

市販の国産桑の葉茶食品による食後血糖上昇抑制とその臨床的意義に関する臨床研究

○有吉 範高（岡山大学 学術研究院 医歯薬学域 疾患薬理制御科学分野）

【要旨】

本研究は、健康に良いことが経験的に知られているが、その医学的根拠の脆弱性から世の中に埋もれてしまっている国産農水産物由来の食品の一つとして「桑の葉茶」を対象に、その保健上の効能・効果に関する実証的根拠を得ることを目的とした。

桑の葉は、 α -glucosidase 阻害 (α -GI) 活性を有する 1-deoxynojirimycin (DNJ) 等天然のイミノ糖を含み、日本では古来糖尿病治療に活用されてきた歴史があり、食後の血糖上昇を穏やかにする機能を表示した機能性表示食品も発売されている。製造販売企業と共同研究を行った研究者のプラセボ食品対照無作為化比較試験では、実験的負荷食による食後血糖の Cmax は、平均 93% へ有意な減少が報告されている。一方、我々が複数メーカーの桑の葉茶製品を使用して、それらを摂取することが想定される日常食事環境下で実施した臨床試験では、メーカーが推奨する摂取方法で摂取して頂いたにも拘わらず、殆どの対象者で我々が定めた食後血糖上昇抑制の判定基準を満たす効果を認めることはできなかった。

そこで本研究では、以下の項目を達成することを目指した。

- 1) 市販されている国産の桑の葉茶食品によって日常食事環境下で対象者の多くにおいて、有意な食後血糖上昇抑制を認める摂取方法を確立する。
- 2) 1) で確立した方法によって長期摂取試験を行い、HbA1c、血中脂質、内臓脂肪レベル、酸化・糖化ストレス・慢性炎症マーカー、組織ミネラル量および腸内細菌叢の変化などについて明らかにする。

機能性食品に含まれる成分の保健上の効果の程度は、医薬品同様、個人の体質や食事内容・方法などにより個体差が予想されること、日常環境下では食事内容・時間等様々であることから 1) の研究デザインは、非ランダム化オープンラベル前後比較試験とした。本要旨では方法の詳細は割愛するが、2週間の試験期間中、1週目には通常の食事を摂って頂き、2週目には1週目の食事を再現頂くと共に桑の葉茶を毎食直前に摂取頂いた。2週目の食事一致性の確認は、対象者に撮影頂いた写真データを用いて行った。その間、対象者には isCGM (FreeStyle Libre) を装着頂き、24 hr 間質グルコース (Glu) を測定した。主要評価項目は、食事に由来する Glu ピーク増加分 (meals-derived incremental glucose peak, miGP) の、1週目平均値に対する桑の葉茶摂取週 (2週目) の miGP 平均値の比率とした。

製造販売企業が推奨する桑の葉茶の摂取方法は、顆粒または散の桑の葉茶エキスを 100 ~ 150 mL 程度の水またはお湯に溶解して摂取(以下、懸濁摂取法)が原則となっているが、我々の以前の研究では、当該摂取方法で、我々が臨床的有益性の観点から定めた食後血糖上昇抑制の判定基準 (食後の血糖ピーク増加を 85% 未満に抑制する) を満たしたのは 2

割にも満たず、統計学的に有意な抑制を認めなかった。本研究では、予備検討結果に基づき、桑の葉茶を水またはお湯に溶かす口腔に含んだ少量の水で摂取する方法（以下、直接顆粒摂取法）を検討した。その結果、評価可能であった9名の対象者のうち約8割（7名）で miGP 平均値の桑の葉茶非摂取時に対する摂取時の比率の平均値は 72.4% となり、miGP 中央値は、桑の葉茶摂取により全例で統計学的に有意 ($P = 0.004 \sim 0.041$) に低下した（Wilcoxon 符号順位検定）。懸濁摂取法に比べ、直接顆粒摂取法の食後血糖上昇抑制効果が高い理由を明らかにする目的で、統一した実験的負荷食を用いて、同一の対象者で両摂取法による食後血糖プロファイルの比較を行ったところ、懸濁摂取法に比べて直接摂取法では、食後最高 Glu 濃度が低いだけではなく、食後最高 Glu 濃度に到達するまでの時間の延長が認められた。したがって、直接顆粒摂取法では、桑の葉茶の α -GI 成分が小腸上部に高濃度で到達し阻害が強く出る結果、Glu の吸収がより緩やかになったという機序が推定された。

次に 2) は、1) で、毎食直前の桑の葉茶の直接顆粒摂取によって有意な食後血糖上昇抑制が確認された7名のうち、安全性に問題がなく、長期摂取試験（3か月間摂取試験）への参加に同意が得られた20-60代の6名（男女各3名）に参加協力を頂いた。最低1か月間の washout 期間の後、説明と同意取得を行い、各種検査・測定を行った。長期摂取試験では、対象者の負担軽減のため isCGM による持続 Glu モニタリングや全ての食事の写真撮影は不要としたが、試験期間中は食事や運動等身体活動は意識的に変えないよう依頼した。なお、6名の参加者の空腹時血糖値はいずれも正常範囲であったため1か月ごとの検査においては、負担軽減のため絶食および空腹時血糖値の測定は実施しなかった。本研究の対象者は HbA1c も正常範囲内であり、これら集団の HbA1c は、空腹時血糖よりも食後血糖の寄与率が大きいため、主要評価項目は HbA1c の3ヵ月間の変化量とした。

6名全員の HbA1c 平均値は、3ヵ月間で 0.04% と僅かに低下したが、試験期間の数か月前から血糖値の継続的上昇があったと推定される1名を除くと統計学的には境界領域 ($P=0.089$) であるものの 5.46 ± 0.02 から 5.36 ± 0.04 と 0.1% 減少した。6名の体格・体組成は、体重、BMI、腹囲、体脂肪率、内臓脂肪レベルおよび骨格筋量のいずれも3ヵ月間でほぼ不变であった。血圧は上昇が観られ、収縮期血圧は、3ヵ月間で 99.3 ± 2.3 から 106 ± 2.2 mmHg へと有意な上昇となった。総コレステロールは、3ヵ月間で有意に上昇したが、これは HDL-C の有意な上昇の寄与が大きいと考えられた。他の桑の葉茶製品の3ヵ月摂取では、総コレステロールの有意な減少と HDL-C の不变が報告されている点と不一致であったが、ボグリボースの HDL-C 増加作用と一致していると考えられる。酸化ストレスマーカーの尿中 8-OHdG/Cr 値および組織中の終末糖化産物 (AGES) の非侵襲評価マーカーの SAF 値は不变であったが、慢性炎症のマーカーである hs-CRP は、減少傾向が認められた。糖代謝と関連する組織ミネラル量については、2ヵ月目で Zn の有意な減少、Mg の有意な増加が観られたが、3ヵ月目には振り戻しが認められた。腸内細菌叢では、桑の葉茶の摂取1ヵ月目から全ての対象者で *Bifidobacterium* 属の占有率が 1.7 倍～5.8 倍に増加したが、3ヵ月目には振り戻しが認められた。 α -多様性の変動は、個体間で異なり一定の傾向はなかった。