

作用機序に関する説明資料

1. 製品概要

商品名	ねむリラク b
機能性関与成分名	ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン、ヒハツ由来ピペリン類
表示しようとする機能性	本品にはラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン、ヒハツ由来ピペリン類が含まれます。ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリンには、睡眠の質（眠りの深さ・起床時の睡眠に対する満足感）を高める機能が報告されています。 ヒハツ由来ピペリン類には、冷えにより低下した末梢血流を正常に整え、冷えによる末梢（手）の体温（皮膚表面温度）の低下を軽減する機能が報告されています。

2. 作用機序

【ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン】

機能性関与成分であるラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリンはフラボノイド化合物ケルセチンをアグリコンとしたガラクトースおよびグルコースの配糖体である。ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリンは腸管内でケルセチンおよびグルクロン酸抱合体に代謝され、これらの代謝物を介してセロトニンの代謝を阻害し、セロトニンを増加させると報告されている¹⁾。さらに、動物試験においては、ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリンをそれぞれ2%以上含むラフマ葉抽出物を投与したところ、ラットの脳および視床下部にセロトニン量の増加が確認された²⁾。

一方、セロトニンは睡眠・覚醒リズムを調節するメラトニンの前駆体であり³⁾、メラトニンを増やすことで深い眠りであるノンレム睡眠が増え⁴⁾、バランスの良い睡眠がもたらされる⁵⁾との報告がある。

以上のことから、ラフマ由来ヒペロシド、およびラフマ由来イソクエルシトリンはセロトニン、及びその代謝物であるメラトニンを増やすことにより、睡眠の質（眠りの深さ・起床時の睡眠に対する満足感）を向上させると考えられる。また、ラフマ葉抽出物に含まれる他の成分については当該機能性に対して明確な関与を示すものは報告されておらず、本機能性関与成分が深く関与しているものと推察される⁶⁾。

また、ラフマ由来ヒペロシド、およびラフマ由来イソクエルシトリンには、それぞれの化合物を用いたラット強制水泳試験において、抗ストレス作用が確認されている⁷⁾。

一方、ストレスから睡眠が浅くなり、睡眠の質が低下することも報告されており⁸⁾、ストレスがヒトの睡眠に様々な形で影響を及ぼすことが知られている。

以上のことから、ラフマ由来ヒペロシド、およびラフマ由来イソクエルシトリンはストレスを低減させることにより、睡眠の質の改善に役立つ可能性も示唆された。

別紙様式 (Ⅶ) - 1 【添付ファイル用】

【ヒハツ由来ピペリン類】

ヒハツにはヒハツ由来ピペリン類（ピペリン、イソピペリン、シャビシン、イソシャビシン、ピペラニン）が含有されていることが報告されている⁹⁾¹⁰⁾。本届出商品の原材料として使用しているヒハツ抽出物は機能性関与成分ヒハツ由来ピペリン類を標準化したものである。

ヒト試験において、ヒハツ由来ピペリン類 120 μ g 含有ヒハツ抽出物の経口摂取による、冷水負荷後の手（末梢）の末梢血流量および皮膚表面温度の低下の軽減作用が確認されている¹¹⁾。また、ヒハツ由来ピペリン類を標準化したヒハツ抽出物及びピペリン類各成分は、in vitro 試験において、感覚神経に発現するイオンチャネル Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) を活性化する作用が確認されている¹²⁾¹³⁾。

TRPV1 の活性化は、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide、CGRP) やサブスタンス P の放出による血管拡張・血管透過性亢進を引き起こし、血流量の増大を引き起こすことが報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。

また、TRPV1 を活性化することで感覚神経から交感神経へと刺激を伝達し、副腎からアドレナリンを分泌させ、最終的に体熱産生を亢進させることが報告されていることから¹²⁾、身体内部で体熱産生が起これ、深部体温が上昇すると考えられる。

血管拡張がおこることで、手足などの末梢の薄い皮膚に存在し、体熱を調節している動静脈吻合 (Arteriovenous Anastomosis、AVA) を拡大させ、身体内部で暖まった大量の温かい血液を静脈叢に送り、そこからの伝導により皮膚表面に熱を供給することが報告されている¹⁶⁾。

よってヒハツ由来ピペリン類が TRPV1 を活性化することにより、血流量の増大および熱産生を亢進し、末梢体温を保つことが考えられる。

ヒハツ抽出物中のピペリン類が機能性を有しているか確認するため、ヒハツ抽出物のピペリン類含有画分およびヒハツ抽出物からピペリン類を除いたピペリン類非含有画分にて TRPV1 活性化作用を評価したところ、ピペリン類非含有画分には TRPV1 活性化作用は認められなかった。一方、ヒハツ抽出物及びピペリン類含有画分にはいずれも有意な TRPV1 活性化作用が認められた¹⁷⁾。ピペリン類以外の成分は機能性に関与しなかったことから、ヒハツ抽出物の TRPV1 活性化作用における機能性関与成分はヒハツ由来ピペリン類である。

以上のことから、機能性関与成分ヒハツ由来ピペリン類を摂取することで、TRPV1 を活性化し血流量の増大および熱産生を亢進させ、結果、冷えにより低下した血流（末梢血流）を正常に整え、冷えによる末梢（手）の皮膚表面温度の低下を軽減する機能を有すると考えられる。

参考文献

- 1) 寺尾純二, メンタルヘルスを支える栄養科学 - 食品成分の抗うつ様活性評価 -, 四国医誌, 66, 123-126 (2010)

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

- 2) Butterweck V et al., Long-term effects of an Apocynum venetum extract on brain monoamine levels and b-AR density in rats., *Pharmacol Biochem Behav*, 75(3), 557-564 (2003)
- 3) Chowdhury I et al., Melatonin: fifty years of scientific journey from the discovery in bovine pineal gland to delineation of functions in human., *Indian J Biochem Biophys*, 45(5), 289-304 (2008)
- 4) Attenburrow ME et al., Low dose melatonin improves sleep in healthy middle-aged subjects., *Psychopharmacology*, 126(2), 179-181 (1996)
- 5) Yamadera H et al., The topics of sleep disorder: concerning sleep-wake rhythm disorder., *J Nippon Med Sch*, 68(4), 344-348 (2001)
- 6) 常磐植物化学研究所社内資料 研究結果報告書(書類番号 180604)
- 7) Butterweck V et al., Flavonoids from *Hypericum perforatum* (St. John's wort) Show Antidepressant Activity in the Forced Swimming Test., *Planta Med*, 66(1), 3-6 (2000)
- 8) 中田 光紀, 日勤女性労働者の職業性ストレスと睡眠習慣の関連 - 電機製造業従業員を対象とした疫学研究 -, *行動医学研究*, 7(1), 39-46 (2001)
- 9) *Anal Bioanal Chem.* 2002 Sep;374(1):155-60. Epub 2002 Aug 10
- 10) スパイス・ハーブの機能と最新応用技術、株式会社シーエムシー出版、2011: 185-86
- 11) *Jpn Pharmacol Ther* 2018; 46(2): 219-25
- 12) *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2010; 74(5): 1068-72
- 13) *FOOD STYLE* 21. 2015; 6: 27-30
- 14) *日薬理誌.* 2006.; 128: 78-81
- 15) *薬学図書館.* 1993; 38(1): 1-7
- 16) *繊維製品消費科学.* 1995; 36(1): 12-17
- 17) *日本香辛料研究会講演要旨集.* 2019; 34: 20-21