米ぬか発酵物含有食品の腹部内臓脂肪面積の減少効果
―ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験―

■

Reduction of Abdominal Visceral Fat Area by the Food Containing Rice Bran Fermented Product
―A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study―

■

吉野　進[1)]　川上　秀昭[1)]　結城　知弥[2)]
佐藤　寿郎[2)]　福原　育夫[3)]

ABSTRACT

Objectives The purpose of this study was to verify that the food consisting of rice bran fermented product containing 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) propionic acid (HMPA) has the effect of reducing visceral abdominal fat in healthy adults.

Methods A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study was conducted in 90 healthy volunteers (Aged 20-64, BMI 23 or more and less than 30). Subjects were randomly assigned to receive either test food or placebo. Daily intake of the test food for 12 weeks. Subjects were assessed on abdominal fat area, physical measurement, and safety assessment. Abdominal visceral fat area was the primary outcome, and physical measurements, abdominal subcutaneous and total fat area, and blood parameters were the secondary outcomes.

Results Abdominal visceral fat area at 12 weeks was significantly lower in the test food group than in the placebo food group. Moreover, waist circumferences at 8 and 12 weeks were significantly lower in the test food group than in the placebo food group.

Conclusion The food consisting of rice bran fermented product containing HMPA reduced abdominal visceral fat area and waist circumference. This study findings indicate that the food consisting of rice bran ferment containing HMPA have an effect of reducing abdominal visceral fat in healthy men and is useful functional food for controlling visceral fat. (UMIN-CTR ID: UMIN000044727)

(Jpn Pharmacol Ther 2022；50：1031-40)

KEY WORDS Abdominal visceral fat, Anti-obesity, HMPA, RCT, Rice bran fermented product

[1)]丸善製薬株式会社　[2)]株式会社新薬リサーチセンター　[3)]福原医院
Susumu Yoshino and Hideaki Kawakami: Maruzen Pharmaceuticals Co., Ltd.; Tomoya Yuki and Hisao Sato: New Drug Research Center, Inc.; Ikuo Fukuhara: Fukuhara Clinic

はじめに

超高齢社会のわが国において，平均寿命と健康寿命は伸長しているが，そのあいだの差は縮まらないのが現状である[1)]。健康で長寿を目指すには，寿命と健康寿命の差を短くすることが必要であり，そのためには毎日の食生活が重要である。令和2年版厚生労働白書[1)]においても，健康寿命延伸に向けた生活習慣病予防について食品の役割がいっそう求められている。

野菜や果物において生体調節機能をもつ成分としてポリフェノールが知られている。食文化や食習慣による違いはあるものの，ヒトは1日に1 g相当のポリフェノールを摂取していることが報告されている[2)]。さまざまな研究によりポリフェノールが多様な生理機能を有することが知られている一方で，摂取されたポリフェノールの生物学的利用能が著しく低いことは「ポリフェノールパラドックス」[3)]とよばれており，このパラドックスを紐解く鍵として，腸内細菌が注目されている。

多数の論文から，フラボノイドやタンニンなどさまざまなポリフェノールが，腸内細菌により代謝される報告がなされている[4)]。ポリフェノールが腸内細菌による代謝を受け，より低分子の代謝産物として吸収され，機能を発揮する可能性があると述べられている。

健康に寄与する報告があるポリフェノール（クルクミン[5)]，γ-オリザノール[6)]，ヘスペリジン[7)]など）は代謝産物として共通に3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) propionic acid（以下，HMPA）が見いだされることが報告されている。われわれは，このHMPAに着目し，肥満マウスモデルにおける影響を調べた結果，高脂肪食負荷による体重の増加や，肝臓および血中の脂質関連パラメーターを有意に改善することが明らかとなった[8)]。興味深いことに，本研究において4-hydroxy-3-methoxycinnamic acidは既報[9)]と同様の作用が再現されたが，これはマウス腸内において4-hydroxy-3-methoxycinnamic acidがHMPAへと代謝された結果であることが明らかとなり，作用の分子実体がHMPAであることが示唆された。

われわれは米ぬかを発酵させることにより，HMPAを含む食品製剤（米ぬか発酵物）を開発した。BMIが高めの健康な日本人男性を対象に，HMPAを含む米ぬか発酵物の摂取による腹部脂肪に及ぼす影響について検討を行った結果，12週間の継続摂取により，腹部脂肪が低減する作用が示唆された[10)]。本作用について明らかにするために，BMIが高めの健康な成人男女を対象に，前報をもとに症例数を算出した検証試験を実施した。

I　対象と方法

1　試験実施体制

本試験は，福原医院治験審査委員会（IRB番号20000005）で審査および承認（承認日2021年6月21日，承認番号21028）された後に実施した。試験の実施はヘルシンキ宣言（2013年10月改訂）に基づく倫理的原則および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省告示，平成29年2月28日一部改正）を遵守し，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染拡大防止対策（来院前の事前確認，来院時の誘導や制限，マスクの着用，密集の回避，手指の消毒等）を適切に講じて実施した。

本試験は福原医院（北海道恵庭市）にて2021年7月5日（同意取得日）から2021年11月20日（最終来院日）に実施し，試験中の試験計画の変更は生じなかった。また，被験者の個人情報を保護する観点から，すべての試験関連データを匿名化し，被験者番号で被験者を特定する方策を講じて実施した。なお，試験の実施に先立ち大学病院医療情報ネットワーク研究センターの運営するUMIN-CTRへ試験内容の登録を行った（UMIN000044727）。

2　試験対象者

試験対象者はボランティア登録された年齢が20歳以上65歳未満の健康な成人男女を対象とした。試験の実施に先立ち，試験の目的・意義，選択基準，除外基準，試験食品，実施方法，検査内容，管理事項などを含む試験内容および具体的な試験スケジュールを明記した同意説明文書を試験対象者に手渡し，試験内容を十分に説明した。自由意思に基づく同意を文書にて取得して，同意を得た被験者候補に対してスクリーニング検査を実施し，スクリーニ

ング検査の結果から以下の選択基準および除外基準による適格性評価を行い，試験対象者 90 名を選択した。

選択基準：①同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の健康な日本人男女，②スクリーニング検査時の BMI が 23.0 以上 30.0 未満の者，③予定来院日に試験実施機関に来院できる者，④本試験の目的や内容について十分に理解したうえで，試験開始前に書面により同意した者

除外基準：①心臓，肝臓，腎臓，消化器等に重篤な疾患の罹患歴および現病歴がある者，②脂質異常症，高血圧症，糖尿病の罹患歴および現病歴がある者，③本試験開始 1 カ月以内に重篤な病気やケガにより投薬治療や手術を行った者（風邪等の一過性の症状で処方された者は除く），④試験に影響を及ぼす可能性のある特定保健用食品，機能性表示食品および栄養補助食品（サプリメント食品）を常用している者，⑤妊娠中または妊娠している可能性のある者，および試験期間中に妊娠する可能性のある者，授乳期の者，⑥アルコール多飲者（純アルコール量に換算して平均 40 g 相当量/日以上），⑦過去に採血によって気分不良や体調悪化を経験したことのある者，⑧本試験開始 1 カ月以内に 200 mL 以上の献血を行った者，または試験期間中にその予定がある者，⑨慢性便秘症と診断された者，⑩交代制勤務者（夜間ローテーション勤務の者），⑪出張や旅行が平均して 1 カ月に 10 日以上ある者，⑫試験食品に含まれる成分にアレルギー症状を示す可能性がある者，⑬他の臨床試験にすでに参加している者，本試験期間中に参加予定の者，⑭その他，健康診断等のデータなどに基づき，試験責任医師が不適当と判断した者

3　試験食品

被験食品と対照食品の 2 種を試験食品とした。被験食品は 1 回摂取量 1 粒あたり，米ぬか発酵物（名称：アクティボディ® RB，丸善製薬㈱製）を 100 mg 配合したハードカプセルとした。対照食品は米ぬか発酵物をデキストリンで置き換え，外観・風味等からは区別できないものとし，試験食品管理責任者の管理のもと試験を実施した。試験食品は 1 日 1 粒を水または白湯で 12 週間毎日継続摂取させた。

4　試験方法

本試験はランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験とした。スクリーニング検査で適格性を確認した試験対象者 90 名を，本試験に関与しない者が性別，年齢，スクリーニング検査時の腹部内臓脂肪面積を層別因子とし，層別ブロック化ランダマイズ法にてランダムに試験対象者を被験食品群と対照食品群の 2 群に割り付けた。本試験に関与しない第三者が乱数を割り当てて割付けを実施し，割付け後ただちに試験食品割付け表を封緘し，すべてのデータを固定して開錠するまで厳重に保管して盲検性を維持した。盲検化の対象は，試験に関係するすべての者であり，解析対象者が固定されるまで，割付け表は開封しないこととした。

本試験では試験対象者の管理事項として事前検査より最終検査時まで，生活全般を試験開始前と大きく変化させず，健康維持に努めるよう指導した。来院前日はアルコール摂取ならびに脂肪分の多い食事を禁止とし，21 時以降は必要最小限の飲水以外は絶食とした。試験期間中は暴飲暴食，極度の偏食はせず，ふだんどおりの食生活を維持させ，過量の飲酒（社団法人アルコール健康医学協会の一般的な適量範囲の飲酒 40 g/日を超える量）が確認された場合は適宜指導した。本試験では医薬品を常用している者は試験対象者としないこととし，一時的な解熱剤・鎮痛剤・アレルギー症状緩和薬などを服用した場合は生活日誌に記載することとした。また，試験対象者には試験期間中に新たに特定保健用食品，機能性表示食品等を摂取しないように指導した。喫煙は通常の喫煙習慣・頻度を極力維持することとし，過度の喫煙および喫煙習慣・頻度を変えることを禁止とした。運動習慣および生活リズムについても試験開始時と大きく変更せず維持することとし，検査前日から検査終了までは激しい運動を禁止とした。さらに，試験期間中の献血は禁止とした。

スクリーニング検査では，試験対象者の背景調査，医師問診，身体計測，生理学的検査，血液検査，尿検査および腹部脂肪面積の測定を実施した。スクリーニング検査により，選択基準・除外基準の適格性を判断し，試験に組み入れる試験対象者 90 名を選定した。試験対象者は割り付けられた試験食品を 12 週間摂取させ，摂取開始前（摂取 0 週），摂取 4

週後，摂取 8 週後，摂取 12 週後に検査を実施した。また，試験の許容範囲は 84±5 日とした。

各検査日には医師問診，身体計測，生理学的検査，血液検査，尿検査，腹部脂肪面積の測定を実施した。各検査日の来院前 3 日間は被験者に食事調査表を記入させ，食事写真を撮影することで食事内容調査を実施した。また，歩数計を用いた運動量調査も実施した。試験対象者には摂取開始前（摂取 0 週）検査日から試験終了時まで毎日生活日誌を記録させ，生活習慣の変動等を確認し，記載内容から生活習慣の変動が認められた場合には，当該試験対象者に指導を行った。

5　評価項目

主要評価項目および副次評価項目として以下の項目を設定した。

1）主要評価項目

腹部内臓脂肪面積

2）副次評価項目

腹部全脂肪面積，腹部皮下脂肪面積，体重，BMI，ウエスト周囲径，ヒップ周囲径，ウエスト-ヒップ比，臨床検査項目（総コレステロール，LDL コレステロール，HDL コレステロール，中性脂肪，血糖値，HbA1c）

なお，試験食品の安全性は，摂取期間中の副作用・有害事象とともに，生理学的検査および臨床検査について試験対象者別の変動および平均値を確認した。試験対象者の自覚症状，他覚的所見としての有害事象は試験責任医師が判断した。

身体計測については，スクリーニング検査時，摂取開始前（摂取 0 週）検査，摂取 4 週後検査，摂取 8 週後検査および摂取 12 週後検査時に体組成計（DC-320；タニタ）を用いて体重，BMI，体脂肪率を測定し，デジタルメジャー（DTM-15；ヤマヨ測定機）を用いてウエスト周囲径，ヒップ周囲径を測定した。身長は身長計（HF II; 松吉医療器械）を用いてスクリーニング検査時のみ測定した。

生理学的検査については，スクリーニング検査時，摂取開始前（摂取 0 週）検査，摂取 4 週後検査，摂取 8 週後検査および摂取 12 週後検査時に自動血圧計（「健太郎」HBP-9020；オムロン）を用いて収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数を測定し，電子体温計（MC-1600W-HP；オムロン）を用いて体温を測定した。

臨床検査については，スクリーニング検査時，摂取開始前（摂取 0 週）検査，摂取 4 週後検査，摂取 8 週後検査および摂取 12 週後検査時に空腹時血液を採取した。血液学検査として，白血球数，赤血球数，血色素量，ヘマトクリット値，血小板数，平均赤血球数容積（MCV），平均赤血球血色素量（MCH），平均赤血球血色素濃度（MCHC）を測定した。血液生化学検査として，総タンパク，アルブミン，総ビリルビン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），乳酸脱水素酵素（LDH），アルカリフォスファターゼ（ALP），γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP），総コレステロール，HDL-コレステロール，LDL-コレステロール，中性脂肪，血糖値，HbA1c，尿酸，尿素窒素，クレアチニン，クレアチンフォスフォキナーゼ（CPK），Na，Cl，K，Ca を測定した。スクリーニング検査時には梅毒定性，HBs 抗原定性，HCV 抗体判定，HIV 抗原・抗体定性を測定した。臨床検査項目の測定は㈱第一岸本臨床検査センター（北海道札幌市）にて実施した。

尿検査については，スクリーニング検査時，摂取開始前（摂取 0 週）検査，摂取 4 週後検査，摂取 8 週後検査および摂取 12 週後検査時に尿検体を採取し，比重，pH，ケトン体，潜血反応，ウロビリノーゲン，ビリルビン，タンパク定性，糖定性を測定した。尿検査項目の測定は㈱第一岸本臨床検査センター（北海道札幌市）にて実施した。

腹部脂肪面積については，スクリーニング検査時，摂取開始前（摂取 0 週）検査，摂取 8 週後検査および摂取 12 週後検査時に CT スキャナシステム（日立全身用 X 線装置 Robusto-Ei；日立メディコ）を用い，腹部の断層撮影を行った。撮影画像は内臓脂肪計測 PC ソフト（Fat Scan^{TM} Ver. 3.0；N2 システム）を用いて解析し，腹部内臓脂肪面積と腹部皮下脂肪面積の和を腹部全脂肪面積とした。

医師問診については，スクリーニング検査時，摂取開始前（摂取 0 週）検査，摂取 4 週後検査，摂取 8 週後検査および摂取 12 週後検査時に試験責任医師が問診・聴診等を行い，自覚症状および他覚的所見の発現状況を確認し，有害事象および試験食品との因果関係の判定を行った。

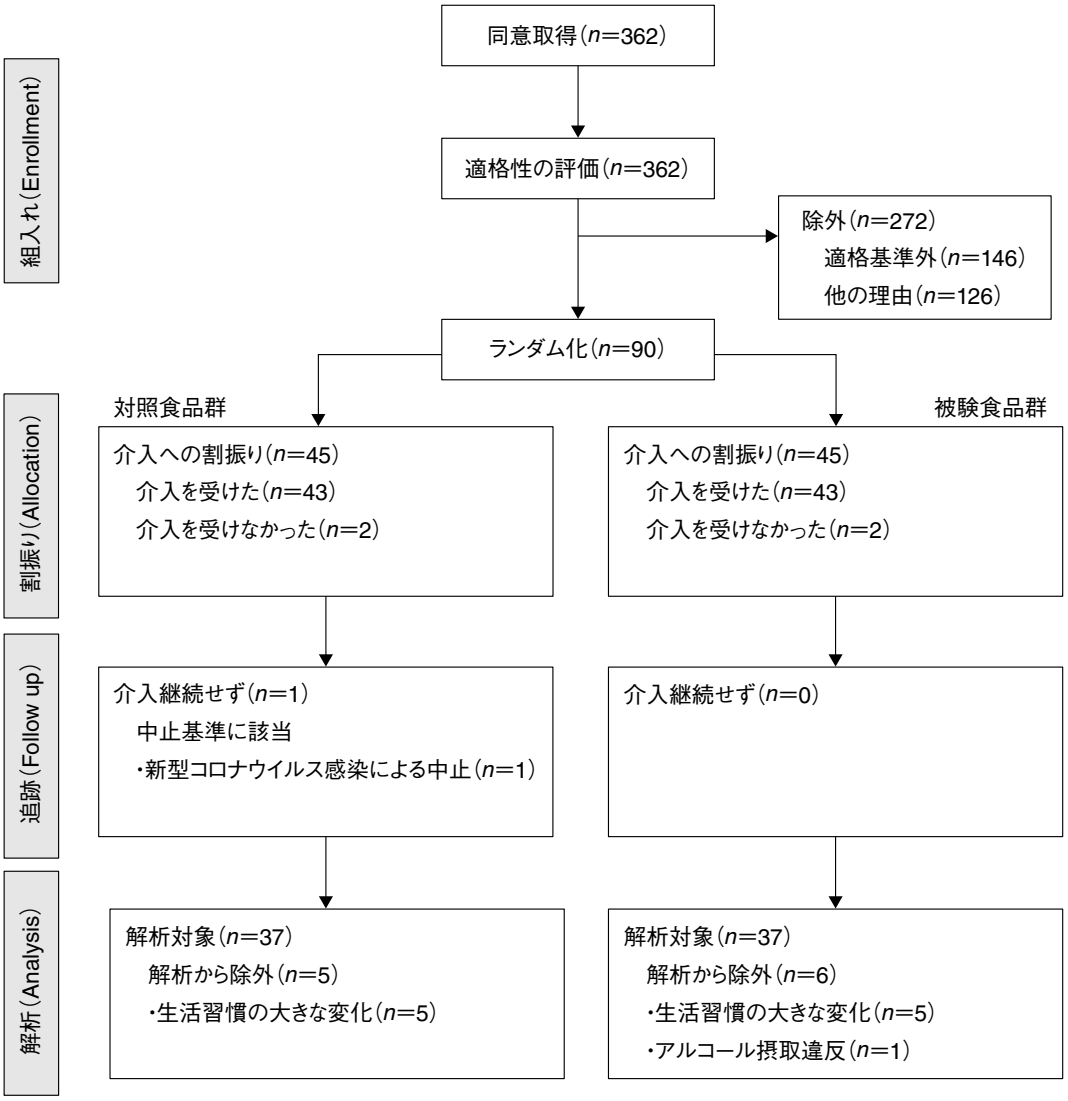

図 1　試験フローチャート

6　試験対象者数の設定

BMI が高めの健康な日本人男性を対象にした既報[10]にて，HMPA を含む米ぬか発酵物の摂取による腹部脂肪の低減効果を参考に試験対象者数の設定を行った。すわなち，本試験の主要評価項目である腹部内臓脂肪面積の結果から平均値の差（5.42 cm^2）および統合標準偏差（16.4 cm^2）から，有意水準 5%，検出力 80%における例数として 1 群あたり 42 例と算出し，脱落等を加味した 1 群 45 例（全体 90 例）を本試験の目標例数に設定した。

7　統計解析

結果は試験対象者の背景情報は平均値±標準偏差にて表記し，それ以外は平均値±標準誤差にて表記した。

各検査時における摂取開始前（摂取 0 週）との比較は，多重性を考慮した（Sidak の方法）対応のある *t* 検定で評価し，対照食品群と被験食品群との比較は，*F* 検定により等分散性の検定を行い，等分散の場合は Student の *t* 検定を，不等分散の場合は Aspin–Welch の *t* 検定を行った。有害事象および副作用の発生数については，Fisher の正確検定を行った。尿定性値については，各検査時における摂取開始前（摂取 0 週）との比較は Wilcoxon の符号付順位検定で評価し，各検査時における対照食品群と被験食品群との比較は，Mann–Whitney の *U* 検定を行った。データの集計・解析には Microsoft Excel

表 1　解析対象者の背景情報

項目	対照食品群（n＝37）	被験食品群（n＝37）
男/女（名）	16/21	14/23
年齢（歳）	47.8±9.1	48.8±9.2
身長（cm）	163.84±8.54	162.50±8.64
体重（kg）	68.91±6.30	67.77±6.98
BMI（kg/m^2）	25.70±1.99	25.66±1.73
ウエスト周囲径（cm）	88.39±4.55	88.54±5.23
内臓脂肪面積（cm^2）	97.35±14.12	97.07±13.10
収縮期血圧（mmHg）	125.8±11.6	124.7±13.7
拡張期血圧（mmHg）	78.4±10.8	77.5±8.7

平均値±標準偏差

2013（Microsoft Corp.）および SAS 9.4（SAS Institute Inc.）を使用し，有意水準は両側検定で 5% とした。

II　結　　果

1　試験対象者の背景

試験フローチャートを**図 1** に示した。

同意を取得した試験対象者候補 362 名に対して，スクリーニング検査による適格性評価を行い，90 名の試験対象者を選抜した。90 名の試験対象者はそれぞれ 45 名ずつ対照食品群と被験食品群に割り付けられた。試験食品を摂取するまえに，対照被験食品群で 2 名，被験食品群で 2 名が自己都合による参加辞退が生じ，各群 43 名が試験食品の摂取を開始した。摂取 8 週目時点において，対照食品群の 1 名が新型コロナウイルス感染により試験中止となり，残りの全 85 名（対照食品群 42 名，被験食品群 43 名）が所定の試験スケジュールを完遂した。開錠前の症例検討会にて，生活習慣の変化が生じた 10 名，純アルコール量の逸脱が認められた 1 名を解析対象者から除外した。生活習慣の変化については，本試験では新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行状況による運動量への影響が考えられたため，歩数が摂取前と比較して 2 倍以上もしくは 1/2 以下となった試験対象者は生活習慣の変化が生じたと判断し，解析対象から除外した。対照食品群 37 名，被験食品群 37 名の計 74 名を解析対象者に固定し，割付け表の開錠を行った。

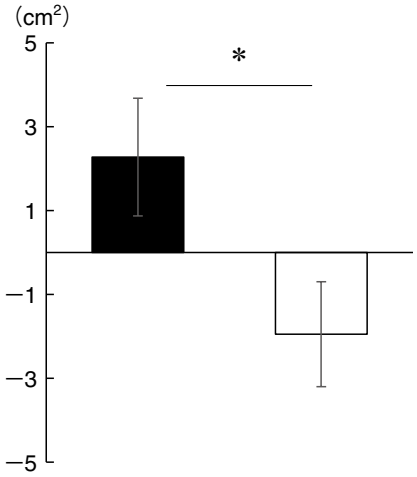

図 2　主要評価項目（摂取 12 週後の内臓脂肪面積の変化量）
平均値±標準誤差
■対照食品群（n＝37）
□被験食品群（n＝37）
*P＜0.05（対照食品群との比較）

解析対象者の背景情報を**表 1** に示した。各項目において被験食品群と対照食品群に有意な差は認められなかった。

試験食品の摂取率は対照食品群で平均摂取率 99.9%（最小値 97.6%），被験食品群で平均摂取率 99.6%（最小値 96.3%）であった。

2　解析結果

1）主要評価項目

主要評価項目である腹部内臓脂肪面積の変化量を**図 2** に示した。対照食品群と比較し，被験食品群において，腹部内臓脂肪面積の有意な低値が認められ，被験食品摂取による腹部内臓脂肪面積の低減効果が示された。

2）腹部脂肪面積の推移

表 2 に腹部脂肪面積の推移を示した。摂取 12 週後において，対照食品群と比較し，被験食品群にて腹部内臓脂肪面積の有意な低値が認められた。一方で，腹部皮下脂肪面積および腹部全脂肪面積においては有意な差は認められなかった。

3）身体計測の結果

身体計測の結果を**表 3** に示した。体重および BMI は摂取 8 週後において，対照食品群と比較し，被験食品群にて有意な低値が認められた。ウエスト周囲径は摂取 8 週後および摂取 12 週後において，対照

表 2　腹部脂肪面積の推移

項目	群		摂取前	摂取 8 週後※	摂取 12 週後
内臓脂肪面積 (cm^2)	対照食品	実測値	94.25±2.90	96.22±3.00	96.52±3.00
	（n＝37）	変化値		1.97±1.28	2.28±1.40
	被験食品	実測値	96.23±2.12	95.68±2.33	94.28±2.33
	（n＝37）	変化値		−0.79±1.39	−1.95±1.25*
皮下脂肪面積 (cm^2)	対照食品	実測値	213.64±12.82	212.42±12.45	212.91±12.40
	（n＝37）	変化値		−1.22±2.14	−0.72±2.33
	被験食品	実測値	218.78±9.50	218.72±10.03	215.58±9.94
	（n＝37）	変化値		−0.04±2.20	−3.21±3.00
全脂肪面積 (cm^2)	対照食品	実測値	307.88±13.06	308.64±12.73	309.44±12.61
	（n＝37）	変化値		0.75±2.10	1.55±2.76
	被験食品	実測値	315.01±8.95	314.40±9.51	309.86±9.36
	（n＝37）	変化値		−0.83±2.50	−5.16±3.38

平均値±標準誤差

*対照食品群と比較して有意差あり（P＜0.05）

※摂取 8 週後は対照食品群 n＝37，被験食品群 n＝35

表 3　身体計測の結果

項目	群		摂取前	摂取 4 週後	摂取 8 週後※	摂取 12 週後
体重 (kg)	対照食品	実測値	68.63±1.05	68.96±1.09#	69.11±1.09#	69.12±1.07#
	（n＝37）	変化値		0.32±0.12	0.48±0.15	0.49±0.19
	被験食品	実測値	67.41±1.13	67.45±1.13	67.82±1.10	67.59±1.14
	（n＝37）	変化値		0.04±0.13	0.05±0.13*	0.18±0.16
BMI (kg/m^2)	対照食品	実測値	25.60±0.33	25.73±0.34#	25.78±0.34#	25.78±0.33#
	（n＝37）	変化値		0.13±0.04	0.18±0.06	0.18±0.07
	被験食品	実測値	25.52±0.27	25.53±0.26	25.61±0.26	25.59±0.26
	（n＝37）	変化値		0.02±0.05	0.02±0.05*	0.07±0.06
ウエスト周囲径 (cm)	対照食品	実測値	88.22±0.81	88.29±0.82	88.41±0.83	88.22±0.83
	（n＝37）	変化値		0.07±0.15	0.19±0.24	−0.01±0.26
	被験食品	実測値	89.22±0.84	88.82±0.85	88.71±0.78#	87.82±0.80#
	（n＝37）	変化値		−0.40±0.21	−0.89±0.30*	−1.40±0.33*
ヒップ周囲径 (cm)	対照食品	実測値	98.05±0.67	98.57±0.70#	97.75±0.70	97.36±0.67#
	（n＝37）	変化値		0.52±0.19	−0.29±0.31	−0.68±0.28
	被験食品	実測値	98.32±0.63	98.31±0.62	97.67±0.63#	97.68±0.60#
	（n＝37）	変化値		−0.01±0.17*	−0.66±0.24	−0.64±0.25
ウエスト-ヒップ比	対照食品	実測値	0.900±0.007	0.896±0.007	0.905±0.007	0.906±0.007
	（n＝37）	変化値		−0.004±0.002	0.005±0.004	0.006±0.003
	被験食品	実測値	0.908±0.009	0.904±0.009	0.908±0.008	0.900±0.008#
	（n＝37）	変化値		−0.004±0.003	−0.004±0.003	−0.008±0.003*

平均値±標準誤差

*対照食品群と比較して有意差あり（P＜0.05）

#摂取前と比較して有意差あり（P＜0.05）

※摂取 8 週後は対照食品群 n＝37，被験食品群 n＝35

表 4　臨床検査項目の結果

項目	群	摂取前	摂取 4 週後	摂取 8 週後※	摂取 12 週後
総コレステロール（mg/dL）	対照食品（n＝37）	210.5±4.9	209.1±4.4	215.6±4.5	216.3±4.7#
	被験食品（n＝37）	208.4±5.2	207.6±4.8	215.0±5.9#	210.7±5.2
LDL コレステロール（mg/dL）	対照食品（n＝37）	137.6±4.1	132.1±3.2#	138.3±3.6	139.9±4.1
	被験食品（n＝37）	130.6±5.0	128.5±4.7	136.3±5.6#	132.1±4.7
HDL コレステロール（mg/dL）	対照食品（n＝37）	57.1±1.9	55.5±1.9#	59.3±1.9#	58.2±2.0
	被験食品（n＝37）	59.5±2.2	58.5±2.3	61.7±2.5	60.2±2.4
中性脂肪（mg/dL）	対照食品（n＝37）	110.5±10.4	120.8±11.9	128.5±16.3	114.3±11.5
	被験食品（n＝37）	106.5±9.4	103.9±6.4	105.0±8.7	99.5±8.1
血糖値（mg/dL）	対照食品（n＝37）	87.9±1.3	89.7±1.2#	88.8±1.2	90.7±1.6#
	被験食品（n＝37）	88.4±0.9	90.5±1.1#	87.8±1.0	90.1±1.0#
HbA1c（%）	対照食品（n＝37）	5.20±0.05			5.32±0.05#
	被験食品（n＝37）	5.16±0.04			5.29±0.05#

平均値±標準誤差

#摂取前と比較して有意差あり（P＜0.05）

※摂取 8 週後は対照食品群 n＝37，被験食品群 n＝35

食品群と比較し，被験食品群にて有意な低値が認められた。ヒップ周囲径は摂取 4 週後において，対照食品群と比較し，被験食品群で有意な低値が認められた。また，ウエスト-ヒップ比については摂取 12 週後において，対照食品群と比較し，被験食品群で有意な低値が認められた。

対照食品群において，体重および BMI は摂取前（摂取 0 週）と比較してすべての時点で有意な増加が認められた。また，ヒップ周囲径については摂取前（摂取 0 週）と比較して摂取 4 週後は有意な増加，摂取 12 週後は有意な低下が認められた。

被験食品群において，ウエスト周囲径およびヒップ周囲径については摂取前（摂取 0 週）と比較して摂取 8 週後および摂取 12 週後は有意な低下が認められた。また，ウエスト-ヒップ比については摂取前（摂取 0 週）と比較して摂取 12 週後は有意な低下が認められた。

4）臨床検査項目の結果

臨床検査項目の結果を**表 4** に示した。いずれの項目においても対照食品群と被験食品群において有意な差は認められなかった。

対照食品群においては，摂取前（摂取 0 週）と比較して総コレステロールが摂取 12 週後に有意な増加，HDL コレステロールが摂取 4 週後で有意な低下と摂取 8 週後で有意な増加，LDL コレステロールが摂取 4 週後に有意な低下を示した。また，摂取前（摂取 0 週）と比較して血糖値は摂取 4 週後および摂取 12 週後で有意な増加，HbA1c は摂取 12 週後で有意な増加を示した。

被験食品群においては，摂取前（摂取 0 週）と比較して総コレステロールおよび LDL コレステロールが摂取 8 週後に有意な増加，血糖値が摂取 4 週後および摂取 12 週後で有意な増加，HbA1c が摂取 12 週後で有意な増加を示した。

5）安全性の評価

本試験において副作用は認められなかった。試験期間中，対照食品群では 43 名中に計 35 件（新型コロナウイルスワクチン接種による副反応，腰痛，膝痛等），被験食品群では 43 名中に計 38 件（新型コロナウイルスワクチン接種による副反応，感冒症状，頭痛，悪心等）の有害事象が認められた。出現した有害事象に対照食品群および被験食品群で有意な差は認められなかった。また，各有害事象について試験食品との因果関係はないと試験責任医師により判断された。

血液学検査，血液生化学検査，尿検査においてはいくつかの項目で変動が認められたが，生理的な範囲内の変動であり，安全性について考慮すべき変動

は認められなかった。

以上の結果より，本試験条件下における被験食品の安全性に問題はないと判断された。

Ⅲ　考　　察

本試験ではHMPAを含む米ぬか発酵物のヒトにおける腹部内臓脂肪に対する低減効果を評価することを目的として，年齢20歳以上65歳未満の健康な成人男女を対象に，米ぬか発酵物含有食品または対照食品を1日1粒，12週間摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施した。その結果，米ぬか発酵物含有食品摂取群が対照摂取群と比較して，12週間継続摂取により腹部内臓脂肪面積の有意な低下が認められた。以前の報告[8]において，われわれは米ぬか発酵物に含まれる機能性関与成分HMPAが，肥満モデルマウスにおいて高脂肪食負荷による体重の増加を抑制し，抗肥満効果を有することを報告している。また，BMIが高めの健康な日本人男性を対象にした研究において，HMPAを含む米ぬか発酵物の摂取による腹部脂肪の低減作用が示唆されている[10]。本試験においても，これまでの結果と一致して，HMPAを含む米ぬか発酵物の継続摂取による腹部脂肪の低減効果が確認された。副次評価項目であるウエスト周囲径においても，米ぬか発酵物含有食品摂取群が対照食品摂取群と比較して，12週間継続摂取により有意に低値を示し，この現象は米ぬか発酵物含有食品摂取による腹部内臓脂肪面積の減少と矛盾しない結果である。

食事からのエネルギー摂取量と運動等によるエネルギー消費量によって腹部脂肪の蓄積に変化が生じる。食事や運動の変化が腹部脂肪に影響を与えることが想定されるため，本試験では被験者には生活習慣を変えないように指導を行い，試験を実施した。また，本試験は新型コロナウイルス感染症の流行下で実施したこともあり，実際の運動量（歩数）から生活習慣の変化の有無を検討し，一定の生活ができた者のみを解析対象者とした。また，食事調査の結果，米ぬか発酵物含有食品を摂取した群および対照食品を摂取した群において，摂取したエネルギー，タンパク質量，脂質量，炭水化物量に群間差は認められなかった。したがって，米ぬか発酵物含有食品を摂取した群における腹部内臓脂肪の低減効果は，食事内容や運動量の変化によるものでなく，HMPAを含む米ぬか発酵物を継続摂取することで得られた効果であると考えられる。

米ぬか発酵物および機能性関与成分HMPAの腹部内臓脂肪の低減への寄与として，HMPAがエネルギー代謝に関連するAMP-activated protein kinase（AMPK）を活性化することを確認している（未発表情報）。また，肥満マウスモデルにおける検討の結果，HMPA投与により，肝臓における糖分解および脂肪酸代謝（β酸化）を有意に改善することが明らかとなっている。HMPAを含む米ぬか発酵物を継続摂取することで，糖代謝や脂肪酸代謝が促進された結果，腹部内臓脂肪の低減効果を示したと考えられる。

これまでの研究と同様，本試験においても副作用および試験食品との因果関係が認められる有害事象は確認されなかった。本試験において問題となる所見は認められず，米ぬか発酵物含有食品の12週間継続摂取による安全性に問題はないことが確認された。

結　　論

本試験の結果から，機能性関与成分HMPAを含む米ぬか発酵物を摂取することによる腹部内臓脂肪の低減効果が確認された。また，機能性関与成分HMPAを含む米ぬか発酵物の長期摂取における安全性に問題がないことが示された。

【著者の貢献】 吉野進，川上秀昭は研究の着想・計画，結果の解釈，論文執筆を行った。結城知弥はデータ収集，佐藤寿郎はデータ解析を行った。福原育夫は本試験の試験責任医師であり，データ収集およびデータの解釈を行った。全著者は本論文の内容を確認し，承認している。

【利益相反】 本試験は経済産業省戦略的基盤技術高度化支援事業費JPJ005698の助成を受け実施した。試験は丸善製薬㈱より㈱新薬リサーチセンターに委託され，福原医院にて実施された。試験食品は丸善製薬㈱より提供した。吉野進，川上秀昭は丸善製薬㈱の従業員である。データ集計および統計解析は㈱新薬リサーチセンターにて実施された。結城知弥，佐藤寿郎は㈱新薬リサーチセンターの社員である。福原育夫は福原医院に所属し，本試験の試験責任医師として本試験に関与したが，丸善製薬㈱から福原育夫に対して研究費や謝礼金等の支払いはなかった。

【謝辞】 本試験にご協力をいただきました試験参加者，関係者の皆様に心より感謝申し上げます。本試験の割付けにご協力いただきました医療法人社団盟生会　東新宿クリニックに感謝申し上げます。

文　　献

1）厚生労働省．令和 2 年版厚生労働白書．2020. https://www.mhlw.go.jp/content/000684406.pdf
2）Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. Am J Clin Nutr 2004; 79: 727–47.
3）越阪部奈緒美．ポリフェノールパラドックス: 生体利用性と機能性の矛盾．化と生 2016; 54: 726–31.
4）Williamson G, Clifford MN. Colonic metabolites of berry polyphenols: the missing link to biological activity? Br J Nutr 2010; 104: S48–66.
5）Tan S, Calani L, Bresciani L, Dall'asta M, Faccini A, Augustin MA, et al. The degradation of curcuminoids in a human faecal fermentation model. Int J Food Sci Nutr 2015; 66: 790–6.
6）Fujiwara S, Sakurai S, Sugimoto I, Awata N. Absorption and metabolism of gamma-oryzanol in rats. Chem Pharm Bull 1983; 31: 645–52.
7）Roowi S, Mullen W, Edwards CA, Crozier A. Yoghurt impacts on the excretion of phenolic acids derived from colonic breakdown of orange juice flavanones in humans. Mol Nutr Food Res 2009; 53: S68–75.
8）Ohue-Kitano R, Taira S, Watanabe K, Masujima Y, Kuboshima T, Miyamoto J, et al. 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl) propionic acid produced from 4-hydroxy-3-methoxycinnamic acid by gut microbiota improves host metabolic condition in diet-induced obese mice. Nutrients 2019; 11: 1036.
9）Wang O, Liu J, Cheng Q, Guo X, Wang Y, Zhao L, et al. Effects of ferulic acid and γ-oryzanol on high-fat and high-fructose diet-induced metabolic syndrome in rats. PLoS One 2015; 10: e0118135.
10）吉野進，西谷洋輔，結城知弥，佐藤寿郎，福原育夫．米ぬか発酵物含有食品の摂取による腹部脂肪への影響: ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験．薬理と治療 2021; 49（10）: 1639–48.

受理日（2022-4-28），採択日（2022-5-30）

*　　*　　*