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―

■

Effect of the Food Containing Rice Bran Fermented Product on Abdominal Fat
―A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel-group Study―

■

吉野　進[1)]　西谷　洋輔[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 investigate the effects of food consisting of rice bran fermented product containing HMPA on human abdominal fat in healthy adults.

Methods A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study was conducted in 30 healthy males（Aged 20-64, BMI 25 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（primary outcome）, physical measurement, and safety assessment.

Results Abdominal fat area and subcutaneous fat area were significant lower in the test food group than in the placebo food group（$P<0.05$）. During the study period, no adverse events attributable to the test food were observed.

Conclusion The study findings indicate that the food containing rice bran ferment have an effect of reducing abdominal fat in healthy men.（UMIN-CTR ID: UMIN000041225）

（Jpn Pharmacol Ther 2021；49：1639-48）

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

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)]。令和２年版厚生労働白書によれば，健康寿命延伸に向けた生活習慣病予防について，運動習慣のほか，健康の維持・増進，疾病予防における食品の役割がいっそう求められている[1)]。

野菜や果物などの食用植物中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１g相当のポリフェノール(フラボノイド，

[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 Yosuke Nishitani: Maruzen Pharmaceuticals Co., Ltd.; Tomoya Yuki and Hisao Sato: New Drug Research Center, Inc.; Ikuo Fukuhara: Fukuhara Clinic

タンニン，単純フェノール）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化合物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から，そのメカニズムは不明な点が多い。近年，ポリフェノールパラドックス[3]ともよばれるこの矛盾を解明すべく研究が進められるなかで，ポリフェノールの腸内細菌代謝産物が注目されている。

Jenner らは，食事制限をしていない被験者 5 名の糞便水中のフェノール化合物を測定したところ，個人によりばらつきはあるものの，フラボノイドは 1 μmol/L 以下であったのに対し，より低分子である C_6-C_2（ベンゼン環に炭素数 2 の直鎖が結合），C_6-C_3，C_6-C_3ジヒドロ体化合物がおよそ 50〜500 倍の濃度で検出されたことを報告している[4]。Williamson らの総説においても，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化合物が，腸内細菌により C_6-C_1，C_6-C_2，C_6-C_3，C_6-C_3ジヒドロ体化合物へと代謝されると報告している[5]。それらの論文では，ポリフェノール化合物は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。

われわれは，コーヒー[6]または小麦全粒粉[7]などの食品を摂取したときに血中や尿中の主要な代謝産物として報告のある C_6-C_3ジヒドロ体化合物 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) propionic acid（以下，HMPA）に着目し，肥満マウスモデルにおける影響を調べた[8]。その結果，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。興味深いことに，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 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。

HMPA は前述の食品に加え，クルクミン[10]，γ-オリザノール[11]，ヘスペリジン[12]などのポリフェノール化合物を摂取したときの代謝産物として報告されているほか，黒酢[13]や樽酒[14]などの発酵食品に含まれることが報告されている。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。本研究では，HMPA を含む米ぬか発酵物の摂取によるヒト腹部脂肪に及ぼす影響について検証するために，年齢 20 歳以上 65 歳未満の健康な日本人男性を対象として，米ぬか発酵物 100 mg を含む食品を 12 週間継続摂取させた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。

I　対象と方法

1　被 験 者

被験者はボランティア登録された年齢が 20 歳以上 65 歳未満の健康な日本人男性を対象とした。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被験者に手渡し，試験内容を十分に説明した。本試験の内容を十分に理解し，趣旨に賛同し，文書にて同意の得られた被験者候補に対して事前検査を実施し，以下の選択基準を満たし，かつ除外基準に抵触しないことを確認した。

1）選択基準

①試験参加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性，②事前検査時の BMI が 25〜30 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

2）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，糖尿病と診断されている者，③脂質代謝，血圧改善，血糖降下薬を服用している者，④本試験開始 1 ヵ月以内に重篤な病気やけが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），⑤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，⑥アルコール多飲者（純アルコール量に換算して平均 60 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 ヵ月

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，⑨5 日以上便秘が続いている者，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 ヵ月に 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

2　倫理的配慮

本試験は福原医院治験審査委員会の承認後（承認日 2020 年 7 月 14 日，承認番号 20027），ヘルシンキ宣言（1964 年承認，2013 年 10 月改訂）の精神に則り，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　平成 29 年 2 月 28 日一部改正）を遵守して実施した。本試験は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染拡大防止対策（来院時の誘導や制限，密集の回避，手指の消毒，マスクの着用，室内の換気等）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 2020 年 7〜11 月に実施し，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。本試験は 2020 年 7 月 27 日に大学病院医療情報ネットワーク（UMIN-CTR）に事前登録（UMIN ID: UMIN000041225）したうえで実施した。

3　試験食品

試験食品は 2 種類のカプセルで，アクティボディ^{TM}RB（丸善製薬㈱製）を 1 粒あたり 100 mg 配合したものを被験食品，アクティボディ^{TM}RB をデキストリンで置き換えたものを対照食品とした。アクティボディ^{TM}RB は米ぬかを発酵させて粉末化した食品素材であり，機能性関与成分 HMPA を含んでいる。被験者には 1 日 1 粒（総重量 313 mg）の試験食品を 12 週間毎日継続摂取させた。被験食品および対照食品は外観・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。

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，試験食品を 12 週間継続摂取した際の腹部脂肪低減作用の検討を行った。割付け方法は年齢および腹部内臓脂肪面積を層別因子とした層別ブロック法を用いて，ランダムに割り付けた。割付けは本試験に関与しない第三者が担当し，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，被験者および試験実施者，試験計画・試験実施に関与するすべての者とした。

本試験では被験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被験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，被験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。

事前検査では，被験者の背景調査，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。事前検査により，選択基準・除外基準の適格性を判断し，試験に組み入れる被験者 30 名を選定した。被験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 6 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票を記入させ，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，歩数計を用いて運動量調査を実施

した。被験者には摂取開始前（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た。

5　評価方法

本試験は腹部脂肪面積を主要評価項目とし，身体計測，生理学的検査，血液検査項目を副次評価項目とした。また，安全性の評価として副作用，有害事象，各検査項目の評価を行った。

1）身体計測

事前検査時，摂取開始前（摂取0週）検査，摂取6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を測定した。身長は身長計（HFⅡ；松吉医療器械）を用いて事前検査時のみ測定した。

2）生理学的検査

事前検査時，摂取開始前（摂取0週）検査，摂取6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。

3）血液検査

事前検査時，摂取開始前（摂取0週）検査，摂取6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-GT），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，グルコース，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。事前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。血液検査項目の測定は㈱エスアールエル（北海道苫小牧市）にて実施した。

4）尿検査

事前検査時，摂取開始前（摂取0週）検査，摂取6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㈱エスアールエル（北海道苫小牧市）にて実施した。

5）腹部脂肪面積

事前検査時，摂取開始前（摂取0週）検査，摂取6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™ 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総脂肪面積とした。

6）食事内容調査・運動量調査

摂取開始前（摂取0週）検査，摂取6週後検査および摂取12週後検査の来院前3日間，被験者に食事調査票を記入させ，食事写真を撮影させた。これらの情報から管理栄養士が栄養解析ソフト（エクセル栄養君® ver. 9；建帛社）を用いて食事内容を解析し，1日あたりの摂取エネルギー量，タンパク質量，脂質量，炭水化物量を算出した。運動量調査には歩数計（FB-740；タニタ）を用いて，来院前3日間の平均歩数を算出した。

7）医師問診

事前検査時，摂取開始前（摂取0週）検査，摂取6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。

6　統計解析

結果は平均値±標準偏差にて示した。被験食品と対照食品の経時的な変化パターンの差を分割実験型分散分析を用いて検討した。各検査時における摂取開始前（摂取0週）との比較は，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

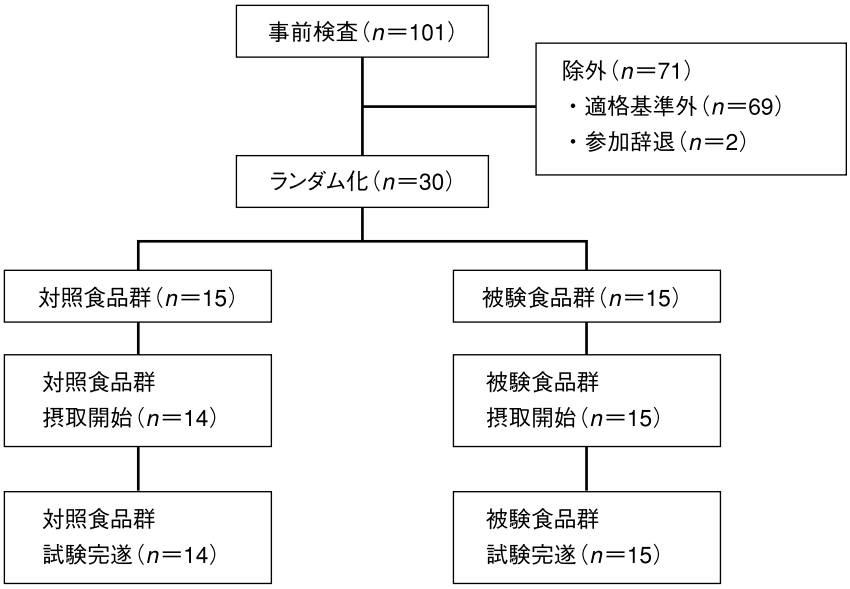

図 1　フローチャート

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 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　対 象 者

試験フローチャートを**図 1** に示した。同意を取得した被験者候補 101 名に対して事前検査を実施し，30 名の被験者を選抜した。30 名の被験者をそれぞれ 15 名ずつ 2 群に無作為に割り付けた後に，対照食品群では試験食品摂取前に 1 名が本人の自由意志により試験への参加を辞退し，対照食品群は 14 名，被験食品群は 15 名で試験を開始した。本試験において試験途中の脱落者は発生せず，全 29 名が試験を完遂した。**表 1** に試験食品を摂取した被験者の被験者背景を示した。いずれの項目においても有意な差は認められず，試験食品の摂取率は対照食品群で 99.49±1.90%，被験食品群で 99.37±2.14% であった。

表 1　被験者背景

	対照食品群（*n*＝14）	被験食品群（*n*＝15）
年齢（歳）	49.1±8.1	46.9±10.3
身長（cm）	170.88±5.37	170.31±5.91
体重（kg）	79.14±6.41	78.35±8.64
BMI（kg/m^2）	27.11±1.85	26.93±1.64
体脂肪率（%）	26.15±2.16	25.57±3.50
ウエスト周囲径（cm）	93.99±3.91	94.19±5.83
収縮期血圧（mmHg）	120.5±11.9	121.9±8.7
拡張期血圧（mmHg）	71.5±10.7	76.5±9.0
脈拍数（beats/minute）	71.9±11.7	75.5±8.4

平均値±標準偏差

2　解析結果

1）腹部脂肪面積

腹部脂肪面積の推移を**表 2** に示した。分散分析の結果，腹部皮下脂肪面積および腹部総脂肪面積において交互作用が認められた。また，変化値の群間比較において，被験食品群の腹部総脂肪面積にて摂取 12 週後に対照食品群と比較して有意な低値を示した。

2）身体計測・生理学的検査

表 3 に身体計測および生理学的検査の推移を示した。分散分析の結果，収縮期血圧において交互作用が認められた。摂取前（摂取 0 週）との比較を行っ

表 2　腹部脂肪面積

	群		摂取前	摂取 6 週後	摂取 12 週後	群間 *P* 値
内臓脂肪面積	対照食品	実測値	112.44±31.86	114.04±33.54	113.09±29.92	*P*=0.10
	（*n*=14）	変化量		1.60±7.44	0.66±8.47	
（cm^2）	被験食品	実測値	111.71±28.41	107.89±27.46	107.61±28.05*	
	（*n*=15）	変化量		−3.82±8.23	−4.10±7.23	
皮下脂肪面積	対照食品	実測値	202.76±44.69	195.46±43.22*	207.85±39.34	*P*=0.022
	（*n*=14）	変化量		−7.30±10.40	5.09±21.80	
（cm^2）	被験食品	実測値	201.76±68.87	197.41±78.75	192.42±71.76	
	（*n*=15）	変化量		−4.35±19.44	−9.34±19.13	
総脂肪面積	対照食品	実測値	315.19±70.56	309.49±68.62	320.94±60.83	*P*=0.037
	（*n*=14）	変化量		−5.70±14.67	5.75±24.57	
（cm^2）	被験食品	実測値	313.47±66.63	305.31±25.68	300.03±73.52*	
	（*n*=15）	変化量		−8.17±25.68	−13.44±23.96#	

平均値±標準偏差

*$P<0.05$（摂取前との比較），#$P<0.05$（対照食品との比較）

表 3　身体計測・生理学的検査

	群	*n*	摂取前	摂取 6 週後	摂取 12 週後	群間 *P* 値
体重（kg）	対照食品	14	79.01±6.14	78.83±6.39	79.12±6.25	*P*=0.10
	被験食品	15	77.92±8.83	77.78±8.94	77.26±8.81	
BMI（kg/m^2）	対照食品	14	27.06±1.75	27.01±1.85	27.10±1.64	*P*=0.084
	被験食品	15	26.80±1.78	26.74±1.83	26.55±1.74*	
体脂肪率（%）	対照食品	14	26.79±2.19	26.94±2.10	27.61±1.80*	*P*=0.13
	被験食品	15	26.11±3.16	26.32±3.48	26.24±3.61	
ウエスト周囲径（cm）	対照食品	14	94.14±4.39	94.20±4.52	94.18±4.46	*P*=0.25
	被験食品	15	93.78±6.38	93.85±6.16	93.03±6.97	
収縮期血圧（mmHg）	対照食品	14	118.1±11.6	125.4±14.6*	123.2±10.3*	*P*=0.020
	被験食品	15	120.5±8.6	119.1±7.1	122.3±9.3	
拡張期血圧（mmHg）	対照食品	14	67.9±9.4	75.8±12.3*	75.0±10.0*	*P*=0.087
	被験食品	15	74.1±9.4	76.4±8.5	79.3±8.5*	

平均値±標準偏差

*$P<0.05$（摂取前との比較）

表 4　食事調査および運動量

	群	*n*	摂取前	摂取 6 週後	摂取 12 週後
エネルギー（kcal）	対照食品	14	1979.1±311.2	1946.5±383.8	2039.3±419.4
	被験食品	15	2112.6±415.0	2136.5±571.6	2123.8±583.9
タンパク質（g）	対照食品	14	71.33±18.08	64.74±16.82	71.56±19.18
	被験食品	15	83.78±25.50	75.40±21.18	81.75±25.00
脂質（g）	対照食品	14	66.37±14.76	69.29±20.83	70.99±19.19
	被験食品	15	62.24±18.11	73.11±25.56*	74.41±28.54*
炭水化物（g）	対照食品	14	262.59±43.58	257.29±43.55	266.02±53.13
	被験食品	15	293.57±73.28	284.89±78.50	270.89±75.70
歩数（歩）	対照食品	14	6404.8±2694.7	6229.8±2505.0	6414.9±2835.9
	被験食品	15	7393.7±3214.7	8276.1±3855.3	7473.5±3685.2

平均値±標準偏差

*$P<0.05$（摂取前との比較）

表 5　血液学検査

	基準値	群	*n*	摂取前	摂取 6 週後	摂取 12 週後
白血球数（/μL）	3900-9800	対照食品	14	6521±2898	5521±1466	6057±1906
		被験食品	15	6587±1348	6120±1458	6927±1321
赤血球数（×10^4/μL）	427-570	対照食品	14	497.1±42.1	505.0±41.4	517.3±36.6*
		被験食品	15	516.3±40.5	524.5±37.2	544.3±30.5*,#
血色素（mg/dL）	13.5-17.6	対照食品	14	15.19±0.63	15.34±0.69	15.66±0.62*
		被験食品	15	15.48±1.00	15.75±1.05	16.25±0.83*,#
ヘマトクリット値（%）	39.8-51.8	対照食品	14	45.86±2.12	46.29±2.39	47.41±2.04*
		被験食品	15	47.28±3.22	47.88±3.08	49.54±2.32*,#
血小板数（×10^4/μL）	13.1-36.2	対照食品	14	24.36±3.60	24.06±5.00	24.59±3.95
		被験食品	15	23.91±3.43	24.88±4.33	24.69±3.99
MCV（fL）	82.7-101.6	対照食品	14	92.54±3.96	91.93±4.09*	91.85±3.83
		被験食品	15	91.68±2.95	91.34±2.66	91.09±2.68*
MCH（pg）	28.0-34.6	対照食品	14	30.69±1.52	30.47±1.48	30.36±1.52
		被験食品	15	30.02±1.20	30.03±0.99	29.87±1.03
MCHC（%）	31.6-36.6	対照食品	14	33.14±0.55	33.15±0.61	33.06±0.56
		被験食品	15	32.76±0.57	32.89±0.52	32.80±0.48

平均値±標準偏差

*P＜0.05（摂取前との比較），#P＜0.05（対照食品との比較）

た結果，BMI について被験食品群の摂取 12 週後で有意な低下，体脂肪率について対照食品群の摂取 12 週後で有意な増加，収縮期血圧について対照食品群の摂取 6 週後および摂取 12 週後で有意な増加，拡張期血圧について対照食品群の摂取 6 週後および摂取 12 週後，ならびに被験食品群の摂取 12 週後で有意な増加を示した。

3）食事調査・運動量

試験期間中の食事調査および身体活動調査の結果を**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で有意な差は認められなかった。一方，脂質については被験食品群で摂取前（摂取 0 週）と比較して摂取 6 週後および摂取 12 週後で有意な増加が認められた。

3　有害事象および副作用

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 14 名中 2 名に計 3 件（下痢，胃痛，歯痛），被験食品群では 15 名中 2 名に計 2 件（歯茎の炎症，頭痛）の有害事象が認められた。いずれの有害事象についても試験食品あるいは試験との因果関係はないと試験責任医師により判断された。

表 5 および**表 6** に血液学検査，血液生化学検査の結果を示した。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。

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脂肪に対する影響を評価することを目的として，年齢 20 歳以上 65 歳未満の健康な日本人男性を対象に，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総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。本試験においても，健康な成人男性が HMPA を含む米ぬか発酵物を 12 週間継続摂取することによる腹部脂肪の低減効果が確認され，ヒトにおいても抗肥満効果を発揮することが明らかとなった。

食事からのエネルギー摂取量が運動等によるエネ

表 6　血液生化学検査

	基準値	群	*n*	摂取前	摂取 6 週後	摂取 12 週後
総タンパク（g/dL）	6.7–8.3	対照食品	14	7.34±0.30	7.35±0.32	7.53±0.25*
		被験食品	15	7.36±0.27	7.47±0.40	7.71±0.21*,#
アルブミン（g/dL）	3.8–5.2	対照食品	14	4.70±0.25	4.76±0.28	4.66±0.19
		被験食品	15	4.57±0.25	4.72±0.35*	4.63±0.27
総ビリルビン（mg/dL）	0.3–1.2	対照食品	14	0.97±0.28	0.89±0.33	0.97±0.24
		被験食品	15	0.81±0.29	0.83±0.31	0.91±0.28
AST（U/L）	10–40	対照食品	14	24.4±8.3	25.5±9.7	23.6±8.0
		被験食品	15	26.4±8.6	26.8±7.9	27.6±10.0
ALT（U/L）	5–40	対照食品	14	31.4±17.6	33.7±20.7	30.5±17.6
		被験食品	15	40.5±23.1	43.3±22.6	43.2±25.9
LDH（U/L）	124–222	対照食品	14	189.4±31.9	189.5±49.0	184.6±34.5
		被験食品	15	176.5±21.6	182.0±24.2	173.2±24.2
ALP（U/L）	38–113	対照食品	14	66.4±17.4	66.9±15.3	66.2±15.2
		被験食品	15	74.9±13.2	77.5±12.6	77.4±12.6#
γ–GT（U/L）	≤70	対照食品	14	53.6±40.7	52.7±46.6	50.4±35.9
		被験食品	15	39.3±22.6	41.8±22.4	42.9±25.8*
総コレステロール（mg/dL）	150–219	対照食品	14	219.1±28.7	220.1±31.0	223.5±24.4
		被験食品	15	209.2±20.9	218.1±26.9*	218.5±25.2*
HDL–コレステロール（mg/dL）	40–86	対照食品	14	53.9±13.0	56.7±10.7*	57.6±13.2*
		被験食品	15	48.5±7.6	53.5±8.1*	54.2±10.1*
LDL–コレステロール（mg/dL）	70–139	対照食品	14	146.9±33.1	143.4±34.6	147.8±29.6
		被験食品	15	139.1±22.4	142.1±23.5	145.3±26.9
中性脂肪（mg/dL）	50–149	対照食品	14	105.6±66.3	107.9±54.6	105.3±40.9
		被験食品	15	128.9±65.4	138.9±83.2	129.2±77.0
グルコース（mg/dL）	70–109	対照食品	14	83.6±5.5	85.3±8.0	86.4±6.3*
		被験食品	15	85.9±13.5	88.5±14.6	89.4±13.6
尿酸（mg/dL）	3.7–7.0	対照食品	14	6.14±1.63	5.64±1.39*	5.76±1.31
		被験食品	15	5.17±1.08	5.19±1.10	5.22±1.14
尿素窒素（mg/dL）	8.0–22.0	対照食品	14	13.64±3.90	12.33±2.96	12.58±3.05
		被験食品	15	13.16±2.57	13.23±2.46	13.44±3.01
クレアチニン（mg/dL）	0.61–1.04	対照食品	14	0.907±0.128	0.882±0.101	0.861±0.098*
		被験食品	15	0.879±0.128	0.899±0.169	0.911±0.146*
Na（mEq/L）	136–147	対照食品	14	140.6±1.5	140.4±1.2	140.6±1.5
		被験食品	15	140.5±1.5	140.9±1.5	140.9±1.3
Cl（mEq/L）	98–109	対照食品	14	104.6±2.1	105.0±2.3	104.4±1.7
		被験食品	15	105.1±1.6	105.5±2.2	105.1±2.2
K（mEq/L）	3.6–5.0	対照食品	14	4.22±0.33	4.23±0.28	4.25±0.35
		被験食品	15	4.18±0.24	4.43±0.38*	4.46±0.42*
Ca（mg/dL）	8.5–10.2	対照食品	14	9.40±0.25	9.43±0.33	9.50±0.31
		被験食品	15	9.43±0.27	9.57±0.41	9.54±0.26

平均値±標準偏差

*P＜0.05（摂取前との比較），#P＜0.05（対照食品との比較）

ルギー消費量を上回ることで脂肪の蓄積が生じる。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。実際に食事調査および運動量調査を実施したところ，**表 4** に示すように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のいずれにおいてもエネルギー摂取量および運動量（歩数）に変化は認められなかった。米ぬか発酵物含有食品を摂取した群では脂質の摂取量が摂取前（摂取 0 週）と比較して有意な増加を示したにもかかわらず，腹部脂肪の低減効果が認められた。以上のことから，本試験における腹部脂肪面積の低減作用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た。

本試験は有効性の可能性を検討するために必要な1群15名を目標症例数とした予備的試験として，BMI 25〜30の健康な日本人男性を対象に実施した。BMI 25〜30の健康な日本人男性を対象にした本試験において，米ぬか発酵物含有食品の腹部脂肪の低減が認められたが，その他の集団においても同様の効果が認められるか等を含めた追加検証が今後の研究課題である。

本研究では腹部脂肪面積の低減作用の評価とともに，米ぬか発酵物含有食品の安全性についても評価を行った。問診，身体計測，生理学的検査，血液検査，尿検査，生活日誌による有害事象の結果をもとに，試験責任医師により安全性の評価が行われた。その結果，本試験において副作用は認められず，試験食品との因果関係が認められる有害事象も確認されなかった。また，血液学検査，血液生化学検査においては，いくつかの項目で有意な変動が認められたが，正常な範囲での生理学的な軽微な変化であり，安全性について考慮すべき変化は認められなかった。本試験において問題となる所見・有害事象は認められず，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と考えられた。

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の脂肪低減効果が示唆された。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（Author contribution）】 吉野進，西谷洋輔は研究の着想・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，西谷洋輔は丸善製薬㈱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）Jenner AM, Rafter J, Halliwell B. Human fecal water content of phenolics: the extent of colonic exposure to aromatic compounds. Free Radic Biol Med 2005; 38: 763–72.
5）Williamson G, Clifford MN. Colonic metabolites of berry polyphenols: the missing link to biological activity? Br J Nutr 2010; 104: S48–66.
6）Stalmach A, Mullen W, Barron D, Uchida K, Yokota T, Cavin C, et al. Metabolite profiling of hydroxycinnamate derivatives in plasma and urine after the ingestion of coffee by humans: identification of biomarkers of coffee consumption. Drug Metab Dispos 2009; 37: 1749–58.
7）Vitaglione P, Mennella I, Ferracane R, Rivellese AA, Giacco R, Ercolini D, et al. Whole-grain wheat consumption reduces inflammation in a randomized controlled trial on overweight and obese subjects with unhealthy dietary and lifestyle behaviors: role of polyphenols bound to cereal dietary fiber. Am J Clin Nutr 2015; 101: 251–61.
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）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.
11）Fujiwara S, Sakurai S, Sugimoto I, Awata N. Absorption and metabolism of gamma-oryzanol in rats. Chem Pharm Bull 1983; 31: 645–52.
12）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.
13）Shimoji Y, Tamura Y, Nakamura Y, Nanda K, Nishidai S, Nishikawa Y, et al. Isolation and identification of DPPH radical scavenging compounds in Kurosu (Japanese unpolished rice vinegar). J Agric Food Chem 2002; 50: 6501–3.
14）高尾佳史，山田翼，古川恵司，溝口晴彦．樽酒中の成分とその火落菌増殖抑制効果．日醸造協会誌 2012; 107: 868–74.

受理日（2021-8-27），採択日（2021-9-28）

*　　*　　*