



沖縄県産シークワーサー果汁飲料の 摂取による中性脂肪の低減効果の検討： 無作為化二重盲検並行群間比較試験

名嶋真智¹⁾／宮田晃史²⁾／伊志嶺哉³⁾／伊藤直仁⁴⁾／
久高成次⁵⁾／佐藤謙一⁶⁾／西平 順⁷⁾

● 要旨

目的：ノビレチン、タンゲレチン、ヘスペリジン、ナリルチンなどのポリフェノールを含む沖縄シークワーサー果汁の中性脂肪低減効果を検討した。

方法：沖縄シークワーサー果汁（ノビレチン、タンゲレチン、ヘスペリジン、ナリルチンを含む）の中性脂肪低減効果が無作為化二重盲検並行群間比較試験にて行った。また副次アウトカムとして疲労を測定する VAS スケールをも測定した。試験期間中アンケートにて副作用の有無も確認した。

結果：応募してきた 65 人のうち、15 名が選択基準に該当せず、脱落した。残った 50 名はランダムにグループ分けされ、試験を開始した。4 名がビジネスや風邪で脱落し、残った 46 名を解析に供した。3 名が摂取に不備があり、最終解析は試験品 25 名（男 5 女性 20）プラセボ品 18 名（男：7、女 11）であった。12 週摂取後に試験品は中性脂肪低減に有意差を認めた。また VAS スケールでも有意傾向が認められた。

まとめ：沖縄シークワーサー果汁（ノビレチン、タンゲレチン、ヘスペリジン、ナリルチンを含む）には血中中性脂肪の低減効果があることが分かった。また VAS でも有意傾向が認められた。一方で試験期間中に有害事象は発見されず、安全性が示唆された。

Keyword：シークワーサー、ポリフェノール、フラボノイド、血中中性脂肪、ノビレチン、タンゲレチン、ヘスペリジン、ナリルチン、VAS

はじめに

現代日本では欧米的食生活の輸入により脂や肉を多く含む食事を摂取する機会が多くなったこと、多忙な生活スタイルから睡眠不足やエアコンの多用による代謝不良、運動不足などによりスタイルの悪化や肥満に悩む人が増えてきた。肥満は糖尿病、高血圧、脂質異常症など重篤な生活習慣病の原因ともなりえる¹⁾ため、肥満の増加は防ぐべきであると考えられる。日本政府も「国民の健康の増進の総合的

な推進を図るための基本的な方針」となる「健康日本 21」²⁾により、栄養・食生活・身体活動・休養などにおいて目標を設定して平成 25 年度から施行している。

肥満とは全身における中性脂肪の過剰蓄積状態³⁾であり、空腹時血中中性脂肪値はリポたんぱく質代謝動態の把握において有用な指標であり、脂質代謝異常の検査としてファーストチョイスの一つである⁴⁾。すなわち、空腹時血中中性脂肪値を下げることはすなわち、肥満の予防につながるだけでなく、

1) 一般財団法人 日本臨床試験協会 (JACTA) 2) 日本橋エムズクリニック 3) 株式会社クロックワーク

4) 北海道情報大学 5) 沖縄県農業協同組合 6) 北海道科学技術総合振興センター 7) 北海道情報大学

脂質代謝異常症の発症を予防することにもつながる。

一方、肥満予防には政府より適切な運動と食生活が推奨されている。しかし多忙な現代人では適切な運動をする時間を確保することが難しく、少しの運動でも効果をあげるべく、摂取する飲食物に機能性があることが求められている。

日本の南端である沖縄で古くから栽培されているシークワサーは果皮が緑色のかんきつ類で、未熟の際は酸味がつよいが、黄色に熟したものは適度の甘みと酸味がある果物である。多くのビタミンや各種ミネラルなども含有することから現地では好んで食され、本島北部地域における長寿との関連性も述べられることがあり、注目のヘルシーフードである⁵⁾。シークワサーには多くの成分が含まれているがノビレチンなどのポリフェノールは抗酸化効果並びに血流促進作用が報告されている^{6)~8)}ことから肥満予防効果もあると推測される。

しかし今までシークワサーについて血中中性脂肪低減効果に着目して肥満予防効果を論じている報告は数少ない。

したがって我々はシークワサー果汁に含まれるノビレチン、タンゲレチン、ヘスペリジン、ナリルチンに、肥満予防効果があるかをテーマに肥満予防効果の指標として血中中性脂肪値への影響を検証したので報告する。

I . 対象および方法

1. 試験デザイン

一般財団法人日本臨床試験協会 (JACTA) (東京) を試験機関とし、宮田晃史 (日本橋エムズクリニック 院長) (東京) を試験総括責任医師として、無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。測定は JACTA 内検査室にて行った。本試験は UMIN-CTR に計画を登録された (ID : UMIN000037925)。(本研究は沖縄県から受託した「おきなわ型農産物ブランドディング推進事業」により得られた成果である。関係者に感謝申し上げる。)

2. 対象者

株式会社インクロム (東京) が一般募集し、本試験参加を事前に文書で同意した者で、下記の被験者の選定基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない者で、被験品の摂取を自ら希望する者を被験者とした。

1) 選択基準

- ① 年齢 20 歳以上 65 歳以下の健康な男女
- ② BMI が 23 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満

2) 除外基準

- ① 肥満, 脂質異常症, 糖尿病により医師による治療, 投薬, 生活指導を受けている者
- ② 抗凝固薬 (ワルファリンなど), 抗血小板薬 (アスピリン, クロピドグレル, チクロピジン, シロスタゾールなど) を常用している者
- ③ BMI が 30 kg/m² 以上の者
- ④ 家族性高コレステロール血症と判断される者
- ⑤ 血中中性脂肪が 120 mg/dL ~ 199 mg/dL に該当しないもの, あるいは医師が病者と判断したもの
- ⑥ 重篤な脳血管疾患, 心疾患, 肝疾患, 腎疾患, 消化器疾患, 届出が必要な感染症などに罹患している者
- ⑦ ペースメーカー, 除細動器を使用している者
- ⑧ 胃切除, 胃腸縫合術, 腸管切除など消化器系に大きな手術歴のある者
- ⑨ 血圧測定, 血液検査で著しい異常が認められる者
- ⑩ 高度の貧血のある者
- ⑪ 閉経前後の女性で体調の著しい変化がみられる者
- ⑫ 薬物または食品 (特に柑橘類) に対しアレルギー症状を示す恐れのある者
- ⑬ 体重, 体脂肪に影響する医薬品, 健康食品, サプリメント (カテキン・ケルセチン等のポリフェノール, グラブリジン含有甘草抽出物, キトグルカン, 難消化性デキストリン等の食物繊維などの成分を含むもの) を常用している者

【注】*1 概ね 1 日 21 本以上の喫煙者を指す。

*2 概ね 1 日純アルコールで 20 g (: 日本酒 1 合 180 mL, ビール中瓶 1 本 500 mL, ウイスキー, ダブル 60 mL, 焼酎 0.5 合 90 mL, ワイングラス 2 杯弱 200 mL 程度) 以上の量を週 6 日以上飲酒している者を指す。

- ⑭ 血清脂質に影響する医薬品, 健康食品, サプリメント (EPA, DHA, 中鎖脂肪酸, 植物ステロール, セサミン, ウコン, ポリフェノール, 難消化性デキストリン等の食物繊維などの成分を含むもの) を常用している者
- ⑮ 血糖に影響する医薬品, 健康食品, サプリメント (難消化性デキストリン等の食物繊維, ポリフェノールなどの成分を含むもの) を常用している者
- ⑯ 過度の喫煙者*¹ およびアルコールの常用者*² ならびに食生活が極度に不規則な者
- ⑰ 摂取開始前 16 週間以内に 400 mL 献血を行った女性, 又は摂取開始前 12 週間以内に 400 mL 献血を行った男性。また, 摂取開始前 4 週間以内に 200 mL 献血または 2 週間以内に成分献血を行った者
- ⑱ 妊娠中または妊娠している可能性のある女性, および授乳中の女性
- ⑲ 他の臨床試験に現在参加しているか, あるいは 4 週間以内に参加していた者
- ⑳ その他, 試験責任医師が不適格であると判断した者

3. 倫理審査委員会および被験者の同意

本試験はヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り, 薬事法有識者会議倫理審査委員会 (委員長: 宝賀寿男弁護士) の承認を得たのち, 被験者に同意説明文書を渡し, 文書および口頭により本試験の目的と方法を十分に説明し, 被験者から自由意思による同意を文書で得て実施された。

4. 試験品

試験品は「沖縄シークッカー[®]」の果汁飲料 (濃縮還元, 無添加) を用いた。プラセボは試験品に味と色を似せた加糖ジュース (シロップ着色料, 香料) を使用した。試験品の栄養成分を表 1 に示す。摂取量は 1 日 2 本 (190 mL, シークッカーポリフェノール (ノビレチン 13.5 mg/190 mL, タンゲレチン 5.8 mg/190 mL, ヘスペリジン 36.8 mg/190 mL, ナリルチン 1.9 mg/190 mL 含有) とし, 毎日朝食前と夕食前に各々 1 本ずつを経口摂取することとし, 12 週間継続させた。

5. 無作為化

試験全体には 65 名が応募し, 試験総括責任医師の判断により, 選択基準を満たし除外基準に合致しない 50 名を選択した。試験に関係のない割付責任者が偏りを防ぐために, 男女比と年齢を考慮したうえで乱数表を用いてグループ A とグループ B にそれぞれ 25 人に振り分けた (図 1)。グループ A は

表 1 被験食品の組成 (190 mL あたり)

原料名	配合量	
	試験食品	プラセボ品
熱量	23 Kcal	40.4 Kcal
水分	86.4 g	80.4 g
蛋白質	0.4 g	0 g
脂質	0 g	0 g
炭水化物	8.2 g	10.1 g
ナトリウム	4 mg	0 mg
ノビレチン	13.5 mg	0 mg
タンゲレチン	5.8 mg	0 mg
ヘスペリジン	36.8 mg	0 mg
ナリルチン	1.9 mg	0 mg

表 2 試験スケジュール

項目	休薬・前観察期間	投与開始日	投与観察期間		
			投与 4 週後 ± 1	投与 8 週後 ± 1	投与 12 週後 ± 1
検査		検査 1	検査 2	検査 3	検査 4
同意取得	○	—	—	—	—
試験薬投与		←			→
有害事象の観察	←				→
バイタルサイン	—	○	○	○	○

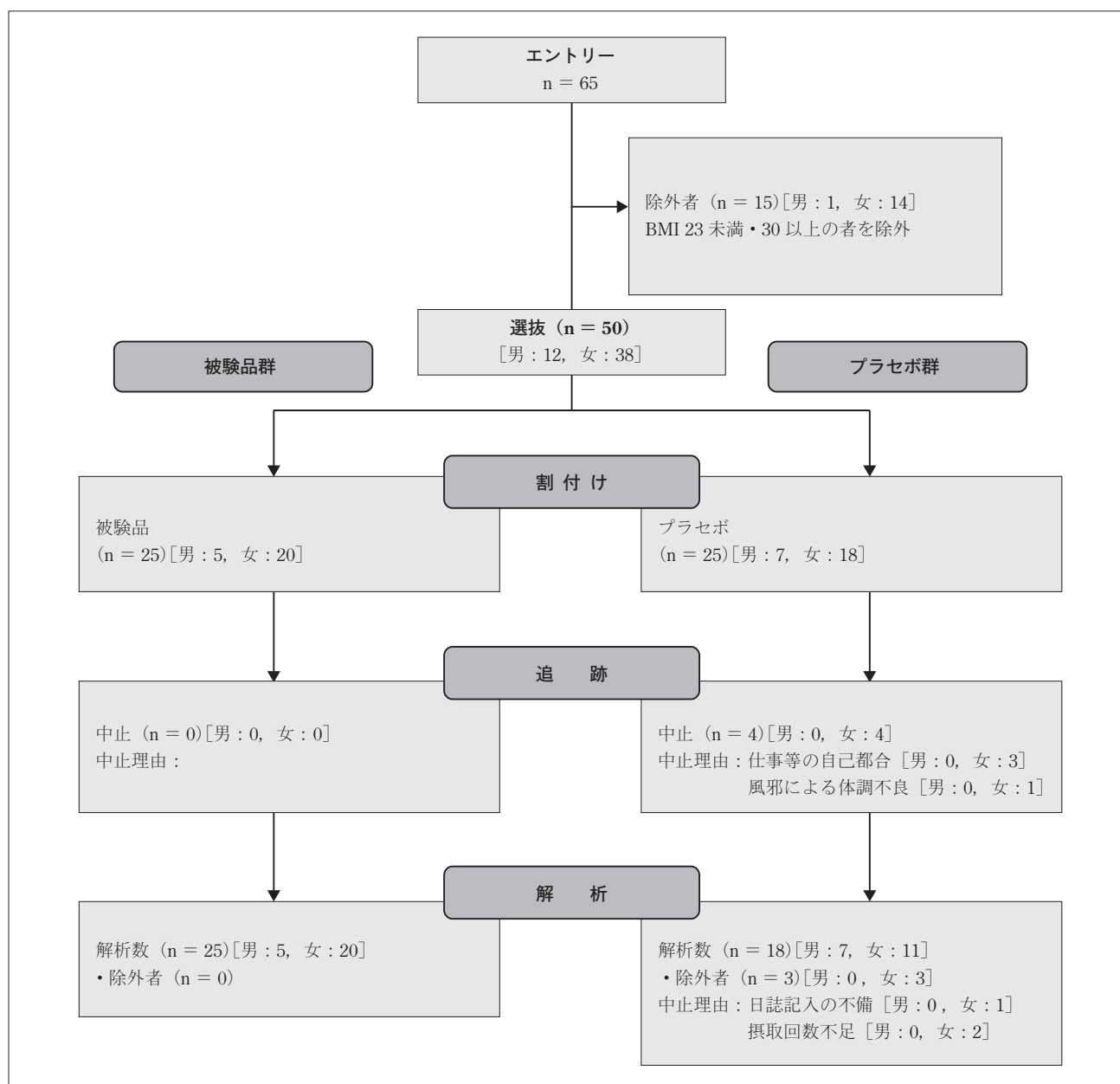


図1 試験フロー

試験品を摂取（試験品グループ）、グループBはプラセボ品を摂取（プラセボグループ）とした。割付内容は割付責任者が厳重に保管し、試験実施により得られた測定データ類の固定後に試験実施機関に開示した。

6. 試験スケジュール

試験スケジュールを表2に示した。試験は2019年9月10日から12月3日にかけて実施した。試験期間中は、新たな健康食品、サプリメントおよび栄養ドリンクの摂取はしないこと、過度な運動と飲暴食を避けて通常の生活を維持することを指示し

た。さらに、試験品の摂取状況、毎食の内容、就労時間、睡眠時間、喫煙本数、歩数を記した日誌の提出を義務付けた。

7. 評価項目

主なアウトカムとして、中性脂肪の変化を確認するため、血液生化学検査にて中性脂肪値を測定した。

またサブアウトカムとして、日本疲労学会が定める「抗疲労臨床評価ガイドライン」⁹⁾および「疲労感の評価方法」¹⁰⁾に準じてVASを評価した。

さらに、試験期間中の生活習慣および有害事象に

表3 血中中性脂肪 (TG) の変化量

群	変化量			群内 (経時)	群間 <変化量>
	0-4 w 変化量	0-8 w 変化量	0-12 w 変化量	p 値 (0-12 w)	p 値 (0-12 w)
被験品群 (n = 25)	- 27.8 ± 72.7	- 28.7 ± 55.9	- 49.8 ± 58.7	0.000 **	0.039 #
プラセボ群 (n = 18)	- 16.1 ± 66.4	- 16.6 ± 60.6	- 6.2 ± 75.9	0.735 n.s.	

単位：mg/dL, 平均値 ± 標準偏差

**p < 0.01 vs 摂取前

#p < 0.05 vs プラセボ群

表4 1週間の疲労 VAS スコア

群	測定値				測定値	
	0 w	4 w	8 w	12 w	群内 (経時)	群間
					p 値 (0-12 w)	p 値 (12 w)
被験品群 (n = 25)	4.4 ± 2.2	4.1 ± 2.3	3.4 ± 1.7	3.2 ± 1.7	0.018 *	0.399 n.s.
プラセボ群 (n = 18)	3.6 ± 1.6	3.2 ± 2.0	2.3 ± 1.6	2.6 ± 2.4	0.112 n.s.	

単位：スコア, 平均値 ± 標準偏差

*p < 0.05 vs 摂取前

関する日誌による調査をもとに安全性を評価した。

8. 統計処理

解析は ITT を採用した。VAS スコアは平均値 ± 標準偏差で示した。各群の摂取前と摂取後の比較と群間比較について、対応のある t 検定を用いた。被験者背景の偏りについては、 χ^2 検定または Student の t 検定を行い、クロスオーバー試験の信頼性を検討するため順序効果 (持ち越し効果) と時期効果について二元配置分散分析 (repeated measures ANOVA) を行った。サンプルサイズとデータの多重性は考慮せず、欠損値はなかった。いずれも両側検定で危険率 5% 未満 ($p < 0.05$) を有意差ありと判定し、統計解析ソフトは、Statcel 4 (柳井久江, 2015) とエクセル統計 2.15 (SSRI) を使用した。

II. 結 果

1. 被験者背景

選択した 50 人 [被験品グループ (男 5 人, 女 20 名, 年齢 50.6 ± 7.3 歳), プラセボグループ (男 7 人, 女 18 名, 年齢 48.1 ± 7.9 歳)] 全員が介入を開始した。途中、プラセボグループにおいて仕事の都合や本被験品に起因しない風邪などの体調不良で 4 名 (女) が測定できず脱落し、46 人が試験を完

遂した (年齢 49.5 ± 7.8 歳)。

また試験実施担当医師の判断により、毎日の日誌記入の不備および定められた摂取回数の不足により、3 名を解析から除外し、43 人 (年齢 49.7 ± 8.0 歳) で解析を行った。解析までのフローを図 1 に示す。被験者の男女比, 年齢, 介入前のデータに関して被験品グループとプラセボグループに偏りはなかった。

2. 血液生化学試験 (中性脂肪)

結果を表 3 に示す。

中性脂肪では 12 週摂取後に被験品グループにおいて群間 ($p = 0.039$)・群内 ($p = 0.000$) とともに有意差 ($p < 0.05$) が認められた。

一方プラセボ群では 12 週摂取後の中性脂肪値に変化は認められなかった。

3. VAS

スコアの推移を表 4 に示す。

被験品とプラセボ各群の摂取前から摂取後の変化量を比較したところ、試験品摂取群は摂取前に比較して有意 ($p = 0.018$) に改善した。プラセボ群との群間比較では有意差は認められなかった。

4. 有害事象

VAS 評価および日誌による生活習慣と有害事象の調査の結果より、また医師の診断からも、本試験

において有害事象の発現はみられなかった。

Ⅲ. 考 察

我々は、シークワサー由来のポリフェノール（ノビレチン、タンゲレチン、ヘスペリジン、ナリルチン）を含む沖縄県産のシークワサー果汁飲料を摂取することによる中性脂肪値の変化を検証するため無作為化二重盲検並行群間比較試験を行った。12週摂取後に被験品摂取群はプラセボ群と比較して、血液中の中性脂肪値が有意に低下したことが認められた。また疲労感の度合いを示すVASスケールにおいて被験品摂取群は摂取前に比べて有意に疲労が軽減したということが示された。また、12週間の試験期間中に有害事象は発生せず、試験品を摂取することによる安全性が確認された。

本試験では、果汁摂取における血中中性脂肪への効果について検討した。健康診断における血中脂質検査の項目のなかで血中中性脂肪は異常が多い傾向にあり¹¹⁾、かつ異常に増えても自覚症状を感じるものが少なく、体内ではリポたんぱく質代謝動態の把握において有用な指標であるため、脂質代謝異常の検査としてファーストチョイスの一つとされる¹²⁾。中性脂肪は肝機能の指標ともなり、血液中の中性脂肪が増加すると肝臓での貯蔵量が増え、脂肪肝のリスクもあるとされる¹³⁾。

12週間沖縄県産のシークワサー果汁飲料を摂取することにより、中性脂肪は開始時に比べ、 -49.8 ± 58.7 有意に減少した。

血中中性脂肪は、高いと動脈硬化を進行させ、脂肪肝、糖尿病、肥満などに繋がり、500 mg/dL で異常、880 mg/dL を超えると命を脅かす可能性がある。さらに低いとβリポたんぱく欠損症、肝障害などのリスクがあるとされ、高すぎても低すぎてもよくなく基準値内におさまることが重要であるとされる^{12)~14)}。

本試験では血中中性脂肪が被験品群において基準値内で有意に減少しており、かつプラセボ群では低下の傾向が認められず、プラセボ群と比較しても有意な改善が認められることから被験品の影響により血中中性脂肪が低下したと考えられた。

被験品には多量のポリフェノールとして、ノビレチン、タンゲレチン、ヘスペリジン、ナリルチンが含まれている。ポリフェノールは反応性のよい水酸

基を持ち、基礎的な機能として抗酸化作用を有する¹⁵⁾。抗酸化作用により体内で活性酸素種の発生を抑制し、多くの疾患の要因の一つである酸化ストレスを制御することが可能で、体内で脂質の過酸化反応を抑えることで肝機能の低下を防ぐ効果が期待できる¹⁶⁾。血中中性脂肪は、食事由来および体内の脂肪細胞から放出される脂肪酸を原料に肝臓細胞内で合成され、血液中に分泌される¹⁷⁾が、ヘスペリジンは肝臓内で脂肪酸から中性脂肪への合成を阻害するとともに、脂肪酸の吸収にかかるリパーゼ阻害活性作用が高く吸収を阻害するという報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾。また、ノビレチンは前駆脂肪細胞3T3-L1に対し、インスリン刺激により脂肪細胞分化を促進し、脂肪細胞中の脂肪分解を促進し、それに伴い核内受容体であるペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体PPAR γ 、脂肪酸結合たんぱく質aP2、脂肪滴形成に関与するペリリピン、エネルギー代謝を正常に保つ働きのあるアディポネクチン分泌を促進し脂肪分解を促進するという報告がある¹⁹⁾ため、ノビレチンは脂質代謝を改善し、本研究でもノビレチンのこの作用が機序していると考えられる。ノビレチンを含むシークワサー果汁のアディポネクチン分泌促進作用はヒトでも確認されており、内臓脂肪面積が100 cm²以上の成人男女32名に対しシークワサーエキス末3,300 mg/日（ノビレチン50 mg/日およびタンゲレチン50 mg/日）を二重盲検並行群間比較試験で摂取させたところ、プラセボ群に比べて血清アディポネクチンが有意に高値であったという研究がある²⁰⁾。アディポネクチン脂肪細胞が特異的に分泌する生理活性物質（アディポサイトカイン）の一つで骨格筋と肝臓において糖取り込みや脂肪酸燃焼を促進するAMPキナーゼを活性化するため、骨格筋と肝臓における中性脂肪の含量を低下させる²¹⁾²²⁾だけでなく、障害をうけた血管壁に接着して修復したりLDLコレステロールが血管壁に沈着したりするのを防ぐ働きがある²³⁾ため血流改善効果も期待できるため結果として代謝があがり、脂肪酸燃焼に繋がると考えられる。ナリルチンやノビレチン、タンゲレチンはリパーゼ阻害活性作用だけでなく血流改善効果も報告されている²⁴⁾。

本試験においてもこれらのポリフェノールのリパーゼ阻害活性作用により肝臓による中性脂肪の生成が阻害され、血中中性脂肪の低下につながった

考えられる。

また同時に本試験では被験品の摂取により疲労度を示すVASについても開始時に比べ有意な改善が認められた。

疲労のメカニズムは諸説あるものの、急激な筋肉負荷やストレスにより活性酸素が産生し、細胞や細胞内のたんぱく質の部品などが損傷することによりその損傷がシグナルとなり、免疫系サイトカインが増加、その結果代謝情報伝達系の異常がおこることが精神疲労や運動性疲労を引き起こすとも言われている²⁵⁾。

被験品に含まれるポリフェノールの抗酸化活性によりこれらの活性酸素が低減し、かつアディポネクチンの血流改善効果も加わり疲労感の軽減が認められたと考えられる。しかしながら、本試験ではプラセボ群に対する有意な改善は認められず、疲労感の軽減に関してはより更なる検証が必要である。

本試験では沖縄県産のシークワサー果汁飲料を摂取することにより中性脂肪の低下と開始時に対する疲労感の軽減が認められた。これは沖縄県産のシークワサー果汁飲料に含まれるノビレチン、タンゲレチン、ヘスペリジン、ナリルチンなどのポリフェノールの抗酸化作用、アディポネクチンの分泌亢進などが関係していると考えられるが、脂質代謝改善を論じるにはその他、LDLコレステロールやBMI、内臓脂肪面積などのファクターの計測ならびに考察が必要であると考えられ、今後の課題であると考えられる。

生活習慣が乱れがちな現代人にとって、血中中性脂肪の高値は動脈硬化や糖尿病のリスクにつながり、健康な生活を送る上では改善は急務である。受診や検査が必要な医薬品ではなく、日常生活のなかで沖縄県産のシークワサー果汁飲料を摂取することは非常に簡便で取り入れやすい。かつ日本古来からの果物を摂取することで健康増進の効果があるということは、日本の農作物の価値を再確認することと日本の柑橘農業を推進することにもつながる²⁵⁾のみならず、日本人のQOLの向上にも役立つ。本試験で得られた沖縄県産のシークワサー果汁の中性脂肪の低下を始めとした健康増進効果は今後さらなる研究により確認していくことが必要であると考えられる。

IV. ま と め

ノビレチン、タンゲレチン、ヘスペリジン、ナリルチンを含む沖縄シークワサー®果汁飲料を12週間摂取するとプラセボ群と比較して血中中性脂肪の低下と開始時に対する疲労感の軽減が認められた。日誌による生活習慣と有害事象の調査の結果および医師の診断からも有害事象の発現はみられず、試験品の安全性が示唆された。

V. 謝 辞

本研究は沖縄県から受託した「おきなわ型農産物ブランディング推進事業」により得られた成果である。関係者に感謝申し上げる。

参 考 文 献

- 1) 田邊真紀人, 岡嶋泰一郎: 肥満・肥満症の診断と治療. IRYO 2009; **63**: 421-426.
- 2) 厚生労働省告示第四百三十号 国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針, 2012.
- 3) 新井俊彦: 体脂肪量およびその他の肥満指標と臨床検査値との関係の検討. 総合検診 2006; **33**: 564-578.
- 4) 高橋英孝: メタボリックシンドロームと脂質異常. 人間ドック 2016; **31**: 413-422.
- 5) 山城 梢, 後藤一寿, 恩田 聡, 他: 沖縄特産柑橘シークワサーに対する消費者意識の把握と商品開発の方向性. 南方資源利用技術研究会誌 2012; **28**: 9-16.
- 6) 相原孝之, 後藤一寿, 恩田 聡, 他: ブーム後のシークワサー生産および商品展開のデザイン. 農林業問題研究 2010; **178**: 63-68.
- 7) 寺本(稲福)さゆり, 住 秀和, 金城秀安, 他: 沖縄本島におけるシークワサー遺伝資源; クガニー類(Citrusdepressa Hayata)の機能性成分. 沖縄農業 2010; **44**: 73-81.
- 8) 太田英明, 沖縄産シークワシャー果実の魅力: その機能性と品種判別技術. 日本食品科学工学会誌 2012; **59**: 357-362.
- 9) 日本疲労学会分科会臨床評価ガイドライン委員会: 抗疲労臨床評価ガイドライン第5版(平成23年7月22日).
- 10) 日本疲労学会: 抗疲労臨床評価における疲労感の評価方法(抗疲労臨床評価ガイドライン別添).
- 11) 若林一郎: 山形県の産業従事者の血中脂質異常および肥満の有所見率に関する検討. 厚生指標 2003; **50**: 24-31.
- 12) 田代 操: 血中中性脂肪. 日本食品科学工学会誌 2010; **57**: 55.
- 13) 西原利治: 予防と治療を考える 1) 脂肪肝を防ぐ食生活と治療を考える. 日本内科学会雑誌 2016; **105**: 406-410.

- 13) Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al: Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Ath. *Eur Heart J* 2016 ; **37** : 1944-58.
- 14) 日本人間ドック学会 : 検査表の見方 (2018年4月改訂版).
- 15) 小野佳子 : ポリフェノールの機能解明に関する研究とその応用開発. *化学と生物* 57 : 525-531, 2019.
- 16) 田中芳明, 石井信二, 朝桐公男, 他 : 酸化ストレスと抗酸化療法. *日本静脈経腸栄養学会雑誌*. 2016 ; **31**, 3-12.
- 17) Kawaguchi K, Mizuno T, Aida K, et al: Hesperidin as an inhibitor of lipases from porcine pancreas and *Pseudomonas*. *Biosci Biotechnol Biochem*. 1997; **61**: 102-4.
- 18) Wang X, Hasegawa J, Kitamura Y, et al: Effects of hesperidin on the progression of hypercholesterolemia and fatty liver induced by high-cholesterol diet in rats. *J Pharmacol Sci* 2011; **117**: 129-38.
- 19) Saito T, Abe D, Sekiya K: Nobiletin enhances differentiation and lipolysis of 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; **357**: 371-6.
- 20) 河合博成, 佐々木貴生, 久保 基, 他 : シークワシャーエキスが内臓脂肪型肥満のヒトに及ぼす影響. *日本動脈硬化学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 2007 ; **39** : 275.
- 21) 門脇 孝, 山敏正, 窪田直人 : アディポネクチンと糖尿病・心血管病の分子メカニズム. *日本医学会雑誌* 2005 ; **134** : 1309-1316.
- 22) 船橋 徹 : アディポサイトカインと血管障害. 第128回日本医学会シンポジウム糖尿病と動脈硬化. 2004, 46-52.
- 23) 木原進士 : アディポサイトカインと血管病変. *脈管学* 2016 ; **50** : 549-554.
- 24) Borradaile NM, Carroll KK, Kurowska EM: Regulation of HepG2 cell apolipoprotein B metabolism by the citrus flavanones hesperetin and naringenin. *Lipids* 1999; **34**: 591-598.
- 25) 田中雅彰 : 過労モデル動物を用いた研究からわかってきた疲労のメカニズム. *医学のあゆみ* 2009 ; **228** : 610-614.
- 25) 太田英明 : 注目を集めるシークワシャーの機能性成分. *Techno Innovation* 2001 ; **11** : 21-25.

Examination of the Reduction Effect of the Neutral Fat by the Intake of the Okinawa-Shiikuwasa Juice: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study

Masatomo NAJIMA¹⁾/Akinobu MIYATA²⁾/Chikashi ISHIMINE³⁾/Naohito ITO⁴⁾/
Naritsugu KUDAKA⁵⁾/Kenichi SATO⁶⁾/Jun NISHIHARA⁷⁾

1) JACTA (Japan Clinical Trial Association) 2) Nihonbashi M's Clinic 3) Clock Work Ltd. 4) Hokkaido Information University
5) JA Okinawa 6) NOASTEC (Northern Advancement Center for Science & Technology) 7) Hokkaido Information University

Summary

Objectives: The objective of this study is to examine how the ingestion of Okinawa-Shiikuwasa (*Citrus depressa*) juice containing polyphenol (Nobiletin, Tangeretin, Hesperidin, Narirutin) contributes to the neutral fat reduction effect.

Methods: A randomized, placebo-controlled, double-blind study was conducted to elucidate the neutral fat reduction effect of the juice containing *polyphenol* (*Nobiletin*, *Tangeretin*, *Hesperidin*, *Narirutin*). We also evaluated VAS (Visual Analog Scale) that is used for the fatigue measurement, as a secondary endpoint. Furthermore, adverse effects were collected by means of a written questionnaire during the study.

Results: From all of 65 applicants, 15 were eliminated due to not meeting inclusion criteria. The remaining 50 subjects were randomly assigned to an intervention group and made a start with ingestion. 4 subjects were withdrawn due to business or fever, and the remaining 46 subjects completed the study. 3 of them did not take the test products appropriately, thus finally the data consisting of 25 of Juice <M; 5, F; 20> and 18 of Placebo <M; 7, F; 11> was used for the analysis of efficacy. After 12-weeks of ingestion, the test group showed significant differences in the blood neutral fat compared to the Placebo. As for the VAS scale, Juice decreased more significantly than Placebo. No adverse effects were observed after the ingestion of the test product.

Conclusion: We found out that the ingestion of Okinawa-Shiikuwasa (*Citrus depressa*) juice containing polyphenol (Nobiletin, Tangeretin, Hesperidin, Narirutin) for 12 weeks contributed to the decrease of Blood neutral fat. In addition, the results of the VAS scale showed the significant differences. On the other hand, no safety-related matter occurred during the 12-week test period.