

熟成にんにくエキス含有食品による抗疲労効果および睡眠の質向上効果

○長田 裕子, 北 鴻介, 松井 颯, 橋口 健司, 山崎 京子

女子栄養大学栄養科学研究所 客員研究員

株式会社桃屋

桃屋は、1920年の創業以来ユニークな食品素材を原料として、他では真似のできない商品を開発してきた食品会社です。そのユニークな食品素材たちは、他には見られない機能性も有しているのではないかと考え、弊社は長年女子栄養大学と共同で機能性研究を行ってきました。その中で、研究開発メンバーは女子栄養大学栄養科学研究所の客員研究員として登録させていただき、研究活動を行っています。

近年は、新たなにんにくの熟成方法として、水抽出したにんにく成分を加熱熟成させる方法を開発し、このエキスを含む食品の機能性について抗疲労効果と睡眠の質向上効果があることを見出しました。そこで、研究成果を基にした新商品を開発し、機能性表示食品として届出を行ったところ、制度の改正により認められたエキス等を機能性関与成分とする第1号の機能性表示食品として受理され、2019年から発売を行っています。その研究内容についてご紹介します。



写真 開発食品
(桃屋のいつもいきいき)

【にんにくの加工方法と機能性】

にんにくは古来、滋養強壮に優れた食品として食されてきましたが、加工方法の異なるにんにくについて疲労回復および抗ストレス作用を調べた文献¹⁾によると、生にんにくジュースの低容量投与では疲労回復作用を示しますが、投与量を増やすとその効果は減弱し、熱処理にんにくおよび乾燥にんにく粉末では作用が出現しなかったことが報告されています。一方、アルコール水溶液抽出による熟成にんにくエキスでは明らかな体力増強作用、疲労回復促進作用、および抗ストレス作用が認められており、加工方法の違いによりその機能が異なることが示されています。

にんにくを熟成させる方法としては、上述のアルコール水溶液に長時間浸漬する方法やにんにくを高湿・高湿の環境に長時間おく方法が知られており、「熟成にんにく」や「黒にんにく」などと言われています。これら熟成にんにくにおける主要な生理活性物質は *S*-アリルシステイン (SAC) です。SAC はアミノ酸の一種であり、熟成にんにく中で最も豊富な有機硫黄化合物のひとつです。SAC には、抗酸化作用、肝障害予防効果、血管内皮細胞障害に対する防御効果、神経細胞の生存促進作用などがあることが報告されています²⁾。にんにくでは熟成により、SAC 含有量が増え、その独特の刺激臭が減少して風味が変わり、甘さが増し、そのままでも食べや

すくなります。

【桃屋の熟成にんにくエキス】

弊社では SAC に着目して、新たに水抽出したにんにく成分を加熱熟成させる方法を開発し、特許を取得しました（特許 5968729 号）。この方法で製造した熟成にんにくエキスの SAC 量は生にんにくの約 80 倍、一般的な黒にんにくの約 10 倍含まれます。エキスの製造条件の設定においては、「おいしく続けられる」ことも重要視し、エキスのおいし成分量は生おろしにんにくの約 1/200 に低減させました。

【梅雨から夏季における疲労感，作業能力の変化】

機能性研究としてはまず、疲労感が蓄積しやすいと考えられる梅雨から夏季にかけての時期に摂取試験を行い、疲労感等に与える影響を調べました³⁾。ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を健康な 49 名に行い（男性 15 名，女性 34 名，20-62 歳），試験食は熟成にんにくエキスの他に黒蜜，砂糖，黒酢を配合した食品 5g，プラセボは試験食の配合から熟成にんにくエキスを除き，水あめおよび酢酸で糖度，酸度，食味を試験食と同等に調整した食品 5g としました。なお，後述の試験においても供試食は同じものとししました。被験者には試験食またはプラセボを 4 週間摂取していただきました。主観評価には視覚的アナログスケール（VAS；疲労感，リラックス感，集中力），気分プロフィール検査（POMS），ストレス覚醒感調査票（SACL）を用いました。作業能力は内田クレペリン精神（UKP）検査で評価しました。

試験期間中は高温多湿な時期であり，疲労感 VAS には群間の有意差があり，プラセボ群では摂取 4 週間後に 1.4 倍と有意な上昇を示し，疲労感の蓄積が見られましたが，試験群では摂取前後で疲労感が変わらない状態を維持できました（図 1-A）。POMS の疲労スコアにも摂取 4 週間後に群間の有意差があり，試験群で低値でした。以上から，本試験食は疲労感が蓄積しやすい時期において，疲労感の上昇を抑制することが示されました。

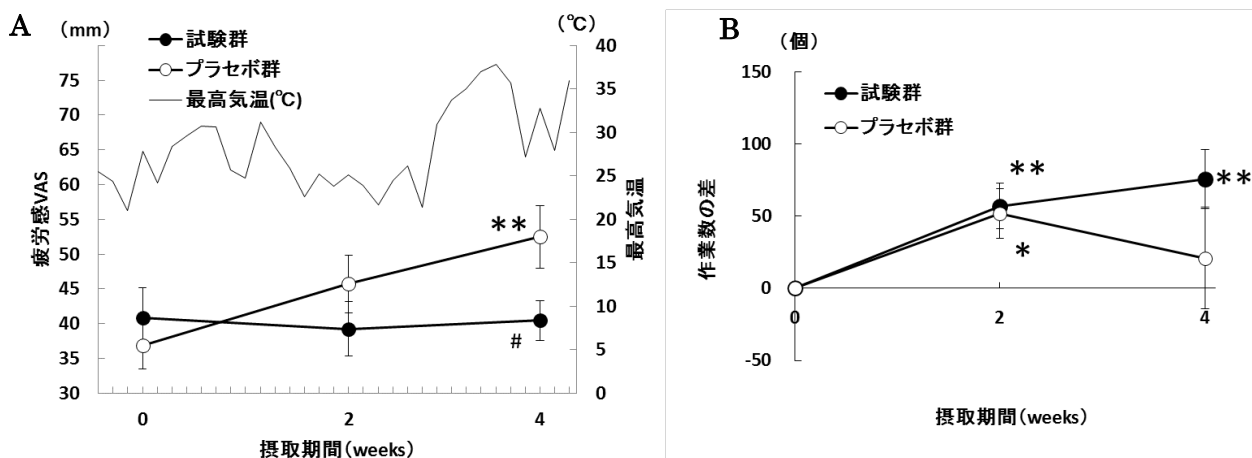


図1 (A) VAS による疲労感の評価と最高気温の日別値の変化, (B) UKP 検査の作業数の差による作業能力の変化

平均値±標準誤差

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 摂取開始日と比較して有意差あり

$P < 0.05$ プラセボ群と比較して有意差あり

また、本試験食の摂取は覚醒感の低下を抑制しましたが、SACLの覚醒感に関する個別の設問のうち「いきいきしている」状態の低下を抑制することも明らかになりました。SACLの覚醒感はその設問のほとんどが「活動意欲」に関するものであり、本試験食により活動意欲の低下が抑制されたと捉えることができます。「疲労感」は日本疲労学会の定義によると「疲労が存在することを自覚する感覚で、多くの場合不快感と活動意欲の低下が認められる」とあり、この点からも本試験食は疲労感の蓄積を抑制できたと考えました。また、疲労により集中力は低下しますが、本試験では疲労感の蓄積したプラセボ群では集中力が低下し、試験群では集中力の上昇が見られました。

本試験ではUKP検査により作業能力も評価しました。UKP検査は繰り返しによる学習効果が大きく、試験群では摂取開始日に比べ摂取4週間後に有意な変化が見られ、10.1%作業数が増加しました。一方、プラセボ群では作業数が増加せず、これは疲労により作業能力が低下した状態であったためと考えられました。以上から、本試験食により疲労感の蓄積の抑制だけでなく、作業能力の低下も抑制できることが示されました（図1-B）。

疲労とストレスには密接な関係があり、またストレス反応の対極の反応がリラクゼーション反応であるとされています。本試験食の摂取はリラクセス感の低下を抑制し、SACLによるストレスの上昇も抑制させました。

なお、本試験では摂取開始日に摂取後数時間の変化も調べましたが、単回摂取だけでは抗疲労効果等は得られず、連続摂取が必要であることも示されました。

【冬季から春季における疲労感、 α -アミラーゼ、冷え、体温の変化】

次に、疲労感が比較的安定していると考えられる時期での疲労感を評価するため、冬季から春季にかけての摂取試験を行いました。また、本試験食の作用機序に血流改善作用が関与しているかを明らかにするため血流や代謝についても調べました⁴⁾。ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を健康な52名の成人に対して行い（男性19名、女性33名）、被験者には試験食またはプラセボを8週間摂取していただきました。主観評価としてVAS（疲労感）、SACL、冷えに関する調査票、その他唾液中 α -アミラーゼ活性、体温の測定も行いました。

試験期間中の気温は比較的安定しており、疲労感およびストレスは、プラセボ群では一定でしたが、試験群では摂取8週間後にプラセボ群に比べ有意な軽減が見られました。

唾液中 α -アミラーゼ活性には摂取8週間後に有意な群間差があり、試験群はプラセボ群より低値となりました。アミラーゼは交感神経系の直接神経作用とノルエピネフリンの制御の両作用で分泌され、ストレスにより唾液中のアミラーゼ濃度は増加します⁵⁾。以上から、本試験食は日常生活でのストレスにより上昇する交感神経活動を抑制し、抗ストレス効果および抗疲労効果を有する可能性が示されました。

本試験では毎日の体温測定により体熱産生を評価しました。冬季であるため摂取2ヶ月目にプラセボ群の体温は有意に低下しましたが、群間に差がある傾向が見られ、試験群で高値となりました。また冷えの主観に関しては、末梢および身体の内部の冷えが有意に軽減しました。末梢血行動態は酸素、栄養素、水分などの供給、老廃物の運搬などに大きく関与し、疲労回復

に重要な役割を果たしています。また生体にストレスが加わると交感神経系の活動が高まり、末梢血管は収縮し、血行が悪くなります。そのため、末梢血行の改善は疲労回復およびストレスに対して有効だと推測されています²⁾。以上、本試験食の疲労感軽減の作用機序として、血液循環の改善が関与している可能性も示唆されました。

【秋季から冬季における疲労感、睡眠の質、抗酸化指標の変化】

さらに異なる季節として、秋季から冬季において長期間摂取した場合の抗疲労効果と、疲労と関わりが深い睡眠への影響を調査しました。本試験食の作用機序を明らかにするため、血液、尿の抗酸化指標についても調べました⁶⁾。ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を健康な29名に対して行い（男性12名、女性17名）、被験者には試験食またはプラセボを12週間摂取していただきました。主観評価として、VAS（疲労感、睡眠の質）とOSA睡眠調査票MA版（OSA-MA）を用いました。血清中のスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）活性、グルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）活性および尿中イソプラスタンの測定も行いました。

試験期間中気温は低下し続けました。プラセボ群の疲労感はほぼ変わりませんが、試験群の疲労感は、摂取開始時に比べ有意に軽減し、群間の有意差が見られました。本試験および上述の2試験から、日常生活における疲労感は夏に増加し、未測定なので予測ではありますが、秋の始めには減少、その他の季節ではあまり変化しないというような通年変化がある可能性が示されました。この疲労感の通年変化に影響する大きな要因は外気温や湿度であることも考えられました。このように変化する疲労感に対して、本試験食は季節に関わらず抗疲労効果を有することが明らかとなりました。

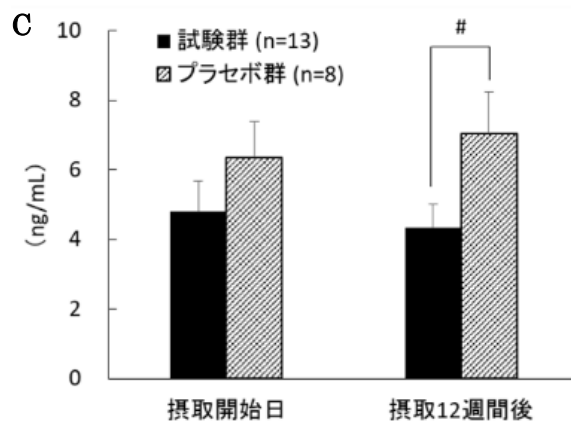
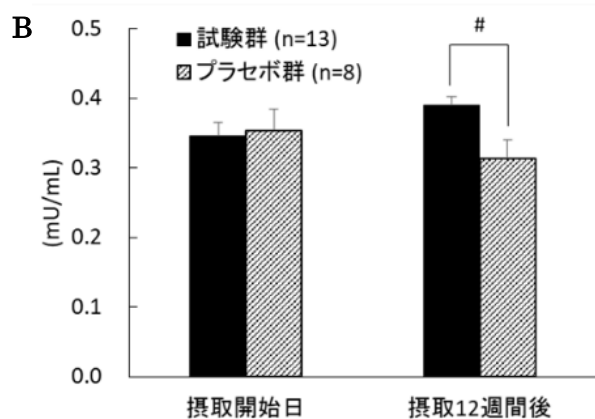
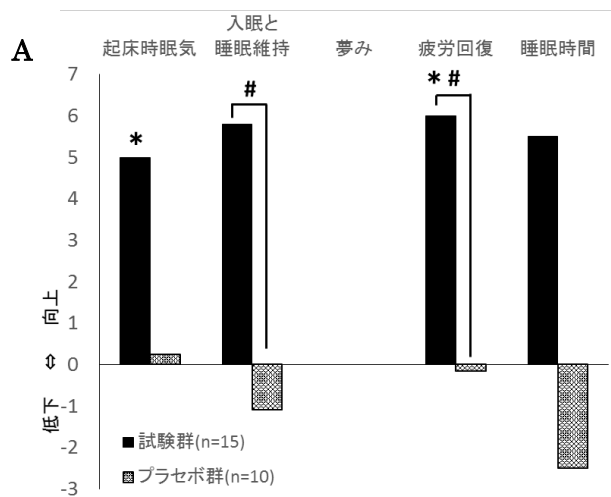


図 2 (A) OSA-MA の摂取開始日からの変化. (B) 血清中の GPx 活性の変化. (C) 尿中のイソプラスタン濃度の変化

(A) : 中央値, 論文中的の表を基に作成

(B), (C) : 平均値±標準誤差

* $P < 0.05$ 摂取開始日と比較して有意差あり

$P < 0.05$ プラセボ群と比較して有意差あり

VASによる睡眠の質の評価では、摂取12週間後に群間の有意差があり、試験群では摂取開始日に比べ摂取12週間後に有意な向上が見られました。本試験に用いたOSA-MAは、起床時に前夜の睡眠の質に関する内省評価を行うものですが、試験群ではOSA-MAの総スコア、起床時眠気、入眠と睡眠維持、疲労回復において有意なスコア改善が見られました(図2-A)。以上、本試験により熟成にんにくエキス含有食品に睡眠の質の向上効果があることが明らかとなりました。

ヒトは生命活動を営む上で酸素を必要としますが、生体内では酸素消費の過程で絶えず活性酸素種を生成しています。活性酸素種の消去系酵素によって消去しきれない活性酸素種は、酵素タンパク質、細胞膜のリン脂質、核酸などに酸化障害を生じさせます。これらは生体機能の低下を引き起こし、この機能の修復が遅延すると疲労が生じます⁷⁾。本試験では、活性酸素種の消去系酵素であるSOD活性には変化がありませんでしたが、GPx活性は摂取12週間後の試験群とプラセボ群に群間差があり、試験群で高値となりました(図2-B)。リン脂質の酸化代謝物であるイソプラスタンについては、摂取12週間後の試験群とプラセボ群に群間差が見られ、試験群で低値となりました(図2-C)。以上から、本試験食による疲労感軽減効果の作用機序のひとつとして、体内の抗酸化活性の向上が関与している可能性が示されました。

【現在の研究】

睡眠と脳機能、抗酸化作用の関係性については近年多く研究されている一方、熟成させたにんにくが睡眠に与える影響については、ほとんど報告がありません。SACは血液脳関門を通過することが知られており⁸⁾、本試験食がどのように睡眠に作用を及ぼすのか、現在も女子栄養大学と共同で研究を進めています。

本研究の試験食は、そのまま「桃屋のいつもいきいき」として商品化されています。研究の結果、継続摂取が必要であることが明らかになりましたが、研究当初から「おいしく続けられること」にこだわり、熟成にんにくエキスの製造条件や原材料の配合割合の検討を重ねて商品化されたものです。本商品を通して多くの方のいきいきとした生活に寄与していきたいと考えています。

【文献】

- 1) Ushijima M, Sumioka I, Kakimoto M, Yokoyama K, Uda N, Matsuura H, Kyo E, Suzuki A, Amagase H. Effect of garlic and garlic preparations on physiological and psychological stress in mice. *Phytother Res* 1997; 11: 226-230.
- 2) 齋藤洋監修. ニンニクの科学. 朝倉書店; 2000.
- 3) 長田裕子, 中村彩, 橋口健司, 山崎京子, 高重洋治, 荒木英爾, 西塔正孝. 熟成にんにくエキス含有食品摂取による抗疲労効果に関する研究—ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験—. *薬理と治療* 2017; 45: 405-21.
- 4) 長田裕子, 橋口健司, 山崎京子, 高重洋治, 荒木英爾, 西塔正孝. 熟成にんにくエキス含有食品摂取による冬から春における抗疲労効果に関する研究—ランダム化二重盲検プラセボ対

照並行群間比較試験—。薬理と治療 2017; 47: 305-314.

5) 田中喜秀, 脇田慎一. ストレスと疲労のバイオマーカー. 日薬理誌 2011; 137: 185-188.

6) 長田裕子, 橋口健司, 山崎京子, 高重洋治, 山下俊一, 西塔正孝. 熟成にんにくエキス含有食品摂取による疲労感および睡眠の質に関する研究 - ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験 -. 薬理と治療 2019; 47: 527-536.

7) 渡辺恭良. 最新・疲労の科学—日本発：抗疲労・抗過労への提言. 医歯薬出版; 2010.

8) Sürer C, Dolu N, Artis AS, Sahin L, Yilmaz A, Cetinet A. The effects of long-term sleep deprivation on the long-term potentiation in the dentate gyrus and brain oxidation status in rats. *Neurosci Res* 2011; 70: 71-7.