

作用機序に関する説明資料

1. 製品概要

商品名	桃屋のいつもいきいき
機能性関与成分名	熟成にんにくエキス (指標成分：S-アリルシステイン、アルギニン)
表示しようとする機能性	本品には熟成にんにくエキスが含まれますので、睡眠の質を向上する機能があります。また、日常生活で生じる疲労感を軽減する機能があります。

2. 作用機序

本届出品の指標成分のうち作用機序の一部を説明できる成分は S-アリルシステイン (SAC) である。SAC は、にんにく由来の水溶性硫黄化合物で、生にんにくには少量しか含まれていないが、熟成工程において多く生成される。SAC は吸収、代謝、体内動態、排泄機構やそのバイオアベイラビリティの高さが明らかにされており¹⁾、高い抗酸化活性がある²⁻⁴⁾。実際、本熟成にんにくエキスの DPPH ラジカル消去活性を測定したところ、生にんにくの約 20 倍の活性があった (社内試験⁵⁾)。また本届出品の臨床試験により、血液中のグルタチオンペルオキシダーゼ活性の上昇、尿中のイソプラスタンの減少が見られている⁶⁾。グルタチオンペルオキシダーゼは生体内に生じた過酸化水素や過酸化物を消去する酵素であり、イソプラスタンは活性酸素によって生じた脂質の代謝産物である。以上から、熟成にんにくエキスに含まれる成分が生体内の抗酸化酵素活性を高めることで、酸化代謝物を減少させることが考えられる。

生体は様々な活動により多くの酸素を消費し、その過程で活性酸素が生じる。通常、活性酸素は生体内に存在する抗酸化酵素や抗酸化物質がその作用を制御しているが、処理しきれなくなった活性酸素は、酵素タンパク質、細胞膜のリン脂質、核酸などに酸化障害を生じさせる⁷⁾。これらは生体機能の低下につながり、疲労や睡眠障害が生じると考えられている。以下に本届出品の睡眠の質を向上する機能と日常生活で生じる疲労感を軽減する機能について作用機序をそれぞれまとめる。

(1)睡眠の質を向上する機能について

不眠患者においては、酸化ストレスの上昇と抗酸化酵素活性の低下が認められている^{8, 9)}。また健常者において断眠により脳内の抗酸化酵素活性の低下や抗酸化物質の減少が見られる¹⁰⁾。メラトニンは、睡眠・覚醒リズムの調節に関与しているが、酸化ストレスによってメラトニン濃度が低下することで睡眠調節に異常が生じる^{11, 12)}。このことから、抗酸化活性を持つ SAC により生体内の酸化ストレスが改善することで、睡眠の質が向上することが考えられる。

また睡眠はストレスとも密接に関連している。ヒトはストレスを受けると、視床下部からコルチコトロピン放出ホルモンが放出され、これは脳下垂体から副腎皮質刺激ホルモンの放出を促し、最終的に副腎皮質からストレスホルモンであるコルチゾールが分泌される。ストレス反応と睡眠への影響を調べた研究では、コルチゾール反応が亢進しやすいヒトでは、睡眠の質が悪いことが報告されている¹³⁾。睡眠、ストレスには自律神経系の機能も関与しており、夜間睡眠時の自律神経活動は起床時の睡眠感に強く影響する¹⁴⁾。通常の睡眠では、交感神経活動は減弱し、副交感神経活動が相対的に優位となる。本屆出品の臨床試験においては、唾液中 α -アミラーゼの低下¹⁵⁾とストレスの軽減^{15, 16)}が見られている。唾液中 α -アミラーゼは視床下部-交感神経-副腎髄質系の指標であることから、本屆出品が交感神経活動を抑制し、それによりストレスを軽減させ、睡眠の質を向上することが考えられる。

(2) 日常生活で生じる疲労感を軽減する機能について

疲労とは日本疲労学会により「過度の身体的および精神的活動、または疾病によって生じた独特の不快感と休養の願望を伴う身体の活動能力の減退状態である」と定義されている。また「疲労感」は疲労が存在することを自覚する感覚で、多くの場合不快感と活動意欲の低下が認められる¹⁷⁾。本屆出品の臨床試験においては単純計算課題における作業能力の減退状態の抑制¹⁶⁾、及び日常生活で生じる疲労感の軽減^{6, 15, 16)}が示されている。

SACを含む熟成にんにくを過度な運動を課したヒトに摂取させた場合、酸化ストレスが減少することで筋肉損傷が軽減し、慢性的な炎症反応が改善することが報告されている¹⁸⁾。また、SACは血液脳関門を通過する¹⁹⁾。拘束ストレスを与えたラットでは、ストレス負荷による脳の酸化的損傷をSACが保護する効果も明らかにされている²⁰⁾。以上からSAC自体の抗酸化活性により疲労感が軽減することが考えられる。

さらに、生体のホメオスタシスは神経系、内分泌系および免疫系が相互に作用し合い、維持されているが、ストレスが生体に負荷され、その刺激が強すぎたり、長期間負荷されたりすると、ホメオスタシスの乱れが生じ、疲労が生じると考えられている¹⁾。睡眠のところでも記載したように、本屆出品の臨床試験により、唾液中の α -アミラーゼ活性の低下¹⁵⁾及びストレスの軽減^{15, 16)}が見られた。唾液中 α -アミラーゼが低下したことは、本屆出品がストレスにより上昇する交感神経活動を抑制し、疲労感を軽減させることを示唆する。

また疲労には、末梢血行動態が関与すると考えられている。身体的及び精神的活動中にはグルコースや脂肪酸などのエネルギー基質が血液により末梢組織に運ばれ、不要な代謝産物は血液に排泄される。末梢血行動態は酸素、栄養素、水分などの供給、老廃物の運搬などに大きく関与し、疲労の回復に重要な役割を果たしている。また生体にストレスが加わると交感神経系の活動が高まり、末梢血

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

管は収縮し、血行が悪くなる。このことから末梢血行を改善させることは疲労回復に対して有効と推察されている¹⁾。本届出品の臨床試験¹⁵⁾では基礎体温を毎日測定することで体熱産生を評価したところ、体温が上昇する傾向が見られた。さらに冷えの主観に関しても、末梢および身体の内部の冷えが軽減した。以上から本届出品が血液循環を改善することで疲労感を軽減することが考えられる。

以上、本届出品の睡眠の質及び疲労感に関する作用機序には様々な経路の関与が示唆されている。ただし睡眠の質や疲労感の作用機序として考えられる交感神経活動の抑制や末梢血行動態の改善自体にも、活性酸素による生体機能低下の抑制が関与している可能性があり、このことから本届出品の機能性には、SACの抗酸化活性が大きく関与していると考えられる。しかしながらSAC単独での疲労感軽減に関する報告はない。また末梢血行動態の改善についても熟成にんにくでの報告²¹⁻²³⁾はあるが、SAC単独での報告はない。よって本届出品の機能性については、SACだけではなく、熟成にんにくエキスに含まれる他の成分も関与している可能性が高いと考えられる。

- 1) 齋藤洋. ニンニクの化学. 朝倉書店. 2000
- 2) Imai J, Ide N, Nagase S, Moriguchi T, Matsuura H, Itakura Y. Antioxidant and radical scavenging effects of aged garlic extract and its constituents. *Planta Med.* 1994. 60(5). 417-420.
- 3) Ide N, Matsuura H, Itakura Y. Scavenging effect of aged garlic extract and its constituents on active oxygen species. *Phytother. Res.* 1996. 10(4). 340-341.
- 4) Ide N, Nelson AB, Lau BH. Aged garlic extract and its constituents inhibit Cu²⁺-induced oxidative modification of low density lipoprotein. *Planta Med.* 1997. 63(3). 263-264.
- 5) 社内試験報告書「DPPH ラジカル消去活性評価試験 報告書」
- 6) 長田裕子, 橋口健司, 山崎京子, 高重洋治, 山下俊一, 西塔正孝. 熟成にんにくエキス含有食品摂取による疲労感および睡眠の質に関する研究—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.* 2019. 47. 527-536.
- 7) 渡辺恭良. 別冊・医学のあゆみ 最新・疲労の科学. 医歯薬出版株式会社. 2010.
- 8) Liang B, Li Y-H, Kong H. Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative atatus in patients with insomnia. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. 17(18). 2517-2522.
- 9) Gulec M, Ozkol H, Selvi Y, Tuluçe Y, Aydin A, Besiroglu L, Ozdemir PG.

- Oxidative stress in patients with primary insomnia. *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2012. 37(2) 247-251.
- 10) 池田昌美, 池田真行. *日薬理誌*. 2007. 129. 404-407.
 - 11) Mishima K, Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y. Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. 86(1). 129-134.
 - 12) Van Den Heuvel CJ, Reid KJ, Dawson D. Effect of atenolol on nocturnal sleep and temperature in young men: reversal by pharmacological doses of melatonin. *Physiol. Behav.* 1997. 61(6). 795-802.
 - 13) Hori H, Teraishi T, Sasayama D, Ozeki Y, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Hattori K, Higuchi T, Kunugi H. Poor sleep is associated with exaggerated cortisol response to the combined dexamethasone/CRH test in a non-clinical population. *J Psychiatr Res.* 2011. 45(9). 1257-1263.
 - 14) Trinder J, Kleiman J, Carrington M, Smith S, Breen S, Tan N, Kim Y. Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. *J. Sleep Res.* 2001. 10(4). 253-264.
 - 15) 長田裕子, 橋口健司, 山崎京子, 高重洋治, 荒木英爾, 西塔正孝, 熟成にんにくエキス含有食品摂取による冬から春における抗疲労効果に関する研究—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*. 2019. 47. 305-314.
 - 16) 長田裕子, 中村彩, 橋口健司, 山崎京子, 高重洋治, 荒木英爾, 西塔正孝, 熟成にんにくエキス含有食品摂取による抗疲労効果に関する研究—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*. 2017. 45. 405-421.
 - 17) 日本疲労学会. 抗疲労臨床評価ガイドライン: 日常生活により問題となる疲労に対する抗疲労製品の効果に関する臨床評価ガイドライン 第5版 2011年7月22日
 - 18) Lixin W, Mimura K, Fujimoto S. Effects of black garlic supplementation on exercise-induced physiological responses. *J Phys Fitness Sports Med.* 2012. 1(4). 685-694.
 - 19) Shi H, Jing X, Wei X, Perez RG, Ren M, Zhang X, Lou H. *S*-allyl cysteine activates the Nrf2-dependent antioxidant response and protects neurons against ischemic injury *in vitro* and *in vivo*. *J Neurochem.* 2015. 133. 298-308.
 - 20) Colin-Gonzalez AL, Becerril H, Flores-Reyes BR, Torres I, Pinzon E, Santamaria-Del Angel D, Tunez I, Serratos I, Pedraza-Chaverri J, Santamaria A, Maldonado PD. Acute restraint stress reduces hippocampal oxidative damage and behavior in rats: Effect of *S*-allyl

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

cysteine. Life Sci. 2015. 135. 165-172.

- 21) 春日繁男, 森原直明, 牛島光保, 樫本尚樹, 隅岡功, 鈴木あゆみ, 板倉洋一, 武田秀勝, 秋月一城. ニンニク抽出液が持久性運動負荷による生体に及ぼす影響. 北海道スポーツ医・科学雑誌. 1998. 6. 29-36.
- 22) 菊池長徳, 西村芳子, 塚本忠司, 川島祐, 落合康博, 林洋一, 藤崎勇. LE-5, GE の末梢血行障害などに対する臨床的検討. 新薬と臨床. 1994. 43. 146-158.
- 23) 奥原種臣. GE の末梢循環に対する臨床的検討. 薬理と治療. 1994. 22. 3695-3701.