

# 野菜飲料への機能性表示に向けた取組み

吉田 和敬・井上 拓郎\*

## はじめに

第二次世界大戦後の食習慣の大きな変化に伴い、日本では、生活習慣病の患者数が増加している。生活習慣病は日本人の死因の50%以上を占めているが、特に、循環器系の疾患である心筋梗塞に代表される心疾患や脳卒中などの脳血管疾患は、日本人の死因の約30%を占めており、がんとともに日本人の三大死因とされている<sup>1)</sup>。日本人のさらなる健康長寿を実現するうえで、これらの生活習慣病を予防することは非常に重要な課題である。

野菜は、ビタミンやミネラル、食物繊維などの栄養素の他、カロテノイドをはじめとした機能性成分も豊富に含んでおり、生活習慣病予防において重要な役割を果たしている。野菜の中でも、トマトは世界での生産量ももっとも多く、生鮮から飲料、調味料、地中海食をはじめとしたメニューなど、幅広い用途で摂取されている。トマトに含まれる代表的な機能性成分としては、赤色のカロテノイドであるリコピンや、アミノ酸の一種であるγ-アミノ酪酸(GABA)があげられる。

本稿では、リコピンやGABAと生活習慣病関連指標との関連について検証したシステマティックレビュー(SR)の結果と、それに基づいた野菜飲料への機能性表示の取組みについて紹介する。

## リコピンによる血中HDLコレステロール上昇作用

血中HDLコレステロール(HDLc)濃度の低値および血中LDLコレステロール(LDLc)濃度や血中中性脂肪(TG)濃度の高値は、動脈硬化や心疾患、脳血管疾患のリスクファクターとされている。HDLcは増えすぎたコレステロールを回収し、肝臓へ戻す働きを持つ。増えすぎたLDLcが動脈硬化を促進するのとは反対に、HDLcには動脈硬化を抑制する働きがあり、「善玉コレステロール」とも呼ばれている。

リコピンは、活性酸素種の一つである一重項酸素に対する強い消去活性を有しており、その強さは、代表的な抗酸化物質であるビタミンEの約100倍にもなるとの報告がある<sup>2)</sup>。また、動脈硬化や心疾患の発症に対して抑制的に作用するという複数の報告があり<sup>3-6)</sup>、2011年に報告されたメタ分析を用いたSRでは、リコピンによる

LDLcや血中総コレステロール(Tc)の有意な低下作用が示されている<sup>7)</sup>。しかし、それ以降には、リコピンの血中脂質への影響について一次研究を総括整理したSRは実施されていなかった。そこで、リコピン摂取と血中脂質との関連について、メタ分析を含むSRによる検証を行った。

論文の適格基準(PICO)には、P(参加者):疾病に罹患していない者、I(介入):リコピンを含む食品(生鮮トマト、トマト加工品、トマトオレオレジン(脂溶性抽出物)など)の摂取、C(比較対照群):何も介入を行わない群、リコピンを含まない食品摂取群、リコピン摂取量の低・中群、O(評価項目):HDLcの上昇作用およびLDLcやTG、Tcの低下作用を設定した[本SRは、大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システム(UMIN-CTR)へのプロトコル登録を実施していない]。論文の検索には19のデータベースを用いた。採用文献は、バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確の評価を行うことで、研究の妥当性・信頼性を評価し、メタ分析の結果およびtotality of evidenceの観点から効果を考察した。

上記の適格基準に合致した3編の論文を用いてメタ分析を行った結果、リコピンによるHDLc上昇作用が示された(図1、標準化平均差を用いた効果推定値[95%CI]は、0.51[0.06, 0.96])。しかしながら、LDLc、TG、Tcに関しては、有意な変化があるとは言えなかった。メタ分析に採用した論文のリコピン摂取量や摂取期間を踏まえて、15 mg/日のリコピンを8週間摂取することで、HDLc上昇作用が期待できると結論付けた。なお、本研究の妥当性・信頼性は、中程度であり、また、サンプリング・バイアスなど、いくつかの研究の限界があると考えられた。

リコピンのHDLc上昇作用については、いくつかの作用機序が考えられる。たとえば、リコピンは中年肥満者の血中コレステロールエステル転移タンパクの活性を低下させ、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)の活性を高めることで、HDLcのサブタイプであるHDL-2やHDL-3を増加させ、HDLcを上昇させることが示唆されている<sup>8)</sup>。また、リコピンが3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)

\*著者紹介 カゴメ株式会社イノベーション本部自然健康研究部 E-mail: Takuro\_Inoue@kagome.co.jp

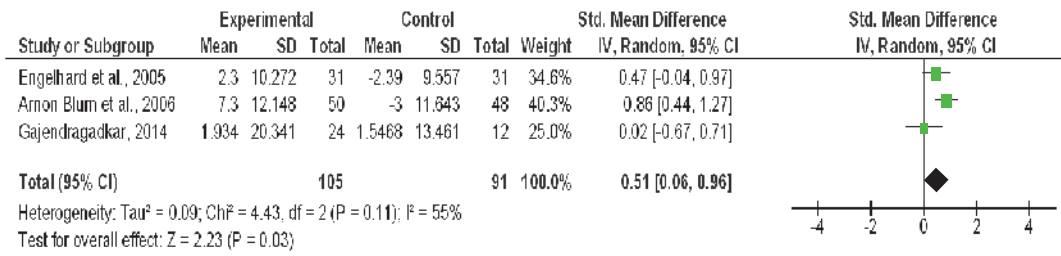


図1. リコピンによる血中HDLc上昇作用のメタ分析結果

還元酵素を阻害することで、LDLcの低下作用を示すという作用機序も提唱されている<sup>9,10</sup>。Friedewaldの式では、TGが400 mg/dl以下の場合では、LDLc = Tc - HDLc - TG/5が成り立つことが示されており、LDLcの低下とHDLcの上昇との関連が示唆される。したがって、今回行ったSRでは証明できなかったものの、リコピンによるLDLc低下に伴うHDLcの上昇作用も考えられた。

上記のメタ分析を含むSRの結果に基づき、カゴメトマトジュースについて機能性表示食品の届出を行い、消費者庁に受理された(受付番号A106~A108)(同時に、リコピンサプリメントも受付番号A109として届出、受理された)。商品パッケージに「本品にはリコピンが含まれます。リコピンには血中HDL(善玉)コレステロールを増やす働きが報告されています。血中コレステロールが気になる方にお勧めです。」と表示したカゴメトマトジュース(図2)は、2016年2月の発売以来、お客様

ルを増やす働きが報告されています。血中コレステロールが気になる方にお勧めです。」と表示したカゴメトマトジュース(図2)は、2016年2月の発売以来、お客様



図2. 機能性を表示したトマトジュース

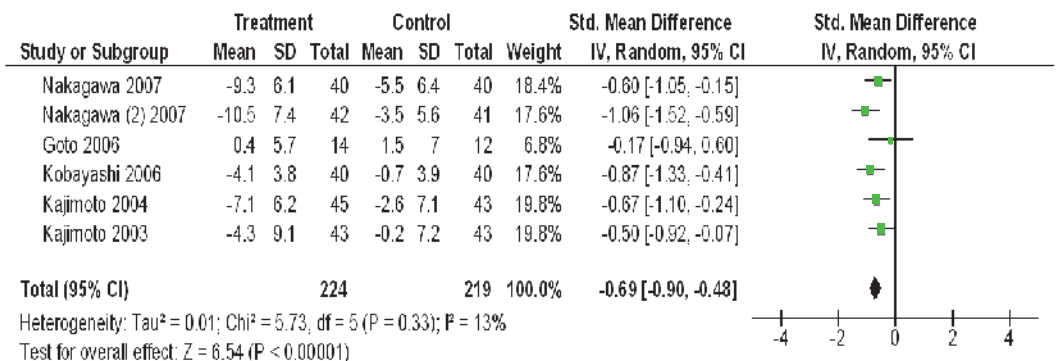
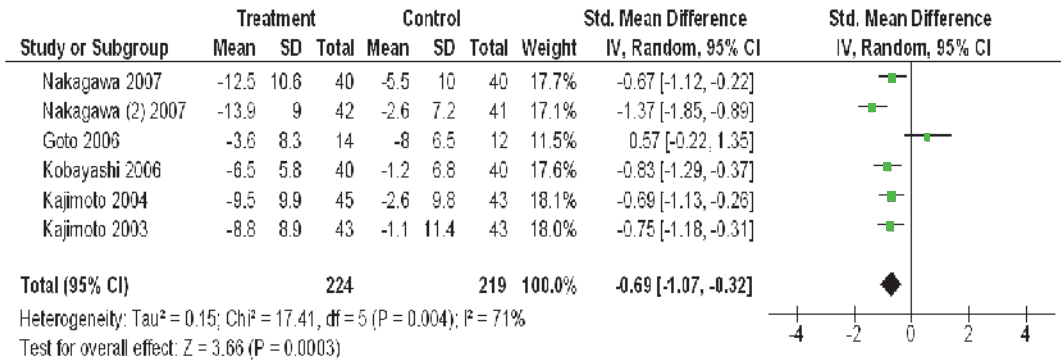


図3. GABAによる血圧低下作用のメタ分析結果(上図:SBP, 下図:DBP)

に大きな支持を頂いている。HDLcをはじめ血中脂質の改善作用は、非常に関心が高い機能性表示であることが伺えた。また、機能性関与成分を添加せず、原料のトマトにもともと含まれるリコピンを活かして機能性表示を実現した商品である点もお客様に支持されている理由の一つではないかと推察している。

### GABAによる血圧低下作用

高血圧は、心疾患や脳血管疾患の主要な原因である。厚生労働省の報告によると、2014年の高血圧性疾患患者数は10,108千人であり、生活習慣病の中でもっとも多い<sup>11)</sup>。この高血圧症に対して、GABAが予防・改善効果を示すことが知られている。

GABAは、脳における主要な抑制性の神経伝達物質であり、交感神経の中樞と考えられている視床下部に多く存在する<sup>12)</sup>。また、GABAは米や野菜、茶、発酵食品などにも含まれており、これらの食品を通じて我々日本人は日常的にGABAを摂取している<sup>12)</sup>。野菜の中でも特にトマト、ナス、カラシナ、ニンジンに多く含まれており、これらの野菜のGABA含量は100gあたり20mg以上との報告もある<sup>13)</sup>。

GABAにはいくつかの生体調節機能があることが知られており、血圧低下作用、精神安定化作用、記憶改善作用、糖尿病予防作用、腎・肝機能活性化作用などが報告されている<sup>12)</sup>。これらの中でも、GABAの血圧低下作用については古くから研究がなされており、すでにGABAの血圧低下作用を訴求した特定保健用食品が開発されている。また、機能性表示食品の届出において複数のSRがなされており、いずれも正常高値血圧者やI度高血圧者においてGABAの血圧低下作用を支持している。しかしながら、これらのSRは定性的な解析を基に結論を導いており、メタ分析を実施した例はなかった。そこで、GABA摂取による血圧低下作用を、メタ分析を含むSRによって検証した。

論文の適格基準(PICO)には、P(参加者): 疾病に罹患していない者(ただし、血圧に関しては、血圧が正常の者(正常血圧者)、血圧が高めの者(正常高値血圧者)に加えて、軽症者(I度高血圧者)を含む)、I(介入): GABAを含む被験物の経口摂取、C(比較対照群): GABAを含まない被験物の経口摂取群もしくは何も介入を行わない群、O(評価項目): 収縮期血圧(Systolic Blood Pressure, 以下SBP)および拡張期血圧(Diastolic Blood Pressure, 以下DBP)の低下作用を設定した(UMIN-CTR試験ID: UMIN000021178)。論文の検索には19のデータベースを用いた。採用文献は、

バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確の評価を行うことで、研究の妥当性・信頼性を評価し、メタ分析の結果およびtotality of evidenceの観点から効果を考察した。

上記の適格基準に合致した18編の論文から、データに欠損のある論文などを除き、最終的に6編を用いてメタ分析を行った結果、SBP、DBPに対してGABAによる血圧低下作用が示された(図3、標準化平均差を用いた効果推定値[95%CI]は、それぞれ-0.69[-1.07, -0.32], -0.69[-0.90, -0.48])。また、層別解析を行ったところ、正常血圧者では有意な血圧低下作用は確認されなかったが、正常高値血圧者、I度高血圧者ではSBP、DBPいずれに対しても血圧低下作用が示された(正常高値血圧者: それぞれ-1.46[-2.06, -0.86], -1.03[-1.43, -0.64]。I度高血圧者: それぞれ-1.15[-1.76, -0.53], -1.12[-1.67, -0.57])。メタ分析に採用した論文のGABA摂取量や摂取期間を踏まえて、12.3mg/日のGABAを12週間摂取することで、正常血圧者の血圧には影響を与えず、正常高値血圧者、I度高血圧者に対し血圧低下作用を示すと結論付けた。なお、本研究の妥当性・信頼性は、中から高程度であり、また、サンプリング・バイアスや食品研究の限界など、いくつかの研究の限界があると考えられた。

GABAの血圧低下作用については、いくつかの作用機序が提唱されており、たとえば、経口投与したGABAは末梢神経節においてGABA受容体を活性化し、ノルアドレナリンの放出を抑制することで血管の収縮を抑え、血圧を低下させることが報告されている<sup>14)</sup>。また、長期的な投与では、腎臓の交感神経系の抑制によるナトリウム排泄亢進に伴う血圧低下作用が報告されている<sup>15)</sup>。

上記のメタ分析を含むSRの結果に基づき、カゴメ野菜ジュースについて機能性表示食品の届出を行い、消費者庁に受理された(受付番号B343, B344, B374, B375)。なお、これら血圧低下作用を表示したカゴメ野菜ジュースも、機能性関与成分を添加せず、原料の野菜にもともと含まれるGABAを活かして機能性表示を実現した商品である。

### おわりに

筆者らは、SRによる検証を行うことで、リコピン摂取による血中HDLc上昇作用およびGABA摂取による血圧低下作用を明らかにした。また、その結果に基づき、トマトジュースや野菜ジュースに機能性を表示した。これらの機能性表示を行った野菜飲料はいずれも、機能性成分を添加することなく、原料の野菜にもともと含まれ

るリコピンやGABAを活かして機能性表示を実現したものである。これまで、「何となく身体のために良い」という理由で飲用されていた野菜飲料に、特定の機能性を表示することで、野菜飲料を飲用する価値をお客様に分かりやすく伝えられるようになったことは、非常に意義のあることだと考えている。今後は、これらの野菜飲料を継続的に摂取することが、表示した機能性を含め、我々の健康の維持に有効であるかどうかの検証も必要であると考える。

また今回のSRによる検証は健常人を対象に行ったものであるが、HDLcが基準値より低い方においても、トマトの摂取が有意にHDLcを上昇させるといった報告<sup>16)</sup>も確認された。これは、野菜の摂取が健常人のみならず、さまざまな健康状態の方の健康維持にも有効であることを示唆するものである。さまざまな健康状態の方に対して野菜の摂取が与える影響についてはきわめて興味深く、今後の研究の進展が期待される。

平成27年度の国民健康・栄養調査によると、20歳以上の日本人の平均野菜摂取量は、1日当たり293.6gとなっている<sup>17)</sup>。これは、生活習慣病予防のための野菜摂取目標量として「健康日本21」において設定されている350gに対し、約60gも不足している。当社では、この野菜不足を解消することで、日本人の健康寿命の延伸に貢献することを目指しており、野菜を活用したさまざまな形態の商品を開発し、お客様に提供するとともに、野

菜を摂る価値の情報発信を行っている。今後も、機能性表示制度も活用しながら、さまざまな商品を通じて野菜をお客様の食卓に提供し続け、日本人の野菜摂取量350gの実現に貢献していきたい。

## 文 献

- 1) 厚生労働省：平成27年 人口動態統計(2017).
- 2) Di Mascio, P. *et al.*: *Arch. Biochem. Biophys.*, **27**, 532 (1989).
- 3) Story, E. N. *et al.*: *Annu. Rev. Food Sci. Technol.*, **1**, 189 (2010).
- 4) Rissanen, T. H. *et al.*: *Br. J. Nutr.*, **85**, 749 (2001).
- 5) Sesso, H. D. *et al.*: *Am. J. Clin. Nutr.*, **79**, 47 (2004).
- 6) Maiani, G. *et al.*: *Mol. Nutr. Food Res.*, **53**, S194 (2009).
- 7) Ried, K. and Fakler, P.: *Maturitas*, **68**, 299 (2011).
- 8) McEneny, J. *et al.*: *J. Nutr. Biochem.*, **24**, 163 (2013).
- 9) Palozza, P. *et al.*: *Ann. Nutr. Metab.*, **61**, 126 (2012).
- 10) Navarro-González, I. *et al.*: *PLoS One*, **9**, e83968 (2014).
- 11) 厚生労働省：平成26年 患者調査の概況(2016).
- 12) 水島 裕ら：アンチエイジング・ヘルスフード—抗加齢・疾病予防・健康長寿延長への応用—, p. 107, SCIENCE FORUM (2008).
- 13) 大野一仁ら：愛媛県工業系研究報告, **45**, 29 (2007).
- 14) Kimura, M. *et al.*: *Jpn. J. Pharmacol.*, **89**, 388 (2002).
- 15) Hayakawa, K. *et al.*: *Eur. J. Pharmacol.*, **524**, 120 (2005).
- 16) Cuevas-Ramos, D. *et al.*: *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, **6**, 263 (2013).
- 17) 厚生労働省：平成27年 国民健康・栄養調査報告(2017).