



診療と新薬 Web

# グロビン蛋白分解物摂取が 血中中性脂肪正常高値者の肝機能に及ぼす影響： 無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験の再解析

石堂圭一<sup>1)</sup>／松本夏子<sup>2)</sup>／塚本恒星<sup>2)</sup>／小倉千晶<sup>2)</sup>／山田耕太郎<sup>2)</sup>／  
篠川由香<sup>1)</sup>／墨田康男<sup>1,2)</sup>／福原育夫<sup>3)</sup>

## は じ め に

肝臓は人体で最も大きい内臓であり、三大栄養素をはじめとする様々な栄養素の貯蔵・合成・分解に関わるだけでなく、アンモニアやアルコールなど有害物質の解毒、免疫調節や胆汁生成など、体内の恒常性維持に重要な役割を担う。肝障害によって肝機能が低下すると、糖・脂質・蛋白代謝の異常に伴う栄養状態の悪化や、解毒・排泄機能の低下による全身への影響が生じる。そのため、正常な肝機能を維持することは健康維持・増進に不可欠である。

肝機能障害は自覚症状がないことが多い、健康診断等の血液検査における肝機能マーカー値によって発見されることが多い。肝機能マーカーの悪化を放置した場合、肝臓に脂肪が蓄積する脂肪肝から一部は肝炎へ進展し、さらに肝硬変や肝癌といった深刻な肝疾患へと進行するリスクが高まる<sup>1)</sup>。したがって、肝疾患に至らないよう健康を維持するためには、肝機能マーカー値を基準範囲内に保つよう管理することが望ましい。Alanine aminotransferase (ALT) および Aspartate aminotransferase (AST) はアミノ酸の代謝に関わる酵素である。本来は肝細胞に存在し、肝細胞が破壊されると血中に逸脱するため、肝細胞障害の指標である肝機能マーカー値として用いられている。両者のうち ALT は生体内で

も肝臓における存在比が特に高いため、血中 ALT 値の上昇は肝臓の傷害程度を特異的に示す指標として扱われる<sup>2)</sup>。

グロビン蛋白分解物 (GD) はグロビンのプロテアーゼ分解物からなる機能性食品素材であり、食後の血清中性脂肪の上昇を抑える特定保健用食品への採用実績がある。肝臓の健康に関する研究報告としては、健常成人に対して GD を継続摂取させ、肝機能マーカーである血中 ALT を評価した臨床試験が報告されている<sup>3)</sup>。この試験報告においては、20 歳以上 65 歳未満である、ALT 値が 20 U/L 以上 50 U/L 以下の健常な成人男女計 82 名を 2 群に分け、一日あたり 2 g の GD、もしくはプラセボを 8 週間摂取させ、ALT 値を評価する設定であったが、解析対象となった 79 名での評価においては、ALT 値に群間での有意差は認められなかった。この報告においては、血中中性脂肪値 (TG) に基づいたサブグループ解析が実施されており、TG が 120 mg/dL 以上 200 mg/dL 未満の被験者における解析では、血中 ALT 値、AST 値の摂取 8 週間目での変化量および変化率において、群間での有意差が認められた。

血中中性脂肪値は、血液中のリポ蛋白質に含まれるトリグリセリドの量であり、食事の影響を受け、食後に大きく上昇する。通常は末梢組織での利用や貯蔵により、経時に低下し空腹時には一定以下の値となるが、食後高脂血症（食後に中性脂肪値が異常に高く、ピークが遅延・持続する状態）は動脈硬化性疾患のリスクと関連することが示されてい

1) エムジーファーマ株式会社

2) ロート製薬株式会社

3) 福原医院

る<sup>4)</sup>。中性脂肪値の基準値として、空腹時の採血で 149 mg/dL、隨時（非空腹時）の採血で 174 mg/dL までが正常域とされており、それを超える値は高トリグリセリド血症の診断基準とされる。

健康な状態であれば摂取と消費のバランスが保たれ中性脂肪値は制御されるはずであるが、肥満や活動量の低下により、血液中の脂肪が消費しきれない状態となった場合に、筋肉や内臓に異所性脂肪として中性脂肪が蓄積することが知られている<sup>5)</sup>。肝臓に中性脂肪が蓄積する非アルコール性脂肪肝（NAFLD）については疫学調査が進んでおり、成人の NAFLD 有病率はおおむね 20% 台であり、特に男性で値が高く 30% 台に達する報告もみられる<sup>6)7)</sup>。NAFLD 自体は初期に無症状であることが多い一方で、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）に進行すると肝線維化・肝硬変・肝癌へ移行するリスクがあるため、肝機能マーカー値に異常がみられた場合には、食生活や運動習慣など生活習慣の改善が推奨されている<sup>8)</sup>。

既報において、GD は中性脂肪値が正常高値またはやや高めの被験者において ALT 値、および AST 値を低下させることが報告されている<sup>3)</sup>。GD は先述の通り健康の維持増進の目的で食品素材として使用されており、対象者は健常人を想定していることから、中性脂肪値が健常域である被験者に対して、同様の作用を示すかについて興味が持たれる。本研究では、既報における、中性脂肪値が正常高値からやや高めの被験者の層別解析結果について、疾病境界域者を除いた正常高値域の被験者のみにおいても同様の作用が認められるかを評価する目的で、再解析を実施した。

## 対象と方法

### 1. 倫理および試験実施

既報<sup>3)</sup>のとおり、本試験は 2023 年 8 月 7 日に医療法人社団慈昂会福住内科クリニック治験審査委員会の承認後、被験者の同意を文書にて取得し、ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月改訂）の精神に則り、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和 5 年 3 月 27 日一部改正）ならびに当該試験の試験実施計画書を遵守して実施した。また、本試験は UMIN 臨床試験登録システムに事前登録し（登録番号 UMIN000051963）、福原医院（北海道）

において 2023 年 8 月から 2023 年 12 月に実施された。

### 2. 被験者

既報<sup>3)</sup>のとおり、被験者は試験受託機関に登録しているボランティアの中から公募し、以下の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触せず試験責任医師が本試験への参加が適当であると判断した 82 名を被験者として組み入れた。なお、選抜された 82 名は肝機能および生活習慣病に関連する臨床検査項目、身体計測項目、背景調査、来院時の診察結果などから、肝臓の疾患に罹患していないと総合的に判断された。

#### 《選択基準》

①試験参加同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の日本人男女、②スクリーニング検査時の ALT 値が 20 U/L 以上 50 U/L 以下の者、③予定来院日に試験実施機関に来院できる者、④本試験の目的や内容について十分に理解したうえで、試験開始前に書面により同意した者。

#### 《除外基準》

①慢性疾患有し、医薬品を常用している者、②重篤な肝疾患（ウイルス性肝炎、薬剤性肝障害、肝硬変）の罹歴を有する者、または現在罹患している疑いのある者、③精神疾患、睡眠障害、心・腎疾患、糖尿病やその他の重篤な疾患に罹患している者、④過去に重度の疾病歴があり、試験参加に問題があると判断された者、⑤試験食品に含まれる成分にアレルギー症状を示す可能性がある者、⑥AM 0:00 を超える勤務形態の交代制勤務者または深夜勤務者、⑦日常の生活習慣や食生活が極度に不規則な者、⑧収縮期血圧が 90 mmHg 未満の者、⑨スクリーニング検査翌日から 1 週間の飲酒量調査で、平均飲酒量が純アルコール量に換算して 60 g/ 日以上の飲酒習慣をもつ者、⑩過去に採血によって気分不良や体調悪化を経験したことのある者、⑪試験に影響を及ぼす可能性のある医薬品や医薬部外品、漢方、健康食品（サプリメントを含む）を常用している者、⑫試験期間中、被験者へのお願い事項を遵守できない者、⑬スクリーニング検査時に他の臨床試験に参加している者、または試験開始前 2 カ月以内に他の臨床試験に参加していた者、⑭スクリーニング検査前 1 カ月間で成分献血または全血 200 mL 以上の採血を行った者、または試験期間中にその予定

がある者、⑯出張や旅行が平均して1カ月に10日以上ある者、⑰試験期間中に妊娠を希望する者、または妊娠中（妊娠している可能性のある場合を含む）あるいは授乳期の者、⑯その他、健康診断等のデータなどに基づき、試験責任医師が不適当と判断した者。

### 3. 試験食品

既報<sup>3)</sup>のとおり、試験食品は、1粒あたりGDを250 mg含有し、その他賦形剤で構成された被験食品と、GDを含まずその他賦形剤のみで構成された対照食品を用いた。試験食品の形状は被験食品と対照食品が識別できないよう、いずれも黄色のフィルムコーティング錠とし、無地のアルミパウチ袋に包装することで、被験者および試験実施者は被験食品と対照食品のいずれかが判別できないようにした。試験食品の摂取は1日8粒〔GD 2000 mg、トリプロトファン-トレオニン-グルタミン-アルギニン（以下、WTQR）として10 mg〕とし、水またはぬるま湯で摂取させた。

### 4. 試験デザイン

本試験は既報<sup>3)</sup>のとおり、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験で実施した。試験期間は8週間であり、試験食品の摂取開始前、摂取4週後、摂取8週後に検査を実施した。

募集を実施（2023年8月22日～2023年9月28日）し、試験参加志願者は試験協力者等の指示により福原医院に来院し、試験責任医師は試験参加志願者から試験参加への同意を文書にて得た上で、スクリーニング検査を実施した。その後、試験責任医師は得られた結果より、選択基準・除外基準より試験組み入れの適格性の検討を行った。その結果、十分な被験者候補を確保できたことが確認できたため、介入に組み入れる被験者を選定した。本試験に関与しない独立した外部機関の担当者が割付責任者として、被験者を2群に分け、乱数を用いて無作為に被験食品群と対照食品群に割付けた。この際、割付因子とした年齢、性別、AST、ALT、γ-GTについて、群間差が生じていないことを確認した。また、他の因子についても、群間ににおいて著しい偏りがないことを確認した。割付担当者は試験食品割付表を封印し、試験終了まで厳重に保管し、本試験に関与する試験依頼者、試験責任医師、試験分担医師、試験受託者、被験者全員に対して割付を秘匿と

し、試験食品の盲検性を担保した。

試験期間中は、被験食品または対照食品を毎日摂取することとし、摂取期間は摂取開始前検査日から摂取8週後検査前日までとした。摂取時刻は特に指定しないが、当日に摂取できなかった場合でも翌日に持ち越して摂取することは禁止した。なお、摂取開始前および摂取4週後検査日は、検査終了後に試験食品を摂取することとした。

試験期間中は生活日誌を毎日記載することとした。試験参加前からの生活習慣（食事、運動、睡眠、喫煙、飲酒等）を大きく変えないこととし、試験に影響を及ぼす可能性のある医薬品や医薬部外品、漢方、健康食品（サプリメントを含む）の摂取を禁止した。また、試験期間中の献血は禁止した。

### 5. 評価項目

#### 1) 有効性評価

既報<sup>3)</sup>において有効性が認められた、肝機能マークターであるALT値およびAST値を有効性の評価項目とした。

#### 2) 安全性評価

本研究は既報<sup>3)</sup>のデータを用いた再解析であり、新たに介入など実施していない。また既報において試験食品と因果関係が認められた有害事象は発生していないことから、安全性の再評価は実施しないこととした。

### 6. 統計解析

本研究では、摂取開始前検査時点の中性脂肪値が120 mg/dL以上150 mg/dL未満の被験者を対象に、既報においてGDの有効性が示されたALT値（主要評価項目）、AST値（副次評価項目）の項目について再解析を行った。データの集計・解析にはSAS 9.4（SAS Institute Inc.）を使用し、有意水準は両側5%とした。スクリーニング検査時と摂取開始前検査時におけるALT値の変動を共変量因子として、各検査時における摂取開始前からの変化量および変化率について、対照食品群と被験食品群において群間比較を行うこととした。「時間」、「試験食品」および交互作用として「時間\*試験食品」を要因として共分散分析を行い、その後t検定による群間比較を実施した。なお、t検定については多重性の補正を行わなかった。

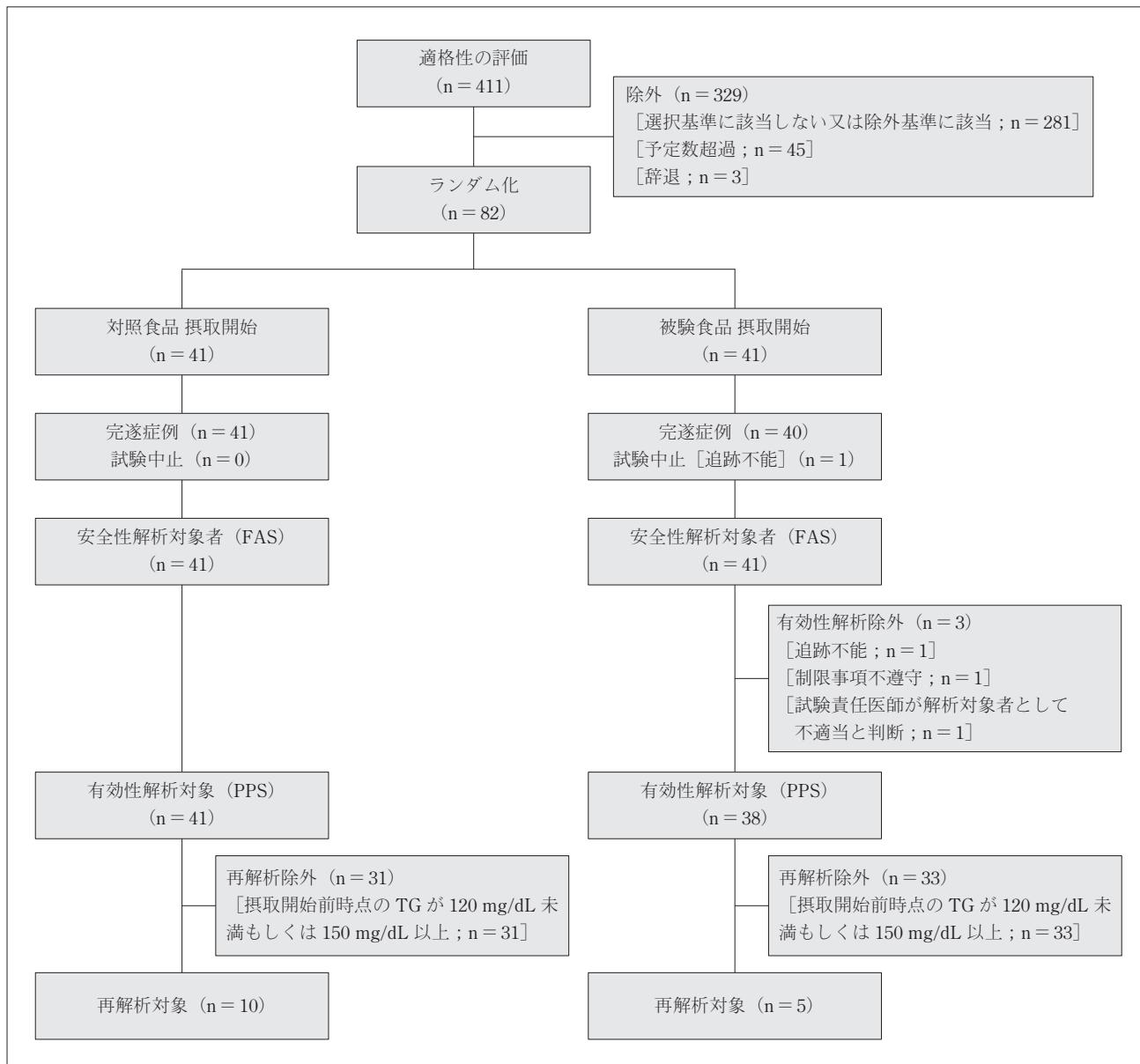


図 1 参加者のフローチャート

## 結 果

### 1. 対象者

同意を取得した候補者 411 名に対して適格性の評価を実施し、選択基準を満たし、除外基準に抵触しない 82 名を被験者として選抜し、ランダムに 2 群に振り分けた（被験食品群 41 名、対照食品群 41 名）。試験食品摂取期間中に 1 名が追跡不能となり、試験責任医師の判断で試験中止となったため、試験完遂者数は 81 名であった。このうち、制限事項を遵守していないことが明らかになった 1 名と、試験責任医師が解析対象者として不適当と判断した

表 1 被験者背景

項目	単位	対照食品	被験食品
		Mean ± SD	Mean ± SD
性別	男・女	女 : 3 / 男 : 7	女 : 0 / 男 : 5
年齢	歳	45.4 ± 9.4	48.0 ± 7.0
身長	cm	169.6 ± 5.7	168.3 ± 4.4
体重	kg	65.7 ± 7.1	70.4 ± 8.9
AST	U/L	23.9 ± 4.2	26.4 ± 7.9
ALT	U/L	28.3 ± 6.1	33.8 ± 11.9
γ-GT	U/L	38.4 ± 16.9	42.6 ± 13.7
TG	mg/dL	132.7 ± 10.0	140.4 ± 5.9

血液生化学検査値は摂取開始前時点、それ以外はスクリーニング時点の値とした。

表2 血中中性脂肪が正常高値の被験者を対象としたALT, ASTの経時変化

項目	群	摂取開始前		摂取4週後		摂取8週後		共分散分析(p値)			
		n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	試験食品	時間	交互作用	
ALT	実測値(U/L)	対照食品 被験食品	10 5	28.3 ± 6.1 33.8 ± 11.9	10 5	28.8 ± 6.1 32.4 ± 14.7	10 5	29.9 ± 7.3 27.4 ± 7.9	0.73	0.35	0.07
	変化量(U/L)	対照食品 被験食品	10 5	— ± — — ± —	10 5	0.5 ± 4.9 −1.4 ± 5.9	10 5	1.6 ± 7.6 −6.4 ± 5.6**	0.12	0.35	0.07
	変化率(%)	対照食品 被験食品	10 5	— ± — — ± —	10 5	3.2 ± 18.4 −5.3 ± 14.4	10 5	7.9 ± 27.1 −16.7 ± 14.8*	0.13	0.73	0.12
AST	実測値(U/L)	対照食品 被験食品	10 5	23.9 ± 4.2 26.4 ± 7.9	10 5	23.3 ± 3.2 25.2 ± 7.0	10 5	23.2 ± 2.9 22.6 ± 4.0	0.66	0.10	0.28
	変化量(U/L)	対照食品 被験食品	10 5	— ± — — ± —	10 5	−0.6 ± 4.2 −1.2 ± 1.5	10 5	−0.7 ± 3.7 −3.8 ± 5.2	0.43	0.10	0.28
	変化率(%)	対照食品 被験食品	10 5	— ± — — ± —	10 5	−0.7 ± 17.9 −4.0 ± 5.4	10 5	−1.2 ± 16.3 −11.6 ± 15.3	0.48	0.28	0.41

\*p < 0.05, \*\*p < 0.01 (群間比較)

1名の計2名が解析除外基準に該当し、これに試験中止となった先述の1名を加えた計3名を解析から除外し、79名を解析対象者とした（被験食品群38名、対照食品群41名）。再解析の対象者は、既報においてGDの有効性が認められたサブグループである中性脂肪値が120 mg/dL以上200 mg/dL未満の被験者から、疾病境界域者を除いた集団、中性脂肪の値が120 mg/dL以上150 mg/dL未満である15名とした（被験食品群5名、対照食品群10名）。被験者および解析対象者の選抜過程を図1に、被験者背景情報を表1に示す。なお、再解析対象者集団において、割付因子である年齢、性別、AST、ALT、γ-GTにおいて被験食品群と対照食品群の間に有意差は認められなかった。

## 2. 解析結果

有効性評価の結果を表2に示す。ALT値については、試験食品、時間、試験食品と時間の交互作用を因子とした共分散分析において、いずれも有意ではなかったが、被験食品群と対照食品群の比較において、摂取8週後の変化量および変化率の値が低値を示し、群間での有意差が認められた。一方、AST値について、試験食品、時間、試験食品と時間の交互作用を因子とした共分散分析において、いずれも有意ではなかった。被験食品群と対照食品群の比較においては、摂取8週後の変化量および変化率の値が低値を示したものの、群間での有意差は認められ

なかった。

## 考 察

グロビン蛋白分解物(GD)は、過去の研究により、中性脂肪値が高めの健常成人男女において血中ALT値を下げる作用があることが報告されている。本研究では、血中中性脂肪値が正常高値域の被験者に限った場合でもALT値を低下させる作用が認められるかを評価する目的で、再解析を実施した。結果、摂取8週目のALT値について摂取開始時点からの変化量および変化率において、被験食品群が対照食品群に対して低値を示し、試験食品群間での有意差が認められた。

肝臓への中性脂肪の蓄積は、ミトコンドリアでの過剰な脂肪分解によりROSを発生させ、酸化ストレスを伴った炎症、ひいては線維化へつながり、肝硬変を経て肝癌へつながる一因となる<sup>9</sup>。GD、および構成成分の一つであるWTQRは、肝障害モデルラットにおいて、ALT、AST値の上昇を抑制することが確認されている。この際、肝細胞壊死や炎症性細胞浸潤の低減効果を示していたことから、GDは肝細胞障害を伴った炎症の抑制を作用機序とし、肝臓保護効果を示すと考えられる<sup>10)11)</sup>。

過剰な血中中性脂肪は、皮下脂肪に貯蔵できる量を超えて過剰カロリー摂取が続いた結果であり、消費しきれないエネルギーが骨格筋や内臓に異所性脂

肪として蓄積されるとともに、血液中の中性脂肪という形で表れた結果とも考えられている<sup>12)</sup>。実際、血中中性脂肪値が、ALT 値とともに、NAFLD との関連性を示唆する報告があり、他のメタボリックシンドロームの指標値と比較してより密接な関係が認められている<sup>13)</sup>。加えて血中中性脂肪値は脂肪肝の進行とも関連することが、NAFLD 患者を対象とした一部のコホート研究より示唆されており、NAFLD 進行の独立したリスク因子の一つとされている<sup>14)</sup>。

上述の通り、健常域を超える中性脂肪値は ALT 値の上昇との関連が否定できないため、本研究では既報の再解析を実施した。結果、中性脂肪値が正常高値域の被験者に限ったサブグループにおいても、GD に ALT を下げる作用があることが示された。このことは、GD が健常人においても当該作用が期待できることを示し、食品素材として肝機能の健康維持に役立つという知見である。しかしながら、追加解析により得られた結果であるため、割付時と被験者構成が異なる点、また症例数が限られている点に研究の限界があり、今後さらなる検証が望まれる。

## 結論

グロビン蛋白分解物配合食品の 8 週間の継続摂取は、血中中性脂肪値が正常高値（120 mg/dL 以上 150 mg/dL 未満）の被験者において、肝機能マーカーである ALT の値を低下させることが示された。

## COI

本研究を実施するための資金は、ロート製薬株式会社およびエムジーファーマ株式会社より提供された。本試験において被験食品に使用したグロビン蛋白分解物はエムジーファーマ株式会社により製造されている。著者の松本夏子、塚本恒星、小倉千晶、山田耕太郎、墨田康男はロート製薬株式会社の社員であり、石堂圭一、笹川由香、墨田康男はエムジーファーマ株式会社の社員である。その他、個人的利益など開示すべき事項はない。

## 文献

- 日本消化器病学会・日本肝臓学会：NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020 改訂第 2 版. pp. 90-111, 南江堂,

東京, 2014.

- Hall P, Cash J: What is the real function of the liver 'function' tests?. Ulster Med J 2012; **81** (1) : 30-36.
- 松本夏子、塚本恒星、小倉千晶、他：グロビン蛋白分解物の摂取が日本人健常者の肝機能に与える影響. 診療と新薬 2024 ; **61** (9) : 549-560.
- Okamura T, Tsukamoto K, Arai H, et al: Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2022. J Atheroscler Thromb 2024; **31** (6) : 641-853.
- 田村好史、田端宏樹、筧 佐織、他：異所性脂肪とインスリン抵抗性. 外科と代謝 2021; **55** (3) : 128-132.
- Teng ML, Ng CH, Huang DQ, et al: Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Mol Hepatol 2023; **29**(Suppl): S32-S42.
- Fujii H, et al: Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2014 to 2018 in Japan: A large-scale multicenter retrospective study. Hepatol Res 2023 **53** (1) : 1059-1072.
- Fernández T, Viñuela M, Vidal C, et al: Lifestyle changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2022 **17** (2) : e0263931.
- Nassir F: NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. Biomolecules 2022 **12** (6) : 824.
- 山本かおり、中尾真弓、中村美紀、他：グロビン蛋白分解物の肝障害に対する肝臓保護作用—SD ラットのガラクトサミン肝障害モデル—. 薬理と治療 2010 ; **38** (6) : 513-519.
- 笹川由香、山本かおり、中村美紀、他：グロビン蛋白分解物およびその有効成分 Trp-Thr-Gln-Arg の SD ラットのガラクトサミン肝障害モデルに対する肝臓保護作用. 薬理と治療 2011 ; **39** (8) : 741-749.
- Sattar N, McGuire DK, Gill JMR: High Circulating Triglycerides Are Most Commonly a Marker of Ectopic Fat Accumulation: Connecting the Clues to Advance Lifestyle Interventions. Circulation 2022; **146** (2) : 77-79.
- Tomizawa M, Kawanabe Y, Shinozaki F, et al: Elevated levels of alanine transaminase and triglycerides within normal limits are associated with fatty liver. Exp Ther Med 2014; **8** (3) : 759-762.
- Yang J, Zhou Z: Analysis and study of risk factors related to the progression of non-alcoholic fatty liver disease: A retrospective cohort study. PLoS One 2025; **20** (5) : e0322990.

## Effects of Globin Digest on Liver Functions in Japanese Healthy Subjects with high-normal blood triglyceride: A Reanalysis of a Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group Study

Keiichi ISHIDO<sup>1)</sup> / Natsuko MATSUMOTO<sup>2)</sup> / Kosei TSUKAMOTO<sup>2)</sup> / Chiaki OGURA<sup>2)</sup> /  
Kotaro YAMADA<sup>2)</sup> / Yuka SASAKAWA<sup>1)</sup> / Yasuo SUMIDA<sup>1)(2)</sup> / Ikuo FUKUHARA<sup>3)</sup>

1) MG Pharma Inc.  
2) ROHTO Pharmaceutical Co., Ltd.  
3) Fukuhara Clinic

### Abstract

**Objective:** This study aimed to evaluate the efficacy of globin digest (GD) on ALT in healthy subjects with high-normal blood triglyceride (TG) ( $\geq 120$  mg/dL and  $< 150$  mg/dL).

**Methods:** A reanalysis was conducted on the randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study previously reported. A total of 82 healthy subjects were divided into two groups, GD group and placebo group, who ingested a GD supplement (2000 mg /day as GD) or placebo supplement for 8 weeks. For the reanalysis, only subjects with high-normal TG at the point before ingestion were included.

**Results:** The change in ALT from baseline to week 8 in the GD group was significantly lower than that in the placebo group.

**Conclusions:** Consumption of GD supplement for 8 weeks was shown to be effective in reducing the levels of ALT, markers of liver function, in healthy subjects with high-normal TG.

**Key Words:** Globin digest, Alanine aminotransferase (ALT), Triglyceride (TG), Liver function