

*Original article***Safety and efficacy of nanoparticulated brown rice germ extract on reduction of body fat mass and improvement of fuel metabolism in both pre-obese and mild obese subjects without excess of visceral fat accumulation**Hiroaki Masuzaki<sup>1)</sup>, Kotaro Fukuda<sup>2)</sup>, Mika Ogata<sup>2)</sup>, Ayano Kinjo<sup>2)</sup>, Takeru Matsuo<sup>2)</sup>, Jun Nishihira<sup>3)</sup>

1) Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology and Rheumatology (Second Department of Internal Medicine), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Nishihara, Okinawa, Japan

2) Sentan Pharma Inc., Fukuoka, Japan

3) Department of Medical Management and Informatics, Hokkaido Information University, Ebetsu, Hokkaido, Japan

Glycative Stress Research 2020; 7 (1): 1-12

(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

**内臓脂肪組織の過剰蓄積を認めない軽度肥満者及び前肥満者を対象としたナノ粒子化玄米胚芽抽出エキス摂取による安全性検証及び体脂肪量の軽減効果・代謝改善効果の検討**益崎裕章<sup>1)</sup>、福田宏太郎<sup>2)</sup>、尾形望嘉<sup>2)</sup>、金城綾乃<sup>2)</sup>、松尾タケル<sup>2)</sup>、西平 順<sup>3)</sup>

1) 琉球大学大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病 内科学講座 (第二内科)、沖縄県那覇市

2) 株式会社 先端医療開発株式会社、福岡市博多区

3) 北海道情報大学 医療情報学部 医療情報学科、北海道江別市

**抄録**

玄米に含有される種々の機能成分による肥満症改善効果、代謝改善効果が注目されている。一方、玄米食の問題点として、種々の玄米由来機能成分の消化管からの吸収効率が著しく低いことが挙げられてきた。本研究では玄米(米糠)に特異的かつ高濃度に含有される機能成分である $\gamma$ -オリザノールを含む玄米胚芽抽出エキスをナノ粒子化したナノ粒子化玄米胚芽抽出エキスを経口摂取用食品として開発し、ヒトを対象とする安全性試験と有効性試験を実施した。試験は北海道情報大学生命倫理委員会の承認を経て適正に実施された。BMIが $23 \text{ kg/m}^2$ 以上 $25 \text{ kg/m}^2$ 未満、またはBMIが $25 \text{ kg/m}^2$ 以上 $30 \text{ kg/m}^2$ 未満かつ生体インピーダンス法にて

連絡先：益崎裕章 教授

琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病 内科学講座

〒903-0215 沖縄県西原町字上原 207 番地

TEL : 098-895-1146 FAX : 098-895-1415 e-mail : hiroaki@med.u-ryukyu.ac.jp

共著者：福田宏太郎 fukuda@sentaniryoku.co.jp; 尾形望嘉 ogata@sentaniryoku.co.jp;

金城綾乃 kinjo@sentaniryoku.co.jp; 松尾タケル matsuo@sentaniryoku.co.jp;

西平 順 nishihira@do-johodai.ac.jp

Glycative Stress Research 2020; 7 (1): 1-12  
本論文を引用する際はこちらを引用してください。  
(c) Society for Glycative Stress Research

評価した内臓脂肪面積が 100 cm<sup>2</sup> 未満の日本人男女を対象とし、選択基準に合致した 78 名を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を行い、ナノ粒子化玄米胚芽抽出エキス錠剤を 1 日 1 回、12 週間継続摂取することによる種々の代謝改善効果を検討した。

主要評価項目である腹部内臓脂肪面積においては錠剤被験食品群（低用量群：5 mg 及び中用量群：10 mg）において減少傾向がみられたが、有意差には到らなかった。副次評価項目の中では、血清 LDL-コレステロール (LDL-C) 値が摂取 8 週後で対照群（プラセボ摂取）と比較して中用量及び低用量（5 mg）群で有意傾向をもって減少した（ $p = 0.078$ 、 $p = 0.098$ ）。血清脂質比 (LDL-C/HDL-C) においては摂取 4 及び 8 週後で対照群と比較して低用量群で有意減少を示した（ $p = 0.016$ 、 $p = 0.018$ ）。血清 non-HDL-C 値においては摂取 8 週後で対照群と比較して中用量及び低用量群で有意傾向を認める減少または有意減少を示した（ $p = 0.099$ 、 $p = 0.031$ ）。また、血中 HbA1c 値においては摂取 4、8、12 週後で対照群と比較して中用量群で有意減少を示した（ $p = 0.029$ 、 $p = 0.011$ 、 $p = 0.011$ ）。さらに、抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンの血中濃度は摂取 4 週後で対照群と比較して高用量、中用量、低用量群いずれも有意増加を示し（ $p = 0.012$ 、 $p = 0.039$ 、 $p = 0.017$ ）、摂取 8 週後、12 週後でも有意傾向を認める増加または有意増加を示した。来所時の血圧や脈拍数、血液一般検査、肝腎機能、尿検査には問題となる変動は観察されず、試験食品と因果関係のある有害事象も認めなかった。

本臨床介入試験によりナノ粒子化玄米胚芽抽出エキス摂取による安全性が確認され、動脈硬化惹起性脂質プロファイルの改善、HbA1c 値の減少、アディポネクチン血中濃度の上昇効果が確認され、臨床応用が期待出来る結果が得られた。

**KEY WORDS:** 玄米、 $\gamma$ -オリザノール、ナノ粒子化玄米胚芽抽出エキス、体脂肪量、代謝改善効果、アディポネクチン

## はじめに

玄米に含有される多彩な機能成分による肥満改善効果、代謝改善効果が注目されている<sup>1)</sup>。私達は種々の穀物の中でも玄米だけに特異的かつ高濃度に含有される機能成分のひとつである  $\gamma$ -オリザノールの作用メカニズムに注目し、 $\gamma$ -オリザノールが脳の中で視床下部や報酬系に働いて動物性脂肪に対する依存性を軽減する効果を持つこと<sup>2,3)</sup>、 $\alpha$ 細胞や  $\beta$ 細胞などの膵臓内分泌細胞に働いてグルコース応答性インスリン分泌を高め、糖代謝を改善する効果を持つこと<sup>4,5)</sup>、さらには、肥満に伴う腸内フローラのバランス異常を改善する効果を持つこと<sup>6)</sup>を明らかにしてきた。

一方、玄米食の問題点として、種々の玄米由来機能成分が極めて脂溶性に富み、消化管からの吸収効率が著しく低いことが挙げられてきた<sup>1,7)</sup>。そこで私達は poly (DL-lactide-co-glycolide) (PLGA) ナノ粒子に  $\gamma$ -オリザノールを封入した新しい素材を開発し、遺伝性肥満糖尿病モデル *ob/ob* マウスに経口投与したところ、通常の  $\gamma$ -オリザノール投与の場合に比べて 100 分の 1 程度の低用量から顕著な糖脂質代謝の改善効果が認められることを報告した<sup>6)</sup>。同様の効果をヒトにおいて再現出来れば生活習慣病の予防や肥満の改善に資する優れた健康補助食品として開発できる可能性が期待された。

このような背景を踏まえ、本研究では、 $\gamma$ -オリザノールを高含有する玄米胚芽抽出エキスをナノ粒子化した「ナノ粒子化玄米胚芽抽出エキス」を経口摂取用食品として新たに開発し、ヒトにおける安全性と代謝改善における有効性を検証するためのプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験臨床試験を実施した。

## 対象と方法

### 被験食品、プラセボ食品の概要

マウスを用いた私達の先行研究を踏まえ<sup>6)</sup>、消化管における吸収率を向上するため、有効成分である玄米胚芽抽出エキスをナノ粒子化した被験食品を開発した。本試験に用いたナノ粒子は「食用ナノ粒子」として製造されており、食用として広く使用されている HPC (ヒドロキシプロピルセルロース) と有効成分である玄米胚芽抽出エキスが用いられている。この玄米胚芽抽出エキスは米油を原料として使用し、日本人の食経験は豊富である。

ナノ粒子化玄米胚芽抽出エキスの安全性については、動物試験（単回強制経口投与毒性試験、復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験、反復強制経口投与毒性試験、染色体異常試験）で安全性を確認した。品質に関しては品質・

衛生管理体制が十分に整備された工場において製造され、出荷検査により食品としての安全性が十分に確保された。

本試験で使用したプラセボ食品も広く一般に流通・販売されている食品衛生法の基準に適合した食品及び食品添加物を混合した製品であり、原材料としての食経験は豊富である。また、製造は品質・衛生管理体制が十分に整備された工場で行われ、出荷検査により食品としての安全性が確保された。

### 被験食品・プラセボ食品に関する基盤情報

ナノ粒子化玄米胚芽抽出エキス（錠剤）として、高用量（20 mg 含有）、中用量（10 mg 含有）、低用量（5 mg）の3用量を準備し、体脂肪量の軽減効果や代謝改善効果などの有効性検討の際には被験者の群ごとに3用量のいずれかを割りつけて試験を実施した。

原材料のナノ粒子にはヒドロキシプロピルセルロース、玄米胚芽抽出エキス、マルチトール、炭酸水素ナトリウムが用いられ、錠剤賦形剤としてはマルチトール、炭酸水素ナトリウム、デンプン、結晶セルロース、クエン酸が用いられ、錠剤滑沢剤としては微粒二酸化ケイ素、シヨ糖脂肪酸エステルが使用されている。原材料のうちアレルギー表示義務又は表示推奨品目に該当するものはない。

高用量を例に挙げると、ナノ粒子化玄米胚芽抽出エキス（錠剤）の性状はφ8 mm、包装形態はアルミパウチ（2錠／袋）であり、内容量は1錠200 mg × 2錠 = 400 mg（玄米胚芽抽出エキス含有10 mg 錠 × 2錠）、直射日光、高温多湿を避け室温で保存し、1回2錠を1日1回、朝（食後）（飲み忘れた場合は昼もしくは夜のいずれかの食後に摂取）、水あるいは白湯で摂取させた。使用期限は製造日より1年とした（製造元：金秀バイオ株式会社）。

一方、錠剤プラセボ食品の性状はφ8 mm、包装形態はアルミパウチ（2錠／袋）、内容量は1錠200 mg × 2錠 = 400 mg（プラセボ錠 × 2錠）であり、直射日光、高温多湿を避け室温で保存した。原材料として錠剤賦形剤にはマルチトール、炭酸水素ナトリウム、デンプン、結晶セルロース、クエン酸が使用され、錠剤滑沢剤には微粒二酸化ケイ素、シヨ糖脂肪酸エステルが使用されており、原材料のうち、アレルギー表示義務又は表示推奨品目に該当するものはない。摂取方法は被験食品の場合と同様とした。使用期限は製造日より1年とした（製造元：金秀バイオ株式会社）。

試験食品は試験実施機関が適切に保管し、試験終了後の残余試験食品は試験実施機関の責任のもと適切に廃棄した。被験食品（3用量）及びプラセボ食品は外見上、識別できないようにし、各試験食品には割り付け識別記号を任意に割り当て、該当する識別記号を試験食品の包装に印字した。この割り付け識別記号の割り当て情報は外部に漏洩されないように割り付け担当者が厳重に保管した。試験食品の受け渡し試験食品は摂取開始日前、宅配便により12週間分を被験者へ送付した。余った試験食品は摂取4週後、摂取8週後及び摂取12週後、検査来所の際に持参し、返却するよう全被験者に通知した。

### ナノ粒子化玄米胚芽抽出エキスの過剰摂取時における安全性確認試験

安全性確認試験においてはナノ粒子化玄米胚芽抽出エキスを後述する有効性検証試験において計画した1日摂取目安用量（10 mg）の3倍量を被験者に4週間にわたり、1日1回、継続摂取させた。非盲検非対照試験で行い、当初、30名の被験者で試験を計画したが最終的には24名での解析となった。安全性確認試験の被験者の背景を *Table 1* に示す。主要評価項目として副作用の種類、重症度、出現頻度を集計し、被験食品の安全性を評価した。副次的に有害事象の種類、重症度、出現頻度を評価した。

被験者は北海道情報大学 健康情報科学研究センターが管理するボランティア登録者の中で本試験の意義、内容、目的を十分に理解し、本試験の参加について文書にて同意を得られた者を選抜した。被験者募集時において自己申告により、以下の選択基準、すなわち、1) 20歳以上65歳未満の日本人男女及び 2) 体格指数 (body mass index: BMI) 及び血中の中性脂肪値が①～③のいずれかの基準に該当する者：① BMI が25.0 kg/m<sup>2</sup> 未満、かつ、血中中性脂肪値が150 mg/dL 未満、② BMI が正常高値から肥満I度 (23.0 kg/m<sup>2</sup> 以上 30.0 kg/m<sup>2</sup> 未満)、③ 血中中性脂肪値が正常高値 (120 mg/dL 以上 150 mg/dL 未満) に適合し、かつ、以下に示す除外基準に該当しない者、をスクリーニングした。

除外基準：1) 肥満、脂質異常症、糖尿病により医師による治療、投薬、生活指導を受けている者、2) 家族性高コレステロール血症と判断される者、3) 重篤な脳血管疾患、心疾患、肝疾患、腎疾患、消化器疾患、届出が必要な感染症などに罹患している者、4) 胃切除、胃腸縫合術、腸管切除など消化器系に大きな手術歴のある者、5) 血圧測定、血液検査で著しい異常が認められる者、6) 高度の貧血のある者、7) 閉経前後の女性で体調の著しい変化がみられる者、8) 薬物または食品（特にイネ科）に対しアレルギー症状を示す恐れのある者、9) 体重、体脂肪に影響する医薬品、健康食品、サプリメント（カテキン・ケルセチンなどのポリフェノール、グラブリジン含有甘草抽出物、キトグルカン、難消化性デキストリンなどの食物繊維などの成分を含むもの）を常用している者、10) 血清脂質に影響する医薬品、健康食品、サプリメント（γ-オリザノール、エイコサペンタエン酸 [EPA]、ドコサヘキサエン酸 [DHA]、中鎖脂肪酸、植物ステロール、セサミン、ウコン、ポリフェノール、難消化性デキストリンなどの食物繊維などの成分を含むもの）を常用している者、11) 血糖に影響する医薬品、健康食品、サプリメント（難消化性デキストリンなどの食物繊維、ポリフェノールなどの成分を含むもの）を常用している者、12) 過度の喫煙者及びアルコールの常用者ならびに食生活が極度に不規則な者、13) 摂取開始前16週間以内に400 mL 献血を行った女性、又は摂取開始前12週間以内に400 mL 献血を行った男性。また、摂取開始前4週間以内に200 mL 献血または2週間以内に成分献血を行った者、14) 妊娠中または妊娠している可能性のある女性及び授乳

**Table 1. Profile of subjects in safety confirmation test on the excessive ingestion of nanoparticulated brown rice germ extract.**

		Control	HD group	p-value	MD group	p-value	LD group	p-value
Sex	Male subject (number of people)	3	3	1.000	4	1.000	4	1.000
	Male subject proportion (%)	15.00	15.00		20.00		20.00	
Age	Number	20	20	0.714	20	0.351	20	0.584
	Mean (age)	49.9	50.9		52.7		51.5	
	SD	10.3	7.4		8.3		7.8	
Stature	Number	20	20	0.955	20	0.801	20	0.912
	Mean (cm)	158.33	158.47		157.64		158.63	
	SD	9.35	6.61		7.76		7.99	
Body weight	Number	20	20	0.825	20	0.876	20	0.880
	Mean (kg)	61.25	60.73		60.87		61.63	
	SD	8.85	5.49		6.20		7.08	
BMI	Number	20	20	0.712	20	0.788	20	0.823
	Mean (kg/m <sup>2</sup> )	24.33	24.16		24.46		24.44	
	SD	1.61	1.26		1.43		1.32	
Body fat percentage	Number	20	20	0.653	20	0.877	20	0.948
	Mean (%)	32.98	33.76		33.24		32.88	
	SD	4.80	5.94		5.68		5.30	
Abdominal visceral fat area (Impedance method)	Number	20	20	0.948	20	0.630	20	0.562
	Mean (cm <sup>2</sup> )	87.20	86.85		90.40		83.70	
	SD	19.31	13.60		22.30		18.54	
ingestion rate	Number	20	20	0.862	20	0.883	20	0.201
	Mean (%)	99.23	98.75		99.46		96.73	
	SD	1.35	2.90		0.82		14.36	

Control (n = 20): Ingestion group of placebo food. HD group (n = 20): High dose of test food (20 mg). MD group (n = 20): Medium dose of test food (10 mg). LD group (n = 20): Low dose of test food (5 mg). Independent t-tests were performed for anthropometric measurements (stature, weight, BMI, body fat percentage) and abdominal visceral fat area. Fisher's exact test was performed for gender. The Mann-Whitney U test was performed for the ingestion rate. Test food, nanoparticulated brown rice germ extract; BMI, body mass index; SD, standard deviation.

中の女性、15) 他の臨床試験に現在参加しているか、あるいは4週間以内に参加していた者、16) その他、試験責任医師が不適格であると判断した者。

なお、過度の喫煙者は1日あたり21本以上の喫煙者と定義し、アルコールの常用者は1日あたり純アルコールで20 g (日本酒1合180 mL、ビール中瓶1本500 mL、ウイスキーダブル60 mL、焼酎0.5合90 mL、ワイングラス2杯弱200 mL程度)以上の量を週6日以上飲酒している者と定義した。スクリーニングにより、試験責任医師が本試験への参加を適当であると判断した者30名を選抜したが、最終的には27名が試験を完遂した。

### 安全性確認試験における評価項目

安全性確認試験における主な評価項目は以下に示す通りである。すなわち、①医師による問診、②身体計測(身長、体重、体脂肪率、BMI、インピーダンス法による内臓脂肪面積)、③バイタルチェック(来所時血圧、脈拍数)、④生活習慣アンケート、⑤食生活アンケート、⑥血液検査(採血量:約13 mL、採血管3本):血液一般(WBC、RBC、Hb、Ht、Plt)、肝機能(AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、ALP、LDH)、腎機能(BUN、CRE、UA)、脂質代謝(TC、LDL-C、HDL-C、TG)、糖代謝(空腹時血糖 [fasting plasma glucose: FPG]、HbA1c)。

また、摂取開始日、摂取2週後、摂取4週後及び摂取終了2週間には上記項目の中で生活習慣アンケート、食生活アンケートを除く各項目を実施した。腹囲は両足を揃えた立位で腕を両側に下げ、軽呼吸時、臍レベルで測定した。血圧、脈拍はデジタル自動血圧計HEM-7080IC(オムロン株式会社製)にて測定し、体重、体脂肪率、BMIはBody Composition Analyzer DC-320(株式会社タニタ製)を用いて測定した。

### ナノ粒子化玄米胚芽抽出エキスの摂取における有効性検証試験の概要

北海道情報大学 健康情報科学研究センターが管理するボランティア登録者において、本試験の意義、内容、目的を十分に理解し、本試験の参加について文書にて同意を得られた者を対象とした。

被験者の募集時において、自己申告により以下の選択基準、すなわち、1) 20歳以上65歳未満の日本人男女で、2) BMIが23 kg/m<sup>2</sup>以上25 kg/m<sup>2</sup>未満の者、あるいは3) BMIが25 kg/m<sup>2</sup>以上30 kg/m<sup>2</sup>未満かつ、生体インピーダンス法にて評価した内臓脂肪面積が100 cm<sup>2</sup>未満の者を満たしており、かつ、以下の除外基準、すなわち、1) 肥満、脂質異常症、糖尿病により医師による治療、投薬、生活指導を受けている者、2) 家族性高コレステロール血症と判断

される者、3) 重篤な脳血管疾患、心疾患、肝疾患、腎疾患、消化器疾患、届出が必要な感染症などに罹患している者、4) ペースメーカー、除細動器を使用している者、5) 胃切除、胃腸縫合術、腸管切除など消化器系に大きな手術歴のある者、6) 血圧測定、血液検査で著しい異常が認められる者、7) 高度の貧血のある者、8) 閉経前後の女性で体調の著しい変化がみられる者、9) 薬物または食品（特にイネ科）に対しアレルギー症状を示す恐れのある者、10) 体重、体脂肪に影響する医薬品、健康食品、サプリメント（カテキン・ケルセチンなどのポリフェノール、グラブリジン含有甘草抽出物、キトグルカン、難消化性デキストリンなどの食物繊維などの成分を含むもの）を常用している者、11) 血清脂質に影響する医薬品、健康食品、サプリメント（ $\gamma$ -オリザノール、EPA、DHA、中鎖脂肪酸、植物ステロール、セサミン、ウコン、ポリフェノール、難消化性デキストリンなどの食物繊維などの成分を含むもの）を常用している者、12) 血糖に影響する医薬品、健康食品、サプリメント（難消化性デキストリンなどの食物繊維、ポリフェノールなどの成分を含むもの）を常用している者、13) 過度の喫煙者及びアルコールの常用者ならびに食生活が極度に不規則な者、14) 摂取開始前、16 週間以内に 400 mL 献血を行った女性、又は摂取開始前 12 週間以内に 400 mL 献血を行った男性。また、摂取開始前 4 週間以内に 200 mL 献血または 2 週間以内に成分献血を行った者、15) 妊娠中または妊娠している可能性のある女性及び授乳中の女性、16) 他の臨床試験に現在参加しているか、あるいは 4 週間以内に参加していた者、17) その他、試験責任医師が不適格であると判断した者、の 17 項目に抵触せず、試験責任医師が本試験への参加を適当であると判断した者を選抜し、本試験の被験者とした。

なお、過度の喫煙者、アルコール常用者の定義は安全性確認試験の場合と同様とした。

### 有効性検証試験における試験デザインと評価項目

本試験はプラセボを対照とするランダム化二重盲検並行群間比較試験とした。試験群の構成は 1) 被験食品高用量（ナノ粒子化玄米胚芽抽出エキス 20 mg）摂取群 20 名（High dose (HD) 群とする）、2) 被験食品中用量（10 mg）摂取群 20 名（Medium dose (MD) 群とする）、3) 被験食品低用量（5 mg）摂取群 20 名（Low dose (LD) 群とする）、4) プラセボ食品摂取群 20 名（対照 (Control) 群とする）として計画したが、最終症例数は各群 19 ~ 20 名、計 78 名で実施した。

第三者機関に所属する割り付け担当者が被験者リストを参照し、性別、年齢、BMI、腹部内臓脂肪面積（インピーダンス法による）を層別因子とする層別置換ブロック法によりランダム化し、被験者を 4 群に割り付けた。4 群間の年齢、身体計測値（身長、体重、BMI、体脂肪率）及び腹部内臓脂肪面積については独立 2 標本の t 検定を行った。性別については Fisher の正確確率検定を行った。1 回の検定当たり有意水準 5% で判定したところ、年齢、身長、体重、

BMI、体脂肪率及び内臓脂肪面積について群間で有意差は認められなかった。被験者の背景を [Table 2](#) に示す。割り付け担当者は割り付けに関する書類またはパスワードを設定した電子媒体を施錠のできる場所に厳重に保管した。その後、個人情報管理担当者は割り付け結果をもとに被験者に臨床試験実施日、時間及び場所を通知した。

被験食品の摂取期間は 12 週間、錠剤タイプの試験食品あるいはプラセボ食品を 1 日 1 回 2 錠、朝食後に水か白湯で摂取させた。各被験者に対してはスクリーニング日、試験食品摂取開始日、摂取 4 週後、8 週後及び 12 週後にそれぞれ検査を実施した。試験食品摂取開始前 1 週間はウォッシュアウト期間とした。被験者には摂取開始 1 週間前から摂取 12 週後の検査終了までの 13 週間、毎日の体調変化や常用していない医薬品使用の有無、試験食品摂取の有無などを日誌に記録させ、各検査日に提出させた。

スクリーニング日の検査項目として ① 医師による問診、② 身体計測（身長、体重、体脂肪率、BMI、腹囲）、③ インピーダンス法による腹部脂肪面積測定、④ バイタルチェック（来所時血圧、脈拍数）、⑤ 生活習慣アンケート、⑥ 食生活アンケート、⑦ 血液検査（採血量：約 13 mL、採血管 3 本）血液一般（WBC、RBC、Hb、Ht、Plt）、肝機能（AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、ALP、LDH）、腎機能（BUN、CRE、UA）、脂質代謝（TC、LDL-C、HDL-C、TG）、糖代謝（FPG、HbA1c）を実施した。

また、摂取開始日、摂取 4 週後、8 週後及び 12 週後には ① 医師による問診、② 身体計測（体重、体脂肪率、BMI、腹囲）、③ インピーダンス法による腹部脂肪面積測定（4 週後は行わず）、④ バイタルチェック（来所時血圧、脈拍数）、⑤ 性格アンケート（日本語版 TIPI-J）（摂取開始日のみ）、⑥ 血液検査（採血量：約 13 mL、採血管 3 本）：血液一般（WBC、RBC、Hb、Ht、Plt）、肝機能（AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、ALP、LDH）、腎機能（BUN、CRE、UA）、脂質代謝（TC、LDL-C、HDL-C、TG、LDL-C/HDL-C、non-HDL）、糖代謝（FPG、HbA1c、インスリン、HOMA-IR）、アディポカイン（アディポネクチン、レプチン）、尿検査（採尿量：約 10 mL、採尿管 1 本）、尿一般検査（pH、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血）を実施した。

### 統計解析

結果は平均値  $\pm$  標準偏差で表した。安全性試験では、年齢、身体計測値（身長、体重、BMI、体脂肪率）については独立 2 標本の t 検定を行った。性別については Fisher の正確確率検定を行った。有効性試験では、年齢、身体計測値（身長、体重、BMI、体脂肪率）及び腹部内臓脂肪面積については、独立 2 標本の t 検定を行い、性別については Fisher の正確確率検定を実施した。群間比較には Mann-Whitney の U 検定を行った。腹部内臓脂肪面積の評価に関しては、算出した各評価時点の摂取開始前からの変化量について独立 2 標本の t 検定を行った。統計的仮説検定における有意水準は両側検定で 5% とした。

Table 2. Profile of the subjects in the effective validation study on the ingestion of nanoparticulated brown rice germ extract.

		Control	HD group	p-value	MD group	p-value	LD group	p-value
Sex	Male subject (number of people)	2	2	1.000	4	0.661	4	0.66
	Male subject proportion (%)	10.53	10.53		20.00		21.05	
Age	Number	19	19	0.738	20	0.416	19	0.591
	Mean (age)	50.16	51.16		52.65		51.79	
	SD	10.52	7.56		8.33		7.85	
Stature	Number	19	19	0.962	20	0.968	19	0.669
	Mean (cm)	157.53	157.64		157.64		158.72	
	SD	8.88	5.63		7.76		8.20	
Body weight	Number	19	19	0.875	20	0.909	19	0.660
	Mean (kg)	60.59	60.23		60.87		61.73	
	SD	8.58	5.15		6.20		7.26	
BMI	Number	19	19	0.827	20	0.780	19	0.807
	Mean (kg/m <sup>2</sup> )	24.32	24.22		24.46		24.44	
	SD	1.65	1.27		1.43		1.36	
Body fat percentage	Number	19	19	0.551	20	0.822	19	0.667
	Mean (%)	33.60	34.49		33.24		32.93	
	SD	4.03	5.07		5.68		5.44	
Abdominal visceral fat area (Impedance method)	Number	19	19	0.698	20	0.385	19	0.964
	Mean (cm <sup>2</sup> )	84.84	86.79		90.40		84.58	
	SD	16.62	13.97		22.30		18.62	
ingestion rate	Number	19	19	0.817	20	0.923	19	0.163
	Mean (%)	0.99	0.99		0.99		1.00	
	SD	0.01	0.02		0.01		0.00	

Control (n = 20): Ingestion group of placebo food. HD group (n = 20): High dose of test food (20 mg). MD group (n = 20): Medium dose of test food (10 mg). LD group (n = 20): Low dose of test food (5 mg). Independent t-tests were performed for anthropometric measurements (stature, weight, BMI, body fat percentage) and abdominal visceral fat area. Fisher's exact test was performed for gender. The Mann-Whitney U test was performed for the ingestion rate. Test food, nanoparticulated brown rice germ extract; BMI, body mass index; SD, standard deviation.

## 倫理指針

### • 安全性確認試験における被験者の利益及び不利益・リスクを最小化する対策

被験者における利益としては定期的に血液検査などを受け、その結果について医師からのコメントが得られる点が挙げられる。不利益としては試験食品を毎日、摂取する負担、日誌記載の手間、定期的に来所する時間的拘束、採血及び各種検査の負担が掛かる点が挙げられる。リスクを最小化する対策として、除外基準によって一層の安全確保を図り、有害事象発生時の対応には試験連携医療機関の協力を得て健康被害の防止を図った。被験者が体調不良で受診した場合は相談窓口を受診した医療機関名と担当医師名を連絡させることとし、必要に応じて試験責任医師が適切な対応を迅速に取れる体制を整えた。

### • 安全性確認試験における被験者の権利保護、インフォームドコンセントの取得

本試験の実施においては北海道情報大学 生命倫理委員会での審議を経た後、試験開始に先立ち、被験者本人に下記の内容を説明し、文書により本試験への参加について自由意思による同意を得た。すなわち、1) 試験名及び生命倫理委員会で審査を受け学長から許可を受けている、2) 試験

責任医師の氏名、所属及び連絡先、試験に関する相談窓口、試験連携医療機関、3) 試験の目的及び方法、4) 試験参加により期待される効果、予想される不利益、5) 試験の参加をいつでも取りやめることができる、6) 試験に参加しないこと、または取りやめることにより被験者が不利益を取り扱いは受けない、7) 被験者に関わる秘密が保全される、試験料、情報の匿名化、保管及び廃棄の方法、8) 治療が必要な健康被害発生時の補償に関する事項、9) 試験に係る費用の負担に関する事項、10) 試験の研究資金源と利益相反に関する事項、11) 試験に関する情報公開の方法。被験者のプライバシーの保護を尊重し、情報を厳重に保管した。

### • 安全性確認試験におけるデータの取り扱い及び記録の保存

本試験により得られる被験者のデータ、資料などの取り扱いについては被験者のプライバシーの保護に配慮し、個人情報管理担当者が一見して個人が特定できないように匿名化して慎重に行った。匿名化は被験者個人を識別できる個人情報を削除し、個人情報とは無関係の匿名番号を付する方法で行った。また個人情報と匿名番号の対応表は個人情報管理責任者の指示のもと施錠可能な場所において適切に管理した。電子情報として保管する場合は電子媒体にパスワードを設定したのち、施錠可能な場所に保管した。

データ、資料などの保管期間は研究終了後5年又は結果の最終公表後3年のいずれか遅い日までの期間と定めた。資料などを廃棄する場合も個人情報漏洩しないように厳重に匿名化を行った上で廃棄することとした。また、本試験で得られた被験者データは個人情報の保護に配慮し匿名化した上で他の試験との比較や相関解析、論文を通じた公表や学会などでの発表、登録ボランティアの管理及び次回以降の試験の品質向上のために利用する場合があること、とした。

#### • 倫理審査

本試験はヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成29年2月28日 文部科学省・厚生労働省一部改正)に準拠し、ヘルシンキ宣言(平成25年10月 世界医師会フォルタレザ総会改訂)を遵守して実施した。試験を施行するにあたり記の倫理審査の承認を得た。

#### ナノ粒子化玄米胚芽抽出エキスの過剰摂取時における安全性確認試験 (Safety Evaluation for Excessive Ingestion of Nanoparticulated Brown Rice Germ Extract)

倫理審査番号:2017-22 (2017年10月30日承認)、2017-23 (2017年11月24日 変更承認) 北海道情報大学 生命倫理委員会。

#### ナノ粒子化玄米胚芽抽出エキスの継続摂取による体脂肪低減作用に関する用量設定試験 (Dose determination study of Nanoparticulated Brown Rice Germ Extract on Body Fat Reduction by Daily Ingestion.)

倫理審査番号:2017-18 (2017年9月25日承認)、2017-19 (2017年10月27日 変更承認)。

#### • 事前登録

被検食品の過剰摂取試験に関するUMIN試験IDはUMIN000030323、受付番号:R000034628、試験名:ナノ粒子化玄米胚芽抽出エキスの過剰摂取による安全性確認試験、一般公開日は2017年12月8日、最終更新日は2018年7月20日である。有効性検証試験に関するUMIN試験IDはUMIN000029511、受付番号:R000033721、試験名:ナノ粒子化玄米胚芽抽出エキスの継続摂取による体脂肪低減作用に関する用量設定試験、一般公開日は2017年10月13日、最終更新日は2018年7月20日である。

## 結果

### ナノ粒子化玄米胚芽抽出エキスの過剰摂取時における安全性確認試験の結果

非盲検非対照試験で行い、当初、30名の被験者で試験を計画したが最終的には27名の解析となった。主要評価項目として、副作用の種類、重症度、出現頻度を集計し、被験食品の安全性を評価した。副次的に有害事象の種類、重症度、出現頻度を集計し評価した結果、ナノ粒子化玄米胚芽抽出エキスの1日摂取目安量の3倍量を4週間継続摂

取しても「対象と方法」の項に記載したすべての検討項目において、明らかな副作用及び、臨床、問題となるような有害事象は一切、発生しなかった。当初の30名の被験者のうち、2名は被験食品を適正に摂取できなかったことから除外され、1名は試験期間中に偶然、インフルエンザウイルス感染症を発症し、試験を中止し、除外されたが被験食品の摂取との因果関係はないと判断された。以上から少なくとも4週間の継続摂取という評価システムの枠内においては本被験食品の安全性には問題がないことが確認された。

体組成に関しては体重、体脂肪量、BMIいずれも、摂取開始日と比較して、いずれの時点においても有意な減少が認められた。特に体脂肪率においては摂取4週後及び摂取終了2週後において有意な減少を示した( $p = 0.014$ 、 $p = 0.017$ )。さらに、体脂肪量に関する層別解析の結果、BMIが高めの被験者集団において、体脂肪量の減少効果が、より顕著に現れた。すなわち、BMI正常かつTG正常の被験者群では摂取開始前と比較して摂取終了2週後において有意傾向を認める減少を示し( $p = 0.084$ )、BMI正常高値から肥満I度の被験者群では摂取開始前と比較して摂取4週後及び摂取終了2週後において有意傾向を認める減少あるいは有意減少を示した( $p = 0.057$ 、 $p = 0.022$ )。

血中脂質に関しては、TC値、LDL-C値ともに摂取開始日と比較して、いずれの時点においても有意な減少が認められた。TC値においては摂取開始前と比較して摂取2週後、摂取4週後及び摂取終了2週後においていずれも有意減少を示した( $p = 0.001$ 、 $p = 0.001$ 、 $p = 0.037$ )。特に、層別解析ではBMI正常かつTG正常の被験者群では摂取開始前と比較して摂取2週後において有意減少を示した( $p = 0.029$ )。また、BMI正常高値から肥満I度の被験者群では摂取開始前と比較して摂取2週後、摂取4週後及び摂取終了2週後において有意傾向を認める減少あるいは有意減少を示した( $p = 0.033$ 、 $p = 0.001$ 、 $p = 0.098$ )。LDL-C値では摂取開始前と比較して摂取2週後、摂取4週後及び摂取終了2週後においていずれも有意減少を示した( $p = 0.003$ 、 $p = 0.009$ 、 $p = 0.002$ )。層別解析ではBMI正常かつTG正常の被験者集団で摂取開始前と比較して摂取2週後において有意傾向を認める減少を示した( $p = 0.082$ )。特に、BMI正常高値から肥満I度の被験者群では摂取開始前と比較して摂取2週後、摂取4週後及び摂取終了2週後において有意減少を示した( $p = 0.029$ 、 $p = 0.004$ 、 $p = 0.011$ )。

一方、血清HDL-C値、TG値においては、いずれの時点においても有意差及び有意傾向は認められなかった。

早朝空腹時血糖値に関しては、摂取開始前と比較して摂取2週後、摂取4週後及び摂取終了2週後において有意減少を示した( $p = 0.001$ 、 $p = 0.026$ 、 $p = 0.001$ )。層別解析ではBMI正常高値から肥満I度の被験者群においては摂取開始前と比較して摂取2週後、摂取4週後及び摂取終了2週後のいずれにおいても有意減少を示した( $p = 0.001$ 、 $p = 0.010$ 、 $p = 0.004$ )。また、TG正常高値の被

験者群においては摂取開始前と比較して摂取 2 週後及び摂取終了 2 週後において有意減少を示した ( $p = 0.029$ ,  $p = 0.029$ )。また、予想外に血中 HbA1c 値に関しては摂取開始前と比較して摂取 2 週後及び摂取終了 2 週後において有意な増加を示した ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ )。

玄米胚芽抽出エキスに含まれる  $\gamma$ -オリザノールには抗肥満作用、脂質代謝改善作用、血糖改善作用など様々な機能性を有することが報告されている<sup>1-6</sup>)。本被験食品についても特に BMI が高めの被験者において抗肥満作用や脂質代謝改善作用、血糖改善作用が発揮される可能性が示唆された。

### ナノ粒子化玄米胚芽抽出エキスの摂取における有効性検証試験の結果

摂取開始前、摂取 8 週後、摂取 12 週後の腹部内臓脂肪面積は対照群では  $82.1 \pm 18.0$  kg,  $89.1 \pm 24.1$  kg,  $82.2 \pm 23.1$  kg であり、HD 群では  $86.8 \pm 14.8$  kg,  $90.9 \pm 18.4$  kg,  $90.1 \pm 15.3$  kg, MD 群では  $90.4 \pm 23.3$  kg,  $89.4 \pm 22.6$  kg,  $87.3 \pm 23.0$  kg, LD 群では  $86.0 \pm 24.6$  kg,  $90.1 \pm 22.9$  kg,  $84.2 \pm 19.7$  kg であり、摂取開始前から摂取 4 週後までの変化量、摂取開始前から摂取 8 週後までの変化量、摂取開始前から摂取 12 週後までの変化量はそれぞれ、対照群は  $6.6 \pm 16.0$  kg,  $0.1 \pm 16.1$  kg であり、HD 量群では  $4.5 \pm 18.3$  kg,  $3.3 \pm 17.6$  kg であり、MD 群では  $0.0 \pm 19.8$  kg,  $-3.1 \pm 10.9$  kg, LD 群では  $4.1 \pm 14.4$  kg,  $-1.8 \pm 12.1$  kg であった。

統計解析の結果、対照群の体脂肪率はスクリーニング日と比較して摂取 8 週後で有意な増加を示した ( $p < 0.001$ )。一方、HD 群①、MD 群②、LD 群③でも、スクリーニング日と比較して摂取 8、12 週後では有意な増加を示した (①:  $p = 0.026$ ,  $p = 0.007$ , ②:  $p = 0.057$ ,  $p = 0.054$ , ③  $p = 0.021$ ,  $p = 0.050$ )。結果として、主要評価項目で

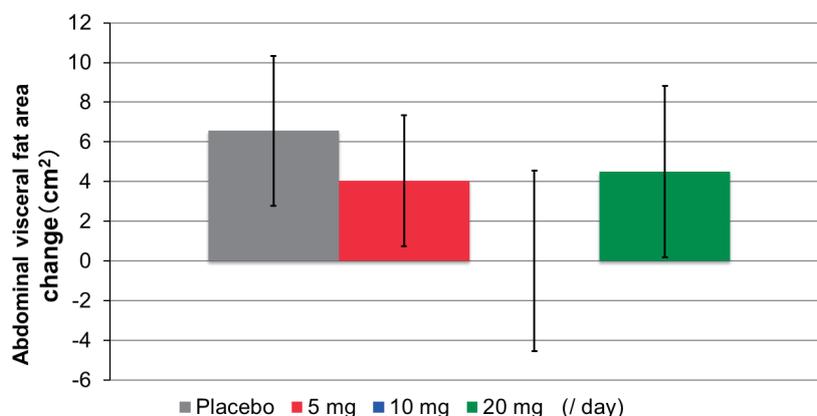
ある腹部内臓脂肪面積には対照群と比較し、被験食品摂取群において若干の減少傾向は見られたものの用量依存性が認められず、有意差も認められなかった (Fig. 1)。いずれの時点においても群間で有意差及び有意傾向は認められなかった。

副次評価項目では、体重と BMI においては、いずれの時点においても群間で有意差及び有意傾向は認められず、用量依存性も認められなかった (Fig. 2)。

血清 LDL-C においては、摂取 8 週後では対照群と比較して MD 群及び LD 群において有意傾向を認める減少を示したが ( $p = 0.078$ ,  $p = 0.098$ ) 有意差には到らず、用量依存性が認められなかった。HDL-C にはいずれの時点においても群間で有意差及び有意傾向は認められなかった。LDL-C/HDL-C 比においては摂取 4 週及び 8 週後で対照群と比較して LD 群では有意な減少を示した ( $p = 0.016$ ,  $p = 0.018$ )。動脈硬化性脂質の指標である血清 non-HDL-C 値においては摂取 8 週後で、対照群と比較して MD 群及び LD 群でそれぞれ、有意傾向を認める減少または有意減少を示した ( $p = 0.099$ ,  $p = 0.031$ )。

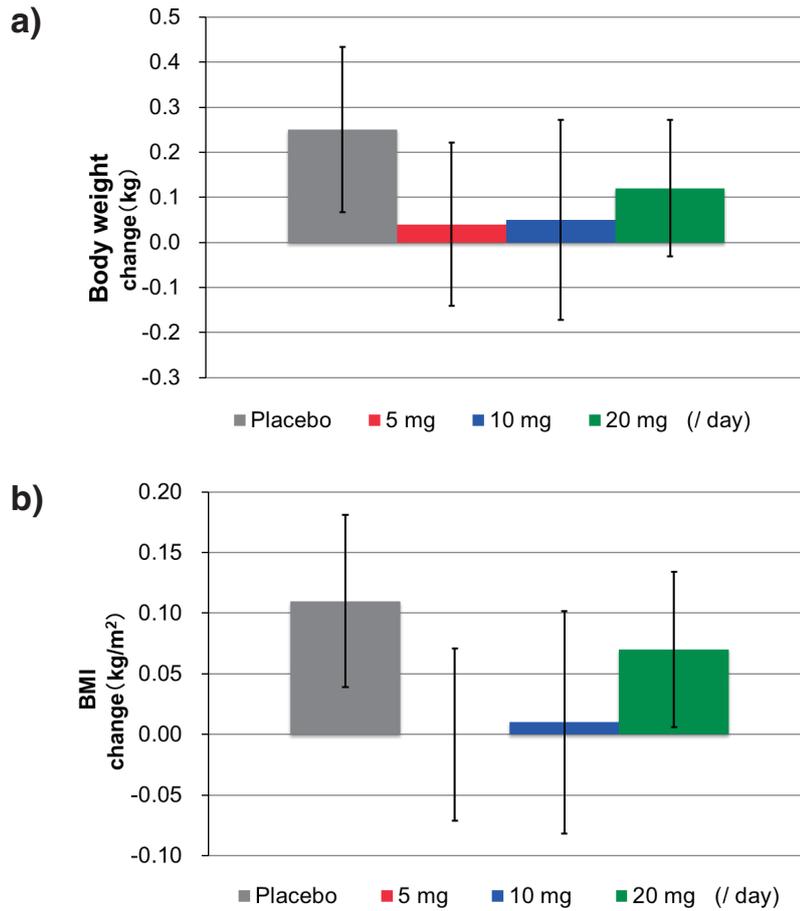
空腹時血糖値においては、いずれの時点においても群間で有意差及び有意傾向は認められず、用量依存性も見られなかった (Fig. 3-a)。血中 HbA1c 値においては摂取 4、8、12 週後で対照群と比較して MD 群で有意な減少を示した ( $p = 0.029$ ,  $p = 0.011$ ,  $p = 0.011$ , Fig. 3-b)。

また、血中アディポネクチン濃度においては摂取 4 週後で対照群と比較して HD 群、MD 群及び LD 群でいずれも有意な増加を示した ( $p = 0.012$ ,  $p = 0.039$ ,  $p = 0.017$ , Fig. 4-a)。また、摂取 8 週後では対照群と比較して HD 群で有意な増加を示し ( $p = 0.028$ , Fig. 4-b)、さらに、摂取 12 週後では対照群と比較して HD 群及び LD 群で、それぞれ有意傾向を認める増加または有意な増加を示した ( $p = 0.021$ ,  $p = 0.064$ , Fig. 4-c)。



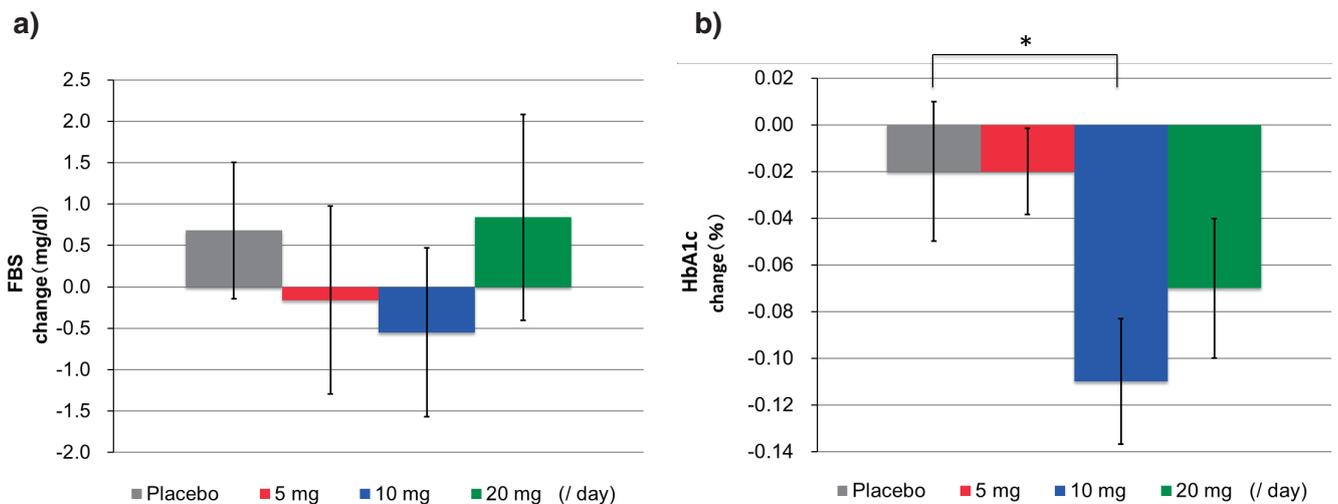
**Fig. 1. Changes in abdominal visceral fat area 8 weeks after the ingestion of nanoparticulated brown rice germ extract in each dose group.**

Results are expressed as mean  $\pm$  SE. Control (n = 20): Ingestion group of placebo food. HD group (n = 20): High dose of test food (20 mg). MD group (n = 20): Medium dose of test food (10 mg). LD group (n = 20): Low dose of test food (5 mg). Test food, nanoparticulated brown rice germ extract; SE, standard error.



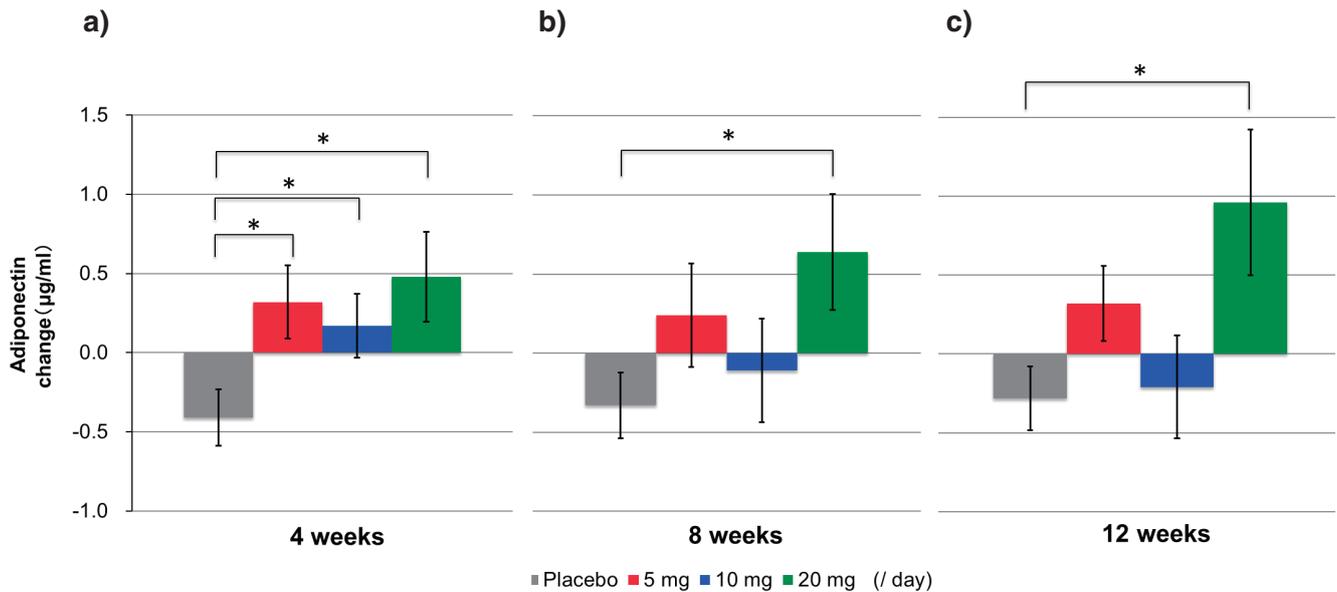
**Fig. 2. Changes in body weight and BMI 4 weeks after the ingestion of nanoparticulated brown rice germ extract in each dose group.**

a) Body weight. b) BMI. Results are expressed as mean  $\pm$  SE. Control (n = 20): Ingestion group of placebo food. HD group (n = 20): High dose of test food (20 mg). MD group (n = 20): Medium dose of test food (10 mg). LD group (n = 20): Low dose of test food (5 mg). Test food, nanoparticulated brown rice germ extract; BMI, body mass index; SE, standard error.



**Fig. 3. Changes in FBS level and HbA1c level 4 weeks after the ingestion of nanoparticulated brown rice germ extract in each dose group.**

a) FBS. b) HbA1c. Results are expressed as mean  $\pm$  SE. \*p < 0.05, by t-test. Control (n = 20): Ingestion group of placebo food. HD group (n = 20): High dose of test food (20 mg). MD group (n = 20): Medium dose of test food (10 mg). LD group (n = 20): Low dose of test food (5 mg). Test food, nanoparticulated brown rice germ extract; FBS, fasting blood glucose; SE, standard error.



**Fig. 4.** Adiponectin changes after the ingestion of nanoparticulated brown rice germ in each dose group.

a) 4 weeks. b) 8 weeks. c) 12 weeks. Results are expressed as mean  $\pm$  SE. \* $p < 0.05$ , by t test. Control (n = 20): Ingestion group of placebo food. HD group (n = 20): High dose of test food (20 mg). MD group (n = 20): Medium dose of test food (10 mg). LD group (n = 20): Low dose of test food (5 mg). Test food, nanoparticulated brown rice germ extract; SE, standard error.

その他、体組成（体重、BMI、体脂肪率）、バイタルサイン（来所時血圧、脈拍数）、血液一般（WBC、RBC、Hb、Ht、Plt）、肝機能（AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、ALP、LDH）、腎機能（BUN、CRE、UA）、尿検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血）に関しては临床上、問題となる変動は認められず、試験食品と因果関係のある有害事象は一切、認められなかった。以上の結果から、本試験においても安全性については特段の問題がなかったと判断された。

## 考察

我が国では近年、過栄養や運動不足に起因する肥満者の割合が増加しており、厚生労働省による平成 27 年の国民健康・栄養調査結果の概要によると、男性の 29.5%、女性の 19.2% が BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上の肥満の範疇に入ることが報告されている<sup>8)</sup>。肥満は 2 型糖尿病、脂質異常症、高血圧症、種々の動脈硬化性疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患に代表される一連の生活習慣病の発症に深く関与していることから肥満の予防や改善は現代社会において重要な課題である。

このような背景を踏まえ、日常生活で手軽に摂取出来る副作用を生じることなく肥満の予防や改善に効果のある食品への関心が高まっており、近年、玄米胚芽抽出エキス（ $\gamma$ -オリザノール）などの食品成分による抗肥満作用が種々、報告されるようになった<sup>1,7)</sup>。玄米は精白されていない状態の米であり、白米に比べてビタミン・ミネラル・食物繊

維や  $\gamma$ -オリザノールなどの機能性成分を豊富に含む<sup>1)</sup>。特に、玄米に高濃度かつ特異的に含まれる  $\gamma$ -オリザノールはフェルラ酸と数種類の植物ステロールがエステル結合で重合した化合物の総称であり、従来から知られていた脂質異常症の改善効果や自律神経機能の調節効果などに加え<sup>1)</sup>、私達の最近の研究から、脳の中で視床下部や報酬系に働いて動物性脂肪に対する依存性を軽減する効果を有すること<sup>2,3)</sup>、 $\alpha$ 細胞や  $\beta$ 細胞などの膵臓内分泌細胞に働いてグルコース応答性インスリン分泌を高め、糖代謝を改善する効果を持つこと<sup>4,5)</sup>、さらには、肥満に伴う腸内フローラのバランス異常を改善する効果を持つこと<sup>6)</sup> が新たに明らかになっている。

私達が沖縄県在住の 30 ~ 60 歳のメタボリックシンドローム男性を対象としたクロスオーバー介入臨床試験では、副菜のメニューを変更することなく 1 日 1 回分の主食（白米）を等カロリーの玄米に置換するだけで食後の高血糖が改善し、体重の有意な減少効果が確認された（Brown Rice And Visceral Fat Obesity in Okinawa (BRAVO Study)<sup>7)</sup>。一方、玄米食の問題点として、種々の玄米由来機能成分が極めて難溶性で消化管からの吸収効率が著しく低いことが懸念されてきた<sup>1,7)</sup>。一連のマウス実験結果から体重換算で推測されたヒトの代謝改善効果における  $\gamma$ -オリザノールの有効量を得るためには摂取効率や組織移行効率を革新的に高める工夫が不可欠と考えられた。

このような背景を踏まえ、私達は PLGA ナノ粒子に  $\gamma$ -オリザノールを封入した新しい素材を開発し、遺伝性肥満糖尿病モデル *ob/ob* マウスに経口投与したところ、通常の  $\gamma$ -オリザノール投与の場合に比べて 100 分の 1 程度の低

用量から顕著な糖脂質代謝の改善効果が認められることを見出した<sup>6)</sup>。そこで、ヒトへの応用を目指すため、玄米胚芽抽出エキスをナノ粒子化した「ナノ粒子化玄米胚芽エキス抽出エキス」を新たに開発し、マウスに経口投与した結果、ナノ粒子化されていない玄米胚芽抽出エキスに比べ、数倍程度に吸収率が向上することが確認できた。同様の効果をヒトにおいて再現出来れば、生活習慣病の予防や肥満の改善に資する優れた健康補助食品として開発できる可能性が強く期待され、本研究を実施することになった。

本研究における安全性確認試験においてはナノ粒子化玄米胚芽抽出エキスの1日摂取目安量の3倍量を4週間継続摂取しても「対象と方法」の項で記載したすべての検討項目において、明らかな副作用や臨床で、問題となる有害事象は一切、発生しなかった。特記すべきこととして、本試験に用いたナノ粒子は「食用ナノ粒子」として製造されており、食用として広く使用されているHPC（ヒドロキシプロピルセルロース）が用いられている点である。マウス実験で用いたPLGAナノ粒子はヒトに対する食品添加物用としては認可されておらず、今回のヒト試験は、この点を技術的に改良した上で安全性に最大限に配慮して実施された。

「結果」の項で記載したように臨床所見の有害事象についてはいずれも軽度であり、臨床的に問題となる事例はなく、試験摂取期間中に回復もしくは軽快したことから被験食品との因果関係は否定的であると判断された。臨床検査値の有害事象（異常変動）についても、いずれも日常生活における変動の範囲内と考えられ、因果関係は否定的と判断された。以上から少なくとも4週間の継続摂取という評価システムの枠内においては本被験食品の安全性に特段の問題がないことが確認された。

ナノ粒子化玄米胚芽抽出エキス摂取における有効性検証試験においては、主要評価項目である腹部内臓脂肪面積には対照群と比較し、被験食品摂取群において減少傾向は見られたが用量依存性が認められず、有意差も認められなかった（Fig. 1）。副次評価項目の体重とBMIにおいては、いずれの時点においても群間で有意差及び有意傾向は認められず、用量依存性も認められなかった（Fig. 2）。血清LDL-Cにおいても対照群と比較して被験食品の摂取により有意傾向を認める減少を示したが有意差には到らず、用量依存性が認められなかった。一方、LDL-C/HDL-C比においては対照群と比較してLD群では有意な減少を示した。同様に、動脈硬化性脂質の指標である血清non-HDL-C値においても摂取8週後で、対照群と比較してMD群及びLD群で有意傾向を認める減少または有意減少を示した。

空腹時血糖値においては、いずれの時点においても群間で有意差及び有意傾向は認められず、用量依存性も見られなかったが、血中HbA1c値においては摂取4、8、12週後に対照群と比較してMD群で有意な減少を示した。血中アディポネクチン濃度においては摂取4週後に対照群と比較してHD群、MD群及びLD群でいずれも有意な増加

を示した。アディポネクチンは脂肪細胞から特異的に分泌される強力な抗動脈硬化性の生理活性物質であり、特に内臓脂肪の蓄積を鋭敏に反映して血中濃度が低下することが知られていることから<sup>9)</sup>、ナノ粒子化玄米胚芽抽出エキスの摂取による血中アディポネクチン濃度の上昇は実際の内臓脂肪量の減少に先立つ内臓脂肪機能の改善を反映している可能性が示唆される。

来所時の血圧や脈拍数、血液一般検査、肝腎機能、尿検査には問題となる変動はなく、試験食品と因果関係のある有害事象も認めなかったことからナノ粒子化玄米胚芽抽出エキス12週間の連続摂取による安全性が確認され、動脈硬化惹起性脂質のプロファイル改善、HbA1c値の減少、アディポネクチン血中濃度の上昇など、種々の動脈硬化性疾患の発症予防に寄与する可能性が示唆された。しかしながら、用量と効果の間には明確な相関性が認められず、適正用量の決定には未だ課題が残る。この理由として、各用量の被験者数が19～20名と小規模に留まったことから統計学的な有意差の検出に到らなかった可能性、さらに、明らかな疾病を有していない被験者において種々のパラメーターの有意改善を示すには12週間の試験期間では短すぎた可能性などが挙げられる。中用量（10 mg）の3倍量を4週間、継続摂取した安全性確認試験においては特にBMIが高めの被験者において抗肥満作用や脂質代謝改善作用、血糖改善作用がより明確に発揮されたことを踏まえ、今後、臨床試験による詳細な有効摂取量の検討が必要と考えられる。

マウスを用いた私達の基礎的研究も含め、玄米には体脂肪減少効果や糖質代謝改善効果のみならず、認知機能の改善効果や抗老化効果が期待される成績が種々、発表されている<sup>10)</sup>。私達は本研究で用いたナノ粒子化玄米胚芽抽出エキスを玄米フーディクル®（Brown Rice Foodicle）と命名し（フーディクルとはFoodとParticleを組み合わせた株式会社 先端医療開発の登録商標である）、玄米が持つ多彩な健康維持効果を引き出せるような実用化素材の開発を進めている。

## 結語

本臨床介入試験によりナノ粒子化玄米胚芽抽出エキス摂取による安全性が確認され、動脈硬化惹起性脂質プロファイルの改善、HbA1c値の減少、アディポネクチン血中濃度の上昇効果が確認されたことから、今後、肥満症の予防・改善に寄与する素材の実用化が期待される。

## 利益相反申告

本研究の実施において、一部の資金は株式会社 先端医療開発株式会社から拠出された。

## 謝辞

本研究においては NEDO 平成 27 年度 革新的ものづくり産業創出連携促進事業（プロジェクト委託型）、平成 28 年度 戦略的基盤技術高度化支援事業（プロジェクト委託型）、平成 29 年度 戦略的基盤技術高度化支援事業（プロジェクト委託型）よりサポートを受け、ここに謝意を表す。

## 参考文献

- 1) Masuzaki H, Kozuka C, Okamoto S, et al. Brown rice-specific  $\gamma$ -oryzanol as a promising prophylactic avenue to protect against diabetes mellitus and obesity in humans. *J Diabetes Investig.* 2019; 10:18-25.
- 2) Kozuka C, Yabiku K, Sunagawa S, et al. Brown rice and its component, gamma-oryzanol, attenuate the preference for high-fat diet by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice. *Diabetes.* 2012; 61: 3084-3093.
- 3) Kozuka C, Kaname T, Shimizu-Okabe C, et al. Impact of brown rice-specific  $\gamma$ -oryzanol on epigenetic modulation of dopamine D2 receptor in brain striatum of high fat diet-induced obese mice. *Diabetologia.* 2017; 60: 1502-1511.
- 4) Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, et al.  $\gamma$ -Oryzanol protects pancreatic beta-cells against endoplasmic reticulum stress in male mice. *Endocrinology.* 2015; 156: 1242-1250.
- 5) Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, et al. A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived gamma-oryzanol via the suppression of local dopamine D receptor signalling in mouse islet. *Br J Pharmacol.* 2015; 172: 4519-4534.
- 6) Kozuka C, Shimizu-Okabe C, Takayama C, et al. Marked augmentation of PLGA nanoparticle-induced metabolically-beneficial impact of  $\gamma$ -oryzanol on fuel dyshomeostasis in genetically obese-diabetic ob/ob mice. *Drug Delivery.* 2017; 24: 558-568.
- 7) Shimabukuro M, Higa M, Shiroma-Kinjo R, et al. Effects of brown rice diet on visceral obesity and endothelial function: The BRAVO study. *British J Nutr.* 2014; 111: 310-320.
- 8) 厚生労働省. 平成 27 年 国民健康・栄養調査結果の概要. <https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/kekkagaiyou.pdf>.
- 9) Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Adiponection, a unique adipocyte-derived factor beyond hormones. *Atherosclerosis.* 2020; 292: 1-9.
- 10) Masuzaki H, Kozuka C, Yonamine M, et al. Brown rice-specific  $\gamma$ -oryzanol-based novel approach toward lifestyle-related dysfunction of brain and impaired glucose metabolism. *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 58-66.