 2.5-7.0	Salacia	4.4 ± 1.1	4.3 ± 1.2	4.6 ± 1.0	4.6 ± 1.0
			Placebo	4.7 ± 0.5	4.5 ± 0.7	4.7 ± 0.7	4.7 ± 0.6
Cre	mg/dL	M : 0.61-1.04	Salacia	0.807 ± 0.070	0.863 ± 0.124	0.816 ± 0.050	0.798 ± 0.069
			Placebo	0.821 ± 0.095	0.828 ± 0.109	0.838 ± 0.118	0.876 ± 0.127 #
		F : 0.47-0.79	Salacia	0.580 ± 0.064	0.557 ± 0.082	0.590 ± 0.089	0.597 ± 0.088
			Placebo	0.608 ± 0.085	0.641 ± 0.103	0.636 ± 0.084	0.644 ± 0.091
BUN	mg/dL	8.0-22.0	Salacia	13.5 ± 2.7	13.5 ± 3.5	13.7 ± 2.2	13.5 ± 2.3
			Placebo	12.6 ± 3.1	14.3 ± 3.7	14.7 ± 3.2	13.5 ± 3.6
AST (GOT)	U/L	10-40	Salacia	24.8 ± 8.2	25.7 ± 9.3	22.6 ± 5.9	23.3 ± 7.7
			Placebo	21.6 ± 6.4	21.4 ± 4.1	21.1 ± 5.6	21.3 ± 6.9
ALT (GPT)	U/L	5-40	Salacia	23.1 ± 12.1	27.2 ± 15.5	24.0 ± 19.2	26.8 ± 23.0
			Placebo	21.9 ± 10.9	23.2 ± 13.7	21.8 ± 11.6	19.7 ± 10.5
γ-GTP	U/L	M : ≤ 70	Salacia	28.7 ± 12.2	27.2 ± 14.1	28.6 ± 16.3	28.9 ± 18.2
			Placebo	32.8 ± 15.5	32.3 ± 13.3	35.8 ± 29.0	30.5 ± 13.9
		F : ≤ 30	Salacia	26.7 ± 14.5	29.7 ± 18.8	27.0 ± 10.7	29.2 ± 12.1
			Placebo	16.9 ± 7.6	18.0 ± 8.2	17.6 ± 6.7	17.3 ± 7.5
Glucose	mg/dL	70-109	Salacia	99.6 ± 10.1	99.6 ± 9.4	91.0 ± 9.7	94.8 ± 11.5
			Placebo	99.4 ± 10.4	97.5 ± 14.5	89.5 ± 8.7 #	89.7 ± 9.7
LDH	U/L	115-245	Salacia	167.3 ± 41.3	170.7 ± 35.5	164.6 ± 38.6	162.5 ± 29.7
			Placebo	167.0 ± 26.3	165.9 ± 25.1	167.1 ± 21.9	166.8 ± 26.1
HbA1c [NGSP]	%	4.6-6.2	Salacia	5.3 ± 0.3	5.3 ± 0.4	5.3 ± 0.4	5.3 ± 0.5
			Placebo	5.3 ± 0.3	5.3 ± 0.3	5.3 ± 0.3	5.3 ± 0.3
Insulin	μIU/mL	1.84-12.2	Salacia	10.4 ± 7.5	8.6 ± 5.2	6.8 ± 7.5	8.2 ± 7.8
			Placebo	9.4 ± 6.2	7.7 ± 5.2	5.1 ± 2.5	5.3 ± 3.4
Pentosidine	μg/mL	—	Salacia	0.043 ± 0.006	—	—	0.046 ± 0.008
			Placebo	0.042 ± 0.009	—	—	0.049 ± 0.012 #
Na	mEq/L	136-147	Salacia	140.2 ± 1.2	140.3 ± 1.1	140.1 ± 1.8	140.9 ± 1.5
			Placebo	139.8 ± 1.4	139.7 ± 1.6	140.1 ± 1.0	140.3 ± 1.3
Cl	mEq/L	98-109	Salacia	103.7 ± 1.4	104.3 ± 1.9	103.9 ± 1.9	105.8 ± 1.7 ##
			Placebo	103.8 ± 1.6	104.1 ± 1.6	104.9 ± 2.0	105.4 ± 1.8 #

サラシアエキス入り食品の安全性評価

Item	Unit	Standard value	Group	week 0	week 4	week 8	week 12
K	mEq/L	3.6-5.0	Salacia	4.1 ± 0.3	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.0 ± 0.2
			Placebo	4.0 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.2	4.1 ± 0.3
Ca	mg/dL	8.5-10.2	Salacia	9.2 ± 0.5	9.1 ± 0.6	9.3 ± 0.5	9.1 ± 0.5
			Placebo	9.4 ± 0.3	9.5 ± 0.5	9.5 ± 0.5	9.4 ± 0.4
Mg	mg/dL	1.8-2.6	Salacia	2.3 ± 0.2	2.3 ± 0.1	2.3 ± 0.2	2.2 ± 0.1
			Placebo	2.2 ± 0.2	2.3 ± 0.2	2.3 ± 0.1	2.3 ± 0.2
Fe	µg/dL	M : 54-200	Salacia	124.2 ± 46.3	121.0 ± 51.1	112.3 ± 30.5	98.0 ± 35.9
			Placebo	107.9 ± 25.3	95.9 ± 40.5	106.6 ± 29.2	121.3 ± 47.7
		F : 48-154	Salacia	133.9 ± 67.2	100.3 ± 43.6	120.8 ± 72.4	103.2 ± 17.7
			Placebo	65.9 ± 38.0 *	92.9 ± 68.7	98.0 ± 61.1	108.9 ± 55.1
WBC	/µL	M : 3900-9800	Salacia	5767 ± 811	5722 ± 1248	6267 ± 1555	5689 ± 1852
			Placebo	5763 ± 1548	5725 ± 1442	5588 ± 1080	5713 ± 1238
		F : 3500-9100	Salacia	5514 ± 1272	5150 ± 428	5550 ± 532	5383 ± 1091
			Placebo	5300 ± 1744	5529 ± 1778	5357 ± 1190	5071 ± 1259
RBC	×10 ⁴ /µL	M : 427-570	Salacia	490.7 ± 41.0	498.6 ± 48.8	491.8 ± 42.1	485.8 ± 46.6
			Placebo	496.9 ± 34.4	499.1 ± 44.8	489.0 ± 38.4	487.3 ± 36.7
		F : 376-500	Salacia	441.0 ± 22.1	436.5 ± 23.9	448.7 ± 33.4	433.5 ± 22.6
			Placebo	426.6 ± 25.9	433.1 ± 30.3	426.6 ± 27.7	426.7 ± 24.1
Hb	g/dL	M : 13.5-17.6	Salacia	15.2 ± 1.1	15.4 ± 0.9	15.0 ± 1.0	14.8 ± 0.9
			Placebo	15.1 ± 0.9	15.1 ± 1.1	14.7 ± 0.9	14.7 ± 0.8
		F : 11.3-15.2	Salacia	13.3 ± 0.8	13.1 ± 0.7	13.5 ± 0.7	13.0 ± 0.5
			Placebo	12.6 ± 1.3	12.5 ± 1.2	12.3 ± 1.1	12.3 ± 1.0
Ht	%	M : 39.8-51.8	Salacia	44.2 ± 2.5	45.2 ± 2.7	44.2 ± 2.5	42.8 ± 2.6
			Placebo	44.3 ± 2.3	44.7 ± 2.9	43.5 ± 2.8	43.1 ± 2.3
		F : 33.4-44.9	Salacia	40.4 ± 1.9	40.1 ± 1.9	41.2 ± 2.5	39.4 ± 1.6
			Placebo	37.9 ± 2.9	38.7 ± 2.6	37.4 ± 2.4 *	37.4 ± 2.5
PLT	×10 ⁴ /µL	M : 13.1-36.2	Salacia	21.3 ± 2.3	21.2 ± 1.7	22.2 ± 2.7	21.8 ± 3.1
			Placebo	23.9 ± 4.0	25.0 ± 4.3 *	26.1 ± 5.9	24.3 ± 4.1
		F : 13.0-36.9	Salacia	24.7 ± 3.4	23.9 ± 3.1	23.6 ± 3.5	24.8 ± 3.0
			Placebo	26.3 ± 2.9	26.0 ± 3.1	26.8 ± 3.2	26.5 ± 3.3
MCV	fL	M : 82.7-101.6	Salacia	90.4 ± 3.7	90.9 ± 4.4	90.2 ± 4.5	88.4 ± 4.1 #
			Placebo	89.2 ± 4.0	89.8 ± 3.5	89.0 ± 3.1	88.6 ± 3.2
		F : 79.0-100.0	Salacia	91.6 ± 4.7	91.9 ± 4.0	92.1 ± 4.7	91.1 ± 4.3
			Placebo	89.0 ± 5.8	89.6 ± 7.5	88.1 ± 7.8	87.8 ± 7.4
MCH	pg	M : 28.0-34.6	Salacia	31.1 ± 1.4	30.9 ± 1.5	30.6 ± 1.6	30.5 ± 1.7 #
			Placebo	30.5 ± 1.5	30.3 ± 1.2	30.1 ± 1.3	30.2 ± 1.2
		F : 26.3-34.3	Salacia	30.2 ± 1.9	30.2 ± 2.0	30.1 ± 1.7	30.1 ± 1.6
			Placebo	29.6 ± 2.5	29.1 ± 3.2	29.0 ± 3.1	29.0 ± 2.9
MCHC	%	M : 31.6-36.6	Salacia	34.4 ± 0.6	34.0 ± 0.9	34.0 ± 0.8	34.5 ± 0.6
			Placebo	34.2 ± 0.7	33.7 ± 0.6	33.7 ± 0.4	34.0 ± 0.6
		F : 30.7-36.6	Salacia	33.0 ± 0.5	32.8 ± 0.8	32.6 ± 0.5	33.1 ± 0.4
			Placebo	33.2 ± 1.0	32.3 ± 1.2 ##	32.9 ± 1.2	32.9 ± 0.9

Data are expressed as the mean ± SD. * p < 0.05 in comparison with the Placebo by Student's t-test. # p < 0.05, ## p < 0.01 in comparison with week 0 by the Bonferroni test. Salacia group, n = 16 (9 males and 7 females); Placebo group, n = 16 (8 males and 8 females). TG, triglyceride; TC, total cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; TP, total protein; ALB, albumin; UA, uric acid; Cre, creatinine; BUN, blood urea nitrogen; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanin aminotransferase; γ-GTP, gamma glutamyl transpeptidase; LDH, lactate dehydrogenase; HbA1c [NGSP], hemoglobinA1c [National Glycohemoglobin Standardization Program]; Na, natrium; Cl, chloride; K, potassium; Ca, calcium; Mg, magnesium; Fe, ferrum; WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hb, hemoglobin; Ht, hematocrit; PLT, platelet; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; SD, standard deviation.

Table 10. Parameters of the urine test during the excess intake trial (Trial A).

Item	Group	week 0				week 2				week 4			
		-	+	1+	2+	-	+	1+	2+	-	+	1+	2+
Sugar	Salacia	16	0	0	0	16	0	0	0	16	0	0	0
	Placebo	16	0	0	0	16	0	0	0	15	0	0	0
Protein	Salacia	13	3	0	0	14	2	0	0	14	2	0	0
	Placebo	14	1	1	0	12	3	1	0	9	5	1	0
Urobilinogen	Salacia	0	16	0	0	0	16	0	0	0	16	0	0
	Placebo	0	16	0	0	0	16	0	0	0	15	0	0
Bilirubin	Salacia	16	0	0	0	16	0	0	0	16	0	0	0
	Placebo	16	0	0	0	16	0	0	0	15	0	0	0
Ketone bodies	Salacia	16	0	0	0	16	0	0	0	16	0	0	0
	Placebo	16	0	0	0	16	0	0	0	15	0	0	0

Data are expressed as the number of cases. No significant difference. Salacia group, n = 16 (9 males and 7 females); Placebo group, n = 16 (8 males and 8 females).

Table 11. Parameters of the urine test during the long-term intake trial (Trial B).

Item	Group	week 0				week 4				week 8				week 12					
		-	+	1+	2+	-	+	1+	2+	-	+	1+	2+	-	+	1+	2+		
Sugar	Salacia	16	0	0	0	15	0	0	0	15	0	0	0	15	0	0	0		
	Placebo	16	0	0	0	15	0	0	0	15	0	0	0	15	0	0	0		
Protein	Salacia	9	7	0	0	14	1	0	0	#	14	1	0	0	#	12	3	0	0
	Placebo	14	2	0	0	15	0	0	0		14	1	0	0		14	1	0	0
Urobilinogen	Salacia	0	16	0	0	0	15	0	0		0	15	0	0		0	15	0	0
	Placebo	0	16	0	0	0	15	0	0		0	15	0	0		0	15	0	0
Bilirubin	Salacia	16	0	0	0	15	0	0	0		15	0	0	0		15	0	0	0
	Placebo	16	0	0	0	15	0	0	0		15	0	0	0		15	0	0	0
Ketone bodies	Salacia	15	0	0	1	15	0	0	0		15	0	0	0		15	0	0	0
	Placebo	16	0	0	0	15	0	0	0		15	0	0	0		14	0	1	0

Data are expressed as the number of cases. # $p < 0.05$ in comparison with week 0 by the Wilcoxon signed-rank test. Salacia group, n = 16 (9 males and 7 females); Placebo group, n = 16 (8 males and 8 females).

過剰摂取試験におけるサラシア群のインスリンレベルは経時的な減少 ($p = 0.059$ 、摂取 4 週後) を示したが、プラセボ群においては ($p = 0.094$ 、摂取 4 週後) であった。一方で長期摂取試験では摂取 12 週後のインスリンレベルは両群で摂取前に比べ減少しなかった。この研究では安全性評価のために食後血糖値ではなく、空腹時血糖値を測っているが、今回の結果から通常量の長期摂取では低血糖を起こすリスクを増加させるものではないと言えた。

ペントシジンは最終糖化産物の 1 つで蛍光物質であるが、Sell と Monnier により最初にヒト脳から分離された¹²⁾。その生成には酸化プロセスが深く関わっており、生体中の蛋白質の糖化および酸化を反映するマーカーとして注目を集めている。この研究ではペントシジンはプラセボ

群で摂取前より有意に上昇し、サラシア群ではそうではなかった。しかしながら両群の差は統計的に有意なものではなかった。ここからサラシアエキスのペントシジン産生を抑える働きは限定的なものであると思われる。

これまでに行われたサラシアエキスの通常量による長期摂取試験においても空腹時血糖、インスリンおよび HbA1c はそれぞれのプラセボ群に対して差がなかった。他の糖化マーカーとしては、グルコアルブミンや 1.5AG が 2 つの研究で調べられているが、1 つでは有効性を示し、1 つでは示さなかった。ペントシジンはこれまで報告されていなかった。

今回の研究の結果とこれまでの報告を統合して、サラシアは炭水化物の代謝に重大な影響を及ぼすことはないと言える。そういうわけで、通常量のサラシアエキスを含む牛

井の具は安全なものみなされる。

過剰摂取試験のサラシアエキス、1.8 mg/日のサラシノールが今回用いられたが、これは肥満と高血圧に有効であるかもしれない。体脂肪と拡張期血圧が摂取期間の最後には摂取前に比べて有意に減少した。一方、長期摂取試験での変化はわずかであり、サラシア群とプラセボ群の差も有意ではなかった。

サラシア・レティキュラータは TSOD マウスの試験で肥満とそれに関連する代謝異常を改善したことが報告されている¹³⁾。サラシア・レティキュラータ (*S. reticulata*) の1%投与が8週間後に脂肪蓄積と血圧を低下させた。

このようにサラシア摂取による血圧と体脂肪への影響は一貫した結果が得られているとはいえないが、今後の研究が期待される。

糖尿病があると一般的に高血圧を伴う食塩感受性の増大につながりやすい¹⁴⁾。また糖尿病の代表的合併症である糖尿病性腎症はその進行とともに高血圧の合併頻度が増す。糖尿病患者は水を失いやすく塩を蓄積しやすい状態にある。その機序として高血糖による浸透圧利尿により多尿をきたすと、Na 喪失を防ぐためにレニン-アンジオテンシン系 (renin-angiotensin-aldosterone system: RAS) 機能が亢進、Na 再吸収を増加させて対応する。RAS 機能の亢進は高血圧の直接的要因となる。

加えて最近の研究では糖尿病で増大する糖化ストレスが食塩感受性を亢進させることが報告されている¹⁵⁾。慢性腎不全患者では糖化ストレス反応中間体メチルグリオキサールが著明に上昇している。Na 感受性ラットに食塩とメチルグリオキサールを投与すると食塩単独投与に比べ著しく血圧が上昇し、さらに尿中アルブミン排泄、糸球体硬化、

尿細管障害が顕著になる。すなわち糖尿病による Na 感受性亢進には糖化ストレスが関与している。

Na と脂肪の摂取を減らす食事法 DASH (The dietary approaches to stop hypertension) 食が血圧降下に効果的に用いられている¹⁶⁾。今回の試験ではプラセボ群とサラシア群の両群ともに塩分と脂肪を低減しており、それが通常摂取量のレベルでは同等に効果を示した。試験食品中の Na 量 (食塩相当量として) と脂肪量 30-59 歳男性の一日摂取推奨量のそれぞれおよそ 22% および 31% に相当する。今回の試験食品のように塩分と脂肪を低減した食品は高血圧予防の観点からも好ましいものと言える。

我々はサラシア入りの牛井の具が食後高血糖の予防のための安全な食品であり、また糖尿病予備軍の人々が健康を維持するための豊かな食生活を提供することができる包括的なエビデンスを提示した。

結論

サラシアエキス入りの牛井の具の安全性が過剰摂取試験と長期摂取試験により確認された。先行研究でサラシアの食後高血糖の予防作用が確認されており、サラシア含有食品が糖尿病の予防に貢献できる可能性は十分考えられる。

利益相反申告

本研究は吉野家ホールディングスより支援を受けた。

参考文献

References

- 1) Ogura M, Takabe W, Nagano Y, et al. Physical effects of 12-week protocol of daily gyudon (beef bowl) ingredients consumption. *Glycative Stress Res.* 2016; 3: 99-109.
- 2) Kajiwaru N, Onodera K, Tsuji T, et al. A study for evaluating the effect of the intake of meal containing Salacia extract on postprandial hyperglycemia. *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 117-123.
- 3) Kishino E, Ito T, Fujita K, et al. A mixture of *Salacia reticulata* (Kotala himbutu) aqueous extract and cyclodextrin reduces body weight gain, visceral fat accumulation, and total cholesterol and insulin increases in male Wistar fatty rats. *Nutr Res.* 2009; 29: 55-63.
- 4) Yoshikawa M, Morikawa T, Matsuda H, et al. Absolute stereostructure of potent α -glucosidase inhibitor, Salacinol, with unique thiosugar sulfonium sulfate inner salt structure from *Salacia reticulata*. *Bioorg Med Chem.* 2002; 10: 1547-1554.
- 5) Morikawa T, Akaki J, Ninomiya K, et al. Salacinol and related analogs: New leads for type 2 diabetes therapeutic candidates from the Thai traditional natural medicine *Salacia chinensis*. *Nutrients.* 2015; 7: 1480-1493.
- 6) 下田博司, 浅野育子, 山田恭史. ニシキギ科植物サラシア・レティキュラータ (*Salacia reticulata*) 水抽出エキスの抗原性及び光毒性. *食品衛生学雑誌.* 2001; 42: 144-147.
- 7) 下田博司, 古橋忠和, 内藤一嘉, 他. ニシキギ科植物サラシア・レティキュラータ (*Salacia reticulata*) 水抽出物のラットを用いる 13 週間経口投与による反復投与毒性試験. *医学と薬学.* 2001; 46: 527-540.
- 8) 小崎 誠, 田村博英, 片岡邦三. コトラヒムブツエキス含有飲料過剰摂取時の健常者, 境界型および軽症 2 型糖尿病患者に対する安全性. *日本食品科学工学会誌.* 2008; 55: 481-486.
- 9) 別府秀彦, 鹿野昌彦, 藤田孝輝, 他. *Kothala himbutu* 抽出物を配合したコトラヒム顆粒品の単回および 3 か月連続摂取のヒト糖代謝に及ぼす影響. *日本食品新素材研究会誌.* 2005; 8: 105-117

- 10) 小林正和, 赤木淳二, 山口康代, 他. サラシアエキス末配合食品の長期摂取時および過剰摂取時の安全性の検討: プラセボ対照二重盲検比較試験. 薬理と治療. 2016; 44: 399-408.
- 11) 日本抗加齢協会 (編). 機能性表示食品 Data Book. メディカルレビュー社, 大阪, 2016.
- 12) Sell DR, Monnier VM. Structure elucidation of senescence cross-link from human extracellular matrix. J Biol Chem. 1989; 264: 21597-21602.
- 13) Akase T, Shimada T, Harasawa Y, et al. Preventive effects of *Salacia reticulata* on obesity and metabolic disorders in TSOD mice. Evid Based Complement Alternat Med. 2011; 2011: 484590-484600.
- 14) 本川正浩, 木村玄次郎. 食塩 (Na⁺) 制限. 日本臨牀. 2005; 63: 417-423.
- 15) Chen X, Mori T, Guo Q, et al. Carbonyl stress induces hypertension and cardio-renal vascular injury in Dahl salt-sensitive rats. Hypertens Res. 2013; 36: 361-367.
- 16) Sacks F, Svetkey L, Vollmer W, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. N Engl J Med. 2001; 344: 3-10.