



診療と新薬 Web

桑の葉エキス末摂取による 食後血糖値の上昇抑制効果の検証： ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験

橋木亮太¹⁾／柳川えりな¹⁾／松崎果奈²⁾／松井義樹³⁾／近藤ひかり³⁾／
西出朱美⁴⁾／大貫啓子²⁾／大貫宏一郎¹⁾²⁾／北野隆司¹⁾

● 要旨

目的：本試験では健常な日本人成人男女を対象に、桑の葉エキス末の単回摂取による食後血糖値の変動を観察し、食後血糖値上昇抑制効果を検討した。

方法：ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験を実施した。対象者は健常成人15名とし、桑の葉エキス末0.4 gとショ糖50 g（試験品摂取条件）またはプラセボ0.4 gとショ糖50 g（プラセボ摂取条件）を摂取させた。摂取前、30分後、60分後、120分後に血糖値を測定し、AUC（Area Under the blood concentration-time Curve）を算出した。

結果：食後血糖値において、条件×時間の交互作用が観察された（ $p < 0.01$ ）。30分後の血糖値において試験品摂取条件はプラセボ条件に比較し有意に低い値を示した（ $p < 0.01$ ）。

結論：桑の葉エキス末0.4 gの摂取により、健常成人においてショ糖摂取直後の血糖値の上昇を緩やかにする効果を示すことが示唆された。（UMIN000054390）

はじめに

桑の葉は、古来より桑白皮として知られている根皮とともに糖尿病や高血圧、咳止めなどに有効な生薬として用いられてきた。桑の葉の生理作用として、脂質代謝改善作用や血圧抑制効果、血糖上昇抑制作用等が知られており、特に近年、桑の葉に含まれるイミノシュガーの3成分、1-デオキシノジリマイシン（DNJ）、2-O- α -D-ガラクトピラノシル-1-デオキシノジリマイシン（GAL-DNJ）、ファゴミン（fagomine）が食後血糖上昇抑制作用を持つ可能性が注目を浴びている¹⁾。

食後血糖値の急激な上昇は、糖化ストレスを増大させることにより糖尿病や生活習慣病に関与するほか、その際に Advanced Glycation Endproducts

（AGES）が生成されることにより骨粗鬆症、認知症、皮膚老化などの進展要因となりうると考えられている²⁾。そのため、生活習慣病の予防だけでなく、介護予防、美容の目的においても、食後の血糖上昇を緩やかにする方法やサプリメントの開発が求められている。

そこで本研究は、桑の葉に含まれるイミノシュガーの3成分、DNJ、GAL-DNJ、fagomineを含有する桑の葉エキス末を摂取することによる食後血糖値への影響を経時に観察し、試験品の食後血糖値上昇抑制効果を検討することを目的とし、ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験を実施した。

1) 近畿大学 産業理工学部 生物環境化学科 2) 株式会社ユーザー・ライフ・サイエンス

3) トヨタマ健康食品株式会社 4) 和光大学 現代人間学科 人間科学科

責任著者：株式会社ユーザー・ライフ・サイエンス 大貫宏一郎 〒820-0115 福岡県飯塚市仁保 372-3

I. 対象と方法

1. 対象者

本試験は、ヘルシンキ宣言（1964年採択、2013年修正）および人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省、令和4年3月10日告示、令和4年4月1日施行）の趣旨に則り実施した。また、本試験は、近畿大学産業理工学部倫理委員会の承認（2024年2月16日承認、承認番号2016002）を得て行われた。

試験の開始に先立ち、試験参加者に対して、本試験の目的や方法、予想される効果、個人の保護などについて十分に説明を行った。本試験への参加について、試験参加者が試験の内容を十分に理解し、承諾したことを確認したうえで、自由意思による同意を文書で得た。本試験は UMIN-CTR へ登録されている（UMIN000054390）。

対象者は18歳以上の健常な男女とし、2024年4月、福岡県福岡市およびその近郊の住民を対象に行った研究参加の呼びかけに対し賛同した者に本研究の趣旨を十分説明した上で、同意書により同意を得られた者を対象とした。

なお被験者の選定は、選定基準を満たしていること、および除外基準に抵触していないこととした。

選定基準は以下の5点をすべて満たす者とした。
(1) 同意取得時の年齢が18歳以上60歳未満、(2) 非喫煙者、(3) 治療中の疾患がない者、(4) 喘息にかかったことがない者、(5) 薬剤、食品その他の物質に対してアレルギー反応を起こしたことがない者。

除外基準は、以下の10点のいずれかに該当する者とした。
(1) 本試験で検討する有効性と同様もしくは関連する効果効能を標榜あるいは強調した健康食品、医薬部外品あるいは医薬品を継続的に摂取している者、(2) 過去4週間以内に、健康食品を変更、あるいは新たに使用開始した者、(3) 夜勤および昼夜交代制勤務の者、(4) 同意取得時に、疾病の治療や予防等のために医療機関等で処置（ホルモン補充療法、薬物療法、運動療法、食事療法、その他）を受けている者、あるいは治療が必要な状態と判断される者、(5) 糖代謝、脂質代謝、肝機能、腎機能、心臓、循環器、呼吸器、内分泌系、免疫系、神経系の重篤な疾患あるいは精神疾患の既往歴を有する

者、(6) アルコールおよび薬物依存の既往歴を有する者、(7) 食品に対してアレルギー発症の恐れがある者、(8) 同意取得時に妊娠・授乳中の者、あるいは試験期間中に妊娠を希望する者、(9) 過去4週間以内に他のヒト試験（食品、医薬品、医薬部外品、医療機器等を用いたヒトを対象とする試験）に参加している者、あるいは本試験の実施予定期間中に他のヒト試験に参加する予定がある者、(10) 試験責任者により試験参加に不適当と判断された者。

2. 割付

対象者は、試験に關係のない割付責任者が、年齢および性別を層別因子とした層別ブロック無作為割付法を用いて、群間に有意差がないよう、15名の対象者を7名と8名の2群にランダムに割り振った。A群はプラセボを、B群は試験品を先行摂取し、その後それぞれの摂取条件を入れ替えるクロスオーバー法により実施した。ウォッシュアウト期間は、24時間以上とした。なお、割付責任者には、どちらが介入群かプラセボ群かわからないように、介入順序情報は隠蔽された。

3. 症例数の設定

クワ葉成分により食後高血糖の抑制効果を報告した先行研究があることから^{3)~6)}、効果量(d)を0.8、統計学的有意水準(α)を0.05、統計学的検出力(1-β)を0.80と設定し症例数を計算すると、15名が必要症例数であり、15名（各条件15名×2回）とした。

4. 試験デザイン

本試験は、ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験により実施した。対象者は、試験担当者より、指定されたショ糖50gと桑の葉エキス末（試験品摂取条件）もしくはショ糖50gとプラセボ（プラセボ摂取条件）を空腹時に摂取するよう指示された。また、摂取前、30分後、60分後、120分後に、「2.6 検査項目」に記載したとおり血糖値を測定した。株式会社ユーザーライフサイエンスにて評価項目の測定を行った。各摂取試験の間には24時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。データは、株式会社ユーザーライフサイエンスで収集され、設定された。

試験食品割付表は、試験期間終了まで試験責任者が保管し、試験期間中における試験対象者および試験実施者への盲検性は維持された。

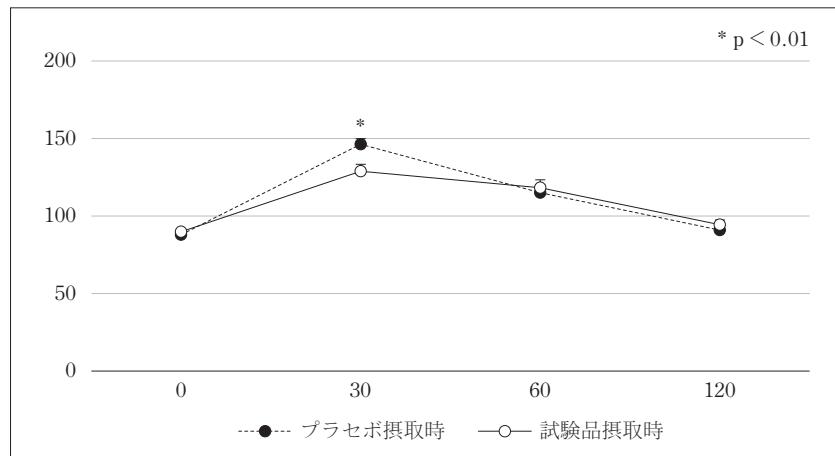


図1 ショ糖負荷前 30分, 60分, 120分の血糖値

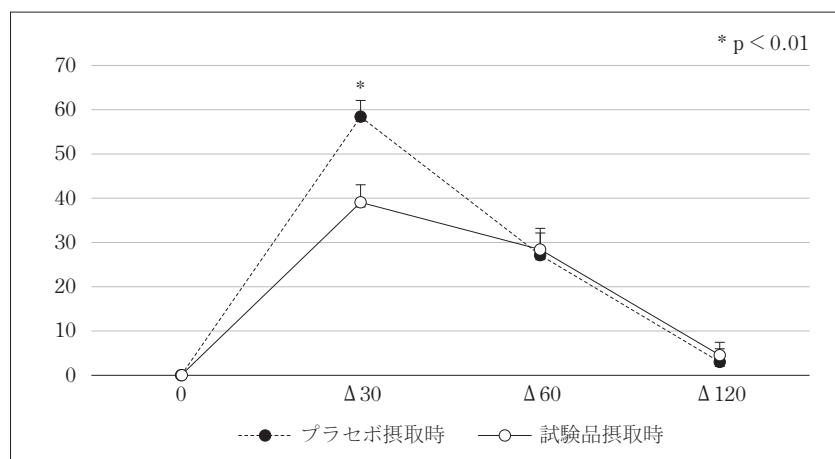


図2 ショ糖負荷後 30分, 60分, 120分のΔ血糖値

5. 介 入

桑の葉エキス末 0.4 g を試験品とした。プラセボとしてデキストリンを 0.4 g 用いた。試験品摂取条件では、桑の葉エキス末 0.4 g およびショ糖 50 g をお湯に溶かし摂取させた。プラセボ摂取条件では、デキストリン（プラセボ）0.4 g およびショ糖 50 g をお湯に溶かし摂取させた。

6. 試験エキス末

桑の葉エキス末は、トヨタマ健康食品株式会社（東京都中央区）より提供された、乾燥桑の葉から抽出したエキスにデキストリンを添加し、スプレー ドライヤーにて噴霧乾燥したエキス末である。試験食品エキス末 0.4 g 中に DNJ 1.6 mg および GAL-DNJ 0.91 mg, fagomine 0.31 mg を含有している。エキス末自体には色や香りがわずかにあるが、ショ糖水溶液に溶解した際にはプラセボと全く区別がつかないことを確認した。

7. 検査項目

対象者は試験開始前 6 時間以上絶飲食とし、摂取開始前に血糖測定器メディセーフフィットスマイルTM (MS-FR501W, テルモ株式会社, 東京都渋谷区) を用いて、血糖値を測定した。次に、A 群と B 群にそれぞれ桑の葉エキス末またはプラセボおよびショ糖 50 g を摂取させ、30 分後、60 分後、120 分後の血糖値を測定した。その後、絶食時間や測定時間は同様に、それぞれの摂取条件を入れ替え、血糖値を測定した。

主要評価項目は、30 分後、60 分後、120 分後における食後血糖値および摂取前の血糖値との差、副次評価項目は、摂取前の血糖値を基準とし、摂取前の血糖値を通る時間軸に平行な直線と血糖値曲線に囲まれた面積より算出された血中濃度－時間曲線下面積 (AUC ; Area Under the blood concentration-time Curve) をとした。試験者の監督の下、血糖値

の測定を行った。

8. 統計解析

介入前および食後各経過時間の血糖値、各経過時間と介入前の血糖値の差、IAUC の群間差について、対応のない *t* 検定を用い確認した。血糖値の介入前、介入後（食後）経過時間の経時的比較および経過時間と群間の交互作用については、反復測定 ANOVA を用い解析した。なお、いずれの検定においても有意水準は両側検定で 5% 以下とし判断した。統計解析ソフトは、IBM SPSS 29.0 を用いた。

II. 結 果

試験品先行群は 8 名（男性 4 名、女性 4 名、平均年齢 21.3 歳）、プラセボ先行群は 7 名（男性 4 名、女性 3 名、平均年齢 29.2 歳）計 15 名を対象に、令和 6 年 5 月（n = 10）と令和 6 年 7 月（n = 5）にランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験を実施した。全員が介入の提供をうけ、解析に組み入れられた。対象除外となったものはなかった。

介入前血糖値については、介入方法による差はみられなかった（プラセボ摂取時 87.9 ± 5.6 mg/dl、試験品摂取時 89.9 ± 7.5 mg/dl、p = 0.429）。

食後 30 分、60 分、120 分と血糖値を測定した結果、食後 30 分の血糖値で有意な介入方法による差（p < 0.01）がみられた（図 1）。IAUC には有意な差がみられなかったものの、介入前値と食後 30 分後の差に有意な差が確認され（p = 0.034）、条件 × 経過時間（分）の交互作用は p = 0.083 であった（図 2）。持ち越し効果、時期効果は、認められなかった（それぞれ P = 0.421、P = 0.121）。本試験において、有害事象は確認されなかった。

III. 考 察

本研究の結果より、桑の葉由来イミノシュガー DNJ、GAL-DNJ、fagomine を含有する桑の葉エキス末経口摂取による食後直後の血糖値上昇抑制効果が確認された。食後 30 分における血糖値は、プラセボ摂取条件に比べ、試験品摂取条件で、有意に低い値を示し、ベースラインとの差も条件間の有意な差がみられた。条件 × 時間の交互作用もみられたことから、IAUC に有意差はないものの、試験品を摂

取することにより、食後 30 分までの血糖値の上昇が穏やかになることが明らかにされた。

Monnier らによれば、慢性高血糖よりも、食後の急激な血糖値の上昇のほうが酸化ストレスに寄与することを報告している⁷⁾。本試験品を、砂糖を含む食品と同時に摂取することは、急激に上がる食後 30 分までの血糖値の上昇を抑制することにより、酸化ストレス抑制につながる可能性を秘め、生活習慣病のみでなく、抗加齢、要介護予防にも貢献する期待がされる。

中村らによる *in vitro* 研究の報告によれば、桑の葉に存在するイミノシュガー DNJ、GAL-DNJ、fagomine は、 α -アミラーゼに対して顕著な阻害効果があることが報告されている⁶⁾。特に DNJ については、その寄与率が高いと報告されている¹⁾。一方、久米らは、DNJ によるスクラーゼ阻害効果を報告している⁴⁾。小山らは、桑の葉の α -グルコシターゼ阻害について報告しているが、DNJ 含有量と相関はないとしている⁸⁾。阿武らも、DNJ 由来のマルターゼ、スクラーゼ阻害を報告している⁹⁾。このように、結果は様々であるが、本試験では、DNJ 他桑の葉に存在するイミノシュガーによるスクラーゼおよびグルコシターゼ阻害による血糖値上昇抑制が観察されたと考える。

α -グルコシターゼ阻害薬の副作用として腹部膨満感が知られているが、本試験において、体調不良を訴えた者はなかった。本試験品はすでに販売されており、DNJ 含有量も古くより食経験のある桑の葉の 2～3 倍程度であり、逸脱しているとは考えにくく、安全性は十分高いと考える。

結 論

本研究の結果より、本試験品はショ糖を含む食品と共に摂取することにより、食後血糖値の急激な上昇を抑え緩やかにする効果があることが示唆された。本試験品：桑の葉エキス末は、甘い飲料や菓子類の過剰摂取による生活習慣病予防等に貢献できる食材になりうると考える。

COI

本試験は、トヨタマ健康食品株式会社の資金援助により近畿大学 産業理工学部 生物環境科学科 食品機能学研究室において行われた。

文 献

1) 保川 清, 他: クワ葉成分による糖質分解酵素の阻害と食後高血糖の抑制. 食品・臨床栄養 2021; **2021**: 11-18.

2) 八木雅之, 他: 糖化ストレスと抗糖化作用の評価. オレオサイエンス 2018; **18** (2): 67-73.

3) 和田美貴代, 他: 桑葉粉末含有食品摂取による食後血糖値上昇抑制効果に関する予備的検討. 日本補完代替医療学会誌 2022; **19** (1): 51-54.

4) 久米大祐, 他: シマグワ葉パウダーの血糖値上昇抑制効果. 日本食品科学工学会誌 2019; **66** (2): 52-56.

5) 中野隆之, 他: ボタンボウフウ葉と桑葉を含む青汁食品摂取による食後血糖値上昇抑制効果検証試験—無作為化二重盲検クロスオーバー試験—. 薬理と治療 2016; **44** (3): 391-397.

6) 中村まり子, 他: α -グルコシダーゼ阻害作用をもった桑葉エキス末添加デンプン食品のヒトにおける食後血糖上昇抑制効果. 栄養学雑誌 2010; **68** (6): 351-358.

7) Monnier L, et al: Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. JAMA 2006; **295**, 14: 1681-1687.

8) 小山朗夫, 他: クワ葉および果実の α -グルコシダーゼ阻害作用 1-デオキシノジリマイシン含量との関係. 日本シルク学会誌 2007; **16**: 130-131.

9) 阿武尚彦, 他: 桑 (*Morus alba* L.) 葉エキスのマルターゼ, スクラーゼおよび α -アミラーゼ阻害作用について. 日本食品保藏科学会誌 2004; **30** (5): 223-229.

Inhibitory Effects on Increase in Postprandial Blood Glucose Level by Intake of mulberry leaf extract:

A Placebo-controlled, Randomized, Crossover Trial

Ryota CHISHAKI¹⁾ / Kana MATSUZAKI²⁾ / Erina YANAGAWA¹⁾ / Yoshiki MATSUI³⁾ / Hikari KONDO³⁾ /
Akemi NISHIDE⁴⁾ / Keiko OHNUKI²⁾ / Koichiro OHNUKI¹⁽²⁾ / Ryuji KITANO¹⁾

1) Department of Biological and Environmental Chemistry, Kindai University

2) User Life Science Co., Ltd

3) Toyotama Healthy Food Co., Ltd

4) Wako University

Abstract

Objectives: The aim of this study was to evaluate the effect of supplement containing mulberry leaf extract on postprandial blood glucose Level in healthy participants.

Methods: The healthy participants were enrolled and randomly divided into two groups. The subjects ingested either mulberry leaf extract or placebo with 50g of sugar. Blood glucose levels were measured before ingestion, as well as 30, 60 and 120 minutes after ingestion.

Results: Blood glucose levels was significantly lower compared to placebo at 30 minutes($p < 0.01$), and the significant interaction (time \times groups) was found ($p < 0.01$). No adverse effects of the test food on the participants were observed during the study period.

Conclusions: Overall, the findings indicated that foods containing mulberry leaf extract had positive effects on postprandial blood glucose level in healthy participants.

(UMIN000054390)

Keywords: 1-Deoxynojirimycin, mulberry, α -glucosidase, RCT