米ぬか発酵物含有食品の摂取による LDL コレステロールの減少効果

―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 LDL-cholesterol by the Food Containing Rice Bran Fermented Product

―A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study―

■

吉野　進[1)]　栢木　宏之[1)]　阿波　里佳[1)]
西谷　洋輔[1)]　清水　隆麿[2)]　小野　貴弘[3)]
桒原　浩誠[1)]

ABSTRACT

Objective The purpose of this study was to verify the effect of food consisting of rice bran fermented product containing 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) propionic acid (HMPA) on LDL cholesterol.

Methods A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study was conducted in 40 healthy adults aged 20 to 64 years whose serum LDL Cholesterol levels were between 120 and 139 mg/dL. The participants took either a test food consisting of rice bran fermented product containing HMPA, or placebo for 12 weeks. The primary outcome was the change from 0 week of serum LDL cholesterol levels and the secondary outcome were total cholesterol, non-HDL cholesterol HDL cholesterol, arteriosclerotic index (LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio) and triglyceride.

Results The changes in LDL cholesterol levels from 0 week by the intake of the test food containing of rice bran fermented product was significantly lower than those of placebo in 12 weeks. No adverse events were observed in this study.

Conclusion These results suggested that rice bran fermented product containing HMPA reduces LDL cholesterol levels.(Clinical trial registration: UMIN000048588)

(Jpn Pharmacol Ther 2023；51：831-40)

KEY WORDS HMPA, Hyperlipidemia, LDL cholesterol, Randomized controlled trial, Rice bran fermented product

[1)]丸善製薬株式会社　[2)]株式会社 TES ホールディングス　[3)]うえのあさがおクリニック
Susumu Yoshino, Hiroyuki Kayaki, Riyo Awa, Yosuke Nishitani, and Hiroshige Kuwahara: Maruzen Pharmaceuticals Co., Ltd.; Ryoma Shimizu: TES holdings Co., Ltd.; Takahiro Ono: Ueno-Asagao 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]。動脈硬化性疾患（心疾患や脳血管疾患）は日本人の死因の約22%を占める主要な死亡原因であり[2]，心疾患や脳血管疾患は介護が必要となるおもな原因でもあるため，平均寿命と健康寿命の乖離の大きな原因となっている。これら循環器疾患のリスクファクターの一つとされているのが脂質異常症であり，脂質異常症の減少は「健康日本21（第2次）」のなかでも目標として掲げられてきたが，2022年に発表された達成状況は“変化なし”であった[3]。このように，動脈硬化性疾患の改善・予防は喫緊の課題であり[4]，運動習慣のほか，食品の役割がいっそう求められている。

脂質異常症のなかでも，血中のLDLコレステロールが高い状態は動脈硬化性疾患のリスクを高めることが知られており，高LDLコレステロール血症の治療により冠動脈疾患が減少することが明らかとされている[4]。日本人を対象に行われたコホート研究では，LDLコレステロール値が140 mg/dL以上の冠動脈疾患に対するハザード比は，LDLコレステロール値が80 mg/dL未満を基準とした際の2.8倍となる[5]。一方で，LDLコレステロール値が120 mg/dLを境に致死的冠動脈疾患のハザード比が上昇し始めており[5]，境界域であるLDLコレステロール値が120〜139 mg/dLでのLDLコレステロール値を低下させる意義は高いと考えられる。

近年，脂質異常症の予防手段として機能性食品が注目されており，これまでにエピガロカテキンガレートやプロシアニジン，クルクミンなどのポリフェノールがLDLコレステロール低減作用を示す報告がなされている[6〜10]。ポリフェノールはさまざまな機能が報告されている一方で，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く，このことは「ポリフェノールパラドックス」[11]とよばれている。このパラドックスをひもとく鍵として腸内細菌が注目されており，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，より低分子の代謝産物が吸収されて機能を発揮する可能性があると述べられている[12]。

クルクミンやγ-オリザノール，ヘスペリジン，クロロゲン酸などのポリフェノール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[13〜16]。このHMPA摂取による影響を肥満マウスモデルにおいて調べた結果，高脂肪食摂取による脂肪蓄積や，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[17]。興味深いことに，本研究においても4-hydroxy-3-methoxycinnamic acidは既報[18]と同様の抗肥満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であったことを示唆している。

われわれは米ぬかを発酵させることにより，HMPAを含む米ぬか発酵物（製品名：アクティボディ® RB）を開発し，これまでに腹部脂肪の低減効果や血糖値改善効果を確認している[19,20]。肥満モデルマウスを用いた研究結果[17]により，HMPAは肝臓内での脂肪酸β酸化を促し，脂肪酸の合成を抑制することで肝臓の脂質蓄積を抑制することが明らかとなっており，血中LDLコレステロールの低減効果についても期待される。したがって，本研究では，HMPAを含む米ぬか発酵物（アクティボディ® RB）の摂取によるヒトにおける血中LDLコレステロール値に及ぼす影響について検証した。具体的には，年齢20歳以上65歳未満の健康な男女を対象に米ぬか発酵物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により，HMPAの血中LDLコレステロール値への影響を評価した。

また，総コレステロールはLDLコレステロールと同様，日本国内の数多くのコホート研究により，総コレステロールの上昇に伴い冠動脈疾患発症率・死亡率が上昇することが報告されている[4]。最近の生活習慣の欧米化に伴い，日本人の総コレステロールはもはや米国と同等かそれ以上になっている事実[4]もあり，脂質異常症の管理は重要であるため副次評価項目として総コレステロール値を含む脂質関連指標の評価も行った。

I　対象と方法

1　試験実施体制

本試験は，試験に関連しない第三者で構成されるうえのあさがおクリニック倫理審査委員会（IRB 番号 18000153）で審査および承認（承認日 2022 年 6 月 29 日，承認番号ウ倫第 2022-19 号）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生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和 3 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）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。

本試験はうえのあさがおクリニック（東京都台東区）にて 2022 年 8 月 21 日（同意取得日）から 2022 年 12 月 4 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。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（UMIN000048588）。

2　試験対象者

試験対象者には，試験の実施に先立ち，同意説明文章を用いて試験の目的・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等を十分説明し，自由意思に基づく同意を文書にて取得して，同意が得られた者のみを試験対象者候補とした。同意を取得した試験対象者候補に事前検査を実施し，事前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 40 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 歳未満の健康な男女，②健康な者で，慢性身体疾患がない者，③LDL コレステロールが境界域型（120〜139 mg/dL）の者，④本試験の目的・内容について十分な説明を受け，同意能力があり，よく理解したうえで自発的に参加を志願し，書面で本試験参加に同意できる者，⑤指定された検査日に来所でき，検査を受けることのできる者，⑥試験責任医師が本試験の参加を適当と認めた者

除外基準：①なんらかの疾患を患い薬物治療を受けている者，②精神疾患，睡眠障害，高血圧，糖尿病，脂質異常症や重篤な疾患の罹患歴・現病歴のある者，③肝・腎・心・肺・血液等の重篤な既往歴・現病歴のある者，④消化器官に重篤な併存疾患および既往歴のある者，⑤スマートウォッチ使用に際し，使用制限事項（感光性の服薬者，てんかんを有する者，フラッシュ光に対して敏感な者，血液循環の悪化やあざができやすい者，腱炎・手根管症候群・その他の筋骨格疾患のある者，ゴム・金属に対しアレルギー症状を起こすおそれのある者，皮膚疾患を有する者）に該当する者，⑥過去 1 ヵ月において，疾患治療を目的とした薬物の服薬習慣のある者（頭痛，月経痛，感冒などの頓服歴は除く），⑦食品・医薬品に重篤なアレルギー症状を起こすおそれのある者，⑧BMI が 30 以上の者，⑨過去 1 ヵ月間において 200 mL，または 3 ヵ月以内に 400 mL を超える献血等をした者，⑩機能性表示食品，健康食品，サプリメント・飲料類の継続的な摂取習慣のある者（ただし同意取得時点で摂取を試験期間中に休止できる者は該当しない），⑪日常的な飲酒量が純アルコール換算で 40 g/日を超える者，⑫スマートウォッチのデータを送信・管理するスマートフォンの操作，ならびにアプリのダウンロードとその操作ができない者，⑬スマートウォッチの常時装着ならびに操作ができない者，⑭試験期間中に長期の出張や旅行など生活習慣の大幅な変更が生じる可能性のある者，⑮交代制勤務者・夜間勤務者，⑯妊娠中・授乳中あるいは妊娠の可能性のある者，⑰現在，他ヒト臨床試験に参加している者，他ヒト臨床試験参加後，3 ヵ月間が経過していない者，⑱本人または家族が健康・機能性食品を開発・製造もしくは販売する企業に勤務する者，⑲その他，試験責任医師が本試験の対象として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。事前検査で適格性を確認した試験対象者 40 名を，本試験に関与しない担当者が性別・年齢の中央値・事前検査時の LDL コレステロール値の中央値を基準とした層別ブロック化ランダマイズ法にて無作為に対照食品群と被験食品群の 2 群に割り付けた。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。

事前検査では，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，尿検査を実施した。事前検査の結果にて，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 40 名を選定した。各試験対象者は摂取前検査を行った後に試験食品の摂取を開始し，摂取 4 週後，摂取 8 週後および摂取 12 週後に来院させ，検査を実施した。試験食品の摂取期間は 12 週間とした。

試験対象者には，試験食品の摂取状況，就寝・起床時間，体調の変化，生活状況の変化，医薬品服薬状況，サプリメント類の摂取状況，飲酒状況等を日誌に記録させた。また，試験対象者には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を禁止とし，採血予定時刻の 12 時間前より当日の検査終了まで必要最小限の飲水以外は絶食とした。また，検査当日は検査終了まで運動および発汗の可能性がある身体活動を禁止とした。

各検査日は，問診，身体検査（体重，体脂肪率，BMI，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍），血液学的検査（白血球数，赤血球数，血色素量，ヘマトクリット値，平均赤血球容積，平均赤血球血色素量，平均赤血球血色素濃度，血小板数），血液生化学的検査（総タンパク，アルブミン，尿素窒素，クレアチニン，尿酸，AST，ALT，γ-GT，アルカリフォスファターゼ，乳酸脱水素酵素，クレアチンキナーゼ，CRP，総コレステロール，中性脂肪，LDL コレステロール，HDL コレステロール，non-HDL コレステロール，総ビリルビン，ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム，マグネシウム，鉄，血糖，HbA1c（事前検査および摂取 12 週後検査のみ)），尿一般検査（ウロビリノーゲン，潜血反応，ビリルビン，ケトン体定性，糖定性，タンパク定性，pH，比重），簡易型自記式食事歴法質問票（BDHQ），QOL に関するアンケート調査を行った。また，摂取前検査から摂取 12 週後検査までスマートウォッチを用いた QOL 関連調査を実施した。臨床検査については，㈱保健科学研究所にて定法により測定された。

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

LDL コレステロール

2）副次評価項目

脂質関連指標（中性脂肪，総コレステロール，HDL コレステロール，non-HDL コレステロール，動脈硬化指数），簡易型自記式食事歴法質問票（BDHQ），QOL に関するアンケート調査，スマートウォッチを用いた QOL 関連調査とした。

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，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。

6　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。

試験対象者の背景情報については，被験食品群と対照食品群の比較を 2 標本 *t* 検定もしくは χ^2検定を用いて評価した。各検査時における対照食品群と被験食品群との比較を 2 標本 *t* 検定にて行った。

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　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 212 名に対して，事前検査による適格性評価を行い，40 名の試験対象

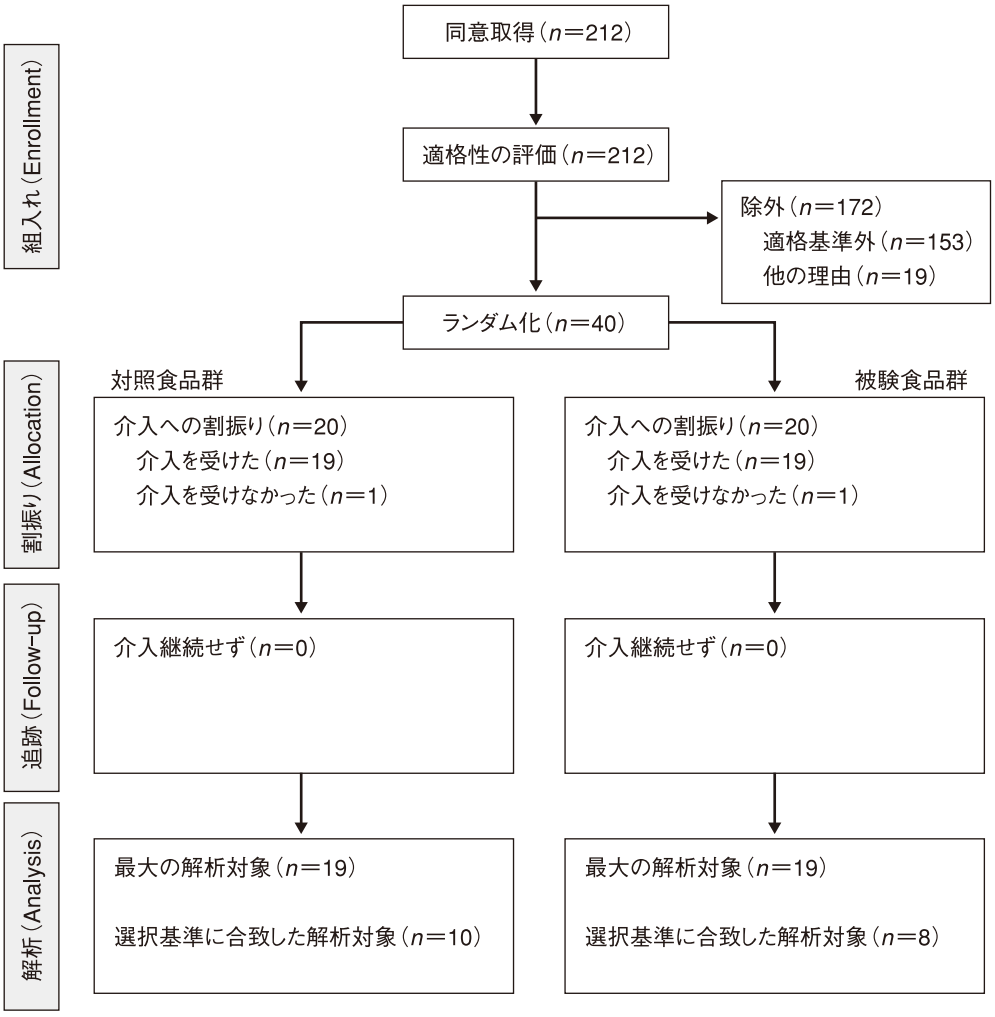

図 1　試験フローチャート

表 1　解析対象者の背景情報

項目		最大の解析対象集団		選択基準に合致した解析対象集団*	
		対照食品群（n＝19）	被験食品群（n＝19）	対照食品群（n＝10）	被験食品群（n＝8）
男/女	名	13/6	13/6	6/4	5/3
年齢	歳	50.4±8.0	50.8±7.8	48.6±8.9	54.6±6.7
身長	cm	168.33±8.63	169.62±8.44	165.96±7.58	168.05±9.50
体重	kg	66.80±10.37	69.55±11.05	64.20±9.36	64.49±13.84
BMI	kg/m^2	23.47±2.34	24.08±3.00	23.27±2.86	22.60±3.00
LDL コレステロール	mg/dL	129.6±6.8	130.2±5.7	129.6±6.6	132.6±3.5
総コレステロール	mg/dL	215.8±23.5	218.9±19.9	216.8±25.3	226.5±18.9
Non-HDL コレステロール	mg/dL	152.5±12.7	152.0±11.4	149.6±11.7	155.3±8.0
HDL コレステロール	mg/dL	63.3±18.9	66.9±21.1	67.2±20.3	71.3±21.7
動脈硬化指数		2.18±0.51	2.10±0.56	2.04±0.43	1.99±0.54
中性脂肪	mg/dL	97.6±31.5	103.4±39.1	85.5±29.1	104.8±44.5

平均値±標準偏差

*摂取前検査時の LDL コレステロール値が 120〜139 mg/dL の者

表 2　主要評価項目（LDL コレステロール）の摂取前からの変化量の推移

	単位	群	最大の解析対象集団 対照食品群（*n*＝19），被験食品群（*n*＝19）		選択基準に合致した解析対象集団* 対照食品群（*n*＝10），被験食品群（*n*＝8）	
			摂取 6 週	摂取 12 週	摂取 6 週	摂取 12 週
LDL コレステロール	mg/dL	対照食品群	6.5±4.1	8.1±2.7	5.9±5.3	7.3±4.4
		被験食品群	3.3±3.2	−3.7±4.3	−3.1±5.0	−15.0±7.6
		P 値	0.54	0.026	0.25	0.017

平均値±標準誤差

*摂取前検査時の LDL コレステロール値が 120〜139 mg/dL の者

表 3　最大の解析対象集団の測定値の推移

	群		最大の解析対象集団 対照食品群（*n*＝19），被験食品群（*n*＝19） 摂取前	摂取 6 週	摂取 12 週
LDL コレステロール (mg/dL)	対照食品	測定値	122.1±2.8	128.6±3.3	130.1±3.4
		変化値		6.5±4.1	8.1±2.7
	被験食品	測定値	128.5±3.1	131.8±3.3	124.7±4.7
		変化値		3.3±3.2	−3.7±4.3#
総コレステロール (mg/dL)	対照食品	測定値	208.4±4.3	214.3±4.7	216.9±5.0
		変化値		5.9±4.5	8.5±3.8
	被験食品	測定値	219.0±4.5	225.6±5.1	216.3±5.0
		変化値		6.6±3.3	−2.7±5.3
Non-HDL コレステロール (mg/dL)	対照食品	測定値	146.7±2.4	149.1±3.2	154.2±4.1
		変化値		2.4±4.1	7.5±3.6
	被験食品	測定値	151.4±3.6	153.3±4.1	148.9±5.8
		変化値		1.9±3.1	−2.4±5.2
HDL コレステロール (mg/dL)	対照食品	測定値	61.7±4.2	65.3±3.8	62.7±3.8
		変化値		3.5±1.4	1.0±1.4
	被験食品	測定値	67.6±5.1	72.3±6.4	67.3±5.0
		変化値		4.7±1.9	−0.3±1.1
動脈硬化指数 (LH 比)	対照食品	測定値	2.104±0.120	2.078±0.118	2.203±0.139
		変化値		−0.026±0.073	0.098±0.067
	被験食品	測定値	2.088±0.153	2.080±0.183	2.071±0.182
		変化値		−0.008±0.069	−0.017±0.065
中性脂肪 (mg/dL)	対照食品	測定値	106.3±12.0	84.5±7.3	98.8±9.4
		変化値		−21.8±8.7	−7.5±11.4
	被験食品	測定値	105.4±9.2	96.2±8.8	95.5±9.2
		変化値		−9.3±8.4	−9.9±8.7

平均値±標準誤差

群間比較による有意差　#$P<0.05$

者を選抜した。40 名の試験対象者はそれぞれ 20 名ずつ対照食品群と被験食品群に割り付けられた。摂取前検査前に，対照被験食品群で 1 名，被験食品群で 1 名が自己都合による参加辞退し，各群 19 名が摂取前検査を実施し，試験食品の摂取を開始した。中止・脱落となった試験対象者はおらず，残りの全 38 名（対照食品群 19 名，被験食品群 19 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

表 4　選択基準に合致した解析対象集団の測定値の推移

	群		選択基準に合致した解析対象集団 対照食品群（*n*＝10），被験食品群（*n*＝8） 摂取前	摂取 6 週	摂取 12 週
LDL コレステロール (mg/dL)	対照食品	測定値	126.4±1.6	132.3±5.0	133.7±4.9
		変化値		5.9±5.3	7.3±4.4
	被験食品	測定値	134.8±1.8[#]	131.6±4.9	119.8±7.8
		変化値		−3.1±5.0	−15.0±7.6[#]
総コレステロール (mg/dL)	対照食品	測定値	213.5±6.4	221.7±6.1	224.0±6.8
		変化値		8.2±5.3	10.5±6.2
	被験食品	測定値	230.0±5.9	232.9±7.2	213.6±8.3
		変化値		2.9±4.6	−16.4±9.6[#]
Non-HDL コレステロール (mg/dL)	対照食品	測定値	146.7±2.1	151.6±5.6	157.3±6.2
		変化値		4.9±5.2	10.6±5.5
	被験食品	測定値	154.8±3.1	150.0±5.8	140.9±9.4
		変化値		−4.8±4.4	−13.9±9.6[#]
HDL コレステロール (mg/dL)	対照食品	測定値	66.8±6.5	70.1±5.3	66.7±5.3
		変化値		3.3±1.9	−0.1±2.1
	被験食品	測定値	75.3±8.1	82.9±11.0	72.8±8.1
		変化値		7.6±3.8	−2.5±2.1
動脈硬化指数 (LH 比)	対照食品	測定値	2.013±0.144	1.975±0.159	2.104±0.170
		変化値		−0.038±0.101	0.091±0.093
	被験食品	測定値	1.938±0.200	1.785±0.216	1.821±0.253
		変化値		−0.153±0.083	−0.116±0.110
中性脂肪 (mg/dL)	対照食品	測定値	84.1±9.1	78.3±6.6	94.7±12.9
		変化値		−5.8±7.0	10.6±11.1
	被験食品	測定値	99.9±15.9	81.5±10.7	78.4±11.2
		変化値		−18.4±16.6	−21.5±17.8

平均値±標準誤差
群間比較による有意差　[#]$P<0.05$

会にて，試験完遂した全症例（最大の解析対象集団）と摂取前検査時に選択基準に設定した LDL コレステロールが 120〜139 mg/dL に合致した症例（選択基準に合致した解析対象集団）での解析を行うこととし，その後割付け表の開錠を行った。

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 99.1%（最小値 91.7%），被験食品群で平均摂取率 99.7%（最小値 97.6%）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 LDL コレステロールの変化量を**表 2** に示した。最大の解析対象集団，選択基準に合致した解析対象集団（摂取前検査時の LDL コレステロール値が 120〜139 mg/dL の者）のいずれにおいても，被験食品群の摂取 12 週後において，対照食品群と比較して LDL コレステロールの有意な低値が認められ，HMPA 含有米ぬか発酵物摂取による LDL コレステロールの低減効果が示された。

2）副次評価項目

表 3 に最大の解析対象集団，**表 4** に選択基準に合致した解析対象集団（摂取前検査時の LDL コレステロール値が 120〜139 mg/dL の者）での脂質関連指標（LDL コレステロール，総コレステロール，non-HDL コレステロール，HDL コレステロール，動脈硬化指数，中性脂肪）の推移を示した。

最大の解析対象集団では，総コレステロール，

表 5　簡易型自記式食事歴法質問票（BDHQ）を用いた栄養調査

	単位	群	摂取前	摂取 6 週	摂取 12 週
エネルギー	kcal	対照食品群（*n*＝19）	1507.4±135.1	1513.1±105.8	1561.4±113.1
		被験食品群（*n*＝19）	1460.3±100.1	1505.9±107.3	1434.5±93.5
		P 値	0.78	0.96	0.39
タンパク質	g	対照食品群（*n*＝19）	56.35±5.28	56.19±4.94	58.17±4.71
		被験食品群（*n*＝19）	54.54±4.45	57.77±4.91	56.41±4.28
		P 値	0.79	0.82	0.78
脂質	g	対照食品群（*n*＝19）	49.59±4.88	45.69±4.03	48.39±4.75
		被験食品群（*n*＝19）	50.81±4.56	48.10±4.65	47.82±3.94
		P 値	0.86	0.70	0.93
炭水化物	g	対照食品群（*n*＝19）	193.5±18.3	200.3±14.9	207.2±16.2
		被験食品群（*n*＝19）	185.3±11.4	199.8±13.5	184.3±12.6
		P 値	0.71	0.98	0.27

平均値±標準誤差

non-HDL コレステロール，HDL コレステロール，動脈硬化指数，中性脂肪のいずれの項目においても有意な差は認められなかった。一方で，選択基準に合致した解析対象集団（摂取前検査時の LDL コレステロール値が 120〜139 mg/dL の者）での解析では，総コレステロールおよび non-HDL コレステロールについては対照食品群と比較して，被験食品群で摂取 12 週後に有意に低値を示し，被験食品摂取による総コレステロールおよび non-HDL コレステロールの低減効果が示唆された。HDL コレステロール，動脈硬化指数，中性脂肪に関しては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。

また，簡易型自記式食事歴法質問票（BDHQ）を用いた食事調査の結果，対照食品群および被験食品群に有意な差は認められなかった（**表 5**）。

3）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，有害事象は対照食品群で 7 件（7 名），被験食品群では 7 件（5 名）確認された。出現した有害事象は新型コロナウイルス感染症，新型コロナウイルスワクチン接種による副反応，ウェアラブルデバイスによる手首の腫れ等であり，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。

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 LDL コレステロールに及ぼす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，HMPA を含む米ぬか発酵物を含有した食品摂取により，対照摂取群と比較して 12 週間継続摂取後の LDL コレステロールの有意な低値が認められた。副次評価項目の総コレステロールおよび non-HDL コレステロールについても HMPA を含む米ぬか発酵物を含有した食品摂取により，対照摂取群と比較して 12 週間継続摂取後に有意な低値が認められた。

本試験では事前検査を実施し，選択基準である LDL コレステロール値が 120〜139 mg/dL に合致しているものを選抜し，摂取前検査を行ったうえで試験食品を摂取させた。対照食品群 7 名および被験食品群 8 名が摂取前検査にて LDL コレステロール値が 120 mg/dL 未満であったため，摂取前検査において LDL コレステロール値が 120〜139 mg/dL に合致している者での解析も実施した。摂取 12 週の LDL コレステロール値は摂取前と比較した際，LDL コレステロール値が 120 mg/dL 未満の者も含む最大の

解析対象集団での解析では－3.7±4.3 mg/dLであったが，摂取前検査においてLDLコレステロール値が120～139 mg/dLに合致している者での解析では－15.0±7.6 mg/dLであった。これらのことから，HMPAを含む米ぬか発酵物を含有した食品の摂取は，LDLコレステロール値が正常域（LDLコレステロール値120 mg/dL未満）の者ではなく，LDLコレステロール値が高め（LDLコレステロール値が境界型120～139 mg/dL）の者に対してLDLコレステロールの低減効果が働いたと推察される。LDLコレステロール値が高いほど冠動脈疾患のハザード比が上昇する[5]ことから，HMPAを含む米ぬか発酵物はLDLコレステロールが高めの者のLDLコレステロール値を低減させ，動脈硬化性疾患の予防に役立つのではないかと考えられる。

国内の数多くのコホート研究において，総コレステロールの上昇に伴い冠動脈疾患発症率・死亡率が上昇することが報告されている[4]。また，最近の生活習慣の欧米化に伴い，日本人の総コレステロールはもはや米国と同等かそれ以上になっている[4]。本試験において，総コレステロールについてもHMPAを含む米ぬか発酵物を含有した食品摂取により，対照摂取群と比較して12週間継続摂取後に有意な低値が認められたことからも，動脈硬化性疾患の予防に役立つと考えられる。

以前の報告[17]において，われわれはHMPAが肥満モデルマウスにおいて，高脂肪食負荷による脂肪蓄積を抑制し，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作用を報告している。当該報告ではHMPA摂取により，脂肪酸の取り込みにかかわる膜タンパクCD36の発現が低下することを明らかにしている。CD36は脂肪酸だけでなく，コレステロールの取り込みにも関与している報告がなされており[21]，HMPA摂取によりCD36の発現低下を介したコレステロールの吸収抑制により血中コレステロール低減につながった可能性が考えられる。詳細な作用機序は不明なため今後の研究により明らかとなることが期待される。

安全性に関しては，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認められず，HMPAを含む米ぬか発酵物含有食品を12週間継続摂取しても安全性に問題はないことが確認された。

結　　論

HMPAを含む米ぬか発酵物（アクティボディ®RB）の12週間継続摂取時のLDLコレステロールの低減効果を評価するため，20～65歳の健康な男女を対象とし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。

その結果，LDLコレステロールが摂取12週後に対照食品と比較して有意に低値を示し，HMPAを含む米ぬか発酵物を摂取することによるLDLコレステロールの低減効果が確認された。なお，本試験条件下における被験食品の安全性に問題は認められなかった。

【著者の貢献】 吉野進，栢木宏之，阿波里佳，西谷洋輔，桒原浩誠は研究の着想・計画，結果の解釈，論文執筆を行った。清水隆麿はデータ収集を行った。小野貴弘は本試験の試験責任医師であり，試験の遂行および安全性の評価を行った。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，丸善製薬㈱が資金提供し，委託を受けた㈱TESホールディングスが適切に試験実施した。試験食品は丸善製薬㈱が提供した。また，著者の吉野進，栢木宏之，阿波里佳，西谷洋輔，桒原浩誠は丸善製薬㈱の社員である。著者の清水隆麿は㈱TESホールディングスの社員である。著者である小野貴弘は，㈱TESホールディングスから委託を受け，本試験の試験責任医師として本試験を遂行した。

【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。

文　　献

1）厚生労働省．令和2年版厚生労働白書．
https://www.mhlw.go.jp/toukei_hakusho/hakusho/
2）厚生労働省．令和三年（2021）人口動態統計（確定数）の概況．
https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei21/index.html
3）厚生労働省．「健康日本21（第二次）」最終評価報告について．
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/kenkounippon21.html
4）日本動脈硬化学会．動脈硬化性疾患予防ガイドライン．2022年版．
5）Imano H, Noda H, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Sankai

T, et al, Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study（CIRCS）. Prev Med 2011; 52（3）: 381-6.
6）福与真弓，原征彦，松村敬一郎．茶葉カテキンの構成成分である（－）エピガロカテキンガレートの血中コレステロール低下作用．日栄・食糧会誌 1986; 39（6）: 495-500.
7）Kajimoto O, Kajimoto Y, Yabune M, Nozawa A, Nagata K, Kakuda T. Tea catechins reduce serum cholesterol levels in mild and borderline hypercholesterolemia patients. J Clin Biochem Nutr 2003; 33: 101-11.
8）永峰里花，髙野晃，浜亮介，鈴木誠，神谷智康，髙垣欣也ほか．松樹皮抽出物含有食品の LDL コレステロール低下作用確認試験: プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験．薬理と治療 2019; 47（4）: 629-35.
9）Shin SK, Ha TY, McGregor RA, Choi MS. Long-term curcumin administration protects against atherosclerosis via hepatic regulation of lipoprotein cholesterol metabolism. Mol Nutr Food Res 2011; 55（12）: 1829-40.
10）Zhao JF, Ching LC, Huang YC, Chen CY, Chiang AN, Kou YR, et al. Molecular mechanism of curcumin on the suppression of cholesterol accumulation in macrophage foam cells and atherosclerosis. Mol Nutr Food Res 2012; 56（5）: 691-701.
11）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.
12）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.
13）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.
14）Fujiwara S, Sakurai S, Sugimoto I, Awata N. Absorption and metabolism of gamma-oryzanol in rats. Chem Pharm Bull 1983; 31: 645-52.
15）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.
16）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 consumption. Drug Metab Dispos 2009; 37: 1749-58.
17）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.
18）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.
19）吉野進，川上秀昭，結城知弥，佐藤寿郎，福原育夫．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．薬理と治療 2022; 50（6）: 1031-40.
20）吉野進，川上秀昭，清水隆麿，小野貴弘．米ぬか発酵物含有食品の糖代謝改善作用の検証: 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 2022; 50（5）: 791-7.
21）Nassir F, Wilson B, Han X, Gross RW, Abumrad NA. CD36 is important for fatty acid and cholesterol uptake by the proximal but not distal intestine. J Biol Chem 2007; 282（27）: 19493-501.

受理日（2023-3-30），採択日（2023-5-17）

*　　*　　*