

Original article

## Effects of ingesting food containing auraptene on lipid and glucose metabolism

Hiroshige Kawai<sup>1)</sup>, Kenta Fujimoto<sup>1)</sup>, Eiji Yuasa<sup>1)</sup>, Junichi Takimura<sup>1)</sup>, Yoshitaka Iwama<sup>2)</sup>

1) Karada Lab, Inc. (Arkray Group), Kyoto, Japan

2) Nihonbashi Cardiology Clinic, Tokyo, Japan

Glycative Stress Research 2024; 11 (2): 71-78

(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

## オーラプテン含有食品の摂取が脂質および糖代謝に及ぼす影響

河合博成<sup>1)</sup>、藤本健太<sup>1)</sup>、湯浅英司<sup>1)</sup>、瀧村純一<sup>1)</sup>、岩間義孝<sup>2)</sup>

1) 有限会社からだサポート研究所（アークレイグループ）

2) 医療法人財団健康睡眠会 日本橋循環器科クリニック

### 抄録

**【目的】** ハッサク (*Citrus hassaku*) の果皮には他の柑橘と比較してオーラプテンが多く含まれている。オーラプテンは *in vitro* および *in vivo* 試験で様々な健康効果の可能性が報告されている。そこで我々は、ハッサク果実搾汁時に得られるオイルからオーラプテンを高濃度に含む画分を用いて、メタボリックシンドローム予備群のヒトに及ぼす影響について探索的に検討した。

**【方法】** 参加者は、腹囲  $\geq 85$ cm で LDL コレステロール  $\geq 140$  mg/dL の成人男性 14 名とした。これらを無作為に 7 名ずつ 2 群に分け、ハッサクオイルエキスを含むソフトカプセル状の食品（オーラプテンとしてそれぞれ 10 または 20 mg/day）を 12 週間連続摂取し、摂取前、摂取 6 週後と 12 週後に診察、理学的検査および血液・尿検査を行った。

**【結果】** 10 mg/day 群 ( $n = 7$ ) において摂取前から摂取 12 週後の変化は、総コレステロール:  $233.7 \pm 34.7 \rightarrow 218.3 \pm 28.4$  mg/dL ( $p = 0.038$ , t-test)、インスリン:  $13.17 \pm 4.41 \rightarrow 9.76 \pm 3.71$   $\mu$ U/mL ( $p = 0.022$ , t-test) と有意に減少した。20 mg/day 群 ( $n = 7$ ) においても変動の傾向は同じであったが、有意ではなかった。

**【結論】** オーラプテンを高濃度に含むハッサクオイルエキスの摂取によって、10 mg/day 群が脂質および糖代謝を改善したことから、メタボリックシンドロームや動脈硬化の予防および進展阻止ならびに糖化ストレスの抑制に有用であることが示唆された。

連絡先：河合博成  
有限会社からだサポート研究所（アークレイグループ）  
〒601-8046 京都市南区東九条西山町 8  
TEL: 050-5830-1040 FAX: 075-671-6060 e-mail: kawaih@arkray.co.jp  
共著者：藤本健太 fujimoto.il@arkray.co.jp; 湯浅英司 yuasa.ai@arkray.co.jp;  
瀧村純一 takimura.td@arkray.co.jp; 岩間義孝 yiwama@well-sleep.jp

Glycative Stress Research 2024; 11 (2): 71-78  
本論文を引用する際はこちを引用してください。  
(c) Society for Glycative Stress Research

**KEY WORDS:** オーラプテン、ハッサク (*Citrus hassaku*)、脂質代謝、総コレステロール、インスリン抵抗性

## はじめに

日本国内で昔から広く食べられているハッサク (*Citrus hassaku*) の果皮には、他の柑橘類と比較してクマリン類の1種であるオーラプテン (Fig. 1) が多く含まれている<sup>1)</sup>。オーラプテンには認知機能の維持<sup>2)</sup>、抗ガン<sup>3)</sup>、筋持久力向上<sup>4)</sup>、熱中症予防<sup>5)</sup>、抗ピロリ菌<sup>6)</sup>、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 改善<sup>7)</sup>などの多岐にわたる多くの有用な作用が報告されている。

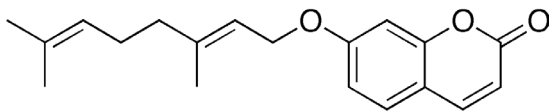


Fig. 1. Auraptene.

抗メタボリックシンドロームに関わる脂質および糖代謝改善作用では、オーラプテンがペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR)  $\alpha$  と PPAR $\gamma$  を活性化することが報告されている。オーラプテンがマウス前駆脂肪細胞 3T3-L1 で PPAR $\gamma$  に作用しアディポネクチンを増加させる一方、単球走化活性因子 (MCP) -1 を減少させた<sup>8)</sup>。肝細胞株 HepG2 ではオーラプテンが PPAR $\alpha$  の標的遺伝子の酵素 (アシル CoA オキシダーゼ、カルニチンパルミトイル基転移酵素 1A、アシル CoA シンセターゼなど) を増加させ、肝細胞への脂肪酸の取り込みを促進させた<sup>9)</sup>。高脂肪食で飼育した糖尿病・肥満モデルマウス (KK-A<sup>y</sup>) において、オーラプテンの投与が血液中の中性脂肪と遊離脂肪酸の濃度を減少させ、肝臓と骨格筋中の中性脂肪の蓄積を抑制し、脂肪細胞におけるアディポネクチンの mRNA 発現レベルを増加させ、高脂肪食による高血糖と耐糖能異常を改善した<sup>10)</sup>。また、2型糖尿病モデル動物の Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF) ラットにオーラプテンを与えたところ、内臓の白色脂肪組織重量と肝臓中の中性脂肪濃度は、用量依存的に下がった<sup>11)</sup>。

一方、糖代謝の異常によって反応性ジカルボニルであるメチルグリオキサール、3-デオキシグルコソール、グリオキサールが、血糖値とともに糖尿病患者の血清中で上昇するだけでなく、脂肪酸の過酸化がマロンジアルデヒドや4-ヒドロキシノネナールを含む多数のジカルボニルの生成につながりうることから、脂質代謝の異常においても糖化ストレスの亢進に関わる可能性が示されている<sup>12,13)</sup>。

これらの先行する研究結果から、我々はパイロット・スタディとしてオーラプテンの臨床試験を2用量で実施した。

## 方法

### 参加者

参加者は、イーケンコム株式会社に登録している有償ボランティアで、試験食品摂取開始前にスクリーニングした39名から選択した。除外基準には、疾患による薬物療法中の者やオーラプテンを含む健康食品を定常的に摂取している者などを設定した。選択基準は、年齢が40歳以上65歳未満で腹囲が85 cm以上かつLDLコレステロール (LDL-C) が140 mg/dL以上の男性14名とした。この14名を本試験に直接関与しない割付責任者 (株TTC、東京都渋谷区) が、LDL-Cの値 (計算値)、体重、BMIにおいて群間で不均衡にならないように10 mg/day群と20 mg/day群へ無作為に割り付けた。割付表は割付担当者が封緘し、割付表開封時まで密封保管した。解析対象者及びデータ固定後、割付担当者は割付表を開封し情報を開示した。なお、本試験における例数設定は、探索的な用量設定試験であることから1群6名を確保することとし、脱落を考慮して1群7名とした。

### 試験食品

オーラプテンは、ハッサクオイルエキス末 (商品名: ラプテン ((有) からだサポート研究所、京都府京都市)) を配合した。なお、本品はオーラプテン濃度を80%以上と規格している。試験食品は、オーラプテンとして10 mg/dayと20 mg/dayの2種とし、これらは味、香り、色等で識別できないソフトカプセルの形状とした。また、それぞれのソフトカプセルは3粒で1日摂取量となるよう設計した。試験食品の栄養成分をTable 1に示した。

Table 1. Test food nutritional constituents (Administration amount per day: per 3 capsules).

	Auraptene 10 mg/day	Auraptene 20 mg/day
Energy	8.9 kcal	8.9 kcal
Protein	0.3 g	0.3 g
Lipid	0.8 g	0.8 g
Carbohydrate	0.1 g	0.1 g
Sodium	0.002 g	0.002 g

## 試験デザイン

本試験は、プラセボを対照としない2用量のランダム化二重盲検並行群間比較試験として実施した。参加者は12週間にわたり、試験食品(10 mg/dayまたは20 mg/day)を3粒、1日1回原則として食後に摂取し、摂取前および摂取後6、12週間の計3回、身体計測、理学的検査、血液・尿検査、問診および生活状況調査を受けた。参加者は、来院前日は禁酒として22時までには食事を済ませ、来院当日の検査終了まで飲水以外は絶食とした。

主要評価項目は、高分子量アディポネクチン、総アディポネクチン、高分子量/総アディポネクチン比とした。副次評価項目は、LDL-C、HDLコレステロール(HDL-C)、総コレステロール(TC)、non-HDLコレステロール(non-HDL-C)、LDL-C/HDL-C比(L/H比)、動脈硬化指数、中性脂肪、遊離脂肪酸、空腹時血糖、HbA1c、インスリン(IRI)、HOMA-IRとした。なお、LDL-Cは計算法としてFriedewaldの式を用いて算出し、中性脂肪 $\geq 400$  mg/dLの場合はLDL-C直接法の測定値を採用するとしたが、結果として全てが計算法の測定値となった。

その他に安全性項目として、体重、BMI、腹囲、ヒップ周囲径、ウエスト/ヒップ比、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、血小板数、白血球分類、総ビリルビン、ALT(GPT)、AST(GOT)、LDH、 $\gamma$ -GTP、ALP、CPK、総蛋白、アルブミン、A/G比、尿酸、尿素窒素、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、Fe、CRP、高感度CRP、尿一般検査(比重、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、尿蛋白、尿糖、尿潜血反応、白血球、亜硝酸塩)を測定した。問診は医師により実施した。

参加者は日誌に、試験食品摂取状況(摂取時刻)、体調の変化(有害事象調査)、生活状況の変化の有無、医薬品服用状況、サプリメント類の摂取状況、簡易食事調査および運動状況を記録した。また、別に各検査前の平日3日間の食事内容と歩数(歩数計による)を記録した。

摂取期間は2011年5月9日から8月6日までとし、医師の問診、身体計測、採血および採尿等を日本橋循環器科クリニックにて実施した。

## オーラプテンの安全性

オーラプテンの安全性に関しては、ハッサクの果皮を用いた食品(マーマレード、砂糖漬け等)で食経験がある。また、ラットにおけるオーラプテンの経口投与の急性および亜急性毒性試験が実施された。125~2,000 mg/kgの用量でのオーラプテンの単回投与では、2日間で死亡も臨床徴候もなかった。亜急性毒性を評価するために、オーラプテンを125および250 mg/kgの用量で28日間強制経口投与したが、血液学的、組織病理学的、生化学的変化は観察されなかった<sup>14)</sup>。臨床試験では、1日あたり6.0 mgのオーラプテンを含む試験ジュースを24週間摂取したとき、試験期間中の血液生化学的パラメータのいずれにも有意な変化は観察されず、

試験ジュースに起因する可能性のある有害作用も観察されなかった<sup>2)</sup>。

## 検査方法

身体計測では、身長、体重、血圧、脈拍数、腹囲、ヒップ周囲径のほか、体脂肪率はインピーダンス法により計測した。血液検査・尿検査は日研ザイル(株)日本老化制御研究所(静岡県袋井市)にて実施した。

## 統計解析

測定値は平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。統計解析はMicrosoft Excel 2007(日本マイクロソフト(株)、東京都港区)を用いて実施した。

群間比較は、摂取前から12週間後の変化量について2標本t検定を用いた。また、群内比較は各群の摂取前と摂取後各時点の測定値をBonferroniの補正による1標本t検定で評価した。有意水準はいずれも両側検定で危険率5%未満とした。

## 倫理基準

本試験は、ヘルシンキ宣言の倫理的原則、疫学研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省告示)および試験実施計画書を遵守し実施した。なお、参加者の人権および安全性と試験データの信頼性の確保を図るため、日本橋循環器科クリニック倫理審査委員会(委員長:日本橋循環器科クリニック 副院長 大村貴康)へ事前に審査書類を提出し、2011年4月7日に審査され承認を受けた。参加者へのインフォームドコンセントは文書にてスクリーニング検査前に行われ、参加者は試験計画の内容を十分に理解した後、同意書を提出して自主的に試験の参加を希望した。

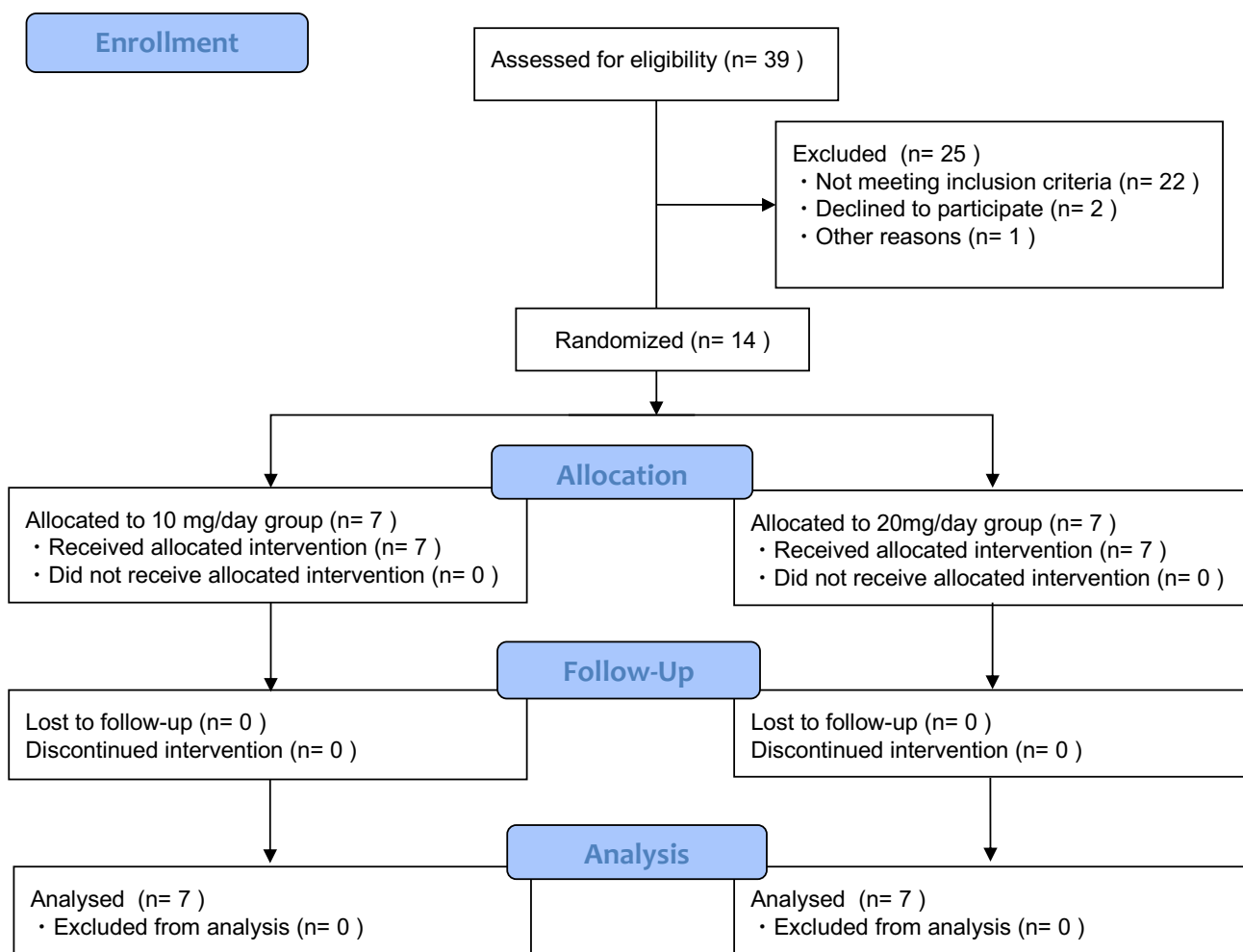
## 結果

### 解析対象集団

Fig. 2に試験参加者の追跡フローチャートを示した。参加者募集は2011年4月7日に開始し、スクリーニング検査をした後、14名が10 mg/day群7名と20 mg/day群7名へランダムに割付けられ本試験に参加した。全ての参加者が試験を完遂し、脱落者はいなかった。また、解析に不適とされた参加者もなく、全てを解析対象とした。各群のベースラインにおける人口統計学的、臨床的な特性をTable 2に示した。

### 主要評価項目

主要評価項目である高分子量アディポネクチン、総アディポネクチン、高分子量/総アディポネクチン比の変化をTable 3に示した。これら3項目は、摂取前後の変化量に群間の有意な差は認められなかった。また、群内も摂取前後で有意な変動は認められなかった。



**Fig. 2.** Tracking flow diagram for trial participants.

**Table 2.** Baseline demographic and clinical characteristics.

	Unit	Auraptene 10 mg/day	Auraptene 20 mg/day	p-value (t-test)
No. of participants (male : female)		7 (7 : 0)	7 (7 : 0)	—
Age	years of age	53.4 ± 7.3	53.1 ± 8.1	p = 0.94
Height	cm	169.3 ± 6.0	168.0 ± 6.3	p = 0.70
Weight	kg	73.3 ± 7.0	72.6 ± 5.0	p = 0.83
BMI	kg/m <sup>2</sup>	25.5 ± 1.6	25.7 ± 1.5	p = 0.82
LDL cholesterol	mg/dL	147.3 ± 27.5	148.0 ± 27.5	p = 0.97
Total cholesterol	mg/dL	233.7 ± 34.7	233.7 ± 38.9	p = 0.83
Triglycerides	mg/dL	147.0 ± 20.7	143.7 ± 51.5	p = 0.88
Insulin	μU/mL	13.2 ± 4.4	8.3 ± 2.7	p = 0.027*
HOMA-IR		3.26 ± 1.09	2.01 ± 0.76	p = 0.028*

\* There were coincidental inter-group differences. Measured value: mean ± standard deviation. BMI, body mass index; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance.

Table 3. Primary and secondary endpoints.

Parameter	Unit	Reference range	Group (/day)	n	0 W	6 W	12 W	
<b>Primary Endpoints</b>								
Total adiponectin	μg/mL	-	10 mg	7	8.86 ± 3.55	-	8.53 ± 3.46	
			20 mg	7	7.01 ± 2.61	-	6.99 ± 2.69	
High molecular adiponectin	μg/mL	-	10 mg	7	2.76 ± 1.57	-	2.71 ± 1.57	
			20 mg	7	1.99 ± 1.03	-	2.03 ± 1.31	
High molecular weight / total adiponectin ratio		-	10 mg	7	0.277 ± 0.102	-	0.289 ± 0.091	
			20 mg	7	0.272 ± 0.051	-	0.272 ± 0.057	
<b>Secondary endpoints</b>								
Lipid metabolism	LDL cholesterol	mg/dL	70-139	10 mg	7	147.3 ± 27.5	144.1 ± 27.6	135.1 ± 23.4
				20 mg	7	148.0 ± 27.5	149.2 ± 18.2	133.9 ± 26.1
	HDL cholesterol	mg/dL	40-77	10 mg	7	57.0 ± 10.9	55.6 ± 11.3	53.4 ± 9.4 #
				20 mg	7	57.0 ± 12.3	53.3 ± 8.9	54.4 ± 9.6
	Total cholesterol	mg/dL	130-219	10 mg	7	233.7 ± 34.7	226.1 ± 36.0	218.3 ± 28.4 #
				20 mg	7	233.7 ± 38.9	230.7 ± 25.4	221.1 ± 24.9
	Non-HDL cholesterol	mg/dL	< 170	10 mg	7	176.7 ± 29.0	170.6 ± 29.0	164.9 ± 24.0 †
				20 mg	7	176.7 ± 29.4	177.4 ± 24.4	166.7 ± 21.8
	L/H ratio		< 2.5	10 mg	7	2.63 ± 0.50	2.62 ± 0.38	2.57 ± 0.52
				20 mg	7	2.64 ± 0.45	2.86 ± 0.54	2.52 ± 0.59
	Arteriosclerotic index		< 2.5	10 mg	7	3.16 ± 0.59	3.13 ± 0.58	3.14 ± 0.56
				20 mg	7	3.16 ± 0.52	3.42 ± 0.73	3.14 ± 0.62
	Triglycerides	mg/dL	40-149	10 mg	7	147.0 ± 20.7	132.3 ± 63.1	148.7 ± 72.9
				20 mg	7	143.7 ± 51.5	141.3 ± 64.4	163.9 ± 84.6
Free fatty acids	mEq/L	0.10-0.90	10 mg	7	0.801 ± 0.222	0.803 ± 0.181	0.874 ± 0.299	
			20 mg	7	1.050 ± 0.362	0.869 ± 0.265	1.003 ± 0.322	
Glucose metabolism	Fasting glucose	mg/dL	70-109	10 mg	7	100.9 ± 9.7	99.0 ± 10.9	100.4 ± 11.0
				20 mg	7	97.4 ± 7.3	99.1 ± 5.9	97.4 ± 8.5
	Hemoglobin A1c (JDS)	%	4.3-5.8	10 mg	7	5.07 ± 0.20	5.13 ± 0.32	5.10 ± 0.31
				20 mg	7	4.86 ± 0.22	4.86 ± 0.31	4.83 ± 0.22
	Insulin (IRI)	μU/mL	1.7-11.8	10 mg	7	13.2 ± 4.4	11.7 ± 3.3	9.8 ± 3.7 #
				20 mg	7	8.3 ± 2.7	7.6 ± 1.8	6.9 ± 2.5
HOMA-IR		< 2.5	10 mg	7	3.26 ± 1.09	2.87 ± 0.96	2.44 ± 0.98 #	
			20 mg	7	2.01 ± 0.76	1.87 ± 0.47	1.66 ± 0.61	

All male. Measured value: mean ± standard deviation. No significant differences were observed in inter-group comparison. # p < 0.05, † p < 0.1: Comparison with pre-ingestion (1-sample t-test with Bonferroni correction). L/H ratio, LDL cholesterol / HDL cholesterol ratio; JDS, The Japan Diabetes Society; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance.

## 副次評価項目

副次評価項目においては、次の4項目において摂取前後の有意な変動または傾向が認められた (Table 3)。

### 1) 総コレステロール (TC)

TCは10 mg/day 群が摂取前  $233.7 \pm 34.7$  → 12週間後  $218.3 \pm 28.4$  mg/dL ( $p = 0.038$ , t-test) と有意な減少となった。一方、20 mg/day 群は摂取前後に有意な変動はなかった。また、摂取前後の変化量に群間の有意差は認められなかった (Fig. 3)。

### 2) non-HDLコレステロール (non-HDL-C)

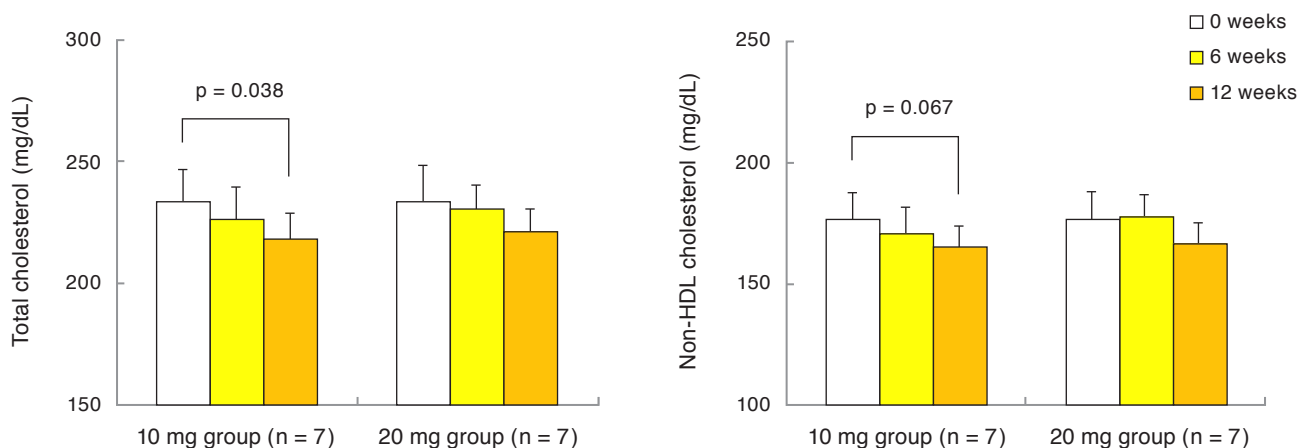
non-HDL-Cは10 mg/day 群が摂取前  $176.7 \pm 29.0$  → 12週間後  $164.9 \pm 24.0$  mg/dL ( $p = 0.067$ , t-test) と減少傾向になった。一方、20 mg/day 群は摂取前後に有意な変動はなかった。また、摂取前後の変化量に群間の有意差は認められなかった (Fig. 3)。

### 3) インスリン

インスリンは10 mg/day 群が摂取前  $13.2 \pm 4.4$  → 12週間後  $9.8 \pm 3.7$   $\mu$ U/mL ( $p = 0.022$ , t-test) と有意な減少となった。一方、20 mg/day 群は摂取前後に有意な変動はなかった。また、摂取前後の変化量に群間の有意差は認められなかった (Fig. 4)。

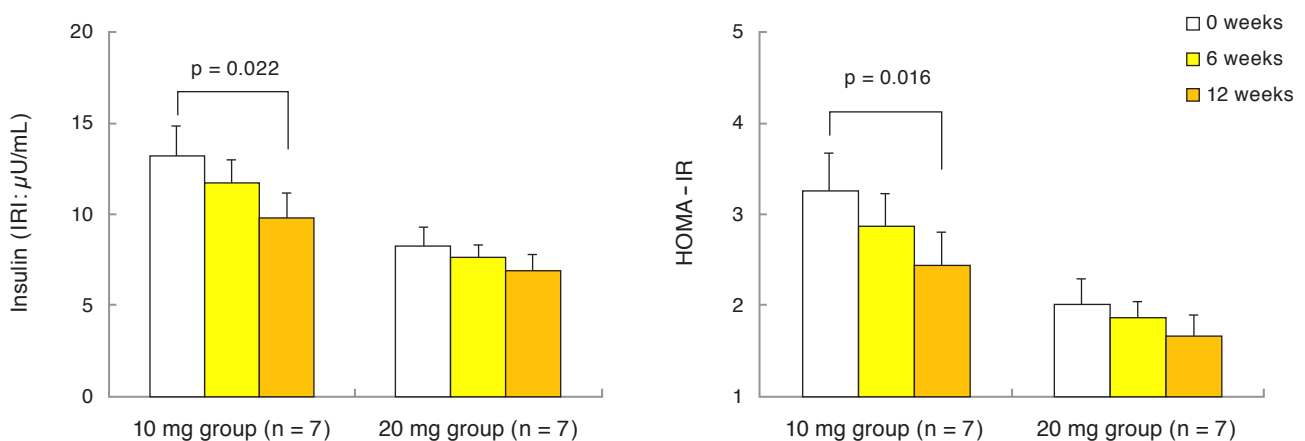
### 4) HOMA-IR

HOMA-IRは10 mg/day 群が摂取前  $3.26 \pm 1.09$  → 12週間後  $2.44 \pm 0.98$  ( $p = 0.016$ , t-test) と有意な減少となった。一方、20 mg/day 群は摂取前後に有意な変動はなかった。また、摂取前後の変化量に群間の有意差は認められなかった (Fig. 4)。



**Fig. 3. Changes in total cholesterol and non-HDL cholesterol.**

Measured value: mean  $\pm$  standard error of the mean. Analysis: 1-sample t-test with Bonferroni correction (intra-group) and 2-sample t-test (inter-group).



**Fig. 4. Changes in insulin (IRI) and HOMA-IR.**

Measured value: mean  $\pm$  standard error of the mean. Analysis: 1-sample t-test with Bonferroni correction (intra-group) and 2-sample t-test (inter-group). HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance.

## 安全性評価項目

日誌による有害事象の発生状況および臨床検査値の変動を調査した。有害事象については、「腰仙部挫傷」、「感冒症状」、「腹痛」、「歯周病」がそれぞれ各1名で発生したが、短期間での消失や一時的な変化であった。また、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、理学検査、問診において、異動変動を含め試験食品の摂取に起因すると考えられる異常は認められず、安全性に問題はないと医師により判断された。

## 考察

### 主要評価項目

今回は主要評価項目であるアディポネクチン関連の指標に有意な変化は認められなかった。一方、糖尿病・肥満モデルマウス (KK-*A<sup>y</sup>*) ではアディポネクチンの発現について脂肪組織のmRNAレベルと血漿タンパク質レベルで有意な増加が認められた<sup>10)</sup>。これは、体重あたりの用量が約500～1,000倍マウスの方が多く、および種差があることに原因の可能性が考えられた。

### 副次評価項目

副次評価項目では、10 mg/day 群でTC、インスリンおよびHOMA-IRが有意に改善され、non-HDL-Cが改善の傾向となった。一方、20 mg/day 群には有意または傾向となる変化はなかった。すなわち、用量依存性が認められなかった。この理由としてインスリンとHOMA-IRに偶然、群間差があったことが考えられた (Table 2)。計画書に従い、群のマッチングはLDL-C、体重およびBMIで行なわれ、インスリンは考慮されなかった。10 mg/day 群にインスリン抵抗性の高い参加者がより多く集まったことから、オーラプテンの作用によるインスリン抵抗性の改善幅がより大きく (Fig. 4)、その結果コレステロール代謝がより改善したものと考えられた。その根拠として高脂肪食で飼育した糖尿病・肥満モデルマウス (KK-*A<sup>y</sup>*) において、オーラプテンが肝臓と骨格筋中の脂肪酸酸化に関係するPPAR $\alpha$  標的遺伝子の発現を増加させたこと<sup>10)</sup>、PPAR $\alpha$ の活性化がインスリン抵抗性を改善すること<sup>15)</sup>、インスリン抵抗性の改善がコレステロール改善につながること<sup>16)</sup> から、これらがメカニズムの一つであると考えられた。また、3T3-L1 脂肪細胞とRAW264 マクロファージの共培養系を用いた肥満脂肪組織モデルの実験では、オーラプテンが炎症因子の産生を抑制した<sup>17)</sup> ことも慢性炎症を軽減してインスリン抵抗性を改善したものと考えられた。さらには、このインスリン抵抗性改善を介して、糖化ストレスが抑制されているものと推察された。

### HDLコレステロール

10 mg/day 群のHDL-Cで有意な減少を生じた (57.0 → 53.4 mg/dL,  $p = 0.023$ ) が、基準範囲下限を超えて減少する参加者はなく、基準範囲内の比較的小さな変動であった。

LDLは肝臓で生成されたコレステロールを全身に運び、HDLは組織から不要となったコレステロールを回収して肝臓に戻す役割を担っている。LDL-Cが高まると、恒常性を維持するために、HDL-Cが代償性に高まる場合がある。試験食品摂取前には高めであった non-HDL-C が介入により低下傾向を示したため、代償的に高まっていたHDL-Cが減ったものと考えられた。L/H比に変化なかったことはこのことを支持した。そのため、脂質代謝のバランスに臨床上の異常はなかったと考えられた。

### 両群の合算

今回は1群の人数が7名と少なかったため、試算として両群を合算して検定したところ、LDL-C、TC、インスリンおよびHOMA-IRで有意な減少を示し、nonHDL-Cに減少の傾向が認められた (データ提示なし)。このことから20 mg/day 群においても、それらの項目に対する改善のポテンシャルを有すると考えられ、オーラプテン10～20 mg/dayの摂取が脂質および糖代謝を改善する可能性が示された。

### 試験食品による糖化ストレスの軽減

糖化ストレスが身体に及ぼす影響については、高血糖に続いて生成される糖質由来アルデヒド<sup>18)</sup>のみならず、脂肪酸由来アルデヒド<sup>12,13)</sup>が病因的役割を果たすことが示唆されている。これらのアルデヒドは、血管や細胞内のタンパク質を非生理的に修飾する。膵臓 $\beta$ 細胞内では、インスリンの生合成がアルデヒド修飾の影響を受けて、プロインスリンからインスリンへの転換が阻害される。その結果、IRIにおいて、不活性型プロインスリンの割合が増えて活性型インスリンの割合が減り、インスリン抵抗性が增大する可能性がある<sup>19)</sup>。本試験食品はLDL-Cを低下させることによって、脂肪酸由来アルデヒド生成が減少し、膵臓 $\beta$ 細胞内でのインスリン生合成へのアルデヒドの影響が低下し、IRI中の活性型インスリンの割合が増えたと推測できる。本試験食品により脂肪酸由来アルデヒドが減少するか否かについては今後検証する予定である。

## 結論

腹囲が85 cm以上でLDL-Cが140 mg/dL以上の男性を対象として、オーラプテンを10または20 mg/dayで12週間摂取する試験を行なった。その結果、10 mg/day 群においてハツサクオイルエキス含有食品はオーラプテンの作用により、脂質および糖代謝を改善することが示唆された。これらは報告されている *in vitro* 試験および *in vivo* 試験の結果と整合性がとれており、ヒトにおいても同様のメカニズムで効果を発揮している可能性が示された。このことから、オーラプテンはメタボリックシンドロームや動脈硬化の予防および進展阻止ならびに糖化ストレスの抑制に有用であることが期待される。また、連続摂取においても高い安全性を有することが確認された。

## 利益相反申告

本試験実施に関わるすべての費用は、アークレイ(株)により提供され、試験は第三者機関の(株)TTC (現(株)EPメディアエイト)に委託し実施された。河合博成、藤本健太、湯浅英司、瀧村純一はアークレイ(株)の子会社である(有)からだサポート研究所の社員である。岩間義孝は日本橋循環器科クリニックに所属する本試験の責任医師である。本論文に関して、その他の開示すべき利益相反関連事項はない。

## 研究助成

この研究を実施する上で競争的研究助成は受けていない。

## 参考文献

- 1) Takahashi Y, Inaba N, Kuwahara S, et al. Rapid and convenient method for preparing auraptene-enriched product from hassaku peel oil: Implications for cancer-preventive food additives. *J Agric Food Chem.* 2002; 50: 3193-3196.
- 2) Igase M, Okada Y, Ochi M, et al. Auraptene in the peels of *Citrus Kawachiensis* (Kawachibankan) contributes to the preservation of cognitive function: A randomized, placebo-controlled, double-blind study in healthy volunteers. *J Prev Alzheimers Dis.* 2018; 5: 197-201.
- 3) Tayarani-Najaran Z, Tayarani-Najaran N, Eghbali S. A review of auraptene as an anticancer agent. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 698352.
- 4) Akashi S, Morita A, Mochizuki Y, et al. Citrus hassaku extract powder increases mitochondrial content and oxidative muscle fibers by upregulation of PGC-1 $\alpha$  in skeletal muscle. *Nutrients.* 2021; 13: 497.
- 5) Iwasawa T, Sakai N, Sanagawa R, et al. Effect of a food containing auraptene on core body temperature, serum osmolarity and thermal sensation under hot and humid environment: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Jpn Pharmacol Ther.* 2023; 51: 1341-1353.
- 6) Sekiguchi H, Takabayashi F, Irie K, et al. Auraptene attenuates gastritis via reduction of *Helicobacter pylori* colonization and pro-inflammatory mediator production in C57BL/6 mice. *J Med Food.* 2012; 15: 658-663.
- 7) Sahebkar A. Citrus auraptene: A potential multifunctional therapeutic agent for nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2011; 10: 575-577.
- 8) Kuroyanagi K, Kang MS, Goto T, et al. Citrus auraptene acts as an agonist for PPARs and enhances adiponectin production and MCP-1 reduction in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 366: 219-225.
- 9) Takahashi N, Kang MS, Kuroyanagi K, et al. Auraptene, a citrus fruit compound, regulates gene expression as a PPAR- $\alpha$  agonist in HepG2 hepatocytes. *Biofactors.* 2008; 33: 25-32.
- 10) Takahashi N, Senda M, Lin S, et al. Auraptene regulates gene expression involved in lipid metabolism through PPAR- $\alpha$  activation in diabetic obese mice. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55: 1791-1797.
- 11) Nagao K, Yamano N, Shirouchi B, et al. Effects of citrus auraptene (7-geranyloxycoumarin) on hepatic lipid metabolism *in vitro* and *in vivo*. *J Agric Food Chem.* 2010; 58: 9028-9032.
- 12) Brings S, Fleming T, Freichel M, et al. Dicarbonyls and advanced glycation end-products in the development of diabetic complications and targets for intervention. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 984.
- 13) Sato K, Zheng Y, Martin-Morales A, et al. Generation of short chain aldehydes and glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH). *Glycative Stress Res.* 2022; 9: 129-134.
- 14) Vakili T, Iranshahi M, Arab H, et al. Safety evaluation of auraptene in rats in acute and subacute toxicity studies. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017; 91: 159-164.
- 15) Goto T, Hirata M, Aoki Y, et al. The hepatokine FGF21 is crucial for peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  agonist-induced amelioration of metabolic disorders in obese mice. *J Biol Chem.* 2017; 292: 9175-9190.
- 16) Howard BV. Insulin resistance and lipid metabolism. *Am J Cardiol.* 1999; 84: 28J-32J.
- 17) Lin S, Hirai S, Goto T, et al. Auraptene suppresses inflammatory responses in activated RAW264 macrophages by inhibiting p38 mitogen-activated protein kinase activation. *Mol Nutr Food Res.* 2013; 57: 1135-1144.
- 18) Maessen DE, Hanssen NM, Scheijen JL, et al. Post-glucose load plasma  $\alpha$ -dicarbonyl concentrations are increased in individuals with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: The CODAM Study. *Diabetes Care.* 2015; 38: 913-920.
- 19) Yonei Y, Yagi M, Sato K, et al. Glycative stress: Molecular impacts and defense mechanisms. *Glycative Stress Res.* 2023; 10: 145-158.