

Original article

Effects of hot water extract of mangosteen pericarp on vascular function: Re-analysis focusing on factors affecting vascular function.

Kenjiro Hayashi, Aoi Kiyokawa, Kazuhiro Maejima

Food Science Laboratories, Functional Food Division, Nippon Shinyaku Co., Ltd., Kyoto Japan

Glycative Stress Research 2022; 9 (3): 170-174
(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

マンゴスチン果皮熱水抽出物の血管機能に対する効果： 血管機能に影響を与える因子に着目した再統計解析結果

林 謙次郎、清河 碧、前嶋 一宏

日本新薬株式会社 機能食品カンパニー 食品科学研究所

抄録

【目的】終末糖化産物 (Advanced Glycation Endproducts: AGEs) は加齢による血管機能の低下に関与しており、AGEsの生成抑制作用のあるマンゴスチン果皮熱水抽出物 (Water Extract of Mangosteen: WEM) を摂取させて血管柔軟性を評価した臨床試験では、血管柔軟性の改善傾向が認められたが、有意差はなかった。血管機能に影響する因子は年齢、血糖値、血圧、LDL-C (LDL-コレステロール) または中性脂肪 (triglyceride: TG) がある。そこで今回は、血管機能に影響する因子に着目して層別解析を行うことにより、WEMの血管柔軟性に対する効果を検証した。

【方法】前報では、25歳から59歳の女性38名 (WEM群19名、プラセボ群19名) を対象としWEM (200 mg) あるいはプラセボを12週間摂取させ、摂取前、摂取4、8、12週間後に血液検査および血管機能検査を実施するプラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験を行った。今回は上記の試験結果から血管機能に影響する因子 (年齢、血糖値、血圧、LDL-C またはTG) に着目し再解析を行った。初めに「特定保健用食品の表示許可等について」(令和2年4月1日付け消食表第109号消費者庁次長通知) の別添2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に示された範囲を超えた被験者を除外した。次に年齢が30歳以上、血糖値が境界型、血圧が正常高値血圧およびI度高血圧、LDL-Cが境界域および軽症域、TGが正常高値域およびやや高めの被験者を抽出し、それぞれWEMの血管柔軟性に対する効果について再解析を行った。血管柔軟性は、PASESA AVE-1500 (志成データム) による、右上腕部のAPI (Arterial Pressure Index) およびAVI (Arterial Velocity Pulse Index) を評価した。

連絡先：林 謙次郎
日本新薬株式会社 機能食品カンパニー 食品科学研究所
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
TEL: 075-321-9130 e-mail: ke.hayashi@po.nippon-shinyaku.co.jp
共著者：清河碧 a.kiyokawa@po.nippon-shinyaku.co.jp;
前嶋一宏 k.maejima@po.nippon-shinyaku.co.jp

Glycative Stress Research 2022; 9(3): 170-174
本論文を引用する際はこちらを引用してください。
(c) Society for Glycative Stress Research

【結果】 血中 LDL-C 値が軽症域者よりも上 (160 mg/dl 以上) の被験者を除外した (WEM 群 2 名、プラセボ群 4 名)。血糖値が 110 ~ 125 mg/dL、収縮期血圧が 130 ~ 159 mmHg または拡張期血圧が 85 ~ 99 mmHg、および TG が 120 - 199 mg/dL の被験者は解析に必要な被験者数が抽出できなかった。LDL-C が 120 ~ 159 mg/dL の被験者は、WEM 群 7 名、プラセボ群 9 名であったが、API、AVI に有意差が認められなかった。年齢が 30 歳以上の被験者は WEM 摂取群 14 名、プラセボ群 13 名抽出でき、WEM を摂取することで摂取 8 週間および 12 週後に API が有意に低下した。しかしながら AVI は差がなかった。

【結論】 今回の再解析の結果、糖化を抑制する WEM の摂取は、30 歳以上の健常な女性において、API を低下させた。このことより WEM の摂取は加齢による血管の硬化を緩和し、しなやかさを保つことが示唆された。

KEY WORDS: マンゴスチン (*Garcinia mangostana*)、糖化、
終末糖化産物 (advanced glycation endproducts: AGEs)、血管柔軟性

緒言

糖化反応とは蛋白質と糖質の非酵素的な反応であり、メイラード反応とも呼ばれる。メイラード反応により蛋白質と糖質はアマトリ化合物を経て終末糖化産物 (advanced glycation endproducts: AGEs) となり、加齢に伴い蓄積することが知られている^{1,2)}。AGEs は血管壁のコラーゲンなどの蛋白質を架橋することで血管壁の機能障害を引き起こし³⁾、さらには血管内皮細胞に発現する AGEs 受容体 (Receptor for AGEs: RAGE) に結合することで動脈硬化を引き起こすと考えられている⁴⁾。

AGEs を蓄積させないためには、日常の運動習慣や食習慣が重要であるが、AGEs の産生を防ぐ食品成分を摂取することも重要である。果実などに含まれる抗酸化作用があるポリフェノールはメイラード反応を阻害することにより AGEs の生成を抑制することが報告されている⁵⁻⁷⁾。マンゴスチン果皮の水溶性成分は抗酸化作用が強いことが報告されており⁸⁾、Parengkuan らはマンゴスチンの果皮抽出物に強いメイラード反応阻害効果があることを報告している⁹⁾。

我々はこれまでに 25 歳から 59 歳の女性にマンゴスチン果皮熱水抽出物 (water extract of mangosteen: WEM) を 12 週間摂取させた結果、PASESA AVE-1500 (志成データム、東京都町田市) により測定した血管の硬さを示す指標 API (Arterial Pressure Index) が摂取 8 週間後に WEM 群ではプラセボ群と比較して有意に低値を示したが、摂取 12 週間後には群間での有意な差は認められなかったことを報告している¹⁰⁾。

血管機能を低下させる因子として加齢、血糖値、血圧、血中 LDL-コレステロール (LDL-C) または中性脂肪 (triglyceride: TG) の増加がある^{11,12)}。前回の臨床試験での被験者解析では、これらの因子に着目していなかった。このことにより、WEM 摂取による効果が認められる人、

認められない人が混在し、全体として有意差は認められなかった。これらの因子別に解析すると WEM 摂取による血管柔軟性への効果が明らかになると考えた。

本研究では先行研究¹⁰⁾の対象者について、血管機能に影響する因子 (年齢、空腹時血糖値 [fasting plasma glucose: FPG]、血圧 [BP]、LDL-C または TG) に着目して再解析を行い、WEM の血管柔軟性に与える影響について検討した。血管機能に影響する因子 (FPG、BP、LDL-C または TG) が「特定保健用食品の表示許可等について」(令和 2 年 4 月 1 日付け消費表第 109 号消費者庁次長通知) の別添 2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」¹³⁾ に示された範囲を超える被験者について除外した上で上記の再解析を行った。

方法

1) 先行研究の試験方法

試験デザイン

プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験とし、20 歳代から 50 歳代の健常な日本人女性 40 名を無作為に WEM 群とプラセボ群に割付した。試験期間中に各群 1 名脱落し、最終的に WEM 群 19 名、プラセボ群 19 名であった。被験食品は 1 日 2 カプセル (WEM (rhodanthone B 0.078% 含有) として 200 mg) 摂取し、摂取前 (0 週)、摂取 4、8、12 週後に評価項目の測定を行った。なお、本試験は大学病院医療情報ネットワーク臨床試験システム (UMIN-CTR) に登録され実施された (登録番号: UMIN000032310)。

評価項目: 血管機能

血管機能の指標として PASESA AVE-1500 (志成データム、

東京都町田市) を使用し、右上腕部にてAPI (Arterial Pressure Index) およびAVI (Arterial Velocity Pulse Index)¹⁴⁾ を摂取前、摂取4、8、12週間後に測定した。APIは上腕の局所的な血管の柔軟性を評価する指標であり、AVIは大動脈を含む全身的な血行動態を示す指標である。

2) 本研究での解析

疾病域の者の除外

血管機能に影響する因子 (FPG、BP、LDL-CまたはTG) について、FPGが126 mg/dL以上の被験者、収縮期血圧 (systolic BP: sBP) が160 mmHg以上または拡張期血圧 (diastolic BP: dBP) が100 mmHg以上の被験者、LDL-Cが160 mg/dL以上の被験者さらにはTGが200 mg/dL以上の被験者を初めに除外した。

解析対象者の選別

血管機能に影響を与える因子 (年齢、FPG、BP、LDL-CまたはTG) の高い被験者として、年齢は30歳以上、さらに、FPGが境界型 (110~125 mg/dL) の被験者、BPが正常高値 (sBPが130~139 mmHgまたはdBPが85~89 mmHg) またはI度高血圧 (sBPが140~159 mmHgまたはdBPが90~99 mmHg) の被験者、LDL-Cが境界域 (120~139 mg/dL) または軽症域 (140~159 mg/dL) の被験者またはTGが正常高値域 (120~149 mg/dL) またはやや高め (150~199 mg/dL) の被験者を解析対象者とした。

統計解析

結果は平均値 ± 標準偏差で示した。摂取前後での比較はSidak法で行い、群間比較は対応の無いt検定で実施した。p値が5%未満を統計学的に有意差ありとした。

結果

疾病域の者の除外

FPG、BPおよびTGが疾病域の被験者はおらず、LDL-Cが160 mg/dL以上の被験者はWEM群2名 (161 mg/dL、207 mg/dL)、プラセボ群4名 (192 mg/dL、167 mg/dL、214 mg/dL、174 mg/dL) であり、WEM群17名、プラセボ群15名を抽出対象とした。

対象者の抽出

上記の被験者を除外した後、FPGで被験者を抽出した場合 (110~125 mg/dLの被験者) には、被験者数はWEM群0名、プラセボ群0名であった。続いて、BPで被験者を抽出した場合 (sBP: 130~159 mmHgまたはdBPが85~99 mmHgの被験者) には、WEM群1名およびプラセボ群2名であり、TGで被験者を抽出した場合 (120~199 mg/dLの被験者) には、WEM群3名およびプラセボ群2名であり、いずれも例数が少ないため再解析しなかった。

一方で、LDL-Cについて被験者を抽出した場合 (120~159 mg/dL) には、WEM群7名およびプラセボ群9名であり、30歳以上の場合にはWEM群14名およびプラセボ群13名であり、いずれも再解析が可能であった (Table 1)。

APIとAVI

LDL-Cが120~159 mg/dLの範囲の被験者または30歳以上の被験者に限定してAPIおよびAVIの結果を再解析した。LDL-Cが境界域および軽症域の被験者は、APIおよびAVIの摂取前後および群間での有意な差は認められなかった (Fig. 1-a, b)。一方、30歳以上の対象者では、APIについて摂取前と比較して摂取4、8、12週間後でWEM群ではそれぞれ-9.1%、-17.0%、-13.9%であり、

Table 1. Subject profiles.

	LDL-C (120~159 mg/dL)		Age (≥ 30 years old)	
	WEM (n = 7)	Placebo (n = 9)	WEM (n = 14)	Placebo (n = 13)
Age	45.4 ± 10.7	48.4 ± 5.5	45.0 ± 7.8	45.2 ± 7.6
Weight (kg)	51.5 ± 8.7	52.3 ± 7.5	52.3 ± 7.4	52.6 ± 6.5
Height (cm)	156.5 ± 3.9	156.0 ± 5.5	157.9 ± 5.0	156.3 ± 6.1

Results are expressed as means ± SD. WEM, water extract of mangosteen; LDL-C, low-density-lipoprotein-cholesterol; SD, standard deviation.

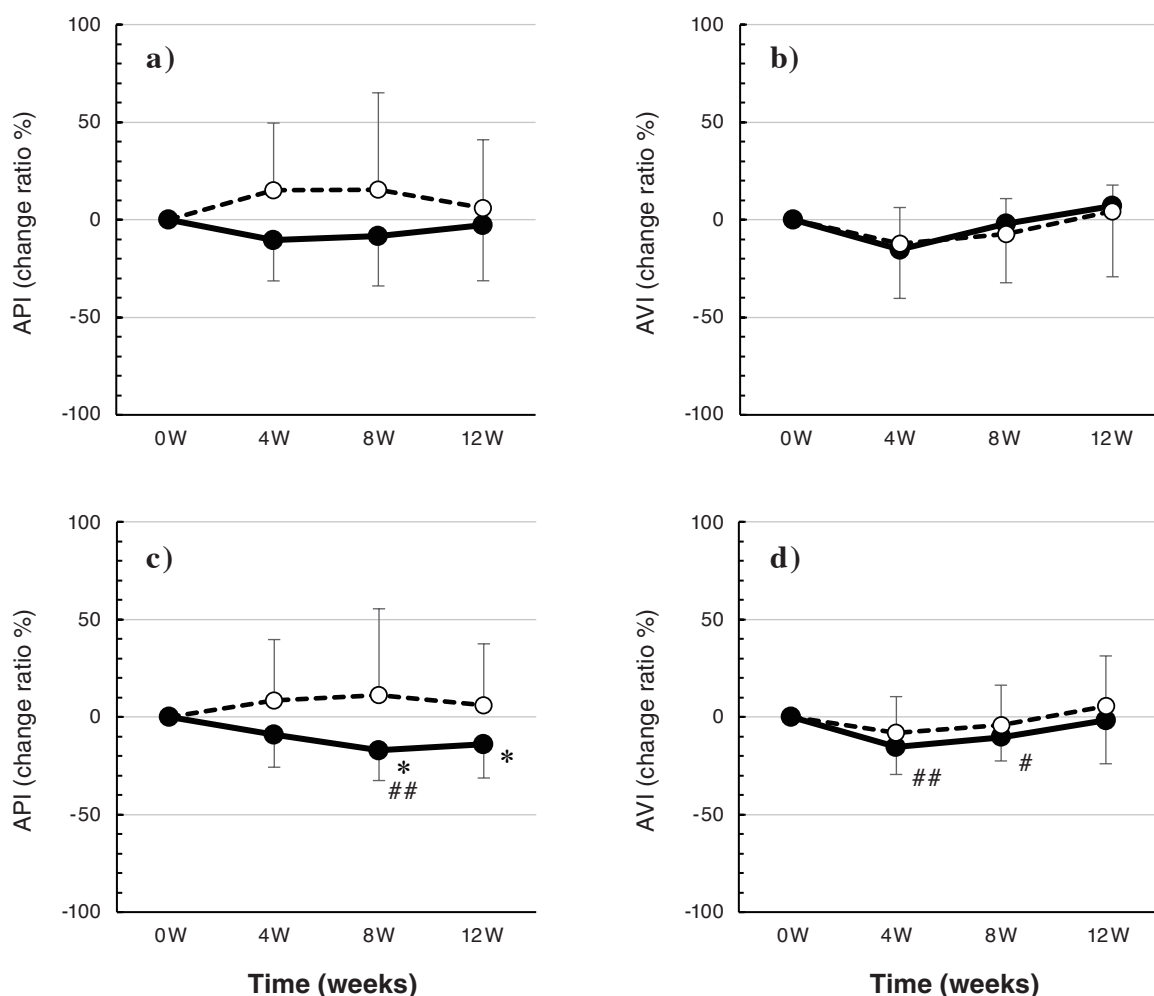


Fig. 1. Values of API and AVI

Change ratio (%) of WEM group (●) and Placebo group (○) are expressed as means \pm SD. **a)** and **b)** indicate API and AVI of subjects with LDL-C between 120-159 mg/dL, respectively. WEM group includes 7 subjects and Placebo group includes 9 subjects. **c)** and **d)** indicate API and AVI of subjects aged 30 years or older, respectively. WEM group includes 14 subjects and Placebo group includes 13 subjects. * $p < 0.05$, compared with the Placebo group by t-test., # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, comparison with before intake by Sidak test. WEM, water extract of mangosteen; API, Arterial Pressure Index; AVI, Arterial Velocity Pulse Index; LDL-C, low-density-lipoprotein-cholesterol; SD, standard deviation.

プラセボ群ではそれぞれ+8.3%、+11.2%、+6.1%であり、プラセボ群と比較して摂取8、12週間後にWEM群で有意な低下が認められた ($p < 0.05$, **Fig. 1-c**)。AVIではWEM群で摂取前と比較して摂取4、8週間後に有意な低下は認められたが ($p < 0.05$)、プラセボ群との有意な差は認められなかった (**Fig. 1-d**)。

考察

血管機能に影響を与える因子である年齢、FPG, BP, LDL-CまたはTGに着目して先行研究の層別解析を試みた。FPG, BPおよびTGについては例数が0~3と少なく、

解析できなかった。LDL-Cが境界域および軽症域の被験者は抽出した被験者数が少ないため、差を検出するには不十分と考えられた。血管機能を低下させる要因のうち、加齢を除く高血糖、高血圧、血中LDL-CやTGの増加による血管機能の低下をWEMの摂取が改善するかについては、今回検証できなかった。

血中のエストロゲン低下は30歳以降から始まり、その低下は血管機能を低下させる¹⁵⁾。先行研究¹⁰⁾ではWEM摂取により血管の硬さの指標であるAPIおよびAVI¹⁴⁾が低下したが、有意差はなかった。30歳以上の健常者に限定した場合、プラセボ群と比較してWEM摂取群では摂取8、12週間後にAPIの有意な低下が認められ (**Fig. 1-c**)、血管の柔軟性が改善された。このことから、加齢が進むと血管

の機能が低下するが、WEMの摂取による血管機能の改善効果が現れやすいと考えられた。今回、AVIについては明らかな効果が認められなかった点については、WEMの摂取が、AVIよりもAPIに早く影響した可能性があるかと推測している。

WEMはヒト摂取試験において肌のAGEs量を反映している蛍光値を低下させ、血中ペントシジン量も低下させることが報告されている¹⁶⁾。また、肌の蛍光値や血中ペントシジン量が動脈硬化と相関があり^{17,18)}、さらにはAGEs架橋切断剤であるalagebriumの摂取により血管機能が改善したとの報告¹⁹⁾がある。以上より、WEM摂取によるAPIの低下はWEMの糖化抑制作用によるものと考えられる。

また、エストロゲンには血管内皮保護作用があるだけでなく²⁰⁾、AGEs生成抑制作用もあり²¹⁾、30歳以上ではエストロゲン量が減少し始めることを考慮すると¹⁵⁾、30歳以上ではAGEsの生成抑制能力が減少し始めていると考えられる。今回の結果で血中のエストロゲン量が減少し、AGEs生成抑制の能力が減少し始める30歳以上に限定した際にWEM摂取でAPIの項目で効果があったことも、WEM摂取によるAPIの改善にはWEMの糖化抑制作用が関与している可能性を支持している。

先行研究¹⁰⁾ではWEM摂取によるAPIの明らかな有意

差は認められなかったが、今回の報告では血管機能が低下し始める30歳以上でWEM摂取によるAPIの有意な低下が認められた。このように健常者においても血管柔軟性の状態は様々であり、WEMの効果を検証するためには被験者の摂取前の血管柔軟性の状態を考慮することが重要と考えられた。

結語

30歳以上の健常な女性において、WEMの摂取によりAPIを改善したことから、加齢による血管の硬化を改善し、血管の柔軟性を保つことが示唆された。糖化を抑制するWEMの摂取は中高年の動脈硬化のリスクを低減させる食品として大いに期待できる。

利益相反申告

先行研究の臨床試験は日本新薬が出資し、TESホールディングス（東京都台東区）にて実施された。

参考文献

- 1) Araki N, Ueno N, Chakrabarti B, et al. Immunochemical evidence for the presence of advanced glycation end products in human lens proteins and its positive correlation with aging. *J Biol Chem.* 1992; 267: 10211-10214.
- 2) Kimura T, Takamatsu J, Ikeda K, et al. Accumulation of advanced glycation end products of the Maillard reaction with age in human hippocampal neurons. *Neurosci Lett.* 1996; 208: 53-56.
- 3) Singh S, Siva BV, Ravichandiran V. Advanced glycation end products: Key player of the pathogenesis of atherosclerosis. *Glycoconj J.* 2022; 39: 547-563.
- 4) Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation.* 2006; 114: 597-605.
- 5) Urios P, Grigorova-Borsos AM, Sternberg M. Flavonoids inhibit the formation of the cross-linking AGE pentosidine in collagen incubated with glucose, according to their structure. *Eur J Nutr.* 2007; 46: 139-146.
- 6) Yokozawa T, Nakagawa T. Inhibitory effects of Luobuma tea and its components against glucose-mediated protein damage. *Food Chem Toxicol.* 2004; 42: 975-981.
- 7) Cai Q, Li BY, Gao HQ, et al. Grape seed procyanidin b2 inhibits human aortic smooth muscle cell proliferation and migration induced by advanced glycation end products. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2011; 75: 1692-1697.
- 8) Ngawhirunpat T, Opanasopi P, Sukma M, et al. Antioxidant, free radical-scavenging activity and cytotoxicity of different solvent extracts and their phenolic constituents from the fruit hull of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Pharm Biol.* 2010; 48: 55-62.
- 9) Parengkuan L, Yagi M, Matsushima M, et al. Anti-glycation activity of various fruits. *Anti-Aging Med.* 2013; 10: 70-76.
- 10) Maejima K, Ohno R, Nagai R, et al. Effect of mangosteen pericarp extract on skin moisture and arterial stiffness: Placebo-controlled double-blinded randomized clinical trial. *Glycative Stress Res.* 2018; 5: 95-103.
- 11) Al-Shaer MH, Choueiri NE, Correia MLG, et al. Effects of aging and atherosclerosis on endothelial and vascular smooth muscle function in humans. *Int J Cardiol.* 2006; 109: 201-206.
- 12) Kajikawa M, Higashi Y. Obesity and endothelial function. *Biomedicine.* 2022; 10: 1745.
- 13) 消費者庁。「特定保健用食品の表示許可等について」別添2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」。消費生活消費者庁次長通知。第109号、2022年4月1日
https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/foods_for_specified_health_uses/notice/assets/food_labeling_cms206_20201117_23.pdf
- 14) Komine H, Asai Y, Yokoi T, et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness using oscillometric blood pressure measurement. *Biomed Eng Online.* 2012; 11: 6.

- 15) Lephart ED, Naftolin F. Menopause and the skin: Old favorites and new innovations in cosmeceuticals for estrogen-deficient skin. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021; 11: 53-69
- 16) Ohno R, Moroishi N, Sugawa H, et al. Mangosteen pericarp extract inhibits the formation of pentosidine and ameliorates skin elasticity. *J Clin Biochem Nutr*. 2015; 57: 27-32.
- 17) den Dekker MAM, Zwiers M, van den Heuvel ER, et al. Skin autofluorescence, a non-invasive marker for AGE accumulation, is associated with the degree of atherosclerosis. *PLoS One*. 2013; 8: e83084.
- 18) Guerin-Dubourg A, Cournot M, Planesse C, et al. Association between fluorescent advanced glycation end-products and vascular complications in type 2 diabetic patients. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 7989180.
- 19) Ziemann SJ, Melenovsky V, Clattenburg L, et al. Advanced glycation endproduct crosslink breaker (Alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2007; 25: 577-83.
- 20) Zahreddine R, Davezac M, Buscato M, et al. A historical view of estrogen effect on arterial endothelial healing: From animal models to medical implication. *Atherosclerosis*. 2021; 338: 30-38.
- 21) Mukhopadhyay S, Mukherjee TK. Bridging advanced glycation end product, receptor for advanced glycation end product and nitric oxide with hormonal replacement/estrogen therapy in healthy versus diabetic postmenopausal women: A perspective. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1745: 145-155.