

氏名	池内 慎 悟		
学位 (専攻分野の名称)	博 士 (農学)		
学位記番号	甲 第 894 号		
学位授与の日付	令和 5 年 3 月 20 日		
学位論文題目	<b>トチバニンジン (Panax) 属植物の摂取が運動に与える作用の臨床試験に基づく探索的研究</b>		
論文審査委員	主査 教授・博士 (農芸化学)	古 庄	律
	教授・博士 (身体教育学)	上 岡	洋 晴
	教授・博士 (農芸化学)	山 内	淳
	教授・博士 (医学)	美谷島	克 宏
	教授・博士 (スポーツ科学)	勝 亦	陽 一

## 論文内容の要旨

### 第 1 章 序論

日本を含む先進国では少子高齢化が進展しており、老化によって身体機能の衰えに伴う運動機能の低下によって、高齢者の QOL の低下や、健康寿命の短縮が指摘されている。また、各種学会や厚生労働省によってサルコペニアやロコモティブシンドローム、フレイルといった概念が提唱され、これに伴って健康寿命の考え方も広がってきているが、運動機能の低下は疾病ではなく、医薬品による治療を行うことは出来ない。高齢者以外においても、先進国においては肥満を含む生活習慣病の罹患者が増えているともされており、日本においては成人のおよそ 4 分の 1 が BMI (Body mass index,  $\text{kg}/\text{m}^3$ ) 25 以上の肥満であるとされている。肥満は生活習慣病の増悪因子の一つであり、労働生産性の低下や医療費負担の増大などにつながるものが想定される。

高齢者における運動機能低下の予防や中年者における肥満の予防・解消のための方策の一つとして、日常的な運動を実施し、骨格筋の維持や増強や摂取カロリーの消費を行うことが望ましいとされている。しかし、運動を日常的に実施する習慣のない者が運動を実施すると、その運動のきつさや運動後の疲労や筋肉痛等によって運動に対するモチベーションが低下し、運動継続をやめてしまう、あるいは運動習慣の習慣づけを阻む理由となり得る。そのため、運動に伴う諸問題を解決、あるいは軽減することが求められ、日常的に摂取する食品によって解消できることのメリットは大きいと考えられる。また、骨格筋の維持のためには摂取する食品に配慮することも重要とされている。一般的には、たんぱく質を含む食品の摂取が重要とされているが、近年では機能性表示食品制度の下、その他の微量成分による筋力の維持に関するエビデンスが報告されている食品も存在する。しかし、これらの食品は新規食品が多く、消費者への認知や原料供給の面で不安がある。

そこで、これらの課題を解消するため、既存の食品において運動機能の維持または向上に

ついて素材を探索することがアプローチとして有望であると考えられた。この考えの下、本研究では生薬、食品、そして運動機能改善を標榜するサプリメント原料として広く普及している素材である、トチバニンジン属 (*Panax*) 植物、およびトチバニンジン属植物に特徴的に含有されるトリテルペンであるジンセノシド(ginsenoside)の機能を評価することとした。

## 第2章 トチバニンジン属植物の摂取と運動継続時間の関連

トチバニンジン属植物は肉体疲労に効果があると伝統的に言われており、身体機能との関連についても示唆されている。臨床試験によって、トチバニンジン属植物の摂取と運動機能の向上に関する研究は実施されているが、十分に評価されているとはいえない。そのため、これらの研究による有効性を明確にするため、トチバニンジン属植物を含有する食品を用いて、運動介入を実施した際の運動継続時間を評価した論文を、メタアナリシスを含むシステマティック・レビュー (SR) を行うことで、運動持久力に対する影響を評価した。

本SRでは、参加者 (Participants :P) を「運動機能や代謝機能に問題 (機能障害や疾患) がなく、妊娠 (計画中を含む) や授乳をしていない 18 歳以上の成人」、介入 (interaction: I) を「トチバニンジン属植物の植物体、エキス、または ginsenoside を含む食品の単回または反復摂取」、対照 (Control: C) を「トチバニンジン属植物の植物体、エキス、または ginsenoside を含まない食品の単回または反復摂取」、アウトカム (Outcome: O) を「運動介入実施時の運動継続時間」とし、英語および日本語の論文データベース 7 種、臨床試験データベース 4 種、web 検索エンジン 3 種ならびに紙媒体の学術雑誌を網羅的に検索し、収集した論文を評価した。検索キーワードとして「Panax or ginsenoside」「Panax ginseng」「Clinical study」などを組み合わせて検索した。

その結果、計 5 報の臨床試験の文献を採用文献とした。これらの試験の結果をランダム効果モデル、標準化平均値差にて評価した結果、推定効果量と 95%信頼区間 (95%CI) はそれぞれ 0.58, [0.22-0.95] となり、有意に運動継続時間を延長することが示唆された。また、5 報の論文のうち、2 報が ginsenoside R<sub>g1</sub>(Rg<sub>1</sub>)にて試験を実施し、1 報が介入食品の成分を分析し、R<sub>g1</sub>が最大の成分であることが示されていたため、この 3 報で追加解析を実施したところ、推定効果量と 95%CI はそれぞれ 0.70, [0.14-1.27] となり、有意に運動継続時間を延長していた。

トチバニンジン属植物の摂取によって、運動継続時間が有意に延長することが示唆された。特に、R<sub>g1</sub> 摂取による運動継続時間の有意な延長が見られたことから、運動継続時間の延長は R<sub>g1</sub> によるものと考えられた。また、この作用は R<sub>g1</sub> の摂取による炎症抑制や、エネルギー産生の亢進によって生じたことが考えられた。採用した 5 報の文献においては有害事象の報告は無く、利益が損失を上回ると考えられたことから、トチバニンジン属植物の摂取による持久力向上作用は有意義であると考えられた。

### 第3章 トチバニンジン属植物の摂取と運動実施後の血清クレアチンキナーゼの関連

運動の実施、特に高い運動負荷での運動を実施すると、血清のクレアチンキナーゼ (CK) が上昇することが一般に知られており、筋損傷マーカーの一つとされている。トチバニンジン属植物、特にオタネニンジン (*P. ginseng*) の摂取は伝統的に疲労回復作用があると言われており、これを根拠に、運動実施後における筋損傷マーカーの一つである血清 CK を評価したヒトでの研究が実施されているが、十分に評価されているとはいえない。そのため、トチバニンジン属植物を含有する食品を用いて、運動介入を実施した後の血清 CK を評価した論文を、メタアナリシスを含むシステマティックレビューを行うことで、筋損傷に対する影響を評価した。

本研究では、参加者 (Participants :P) を「運動機能や血清 CK に重篤な影響を与える疾病に罹患していない 18 歳以上の成人」、介入 (interaction: I) を「トチバニンジン属植物またはジンセノシドを含有する食品」、対照 (Control: C) を「トチバニンジン属植物またはジンセノシドを含有しない食品」、アウトカム (Outcome: O) を「運動介入実施後 60 分、24 時間、72 時間の血清 CK」とし、英語および日本語の論文データベース 7 種、臨床試験データベース 4 種、web 検索エンジン 3 種ならびに紙媒体の学術雑誌を網羅的に検索し、収集した論文を評価した。

計 7 報のヒト試験の論文を収集し、ランダム効果モデル、標準化平均値差にて評価した。その結果、推定効果量と 95%CI はそれぞれ 3 報の論文で評価していた 60 分後で-0.24, [-0.56-0.08], 同様に 5 報の論文で評価していた 24 時間後で-0.88, [-2.04-0.27], 3 報の論文で評価していた 72 時間後で-3.14, [-6.01--0.27]となり、72 時間後でのみ有意に血清クレアチンキナーゼの上昇を抑制することが示唆された。しかし、24 時間後ならびに 72 時間後においては結果のばらつきが大きく、異質性を示す  $I^2$  値はそれぞれ 89%, 91%と、それぞれ無視できない大きさとなっていた。

血清 CK は試験間で結果がばらつき、異質性として検出されたため、より多くの試験実施が望まれるものの、トチバニンジン属植物の摂取によって、運動介入後 72 時間での血清 CK の上昇が有意に抑制されることが示唆された。血清 CK は運動後 24~96 時間にかけて高値を示すことから、トチバニンジン属植物の摂取は骨格筋の機械的な損傷を抑制することではなく、運動に伴って生じる炎症を抑制することに拠って骨格筋を保護していることが考えられた。なお、採用した 7 報の文献においては有害事象の報告は無く、利益が損失を上回ると考えられたことから、トチバニンジン属植物の摂取による筋損傷マーカーの低減作用は有意義であると考えられた。

### 第4章 トチバニンジン属植物の摂取の安全性について

本研究は有効性を評価することが主な目的であるが、食品として流通する上では安全であ

ることを確認することが必要であるため、既存の安全性情報について調査を行った。

トチバニンジン属植物のうち、日本において食品として流通している種である、オタネニンジン、サンシチニンジンについて、国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所「健康食品」の安全性・有効性情報 web サイト内にある、素材情報データベース安全性情報に記載されている有害事象について確認した。また、消費者庁 web サイト内にある、「事故情報データベースシステム」を用いて、一般消費者にオタネニンジンの名称の一つとして広く定着している「高麗人参」を用いて、登録されている事故情報を調査した。

オタネニンジンならびにサンシチニンジンについて、それぞれ摂取による有害事象は報告されていたが、いずれも軽微かつ一時的なものであり、死亡や臓器不全を伴うような重篤な有害事象はなかった。また、事故情報データベースの情報も、消費者の取引上のトラブルの情報が多数を占めており、体調不良を訴える情報についても医師の診断を伴わない報告であり、因果関係が明確な届出はなかった。

トチバニンジン属植物を適切な量を摂取する上では、有害事象はないか軽微であり、安全であると考えられた。

## 第5章 総括

運動習慣は健康寿命の延長や生活習慣病などの疾病リスクを低減させるために重要であるが、運動習慣の定着に当たっては運動実施のための時間の他、運動実施時あるいは運動後の疲労や筋肉痛と言った要素が障壁となり得ると考えられた。そのため、トチバニンジン属植物の摂取による運動持久力ならびに運動時の骨格筋損傷軽減に対する有効性を、既存のヒト試験の論文を用いて評価したところ、いずれにおいても有効性があることが示された。

運動持久力への影響については、トチバニンジン属植物の摂取によって運動継続時間が有意に延長されており、また食品の含有成分から ginsenoside Rg<sub>1</sub> が有効成分として考えられた。ginsenoside Rg<sub>1</sub> はオタネニンジン (*P. ginseng*) やサンシチニンジン (*P. notoginseng*) と言った、流通量や食経験が豊富な植物における、主要なジンセノシドの一つである。Ginsenoside Rg<sub>1</sub> は体組織における炎症を抑制する作用や、ミトコンドリアにおけるエネルギー産生作用を促進することが報告されており、また、運動実施した後の骨格筋では、エネルギー産生に伴う酸化ダメージや、細胞損傷に伴う炎症が生じることが報告されており、これらを抑制する作用によって運動継続時間の延長が見られたと考察された。

運動後の筋損傷への影響については、筋損傷マーカーとして知られる血清 CK を評価した。血清 CK は概ね運動後 24 時間から 96 時間にかけて高値になることが報告されており、運動後の測定時点が遅くなるほど血清 CK の上昇がトチバニンジン属植物の摂取によって抑制傾向にあり、運動後 72 時間で有意に上昇が抑制されていた。運動後 72 時間の血清 CK 量は運動による機械的な筋損傷ではなく、運動によって生じた酸化ダメージや炎症による筋組織へ

のダメージによるものと考えられた。つまり、トチバニンジン属植物の摂取は骨格筋の炎症を抑制することで、骨格筋へのダメージを抑制するものと考えられた。

上記の通り、トチバニンジン属植物の摂取は運動機能に対してポジティブな影響を示し、また、有害事象も報告されていないため、トチバニンジン属植物の摂取は益が損失を上回ると考えられる。その作用機序としても、主として運動によって生じる炎症反応の抑制によるものと考えられた。このことから、トチバニンジン属植物の摂取は運動実施に伴う苦痛を軽減し、日常的な運動の習慣づけに寄与できると言える。

## 審査報告概要

生活習慣病の予防や健康の維持増進のためには運動の習慣化が求められる一方で、運動中やその後の疲労感などを理由に運動の継続が困難な者が少なくない。本研究は食品素材であるトチバニンジン属植物とその成分に着目し、運動の持続時間と骨格筋へのダメージに対してどのような影響を及ぼすかを、人を対象とした臨床試験に基づく探索的システマティック・レビューによって初めて明らかにした。トチバニンジン属植物とその成分の摂取は、運動強度が比較的高い運動の実施において、運動継続時間の延長、ならびに運動後の血清クレアチンキナーゼの上昇を有意に抑制することが明らかになった。このことは、運動実施による疲労感や骨格筋へのダメージによる苦痛を軽減し、運動習慣の定着の一助になりうる応用可能性を示している。

これらの研究成果等を詳細に検討した結果、審査員一同は博士（農学）の学位を授与する価値があると判断した。