

醱酵グアバのヒトにおける血糖値改善機能

鎌田靖弘、知花 寛、比嘉めぐみ¹、久保田めぐみ¹、宇根桐子¹、有銘興博¹、大山朝賢²

厚生労働省認可の特定保健用食品取得を目指している琉球バイオリソース開発と共同開発した「醱酵グアバ粒」について、境界型（血糖値が高めのヒト）グループと健常型グループが摂取した場合の効果および安全性のヒト試験を行った。その結果、醱酵グアバ7粒(1.4g)を米飯負荷直後に摂取すれば、食後の急激な血糖値上昇を低血糖状態にならない程度で緩やかにし、また1日3回7粒を食後に3ヶ月摂取するとインスリン分泌促進や感受性改善等も期待できた事から、糖尿病発症の遅延、予防効果を有することが実証できた。更に、DNA損傷マーカーである尿中8-OHdGが醱酵グアバ摂取時に低下した事から、生体内の酸化的ストレスの軽減による生活習慣病予防も期待できることが判明した。

1 はじめに

現在糖尿病で、入院や通院している患者の総数は糖尿病予備軍を含めると、1,370万人にも上ることが推察されており、糖尿病改善機能を有する食品素材の市場規模は増加の一途を辿っている¹⁾。このような背景の下、当センターでは平成11年度から、健康増進に資する機能性食品素材の開発を行っている²⁾⁶⁾。その中で得られた血糖値改善機能（消化酵素阻害作用）を有する素材情報を基に、商品化を見据えた生物資源の選択と加工法の開発研究を県内企業と共同で行ってきた。具体的には、素材としてグアバ葉（*Psidium guajava* L.）を選択し、加工法として主に風味改善の面から発酵処理を行い、(株)琉球バイオリソース開発と共同で「醱酵グアバ」を開発した。平成13年度には100kg規模のパイロットプラントを設計・建設し、製造工程を確立した。また、2種類の製品形態（ティーバックおよび粒）を試作を行った。また自然発症糖尿病マウスを用いた病態改善試験を行い、効能・効果を確認した⁷⁾。

本年度（平成14年度）は、厚生労働省認可の特定保健用食品（特保）取得のために必要不可欠な試験、すなわち、醱酵グアバの粒形態「醱酵グアバ粒」について、境界型（血糖値が高めのヒト）グループと健常型グループが摂取した場合の効果および安全性についてヒト試験を実施した。

2 実験方法

2-1 試料の調製

熱風乾燥したグアバ葉は粉砕機で粉砕し、水、サトウキビから精製糖を分離する際の副産物である精製廃糖蜜及び乳酸菌群を添加して嫌氣的発酵を行った。

発酵後、熱風乾燥したものを約1mm角に粉砕して醱酵グアバを調製した。得られた醱酵グアバは無添加で200mg/粒の錠剤状に成型し、「醱酵グアバ粒」と称し実験に供した。対照食品（プラセボと称す）としては、色、形を被験食品に似せ外見では両者が区別できないようにするために結晶セルロース69%、ラクトース28%、脂肪酸エステル1%、及び色素としてクチナシグリーン0.8%とカカオ1.2%からなる200mg/粒錠剤状に成型したものをを用いた。

2-2 被験者の選抜

被験者の選抜は、ボランティア参加により行い、希望者にはアンケート調査（年齢、性別、身長、体重、20代の頃の体重、現在の体調、病歴、服用薬の有無と種類、家族の糖尿病の有無と続柄）を行い、担当主治医の判断の下、1次選考を行った。次に、選抜した被験者に耐糖能試験（75gOGTT）を含む健康診断を行った。糖尿病診断基準検討委員会による糖尿病予備群の定義付け⁸⁾に準拠して、空腹時血糖値が110-126mg/dl、耐糖能試験（75gOGTT）での1時間と2時間値が140-200mg/dl近辺に位置するヒトを境界型の被験者とし、空腹時血糖値110mg/dl以下、1時間と2時間値が140mg/dl以下に位置するヒトを健常型の被験者とした。その際、判断は担当医が行い、医学的見地より、空腹時血糖値よりも耐糖能試験（75gOGTT）での血糖値をより重要視して最終被験者を選抜した。なお、一次選考後の被験者にはヘルシンキ宣言に則り、各試験毎の目的、方法などについて十分説明をした後、書面にて同意書を得た。また各試

験の健康診断は、全て医療法人琉心会勝山病院にて担当主治医が行った。

2-3 摂取時期の検討

醱酵グアバ粒の摂取時期は糖（米飯）負荷前後で検討した。被験者は境界型9名（男性：7名、女性：2名）で、米飯負荷後に醱酵グアバを摂取する試験は図1のように行い、米飯負荷前の試験は、醱酵グアバ粒の摂取と米飯負荷の順序を逆にして行った。この試験は二重盲検クロスオーバー法でコントロール（非摂取）、プラセボ（米飯負荷前と後）、醱酵グアバ粒（米飯負荷前と後）を繰り返し計5回行った。被験者の血糖値はデキスターZII(バイエルメディカル社)を用いて経時的に測定した。更に米飯負荷試験結果の血糖値

変動をより詳細に示す血糖値曲線下面積（AUC と称す）を算出し、摂取時期のプラセボに対する比較を行った。統計処理は全て対応のあるt検定を用いた。なお、試験の前日は夜10時以降の水以外の飲食物の摂取を禁止し、試験中の水の摂取量は190gとした。

2-4 摂取量の検討

2-3 で得られた結果を基に米飯負荷後での醱酵グアバ摂取量の検討を行った。被験者は境界型10名（男性：8名、女性：2名）、健常型15名（男性：5名、女性：10名）とした。試験は図2のように1週間の間隔をおいてコントロール（非摂取）、各プラセボ（4, 7, 10粒）、各醱酵グアバ粒（4, 7, 10粒）の計7回の米飯負荷試験を二重盲検クロスオーバー法で行った。

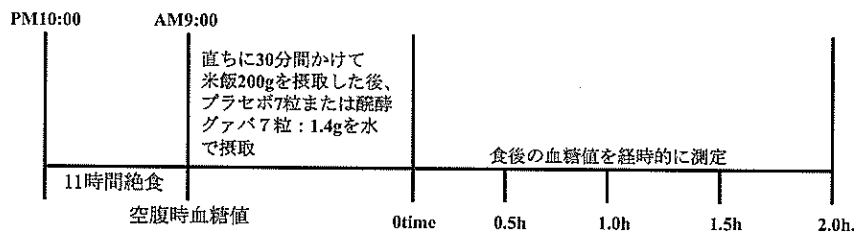


図1 糖（米飯）負荷試験プロトコール

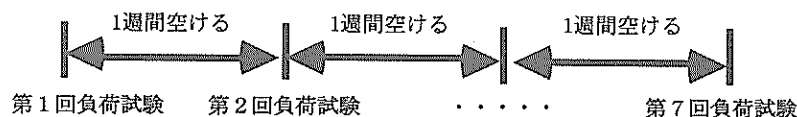


図2 醱酵グアバの摂取量検討プロトコール

2-5 長期摂取試験による効果及び安全性の確認

2-3 および2-4 で得られた結果を基に、長期摂取による効果および安全性の確認試験を図3のような方法で行った。被験者は境界型10名（男性：8名、女性：2名）、健常型12名（男性：4名、女性：8名）とした。試験期間は約3ヶ月間（13週間）とし、1日3回毎食直後に醱酵グアバ粒7粒（1.4g）を摂取する方法で行った。被験者には試験期間中、他の栄養補助食品やダイエット食品等の摂取を避けるように指導し、それ以外の日常生活については変動させないように指示した。試験開始前および試験開始後4、8、12週目および摂取終了1週目（試験開始13週目）の計5回の検査を、前夜10時以降の飲食を避けた空腹状態で行った。測定項目は出口らの方法⁹⁾を参考に行った。すなわち表1に示すように毎日5項目の日記を記載するのに加え、身体計測6項目、血液検査45項目、尿検

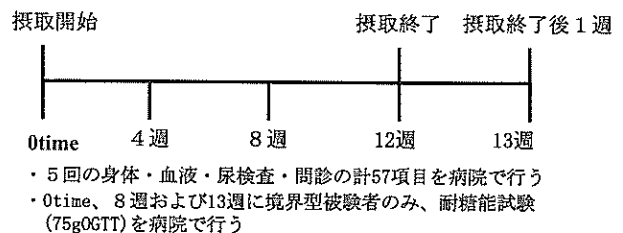


図3 長期摂取試験プロトコール

査5項目および担当主治医による問診の計62項目を行った。更に、境界型12名に対し、耐糖能（75gOGTT）試験を摂取前、摂取後8週目および摂取終了後1週目において行い、空腹時、負荷1時間および2時間値の計3点の血糖値および血中インスリン濃度を測定した。全ての測定値は平均±標準偏差で示し、統計処理は対応のある一元配置分散分析を行い、多重比較検定が可能な場合は、試験開始前と比較してDunnett testによる多重比較を行い、有意差は危険率5%以下とした。

表1 測定項目一覧

測定週: 0time, 4週, 8週, 12週および13週			毎日		
身体計測	血液検査 ^a		尿検査	問診	日々の日誌
ウエストサイズ、ヒップサイズ、体重、体脂肪率、血圧、脈拍	肝機能	GOT、GPT、ALP、LDH、γ-GTP、LAP、アミラーゼ、アルブミン、A/G、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、総蛋白	尿糖、尿蛋白、尿潜血、8-OHdG*、TBARS***	日頃の運動量、下痢、吐き気、腹部の異常、めまい、立ちくらみ等の症状の有無、体調の変化の有無	体重、運動量、食事(特に飲酒)、体調変化、薬の服用
	腎機能	A/G、尿素窒素、クレアチニン、尿酸			
	動脈硬化	総コレステロール、中性脂肪、遊離脂肪酸、リン脂質、高比重リポ蛋白コレステロール、低比重リポ蛋白コレステロール、レムナント、極粒子分画コレステロール			
	糖尿病関連	血糖、HbA1c、インスリン、C-ペプチド、フラクトサミン			
	貧血・その他	CPK、赤血球数、血小板数、血色素、ヘマトクリット値、白血球数、リンパ球、Ca、Mg、8-OHdG*、TBARS**、血清鉄、鉄結合能、不飽和鉄結合能、フェリチン、トランスフェリン			

^aは大澤らの方法¹⁰⁾、**はTsudaらの方法^{11,12)}、***はKosugiらの方法¹³⁾に準じて行った。
^bは(財)社会保険健康事業財団沖縄県支部「生活習慣から読む検診結果」¹⁴⁾に準じて分類した。

3 結果と考察

3-1 耐糖能負荷試験による被験者の選抜

担当主治医の判断の下、書類による1次選考を行った後、選抜した被験者に身体計測および耐糖能試験(75gOGTT)を行った。図4は空腹時血糖値及び負荷2時間後の血糖値による被験者のばらつきを示している。その結果、境界型10名、健常型15名が選抜され、摂取時期の検討、摂取量の検討および長期摂取による効果および安全性試験の3つの試験に配置した。表2は各試験に用いた被験者の履歴を表記した。

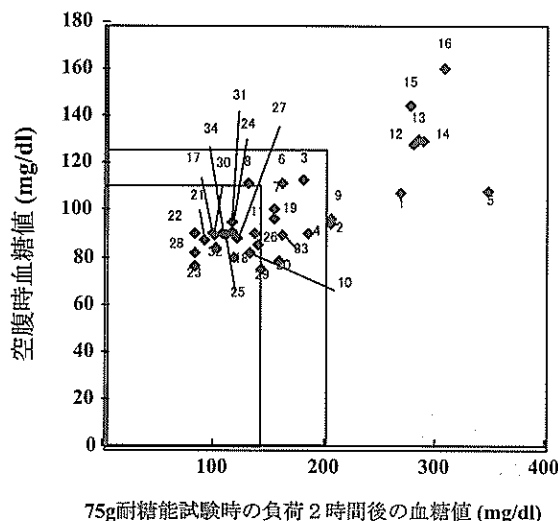


図4 糖尿病指標を用いた被験者の分布と選抜

3-2 摂取時期の検討

米飯負荷前後に醗酵グアバ粒(1.4g)を摂取した場合の血糖値変動を図5に示す。その結果、プラセボ群はコントロール群と比較して、米飯負荷前後に関わらず有意($p < 0.05$)に低下する測定点があった。このことから、血糖値に影響しない素材を摂取しても、心理的な面から最大で約13%の血糖値が低下した。次にプラセボ群と比較して、醗酵グアバ群は米飯負荷前後に関わらず血糖値は低下した。米飯負荷前に投与する試験では負荷90分後で、米飯負荷後に投与する試験では負荷120分後で、各々醗酵グアバ群の血糖値はプラセボ群と比較して有意($p < 0.05$)に低下した。この結果から、醗酵グアバ粒(1.4g)の摂取は、境界型の食後の血糖値上昇を低下させることが判明した。最後に米飯負荷前後の比較をするために血糖値曲線下面積を求めた。その結果、図には示さないが血糖値変動を示すAUCは、米飯負荷前および後の試験、いずれでもプラセボ群と比較して醗酵グアバ群で低下する傾向を示したが、

表2 各試験に用いた被験者の履歴

試験・群	摂取時期			長期試験	
	境界型群	境界型群	健常型群	境界型群	健常型群
平均年齢(歳)	52.3±11.6	50.9±11.8	43.7±11.1	49.6±11.3	44.6±9.4
平均身長(cm)	162.9±8.5	163.6±8.4	158.9±3.6	164.9±8.7	158.7±3.2
平均体重(kg)	67.1±12.6	70.6±16.2	67.9±11.6	76.4±16.4	69.9±13.0
BMI*(kg/m ²)	25.1±2.4	26.1±3.9	26.6±5.1	27.8±4.2	27.9±5.9
空腹時血糖値(mg/dl)	99.8±17.8	99.8±16.8	87.4±5.5	93.9±13.3	87.4±5.9
75gOGTT負荷1時間後血糖値(mg/dl)	194.3±60.2	193.4±56.8	135.7±32.6	178.0±41.3	140.0±32.0
75gOGTT負荷2時間後血糖値(mg/dl)	206.1±76.9	201.0±74.3	110.2±19.1	171.0±41.5	114.8±17.7

* Body Mass Index (体重(kg)/身長(cm)²)

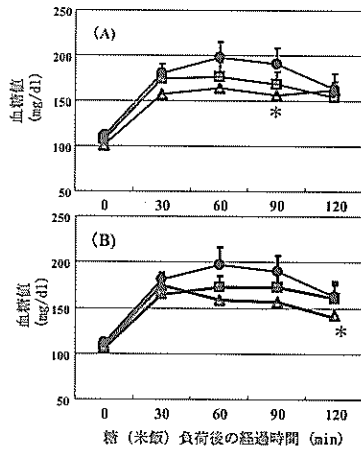


図5 糖（米飯）負荷試験による血糖値変動

(A)：負荷前摂取 (B)：負荷後摂取
 ● Control群 □ プラセボ群 ▲ 醱酵グアバ群
 図は、境界型被験者9名の平均値±S.D.を表す。
 *測定点でのプラセボ群と醱酵グアバ群との有意差(p<0.05)

米飯負荷前と後の差はほとんど認められなかった。これらの結果と医学的見地およびマーケティング見地から判断して、醱酵グアバ粒は米飯負荷後、すなわち食後に摂取する方が好ましいと結論づけた。

3-3 摂取量の検討

境界型10名、健常型15名に対し、食後の血糖値上昇を最も抑制させる醱酵グアバ粒摂取量の検討を行った。その結果、健常型および境界型被験者のどちらも4、7および10粒摂取で、プラセボ群と比較して低値を示し、中でも7粒摂取ではプラセボ群と比較して糖負荷2時間後の血糖値が有意(p<0.05)に低下した。(図6)。また、AUCの結果でも各プラセボ群に比べ、7粒摂取で最も低下する傾向(p<0.56)を示した(図7)。

次に今回実施した全ての試験で、健常型被験者の血糖値が60mg/dl以下になる低血糖の誘発は見られなかった。この事から10粒摂取した場合でも低血糖などの副作用は無く、食品として安全であることが示唆された。

以上の結果より、醱酵グアバ粒の最適な摂取量は食後7粒だと判断した。

表3 長期試験での尿検査

		4週	8週	12週	13週
尿糖	境界型	0	0	(-)→(+)1人	(-)→(++)1人
	健常型	0	0	0	0
尿タンパク質	境界型	(-)→(±)1人	(-)→(±)1人	(-)→(±)1人	0
	健常型	(-)→(±)1人	0	0	0
潜血	境界型	(±)→(+)1人、 (-)→(±)3人	(±)→(+)1人、 (-)→(±)3人	(-)→(±)2人	(±)→(+)1人、 (-)→(±)3人
	健常型	(-)→(±)1人	(-)→(±)1人、 (-)→(+)1人	(±)→(++)1人、 (-)→(±)1人	(-)→(++)2人

表は 0time と比較して変化のあった人数とその症状を示す。

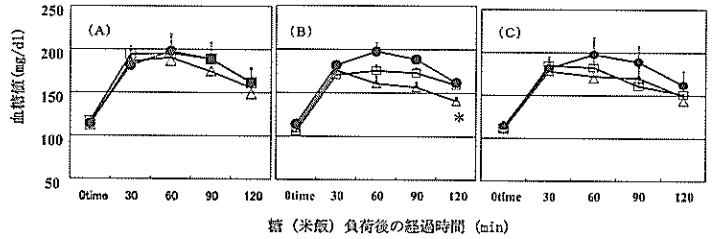


図6 境界型被験者での糖（米飯）負荷試験による摂取量の検討

(A)：4粒摂取 (B)：7粒摂取 (C)：10粒摂取
 ● Control群 □ プラセボ群 ▲ 醱酵グアバ群
 図は、10名の平均値±S.D.を表す。*測定点でのプラセボ群と醱酵グアバ群との有意差(p<0.05)

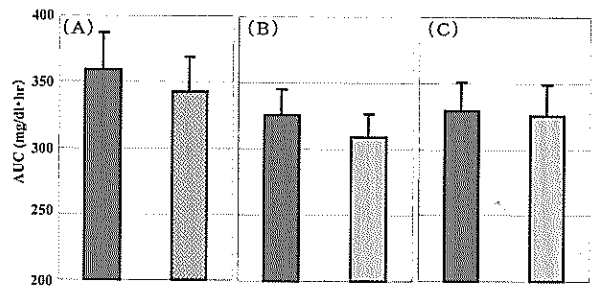


図7 境界型被験者での糖（米飯）負荷試験による摂取量の検討
 (血糖値曲線下面積：AUCでの比較)

(A)：4粒摂取 (B)：7粒摂取 (C)：10粒摂取
 ■：プラセボ群 □：醱酵グアバ群
 図は、10名の平均値±S.D.を表す。

3-4 長期摂取試験による効果及び安全性の確認

3-4-1 被験者の問診

試験期間中の問診の結果、問題となる自覚症状が1件あり、その個人において胃炎が確認されたため、担当主治医の判断により8週目で長期摂取を中止した。その他の被験者には醱酵グアバ粒摂取による有害事象は認められなかったため、副作用は4.2%であった。

3-4-2 糖尿病関連に関する効果の確認

今回の尿検査の結果、試験期間中、数人に尿糖、尿蛋白及び潜血が見られたが、その時の血液検査の変動から全て一過性のものであると判断した(表3)

次に糖尿病関連の血液検査結果を表4に示す。その結果、実験期間中の空腹時血糖値及びC-ペプチド値に変動はなかった。また糖化ヘモグロビン(境界型群: 4, 8, 12週目)、インスリン(健常型群: 4, 8, 12, 13週目)及びフラクトサミン(境界型群: 4, 8, 12, 13週目、健常型群: 8, 12, 13週目)は、摂取前(0time)と比較して有意($p<0.05$)な変動を示したが、いずれも正常値

範囲内での変化であり、異常値への変動は一切見られなかった。グアバにはインスリン様物質があり、その成分は(-)ガロカテキン等であることが報告されている¹⁵⁾。正常値範囲内ではあるが、健常型群でインスリン濃度が有意に低下し、境界型群でも8週目で低下傾向を示した結果から、醗酵グアバにも同成分が作用しているものと推察される。

表4 長期試験での糖尿病に関連する血液検査

検査項目	群	0time	4週	8週	12週	13週	標準値
空腹時血糖値 (mg/dl)	境界型	99±12	98±12	102±13	107±28	105±38	60~109
	健常型	89±10	87±7	91±5	49±8	78±6	
糖化ヘモグロビン (%)	境界型	4.8±0.4	5.6±0.4*	5.0±0.4*	5.0±0.4*	4.9±0.5	4.3~5.8
	健常型	4.8±0.4	4.9±0.3	4.9±0.4	4.8±0.4	4.9±0.5	
インスリン (μU/ml)	境界型	12.7±6	14.7±8.1	9.7±6.1	11.7±5.6	13.8±6.8	3~15
	健常型	14.2±9.4	12.3±10.0**	9.0±6.0*	10.5±5.3**	9.9±5.1**	
C-ペプチド (ng/ml)	境界型	1.6±1.0	1.7±0.9	1.7±0.9	1.9±0.9	2.1±1.0	1.0~3.5
	健常型	2.0±1.1	1.5±0.8	1.9±1.1	1.8±1.0	1.6±0.6	
フラクトサミン (μmol/l)	境界型	246±17	256±20*	262±15**	263±12**	255±15*	205~285
	健常型	237±14	243±13	259±17**	258±21**	249±17**	

値は平均値±S.D.で表し、0timeとの間に有意差が生じた場合は、*は $p<0.05$ 、**は $p<0.01$ で表す。

次に境界型群のみに 0time、摂取後8週目および摂取終了後1週目(13週目)の3回行った耐糖能(75gOGTT)試験の結果を図8に示す。

症状改善を明確にするため、摂取前の値を100にした場合の相対値で解析した結果、血糖値の動態は負荷後1時間でピークに達し、その後低下した。更に0timeの負荷後2時間値と比較して、8週目の2時間値で血糖値は有意($p<0.05$)に低下した。一方、0timeと13週目の血中インスリン濃度の動態は、負荷後直線的に増加し、2時間後も上昇傾向にあり共に類似していた。それに対し、8週目のインスリン濃度変動は負荷後1時間でピークに達しその後低下した。これらの事から、インスリン分泌促進および感受性改善が見られ、その結果として2時間値の血糖値が有意に低下したと判断できた。

以上の結果を担当医の下で判断すると、米飯負荷試験で食後の血糖値低下作用が認められ、長期試験で空腹時血糖値に変動が無く、更に長期摂取時の耐糖能試験で負荷後2時間値の血糖値が改善した事から、醗酵グアバ7粒(1.4g)を1日、3回食後に摂取すれば、食後の急激な血糖値上昇を低血糖状態にならない程度で緩やかにし、更にインスリン分泌機能改善等も期待できることが判明した。糖尿病の主な治療薬は、インスリン製剤や経口血糖降下薬であるが、いずれも低血糖や腹部膨満等の副作用が生じる¹⁶⁾。また食事療法においては、運動療法と共にインスリン需要を軽減し、また合併症に至るリスクを予防するという見地から、食

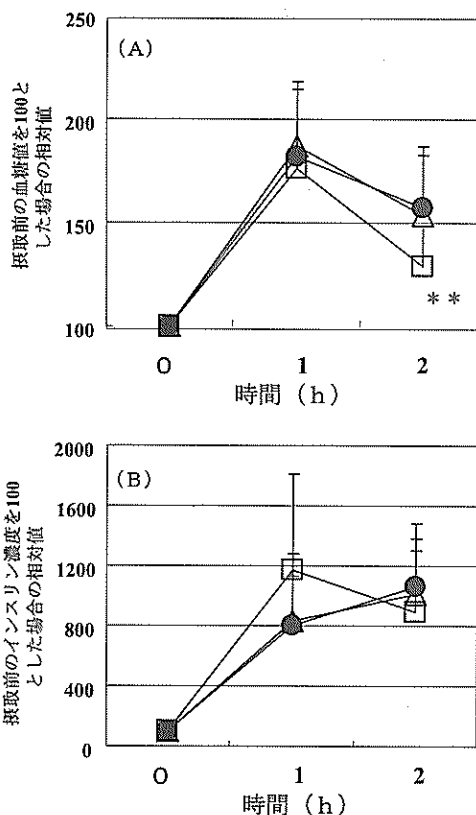


図8 境界型群の長期摂取前、8週目、試験終了1週目での耐糖能(75g OGTT)試験

(A): 血糖値 (B): インスリン ●: 0time □: 8週目 ▲: 13週目

図は、境界型被験者10名の平均値±S.D.を表す。
* 測定点での摂取前(0time)と8週目との有意差($p<0.01$)

後高血糖の回避の重要性が指摘されており、また消化酵素阻害作用が食後の高血糖を抑制することが報告されている¹⁶⁾。そのため、醗酵グアバは本試験にある適用量であれば、糖尿病を予防する副作用のない安全な健康食品であると判断した。

3-4-3 健康診断による安全性の確認

安全性確認を行った結果、データは示さないが身体計測6項目(ウエストサイズ、ヒップサイズ、体重、体脂肪率、血圧、脈拍)は開始時と比較して変動が見られず、また表3に示すように、血液検査も主に肝機能、腎機能、動脈硬化、貧血、出血性素因の指標となる38項目について調べた。その結果を表5に示す。

表5 長期試験での安全性に関連する血液検査

	群	0 time	4週	8週	12週	13週	標準値
白血球数(×100/μl)	境界型	58±15	63±16	52±8	55±11	59±10	(M)39~98
	健常型	60±19	71±20	65±23	61±15	60±13	(F)35~91
赤血球数(×10000/μl)	境界型	482±28	482±36	484±39	483±35	486±40	(M)427~570
	健常型	474±37	468±37	472±39	468±37	468±43	(F)376~500
血色素(g/dl)	境界型	15.1±1.0	15.1±1.0	15.3±1.1	15.2±1.2	15.2±1.3	(M)13.5~17.6
	健常型	13.5±1.9	13.4±1.9	13.5±2.0	13.3±1.9	13.3±2.1	(F)11.3~15.2
ヘマトクリット値(%)	境界型	44.5±2.5	44.4±3.3	44.6±3.0	44.3±3.3	44.7±3.6	(M)39.8~51.8
	健常型	44.6±11.7	40.6±4.9	41.0±4.7	40.2±4.8	40.5±5.4	(F)33.4~44.9
血小板(×10000/μl)	境界型	26.4±6.0	25.8±4.9	25.0±4.6	22.8±4.4**	23.4±4.4**	(M)13.1~36.2
	健常型	26.4±5.0	27.1±5.0	28.2±6.7	28.2±6.0	28.6±6.9	(F)13.0~36.9
リンパ球(%)	境界型	35.2±13.9	34.4±11.7	34.2±7.9	42.4±6.9	37.6±9.2	18~59
	健常型	38.3±12.5	33.2±11.7	44.6±10.4	37.9±8.7	42.2±10.6	
GOT (IU/l)	境界型	23±6	30±9	27±10	24±7	25±9	8~38
	健常型	23±11	28±14	24±12	22±10	21±10	
GPT (IU/l)	境界型	33±16	49±30	41±32	34±21	40±26	4~43
	健常型	25±23	33±27	25±20	22±15	22±14	
ALP (IU/l)	境界型	267±70	283±71	277±67	279±69	287±54	110~354
	健常型	208±62	213±47	218±58	207±53	199±47	
γ-GTP (IU/l)	境界型	58±57	73±83	54±55	54±60	67±80	(M)16~84
	健常型	36±34	36±24	28±17	23±13**	25±15*	(F)12~48
LDH (IU/l)	境界型	172±22	184±20	174±23	173±22	174±17	121~230
	健常型	176±23	176±18	176±26	185±32	183±27	
LAP (IU/l)	境界型	58±12	61±15	57±12	58±13	60±17	30~70
	健常型	51±12	50±10	49±9	47±8**	49±8	
Ch-E(ΔpH)	境界型	1.2±0.2	1.3±0.2	1.3±0.2	1.2±0.2	1.2±0.2	0.6~1.4
	健常型	1.2±0.3	1.2±0.3	1.2±0.3	1.2±0.2	1.2±0.2	
アミラーゼ(IU/l)	境界型	65±17	67±15	65±17	70±19	64±15	42~116
	健常型	72±19	72±20	74±15	76±29	69±16	
CPK (IU/l)	境界型	107±51	123±62	116±58	111±49	112±63	(M)20~160
	健常型	87±24	91±39	90±49	88±34	87±36	(F)10~120
Total protein (g/dl)	境界型	7.3±0.4	7.4±0.4	7.1±0.6	7.2±0.4	7.2±0.4	6.5~8.3
	健常型	7.3±0.4	7.2±0.5	7.3±0.6	7.4±0.6	7.4±0.4	
アルブミン (g/dl)	境界型	4.5±0.2	4.5±0.2	4.4±0.3	4.4±0.2	4.3±0.3	3.8~5.3
	健常型	4.4±0.2	4.3±0.2	4.3±0.3	4.3±0.3	4.3±0.2	
A/G	境界型	1.7±0.3	1.6±0.3	1.6±0.4	1.6±0.3	1.5±0.2	1.1~2.3
	健常型	1.6±0.2	1.5±0.2*	1.5±0.2**	1.5±0.2**	1.4±0.2**	
総ビリルビン(mg/dl)	境界型	0.7±0.2	0.7±0.3	0.7±0.2	0.6±0.2	0.7±0.3	0.2~1.2
	健常型	0.5±0.2	0.6±0.3	0.5±0.3	0.5±0.2	0.5±0.3	
直接ビリルビン(mg/dl)	境界型	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	≤0.4
	健常型	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.1±0.1	0.2±0.1	
非直接ビリルビン(mg/dl)	境界型	0.5±0.1	0.5±0.2	0.4±0.2	0.4±0.2	0.4±0.2	0.2~0.8
	健常型	0.3±0.2	0.4±0.2	0.4±0.2	0.3±0.1	0.3±0.2	
中性脂肪 (mg/dl)	境界型	174±113	153±104	133±86	176±118	154±83	30~149
	健常型	110±52	130±63	144±138	135±94	121±57	
総コレステロール (mg/dl)	境界型	186±20	190±23	188±41	195±28	194±27	130~219
	健常型	191±33	191±33	192±35	195±32	195±32	
HDL-コレステロール (mg/dl)	境界型	49±8	50±10	49±9	49±7	49±7	(M)40~77
	健常型	56±9	54±7	52±9	54±12	55±10	(F)40~90
LDL-コレステロール (mg/dl)	境界型	120±22	123±20	124±33	121±30	124±23	70~139
	健常型	127±29	126±31	123±28	125±30	123±28	
RLP-コレステロール (mg/dl)	境界型	7.0±4.1	7.4±5.1	5.6±3.0	8.8±6.6	7.2±4.1	≤7.5
	健常型	4.7±2.3	5.8±2.0	7.9±9.3	7.6±6.2	5.3±2.6	
遊離脂肪酸(mEq/l)	境界型	0.60±0.27	0.57±0.16	0.61±0.23	0.52±0.15	0.45±0.18	0.13~0.77
	健常型	0.45±0.11	0.40±0.15	0.45±0.24	0.46±0.14	0.52±0.15	
リン脂質 (mg/dl)	境界型	222±32	219±32	220±41	229±44	227±32	150~260
	健常型	222±31	228±36	229±45	234±31	232±32	
カルシウム (mg/dl)	境界型	9.0±0.4	9.4±0.4	9.5±0.5*	9.0±0.5	8.9±0.6	8.4~10.2
	健常型	9.0±0.5	9.1±0.5	9.3±0.4*	9.1±0.5	9.3±0.4*	
マグネシウム (mg/dl)	境界型	2.3±0.2	2.3±0.2	2.2±0.2	2.2±0.2	2.2±0.1	1.4~2.6
	健常型	2.2±0.3	2.2±0.2	2.3±0.2	2.2±0.1	2.2±0.2	
BUN (mg/dl)	境界型	13.4±1.8	13.9±2.2	14.0±2.7	13.7±3.4	13.8±2.6	8.0~22.0
	健常型	13.2±2.1	13.5±2.9	12.8±1.9	12.8±2.9	11.6±2.4	
クレアチニン (mg/dl)	境界型	1.0±0.2	1.0±0.2	0.9±0.1	0.9±0.2	1.0±0.2	(M)0.8~1.2
	健常型	0.9±0.1	0.8±0.2	0.9±0.1	0.8±0.1	0.9±0.2	(F)0.6~0.9
尿酸 (mg/dl)	境界型	5.8±1.1	6.0±0.9	6.0±1.0	5.8±1.2	5.5±0.9	(M)3.5~7.7
	健常型	5.5±1.0	5.4±1.1	5.7±1.1	5.6±0.8	5.7±1.1	(F)2.6~5.6
血清鉄 (μg/dl)	境界型	140±34	138±43	113±33	127±39	129±57	55~180
	健常型	86±63	99±65	76±43	62±36	81±60	
TIBC(μg/dl)	境界型	338±34	331±36	337±49	340±45	338±41	(M)245~402
	健常型	387±67	374±51	375±61	388±76	389±62	(F)235~432
UIBC (μg/dl)	境界型	198±32	192±43	224±40	213±40	209±64	(M)104~295
	健常型	302±98	275±106	299±78	326±92	308±102	(F)108~316
フェリチン (ng/ml)	境界型	226±239	215±159	218±187	179±146	183±152	14.5~332.2
	健常型	64±80	72±98	68±91	70±108	67±100	
トランスフェリン(mg/dl)	境界型	261±28	263±28	267±39	264±41	265±36	190~300
	健常型	303±56	305±50	300±59	316±70	312±56	

値は平均値±S. D. で表し、0timeとの間に有意差が生じた場合は、*は p < 0.05, **は p < 0.01 で表す。

γ -GTP は健常型群の 12 と 13 週目で、LAP は健常型群の 12 週目で、A/G 比は健常型群の 4, 8, 12, 13 週目で、Ca は境界型群で 8 週目、健常型群で 8 と 13 週目で有意な変動を示したが、いずれも正常範囲内での変化であり、異常値への変動は一切見られなかった。一般にポリフェノール類はミネラル、とりわけ鉄と良く結合することが報告されている¹⁷⁾。本試験では血清鉄、鉄結合能、不飽和鉄結合能、フェリチン及びトランスフェリンの変動が見られなかった事から、グアバポリフェノールによる鉄の吸収阻害や欠乏症は誘発しない事も分かった。この事は出口らの報告¹⁸⁾と一致した。

以上の事から、醗酵グアバ 7 粒 (1.4g) を 1 日、3 回食後に 3 ヶ月摂取しても、人体に悪影響を及ぼすような危険性はなく、食品として安全であることが確認できた。

3-4-4 醗酵グアバのヒトにおける抗酸化活性

既にセンターでは、グアバの強い抗酸化活性成分はケルセチン配糖体であることを明らかにしている¹⁹⁾。醗酵グアバを摂取したヒトへの作用を確認するために、血清および尿中の 8-OHdG および TBARS を測定した。血清および尿中の 8-OHdG 結果を図 9 に示した。

血清中の 8-OHdG は、境界型群では 8 および 12 週目で低下傾向を示し、健常型群では 4, 8, 12 週目で徐々に低下し、13 週目で増加する傾向を示した。また尿中 8-OHdG/クレアチニン含量は境界型群では 8, 12 週目に各々有意 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) に低下し、健常型群でも 8, 12 および 13 週目で有意 ($p < 0.01$) に顕著な低下を示した。更に図 10 に示すとおり血清中 TBARS 含量では境界型群、健常型群共に、醗酵グアバ摂取期間中である 4, 8 および 12 週目で有意 ($p < 0.01$) に低下し、抗酸化性が明確に認められた。尿中 TBARS/クレアチニン含量でも境界型群、健常型群共に低下する傾向があった。生体のヒドロキシラジカルの DNA 損傷により誘発する 8-OHdG は酸化ストレスマーカーである²⁰⁾。著者らは抗酸化活性を有する醗酵ウコンをヒトに摂取した場合に、8-OHdG が低下することを明らかにした²¹⁾。更に著者らはウコンの主要成分であるクルクミンを乳ガンモデルマウスに投与すると、腫瘍が小さくなり、それはクルクミンの抗酸化活性に起因することも報告している^{22,23)}。

現在、ウコンはアメリカの「デザイナーフーズ」計画に登場する素材である²⁴⁾。これらの事から、ウコンと同様な生理活性を有する醗酵グアバに生体内の酸化ストレス軽減によるガン予防効果が期待できる。今後の検討課題としたい。

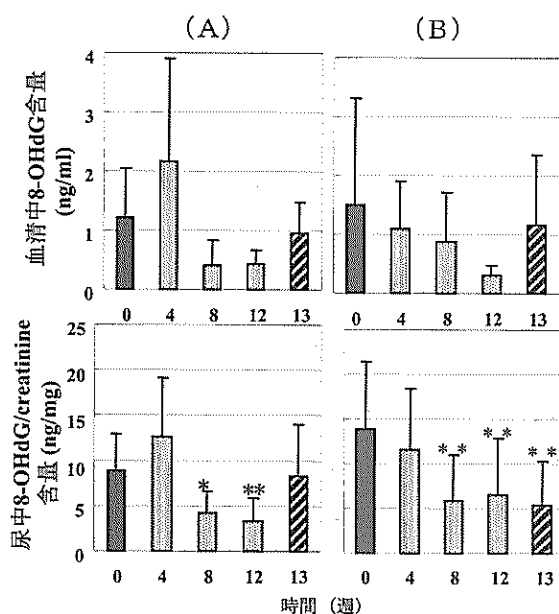


図9 醗酵グアバの長期摂取試験における血清および尿中 8-OHdG 含量の変動 (A) : 境界型群 (B) : 健常型群

グラフは境界型および健常型被験者 10 名の平均値 \pm S.D. を表す。
* 摂取前(0time)との間に有意差 ($p < 0.05$)
** 摂取前(0time)との間に有意差 ($p < 0.01$)

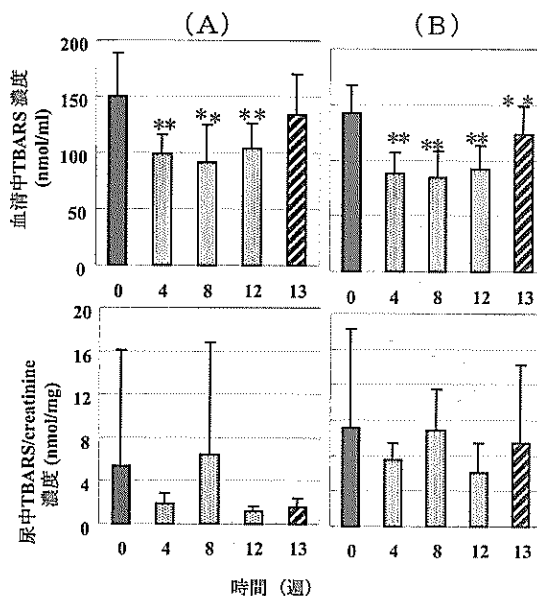


図10 醗酵グアバの長期摂取試験における血清および尿中TBARS含量の変動 (A) : 境界型群 (B) : 健常型群

グラフは境界型および健常型被験者 10 名の平均値 \pm S.D. を表す。
** 摂取前(0time)との間に有意差 ($p < 0.01$)

4 まとめ

厚生労働省認可の特定保健用食品 (特保) 取得を目指し「醗酵グアバ粒」について、境界型グループと健常型グループに摂取した場合の効果および安全性確認のヒト試験を行い、以下の知見を得た。

(1) 醗酵グアバ粒 7 粒 (1.4g) の摂取は、境界型および健常型共に、米飯負荷試験で食後の血糖値低下作用が認められた。

(2) 医学的見地から判断して米飯負荷後、すなわち食後に醗酵グアバ粒を摂取の方が好ましいと結論づけた。

(3) 長期試験で空腹時血糖値に変動が無く、更に長期摂取時の耐糖能試験で負荷後2時間値の血糖値が改善した。

(4) 長期試験で健常型被験者のインスリン濃度が有意に低下し、境界型被験者でも8週目に低下傾向を示したことから、醗酵グアバにはインスリン様物質による作用が推察された。

(5) 長期試験時に耐糖能(75gOGTT)試験を行った結果、醗酵グアバにはインスリン分泌機能改善も有することが推察された。

(6) 長期試験で副作用が生じたのは4.2%と低く、健常型被験者でも低血糖を起こすことはなく、また血液検査や尿検査など57項目を調べた結果、異常は無く安全であることが分かった。

(7) 醗酵グアバを長期摂取すると、酸化的ストレスが軽減され、引いてはガン予防へも期待できた。

以上をまとめると、醗酵グアバ7粒(1.4g)を米飯負荷直後に摂取すれば、食後の急激な血糖値上昇を低血糖状態にならない程度で緩やかにし、また1日3回7粒を食後に3ヶ月摂取するとインスリン分泌促進や感受性改善等も期待できた事から、糖尿病発症の遅延、予防効果を有することが実証できた。更に、DNA損傷マーカーである尿中8-OHdGが醗酵グアバ摂取時に低下した事から、生体内の酸化的ストレスの軽減による生活習慣病予防などにも期待できた。

参考文献

- 1) 中川邦男 日本の健康機能食品 トクホ[特定保健用食品]、ブクマン社、(1999)
- 2) 豊川哲也、鎌田靖弘、与座江利子 沖縄県工業技術センター研究報告第2号 pp.35-57 (2000)
- 3) 鎌田靖弘、豊川哲也 沖縄県工業技術センター研究報告第3号 pp.77-89 (2001)
- 4) 豊川哲也、鎌田靖弘、山城利枝子、比嘉賢一、吉田安彦、花城薫 沖縄県工業技術センター研究報告第3号 pp.91-95 (2001)
- 5) 鎌田靖弘、豊川哲也、照屋正映、吉田安彦、花城薫、新垣美香、上地美香 沖縄県工業技術センター研究報告第4号 pp.77-84 (2002)
- 6) 鎌田靖弘、豊川哲也、市場俊雄 沖縄県工業技術センター研究報告第4号 pp.85-92 (2002)
- 7) 鎌田靖弘、豊川哲也、比嘉賢一、藤野哲也、有銘興博、与那覇恵 沖縄県工業技術センター研究報告

- 第4号 pp.111-117 (2002)
- 8) 葛谷健、中川昌一、佐藤謙、金澤康徳、岩本安彦、小林正、南條輝志男、佐々木陽、清野裕、伊藤千賀子、島健二、野中共平、門脇孝 糖尿病 Vol.42 No.5 pp.385-404 (1999)
- 9) 出口ヨリ子、長田邦子、長南治、小林邦子、大橋あけみ、橋川俊明、綿貫雅章、大荷満生、中島久実子、秦葭哉 日本食品新素材研究会誌 Vol.3 No.1 pp.19-34 (2000)
- 10) 大澤俊彦 月刊フードケミカ Vol.3 pp.19-26 (1995)
- 11) Takanori Tuda, Fumihiko Horio, and Toshihiko Osawa, Lipids Vol.33 No.6 pp.583-588 (1998)
- 12) 内藤周幸、山中健 日本老年医学会雑誌 Vol.15 No.3 pp.187-190 (1978)
- 13) Hiroko Kosugi, Takashi Kojima and Kiyomi Kikugawa Lipids Vol.28 No.4 pp.337-343 (1993)
- 14) 大森雅久(制作協力) 生活習慣から読む検診結果 (財)社会保険健康事業財団沖縄県支部発行
- 15) 斉藤憲司、西村敏男、大岳望、桃新生、作田庄平、長澤廣道 日本農芸化学学会 2003年度(平成15年度)大会講演要旨集 p117 (2003)
- 16) 相澤徹 糖尿病臨床入門 診断と治療社 (2000)
- 17) I. R. Reord, J. K. McInerney, and I. E. Dreosti, Bio. Trace Elem. Res. Vol.53 pp.27-43 (1996)
- 18) 長南治、高橋理恵、長田邦子、出口ヨリ子、橋川俊明、綿貫雅章 日本食品新素材研究会誌 Vol.3 No.1 pp.29-34 (2000)
- 19) 市場俊雄、喜屋武裕子 沖縄県工業技術センター研究報告第2号 pp.1-22 (2000)
- 20) 大澤俊彦、内田浩二 日本環境変異原学会 Vol.19 pp.157-161 (1997)
- 21) 久保田めぐみ、鎌田靖弘、稲福直、井上亜紀、川島由次、本郷富士弥、大澤俊彦、大山朝賢 第53回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集 p34 (1999)
- 22) Inano, H., Onoda, M., Inafuku, N., Kubota, M., Kamada, Y., Osawa, T., Kobayashi, H. and Wakabayashi K., Carcinogenesis 20 pp.1011-1018 (1999)
- 23) Inano, H., Onoda, M., Inafuku, N., Kubota, M., Kamada, Y., Osawa, T., Kobayashi, H. and Wakabayashi K., Carcinogenesis 21 pp.1835-1841 (2000)
- 24) 太田明一監修 食品機能素材II シーエムシー pp.14-17 (2001)

編 集 沖縄県工業技術センター

発 行 沖縄県工業技術センター

〒904-2234 沖縄県うるま市字州崎 12 番 2

T E L (098)929-0111

F A X (098)929-0115

U R L <https://www.pref.okinawa.lg.jp/site/shoko/kogyo/>

著作物の一部および全部を転載・翻訳される場合は、当センターにご連絡ください。