

サラシア由来サラシノールを主成分とした機能性表示食品「メタバリアS」の開発と今後の展望

植田 文教

はじめに

富士フィルムは2007年よりダイエットサポートサプリメント「メタバリア」を発売し多くの顧客に支持されてきた。主要成分であるサラシアは、インドやスリランカなど南アジア地域に自生するデチンムル科の植物で、インドに古くから伝わる伝統医学のアユルヴェーダでも使われていた。その有効成分はサラシノールに代表されるチオ糖類で、小腸上皮の α -グルコシダーゼを阻害することにより糖の吸収を抑える作用を持つ^{1,2)}。

筆者らは、これまでの研究でこのサラシア由来サラシノールに着目しその機能について研究した結果、同成分の糖の吸収を抑える機能に加え、腸内環境を整える機能があることを見いだした。その結果を基に、「糖の吸収を抑える」「腸内環境を整える」という二つの機能を持つ機能性表示食品を開発したのでその内容について報告する。

サラシア由来サラシノールの機能性と製品開発

糖の吸収抑制機能 ヒトや動物が摂取した炭水化物が体内に吸収されるメカニズムを図1に示す。

多糖類であるデンプンなどの炭水化物は、摂取後まずアミラーゼによって一部は二糖類にまで分解され小腸に運ばれる。この二糖類はそのままでは吸収されないが、小腸の上皮にある α -グルコシダーゼにより単糖に分解され初めて体内へ吸収される。サラシアに含まれるチオ糖の一つであるサラシノールは図2のような化学構造であり、非常に高い α -グルコシダーゼ阻害活性を持つ^{2,3)}。

α -グルコシダーゼを阻害する成分はサラシアの他にもいくつか報告されているが、医薬品を除くと*vivo*ではサラシアがもっとも高い効果を示すことが報告されている⁴⁾。

サラシア由来サラシノールの、健常者に対する食事由来の糖の吸収抑制作用を明らかにすることを目的として研究レビューを実施した。適格基準は疾病に罹患していない健常者を対象とし、サラシア由来サラシノールを含む食品の介入試験であり、サラシア由来サラシノールを含まないプラセボを摂取するコントロール群との比較試

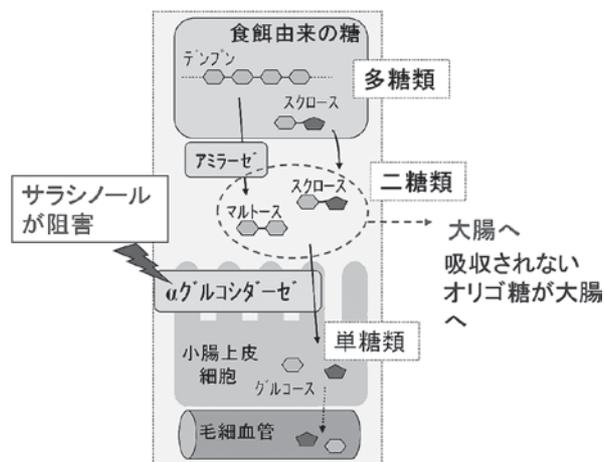


図1. 糖吸収のメカニズム

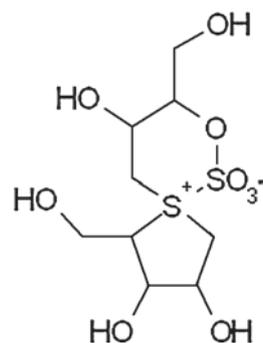


図2. サラシノールの構造

験で評価するものとした。主要アウトカムは食後血糖値上昇抑制作用とした。研究レビューの結果、日本人健常成人が食事の前に1回あたりサラシア由来サラシノールを0.2 mg以上含む食品を摂取することにより、糖の吸収を抑え食後血糖値の上昇を緩やかにすることが明らかとなった。

腸内環境に対する作用 メタバリアSに含まれるサラシア由来サラシノールの健常者の腸内環境に対する作用を明らかにすることを目的として、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施した⁵⁾。試験の結果、サラシア由来サラシノール1.0 mg摂取により腸内の*Bifidobacterium*の比率が増加し、腸内環境が改善する効果が得られることが明らかとなった（図3）。この効果

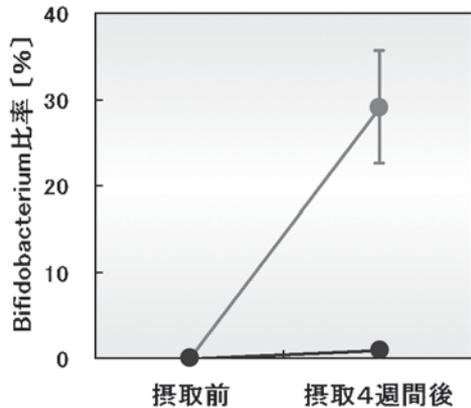


図3. サラシノール摂取による腸内細菌叢変化

は、サラシア由来サラシノールの作用により吸収されなかった糖類が腸内に生息している *Bifidobacterium* などに選択的に資化され、*Bifidobacterium*が増加することによって他の有害菌や有害菌により産生される腐敗産物を減少させ、腸内環境を整えるためであると考えられる。

機能性関与成分量の決定 糖の吸収抑制と腸内環境改善作用の機能性表示を行うため、サラシア由来サラシノールの配合成分量を決定した。サラシノール量と α -グルコシダーゼ阻害活性の相関関係を確認し、サラシア由来サラシノールの1回摂取量は0.2 mg以上とし、一日当たりのサラシア由来サラシノール量は1.0 mgとなるよう錠剤を設計した。また、錠剤中のサラシノール量が賞味期限内で1.0 mgを下回ることがないことを加速経時試験により確認した。

サラシノールの定性および定量分析については既報告を基にプロトコルを作成し実施した⁶⁾。同プロトコルによる分析法は、一般財団法人・日本食品分析センターにも移管し第三者による分析が可能となっている。

上記の内容をまとめ、さらに製剤規格、安全性情報、機能性関与成分の定量・定性分析法および分析結果、パッケージデザインに関する情報を書類にまとめ消費者庁への届け出を行い、「糖の吸収を抑える」「腸内環境を整える」という二つの機能を持つ機能性表示食品として受理された(届出番号：B218)。

2017年3月9日の発売より、糖の吸収抑制と腸内環境ケアのダブルの機能は、多くの消費者の方々に好意的に受け止めていただいている。

免疫への効果とメカニズム

サラシア由来サラシノールを含むサラシアエキスを摂取することにより、腸内環境が大きく変化することがわかった。腸内細菌叢と免疫には密接な関係があることに

関してはこれまで多くの報告がされている。ヒトにおけるサラシア属植物エキスの免疫活性化作用を解明することを目的として、やや免疫力が低下した(免疫細胞の増殖能などを総合的に評価した免疫力スコアが低値であった)健康成人を対象とし、サラシア属植物エキスの摂取試験を二重盲検並行群間比較法にて実施した。より侵襲性の低い手法で免疫機能に対する評価を行うため、血中の各種免疫指標の測定および、腸内細菌叢のプロファイリング解析により、生体免疫力と腸内細菌叢の変化を検討した。また、サラシア属植物エキス摂取群に対し、DNAマイクロアレイによる血液の遺伝子発現解析も実施し、サラシアの免疫関連遺伝子を含む各種遺伝子発現に及ぼす影響を評価し、ヒトにおけるサラシアの作用メカニズム解明を試みた。

免疫学的指標は、末梢血を用いて各種免疫細胞の数や増殖能を測定することにより算出した。血液の免疫学的検査の結果、T細胞増殖係数がサラシア属植物エキス摂取群で摂取前 1.44 ± 0.14 から摂取後 1.68 ± 0.17 に上昇($p < 0.0133$)したのに対し、プラセボ群では摂取前 1.58 ± 0.14 から摂取後 1.53 ± 0.11 の変化であった。4週間後のT細胞増殖係数の変化を比較したところ、プラセボ群では 0.05 ± 0.10 減少したのに対し、サラシア属植物エキス摂取群では、 0.24 ± 0.08 増加し、群間比較において、サラシア属植物エキス摂取群が有意な増加($p < 0.0426$)を示した(図4)。

また、 $CD4^+$ naïve T細胞数は、サラシア属植物エキス摂取群では摂取前 $245 \pm 34/\mu\text{l}$ から摂取後では $301 \pm 42/\mu\text{l}$ に増加($p < 0.0005$)した。プラセボ群においては、摂取前 $267 \pm 33/\mu\text{l}$ から、摂取後 $287 \pm 29/\mu\text{l}$ となり、有意な変化ではなかった。摂取前後の変化の比較では、プラセボ群では摂取後に $19.67 \pm 14.26/\mu\text{l}$ 増加したのに対し、サラシア属植物エキス摂取群では、 $56.80 \pm$

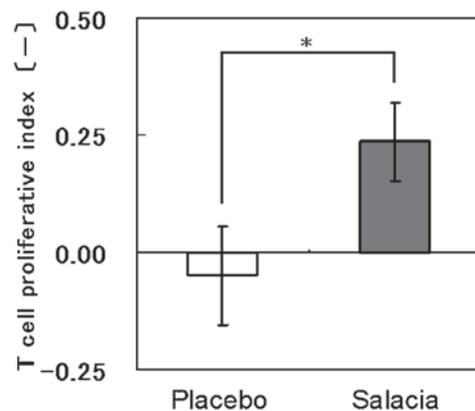


図4. T細胞増殖係数の変化

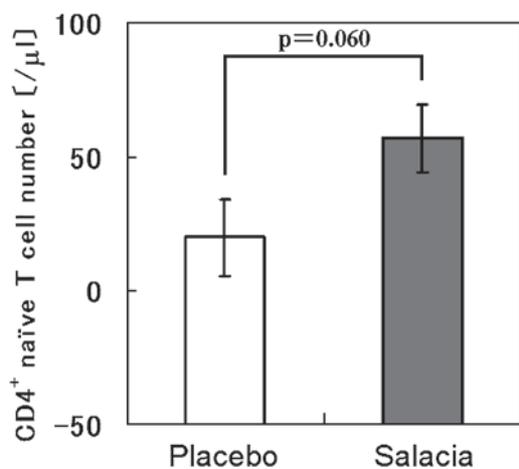


図5. CD4⁺naive T細胞数

12.50/μlであり、群間比較においてサラシア属植物エキス摂取群が増加傾向を示すことを確認した(図5)。

被験者の全血を採取したサンプルからRNA抽出を行い、DNAマイクロアレイにより遺伝子発現解析を実施した。末梢血細胞の遺伝子発現解析では、IFN誘導遺伝子の発現が増加しており、IFN関連遺伝子を除く炎症関連遺伝子の発現が減少した。これらの結果はサラシアエキス粉末摂取に免疫機能の活性化を示すものであり、T細胞増殖係数の増加やCD4⁺ naive T細胞数の増加傾向、IL-6産生量の減少傾向が表現型として示された。病原体感染時の生体防御機能を果たすT細胞は、通常加齢に伴い減少する細胞であり、T細胞の増殖能力の向上はサラシアが老化により衰える生体の機能を若干蘇えらせることを示唆するものである。

サラシアエキス粉末摂取により顕著に増加した*Bifidobacterium*も加齢に伴い減少することが知られている菌である⁷⁾。そのため、サラシア由来サラシノールの摂取は、食事由来のさまざまな糖(オリゴ糖)の腸内残存量を増加させ、オリゴ糖の資化能を有する*Bifidobacterium*をはじめとする腸内細菌の生育を助ける。その結果として、これらの菌が生体の免疫機能に作用した可能性がある^{8,9)}。

さらに、全血の遺伝子発現解析においては、フラジェ

リン(Flagellin:細菌の鞭毛を構成するタンパク質)認識に関与するTlr5遺伝子の発現が増加していた。Tlr5刺激はTh1細胞とTh17細胞を誘導することが知られている^{10,11)}。本研究においては、IFN signalingなどのTh1細胞関連遺伝子の発現が増加した。一方、Jak1やRoraなどのTh17細胞に関わる遺伝子の発現が減少しており、さらにTh17細胞を誘導するIL-6の産生量は減少傾向を示した。以上の結果から、サラシアエキス粉末摂取はTlr5特異的な発現誘導を介してTlr5シグナリングを活性化し、Th1細胞を誘導している可能性が明らかになった。Th1細胞が誘導された結果、加齢やアレルギーなどによる過剰な炎症反応を抑え、生体調節機能の乱れを正す可能性が示された。

まとめ

筆者らは今回、サラシア由来サラシノールの機能研究を通じて「糖の吸収を抑える」「腸内環境を整える」という二つの機能を持つ機能性表示食品「メタバリアS」を開発した。また、さらに上記研究を発展させてサラシア由来サラシノールの免疫機能についてもいくつかの知見を得た。

今後はさらに研究を進め、ますます重要になる予防領域の研究に貢献していきたいと願っている。

文 献

- 1) Yoshikawa, M. *et al.*: *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8367 (1997).
- 2) Yoshikawa, M. *et al.*: *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 1339 (1998).
- 3) Yoshikawa, M. *et al.*: *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 1547 (2002).
- 4) 松浦寿喜, 吉川友佳子: *薬学雑誌*, **124**, 217 (2004).
- 5) Oda, Y. *et al.*: *PLoS One*, **10**, e0142909 (2015).
- 6) Muraoka, O. *et al.*: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **52**, 770 (2010).
- 7) Hopkins, M. *et al.*: *Gut*, **48**, 198 (2001).
- 8) Yoshikawa, M. *et al.*: *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **121**, 371 (2001).
- 9) Mitsuoka, T.: *Biosci. Microbiota Food Health*, **33**, 117 (2014).
- 10) Uematsu, S. *et al.*: *Nat. Immunol.*, **9**, 769 (2008).
- 11) Fujimoto, K. *et al.*: *J. Immunol.*, **186**, 6287 (2011).