

中国における大豆たん白質摂取による血中脂質濃度への効果： 無作為化比較試験

卓 興鋼^{*1}・賈 夢²・薛 勇²・馬 德福²・大森豊緑³・河野光登⁴・韓 方群⁵・張 玉梅²

¹国立健康・栄養研究所国際産学連携センター ²北京大学公衆衛生学院 ³名古屋市立大学大学院医学研究科
⁴不二製油株式会社フードサイエンス研究所 ⁵北京大学医学部校医院

Effect of Soy Protein on Blood Lipid Concentration in China: a Randomized Controlled Trial

Kyoko TAKU^{*1}, Meng JIA², Yong XUE², De-Fu MA², Toyonori OMORI³,
Mitsutaka KOHNO⁴, Fang-Qun HAN⁵ and Yu-Mei ZHANG²

¹Center for International Collaboration and Partnership,
National Institute of Health and Nutrition, Tokyo 162-8636

²School of Public Health, Peking University, Beijing

³Department of Health Care Policy and Management, Nagoya City University
Graduate School of Medical Sciences, Aichi 467-8601

⁴Food Science Research Institute, Fuji Oil Co., Ltd., Osaka 598-8540

⁵Social Community Health Service, Peking University Health Center, Beijing

ABSTRACT

We conducted a randomized controlled trial to verify the serum lipid lowering effect of ingesting a test food containing β -conglycinin (a constituent of soy protein) in China. One hundred women aged 40-65 years old with abnormal blood lipid participated the trial. Participants were randomly allocated to three groups of placebo (n=34, 4 casein tablets a day), low dose (n=33, 4 tablets containing 2.3 g β -conglycinin) and high dose (n=33, 8 tablets containing 4.6 g) with balanced age, baseline weight and serum lipids. All participants were instructed to take the test tablets two times a day and not to change their daily life style, including diet and sports. The ages, baseline weight and serum lipids of participants did not differ among the three groups. The serum triacylglycerol (TG) of the low dose group after 6 weeks (2.76 ± 0.77 , mean $\pm$ SD) significantly decreased, by 0.44 mmol/L (14.5%) from the baseline ($p=0.000$), which was also significantly lower than that of the placebo group ($p=0.000$); furthermore, the TG of the low dose group after 12 weeks (2.41 ± 0.78) decreased significantly, by 0.78 mmol/L (21.7%) from the baseline ($p=0.000$), which was also significantly lower than that of the placebo

*〒162-8636 東京都新宿区戸山1-23-1

group ($p=0.001$). The TG of the high dose group after 6 weeks (2.77 ± 1.35 , mean $\pm$ SD) decreased significantly, by 0.46 mmol/L (17.4%) from the baseline ($p=0.000$), which was also significantly lower than that of the placebo group ($p=0.000$); furthermore, the TG of the high-dose group after 12 weeks (1.99 ± 0.85) decreased significantly, by 1.25 mmol/L (34.5%) from the baseline ($p=0.000$), which was also significantly lower than that of the placebo group ($p=0.001$). We did not observe effects of β -conglycinin ingestion (either low dose or high dose) on serum total and HDL cholesterol. The test food containing β -conglycinin (4.6 g/d) met the present evaluation criteria of effectiveness for Chinese "health food", and was demonstrated to decrease serum TG. *Soy Protein Research, Japan* **15**, 108-116, 2012.

Key words : soy protein isolate, β -conglycinin, serum triacylglycerol, Foods for specified health uses (FOSHU), health food

大豆たん白質は古くから体に良い食品素材であるとされてきた。また多くの臨床試験やメタ分析において、大豆たん白質の摂取は動物性たん白質に比べ、血中脂質の改善効果が報告されている¹⁾。米国FDAは“1日あたり25 gの大豆たん白質を、低飽和脂肪酸・低コレステロール食の一環として摂取することは、心臓病のリスクを低減する。”というヘルスクレーム（健康強調表示）を承認した²⁾。その後、英国の食品表示評価団体が、大豆たん白質の心臓病予防効果に関する英国科学者の助言を受け入れ、大豆たん白質食品に対して、“コレステロール低下作用を期待できる”というヘルスクレームを承認した³⁾。日本では、“コレステロールの気になる方に”をヘルスクレームとする特定保健用食品が消費者庁により許認可されている。2012年4月9日現在、大豆たん白質を関与成分として、“コレステロールの気になる方に”をヘルスクレームとする特定保健用食品（トクホ）計27品目が消費者庁（2009年8月までは厚生労働省）により許認可されている⁴⁾。大豆たん白質のたん白質化学としての研究が進められ、「大豆たん白」が1つのたん白質ではなく、いくつものたん白質の複合体であることが解明された⁵⁾。そして、たん白質の複合体である大豆たん白質とその生理機能との関係が検討された結果、脂質代謝改善効果のうち、中性脂肪低下効果は大豆の種子貯蔵たん白質の主要構成成分の1つである β -コングリシニンにあることが見出された⁶⁾。この結果を受けて、2012年4月9日現在、 β -コングリシニンを関与成分とし、“中性脂肪の気になる方に”をヘルスクレームとする特定保健用食品計5品目が許認可されている（不二製油株式会社：商品名「リボスルー」；小林製薬株式会社：商品名「チビュア」、「ドルチガード」、「大豆たん白のチカラ」；富士産業株式会社：商品名「ベータミオ」）。

中国にも日本の保健機能食品（特定保健用食品と栄養機能食品を含む）制度に相当する「保健食品」制度があり、表示可能な保健機能は現在28項目ある⁷⁾。中国の国家食品薬品监督管理局（State Food and Drug Administration, SFDA）のデータベースによると、現時点で許可されている国産「保健食品」は11,489品目、輸入「保健食品」は659品目である⁸⁾。そのうち、“補助的血中脂質の低下（血中脂質調節）機能”の表示が許可された「保健食品」はそれぞれ629、49品目あり、いずれも大豆たん白質を主要原料とするものもある。

本研究は、日本の特定保健用食品の関与成分として、大豆たん白質の構成成分の1つである β -コングリシニン（低用量又は高用量）を含有する食品の摂取による血中脂質低減効果を検証するため、中国の血中脂質異常者を対象に、予備的無作為化比較試験を行った。今回の研究結果は、今後中国で行う臨床試験の基礎データになると期待できる。

方 法

被験者

北京大学医学部の関連病院において健診を受けている者のうち、下記の選択基準および除外基準を全て満たしている候補者を120名程度募集した。試験責任医師が本試験への参加が適当であると判断した者計100名を選抜し、本試験の被験者とした。 β -コングリシニンを関与成分とする特定保健用食品として、血中中性脂肪の低減効果は日本においては確認されているが、中国では今回初めてなので、用量を設定する予備試験とするため、サンプルサイズは計算しなかった。離脱率は20%以下を目標とした。本試験は北京大学公衆衛生学院の倫理委員会の承認のもとに行われ、ヘルシン

キ宣言の趣旨に則り、被験者には試験内容等について十分な説明を行い、文書による同意を得た上で実施した。

1) 選択基準

- ①単純性血中脂質異常者で、半年間に2回採血し、2回とも血中総コレステロール ≥ 5.2 mmol/L (201 mg/100mL) 或いは血中中性脂肪 ≥ 1.65 mmol/L (146 mg/100mL) の者。
- ②非入院中の高脂血症患者を優先的に被験者とし、自由意思で参加し、試験期間中日常生活および食事習慣を保持し、空腹時採血により各指標を測定できる者。
- ③40-65歳の女性。

2) 除外基準

- ①年齢が40歳以下或いは65歳以上の者。
- ②妊娠或いは授乳期間中の女性、試験食にアレルギーのある者。
- ③心臓、肝臓、腎臓および造血系統等重篤な疾患を合併する者、精神病患者。
- ④最近6ヶ月内に血中脂質に影響する物を服用し、本研究結果の評価に影響のある者。
- ⑤選択基準に不適合、規定の試験食を試食しない、効能評価不可能或いは資料不全により有効性・安全性評価に影響のある者。
- ⑥その他、試験責任医師が本試験への参加が不適当と判断した者。

被験食品

被験品は不二製油株式会社から提供を受けた被験食品（大豆 β -コングリシニン）を使用する。対照群はプラセボ（ほぼ同量のカゼイン）、低用量群と高用量群が関与成分として大豆 β -コングリシニンそれぞれ2.3 gと4.6 gを含む試験食品を食事とともに3ヶ月間継続に摂食する。特定保健用食品「リポスルー」は関与成分として β -コングリシニンの1日摂取目安量は4.6 gとしており、別の試験では2.3 gでも中性脂肪低減効果が確認されたため、今回はそれぞれ2.3 gと4.6 gとした。試験食品は1日2回（朝食、夕食）に分けて食事とともに12週間継続して摂取してもらい、普段の食習慣や運動習慣等の日常生活習慣は変えないように指導した。6週目と12週目の診察時に、食べのこりの試験食を回収し、また、定期的に電話や訪問で摂取状況を把握するようにした。

割り付け

被験者の年齢、TC、TG、HDLコレステロール（HDL-C）に差がないようにプラセボ群（34名：カゼイン）、低用量群（33名： β -コングリシニンとして2.3 g/日）、高用量群（33名： β -コングリシニンとして4.6 g/日）に、盲検法により無作為に割付けた。予備期間は1ヶ月を、試験食期間は3ヶ月を設定した。評価時期は試験食開始時、1ヶ月半（45日）、3ヶ月後（終了時）とした。

主な評価項目

高コレステロール（TC）濃度および変化率、中性脂肪（TG）濃度および変化率、HDLコレステロール（HDL-C）濃度および変化量

《効能判定基準》

有効：TC低下 $>10\%$ ；TG低下 $>15\%$ ；HDL-C低下 >0.104 mmol/L。

無効：有効基準に達していない

高コレステロール（TC）の有効率、中性脂肪（TG）の有効率、HDLコレステロール（HDL-C）の有効率および総有効率を観察評価する。

統計解析と結果判定

関連データを整理し、IBM SPSS Statistics (Ver.18)を用いて統計解析を行った。有意水準は両側検定で危険率5%以下とした。効果判定については、中国「保健食品」の「補助的血中脂質降下機能」の評価基準を参考にした⁹⁾。

自己対照データはpaired-*t*検定を、群間平均比較はunpaired-*t*検定を用いる。後者の場合は等分散性の検定を必要とする。正規分布でない、或いは等分散でないデータは適宜データ変換を行い、正規等分散性を満たした後、変換データを用いて*t*検定を行う。変換データが正規等分散を満たさない場合は、*t*検定或いは順位和検定を採用する。等分散で変異係数が大きすぎる（例えばCV $>50\%$ ）のデータは順位和検定を用いる。有効率および総有効率は χ^2 検定を行う。四格表総例数が40未満、或いは総例数 ≥ 40 で理論数は ≤ 1 の場合は、適切な確率法を用いる。

高コレステロール（TC）、中性脂肪（TG）、HDLコレステロール（HDL-C）の変化を群内および群間比較し、有意差があり、且つ判定基準に達した場合、高コレステロール（TC）、中性脂肪（TG）、HDLコレステロール（HDL-C）の結果は有効と判定できる。

人体試食試験結果判定：①高コレステロール（TC）と中性脂肪（TG）と二指標が有効で、HDLコレステロー

ル (HDL-C) は対照群より有意に低くない場合は、試験食が「補助的に血中脂質低減効能効果」がありと判定できる:②高コレステロール (TC) と中性脂肪 (TG) と二指標のうち一指標が有効で、HDLコレステロール (HDL-C) は対照群より有意に低くない場合は、試験食が「補助的に血中総コレステロール低減」或いは「補助的に中性脂肪低減」効能効果がありと判定できる。

結 果

一般的状況

プラセボ群, 低用量群, 高用量群のうち, それぞれ4名 (脱落率12%), 3名 (脱落率9%), 3名 (脱落率9%) が個人的理由により脱落し, 最終的に90名の被験者が試験を終えた。摂取6週目, 12週目, 参加者の食事状況, 睡眠状況, 大小便状況, および精神状況に明らかな変化はなく, 摂取期間中にアレルギーおよび他の副作用も見られなかった。

摂取開始時には, 年齢, 体重, BMI, 血中脂質 (TC, LDL-C, TG, HDL-C), エネルギーおよび三大栄養素の摂取量 (思い出し法) 等について群間有意差はなかった (Table 1)。試験期間中 (6, 12週目), 被験者の体重, BMI, エネルギーおよび三大栄養素の摂取量に大きな変化はなく, また群間有意差もなかった (Table 2)。

Table 1. Baseline characteristics of participants

Group	Placebo	Low Dose	High Dose
n	30	30	30
Age (y)	54.4 ± 4.3	52.7 ± 4.6	53.1 ± 4.7
Weight (kg)	62.8 ± 4.1	64.5 ± 5.1	63.2 ± 3.4
BMI (kg/m ²)	23.8 ± 1.4	24.5 ± 2.0	24.4 ± 1.5
Total cholesterol (mmol/L)	6.43 ± 0.81	6.53 ± 0.73	6.43 ± 1.06
LDL cholesterol (mmol/L)	3.68 ± 0.68	3.91 ± 0.58	3.91 ± 0.95
HDL cholesterol (mmol/L)	1.18 ± 0.26	1.20 ± 0.36	1.21 ± 0.29
Triacylglycerol (mmol/L)	3.79 ± 1.32	3.20 ± 0.74	3.23 ± 1.40
Apo A1 (mmol/L)	1.54 ± 0.09	1.52 ± 0.15	1.50 ± 0.14
Apo B (mmol/L)	1.09 ± 0.09	1.16 ± 0.10	1.13 ± 0.13
Free fatty acid (mEq/L)	0.60 ± 0.07	0.59 ± 0.07	0.60 ± 0.05
Free T3 (ng/mL)	5.75 ± 0.47	5.46 ± 0.53	5.62 ± 0.56
Free T4 (ng/mL)	15.81 ± 0.85	16.23 ± 0.89	15.89 ± 0.91

Data represent the mean ± SD; No significant differences across groups. To convert mmol/L to mg/100mL, divide by 0.02586 for cholesterol and by 0.01129 for triacylglycerol.

血中脂質等の変化

β -コングリシニン含有食品の摂取による血中TC, LDL-C, HDL-C, TG等への効果をTable 3にまとめた。また, LDL-CとTGの変化について, それぞれFig. 1とFig. 2に示した。

低用量群では摂取6週目TC値が摂取開始時に比べ有意に低下したが, プラセボ群と比較して有意差がなかった。高用量群では摂取12週目TC値が摂取開始時に比べ有意な変化は認められなかったが, プラセボ群と比較して有意に低かった。

低用量群では摂取6, 12週目LDL-C値が摂取開始時に比べ有意に低下し, プラセボ群と比較しても有意に低かった。高用量群では摂取12週目LDL-C値が摂取開始時に比べ有意に低下し, プラセボ群と比較して有意に低かった。

低用量群では摂取6週目HDL-C値が摂取開始時に比べ有意な変化はみられなかったが, プラセボ群と比較し有意に低かった。

低用量群では摂取6週目TG値 (2.76 ± 0.77 , mean ±

Table 2. Effect of β -conglycinin on weight, BMI, and main nutrients

Group	n	0 wk	6 wk	12 wk
Weight (kg)				
Placebo	30	62.8 ± 4.3		63.6 ± 4.3
Low dose	30	64.5 ± 5.1		64.6 ± 5.2
High dose	30	63.2 ± 3.4		63.4 ± 3.5
BMI (kg/m ²)				
Placebo	30	23.8 ± 1.4		23.8 ± 1.4
Low dose	30	24.5 ± 2.0		24.5 ± 2.0
High dose	30	24.4 ± 1.5		24.4 ± 1.5
Energy intake (kcal/d)				
Placebo	30	2,002 ± 441	1,820 ± 423	1,917 ± 1,077
Low dose	30	2,037 ± 585	1,869 ± 365	1,916 ± 732
High dose	30	1,918 ± 474	1,732 ± 384	1,896 ± 750
Protein intake (g/d)				
Placebo	30	71.0 ± 27.8	67.4 ± 25.5	85.4 ± 82.6
Low dose	30	73.7 ± 19.9	74.9 ± 20.7	80.4 ± 40.3
High dose	30	78.3 ± 28.6	65.7 ± 22.9	75.0 ± 26.5
Fat intake (g/d)				
Placebo	30	57.2 ± 29.6	51.0 ± 20.3	53.1 ± 40.7
Low dose	30	55.1 ± 29.0	55.7 ± 21.1	60.5 ± 37.4
High dose	30	51.8 ± 28.7	51.0 ± 19.2	56.7 ± 30.3
Carbohydrate intake (g/d)				
Placebo	30	207.0 ± 55.8	217.8 ± 56.3	217.6 ± 113.1
Low dose	30	214.3 ± 69.0	213.7 ± 45.1	216.4 ± 112.8
High dose	30	195.9 ± 58.0	195.1 ± 49.3	223.4 ± 145.4

Data represent the mean ± SD; *, significantly ($p < 0.05$) different from baseline (paired t -test); #, significantly ($p < 0.05$) different from placebo (unpaired t -test).

SD) が摂取開始時 (3.20 ± 0.74 mmol/L) に比べ統計学的に有意に 0.44 mmol/L (14.5%) 低下し ($p=0.000$, paired- t 検定), プラセボ群と比較しても有意に低下した ($p=0.000$, 独立 t 検定); また, 12週目TG値 (2.41 ± 0.78 mmol/L) は摂取開始時より有意に 0.78 mmol/L (21.7%) 低下し ($p=0.000$), プラセボ群と比較しても有意に低かった ($p=0.001$). 高用量群は摂取6週目TG値 (2.77 ± 1.35 mmol/L) が摂取開始時 (3.23 ± 1.40 mmol/L) より有意に 0.46 mmol/L (17.4%) 低下し ($p=0.000$), プラセボ群と比較しても有意に低かつ

た ($p=0.000$); また, 12週目TG値 (1.99 ± 0.85 mmol/L) は摂取開始時より有意に 1.25 mmol/L (34.5%) 低下し ($p=0.000$), プラセボ群と比較しても有意に低かった ($p=0.000$).

プラセボ群, 低用量群, 高用量群とも摂取6週目の Apo A1値は, 摂取開始時に比べ有意に低下し, 摂取12週目に有意に上昇したが, 有意な群間差はなかった.

低用量群, 高用量群とも摂取6, 12週目の Apo B値は, 摂取開始時に比べ有意に低下し, プラセボ群に比較しても有意に低かった.

Table 3. Effect of β -conglycinin on serum lipid concentration

Group	n	0 wk	6 wk	12 wk	Δ 6 wk	Δ 12 wk
Total cholesterol (mmol/L)						
Placebo	30	6.43 ± 0.81	6.04 ± 0.87	$6.72 \pm 0.77^*$	$-0.39 (-4.5\%) \pm 1.08$	$0.29 (4.9\%) \pm 0.46$
Low dose	30	6.53 ± 0.73	$5.79 \pm 0.88^*$	6.36 ± 0.82	$-0.74 (-9.7\%) \pm 1.24$	$-0.17 (-2.0\%) \pm 0.74\#$
High dose	30	6.43 ± 1.06	6.10 ± 0.82	$6.22 \pm 0.97\#$	$-0.32 (-3.2\%) \pm 0.99$	$-0.21 (-1.5\%) \pm 1.09\#$
LDL cholesterol (mmol/L)						
Placebo	30	3.68 ± 0.69	3.73 ± 0.39	3.87 ± 0.86	0.05 ± 0.82	0.20 ± 0.59
Low dose	30	3.91 ± 0.58	$3.44 \pm 0.48^*\#$	$3.45 \pm 0.56^*\#$	$-0.47 \pm 0.73\#$	$-0.46 \pm 0.72\#$
High dose	30	3.91 ± 0.95	3.64 ± 0.42	$3.39 \pm 0.58^*\#$	-0.27 ± 1.06	$-0.52 \pm 0.97\#$
HDL cholesterol (mmol/L)						
Placebo	30	1.17 ± 0.26	$1.37 \pm 0.22^*$	1.22 ± 0.28	0.19 ± 0.33	0.04 ± 0.30
Low dose	30	1.20 ± 0.36	$1.15 \pm 0.21\#$	1.16 ± 0.14	$-0.05 \pm 0.39\#$	-0.04 ± 0.36
High dose	30	1.21 ± 0.29	1.29 ± 0.25	1.23 ± 0.26	0.08 ± 0.40	0.03 ± 0.33
Triacylglycerol (mmol/L)						
Placebo	30	3.79 ± 1.32	3.88 ± 0.95	3.84 ± 1.26	$0.09 (12.6\%) \pm 0.71$	$0.05 (2.8\%) \pm 0.73$
Low dose	30	$3.20 \pm 0.74\#$	$2.76 \pm 0.77^*\#$	$2.41 \pm 0.78^*\#$	$-0.44 (-14.5\%) \pm 0.20\#$	$-0.78 (-21.7\%) \pm 1.03\#$
High dose	30	3.23 ± 1.40	$2.77 \pm 1.35^*\#$	$1.99 \pm 0.85^*\#$	$-0.46 (-17.4\%) \pm 0.17\#$	$-1.25 (-34.5\%) \pm 1.06\#$
Apo A1 (mmol/L)						
Placebo	30	1.54 ± 0.09	$1.26 \pm 0.18^*$	$1.69 \pm 0.21^*$	-0.28 ± 0.20	0.15 ± 0.23
Low dose	30	1.52 ± 0.15	$1.34 \pm 0.18^*$	$1.68 \pm 0.24^*$	-0.18 ± 0.21	0.16 ± 0.30
High dose	30	1.50 ± 0.14	$1.27 \pm 0.17^*$	$1.61 \pm 0.19^*$	-0.23 ± 0.21	0.11 ± 0.27
Apo B (mmol/L)						
Placebo	30	1.09 ± 0.09	1.11 ± 0.07	$1.15 \pm 0.13^*$	0.02 ± 0.11	0.07 ± 0.16
Low dose	30	1.16 ± 0.10	$1.04 \pm 0.10^*\#$	$1.04 \pm 0.22^*\#$	$-0.11 \pm 0.14\#$	$-0.12 \pm 0.22\#$
High dose	30	1.13 ± 0.13	$0.99 \pm 0.13^*\#$	$0.98 \pm 0.13^*\#$	$-0.13 \pm 0.18\#$	$-0.15 \pm 0.21\#$
Free fatty acid (mEq/L)						
Placebo	30	0.60 ± 0.07	$0.52 \pm 0.04^*$	$0.54 \pm 0.05^*$	-0.08 ± 0.06	-0.06 ± 0.09
Low dose	30	0.59 ± 0.07	$0.54 \pm 0.04^*$	$0.47 \pm 0.03^*\#$	-0.06 ± 0.09	$-0.12 \pm 0.08\#$
High dose	30	0.60 ± 0.05	$0.51 \pm 0.05^*$	$0.47 \pm 0.03^*\#$	-0.09 ± 0.07	$-0.12 \pm 0.06\#$
Free T3 (ng/mL)						
Placebo	30	5.75 ± 0.47	$5.15 \pm 0.66^*$	$5.23 \pm 1.10^*$		
Low dose	30	5.46 ± 0.53	$5.01 \pm 0.66^*$	5.40 ± 1.21		
High dose	30	5.62 ± 0.56	$5.14 \pm 0.66^*$	5.44 ± 1.34		
Free T4 (ng/mL)						
Placebo	30	15.81 ± 0.85	15.30 ± 1.73	16.77 ± 4.39		
Low dose	30	16.23 ± 0.89	$15.16 \pm 1.74^*$	16.88 ± 4.42		
High dose	30	15.89 ± 0.91	15.72 ± 1.55	15.96 ± 2.03		

Data represent the mean $\pm$ SD; *, significantly ($p < 0.05$) different from baseline (paired t -test); #, significantly ($p < 0.05$) different from placebo (unpaired t -test).

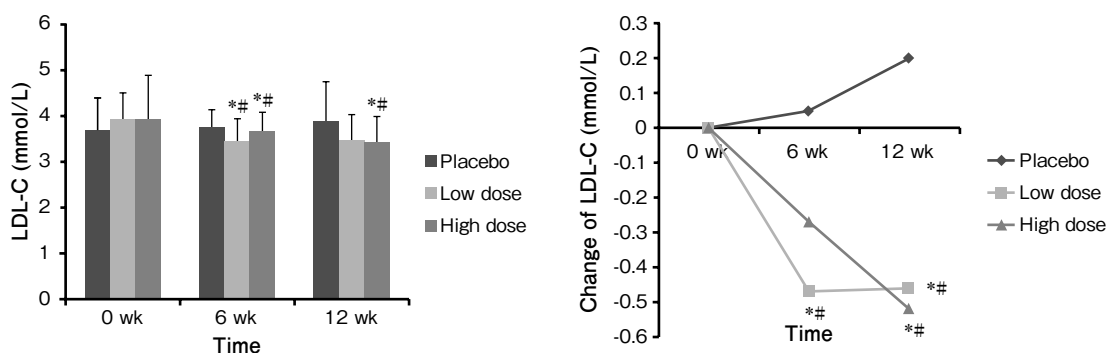


Fig. 1. Effect of β -conglycinin on serum LDL-C concentration. Data represent the mean $\pm$ SD; *, significantly ($p < 0.05$) different from baseline (paired t -test); #, significantly ($p < 0.05$) different from placebo (unpaired t -test).

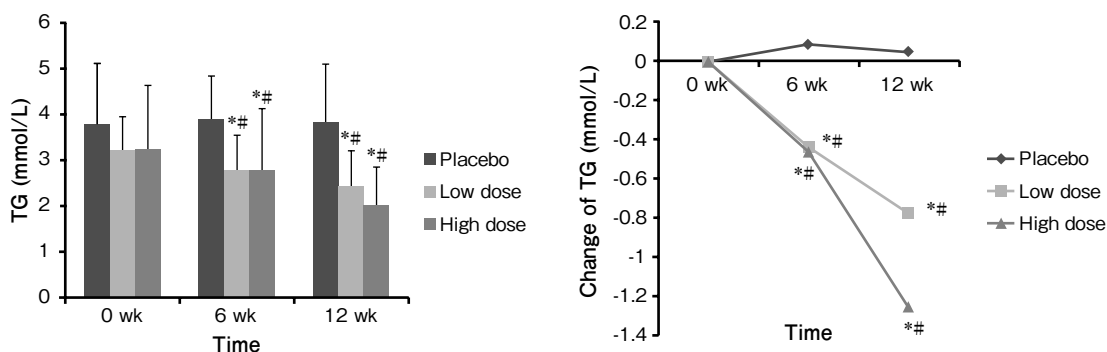


Fig. 2. Effect of β -conglycinin on serum TG concentration. Data represent the mean $\pm$ SD; *, significantly ($p < 0.05$) different from baseline (paired t -test); #, significantly ($p < 0.05$) different from placebo (unpaired t -test).

低用量群、高用量群とも摂取6週目の遊離脂肪酸値は、摂取開始時に比べ有意に低下し、プラセボ群に比較して有意な差はなかったが、摂取12週目の遊離脂肪酸値は、摂取開始時に比べ有意に低下し、プラセボ群に比較して有意に低かった。

低用量群、高用量群とも摂取6週目のFree T3値は、摂取開始時に比べ有意に低下し、プラセボ群に比較して有意な差がなかった；摂取12週目のFree T3値は、摂取開始時に比べ有意な変化がなく、プラセボ群に比較しても有意な差がなかった。低用量群は摂取6週目のFree T4値が、摂取開始時に比べ有意に低下したが、プラセボ群に比較して有意な差は認められなかった。

血中脂質への有効性

低用量群摂取6週目、TCの低下有効数は13例で、有効率は43%であり、対照群の有効率47% (14/30) に比べ統計学的に有意な差はなかった ($\chi^2 = 0.067$, $p = 0.795$)；摂取12週目、TCの低下有効数は7例で、有効

率は23%であり、対照群の有効率0% (0/30) に比べ有意な差が認められた ($\chi^2 = 7.925$, $p = 0.005$)。高用量群摂取6週目、TCの低下有効数は11例で、有効率は37%であったが、対照群の有効率47% (14/30) に比べ有意な差はなかった ($\chi^2 = 0.617$, $p = 0.432$)；摂取12週目、TCの低下有効数は11例で、有効率は37%であり、対照群の有効率0% (0/30) に比べ有意な差がみられた ($\chi^2 = 13.469$, $p = 0.000$)。

低用量群摂取6週目、TGの低下有効数は10例で、有効率は33%であり、対照群の有効率7% (2/30) に比べ有意な差が認められた ($\chi^2 = 6.667$, $p = 0.01$)；摂取12週目、TGの低下有効数は17例で、有効率は57%であり、対照群の有効率7% (2/30) に比べ有意な差がみられた ($\chi^2 = 17.330$, $p = 0.000$)。高用量群摂取6週目、TGの低下有効数は11例で、有効率は37%であり、対照群の有効率7% (2/30) に比べ有意な差がみられた ($\chi^2 = 7.954$, $p = 0.005$)；摂取12週目、TGの低下有効数は25例で、有効率は83%であり、対照群の有効率7% (2/30) に比

べ有意な差が認められた ($\chi^2=35.623, p=0.000$).

低用量群摂取6週目, HDL-Cの上昇有効数は7例で, 有効率は23%であり, 対照群の有効率67% (20/30) に比べ有意な差がみられた ($\chi^2=11.380, p=0.001$); 摂取12週目, HDL-Cの上昇有効数は10例で, 有効率は33%であり, 対照群の有効率20% (6/30) に比べ有意な差はなかった ($\chi^2=1.364, p=0.243$). 高用量群摂取6週目, HDL-Cの上昇有効数は15例で, 有効率は50%であり, 対照群の有効率67% (20/30) に比べ有意な差はなかった ($\chi^2=1.714, p=0.190$); 摂取12週目, HDL-Cの上昇有効数は14例で, 有効率は47%であり, 対照群の有効率20% (6/30) に比べ有意な差がみられた ($\chi^2=4.800, p=0.028$).

考 察

LDL-C値, TC値, TG値が高いほど, また, HDL-C値が低いほど, 冠動脈疾患の発症頻度が高いことが欧米のみならず, 日本においても疫学調査により示唆されている¹⁰⁾. 日本における冠動脈疾患の絶対頻度は, 現時点では欧米に比べると少ないと報告されている. しかし, 最近の生活習慣の欧米化に伴い, 日本人のLDL-C値, TC値が上昇していることに伴い, 今後冠動脈疾患の増加が懸念される. そこで, 日本の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2007年版)」では, 冠動脈疾患発症予防重視の観点から, 脂質異常症の基準値 (高LDLコレステロール血症: LDL-C $\geq$ 140 mg/100mL; 低HDL-C血症: HDL-C $\leq$ 40 mg/100mL; 高トリグリセライド血症: TG $\geq$ 150 mg/100mL) が設定された.

近年, 日本人の食事内容や食習慣が明らかに変化してきている¹¹⁾. 過食による栄養過剰や生活習慣の変化に伴う運動不足による脳血管障害や冠動脈疾患の増加が危惧される¹⁰⁾. 動脈硬化性疾患の基盤となる病態のなかでも, これら生活習慣要因が強く影響している耐糖能異常, 脂質代謝異常, 血圧上昇などの危険因子が集積した病態が特に重要である. 本病態は, 1999年に“メタボリックシンドローム”と統一された. 本病態は過栄養や運動不足による肥満, 特に内臓脂肪蓄積を基盤として, 動脈硬化の危険因子が重複した状態である. メタボリックシンドロームの診断基準が2005年に設定された. 高トリグリセライド血症かつ/または低HDLコレステロール血症は1つの危険因子と定義されている.

以上のことにより, 脳血管障害や冠動脈疾患を予防するために, 脂質異常症の改善, 特にLDLコレステロー

ル, 中性脂肪を低減することが非常に重要になっている. 日本では, “コレステロールの気になる方”および“中性脂肪の気になる方”をヘルスクレームとする特定保健用食品が研究開発され, 消費者庁により表示許可されている⁴⁾. 中国では, 「補助的に血中脂質低減」或いは「補助的血中総コレステロール低減」, 「補助的中性脂肪低減」といった健康効果を表示する「保健食品」が中国の食品薬品监督管理局により許可されている^{7,8)}.

本研究の中性脂肪に対する結果は, 日本の先行ヒト研究^{12~14)} とほぼ一致した. β -コングリシニンの摂取による中性脂肪低減作用の機序は明らかにされていないが, 食事からの脂質吸収を阻害し, 脂質代謝を促進することで中性脂肪を低減させたと考えられる. これまでの報告では, β -コングリシニンはカイロミクロンの合成阻害, VLDL, LDLの代謝促進効果を示すことにより, 血中中性脂肪を低減させることが示されている¹⁵⁾. 動物実験研究により, β -コングリシニンは, 高脂肪高コレステロール食による血中TGの上昇を抑え, 肝臓の脂肪代謝に影響し, 遊離脂肪酸の合成を低下させたことが報告されている¹⁶⁾. β -コングリシニンは正常動物又は肥満モデル動物において, 脂肪酸の β -酸化を誘導し, 肝臓の脂肪酸合成を抑え, TGの吸収を阻害することにより, TGを低減することを示した¹⁷⁾. β -コングリシニンを投与したラットの体内VLDL中性脂肪濃度が低下したことも報告されている¹⁸⁾. また, 本研究では, β -コングリシニン摂取により, Apo Bと遊離脂肪酸が低下したことが見られ, 血中中性脂肪の低減にも寄与したと考えられる.

今回の予備試験により, β -コングリシニン (2.3 g/日又は4.6 g/日) 含有食品を6週間又は12週間継続摂取することで, プラセボに比べ中性脂肪を有意に低減させたことが認められた; 高用量 (4.6/日) の方は中国の「保健食品」有効性評価基準を満たし, 「補助的中性脂肪低減」効果が認められた. また, β -コングリシニン (2.3 g/日又は4.6 g/日) 含有食品を12週間継続摂取することにより, プラセボに比べLDLコレステロールが有意に低減したことが認められた; 低用量 (2.3 g/日) では, 摂取6週間後でもLDLコレステロールを有意に低減させた. 結論として, β -コングリシニン (4.6 g/日) 含有食品は, 中国の保健食品有効性基準に基づく「補助的中性脂肪低減」効果が認められた. 試験食品を本格的に中国の「保健食品」への展開・応用を図るためには, さらなる研究が必要である.

要 約

中国において、大豆たん白質の構成成分の一つである β -コングリシニン含有食品の摂取による血中脂質の低減効果を検証するために無作為化比較試験を行った。被験者は、北京大学医学部の関連病院において健診を受けている者で、年齢が40歳以上65歳未満の女性、単純性血中脂質異常者で、試験担当医師が本試験への参加を適当と判断した100名とした。被験者の属性、血中脂質値に差がないように無作為にプラセボ群（34名：カゼイン）、低用量群（33名： β -コングリシニンとして2.3 g/日）と高用量群（33名：4.6 g/日）の3群に割付けた。試験食品は1日2回に分けて食事とともに12週間継続して摂取してもらい、食習慣や運動習慣等の日常生活習慣は変えないよう指導した。なお、本試験はヘルシンキ宣言の趣旨に則り、倫理委員会の承認のもとに、被験者に対して十分な説明を行い文書による同意を得た上で実施した。摂取開始時に、属性、血中脂質等について群間差はなかった。低用量群では摂取6週目TG値（ 2.76 ± 0.77 , mean $\pm$ SD）が摂取開始時に比べ統計学的に有意に0.44 mmol/L（14.5%）低下し（ $p=0.000$ ）、プラセボ群と比較しても有意に低かった（ $p=0.000$ ）；また、12週目TG値（ 2.41 ± 0.78 mmol/L）は摂取開始時より有意に0.78 mmol/L（21.7%）低下し（ $p=0.000$ ）、プラセボ群と比較しても有意に低かった（ $p=0.001$ ）。高用量群では摂取6週目にTG値（ 2.77 ± 1.35 mmol/L）が摂取開始時より有意に0.46 mmol/L（17.4%）低下し（ $p=0.000$ ）、プラセボ群と比較しても有意に低かった（ $p=0.000$ ）；また12週目TG値（ 1.99 ± 0.85 mmol/L）は摂取開始時より有意に1.25 mmol/L（34.5%）低下し（ $p=0.000$ ）、プラセボ群と比較しても有意に低かった（ $p=0.000$ ）。なお、 β -コングリシニン（低用量又は高用量）の摂取によるTC又はHDL-Cへの影響は認められなかった。 β -コングリシニン（4.6 g/日）含有食品は中国の「保健食品」有効性評価基準を満たし、中性脂肪低減効果が認められた。

文 献

- 1) Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K and Watanabe S (2007): Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, **85**, 1148-1156.
- 2) Food Labeling: Health Claims; Soy Protein and Coronary Heart Disease; Final Rule. <http://www.fda.gov/food/labelingnutrition/labelclaims/healthclaimsmeetingsignificantscientificagreementssa/ucm074740.htm>. (April 9, 2012).
- 3) Proposed generic health claim: The inclusion of at least 25 g soya protein per day as part of a diet low in saturated fat can help reduce blood cholesterol. <http://www.jhci.org.uk/approv/schol2.htm>. (April 9, 2012).
- 4) 消費者庁：特定保健用食品許可（承認）品目一覧. <http://www.caa.go.jp/foods/pdf/syokuhin733.xls>. (April 9, 2012).
- 5) Samoto M, Maebuchi M, Miyazaki C, Kugitani H, Kohno M, Hirotsuka M and Kito M (2007): Abundant proteins associated with lecithin in soy protein isolate. *Food Chem*, **102**, 317-322.
- 6) Kohno M, Hirotsuka M, Kito M and Matsuzawa Y (2006): Decreases in serum triacylglycerol and visceral fat mediated by dietary soybean beta-conglycinin. *J Atheroscler Thromb*, **13**, 247-255.
- 7) 卓興鋼, 大森豊緑, 矢野友啓, 渡邊昌, 賈夢, 馬德福, 張玉梅, 王培玉 (2011): 中国版保健機能食品「保健食品」について. *New Food Industry*, **53**, 36-58.
- 8) 国家食品薬品监督管理局. <http://appl.sfda.gov.cn/datasearch/face3/dir.html>. (April 10, 2012).
- 9) 中華人民共和国衛生部 (2003): 保健食品検査と評価技術規範 (2003年版).
- 10) 日本動脈硬化学会, ed. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2007年版). 東京: 日本動脈硬化学会; 2007.

- 11) 厚生労働省 (2011): 平成21年国民健康・栄養調査報告. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h21-houkoku.html>. (May 1, 2012).
- 12) 堀祐輔, 河野光登, 白鳥宏行, 清水隆磨, 松山明正, 渡邊泰雄 (2009): 大豆 β -コングリシニン含有食品の中性脂肪低減効果. 応用薬理, **77**, 107-113.
- 13) Kohno M, Hirotsuka M, Kito M and Matsuzawa Y (2006): Decreases in Serum Triacylglycerol and Visceral Fat Mediated by Dietary Soybean β -conglycinin. *J Atheroscler Thromb*, **13**, 247-255.
- 14) Baba T, Ueda A, Kohno M, Fukui K, Miyazaki C, Hirotsuka M and Ishinaga M (2004): Effects of soybean beta-conglycinin on body fat ratio and serum lipid levels in healthy volunteers of female university students. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, **50**, 26-31.
- 15) 足立友美, 名引順子, 宮脇武志, 森那由多, 岡嶋哲彦, 広塚元彦, 原納晶, 原納優 (2004): β -コングリシニンスナックの高脂血症と肥満の食事療法に対する有効性について. 大豆たん白質研究, **7**, 152-156.
- 16) Fukui K, Kojima M, Tachibana N, Kohno M, Takamatsu K, Hirotsuka M and Kito M (2004): Effects of soybean beta-conglycinin on hepatic lipid metabolism and fecal lipid excretion in normal adult rats. *Biosci Biotechnol Biochem*, **68**, 1153-1155.
- 17) Moriyama T, Kishimoto K, Nagai K, Urade R, Ogawa T, Utsumi S, Maruyama N and Maebuchi M (2004): Soybean beta-conglycinin diet suppresses serum triglyceride levels in normal and genetically obese mice by induction of beta-oxidation, downregulation of fatty acid synthase, and inhibition of triglyceride absorption. *Biosci Biotechnol Biochem*, **68**, 352-359.
- 18) Tachibana N, Iwaoka Y, Hirotsuka M, Horio F and Kohno M (2010): Beta-conglycinin lowers very-low-density lipoprotein-triglyceride levels by increasing adiponectin and insulin sensitivity in rats. *Biosci Biotechnol Biochem*, **74**, 1250-1255.