

## 機能性の科学的根拠に関する点検表

## 1. 製品概要

商品名	メディコレス (4粒)
機能性関与成分名	松樹皮由来プロシアニジン (プロシアニジン B1 として)
表示しようとする機能性	本品には、松樹皮由来プロシアニジン (プロシアニジン B1 として) が含まれるので、総コレステロールや悪玉 (LDL) コレステロールを下げる機能があります。そのため、コレステロールが気になる方に適した食品です。

## 2. 科学的根拠

## 【臨床試験及び研究レビュー共通事項】

- (主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合) 当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。
- (最終製品を用いた臨床試験又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合) 両者の間に同一性が失われていることについて、届出資料において考察されている。

**最終製品を用いた臨床試験**

(研究計画の事前登録)

- UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している<sup>注1</sup>。
- (海外で実施する臨床試験の場合であって UMIN 臨床試験登録システムに事前登録していないとき) WHO の臨床試験登録国際プラットフォームにリンクされているデータベースへの登録をしている。

(臨床試験の実施方法)

- 「特定保健用食品の表示許可等について」(平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号) の別添 2 「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に示された試験方法に準拠している。
- 科学的合理性が担保された別の試験方法を用いている。
- 別紙様式 (V) - 2 を添付

(臨床試験の結果)

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した形式で査読付き論文として公表されている論文を添付している<sup>注1</sup>。
- (英語以外の外国語で書かれた論文の場合) 論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- (論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合) 別紙様式 (V)

-3で補足説明している。

掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

- （サプリメント形状の加工食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験で肯定的な結果が得られている。
- （その他加工食品及び生鮮食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験又は観察研究で肯定的な結果が得られている。
- 海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行っている。
- （機能性関与成分に関する研究レビューの場合）当該研究レビューに係る成分と最終成分の同等性について考察されている。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書及び別紙様式（I）に報告している。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

- 当該論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。

- PRISMA 声明（2009年）に準拠した形式で記載されている。
- （PRISMA 声明（2009年）に照らして十分に記載できていない事項がある場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。
- （検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合）別紙様式（V）-5その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
- （研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として）別紙様式（V）-9その他の適切な様式を用いて記載している。
- 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

- 各論文の質評価が記載されている<sup>注2</sup>。
- エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注2</sup>。
- 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている<sup>注2</sup>。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。

## 別紙様式（V）-1

研究レビューの方法や結果等について、

- 別紙様式（V）-4を添付している。
- データベース検索結果が記載されている<sup>注3</sup>。
- 文献検索フローチャートが記載されている<sup>注3</sup>。
- 文献検索リストが記載されている<sup>注3</sup>。
- 任意の取組として、未報告研究リストが記載されている<sup>注3</sup>。
- 参考文献リストが記載されている<sup>注3</sup>。
- 各論文の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。
- エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。
- 全体サマリーが記載されている<sup>注3</sup>。
  
- 各論文の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。
- エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。
- 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている<sup>注3</sup>。

注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。

注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）-4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

特定保健用食品とは異なる臨床試験方法とした合理的理由に関する説明資料

### 1. 製品概要

商品名	メディコレス（4粒）
機能性関与成分名	松樹皮由来プロシアニジン（プロシアニジン B1 として）
表示しようとする機能性	本品には、松樹皮由来プロシアニジン（プロシアニジン B1 として）が含まれるので、総コレステロールや悪玉（LDL）コレステロールを下げる機能があります。そのため、コレステロールが気になる方に適した食品です。

### 2. 特定保健用食品とは異なる臨床試験方法（科学的合理性が担保されたものに限る。）とした合理的理由

本臨床試験（以下、本試験という）は、2004年（平成16年）に実施されたものである。そのため、「特定保健用食品の表示許可等について」（平成26年10月30日消食表第259号）（以下、新通知という）の別添2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に示された試験方法に準拠した試験ではない。ただし、上記「留意事項」発出前の特定保健用食品の従前の通知（平成17年2月1日食安新発第0201002号）に準拠した試験を行っている。

なお、機能性表示食品の届出等に関するガイドライン（平成27年3月30日発出）「（V）機能性に係る事項」（以下、同ガイドラインという）には、「同留意事項の発出前の時点において研究計画について倫理審査委員会の承認を受けた臨床試験については、特定保健用食品に係る従前の通知に準拠していればよいこととする。」とされている。

また、試験対象者の観点については、同ガイドラインにおいて、「原則として、疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く。）から選定する。」「新通知の別添2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」において特定保健用食品の試験方法（規格基準型、疾病リスク低減表示及び条件付き特定保健用食品に係る試験方法を除く。）として記載された範囲内に限り、軽症者等が含まれたデータについても、例外的にその使用を認めることとする。」とされており、新通知では試験対象者について、「境界域者（LDL コレステロール 120～130 mg/dL）及び軽症域者（LDL コレステロール 140～159 mg/dL）」とされている。本試験は当初「総コレステロール値が 200 mg/dL 以上」を選択基準としており、必ずしも新通知に示された層のみを選択した試験デザインではなかったため、本試験の0週目検査時点のLDL コレステロール値が 160 mg/dL 未満の者のみを対象とした層別解析を行った。

以上のことから、本品に係る臨床試験方法は、機能性表示食品制度に沿った

臨床試験方法であると考える。

## 表示しようとする機能性の科学的根拠に関する補足説明資料

## 1. 製品概要

商品名	メディコレス (4粒)
機能性関与成分名	松樹皮由来プロシアニジン (プロシアニジン B1 として)
表示しようとする機能性	本品には、松樹皮由来プロシアニジン (プロシアニジン B1 として) が含まれるので、総コレステロールや悪玉 (LDL) コレステロールを下げる機能があります。そのため、コレステロールが気になる方に適した食品です。

## 2. 補足説明

臨床試験の論文について

本品の機能性の科学的根拠とする臨床試験の論文「草場ら, 松樹皮抽出物含有錠剤の摂取がヒト血清脂質 (LDL-コレステロール) に及ぼす影響 (無作為化二重盲検プラセボ対照群間並行試験)」は、「応用薬理」(Oyo Yakuri/Pharmacometrics) Vol. 89 No. 3/4 (2015年9月号) に掲載予定です。

## 松樹皮抽出物含有錠剤の摂取がヒト血清脂質 (LDL-コレステロール) に及ぼす影響 (無作為化二重盲検プラセボ対照群間並行試験)

草場 宣廷\*, 池口 主弥, 高垣 欣也

〒841-0005 佐賀県鳥栖市弥生が丘 7-28 株式会社東洋新薬 研究開発部

Effect of Tablet Containing Pine Bark Extract on Serum Lipid Level  
(Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Parallel Group Study)

Nobutaka Kusaba\*, Motoya Ikeguchi, Kinya Takagaki

Research and Development Division, Toyoshinyaku Co. Ltd., 7-28 Yayoigaoka, Tosu-shi, Saga 841-0005, Japan

Received June 22, 2015, Accepted July 17, 2015

The aim of this study was to evaluate the effect of Pine Bark Extract (PBE) on serum LDL-cholesterol (LDL-C) level. We have previously published clinical study result on PBE, but the aim of the study was to evaluate the effect on serum total-cholesterol level. We reanalyzed the study on subject with serum LDL-C level less than 160 mg/dL. After 12 weeks, LDL-C was significantly improved in 80 mg PBE group compared with placebo group ( $p < 0.05$ ). In 80 mg PBE group, LDL-C was significantly improved after 8 weeks ( $p < 0.05$ ), 12 weeks ( $p < 0.001$ ) and 16 weeks ( $p < 0.01$ ) compared with before treatment. The result of this study suggests that consumption of Pine Bark Extract improves serum LDL-cholesterol level on subject with serum LDL-cholesterol level less than 160 mg/dL.

Keywords: pine bark extract / ldl-cholesterol / oligomeric proanthocyanidins / procyanidin b1

## 緒言

脂質異常症は動脈硬化などの冠動脈疾患の主要な危険因子の一つであり (Iso *et al.*, 2001; Imano *et al.*, 2011), 日頃の食生活などを通して様々な改善の試みがなされている (近藤ら, 1993).

我々は総コレステロール (TC) が高めの人の TC を抑制する健康食品として, 松樹皮抽出物含有錠剤について臨床試験を実施し, その作用について既に報告している (池口ら, 2006a).

松樹皮抽出物 (Pine Bark Extract) は松の樹皮から得られるエキスであり, オリゴメリック・プロアントシアニジン (OPC) をはじめとした抗酸化作用を示すポリフェノールを豊富に含有する優れた食品素材である (鏑田ら, 2013). 松樹皮抽出物は, 血流改善 (Minamiyama *et al.*, 2004), 血管強化 (Petrassi *et al.*, 2000), 老人性色素斑や肌荒れ改善 (古村ら,

2005; Furumura *et al.*, 2012) など様々な作用について報告されており, 既報では TC が高めの者に対する TC 低下作用を報告した (池口ら, 2006a).

既報 (池口ら, 2006a) では動脈硬化性疾患の予防を目的として「TC が 200 mg/dL 以上の境界域および軽度の高コレステロール血症者」を被験者の選定基準として試験を実施した。しかしながら, 昨今更新された動脈硬化性疾患のガイドライン (日本動脈硬化学会, 2012) では TC よりも LDL-コレステロール (LDL-C) が重視されるようになってきており, 最近の機能性食品の評価基準 (消費者庁, 2014) でも軽症者を含む LDL-C が 160 mg/dL 未満の被験者で試験を行うことが求められている。そのため, コレステロール訴求の健康食品素材として松樹皮抽出物の産業上の利用を考えるにあたって, 最近の基準に従った再評価を行うことが望ましいと考えられる。

本来であれば LDL-C が 160 mg/dL 未満の者を対象として再度臨床試験を行うべきであるが, 再度臨床試験を実施することは新たな被験者負担になるため, 既に存在するデータで検討できるのであれば倫理的な面から望ましい事と考

\*Correspondence author: Nobutaka Kusaba  
Research and Development Division, Toyoshinyaku Co. Ltd., 7-28 Yayoigaoka,  
Tosu-shi, Saga 841-0005, Japan  
Tel: 0942-81-3555 Fax: 0942-81-3554  
E-mail: kusaban@toyoshinyaku.co.jp

えられる。既報 (池口ら, 2006a) の結果は LDL-C が 160 mg/dL 未満の被験者を一定数含んでおり, また被験者選択の際に LDL-C を基準とした選別は行われていないことから, 松樹皮抽出物の LDL-C に及ぼす影響を検討するに十分なデータであると考えられる。

そこで, 我々は既報 (池口ら, 2006a) のデータより LDL-C が 160 mg/dL 未満の者のデータについて再解析することにより, 松樹皮抽出物が LDL-C が 160 mg/dL 未満の者 (健康者, 境界域者および軽症者) の LDL-C に及ぼす影響を検討したので, その結果を報告する。

## 既報 (池口ら, 2006a) の実験方法

### 1. 試験食品

試験食品として松樹皮抽出物 (フラバンジェノール<sup>®</sup>, 株式会社東洋新薬製) に還元パラチノース, リンゴ酸, ショ糖脂肪酸エステル, 香料, 甘味料などの副原料を混合後, 打錠して調製した錠剤を用いた。1 日摂取量である 4 錠 (1,000 mg) あたり松樹皮抽出物を 40 mg 含む錠剤 (40 mg 含有食品), 80 mg 含む錠剤 (80 mg 含有食品), および松樹皮抽出物をカラメル色素に置き換え, 松樹皮抽出物含有錠剤との区別がつかないように調製したプラセボ食品 (対照食品) の 3 種類を調製し, いずれも 1 日摂取量である 4 錠入りの無地アルミ個包装の状態に準備した。被験者には, 3 種類のうちのいずれか 1 種類を 12 週間分配布し, 被験者には特に時間を指定せずに毎日 1 包を摂取させた。

試験食品 (100 g あたり) の組成を Table 1 に示す。松樹皮抽出物中の主成分である OPC については, その代表的な成分であるプロシアニジン B1 量 ((-)-エピカテキンと (+)-カテキンで構成される二量体) を測定した。

Table 1. Compositions of Test Diet (per 100 g)

	Placebo diet	40mg PBB diet	80mg PBB diet
Energy (kcal) <sup>a)</sup>	405	405	406
Moisture (g)	3.0	3.0	3.0
Protein (g) <sup>b)</sup>	<0.1	<0.1	<0.1
Fat (g)	3.4	3.3	3.6
Ash (g)	0.1	0.1	0.1
Sodium (mg)	49.6	3.0	5.5
Carbohydrate (g)	93.5	93.7	93.3
Procyanidin B1 (mg)	0	116	246

a) Calorie conversion factor: protein 4, fat 9, carbohydrate 4

b) Nitrogen protein conversion factor: 6.25

### 2. 被験者

試験は山口病院治験審査委員会 (委員長: 鶴岡延彦) の審議・承認 (承認日: 2004 年 4 月 9 日) を受けて, ヘルシンキ宣言の精神に則り山口病院 (東京都) および埼玉クリニック (埼玉県) にて実施された (試験責任医師: 山口明志)。ヘルシンキ宣言の精神に則り, 被験者には試験開始前に,

試験の目的, 内容および方法について十分な説明を行った後に, 文書による同意を得た。

公募に応募のあった東京近郊在住の者で, 予め設定された以下の被験者の選定基準に従って選定された健康成人男女 96 名を対象に試験を行った。

選択基準: ①スクリーニング時に TC の測定値が 200 mg/dL 以上の境界域および軽度の高コレステロール血症者で, それ以外は健康な 20 歳から 65 歳未満の成人男女, ②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, よく理解した上で自発的に参加を志願し, 書面で試験参加に同意した者。

除外基準: ①脂質降下剤, 降圧剤等の脂質代謝に影響を及ぼす可能性がある医薬品を服用している者, ②試験期間中に脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるサプリメントや健康食品の摂取を止めることができない者, ③糖尿病患者, もしくは著明な肝機能・腎機能障害がある者, ④家族性高脂血症と診断されたことがある者, ⑤妊婦または妊娠の可能性がある者, ⑥薬物依存, アルコール依存の既往歴あるいは現病歴がある者

### 3. 試験スケジュール

被験者を 3 群に分けて, 二重盲検群間並行試験を行った。1 群には 40 mg 含有食品 (1 日摂取量あたり松樹皮抽出物 40 mg を含む試験食品) を摂取させ (40 mg 摂取群), 別の 1 群には 80 mg 含有食品を摂取させ (80 mg 摂取群), 残りの 1 群には対照食品を摂取させた (対照群)。被験者および試験に従事した医師や看護師には, 配布された試験食品の内容が分からないようにした。

前観察期間を 2 週間設定した後, 摂取期間を 12 週間, 後観察期間を 4 週間の日程で試験を行った。

### 4. 被験者指導方法

試験期間中, 被験者には暴飲, 暴食, 過剰なアルコールおよび高脂肪食の摂取は避け, 血清脂質に影響のある医薬品およびサプリメントや健康食品の摂取を行わないように依頼した以外には, 食事の内容や生活様式については特に規制を行わなかった。

### 5. 検査項目

試験食品摂取開始前 (以下, 摂取前), 摂取開始 4 週間後, 8 週間後, 12 週間後, および後観察期間終了後 (以下, 事後検査) の計 5 回, 身体検査, 血液検査, 尿検査, 医師による問診を行った。詳細は既報 (池口ら, 2006a) の通り。

また試験期間中は, 食事記録表による栄養素等摂取量調査と被験者日誌による体調などの確認を行った。

### 本検討での解析内容

既報 (池口ら, 2006a) のデータについて, 既報に従って中止・脱落被験者を除外した後に, さらに LDL-C が 160 mg/dL 以上の者は解析対象外とし, 摂取前の LDL-C の測定値が 160 mg/dL 未満の者のみを本検討での解析対象とした。



本検討では各被験者の栄養素等摂取量と、血清脂質として LDL-C, TC, HDL-C の測定値を対象として解析を行った。

測定値は平均値±標準偏差で示し、対応のない二元配置の経時測定データに対する混合モデルによる解析を行い、交互作用があった場合は群間の比較を行った。群間の比較として、測定時ごとに Dunnett 検定により対照群との比較を行った。

群内の比較として、一元配置の経時測定データに対する混合モデルによる解析を行い、栄養素等摂取量調査は前観察期間、血清脂質は摂取前との比較を行った。

いずれの検定においても両側検定で危険率 5%未満 ( $p<0.05$ ) を有意差ありと判定し、統計解析ソフトとして PASW Statistics 18.0.0 (SPSS Japan Inc) を使用した。

結果

1. 解析対象者

本検討で解析対象となったのは対照群で 19 名、40 mg 摂取群で 22 名、80 mg 摂取群で 20 名の合計 61 名であった。

解析対象者の被験者背景を Table 2 に示した。

2. 試験期間中の栄養素等摂取量

試験期間中の栄養素等摂取量の推移を Table 3 に示した。各栄養素について、群内比較で前観察期間に対しての変動が散見されたが、群間比較で有意差はみられなかった。

3. 血清脂質への影響

血清脂質の測定値の推移を Table 4 に示した。

LDL-C について、群間比較では摂取 12 週後に 80 mg 摂取群で対照群に対して有意な低下がみられた ( $p<0.05$ )。また群内比較では 80 mg 摂取群において、8 週後 ( $p<0.05$ )、12 週後 ( $p<0.001$ )、事後検査 ( $p<0.01$ ) に摂取前に対して有意な低下がみられた。

TC について、群間比較では摂取 12 週後に 80 mg 摂取群で対照群に対して有意な低下がみられた ( $p<0.05$ )。また群内比較では 80 mg 摂取群において、12 週後に摂取前に対して有意な低下がみられた ( $p<0.001$ )。

HDL-C について、群間比較では有意な差はみられなかった。群内比較では、40 mg 摂取群において 12 週後 ( $p<0.05$ ) に、80 mg 摂取群において 12 週後 ( $p<0.01$ ) に摂取前に対し

Table 2. Subject Characteristics

	number	Age (years)	Height (cm)	Body Weight (kg)	BMI
Placebo diet	n=19 (female 10, male 9)	45.2 ± 8.9	161.8 ± 8.7	64.0 ± 11.6	24.3 ± 3.0
40 mg PBE diet	n=22 (female 14, male 8)	45.4 ± 9.1	160.8 ± 9.3	60.4 ± 10.2	23.3 ± 2.8
80 mg PBE diet	n=20 (female 11, male 9)	41.1 ± 6.3	163.3 ± 7.7	63.5 ± 8.4	23.8 ± 2.4

(Mean±SD)

Table 3. Nutrition Intake

	Group	n	-2W - 0W	0W - 4W	4W - 8W	8W - 12W	12W - 16W
Energy (kcal/day)	Placebo diet	19	1804 ± 242	1747 ± 241	1713 ± 253	1749 ± 278	1772 ± 239
	40 mg PBE diet	22	1826 ± 328	1784 ± 318	1732 ± 350	1677 ± 250 **	1652 ± 332 ***
	80 mg PBE diet	20	1836 ± 298	1819 ± 273	1761 ± 298	1773 ± 295	1805 ± 340
Protein (g/day)	Placebo diet	19	66.3 ± 10.2	64.0 ± 10.4	63.2 ± 10.5	64.3 ± 9.7	65.1 ± 10.9
	40 mg PBE diet	22	63.4 ± 12.4	61.7 ± 11.1	60.7 ± 12.9	58.1 ± 9.3 **	57.6 ± 11.6 **
	80 mg PBE diet	20	62.7 ± 12.4	64.1 ± 12.1	61.8 ± 11.7	62.0 ± 11.9	61.5 ± 12.3
Fat (g/day)	Placebo diet	19	60.0 ± 11.3	53.9 ± 9.4 *	52.6 ± 10.7 **	52.7 ± 10.5 **	54.0 ± 9.7 *
	40 mg PBE diet	22	59.8 ± 12.6	56.4 ± 12.0	53.7 ± 13.5 **	52.0 ± 10.5 ***	51.0 ± 13.3 ***
	80 mg PBE diet	20	60.5 ± 13.4	58.1 ± 14.5	55.6 ± 16.4	55.4 ± 15.2	56.2 ± 17.2
Carbohydrate (g/day)	Placebo diet	19	233 ± 32	234 ± 32	229 ± 31	237 ± 36	239 ± 31
	40 mg PBE diet	22	243 ± 51	241 ± 51	235 ± 54	228 ± 38	223 ± 50 *
	80 mg PBE diet	20	242 ± 40	241 ± 33	234 ± 34	238 ± 34	244 ± 40
Dietary fiber (g/day)	Placebo diet	19	10.3 ± 1.8	10.2 ± 2.0	9.9 ± 2.0	10.0 ± 2.1	10.4 ± 1.8
	40 mg PBE diet	22	11.0 ± 3.2	10.6 ± 3.2	10.1 ± 2.9	10.1 ± 3.2	9.7 ± 2.9 *
	80 mg PBE diet	20	10.8 ± 2.3	10.2 ± 2.2	10.0 ± 2.6	9.9 ± 2.0	10.0 ± 2.2
Cholesterol (mg/day)	Placebo diet	19	314 ± 74	291 ± 69	286 ± 83	303 ± 82	300 ± 81
	40 mg PBE diet	22	287 ± 80	266 ± 70	264 ± 67	253 ± 50	251 ± 56 *
	80 mg PBE diet	20	271 ± 71	279 ± 76	263 ± 76	256 ± 68	253 ± 66

Mean±SD) \*, \*\*, \*\*\*:  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.001$  vs. -2W - 0W

Table 4. Effect on Serum lipid levels

Group		n	0W		4W		8W		12W		16W	
LDL- cholesterol (mg/dL)	Placebo diet	19	128.2	± 18.8	134.7	± 24.0	130.6	± 24.7	135.7	± 28.3	125.3	± 23.3
	40 mg PBE diet	22	132.5	± 17.2	136.8	± 14.0	130.2	± 16.2	130.9	± 19.6	130.0	± 24.0
	80 mg PBE diet	20	133.9	± 16.6	133.4	± 17.8	124.6	± 22.4 *	118.5	± 18.4 ***#	123.1	± 24.2 **
Total- cholesterol (mg/dL)	Placebo diet	19	216.7	± 28.1	225.8	± 25.5	223.7	± 32.7	221.9	± 37.8	217.7	± 27.2
	40 mg PBE diet	22	214.5	± 24.2	219.6	± 21.5	214.3	± 24.4	210.9	± 21.5	217.2	± 25.9
	80 mg PBE diet	20	215.3	± 19.9	217.3	± 18.6	211.6	± 22.0	199.4	± 16.5 ***#	209.6	± 21.1
HDL- cholesterol (mg/dL)	Placebo diet	19	58.9	± 16.9	59.9	± 17.6	59.3	± 16.4	56.3	± 16.4	56.6	± 17.9
	40 mg PBE diet	22	63.5	± 16.4	61.2	± 15.5	60.4	± 15.7	59.2	± 12.5 *	59.9	± 15.3
	80 mg PBE diet	20	56.5	± 12.2	57.2	± 11.7	57.1	± 11.5	52.3	± 12.3 **	54.4	± 12.8

(Mean±SD) \*, \*\*, \*\*\*:  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$  vs. 0w#:  $p < 0.05$  vs. Placebo diet group

て有意な低下がみられた。

#### 考 察

本検討では LDL-C が 160 mg/dL 未満の者を対象に松樹皮抽出物含有錠剤を 12 週間摂取させた場合の LDL-C に及ぼす影響を検討したところ、松樹皮抽出物を 1 日当たり 80 mg 含む錠剤を摂取した群 (80 mg 摂取群) では、摂取 12 週後において対照群に対して LDL-C が有意に低下し、さらに摂取 8 週後、12 週後、事後検査において、摂取前に対して LDL-C が有意に低下した。

4 週齢の SD 系ラットに高コレステロール飼料と共に松樹皮抽出物を摂取させた試験では、松樹皮抽出物を摂取させた群はコントロール群より血中 TC、肝臓中 TC が低下するとともに、糞便中のコレステロールおよび総胆汁酸の排泄量が増加したことが報告されている (池口ら, 2006b)。この結果から、松樹皮抽出物は胆汁酸やコレステロールの体外への排泄を促進することでコレステロール低下作用を発揮すると考えられる。

また松樹皮抽出物中のコレステロール低下作用の関与成分を検討するために松樹皮抽出物の分画物を用いて同様の動物試験が行われている。その結果、松樹皮抽出物に含まれる OPC のうちプロシアニジン 2 量体画分を投与した群でコレステロール低下作用がみられた (未発表データ) ことから、松樹皮抽出物のコレステロール低下作用の活性は、2 量体画分に存在すると考えられる。

松樹皮に含まれるプロシアニジン 2 量体の主成分はプロシアニジン B1 およびプロシアニジン B3 であることが知られている (鮫島ら, 1982)。またプロシアニジン 2 量体であるプロシアニジン B2 およびプロシアニジン B5 がコレステロールのミセルへの溶解性を低下させ、糞便中へのコレステロールおよび胆汁酸排泄を促進するとの報告も存在する (Yasuda et al., 2008)。

以上のことから、松樹皮抽出物のコレステロール低下作用の機序として、松樹皮抽出物中のプロシアニジン 2 量体

であるプロシアニジン B1 およびプロシアニジン B3 がコレステロールのミセルへの溶解性を低下させる結果、胆汁酸やコレステロールの体外への排泄を促進することでコレステロール低下作用を発揮すると考えられる。

また既報 (池口ら, 2006a) に示す通り、松樹皮抽出物含有錠剤の摂取により問題となる有害事象や副作用などは認められなかったことから、松樹皮抽出物含有錠剤は安全性の高い食品であると考えられる。

以上の結果より、松樹皮抽出物 80 mg を含有する錠剤の 12 週間摂取は、LDL-C 160 mg/dL 未満の者の LDL-C の改善に役立つことが示唆された。

#### 引用文献

- Furumura M., Sato N., Kusaba N., Takagaki K., Nakayama J. (2012): Oral administration of French maritime pine bark extract (Flavangenol®) improves clinical symptoms in photo aged facial skin, *Clin. Interv. Aging.*, 7, 275-286.
- 古村南夫, 高垣欣也, 中山樹一郎 (2005): 松樹皮抽出物 (フラバンジェノール®) の老人性色素斑・肌荒れに対する臨床効果の検討, *Aesthe. Derma.*, 15(1), 94-102.
- 池口主弥, 草場宣廷, 伊藤聖, 河村嘉奈, 山口五太郎, 高垣欣也, 山口明志, 今泉勝己 (2006a): 松樹皮抽出物含有錠剤食品の摂取によるヒト血清脂質および安全性に及ぼす影響, *日本食品新素材研究会誌*, 9(1), 26-36.
- 池口主弥, 鏑田仁人, 田畑篤志, 高垣欣也 (2006b): 松樹皮抽出物がラットの脂質代謝に及ぼす影響, *日本栄養・食糧学会誌*, 59(2), 89-95.
- Imano H., Noda H., Kitamura A., Sato S., Kiyama M., Sankai T., Ohira T., Nakamura M., Yamagishi K., Ikeda A., Shimamoto T., Iso H. (2011): Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS), *Prev. Med.*, 52(5), 381-386.
- Iso H., Naito Y., Sato S., Kitamura A., Okamura T., Sankai T.,

- Shimamoto T., Iida M., Komachi Y. (2001): Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women, *Am. J. Epidemiol.*, 153(3), 490-499.
- 近藤和雄, 板倉弘重 (1993): 高脂血症の基礎, 栄養学雑誌, 51(2), 61-71.
- Minamiyama M., Yamamoto A., Takagaki K., Mori S. (2004): Effects of Flavangenol on Microvascular Blood Flow in Rats Mesentery by Using an Intravital Video-Microscope System, *Microcir. Ann.*, 20, 33-34.
- 日本動脈硬化学会(2012): 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年度版, 一般社団法人日本動脈硬化学会, 東京.
- Petrassi C., Mastromarino A., Spartera C. (2000): PYCNOGENOL in chronic venous insufficiency, *Phytomedicine*, 7(5), 383-388.
- 鮫島正浩, 善本知孝 (1982): スギおよびアカマツ樹皮中でのフラバノール類の蓄積ならびにその構造上の変化, 東  
京大学農学部演習林報告, 72, 17-29.
- 消費者庁 (2014): 特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項, 消費者庁, 東京.
- 鏑田仁人, 高垣欣也, 中山樹一郎 (2013): 強い抗酸化作用を有する松樹皮抽出物『フラバンジェノール®』のヒスタミン遊離抑制作用および保湿作用, アレルギーの臨床, 33(2), 53-56.
- Yasuda A., Natsume M., Sasaki K., Baba S., Nakamura Y., Kanegae M., Nagaoka S. (2008): Cacao procyanidins reduce plasma cholesterol and increase fecal steroid excretion in rats fed a high-cholesterol diet, *Biofactors.*, 33(3), 211-223.

#### Abbreviations

TC, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; PBE, pine bark extract; OPC, oligomeric proanthocyanidins