



シルクフィブロインの 軽症域を含む健常被験者に対する 脂質代謝能改善効果の検証： 中性脂肪値を評価指標としたサブグループ解析

吉川育矢¹⁾ / 長島孝行²⁾ / 上野紘郁³⁾

はじめに

シルクフィブロインは、蚕の繭からとれるシルクプロテインのフィブロインのみを特殊な製法により分離精製したものである¹⁾²⁾。シルクフィブロインは、ナノレベルの3次元多孔性構造で、体内で消化されにくい難消化性という特性がある。また、ゲル化しやすく発泡する性質があるため食品素材としてスポンジケーキ等に利用され³⁾、これまでに多くの喫食実績を有している。

脂肪は、体に欠かせない必要なエネルギー源として筋肉などに使われる。しかし、不規則な生活習慣によって過剰になると中性脂肪値が上昇し脂質異常症、肥満、動脈硬化など生活習慣病の発症リスクが高くなっていくことが知られている。体内に蓄積された余分な中性脂肪を体内に貯めないようにするためには、栄養バランスのとれた食生活や適度な運動を実践し、健康食品をうまく取り入れるなど生活習慣の見直しが求められる。いわゆる健康食品は、病気に罹患していない人の健康の維持増進を期待する目的で摂取されるものである。

シルクフィブロインは、腸管内の一部の脂肪を孔に取り込み吸着してそのまま体外に排出する機能があり、栄養機能食品として脂質代謝能を改善させることがこれまでの臨床試験で確認されている。今

表1 被験食の原材料および栄養成分

| | |
|---------------|---|
| 原材料 | シルクフィブロイン, 果糖ブドウ糖液糖, 還元澱粉糖化物, ピーチ濃縮果汁, 米胚芽・大豆発酵抽出エキス, ゲル化剤 (キサンタンガム, ローカストビーンガム, カラギーナン, ペクチン), 酸味料, 香料 |
| 栄養成分 (10 g/包) | エネルギー 8.6 kcal, たんぱく質 0.19 g, 脂質 0.01 g, 炭水化物 2 g, ナトリウム 14.4 mg |

回、筆者らは、筆者らが実施した⁵⁾ 健常被験者を含む男女を対象とした最終製品の臨床試験 (オープン試験) の被験者データを基に、軽症域を含む健常被験者に対するシルクフィブロインの血清脂質代謝能および肝機能の機能性と安全性について検証したので報告する (以下、「本研究」という)。本研究では、シルクフィブロイン摂取前の中性脂肪値を評価指標として、被験者データに管理基準域を設け、正常域を NR 群、正常高値域を NH 群、やや高め域を SH 群として分類しサブグループとして解析した。なお、管理基準域は、「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」, 「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」⁶⁾ および「日本動脈硬化学会」の基準値に準拠して設定した。

1. 対象および試験方法

1) 被験食

長島らの方法 (製法特許第 4074923 号) に従って作製した被験食は、内容量 10 g のゼリータイプでシルクフィブロインとして 200 mg を含有したも

1) ドクターセラム株式会社 代表取締役

2) 東京農業大学農学部農学科 教授

3) 元あさひ医王クリニック

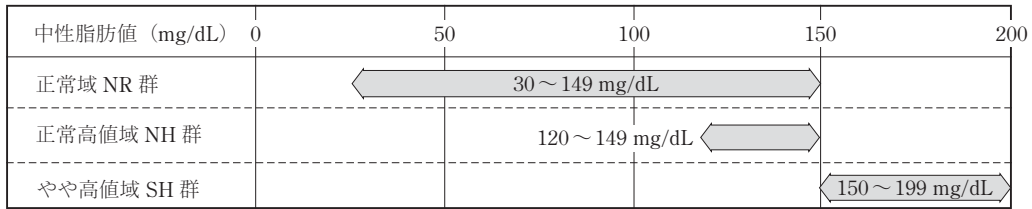


図 1 中性脂肪値の管理基準域

表 2 被験者背景

| | 被験者数 (名) | 平均年齢 (歳) | P 値 |
|------------|----------|------------|--------------------------|
| 正常域 NR 群 | 214 | 51.1 ± 1.2 | NR 群 vs NH 群 ; P = 0.173 |
| 正常高値域 NH 群 | 37 | 55.3 ± 9.1 | NH 群 vs SH 群 ; P = 0.744 |
| やや高値域 SH 群 | 18 | 53.9 ± 3.4 | NR 群 vs SH 群 ; P = 0.507 |

(平均値 ± 標準誤差, スチューデントの t 検定)

の (以下, 「本被験食」という。) を使用した。本被験食の原材料および栄養成分を表 1 に示した。

2) 対象および試験方法

対象は, 2006 年 9 月から 2012 年 4 月の間にあさひ医王クリニック, 保健科学研究所 (旧東京臨床検査センター) およびその関連施設に来院した健常被験者を含む男女 1,493 例であった。本研究では, シルクフィブリン摂取前の中性脂肪値を正常域 (NR), 正常高値 ~ やや高め (NH), やや高め (SH) に区分し, それぞれに管理基準域を設定し (図 1), かつ同摂取前の HDL コレステロール値, LDL コレステロール値, 総コレステロール値が基準域にある糖尿病歴のない者を被験者として選択した。本被験食の摂取方法は, 毎食前に 1 回 1 包, 1 日 3 回の 4 週間連続摂取とした (以下「本試験」という)。

なお, 本試験は, 医師の管理のもとにヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則の精神に沿って実施し, 被験者には十分な説明を行い, 理解した上で, 自由意志によりインフォームドコンセントで同意を得て行われた。

3) 測定項目

本研究においては, 本被験食の摂取前および摂取 4 週間後の中性脂肪値, HDL コレステロール値, LDL コレステロール値, 総コレステロール値, AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP が採用された。

4) 統計学的検定

本被験食の機能性と安全性を評価するために, 当

該測定項目の摂取前と摂取 4 週間後の値を平均値 ± 標準誤差で示し, 「対応のある t-検定」で, また管理基準域群の摂取前の平均値の比較および摂取前と摂取 4 週間後の変化率の比較については, それぞれスチューデントの t 検定を用いて有意差検定を行った。有意差は両側検定で有意水準を $P < 0.05$ および $P < 0.001$ とした。

2. 結 果

1. 被験者背景

最終的にデータを収集することのできた被験者は 269 名で, その内訳は正常域 NR 群 214 名, 正常高値域 NH 群 37 名, やや高め域 SH 群 18 名であった。平均年齢は, それぞれ 51.1 ± 1.2 歳, 55.3 ± 9.1 歳, 53.9 ± 3.4 歳で, 各群間で有意差を認めなかった (表 2)。

2. 血清脂質代謝能

本被験食摂取前と摂取 4 週間後の血清脂質の経時変化を図 2 に示した。

1) 正常域 NR 群 (図 2-1)

中性脂肪値は, 摂取前 77.1 ± 1.9 mg/dL, 摂取 4 週間後 75.5 ± 2.1 mg/dL で, 統計学的に有意差は認められなかった ($P = 0.375$)。HDL コレステロール値は, それぞれ 65.3 ± 0.9 mg/dL, 66.4 ± 1.0 mg/dL で有意な上昇が認められた ($P = 0.026$)。LDL コレステロール値および総コレステロール値にそれぞれ統計学的に有意な上昇はみられたが, 臨床問題となるような変動ではなく, いずれも基準範囲内

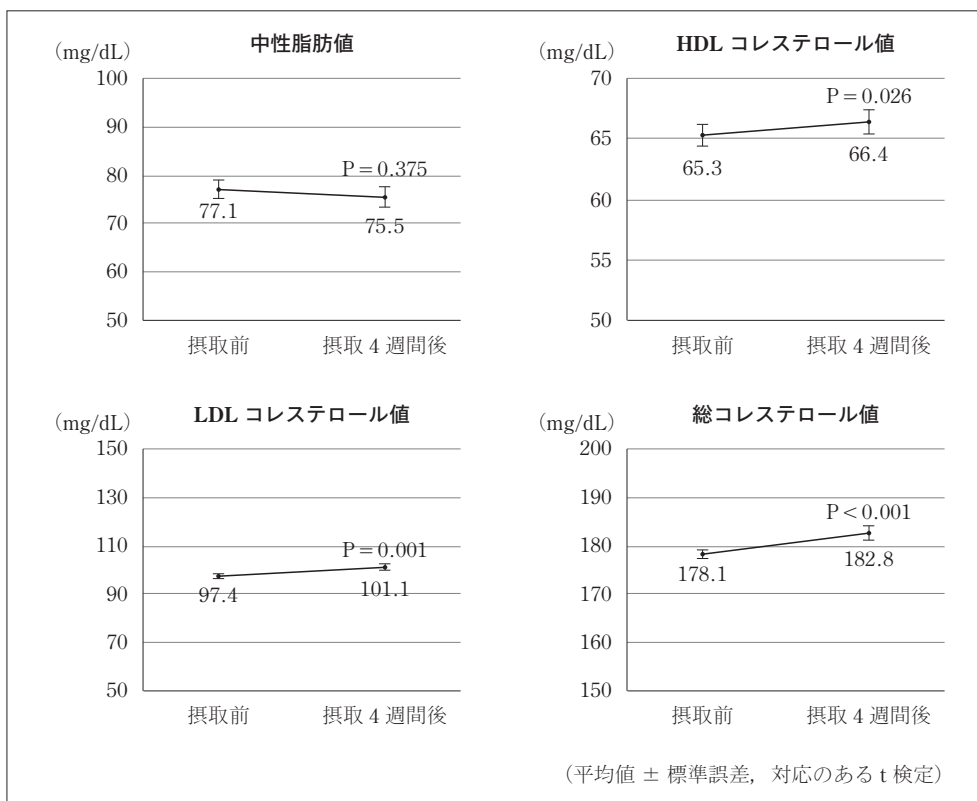


図 2-1 【正常域 NR 群】血清脂質代謝能の経時変化 (N = 214)

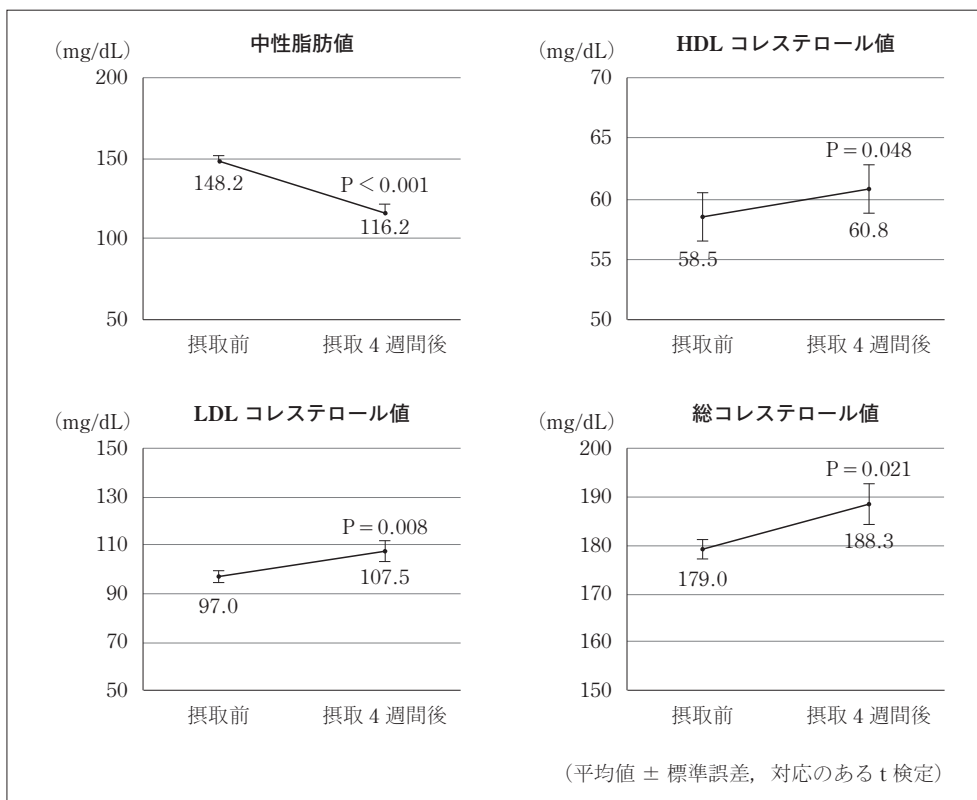


図 2-2 【正常高値域 NH 群】血清脂質代謝能の経時変化 (N = 37)

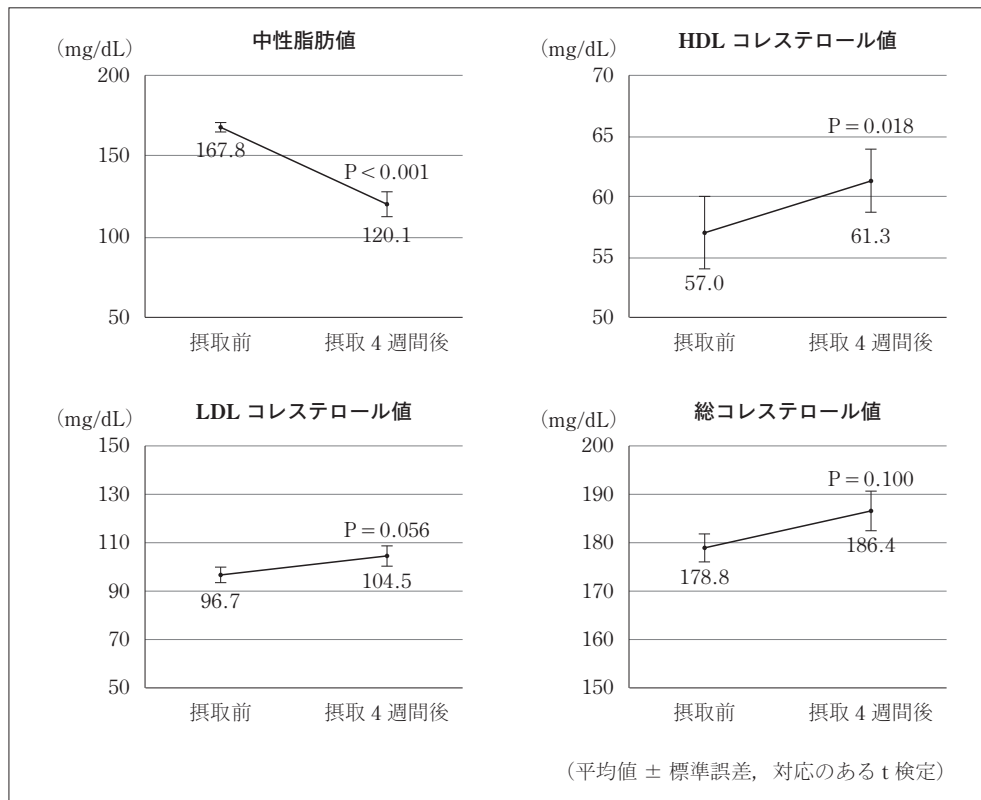


図 2-3 【やや高め域 SH 群】血清脂質代謝能の経時変化 (N = 18)

の変動であった。

2) 正常高値域 NH 群 (図 2-2)

中性脂肪値および HDL コレステロール値の変化率の平均は、それぞれ -20.9%, 4.8%で、それぞれに有意な減少および上昇が認められた (P < 0.001, P = 0.048)。LDL コレステロール値および総コレステロール値にそれぞれ統計的に有意な上昇がみられたが、臨床上問題となるような変動ではなく、いずれも基準範囲内の変動であった。

3) やや高め域 SH 群 (図 2-3)

中性脂肪値および HDL コレステロール値にそれぞれ有意な減少および上昇が認められ (P < 0.001, P = 0.018), その変化率は、それぞれ -28.3%, 9.1%であった。LDL コレステロール値および総コレステロール値にそれぞれ上昇がみられたが有意ではなく、いずれも基準範囲内の変動であった。

3. 肝機能

本被験食摂取前と摂取4週間後の肝機能のサブグループ解析結果を表 3 に示した。正常域 NR 群の γ -GT (γ -GTP) に統計学的に有意な上昇が認められたが (P = 0.034), 基準範囲内の変動で臨床上問題となるものではなかった。その他の項目につい

ては、すべて統計学的に有意な変動はなく、また基準範囲からの逸脱は認められなかった。

3. 考 察

本研究で用いたシルクフィブロインの特性は、多孔性の3次元構造を有し、体内で消化され難い難消化性の無味無臭のタンパク質である (写真 1)。

本研究では、筆者らが実施した健康人を含む臨床試験の被験者の中から本被験食摂取前の中性脂肪値を評価指標として被検者データに管理基準域を設け、正常域を NR 群, 正常高値域を NH 群, やや高め域を SH 群として分類し、かつ各管理基準域での HDL コレステロール値, LDL コレステロール値, 総コレステロール値が正常域にある者および糖尿病歴のない者を選択してサブグループ解析によって軽症者を含む健常被験者のシルクフィブロインの血清脂質代謝能, 肝機能に対する機能性と安全性について検証した。

その結果, シルクフィブロイン摂取後の中性脂肪値の変化率は, NR 群 $2.2 \pm 2.5\%$, NH 群 $-20.9 \pm 3.9\%$, SH 群 $-28.3 \pm 4.7\%$ で, 正常高値群およびやや高め群では, 正常域群に比べて有意な減少が認

表3 肝機能のサブグループ解析結果

| | | 被験者数 (名) | 摂取前 | 摂取4週間後 | P 値 |
|---------------|---------------------|-------------|-------------|-------------|-----------|
| 正常域 NR 群 | AST (GOT) (IU/L) | 214 | 22.8 ± 1.0 | 23.3 ± 1.0 | P = 0.212 |
| | ALT (GPT) (IU/L) | | 20.9 ± 1.6 | 21.5 ± 1.5 | P = 0.111 |
| | γ-GT (γ-GTP) (IU/L) | | 25.2 ± 2.2 | 27.0 ± 2.6 | P = 0.034 |
| 正常高値域 NH 群 | AST (GOT) (IU/L) | 37 | 28.4 ± 3.8 | 27.2 ± 2.7 | P = 0.422 |
| | ALT (GPT) (IU/L) | | 33.2 ± 8.0 | 32.7 ± 7.2 | P = 0.692 |
| | γ-GT (γ-GTP) (IU/L) | | 44.6 ± 12.4 | 44.3 ± 11.1 | P = 0.908 |
| やや高め域 SH 群 | AST (GOT) (IU/L) | 18 | 23.4 ± 2.1 | 22.8 ± 1.5 | P = 0.657 |
| | ALT (GPT) (IU/L) | | 23.8 ± 3.2 | 22.6 ± 2.5 | P = 0.503 |
| | γ-GT (γ-GTP) (IU/L) | | 51.7 ± 24.5 | 47.6 ± 21.6 | P = 0.211 |

(平均値 ± 標準誤差, 対応のある t 検定)

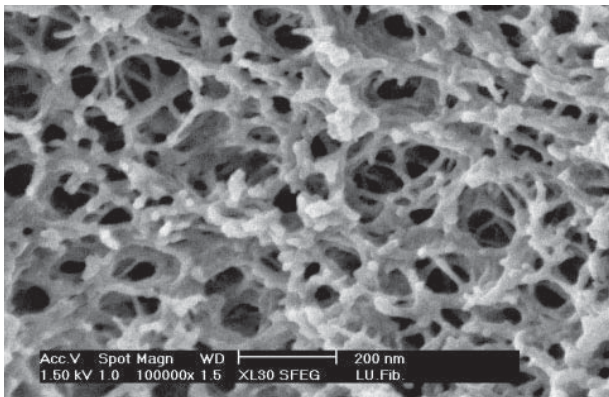


写真1 シルクフィブロインの多孔性構造 (電顕)

められた (いずれも $P < 0.001$, 図3)。阿部ら⁸⁾は, シルクフィブロインの主なアミノ酸であるセリン, グリシン, アラニンを指標とした透過性試験の結果, シルクフィブロインの吸収率は3.23%であり, シルクフィブロインには, 体内の余分な脂肪およびコレステロールを孔に取り込み吸着してそのまま体外に排泄する働きがあることを報告している。また, 小林ら⁴⁾は, ラットにシルクパウダーを投与したところ, 中性脂肪と胆汁酸の腸管への吸収が阻害されて糞中へ排泄されていることを確認している。すなわち, 胆汁酸の腸管循環が抑制されることにより, 脂質の糞中への排泄が促進されて体内の脂質代謝が変化するものと考えられた。平尾ら³⁾は, ラットに14日間シルクフィブロインを給与して検討した結果, シルクフィブロインが血清中性脂肪値を改善したことを報告している。一方, HDL コレステロール値は, 中性脂肪値が減少したことで上昇傾向が認められ, その変化率は, NR 群 2.1 ± 0.7

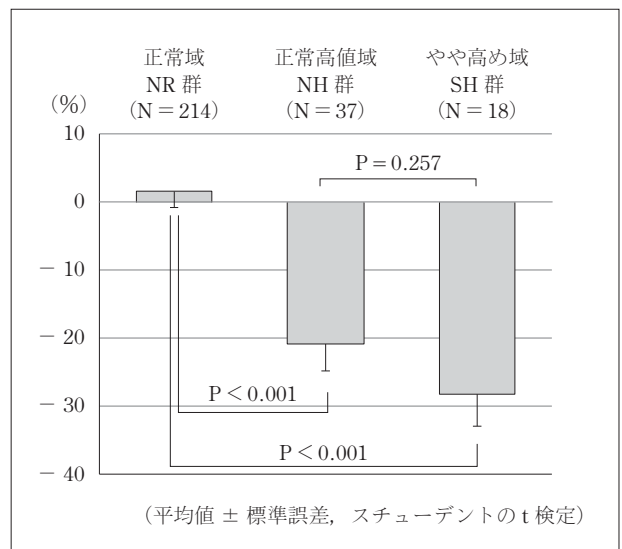


図3 中性脂肪値変化率

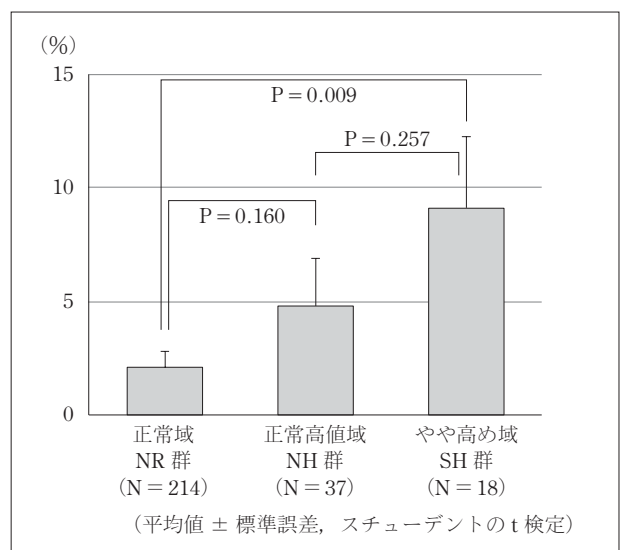


図4 HDL コレステロール値変化率

%, NH群 $4.8 \pm 2.1\%$, SH群 $9.1 \pm 3.2\%$ で、やや高め域群では、正常域群に比べて有意な上昇が認められた ($P = 0.009$, 図4)。渡會ら⁹⁾は、無作為化二重盲検クロスオーバー試験で、中性脂肪値が $150 \sim 199$ mg/dL のやや高めの被験者の中性脂肪値変化量は本被験食摂取直後より低下傾向にあり、摂取8週後にはプラセボに比べて有意な低下がみられ、また、HDL コレステロール値については、摂取2週間後より上昇し、摂取8週間後にはプラセボに比べて有意に上昇したことを報告しており、本研究でも同様な傾向が確認された。シルクフィブロインによる中性脂肪値の減少およびHDL コレステロール値の上昇は、シルクフィブロインの難消化性と多孔性構造によるものと考えられ、シルクフィブロインを摂取することでより健康的な方向に数値が動いていることを示すものであり、シルクフィブロインが、中性脂肪値が高めの人およびHDL コレステロール値が低めの人々の健康の維持増進に貢献できる可能性が示唆された。なお、LDL コレステロール値および総コレステロール値は、正常域NR群および正常高値域NH群で本被験食摂取後に統計学的に有意な上昇を認めたが、いずれも正常範囲内の変動であり、臨床問題となるものではなかった。

肝機能については、正常域NR群において γ -GT (γ -GTP) に統計学的に有意な上昇が認められたが ($P = 0.034$)、正常域を逸脱するものではなく臨床問題となるものではなかった。AST (GOT)、ALT (GPT) は、すべての管理基準域で有意な変動は確認されず本被験食が肝機能に与える影響は少なく、本被験食のほとんどが胆汁酸とともに糞便として排泄されることから本被験食の安全性は高いものと考えられた。その他、他覚的所見および自覚症状についても特筆すべきものはみられなかった。

また、渡會ら⁷⁾は、本試験の一日摂取量の3倍過剰量を毎日4週間連続摂取させた臨床試験で、本被験食の安全性に問題がないことを報告しており、本研究においても本被験食の安全性が確認されたものと考えられた。

4. 結 論

中性脂肪値を評価指標としたサブグループ解析に

よってシルクフィブロインの健常被験者に対する血清脂質代謝能改善効果について検証した結果、本研究では、シルクフィブロインが、正常高値域およびやや高め域にある被験者の中性脂肪値を低下させたこと、ならびにHDL コレステロール値を上昇させたことが確認された。また、肝機能に対して、臨床問題となるような過度の作用は確認されず、他覚的所見および自覚症状についても特筆すべきものはみられなかった。

以上により、健常被験者の血清脂質代謝に対するシルクフィブロインの機能性と安全性が検証されたことから、「中性脂肪値が高めの人およびHDL コレステロール値が低めの人」の健康の維持増進に適した栄養機能食品であると結論できる。

文 献

- 1) Nagashima T, Akai H: Ultrastructure of liquid fibroin in the silk glands of silkworm, *Bombyx mori*. *Int J Wild Silkworm & Silk* 1993; **13**: 35-38.
- 2) Akai H, Nagashima T, Aoyagi S: Ultrastructure of posterior silk gland cells and liquid silk in indian tasar silkworm, *Antheraea mylitta drury* (Lepidoptera: saturniidae). *Int J Insect Morphol Embryol* 1993; **22**: 497-506.
- 3) 平尾和子, 五十嵐喜治: シルクフィブロインの特性と食品への応用. *日本調理科学会誌* 2013; **46**: 54-58.
- 4) 小林謙一, 松本雄宇, 廣田弥里, 遠田昂史, 寺本明子, 吉野美香, 山本祐司, 田所忠弘: 高脂肪食ラットにおけるシルク(家蚕・野蚕)パウダーの排便促進効果および糞中脂質排泄促進効果. *日本食生活学会誌* 2014; **25**: 185-190.
- 5) 上野紘郁, 長島孝行, 吉川育矢: シルクフィブロイン飲用による血清脂質, 糖代謝能への効果. *Food Style* 2015; **19**: 20-24.
- 6) 消費者庁: 特定保健用食品の表示許可等について(平成26年10月30日付け消食表第259号), 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」
- 7) 渡會伸治, 吉川育矢, 板倉弘重: シルクフィブロイン過剰摂取時の安全性の検証. *診療と新薬* 2017; **54**: 580-585.
- 8) 阿部博幸, 長島孝行, 吉川育矢: シルクフィブロインによる糖尿病腎症における腎機能低下抑制作用の研究. 第16回国際個別化医療学会学術集会(2013年5月).
- 9) 渡會伸治, 渡會雪絵, 吉川育矢, 長島孝行, 板倉弘重: シルクフィブロイン長期摂取による脂質代謝改善効果の検証: 無作為化二重盲検クロスオーバー試験サブグループ解析. *診療と新薬* 2018; **55**: 671-676.

※ p. 15 (583), 図1 (中性脂肪値の管理基準域) に一部誤りがあり, 修正した。(2019年10月16日)