

## 作用機序に関する説明資料

## 1. 製品概要

商品名	お腹の脂肪に葛の花イソフラボンスリム
機能性関与成分名	葛の花由来イソフラボン（テクトリゲニン類として）
表示しようとする機能性	本品には、葛の花由来イソフラボン（テクトリゲニン類として）が含まれます。葛の花由来イソフラボン（テクトリゲニン類として）には、肥満気味な方の、体重やお腹の脂肪（内臓脂肪と皮下脂肪）やウエスト周囲径を減らすのを助ける機能があることが報告されています。肥満気味な方、体重（BMI）が気になる方、お腹の脂肪が気になる方、ウエスト周囲径が気になる方に適した食品です。

## 2. 作用機序

7週齢 C57BL/6J 雄性マウスを2群に群分けし、高脂肪食（HFD 群）、葛の花抽出物を混餌した高脂肪食（HFD+PFE 群）をそれぞれ14日間摂取させ、白色脂肪重量、糞中脂質量及び各臓器での遺伝子発現量の測定を行った。その結果、HFD+PFE 群では HFD 群と比較して、白色脂肪重量が有意に低い値を示した。糞中脂質量においては両群間で有意差は認められなかったが、各臓器での遺伝子発現量においては、HFD+PFE 群では HFD 群と比較して、肝臓での脂肪合成系遺伝子（ACC）発現の有意な低下、白色脂肪での脂肪分解系遺伝子（HSL）発現及び褐色脂肪での熱産生系遺伝子（UCP1）発現の有意な増加が認められた<sup>1)</sup>。このことから、葛の花抽出物は、肝臓での脂肪合成阻害、脂肪組織での脂肪分解及び熱産生亢進の複合的な作用で白色脂肪重量に影響を及ぼすと考えられた。

次に、葛の花抽出物に含まれるイソフラボン類が抗肥満作用に関与していることを明らかにするため、7週齢 C57BL/6J 雄性マウスを3群に群分けし、高脂肪食（HFD 群）、5%の葛の花抽出物を混餌した高脂肪食（HFD+PFE 群）、1.355%の葛の花抽出物イソフラボンリッチ画分（5%の葛の花抽出物相当量）を混餌した高脂肪食（HFD+ISOF 群）をそれぞれ42日間摂取させた。その結果、HFD+PFE 群及び HFD+ISOF 群では、HFD 群と比較して、白色脂肪重量が有意に低い値を示した<sup>2)</sup>。このことから、葛の花抽出物に含まれるイソフラボン類が抗肥満作用に関与していることが示唆された。

次に、葛の花抽出物に含まれるイソフラボン類のうち、どの成分が抗肥満作用に関与しているのかを明らかにするため、ヒト血中動態試験及び *in vitro* 試験を行った。

葛の花抽出物に含まれる最もメジャーなイソフラボンは、テクトリゲニン類（Tectorigenin-7-O-xylosylglucoside、Tectoridin 及び Tectorigenin）であ

り、その次にメジャーな成分は 6-Hydroxygenistein-6,7-di-*O*-glucoside である。Tectoridin 及び Tectorigenin-7-*O*-xylosylglucoside は、消化管にてアグリコン型である Tectorigenin に代謝されることが示唆されている<sup>3)</sup>。また、6-Hydroxygenistein-6,7-di-*O*-glucoside は、消化管において 6-Hydroxygenistein に代謝されることが示唆されている (未発表データ)。

そのため、ヒトに葛の花抽出物 (テクトリゲニン類として 36.08 mg) を投与した際の Tectorigenin 及び 6-Hydroxygenistein の血中への移行を評価した。その結果、6-Hydroxygenistein は血中から検出されなかった一方、Tectorigenin は血中から検出され、その末梢血最高到達濃度 ( $C_{max}$ ) は  $0.072 \pm 0.0096 \mu\text{g/mL}$  であった (未発表データ)。

次に、HepG2 細胞に遊離脂肪酸を添加した系を用いて、Tectorigenin の肝中性脂肪蓄積抑制作用を評価した。その結果、Tectorigenin は濃度依存的に HepG2 細胞内の中性脂肪量を低減させた。また、Tectorigenin の HepG2 細胞内の中性脂肪蓄積抑制作用に関する  $ED_{50}$  値を算出した結果、 $0.996 \mu\text{g/mL}$  であった (未発表データ)。この値をヒトでの末梢血最高到達濃度 ( $C_{max}$ ) ( $0.072 \mu\text{g/mL}$ ) と比較したところ、約 13.8 倍の開きが存在したが、一般に、腸で吸収された物質は門脈を通り肝臓で代謝を受けた後に血中に移行するため、門脈及び肝臓での物質濃度は末梢よりも高くなることが予測される。そのため、Tectorigenin は体内で抗肥満作用を発揮するものと推察された。

以上のことから、葛の花由来イソフラボン、特に、テクトリゲニン類 (Tectorigenin-7-*O*-xylosylglucoside、Tectoridin 及び Tectorigenin) が、肝臓での脂肪合成阻害、脂肪組織での脂肪分解及び熱産生亢進を介して、白色脂肪重量に影響を及ぼすと考えられた。なお、内臓脂肪及び皮下脂肪は白色脂肪より構成されることから、これらの機序により、葛の花由来イソフラボン (テクトリゲニン類) が腹部内臓脂肪面積及び腹部皮下脂肪面積を減少させると考えられた。

また、ヒトにおいて、内臓脂肪量とウエスト周囲径に相関があることが知られており、メタボリックシンドロームの診断では、内臓脂肪量を見積もるためにウエスト周囲径の測定が使われている。丹野らは、腹部 CT 検査による内臓脂肪面積とウエスト周囲径に相関があることを報告しており<sup>4)</sup>、その結果から、男性の場合は、ウエスト周囲径 1 cm が内臓脂肪面積約  $5 \text{ cm}^2$  に、女性の場合は、ウエスト周囲径 1 cm が内臓脂肪面積約  $3 \text{ cm}^2$  に相当すると考えられる。一方で、厚生労働省「健康づくりのための運動指針 2006」では、ウエスト周囲径 1 cm の減少は、体重 1 kg の減少に当たると記載されている<sup>5)</sup>。つまり、体重 1 kg の減少は、ウエスト周囲径 1 cm、内臓脂肪面積約  $3 \sim 5 \text{ cm}^2$  の減少に相当すると考えられる。

今回実施した研究レビューの結果、葛の花由来イソフラボン (テクトリゲニン類) の経口摂取は、体重 0.9 kg、ウエスト周囲径 0.7 cm、腹部内臓脂肪面積

を 7 cm<sup>2</sup> 減少させており、上述した報告内容と概ね一致する。

以上により、葛の花由来イソフラボン（テクトリゲニン類）の体重減少およびウエスト周囲径の減少は、腹部内臓脂肪面積の減少によるものと考えられる。

【引用文献】

- 1) Kamiya T. *et al.*, The Crude Extract from *Puerariae* Flower Exerts Antiobesity and Antifatty Liver Effects in High-Fat Diet-Induced Obese Mice., *Evid Based Complement Alternat Med.*, **2012**, 272710, 2012.
- 2) Kamiya T. *et al.*, The Isoflavone-Rich Fraction of the Crude Extract of the *Puerariae* Flower Increases Oxygen Consumption and BAT UCP1 Expression in High-Fat Diet-Fed Mice., *Glob J Health Sci.*, **4**, 147- 155, 2012.
- 3) Tsuchihashi R. *et al.*, Microbial transformation and bioactivation of isoflavones from *Pueraria* flowers by human intestinal bacterial strains., *J Nat Med.*, **63**, 254-260, 2009.
- 4) 公益財団法人福島県保健衛生協会「メタボリックシンドロームにおける内臓脂肪 CT 所見の検討」, 平成 22 年研究成果情報
- 5) 厚生労働省「健康づくりのための運動指針 2006」

以上