

SACニンニクによる脳の疲労からくる疲労感の軽減効果

備前化成(株)

まつ なが なお ゆき う りゅう けい すけ まる いさ ふみ
松永 尚之、瓜生 圭介、丸 勇史

はじめに

近年、疲労のコアメカニズムが明らかにされつつあり、疲労の度合いを計測する指標の開発とともに疲労および疲労感の軽減に有効な抗疲労サプリメントや食品の開発が盛んに行われている¹⁾。当社においても抗疲労食品素材の開発に注力しており、本誌ではS-アリルシステイン(SAC)高含有ニンニクエキスを「SACニンニク」を紹介する。

1. 疲労感とは

激しい運動、集中力を伴うデスクワーク、受験や資格試験、長時間の運転など、日常の中で特にエネルギーをたくさん使う活動の後に私たちが口にする「疲れた…」とは一体何なのか。まずは「疲れた…」という感覚について説明する。一般社団法人

日本疲労学会(以下、疲労学会)によれば「疲労」とは「過度の肉体的および精神的活動、または疾病によって生じた独特の不快感と休養の願望を

伴う身体の活動能力の減衰状態である」と定義している。疲労は「疲労」と「疲労感」とに区別して用いられることがあり、「疲労」は心身への過負

SUMMARY

ニンニク中の希少な機能性成分として知られるS-アリルシステイン(SAC)は、SAC自身が持つフリーラジカル除去能力、転写因子Nrf2因子の活性化、抗酸化酵素誘導などの強い抗酸化作用を有し、これらの機能が関与して身体的負荷による疲労感を軽減することが報告されている。SACは非常に魅力的な機能性成分であるにもかかわらず、これまで高含有化が難しいとされてきたが、当社では生物化学的技術の応用によりSAC高含有化ニンニクエキス末「SACニンニク」の開発に成功した。われわれは日常の疲労の本質は脳の疲労であると考え、精神的活動に起因する純粋な脳疲労に対するSACニンニクの有効性を検証した。その結果、SACニンニク含有食品の摂取によって脳の疲労からくる疲労感を有意に軽減することが明らかになった。今後はSACの抗疲労の有効性を支える作用機序を明らかにし、日常の疲労(=脳の疲労)を軽減したいと考えるお客様へ抗疲労食品の第一選択肢として「SACニンニク」を提供していきたい。

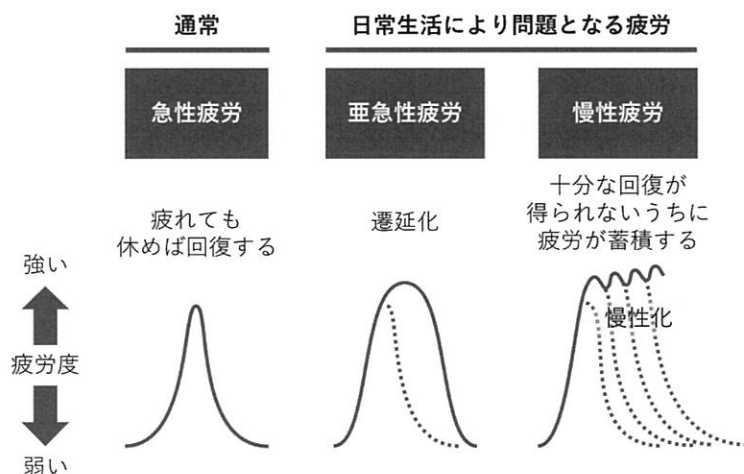


図1 日常生活により問題となる疲労

日常生活で繰り返される一過性の疲労は休息や睡眠をとることで改善される。疲労が休息や睡眠では改善されず、遷延化し、慢性化すると日常生活に問題をきたす。

荷により生じた活動能力の低下、「疲労感」は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、とされる²⁾。また、研究の上では「過度の肉体的および精神的活動によって生じる作業能率や作業効率が統計的に有意に低下した状態」と定義され、このように定義することにより疲労を客観的に測定し、疲労のメカニズム解明や抗疲労食品の開発が行われている。次に「日常生活により問題となる疲労」について説明する。

疲労学会は「日常生活により問題となる疲労(日常疲労)」を「日常生活において慢性的な疲労もしくは、疲労と関連の深い健康の問題を抱えている、もしくは、過重労働などの状況にあることとする」と定義している。日常生活で繰り返される一過性の疲労は急性疲労と呼ばれ、休息や睡眠をとることで改善される。しかし、休息や睡眠では改善されず長期間にわたり疲労感を感じ続けると亜急性疲労、6カ月以上続くと慢性疲労となり日常生活に問題をきたす(図1)。日常的に摂取することで健

康の維持増進が期待される健康食品やサプリメントには、日常生活における急性的な疲労および疲労感を、休息や睡眠で改善できるレベルまで軽減する有効性が必要であると考えられる。

2. 疲労の本質は脳の疲労？

疲労のメカニズムを解明する研究では、疲労感と疲労を明確に区別しており、対象とする疲労がどの組織・細胞の活動に起因しているのかを科学している。しかし、世俗的には、疲労感は身体のだるさ、行動量の低下だということを感覚的に認知しているため、疲労の原因も身体つまり筋肉細胞にあるととらえている人が多く、科学的事実と一般認識に大きなミスマッチが生じている。日常生活で繰り返される一過性の疲労のトリガー(引き金)は活性酸素種による酸化ストレスで細胞が損傷することであると考えられている。脳であれ、筋肉であれ過活動状態では酸素消費が上がるため、活性酸素種の生成量も上昇し、細胞内の酸化還元バランスが崩れ、酸化ストレスが亢

進する。酸化ストレスにより損傷した細胞を免疫細胞が検知し、炎症性サイトカインにより脳へ信号が送られ、疲労感が誘発される。

疲労には身体的活動や精神的活動などの成因により肉体疲労と精神疲労に大別されるが、私たちが日常で感じている疲労のほとんどは両者の複合型である。少し詳しく考えると、疲労の成因には、意識して体を動かす「身体的活動」、意識して脳を使う「精神的活動」、そして無意識に脳を使う「精神的活動」がある(図2)。“無意識に脳を使う”とはわかりづらい表現であるため、さらに説明を加えると、われわれは生命維持のため絶えず無意識的に自律神経の中枢部(脳)において身体の器官や組織の調節を行い、身体機能を一定に保っている。意識して体を動かす代表的活動である運動時においても運動強度に応じて呼吸や心拍、体温などの機能の調節を行っており、身体へかかる負荷が大きくなるほど自律神経の中枢(脳)にかかる負荷も大きくなる。つまり、意識的には身体的な活動であっても無意識的に脳の

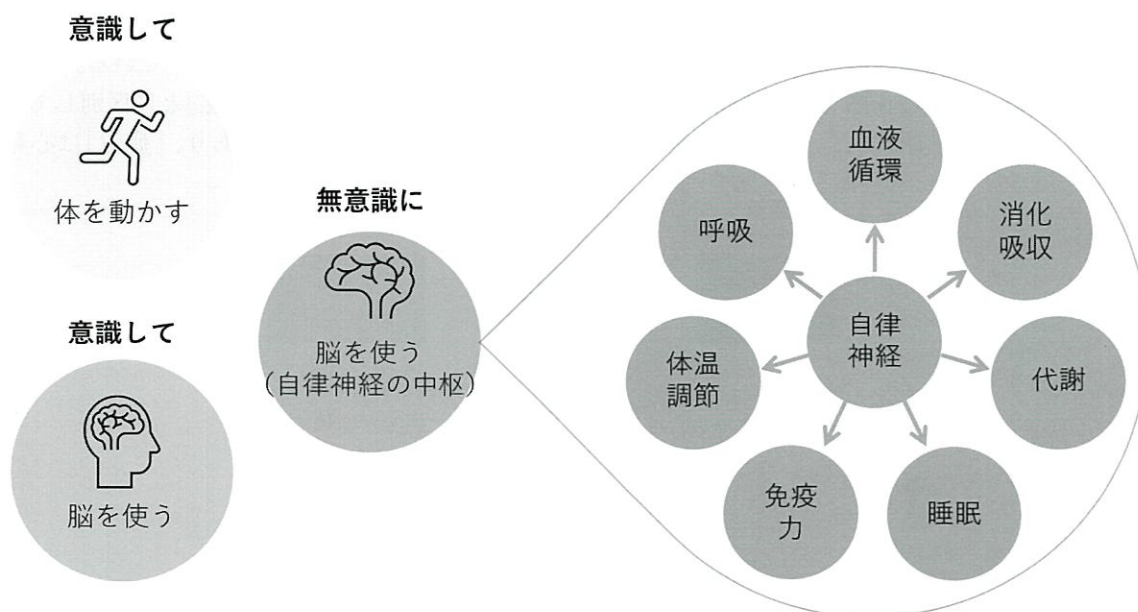


図2 日常生活の疲労の原因となる活動

日常生活の疲労の原因は身体的・精神的過活動により発生する酸化ストレスとされている。身体的活動は意識的に行うが、精神的活動には意識的な活動とは別に無意識に活動を行う活動があり、生命を維持するために欠かせない活動である。

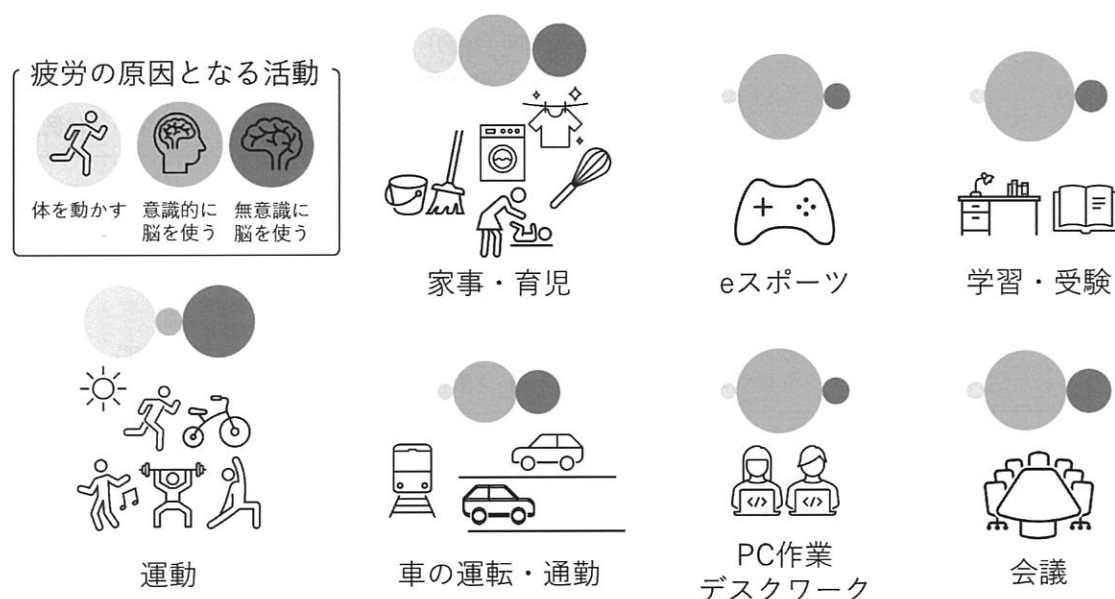


図3 日常生活において作業後に「疲れた…」と感じるシーンと活動の割合

活動を伴うということを意味している。ここで、日常の中で疲労を感じる状況を具体的に挙げる(図3)と、激しい運動が疲労感を伴うことは言うまでもないが、集中力を伴うデスクワーク、受験や資格試験のための勉強、長時間の運転、家事や子育てなどは脳を激しく使う活動(過度の精神的活動)等であり、われわれは日常の中で疲労を感じるのは、脳を使う活動が主な原因であると提唱する。以上のことから、身体を使う活動であっても無意識に脳を使うことから、日常の疲労に対する抗疲労を謳う機能性食品素材には脳の神経細胞を酸化ストレスから保護する機能を付与するべきであろう。

3. SAC高含有ニンニクの開発

SACは生ニンニクにはほとんど含まれず黒ニンニクや長期熟成ニンニク抽出物(Aged Garlic Extract: AGE)に特徴的に含まれると言われてきた希少な含硫アミノ酸である。SACは抗酸化活性により身体的負荷による疲労感を軽減することが報告されており³⁾、SAC自身が持つフリーラジカル除去能力、転写因子Nrf2因子の活性化、抗酸化酵素誘導

などのメカニズムの関与が明らかとなっている⁴⁾。また、SACはNrf2を介したシグナル伝達の調節を通して抗炎症作用を発揮し、脳内ミクログリア細胞の過剰な神経炎症反応を減弱することも報告されている^{5, 6)}。

SACには上述のように非常に興味深い生物活性があるものの、複雑なニンニクの化学に起因してその高含量化が難しいとされてきた。当社はニンニク素材製造で30年以上の経験があり、今回は生物化学的見地に基づくブレイクスルーに至り、業界最高峰のSAC含量を誇るニンニク素材の開発に成功した。本誌ではSAC高含有ニンニクエキス末「SACニンニク」含有食品の脳の疲労からくる疲労感の軽減効果を検証したヒト試験を紹介する。

4. ヒト試験による精神的な作業負荷による疲労感の低減作用⁷⁾

日常で感じる疲労(疲労感)の本質は脳の過活動を原因とする脳の活動能力の低下、つまり「脳の疲労」である。図3に示すように、日常の「疲れた…」と感じるシーンは意識して脳を使う活動後が多いことから、今回われわれは精神的な作業負荷によ

り誘発される疲労感に対する有効性を評価する試験をデザインした。被験者は25歳以上55歳以下の健常者を対象とした。試験はランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験として、倫理委員会による承認、UMINへの登録(UMIN試験ID: UMIN 000043492)を行い、ヘルシンキ宣言に従って実施した。試験フローチャートおよび参加者の背景を図4、表1に示した。試験食は、被験食とプラセボ食として被験食にはSACが1錠あたり1.0mg含まれるようにSAC高含有ニンニクエキス末「SACニンニク」を配合した錠剤を使用した。試験食は4週間毎日、1日2錠(被験食群は1日に2mgのSACを摂取)朝食後30分以内に摂取してもらった。安全性および有効性のための検査は、摂取開始前、摂取開始後2週間目、摂取開始後4週間目に実施した。検査日当日の流れを図5に示す。有効性のための検査は精神的作業負荷の前後に実施し、負荷前後のスコアの差を用いて評価した。主要評価項目は疲労感VAS(Visual Analogue Scale)におけるVASスコアとした。身体活動は極力伴わず、ほとんど脳の活動のみで起こる疲労

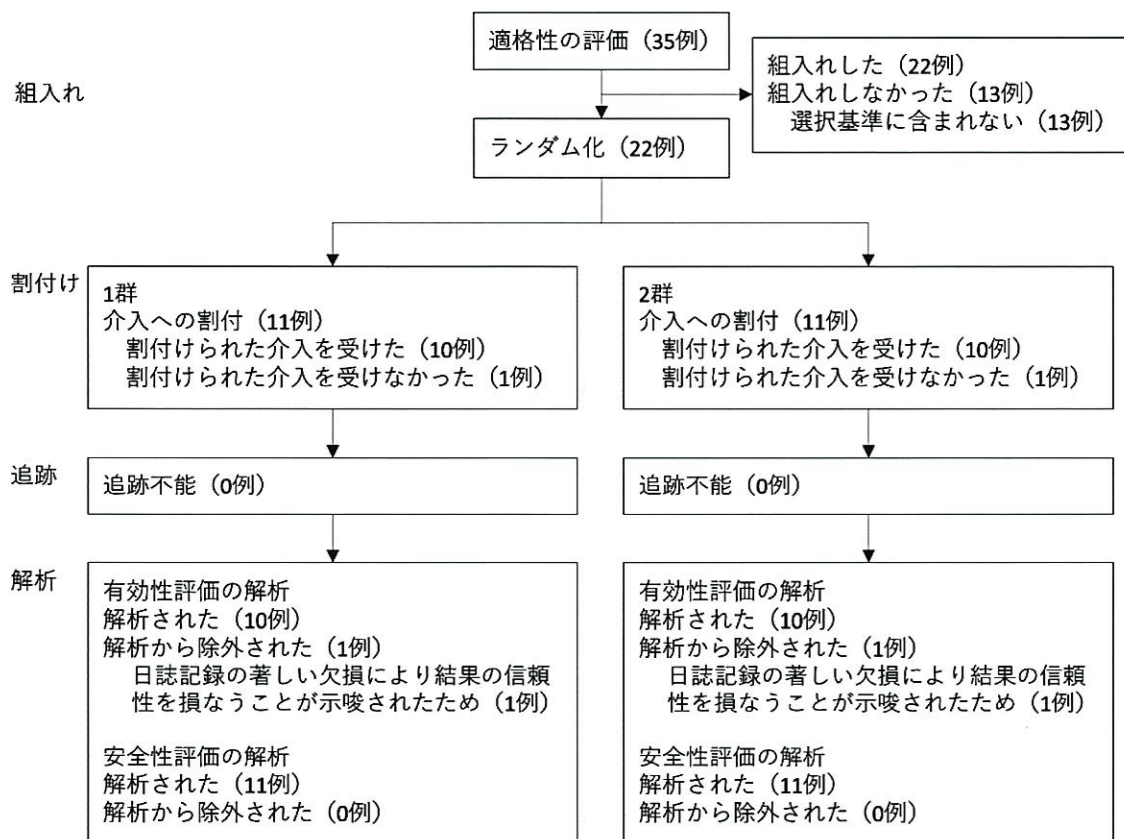


図4 被験者のフローチャート

表1 被験者背景(有効性評価の解析対象者)

選抜基準を満たした試験参加者をランダム化し2組に割付けた。ベースラインとなる摂取前の疲労感VASスコアは、負荷前、負荷後、負荷前後で有意な差がないことを確認した(有意確率はそれぞれ $p = 0.858$, $p = 0.718$, $p = 0.962$)。

		症例数	女性	男性	年齢	摂取前の疲労感VASスコア		
						負荷前	負荷後	負荷前後
1群	被験食	10	7	3	39.8 ± 9.4	45.7 ± 23.1	67.7 ± 13.3	22.0 ± 15.9
2群	プラセボ	10	7	3	39.9 ± 10.5	47.4 ± 18.4	69.7 ± 11.0	22.3 ± 11.7

平均値 $\pm$ 標準偏差

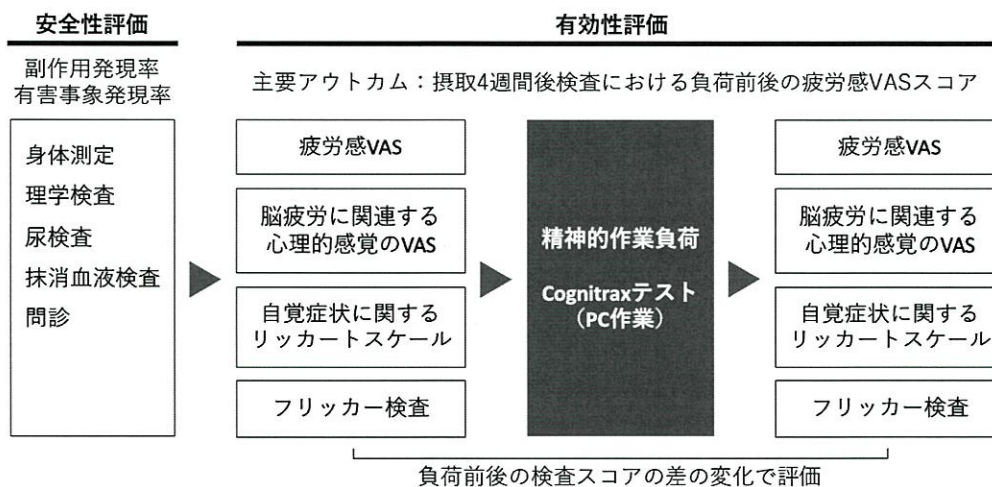


図5 検査日の流れ(摂取開始前、摂取開始後2週間目、摂取開始後4週間目に実施) 検査日当日、順不同で安全性評価の対象となる検査を実施し、続いて有効性評価の検査を実施した。作業負荷前と後に検査を実施し、検査スコアの差を評価した。

感、つまり純粋な精神的疲労を誘発するために、思考や集中力を伴う過度なハードワークが要求されるCognitrax(コグニトラックス)認知機能検査試験を用いた。本テストは10項目のさまざまなテストで構成されており、37分程度のPC作業のみのテストではあるが、作業負荷後には被験食群、プラセボ群ともに疲労感が増加した(図6)。摂取開始後4週間目の負荷前後の疲労感において、図7に示すように被験食品群はプラセボ群と比較して、疲労感VASスコアの差が減少し、作業負荷による疲労感の増加を有意に軽減することが示された。副次的評価項目として設

定した「脳の疲労に関連する心理状態に関するVASスコア」においても、「集中力」は摂取開始後4週目に有意な差がみられ(有意確率 $p = 0.016$)、「脳(アタマ)の疲れ」項目において摂取開始後2週目に有意な差がみられた(有意確率 $p = 0.044$)。また、「頭の冴え」「気力(やる気)」といった項目についても感覚の悪化を軽減する傾向が確認された(図8)。

最後に、本ヒト試験におけるSAC高含有ニンニクエキスイ末「SACニンニク」含有食品の摂取による有害事象はなく、安全性を示すエビデンスも取得しており、安全な機能性食品素材であることも確認した。

おわりに

今回紹介したSAC高含有ニンニクエキスイ末「SACニンニク」は、身体のは活動は極力伴わない、ほとんど脳のは活動のみで起こる疲労感を軽減する可能性が示された素材である。日常で感じる疲労は、脳を使う活動を成因とする脳のは疲労からくる疲労感ならば、SAC高含有ニンニクエキスイ末は抗疲労の機能性食品素材として私たちのQOLを向上させる魅力的なものである。今後はSACの抗疲労の有効性を支える作用機序を明らかにし、日常の疲労を軽減したいと考えるお客様へ抗疲労食品の第一選択肢

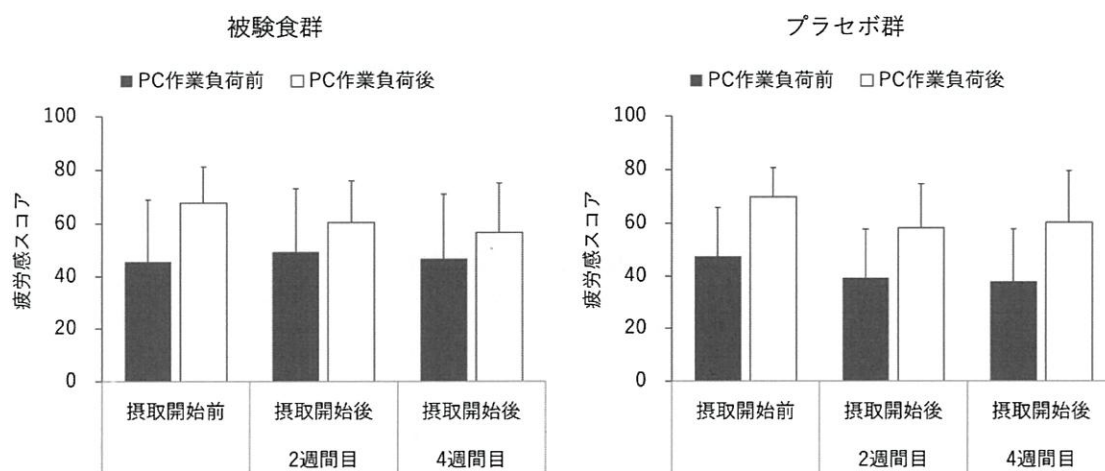


図6 負荷前後の疲労感VASスコアの変化

精神的作業負荷(PC作業負荷)により被験者の疲労感が増加していることを確認した($n = 10$ 人/群)。

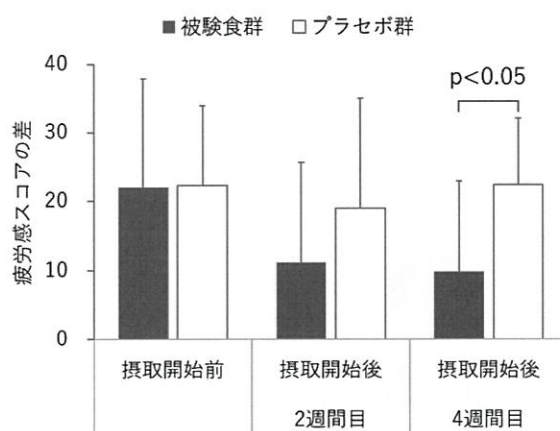


図7 負荷前後の疲労感VASスコアの差の変化

被験食群において、負荷前後の疲労感の差が試験食品摂取開始後4週間目にプラセボ群と比較して有意に減少している($n = 10$ 人/群, $p < 0.05$)。

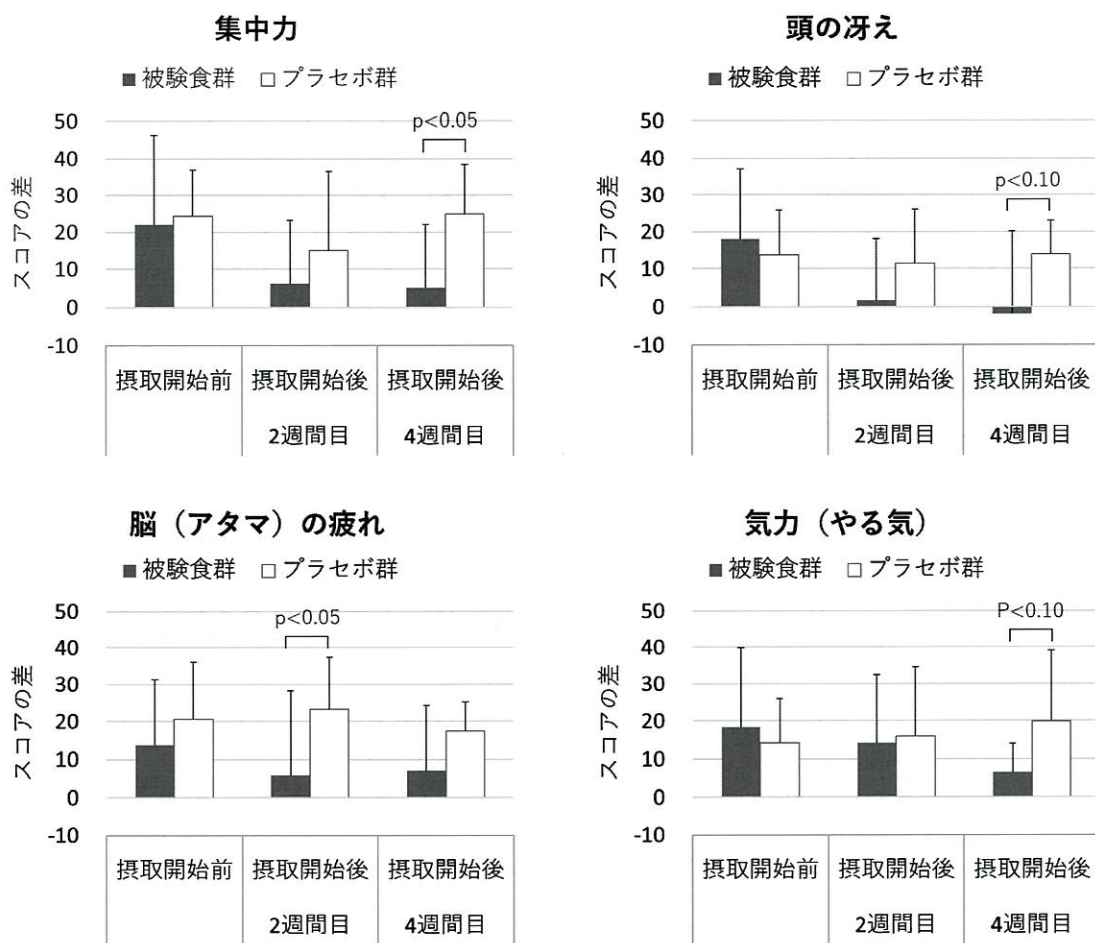


図8 負荷前後の脳の疲労に関連する心理的感覚のスコアの差の変化

集中力という項目において摂取開始後4週間目に有意な差がみられることを確認した。脳(アタマ)の疲れという項目において摂取開始後2週間目に有意な差がみられることを確認した。頭の冴え、気力(やる気)という項目において摂取開始後4週間目に有意傾向にある差が認められることを確認した。

として提供していきたい。

参考文献

- 1) 渡辺恭良, 水野敬: おもしろサイエンス疲労と回復の科学, 日刊工業新聞社(2018)
- 2) 日本疲労学会: 抗疲労臨床評価ガイドライン(日常生活により問題となる疲労に対する抗疲労製品の効果に関する臨床評価ガイドライン), 第5版(2011)
- 3) 高柳勝彦ら: 薬理と治療, 47, 607-619(2019).
- 4) Ana L C-G, et al.: *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 907162(2012)
- 5) Song H, et al.: *Exp Ther Med*, 19, 1554-1559(2020)
- 6) Kosuge Y: *Exp Ther Med*, 19, 1565-1569(2020)
- 7) Matsunaga N, et al.: *Jpn Pharmacol Ther*, 49, 2195-2203(2021)

筆者略歴



まつなが・なおゆき
Naoyuki Matsunaga
備前化成(株) 研究開発本部
素材開発課
2011年 九州大学大学院 生物資源環境科学府 生物機能科学専攻 博士課程 修了、博士(農学)、
2021年 備前化成(株)入社
著書・論文:

The Effect of S-allylcysteine Enriched Garlic Extract on Mental Fatigue: 薬理と治療, 49(12), 2195-2203(2021)

うりゅう・けいすけ / Keisuke Uryu
備前化成(株) 研究開発本部所属 次長



まる・いさふみ
Isafumi Maru
備前化成(株) 執行役員 研究開発本部長
1988年 高知大学大学院 農学研究科 農芸化学専攻 修士課程 修了、2001年 京都大学博士(農学)、2018年 備前化成(株)入社
著書・論文:

①消化管送達錠“B-ReC”, 口腔内滞留顆

粒“B-MoG”, フードスタイル21, 25(9), 61-64(2021)

- ②習慣的飲酒者に対するカキの肝機能改善効果, フードスタイル21, 23(10), 65-67(2019)
- ③第6章ブルーベリー葉エキスのドライアイ改善効果, 運動機能・認知機能改善食品の開発, シーエムシー出版, p.352(2020)
- ④The effect of *Eleutherococcus senticosus* on metabolism-associated protein expression in 3T3-L1 and C2C12 cells, *Phys Act Nutr*, 24(3), 13-18(2020)