

原 著

沖縄食材（ボタンボウフウ、春ウコン）における アディポネクチン促進効果の検討

前田和久*・阪上未紀**・大野 智**・伊藤 壽記**
Kazuhisa MAEDA Miki SAKAGAMI Satoshi ONO Toshinori ITO

要 旨： 肥満と生活習慣病については、メカニズム解明や特定健康診査、特定保健指導の整備などが行われつつあるものの、薬物治療をはじめ画一的な食事・運動療法など、予防医療としては長期的には確立されていない。科学的知見に基づいた、臨床における補完療法として「機能性食品」が期待されている。今回、沖縄食材である「ボタンボウフウ」あるいは「春ウコン」を内科通院中の肥満患者それぞれ3カ月間摂取していただき、体重およびアディポネクチン等の変化を評価した。その結果、「ボタンボウフウ」、「春ウコン」どちらも摂取後4週間で体重減少が認められ、12週間後までそのまま体重を維持した。またアディポネクチンも「ボタンボウフウ」、「春ウコン」どちらも8~12週間後に上昇が認められた。これにより、ボタンボウフウ、春ウコンは補完医療の一つとしてなりうる可能性が示唆された。

ABSTRACT: For obesity and lifestyle diseases, the pathophysiological mechanisms, specific medical tests, and definitive guideline recommendations continue to be an area of research, and consensus has yet to be reached on the establishment of preventative medical care, such as pharmacotherapy, uniform diet, and exercise therapy. Functional foods are expected to be utilized in clinical settings as an alternative approach based on scientific knowledge.

In this study, we assessed changes in weight, adiponectin levels, and other factors in response to the ingestion of Okinawan (*Peucedanum japonicum*), an edible plant, or wild turmeric (spring ukon) for 12 weeks in patients with obesity who visited the internal medicine department as outpatients. The patients were divided into two groups: *P. japonicum* and wild turmeric group. The results indicated that the patients in both groups lost weight during the first 4 weeks, and this weight-loss was maintained until the end of the study period. In addition, an increase in adiponectin levels was observed in both groups after 8–12 weeks. These results suggest that both *P. japonicum* and wild turmeric can be utilized as alternative therapeutic agents for weight control.

I. はじめに

厚生労働省平成25年国民健康・栄養調査報告によると、日本における肥満患者（BMI>25）数は、男性28.6%、女性20.3%である。肥満は、心血管疾患や糖尿病、癌を引き起こす危険因子として知られており、世界中で肥満に関連する疾患で毎年300万人近くが死亡している¹⁾。

肥満と生活習慣病については、発症メカニズムが分子生物学的にも解明され、特定健康診査・特定保健指導などの法整備が行われつつあるものの、実行可能で効果が確実な予防医療は確立されていないのが現状である。そこで、科学的知見に基づいた、画期的かつ臨床応用可能な補完療法の確立が求められている。

東洋では食は医術の基本であるという「医食同源」あるいは「薬食同源」の理念が古より提唱されている。西洋においても、医学の祖であるヒポクラテスは「Let food be thy medicine and medicine be thy food. (汝の食事を薬とし、汝の薬は食事とせよ)」という言葉を残している。食は、健康を維持すること、病気を予防・治療することとも本質的には同じことだということになる。そして、近年、食品のもつ薬理的効果が注目されるようになった原点到、日本で1980年代に発足した文部省（当時）の研究班が、世界で初めて提言した食品機能論がある。そして、食品の栄養面（生きてゆく上で必要である栄養素やカロリーを提供する機能）での一次機能、感覚面（味・香りなどの感覚に関わり、美味しいと感じさせる機能）での二次機能に加えて、体調を調節する生体防御・制御面での三次機能を規定した。則ち、食品には、体調のリズム調整や生態防御、疾病予防、疾病回復、老化防止などの健康を維持する

* 北千里前田クリニック

** 大阪大学医学系研究科統合医療学講座

体調調整機能があることが提唱され、その三次機能を有する食品を「機能性食品 (Functional Food)」と定義した。

しかし、機能性食品として、メタボリックシンドローム抑制作用が期待できエビデンスが確立されているものは非常に限定されている。我々は日本で販売されている抗肥満分野におけるサプリメントエビデンスの調査を行ったところ、英語論文でエビデンスが報告されているものが12本、日本語論文でのエビデンスは4本であり、まだまだエビデンスに乏しい状況であることが分かった²⁾。機能性食品のエビデンス確立が早急に必要であると考えている。

我々はヒト脂肪幹細胞を用いたアディポネクチン分泌促進物質のスクリーニング方法³⁾を開発し、これまでに1404の食品サンプルの中からいくつかのアディポネクチン分泌促進物質を同定した。その中に沖縄で長年食されてきた「ボタンボウフウ」、「春ウコン」が含まれていた。アディポネクチンは、脂肪細胞から特異的に分泌されるアディポサイトカインのひとつで、インスリン抵抗性や高血圧、動脈硬化予防に働き、がんの予防にも関わるため、長期的なメタボリックシンドローム改善、予防の重要なファクターであることが明らかとなっている⁴⁾。

「ボタンボウフウ (学名: *Peucedanum japonicum*)」は、セリ科の植物で、強壯で常緑の3年生草本である。沖縄では、伝統的に野菜や薬草として食されている。動物実験において抗肥満効果があることが報告されており、その作用機序はボタンボウフウの成分であるクロロゲン酸が関与していると報告されている⁵⁾。「春ウコン (学名: *Curcuma aromatica SALISBURY*)」は、ショウガ科の多年草植物である。沖縄では、古くから栽培され民間薬として使用されてきた。

今回、沖縄食材である「ボタンボウフウ」、「春ウコン」をそれぞれ人に摂取させ、アディポネクチンおよび肝機能、脂質代謝、血糖値の変化を評価し、これらの機能性食品が、補完療法の一つとなり得る可能性についての検討を行った。

II. 方法

試験食品

試験食は、ボタンボウフウ末 (金秀バイオ株式会社) と春ウコン末 (株式会社沖縄ウコン堂) を用いた。ボタンボウフウ末の用量は、食歴、先行ヒト試験の結果及び動物試験による安全性評価のデータを総合して、実効性がありかつ安全性も確保された摂

取量として1回3g、1日3回、計9gを設定し、朝昼晩の任意のタイミングで摂取する事とした。春ウコン末は、伝統的に生春ウコンを1回あたり15~20gを1日2~3回食している。これは今回の被験食に換算すると2.1~2.8gを2~3回となり、1日あたり4.2~8.4gに相当する。粉末化した場合多量摂取の心配があるため5gと設定し、1日任意のタイミングで1回摂取する事とした。

III. 対象者

内科通院中の肥満患者で、選択基準と除外基準 (表1) のいずれの条件も満たした被験者72名を対象とした。

方法

文書にて同意を得た72名を「ボタンボウフウ群」「春ウコン群」「コントロール群」に無作為に割付し、12週間の介入を実施した。試験スケジュールは表2に示す。検査内容については下記のとおりである。

問診・理学検査：体調の確認、血圧、脈拍数の測定
身体測定：身長 (事前検査のみ)、体重、体脂肪率、筋肉量

空腹時臨床検査 (血液)：[血液学的検査] 白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、MCH、MCV、MCHC、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット (Ht)、血小板数 (Plt) [生化学検査] 総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、総ビリ

表1 選択基準と除外基準

選択基準
(1) 同意取得時に年齢が20~85歳までの日本人男女
(2) 本試験参加にあたり十分な説明をうけた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者
(3) 外来患者
除外基準
(1) 本試験で用いる関与成分である「長命草」、「春ウコン」を含む食品を日常的に常用している者
(2) 血圧、血液検査で著しい異常が認められた者
(3) 過度の喫煙およびアルコール常用者ならびに食生活が極度に不規則な者
(4) 現在、治療中の重篤な疾患のある者
(5) 糖尿病、肝疾患、腎疾患、心疾患などの基礎疾患が重篤な状態であり早急な治療を必要とする者
(6) 食物アレルギーの既往を持つ者
(7) 授乳期、妊娠中の者、また試験期間中に妊娠の計画のある者
(8) 生活習慣アンケートの回答から、被験者として不適当と判断される者
(9) 事前検査を行う血液検査の結果から、被験者として不適当と判断された者
(10) その他、試験責任医師が不適格と判断した者

表2 試験スケジュール

	事前検査	摂取前	摂取期間(12週間)		
			4週後	8週後	12週後
同意取得	●				
割付	●				
問診・理学検査	●	●	●	●	●
身体測定	●		●	●	●
空腹時臨床検査(採血・採尿)	●		●	●	●
特殊検査(アディポネクチン測定)	●		●	●	●
試験食品摂取			—————		

ルビン (T-Bil)、ALP、AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、 γ -GTP、総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、HDLコレステロール (HDL-C)、LDLコレステロール (LDL-C)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cre)、尿酸 (UA)、Na、K、Cl、血糖 (Glu)、インスリン、HbA1c

特殊検査：血中アディポネクチン

主要評価項目は、摂取前後での体組成（体重、体脂肪率、筋肉量）、肝機能、脂質関連項目、血糖値、アディポネクチンとした。

なお、この研究はヘルシンキ宣言（2008年修正版）、臨床研究に関する倫理指針（平成20年改正）に則って行われた研究であり、NPO法人北海道活性化センターTACTICSの倫理委員会により承認を受けている（承認番号：2014-61）。

IV. 結果

ボタンボウフウ群は17名（23名リクルート、脱落6名）、春ウコン群は15名（23名リクルート、8名脱落）、コントロール群は18名（26名リクルート、8名脱落）の合計50名を解析対象とした。

患者背景を表3に記す。どの群も介入時に有意な差は認めていない。

体重は、ボタンボウフウ群、春ウコン群はいずれも介入4週で有意な体重減少が認められ、12週後もそれを維持していた。一方コントロール群は、有意な体重減少が認められなかった（図1）。BMIも同様に、ボタンボウフウ群、春ウコン群はいずれも介入4週で有意な減少が認められた（ボタンボウフウ

表3 患者背景

	ボタンボウフウ群	春ウコン群	コントロール群
性別(男/女)	6/11	4/11	7/11
年齢(歳)	55.5±14.5	54.6±13.6	51.9±13.4
体重(kg)	86.0±21.8	94.0±24.7	97.1±33.6
BMI(kg/m ²)	32.3±6.9	36.7±9.2	35.5±10.0
血中アディポネクチン(ng/ml)	10.0±3.8	10.4±3.5	11.49±5.7

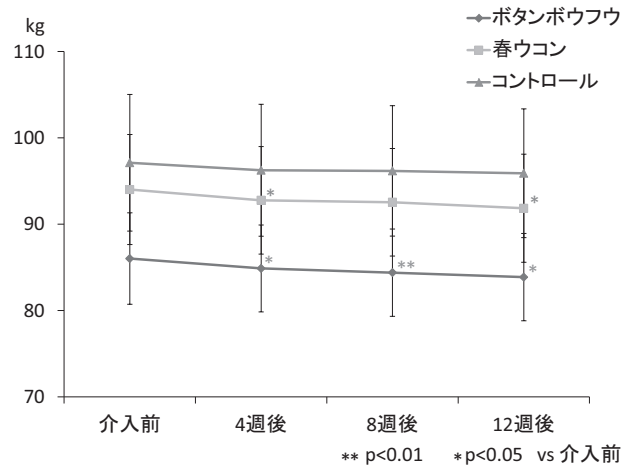


図1 体重変化

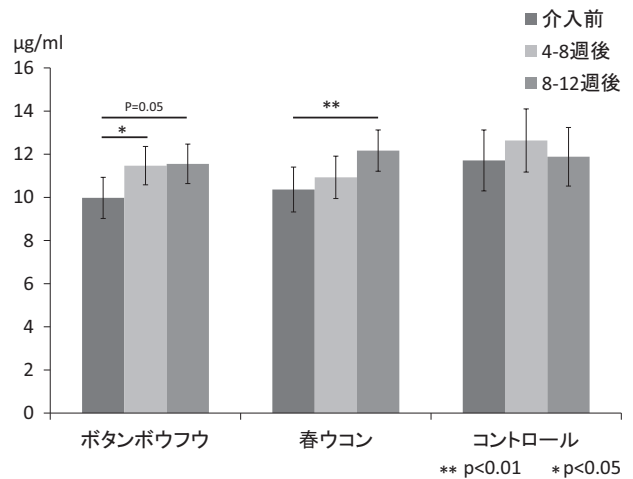


図2 血中アディポネクチン値の変化

群 $p < 0.01$ 、春ウコン群 $p < 0.05$)。コントロール群は変動が認められなかった。また、血中アディポネクチン値は、ボタンボウフウ群は介入4～8週から有意な上昇が認められ、春ウコン群は介入8～12週で有意な上昇が認められた。コントロール群は、変化は認められなかった（図2）。体重およびアディポネクチンについて、群間での有意な差は認めなかった。そのほかの血液検査結果については、ボタンボウフウ群で12週後に γ -GTPが増加、春ウコン群に関しては12週後にTGが減少した（表4）。 γ -GTPの増加は、正常範囲内での変動であった。

V. 考察

高脂質・高カロリー食による過栄養や運動不足などのライフスタイルの変化により、肥満が増加している。肥満と生活習慣病については、栄養療法、運動療法、薬物療法などが行われているもののまだ長期的なアプローチ方法は確立されていないのが現状

表4 血液検査結果

	ボタンボウフウ		春ウコン		コントロール	
	介入前	12週後	介入前	12週後	介入前	12週後
AST(IU/L)	25.5±8.4	24.5±10.8	32.3±18.2	29.6±18.1	30.3±13.5	32.6±11.7
ALT(IU/L)	26.5±13.3	26.4±16.3	45.3±34.6	48.1±56.4	34.0±23.1	39.2±21.7
γ-GTP(IU/L)	36.1±19.1	36.6±22.6	32.8±24.9	29.3±17.3	68.3±75.6	76.2±98.0
LDL(mg/dL)	109.8±16.3	23.2±37.2	122.1±34.9	121.7±34.8	117.2±28.9	117.9±22.1
HDL(mg/dL)	51.3±15.8	53.1±12.6	56.7±14.5	61.5±16.8	48.1±14.2	48.2±13.3
TG(mg/dL)	119.4±65.3	97.6±48.1	116.5±44.9	92.9±33.8 *	223.5±281.1	173.3±100.3
HbA1c(%)	6.5±1.0	6.5±1.0	5.9±0.8	5.9±0.7	6.7±1.4	6.7±2.0
glucose(mg/dL)	112.8±28.8	123.1±40.8	99.7±25.7	97.3±18.6	118.2±25.7	121.7±49.3

*:p<0.05

である。「機能性食品」は補完療法として期待されているもののひとつである。また、2015年4月より機能性表示食品制度が導入され、さらに機能性食品の需要が高まるとされており、早急なエビデンスの確立が必要である。

今回、沖縄で長年食されてきた「ボタンボウフウ」または「春ウコン」を摂取し、4週で体重減少が認められ、12週までその減少を維持することが確認できた。ただし、体重の減少量は3kgとわずかであった。しかし、本試験の被験者は重症肥満患者であり、食事療法・運動療法が奏功せず、体重コントロールが困難であり、場合によっては薬物療法、外科的療法を必要とすることもある。そのことから、機能性食品によって体重減少が認められたことは、その減少量がわずかであっても臨床的意義はあるものと考えられる。

また、アディポネクチンに関しても12週後でどちらの群も摂取前と比較して統計的に有意な上昇が認められた。一般的にアディポネクチンは、4 μg/ml以下が低アディポネクチン血症とされているものの、臨床的意義はまだ明らかとなっていない点が多い。しかし、アディポネクチン低下は様々なりスクワクターとなりうることは既に報告があり、機能性食品によってアディポネクチン値が上昇したという事は、今後さらなる研究が求められるものの、臨床的有用性が示唆された可能性があると考えられる。

ポリフェノールであるクロロゲン酸はボタンボウフウの成分のうちの一つである。このクロロゲン酸は、肥満抑制作用^{6, 7)}やアディポネクチン促進⁸⁾が報告されている。そのため、ボタンボウフウ群の体重減少及びアディポネクチン促進はクロロゲン酸が関与している可能性が考えられる。

一方、春ウコンは、ウコンの一種である。ウコンの効果はこれまでに、抗炎症効果^{9, 10)}、抗腫瘍効果^{11, 12)}、抗酸化効果^{13, 14)}など多くの研究が行われている。春ウコンには、α-クルクメンという精油成

分が豊富に含まれている。このα-クルクメンは中性脂肪の活性が低下することが報告されている¹⁵⁾。今回体重減少をもたらしたのはこの精油成分が関与している可能性が考えられる。

VI. まとめ

今回、ボタンボウフウ、春ウコンでの3カ月摂取試験において、体重減少およびアディポネクチン増加という結果を得ることができた。これにより、ボタンボウフウ、春ウコンは補完医療の一つとしてなりうる可能性が示唆された。

文献

- 1) Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* (London, England) 2011;377:557-67.
- 2) Yasueda A, Ito T, Maeda K. Review: Evidence-based Clinical Research of Anti-obesity Supplements in Japan. *Immunology, endocrine & metabolic agents in medicinal chemistry* 2013;13:185-95.
- 3) Inomata-Kurashiki Y, Maeda K, Yoshioka E, Fukuhara A, Imagawa A, Otsuki M, et al. Measurement of adiponectin production from differentiated metabolic stem cells. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2010;42:318-23.
- 4) Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2004;24:29-33.
- 5) Okabe T, Toda T, Nukitragansan N, Inafuku M,

- Iwasaki H, Oku H. Peucedanum japonicum Thunb inhibits high-fat diet induced obesity in mice. *Phytotherapy research* : PTR 2011;25:870-7.
- 6) Cho AS, Jeon SM, Kim MJ, Yeo J, Seo KI, Choi MS, et al. Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 2010;48:937-43.
- 7) Ghadieh HE, Smiley ZN, Kopfman MW, Najjar MG, Hake MJ, Najjar SM. Chlorogenic acid/chromium supplement rescues diet-induced insulin resistance and obesity in mice. *Nutrition & metabolism* 2015;12:19.
- 8) Yusuke Koga MS, Megumi Matsumoto, Toshinori Ito and Kazuhisa Maeda. Peucedanum japonicum Thunb (PJT) Extracts Enhance Adiponectin Secretion in Human Metabolic Stem Cells Screening System and in Healthy Individuals. *Biochemistry & Physiology: Open Access* 2015;4.
- 9) Lukita-Atmadja W, Ito Y, Baker GL, McCuskey RS. Effect of curcuminoids as anti-inflammatory agents on the hepatic microvascular response to endotoxin. *Shock (Augusta, Ga)* 2002;17:399-403.
- 10) O'Donnell VB, Azzi A. Role of oxidants in TNF-alpha-mediated cytotoxicity. *Biochemical Society transactions* 1995;23:239s.
- 11) Sakano K, Kawanishi S. Metal-mediated DNA damage induced by curcumin in the presence of human cytochrome P450 isozymes. *Archives of biochemistry and biophysics* 2002;405:223-30.
- 12) Inano H, Onoda M. Prevention of radiation-induced mammary tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2002;52:212-23.
- 13) Das KC, Das CK. Curcumin (diferuloylmethane), a singlet oxygen ((1)O(2)) quencher. *Biochemical and biophysical research communications* 2002;295:62-6.
- 14) Braga ME, Leal PF, Carvalho JE, Meireles MA. Comparison of yield, composition, and antioxidant activity of turmeric (*Curcuma longa* L.) extracts obtained using various techniques. *Journal of agricultural and food chemistry* 2003;51:6604-11.
- 15) Yasni S, Imaizumi K, Sin K, Sugano M, Nonaka G, Sidik. Identification of an active principle in essential oils and hexane-soluble fractions of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. showing triglyceride-lowering action in rats. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 1994;32:273-8.

連絡先

〒565-0874 大阪府吹田市古江台4丁目119番

TEL : 06-6832-8635

E-mail : maedakazu@aol.com