

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題：〇〇〇（商品名）に含まれる機能性関与成分β-クリプトキサンチンによる骨の健康維持に関する研究レビュー

商品名：〇〇〇（未定）

機能性関与成分名：β-クリプトキサンチン

表示しようとする機能性：本品にはβ-クリプトキサンチンが含まれています。β-クリプトキサンチンは、骨代謝の働きを助けることにより骨の健康維持に役立つことが報告されています。

作成日：20〇〇年〇月〇日

届出者名：〇〇

抄 録

「目的」

健常者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）において、ウンシュウミカンに含まれるβ-クリプトキサンチンの継続的な摂取による骨の健康維持に対する機能を検証するため、定性的研究レビューを実施した。

「方法」

（公財）日本健康・栄養食品協会および国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所からなる農林水産物の機能性調査部会（以下、農林水産物の機能性調査部会という）のレビューワー3名が、リサーチクエスト「健常者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）において、β-クリプトキサンチンの継続的な摂取は、対照群と比較して骨代謝マーカーを変化（骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇）させられるか？」に基づいて、3つのデータベース（PubMed、JDreamⅢ、医中誌Web）により文献検索を実施した。検索により特定された文献から適格基準に適合しない文献を除外し、「論文の質の評価」により、一定水準以上の研究レベル（QL3以上）がある文献を採用文献とした。採用文献における「骨代謝マーカーの変化による骨の健康維持」に係る評価項目を効果指標として、エビデンス総体の評価を実施した。なお、研究レビューの総合評価は、5名の学識経験者からなる農林水産物の機能性評価委員会にて、【科学的根拠レベル総合評価】、【「研究タイプ、質、数」の目安】、【一貫性の目安】についてA～Eの5段階で評価した。

「結果」

適格基準に合致した3報（文献1、2、3）の文献を採用した。3報の文献は論文の質の評価が文献1：QL1、文献2：QL2、文献3：QL2で、いずれも肯定的な文献であり、ウンシュウミカン由来のβ-クリプトキサンチンを摂取させ、骨代謝

マーカーの変化を測定したものであった。 β -クリプトキサンチンを 0.3~6.0mg/日、4~12 週間摂取することで、骨代謝マーカーの変化 (骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇) が確認された。

農林水産物の機能性評価委員会における評価結果は、【科学的根拠レベル総合評価】: B、【「研究タイプ、質、数」の目安】: C、【一貫性の目安】: B であった。

「結論」

ウンシュウミカンに含まれる β -クリプトキサンチンの継続的な摂取は、骨の健康維持に有効であると考えられる。ただし、 β -クリプトキサンチンの最も低い用量 (0.3mg/日) で有効性が認められた試験 (文献 3) では、閉経後女性のみを対象に複数の骨代謝マーカーを測定していたが、そのうち 1 つのマーカーにおいてのみ有意な変化を示していたこと、さらに症例減少バイアスの観点からも、その効果は限定的なものといえる。

文献 2 においては、1.54~2.88mg/日であったが、1.54mg/日摂取では 1 つマーカー (血清 TRAP) のみ有意 (低下) であったためその摂取量は限定的と考えられた。最も多くの代謝マーカーで有意差が確認された水準は、3.0 と 6.0mg/日であった (文献 1)。

以上の結果、エビデンス総体としての質は高く、健常者において β -クリプトキサンチンの 3.0~6.0mg/日、4 週から 12 週間程度の摂取は、対照食群と比較して骨代謝マーカーを変化 (骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇) させる肯定的根拠があると考えられた。

はじめに

論拠、目的

ウンシュウミカンには、日本原産の常緑の低木または小高木であり、原産地は鹿児島県の長島といわれている。ウンシュウミカンの果肉には、 β -クリプトキサンチン (黄色色素) が多く含まれており、近年、骨の健康維持に対する作用が注目されている。機能性表示食品の届出におけるガイドラインに合致した研究レビューは確認できなかったため、健常者 (未成年者、妊産婦、授乳婦は除く) において、ウンシュウミカンに含まれる β -クリプトキサンチンの継続的な摂取による骨の健康維持に対する機能を検証するため、定性的研究レビューを実施した。

方法

プロトコールと登録

2013 年度より実施されている国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構「機能性を持つ農林水産物・食品開発プロジェクト」における研究レビュープロトコールに従い、農林水産物の機能性調査部会のレビューワー 3 名が、文献検索、文献スクリーニング、論文の質の評価、データ抽出を行い、5 名の学識経験者からなる農林水産物の機能性評価委員会がエビデンスの強さを評価した。なお研究レビュープロトコールのデータベースへの登録は実施しなかった。

適格基準

日本語または英語で記載され、査読付き雑誌に投稿された介入試験を対象とし

た。リサーチクエスチョン及びPICOS は以下の通り設定した。

リサーチクエスチョン：健常者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）において、β-クリプトキサンチンの継続的な摂取は、対照群と比較して骨代謝マーカーを変化（骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇）させるか？

Participants (P)：健常者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）

Intervention (I)：β-クリプトキサンチンの継続的な摂取

Comparison (C)：対照食品（β-クリプトキサンチンを含有しない加工品等）の継続的な摂取

Outcome (O)：骨代謝マーカーの変化（骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇）

効果指標：血中もしくは尿中の骨吸収マーカー、骨形成マーカー

Study design (S)：介入試験

【除外基準】

- ・骨代謝マーカーが指標ではないもの
- ・β-クリプトキサンチン量が不明のもの
- ・他の成分との組み合わせによるもの
- ・PICOの検証ができないもの

情報源

3つのデータベースを情報源として用いた。すなわち、PubMed（最終検索日：2015年10月23日）、JDreamIII（最終検索日：2015年10月28日）、医中誌Web（最終検索日：2015年11月10日）を用いて検索した。各データベースとも検索期間は限定せず、最終検索日までの全範囲を対象として検索を行った。また、未報告研究についてはUMIN臨床試験登録システム（UMIN-CTR、最終検索日：2015年12月14日）を用いて検索した。

検索

リサーチクエスチョンに従い、各データベースにおける検索式は以下のように設定した。UMIN-CTRでは「自由記載語」欄に「クリプトキサンチン」または「ウンシュウミカン」と記入し検索した。

PubMed

#	検索式
1	("citrous"[All Fields] OR "citrus"[MeSH Terms] OR "citrus"[All Fields]) AND unshiu[All Fields]) OR (satsuma[All Fields] AND mandarin[All Fields])
2	"cryptoxanthins"[MeSH Terms] OR "cryptoxanthins"[All Fields] OR "cryptoxanthin"[All Fields]
3	#1 OR #2
4	("bone and bones"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "bones"[All Fields]) OR "bone and bones"[All Fields] OR "bone"[All Fields])

5	("osteogenesis"[MeSH Terms] OR "osteogenesis"[All Fields] OR ("bone"[All Fields] AND "formation"[All Fields]) OR "bone formation"[All Fields]) AND ("biological markers"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "markers"[All Fields]) OR "biological markers"[All Fields] OR "marker"[All Fields])
6	("alkaline phosphatase"[MeSH Terms] OR ("alkaline"[All Fields] AND "phosphatase"[All Fields]) OR "alkaline phosphatase"[All Fields]) OR ALP[All Fields]
7	("osteocalcin"[MeSH Terms] OR "osteocalcin"[All Fields]) OR GCO[All Fields]
8	(procollagen type 1) OR (n-terminal propeptide) OR (c-terminal propeptide) OR (P1NP) OR (P1CP)(("procollagen"[MeSH Terms] OR "procollagen"[All Fields]) AND type[All Fields] AND 1[All Fields]) OR (n-terminal[All Fields] AND propeptide[All Fields]) OR (c-terminal[All Fields] AND propeptide[All Fields]) OR P1NP[All Fields] OR P1CP[All Fields]
9	"deoxyypyridinoline"[Supplementary Concept] OR "deoxyypyridinoline"[All Fields]
10	("bone resorption"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "resorption"[All Fields]) OR "bone resorption"[All Fields]) AND ("biological markers"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "markers"[All Fields]) OR "biological markers"[All Fields] OR "marker"[All Fields])
11	(c-terminal[All Fields] AND telopeptide[All Fields]) OR CTX[All Fields] OR "glutamyl-lysyl-alanyl-histidyl-aspartyl-glycyl-glycyl-arginine"[Supplementary Concept] OR ("glutamyl-lysyl-alanyl-histidyl-aspartyl-glycyl-glycyl-arginine"[All Fields] OR "crosslaps"[All Fields])
12	("collagen type I trimeric cross-linked peptide"[Supplementary Concept] OR "collagen type I trimeric cross-linked peptide"[All Fields] OR "n telopeptide"[All Fields]) OR NTX[All Fields]
13	"tartrate-resistant acid phosphatase"[Supplementary Concept] OR "tartrate-resistant acid phosphatase"[All Fields] OR "tracp"[All Fields]
14	#3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)
15	#14 AND "humans"[MeSH Terms]

JDreamIII

#	検索式
1	うんしゅうみかん OR ウンシュウミカン OR 温州みかん OR 温州ミカン OR 温州蜜柑 OR citrus unshiu OR satsuma mandarin
2	クリプトキササンチン OR β -クリプトキササンチン OR cryptoxanthin OR β -cryptoxanthin
3	#1 OR #2

別紙様式 (V) - 4

4	#3 AND ヒト/CT
5	#4 AND a1/dT
6	骨 OR bone
7	骨代謝マーカー
8	骨形成マーカー OR (formation marker) OR (bone formation marker)
9	オステオカルシン OR osteocalcin OR (carboxylated osteocalcin) OR GCO
10	骨型アルカリフォスファターゼ OR (alkaline phosphatase) OR (bone-specific alkaline phosphatase) OR ALP OR BAP
11	"PICP"/ST OR "PICP"/ST OR I型プロコラーゲン-C-プロペプチド
12	I型プロコラーゲン-N-プロペプチド OR "PINP"/ST OR "PINP"/ST
13	デオキシピリジノリン+deoxypyridinoline OR "DPD"/ST
14	骨吸収マーカー OR (resorption marker) OR (bone resorption marker)
15	I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド OR NTX
16	I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド OR CTX
17	酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ OR TRACP
18	#5 AND (#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)

CT : シソーラス用語、A1/DT : 原著論文

医中誌 Web

#	検索式
1	(ミカン属/TH or ウンシュウミカン/AL) or うんしゅうみかん/AL or 温州みかん/AL or 温州ミカン/AL or 温州蜜柑/AL or ((ミカン属/TH or citrus/AL) and unshiu/AL) or (satsuma/AL and mandarin/AL)
2	(Cryptoxanthins/TH or クリプトキササンチン/AL) or β-クリプトキササンチン/AL or (Cryptoxanthins/TH or cryptoxanthin/AL) or (Cryptoxanthins/TH or β-cryptoxanthin/AL)
3	#1 or #2
4	#3 and (ヒト/TH or ヒト/AL)
5	#4 and PT=原著論文
6	(骨/TH or 骨/AL) or (骨/TH or bone/AL)
7	骨代謝マーカー/AL
8	骨形成マーカー/AL or (formation/AL and (標識/TH or marker/AL)) or ((骨/TH or bone/AL) and formation/AL and (標識/TH or marker/AL))
9	(Osteocalcin/TH or オステオカルシン/AL) or (Osteocalcin/TH or osteocalcin/AL) or (carboxylated/AL and (Osteocalcin/TH or osteocalcin/AL)) or GCO/AL

10	骨型アルカリフォスファターゼ/AL or (alkaline/AL and ("Phosphoric Monoester Hydrolases"/TH or phosphatase/AL)) or (bone-specific/AL and alkaline/AL and ("Phosphoric Monoester Hydrolases"/TH or phosphatase/AL)) or ("Alkaline Phosphatase"/TH or ALP/AL) or BAP/AL
11	("Procollagen Type I Carboxy Terminal Peptide"/TH or plcp/AL) or ("Procollagen Type I Carboxy Terminal Peptide"/TH or picp/AL)
12	("Procollagen Type I Carboxy Terminal Peptide"/TH or I型プロコラーゲン-C-プロペプチド/AL)
13	#11 or #12
14	("Procollagen Type I N-Terminal Peptide"/TH or I型プロコラーゲン-N-プロペプチド/AL)
15	("Procollagen Type I N-Terminal Peptide"/TH or plnp/AL) or ("Procollagen Type I N-Terminal Peptide"/TH or pinp/AL)
16	#14 or #15
17	(Deoxypyridinoline/TH or デオキシピリジノリン/AL) or (Deoxypyridinoline/TH or deoxypyridinoline/AL)
18	("Dihydropyrimidine Dehydrogenase (NADP+)" /TH or DPD/AL)
19	#17 or #18
20	骨吸収マーカー/AL or ((吸収/TH or resorption/AL) and (標識/TH or marker/AL)) or ((骨/TH or bone/AL) and (吸収/TH or resorption/AL) and (標識/TH or marker/AL))
21	("NTx Teloepptide"/TH or i型コラーゲン架橋 n-テロペプチド/AL)
22	NTX/AL
23	#21 or #22
24	("CTx Teloepptide"/TH or i型コラーゲン架橋 c-テロペプチド/AL)
25	(Cefotaxime/TH or CTX/AL)
26	#24 or #25
27	("Tartrate-Resistant Acid Phosphatase"/TH or 酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ/AL)
28	("Tartrate-Resistant Acid Phosphatase"/TH or TRACP/AL)
29	#27 or #28
30	#5 and (#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #13 or #16 or #19 or #20 or #23 or #26 or #29)

研究の選択

適格基準及び除外基準に基づき、農林水産物の機能性調査部会のレビューワー3名が、文献のスクリーニングを実施した。1次スクリーニングでは文献のタイトルと要約を用いて採否を判断した。除外文献と明確に判断できない場合は、引き続き2次スクリーニングに供した。2次スクリーニングでは文献を入手し、本文を詳細に吟味して採用文献と除外文献に分別した。採用文献は、別紙様式 (V)

別紙様式 (V) - 4

-7 に、除外文献は除外理由を付して別紙様式 (V) -8 に記載した。なお、未報告研究については UMIN CTR 臨床試験登録情報を確認し、別紙様式 (V) -9 に記載した。

データの収集プロセス

採用された文献より、農林水産物の機能性調査部会のレビューワー3 名が実施し、採用文献リスト (別紙様式 (V) -7 に基づいて記載したものを確認した。

データ項目

採用された文献の著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、有害事象、査読の有無、論文の利益相反情報を別紙様式 (V) -7 に記載した。各文献における骨の健康維持機能に係る効果指標及びその結果を、別紙様式 (V) -11a-2 に記載した。

個別の研究のバイアスリスク

採用文献の論文の質の評価は、「ヒト介入試験の「論文の質」の評価採点表」((公財) 日本健康・栄養食品協会作成、添付資料参照) に基づいて、QL1~QL4 の4 段階で評価を実施した。なお、QL1~4 の定義は下記の通りとし、一定水準以上の研究レベル (QL3 以上) であるものを採用文献とした。

QL1 : 質が高い (いずれの評価視点においても適切)

QL2 : 質は中程度 (一部の評価視点において不十分な点はあるものの概ね適切)

QL3 : 質が低い (多くの視点において不適切)

QL4 : 著しく質が低い (総合評価においては考慮しない)

さらに、別紙様式 (V) -11a-1 に基づいて、バイアスリスクの評価及び非直接性の評価を実施した。各項目の評価は、「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」に記載された評価方法に準じて、高 (-2)、中/ 疑い (-1)、低 (0) の3 段階で実施した。なお、まとめについては、高 (-2)、中 (-1)、低 (0) の3 段階で評価を実施した。

1) バイアスリスクの評価

- ・ 選択バイアス (ランダム化、割り付けの隠蔽)
- ・ 盲検性バイアス (参加者、アウトカム評価者)
- ・ 症例減少バイアス (ITT・FAS・PPS、不完全アウトカムデータ)
- ・ 選択的アウトカム報告
- ・ その他のバイアス
- ・ まとめ

2) 非直接性の評価

- ・ 対象
- ・ 介入
- ・ 対照
- ・ アウトカム
- ・ まとめ

要約尺度

定性的研究レビューのため要約尺度は設定しなかった。

結果の統合

定性的研究レビューのため結果の統合は行わなかった。

全研究のバイアスリスク

別紙様式 (V) -13a に従い、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスについて評価を実施した。

追加的解析

定性的研究レビューのため追加的解析は実施しなかった。

研究レビューの総合評価

採用文献を「効果あり」、「判定保留」、「効果なし」、「負の効果あり」に分けて RCT/RCT 以外の別、QL1~QL3 の別を一覧にして別紙様式 (V) -16 (総合評価用集計表) に報数のまとめとして示した。なお、「効果あり」、「判定保留」、「効果なし」、「負の効果あり」の定義は下記の通りとした。

効果あり：効果指標（骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇）で介入群と対照群の群間差又はベースラインと介入後の前後差のいずれか又はその両方で有意確率が 5%未満の場合をいう。

効果なし：効果指標（骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇）で介入群と対照群の群間差及びベースラインと介入後の前後差のいずれも有意確率が 10%以上の場合をいう。

判定保留：必ずしも「効果あり」、「効果なし」とはいえない場合、あるいは効果指標（骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇）で介入群と対照群の群間差又はベースラインと介入後の前後差のいずれか又はその両方で有意確率が 5%以上、10%未満の場合をいう。

負の効果あり：効果指標（骨吸収マーカーの上昇、骨形成マーカーの低下）で介入群と対照群の群間差又はベースラインと介入後の前後差のいずれか又はその両方で有意確率が 5%未満の場合をいう。

研究レビューの総合評価は、5名の学識経験者からなる農林水産物の機能性評価委員会にて行った。(公財)日本健康・栄養食品協会が作成した資料をもとに、【科学的根拠レベル総合評価】、【「研究タイプ、質、数」の目安】、【一貫性の目安】について A~E の 5段階で評価した。なお、A~E の基準は下記の通りとした。

【科学根拠レベル総合評価】

- A：機能性について明確で十分な根拠がある (High)
- B：機能性について肯定的な根拠がある (Moderate)
- C：機能性について示唆的な根拠がある (Low)
- D：機能性について根拠が不十分
- E：機能性について否定的な根拠がある

【「研究タイプ、質、数」の目安】

- A : 効果があるとされる質が高い RCT 論文が 5 報以上
- B : 効果があるとされる質が中程度以上の RCT 論文が 4 報以上
(効果があるとされる RCT 以外の介入試験があればこれも考慮する)
- C : 効果があるとされる RCT 論文が 2 報以上
(効果があるとされる RCT 以外の介入試験があればこれも考慮する)
- D : 効果があるとされる介入試験がある
- E : 効果がないとされる論文しかない

【一貫性の目安】

- A : 効果があるとされる結果でほぼ一貫している
- B : 効果があるとされる結果が効果がないとされる結果に大きく優る
- C : 効果があるとされる結果が効果がないとされる結果に優る
- D : 結果に一貫性がみられない
- E : 効果がないとされる結果でほぼ一貫している

結果

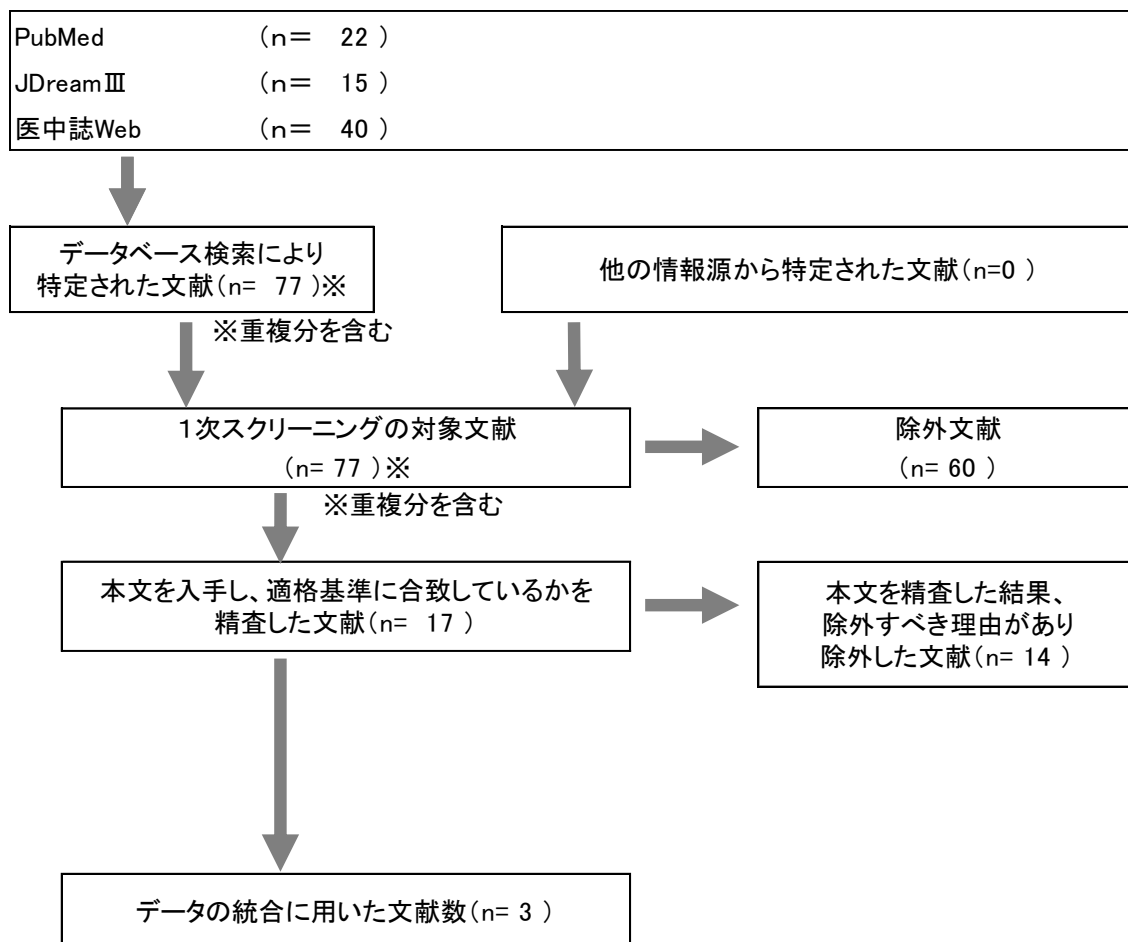
研究の選択

PubMed、JDreamⅢ、医中誌 Web の 3 つのデータベースにおける検索の結果、PubMed からは 22 報、JDreamⅢからは 15 報、医中誌 Web からは 40 報の文献が選定され、1 次スクリーニングの対象となった文献は 77 報 (重複分を含む) であった。

適格基準に合致しない文献、重複文献を除外した結果、60 報の文献が除外された。残りの 17 報の文献については、該当文献を入手した上で、本文の内容を精査し、採用文献と除外文献に分別した。その結果、さらに 14 報の文献が除外され (別紙様式 (V) -8)、最終的に 3 報の文献が採用された。

メタアナリシスは実施せず、3 報の文献により定性的な研究レビューを実施した。文献検索フローチャートは下記及び別紙様式 (V) -6 に、採用文献は別紙様式 (V) -7) に、除外文献は別紙様式 (V) -8 にそれぞれ記載した。なお、未報告研究については UMIN CTR 臨床試験登録情報を確認したところ 6 件が抽出されたが、本レビューのアウトカムに適合する未報告研究は確認されなかったため、別紙様式 (V) -9 にその旨記載した。

文献検索フローチャート (別紙様式 (V) -6)



研究の特性

適格基準に合致する 3 報の文献を採用した。採用文献 3 報の研究特性は別紙様式 (V) -7 に記載した。1 報は日本語で記載された RCT 論文で、残りの 2 報は英語で記載された RCT 論文、RCT 以外の論文であった。3 報の論文の質は、QL1 が 1 報 (文献 1)、QL2 が 2 報 (文献 2、3) であった。報数のまとめは以下のとおり。

		効果あり		判定保留		効果なし		負の効果あり	
ヒト介入試験	合計	3 報		0 報		0 報		0 報	
		RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外
総計: 3 報	QL1:	1 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報
	QL2:	1 報	1 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報
	QL3:	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報

採用文献は、健常な男女を対象としたものが 2 報、残り 1 報は健常な閉経後女性を対象としたものであった。3 報とも日本人を対象とした試験であった。

各文献における PICO 等の詳細については、別紙様式 (V) -7 に記載した。

研究内のバイアスリスク

各文献の論文の質 (QL1~QL4)、バイアスリスク及び非直接性の評価結果の詳細は、別紙様式 (V) -11a-1 に記載した。

「選択バイアス」は、採用文献 3 報中、1 報 (文献 2) が非ランダム化試験であり、1 報 (文献 3) はランダム化の方法の記載不十分であった。「盲検性バイアス」は、3 報中 1 報は非盲検、2 報は二重盲検であるが盲検方法について記載がなかった。「症例減少バイアス」は、1 報が ITT 解析で、1 報は PPS 解析、1 報は記載がなかった。「不完全アウトカムデータ」は 1 報が脱落者 3 名を除いた解析であり、1 報は脱落に関する記載や解析対象者数の記載がなかった。「選択的アウトカム報告」は 1 報で一部のアウトカムデータのみが記載されていた。「その他のバイアス」は 2 報で試験品の提供や著者に試験品の製造企業が含まれていた。以上のことを総合的に評価した結果、バイアスリスクは中(-1)から高(-2)と評価した。

非直接性について、対象は、採用文献 3 報中 1 報 (文献 3) が閉経後の健常女性で、2 報は健常成人であった。介入については、2 報が β -クリプトキサンチンを含む飲料であったが、1 報 (文献 3) はカプセル中に含まれる β -クリプトキサンチンに関する製法の記述が不十分であったため中(-1)とした。対照は、1 報 (文献 2) がプラセボ設定のない試験であったが 2 水準で用量相関が認められており、評価を中/ 疑い (-1) とした。アウトカムは、2 報 (文献 1、2) が群間で有意差があったが、1 報 (文献 3) は前後差のみ有意であった。以上の結果を総合的に評価した結果、3 報の非直接性は低(0)から中(-1)と判断した。

個別の研究の結果

採用文献は、「効果あり」とする文献 3 報 (QL1 : RCT 1 報、QL2 : RCT 以外 1 報、RCT1 報) であった。3 報ともに、 β -クリプトキサンチンの摂取により健常者において骨の健康維持に関わる代謝マーカーに有意な改善が確認された。

各文献で用いられた効果指標及びその結果を別紙様式 (V) -11a-2 に示した。また、採用された文献 3 報の研究結果の概略及び「論文の質の評価」の結果をそれぞれ下記に示した。

【採用文献 1】論文の質の評価 : QL1 (効果あり)

日本人健常者 90 名において、プラセボ、1.5mg/日、3.0mg/日及び 6.0mg/日 (ウンシュウミカンより分離した β -クリプトキサンチン強化飲料として) の β -クリプトキサンチンの 56 日間反復摂取試験で各種骨代謝マーカーを測定した。その結果、3.0mg/日、6.0mg/日摂取群において、56 日間摂取で摂取前、及びプラセボ群との比較で、いずれも骨形成マーカー (血清骨型 ALP 活性、血清 GCO 濃度) が有意に上昇し、さらに骨吸収マーカー (血清骨型 TRAP 活性、血清 NTX 濃度) が有意に低下した。

【採用文献 2】論文の質の評価 : QL2 (効果あり)

日本人健常者 21 名において、1.54mg/日 (市販ウンシュウミカンジュースとして) 及び 2.88mg/日 (ウンシュウミカンより分離した β -クリプトキサンチン強化飲料として) の β -クリプトキサンチンの 56 日間反復摂取試験で各種骨代謝マ-

カーを測定。その結果、1.54mg/日摂取群（市販ジュース群）では摂取前と比較して、28日及び56日間摂取で骨形成マーカーである血清GCO（ γ -カルボキシル化オステオカルシン）濃度の有意な上昇、56日間の摂取で骨吸収マーカーである血清骨型TRAP（酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ）活性が有意に低下した。

また、強化飲料では28日間、56日間のいずれも摂取前と比較して、血清GCO濃度が有意に上昇し、骨吸収マーカーである血清骨型TRAP活性及び血清NTX（I型コラーゲンN-テロペプチド）濃度は有意に低下した。また、2.88mg/日摂取群（強化飲料）は、1.54mg摂取群（市販ジュース）と比較しても、血清骨型TRAP活性及び血清NTX（I型コラーゲンN-テロペプチド）濃度は、有意に低下した。

【採用文献3】論文の質の評価：QL2（効果あり）

閉経後日本人女性21名において、プラセボ、0.3mg/日および1.2mg/日の β -クリプトキサンチン（ウンシュウミカンより分離した β -クリプトキサンチンを含むカプセルとして）の12週間摂取試験で各種骨代謝マーカーを測定。その結果、0.3mg/日および1.2mg/日摂取群での前後比較では、骨形成マーカーである血清中の骨型ALP（アルカリフォスファターゼ）の有意な上昇があった。骨吸収マーカーである尿中DPDは1.2mg/日摂取群で摂取前と比較して減少傾向であった。

結果の統合

定性的研究レビューのため結果の統合は行わなかった。

全研究のバイアスリスク

バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスの評価結果を別紙様式 (V) -13a 及び別紙様式 (V) -14 にまとめた。

【RCT論文のバイアスリスク】

「バイアスリスク」については、RCT論文2報についてまとめの評価が中(-1)および高(-2)であったが、2報とも二重盲検試験で質の評価がQL1、QL2であったため、エビデンス総体のバイアスリスクは中(-1)と評価した。

「非直接性」は、1報の介入で中(-1)であったため、エビデンス総体の非直接性は中(-1)と評価した。

「不精確」については、1報で1群の被験者数が10名以下であったことから、高(-2)と評価した。

「非一貫性」については、低(0)と評価した。

「その他」のバイアスについては、被験物入手に関する記載がなかったこと、また、UMIN-CTRに登録された研究報告には本研究レビューのアウトカムに適合する未報告研究は確認されなかったが（別紙様式 (V) -9）、出版バイアスの可能性は否定できないため、中(-1)と評価した。

【RCT以外の論文のバイアスリスク】

「バイアスリスク」については、採用文献が1報（文献2）で高(-2)であったため、エビデンス総体のバイアスリスクは高(-2)と評価した。

「非直接性」は、1報のまとめの評価は低(0)であり、エビデンス総体の非直接

性は低 (0) と評価した。

「不精確」及び「非一貫性」については、低 (0) と評価した。

「その他」のバイアスについては、出版バイアスの可能性が否定できないため、中 (-1) と評価した。

追加的解析

定性的研究レビューのため追加的解析は実施しなかった。

研究レビューの総合評価

農林水産物の機能性評価委員会における本研究レビューのアウトカム「骨代謝マーカーの変化による骨の健康維持」に対する評価結果は、以下の通りであった。

科学的根拠レベルの総合評価 (エビデンスの強さ) : B

「研究タイプ、質、数」の目安 : C

一貫性の目安 : B

考察

エビデンスの要約、限界

【研究レビューの結果】

3 報中 2 報において、 β -クリプトキサンチンの 1.54~6.0mg/日、4 週から 8 週間の摂取により骨吸収マーカー値が低下することが確認された。また、3 報において β -クリプトキサンチンの 0.3~6.0mg/日、4 週から 12 週間の摂取により骨形成マーカー値が上昇することが確認された。

ただし、最も低い用量 (0.3mg/日) で有効性が得られた試験では、閉経後女性のみを対象に、複数の骨代謝マーカーを測定していたが、そのうち 1 つのマーカー (骨型 ALP) においてのみ有意な変化 (上昇) を示していたこと、さらに症例減少バイアスの観点からも、その効果は限定的なものといえる。

文献 2 においては、1.54~2.88mg/日であったが、1.54mg/日摂取では 1 つマーカー (血清 TRAP) のみ有意 (低下) であったためその摂取量は限定的と考えられた。最も多くの代謝マーカーで有意差が確認された水準は、3.0 と 6.0mg/日であった (文献 1)。

以上の結果、エビデンス総体としての質は高く、健常者において β -クリプトキサンチンの 3.0~6.0mg/日、4 週から 12 週間程度の摂取は、対照食群と比較して骨代謝マーカーを変化 (骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇) させる肯定的根拠があると考えられた。

【食品の性状および機能性関与成分の定性的性状】

採用文献 3 報のうち、2 報 (文献 1、2) はいずれもウンシュウミカンジュース形態で摂取しており、機能性関与成分である β -クリプトキサンチンの製法については文献中での具体的記載はなかったが、当該文献の共著者へ確認を行ったところ、ウンシュウミカン果汁から遠心分離により物理的に β -クリプトキサンチンを多く含むウンシュウミカン果汁を得たものであり、化学的に抽出、合成、加工したものではないことが確認できた。よって、文献からのエビデンスと本品に含まれる β -クリプトキサンチンとの同等性は高いと考えられた。

残りの1報(文献3)についても、ウンシュウミカン由来の β -クリプトキサンチン抽出物が用いられていた。

【対象者】

採用文献はいずれも日本人を対象とした試験であり、日本人への外挿性は問題ないと考えられた。

【1日当たりの摂取目安量】

採用した文献3報において効果が確認された β -クリプトキサンチンの摂取量は、0.3~6.0mg/日であった(※)。最も低い用量効果が確認されたのは0.3mg/日であったが(文献3)、これは、閉経後女性のみを対象に、複数の骨代謝マーカーを測定していたが、そのうち1つのマーカー(骨型ALP)においてのみ有意な変化(上昇)を示していたことから、その効果は限定的なものと考えられた。文献2においては、1.54~2.88mg/日であったが、1.54mg/日摂取では1つマーカー(血清TRAP)のみ有意(低下)であったためその摂取量は限定的と考えられた。

最も多くの代謝マーカーで有意差が確認された水準は、3.0と6.0mg/日であった(文献1)。これらより、 β -クリプトキサンチン3.0mg/日以上摂取により、骨の健康維持に有効であると考えられる。

なお、普通サイズのウンシュウミカン1個(100gとして試算)には、Satsumaマンダリンは1.348~1.947mg/個、Sagaマンダリンは1.13~1.38mg/個の β -クリプトキサンチンが含まれており(参考文献1)、品種により β -クリプトキサンチンの含有量は異なる。従って、ウンシュウミカンに1mg/個の β -クリプトキサンチンが含まれているとすると、 β -クリプトキサンチンを3mg/日以上摂取するには、ウンシュウミカン3個/日以上摂取が必要となる。

※文献1:

骨代謝マーカーで有意差が確認された水準は、1.5、3.0、および6.0mg/日。

文献2:

骨代謝マーカーで有意差が確認された水準は、1.54および2.88mg/日。

文献3:

骨代謝マーカーで有意差が確認された水準は、0.3および1.2mg/日

【摂取期間】

採用した3報のうち、2報(文献1、2)における介入期間は4週~8週間、残りの1報は12週間であった。

以上より、4~12週間程度の継続的な摂取により、効果が得られると考えられた。

【研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

今回の調査で得られた知見は、いずれも骨粗しょう症を発症していない健常者に対して、 β -クリプトキサンチンの摂取による骨代謝マーカーの動きを調べたものであるが、骨粗しょう症を発症していない段階においても骨代謝マーカーの変化は骨強度の変化と関連していることが示唆される。(参考文献2、3、

4) よって、本研究レビューのアウトカムである「骨代謝マーカーの変化による骨の健康維持」と表示しようとする機能性の関連性は高いと考えられた。

なお、研究レビューの過程において、日本において血中 β -クリプトキサンチン濃度と骨密度 (BMD) 維持との関係、骨粗しょう症及び骨低下症発症率を縦断的に調査している三ヶ日町の前向きコホート研究があり (参考文献 5)、血中 β -クリプトキサンチン濃度と骨の健康維持との相関が確認されている。また、 β -クリプトキサンチンの摂取は血中 β -クリプトキサンチン濃度と相関することが報告されており (参考文献 6、7)、これらのことから、 β -クリプトキサンチンの摂取が骨代謝に働き、骨の健康維持につながるものと示唆された。

以上より、 β -クリプトキサンチンの摂取と骨代謝マーカーを指標とする骨の健康維持との関連性は高いといえる。

結論

本研究レビューのアウトカム「骨代謝マーカーの変化による骨の健康維持」において、有意な変化 (骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇) が確認され、骨の健康維持機能の評価において、表示しようとする機能性の関連性は高いと考えられた。

また、採用された文献のいずれも肯定的な結果であったこと、3報中2報の試験品は本品に含まれる β -クリプトキサンチンとの同等性が高かったこと、また、3報とも対象者は健常者であることから、想定する主な対象者とも同等性は高いと考えられた。

以上の結果、採用された文献数が少なくさらにエビデンスの充実が必要ではあるもの、健常者において、ウンシュウミカンに含まれる β -クリプトキサンチンの継続的な摂取は、骨代謝マーカーの変化 (骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇) 効果において肯定的な科学的根拠 (エビデンスの強さ: B) を有しており、表示しようとする機能性として「本品には β -クリプトキサンチンが含まれています。 β -クリプトキサンチンは、骨代謝の働きを助けることにより骨の健康維持に役立つことが報告されています。」は適切であると考えられた。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

資金源

本研究レビューは、国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構の「機能性食品開発プロジェクト」における課題番号C1「機能性を持つ農林水産物のデータベースの構築及び個人の健康状態に応じた栄養指導システムの開発」を委託された、公益財団法人日本健康・栄養食品協会が実施した。なお、機能性評価委員会の委員と β -クリプトキサンチンを取扱う事業者等との利益相反はないことを確認した。

各レビューワーの役割

役割：研究レビューの実施 (文献検索、文献スクリーニング、論文の質の評価、データ抽出、研究レビューの作成)

担当：(公財) 日本健康・栄養食品協会 農林水産物の機能性調査部会のレビューワー3名 (レビューワーA、レビューワーB、レビューワーC)

別紙様式（V）-4

役割：研究レビューの実施（研究レビューの総合評価）

担当：（公財）日本健康・栄養食品協会 農林水産物の機能性評価委員会
（農学、薬学、統計学等に係る各分野の学識経験者 5 名）

PRISMA 声明チェックリスト（2009 年）の準拠

おおむね準拠している。