

## 作用機序に関する説明資料

## 1. 製品概要

商品名	KAGOME (カゴメ) カゴメトマトジュース高リコピントマト 使用食塩無添加
機能性関与成分名	リコピン、GABA
表示しようとする機能性	本品にはリコピンと GABA が含まれます。リコピンには血中 HDL(善玉)コレステロールを増やす機能が、GABA には血圧が高めの方の血圧を下げる機能があることが報告されています。血中コレステロールが気になる方や血圧が高めの方にお勧めです。

## 2. 作用機序

リコピンの血中 HDL コレステロール(HDLc)上昇作用に関する作用機序

リコピンはトマトに豊富に含まれ、鮮やかな赤色を与える色素で、プロビタミン A 活性を持たないカロテノイドである。リコピンの摂取は複数の生理作用に関する報告があり(1)、血中脂質に影響を与え(2)、動脈硬化や心疾患の発症に対して抑制的に作用するという複数の研究報告がある(3~5)。

リコピンは中年肥満者の血中コレステロールエステル転移タンパクの活性を低下させ、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)の活性を高めることで、HDLc のサブタイプである HDL-2 や HDL-3 を増加させ、HDLc を増加させる可能性が提唱されている(6)。

一方、Palozza ら(7)、Navarro-González ら(8)は、リコピンが 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A(HMG-CoA)還元酵素を阻害することで、LDL コレステロール(LDLc)の低下作用を示すという作用機序を提唱している。また、Palozza ら(7)は、実験動物のウサギ、マウス、ラットを用いてリコピン投与により、LDLc の低下と HDLc の上昇が並行して誘導された複数の論文を紹介している。スタチン系の高脂血症薬は HMG-CoA 還元酵素阻害による LDLc 低下作用が報告されているが、HDLc を顕著に増加させることも知られている。Friedewald の式では、中性脂肪(TG)が 400 mg/dl 以下の場合では、 $LDLc = \text{総コレステロール(Tc)} - HDLc - TG/5$  が成り立つこと(9)が示されており、LDLc の低下が、HDLc の上昇に関連することが示唆されている。

以上からリコピンによる HDLc の上昇作用は、直接的な作用機序と間接的な作用機序の両方の可能性が考察できる。

GABA の血圧低下作用に関する作用機序

GABA の血圧低下作用については古くから研究が行なわれており、その作用機序については、いくつかの報告がある。古くは、GABA は中枢神経系に影響を与えている可能性が示唆されていたが(10)、最近では、GABA は末梢自律神経節に影響を与えている可能性が示唆されている。例えば、経口投与した GABA が末梢神経節において GABA<sub>B</sub> 受容体を活性

## 別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

化し、ノルアドレナリンの放出を抑制することで血管の収縮を抑え、血圧を低下させる、という作用機序が提唱されている(11、12)。また、長期的な投与では、腎臓の交感神経系の抑制によるナトリウム排泄亢進に伴う降圧作用も提唱されている(13)。

### 3. 相互作用に関する考察

機能性関与成分であるリコピンと GABA は、それぞれが互いの機能や吸収に影響を及ぼすとの報告は確認されなかった。リコピンの HDLc 上昇作用と GABA の血圧低下作用の作用機序は互いに独立しており、相互作用がある可能性は極めて低いものとする。また、吸収メカニズムからも、脂溶性カロテノイドであるリコピンと水溶性アミノ酸である GABA とが、互いに吸収を促進したり抑制したりする可能性は低いものとする。

参考文献：

1. Story EN *et al.*, An update on the health effects of tomato lycopene. *Annu Rev Food Sci Technol*, **1**, 189-210 (2010).
2. Ried K and Fakler P, Protective effect of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: Meta-analyses of intervention trials. *Maturitas*, **68**, 299-310 (2011).
3. Rissanen TH *et al.*, Low serum lycopene concentration is associated with an excess incidence of acute coronary events and stroke: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Br J Nutr*, **85**(6), 749-754 (2001).
4. Sesso HD *et al.*, Plasma lycopene, other carotenoids, and retinol and the risk of cardiovascular disease in women. *Am J Clin Nutr*, **79**, 47-53 (2004).
5. Maiani G *et al.*, Carotenoids: Actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Mol Nutr Food Res*, **53**, S194-S218 (2009).
6. McEneny J *et al.*, Lycopene intervention reduces inflammation and improves HDL functionality in moderately overweight middle-aged individuals. *J Nutr Biochem*, **24**(1), 163-168 (2013).
7. Palozza P *et al.*, Effect of lycopene and tomato products on cholesterol metabolism. *Ann Nutr Metab*, **61**(2), 126-134 (2012).
8. Navarro-González I *et al.*, The inhibitory effects of bioactive compounds of tomato juice binding to hepatic HMGCR: in vivo study and molecular modelling. *PLOS ONE*, **9**(1), e83968 (2014).
9. 日本動脈硬化学会（編）、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版。日本動脈硬化学会 (2012)。
10. Bhargava KP *et al.*, Central cardiovascular actions of  $\gamma$ -aminobutyric acid. *Brit J Pharmacol*, **23**, 383-390 (1964).
11. Kimura M *et al.*, Involvement of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) B receptors in the hypotensive effect of systemically administered GABA in spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol*, **89**(4), 388-394 (2002).

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

12. Hayakawa K *et al.*, Mechanism underlying  $\gamma$ -aminobutyric acid-induced antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*, **438**(1-2), 107-113 (2002).
13. Hayakawa K *et al.*, Role of the renal nerves in  $\gamma$ -aminobutyric acid-induced antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*, **524**(1-3), 120-125 (2005).