

自然縁 御中

# 目利き調査報告書

## 桑の葉

令和6年3月12日

本報告書は、機能性表示食品の届出支援のため、福岡バイオコミュニティ推進会議事務局である(株)久留米リサーチ・パークからの委託を受け国立大学法人九州大学が作成したものです

## はじめに

本報告書は、目利き調査申込書に記載の素材について、どのような論文が報告されているか、国立大学法人九州大学が調査を行ったものです。機能性表示食品の届出の可能性を検討する際の参考にご活用ください。なお、本報告書の取扱いにあたっては、次の点にご注意ください。

- ・本報告書は、あくまで論文の調査結果であり、本内容をもって**すぐに機能性表示食品の届出ができるというものではなく**、別途研究レビュー等の作成が必要です。
- ・論文の検索は、有識者が細心の注意を払い行っておりますが、膨大な数の論文があり、本報告書で**全ての論文を網羅できていない可能性**があります。また、科学的見解は新たな論文により更新されるものです。最新の論文により有効性に関する見解が変わる可能性もありますので、今後も最新の情報収集が必要です。
- ・本報告書は、長文の論文を要約して分かりやすく記載しています。そのため、機能性表示食品の届出において重要な事項が書ききれていない可能性もありますので、実際に届出に取り組む際には、論文全文を十分理解することが必要です。
- ・研究レビュー、ヒト試験いずれもエビデンスの質が重要です。**報告書に記載の論文であっても質にばらつきが大きく**、届出に使用する際は内容の十分な理解が必要です。

また、機能性表示食品の届出に取り組む際には、次の点にご留意ください。

- ・届出が必ず売上につながるものではなく、その後の**販売戦略が最も重要**です。
- ・新規性のある成分や機能性の届出は、高額の臨床試験や長期にわたる研究が必要となり、またその結果が必ずポジティブなものになるとも限らないため、大きなリスクがあります。そのため、費用対効果も含め販売戦略を十分にご検討ください。
- ・機能性表示食品の**制度の根幹は、届出後の事後チェック**にあります。届出後、消費者庁や消費者団体などから指摘があることも少なくなく、**商品販売後の届出の撤回**もありえます。そのため、届出を外部機関（業者）に丸投げするのではなく、自社にて十分に内容を理解したうえで、届出する必要があります。（自社での届出を推奨します。）

本報告書はあくまで参考資料となりますので、最終的な判断は各社の責任で行ってください。本報告書に基づく届出支援にて被った如何なる不利益も、国立大学法人九州大学及び(株)久留米リサーチ・パークは負いません。

# 目利き調査報告書

## ～桑の葉～

### 【総評：△】

桑の葉に含まれるポリフェノール類やクロロゲン酸などは、機能性表示食品制度の適合性に問題はないものと思われます。一方、桑やイミノシュガーのひとつであるDNJは「専ら医薬品として使用される成分本質」に該当するため、注意が必要と思われます。桑の葉に含有される成分は公的な分析機関で分析が可能ですが、御社製品に含まれる機能性表示関与成分含有量が不明なため、届け出前に定量分析が必要だと思われます。作用機序に関しては、抗酸化作用、抗炎症作用、コレステロール低下作用などが既存の研究で十分説明が可能だと考えられます。ヒト試験に関しては、血糖値上昇抑制の機能性以外で機能性表示食品制度のエビデンスとして用いることができるヒト試験は存在しない可能性が高く、届け出の際には御社製品を用いたヒト試験の実施が必要になると考えられます。

### 【各項目の評価】

#### ・関与成分：○

クワの葉に含まれるポリフェノール類、イミノシュガーは、高速液体クロマトグラフ法（HPLC法）、または液体クロマトグラフ-質量分析法（LC-MS法、LC-MS/MS法）により定量分析が可能です。クロロゲン酸、ルチン、カテキン類、アストラガリン、フェルラ酸、シリング酸、スコポレチン、レスベラトロール、一部のケルセチン配糖体、及びイミノシュガーは、HPLC法、またはLC-MS法で日本食品分析センターにて定量分析が可能です。しかしながら、御社製品に含まれる機能性関与成分含量が不明ですので、届出の前に定量分析が必要です。

#### ・作用機序：○

桑（*Morus alba*）の葉を、食後血糖値の上昇抑制作用以外の機能を有する機能性表示食品原材料として、開発できるかどうかについて検討しました。臨床研究の実施に基づく機能としては、血清コレステロール低下及び認知機能改善が挙げられます。また、桑の葉に広く認められる薬理作用（抗酸化作用、抗炎症作用）がヒトで発揮されることにより発現する可能性の高い機能としては、抗肥満作用が考えられます。コレステロール低下の作用機序は、LDL受容体発現の亢進及びコレステロールの生合成系酵素の発現抑制に基づくと考えられます。認知機能改善の作用機序は、抗酸化作用に基づく海馬細胞の生存延長、海馬細胞のアポトーシス阻止作用、アセチルコリンエステラーゼ阻害、コリン作動神経の増加、海馬NGF含量上昇などが考えられます。抗肥満の作用機序は、脂肪合成抑制、脂肪分解促進、脂肪吸収阻害、及び生体内抗酸化システムの正常化が考えられます。

## ・研究レビュー：△

桑の葉に関する研究について検索したところ、複数の報告が確認できました。しかし、これらの報告のほとんどが、桑の葉エキスの血糖値上昇抑制を調べたものでした。血糖以外を調査したヒト臨床試験では、更年期の女性の更年期症状改善効果が確認されましたが、作用機序や関与成分が不明でした。また、桑の葉含有栄養補助食品の食後血中中性脂肪の減少効果が報告されていましたが、桑の葉単独の試験ではありませんでした。御社製品によるヒト臨床試験が必須であると思われます。

### ※注意事項

- ①本報告書はあくまで論文の調査した結果であり、本内容をもってすぐ届出できるというものではありません。
- ②長文の論文を要約して分かりやすい記載としています。届出に取り組む際には、論文全文を十分理解してください。
- ③報告書は、記載の検索条件にて、現時点で対象となった論文についての結果です。異なるデータベース上の文献や最新の文献の漏れの可能性があり、有効性の見解が変わり得るリスクがあります。
- ④文献レビュー、ヒト試験いずれもエビデンスの質が重要です。報告書に記載した査読付き論文であっても質にはばらつきが大きい場合もあり、内容を適切に理解・評価する必要があります。自社で対応困難な場合は、専門家との連携が不可欠であるが、最終的には企業責任となります。

令和6年3月12日

九州大学大学院 森林圏環境資源科学研究室

准教授 清水邦義

## 「桑の葉」の調査結果

### 1. 目的

桑の葉の機能性表示食品の申請に対する可能性について調査を実施した。

### 2. 関与成分と作用機序の考察

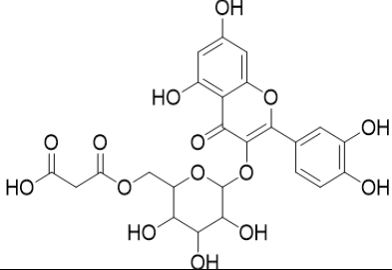
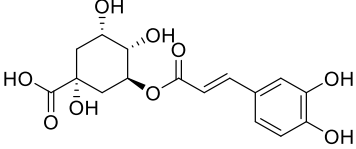
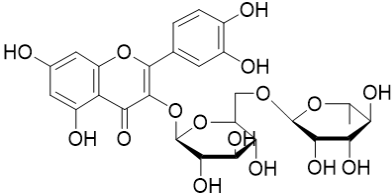
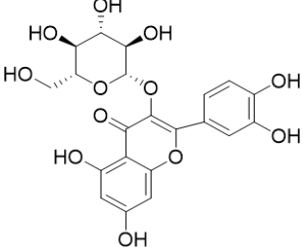
委託者が希望する調査対象は以下である：

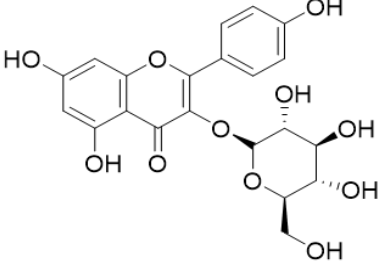
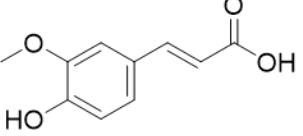
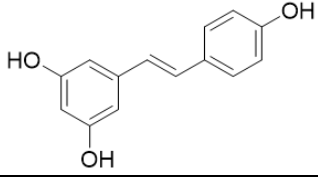
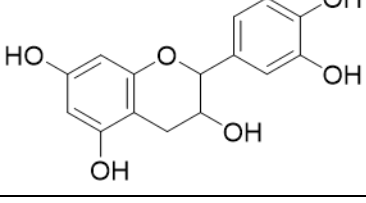
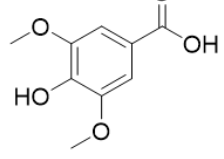
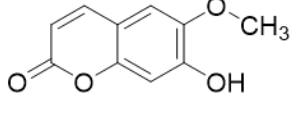
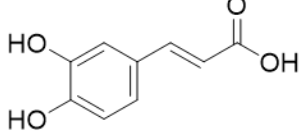
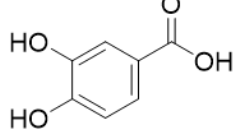
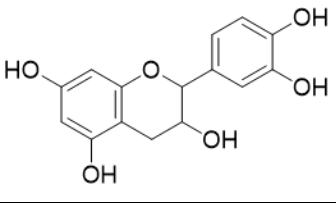
#### (1). 機能性を有する素材名：クワ（マルベリー）

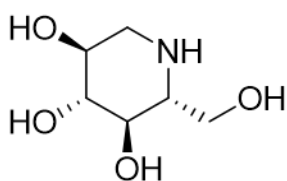
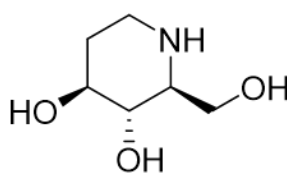
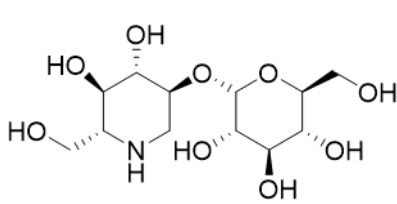
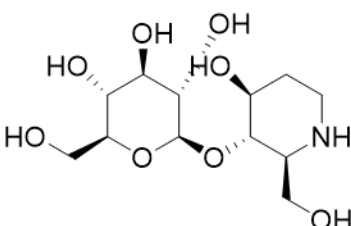
【英】 Mulberry

【学名】 *Morus alba*

#### (2). 機能性関与成分：

化合物名	構造式	文献
ポリフェノール類		
和名：ケルセチン 3-(6-マロニルグルコシド) 英名：Quercetin-3-(6-malonylglucoside) IUPAC 名：3-[[6-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-oxochromen-3-yl]oxy-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]methoxy]-3-oxopropanoic acid		1)
和名：クロロゲン酸 英名：Chlorogenic acid IUPAC 名：(1S,3R,4R,5R)-3-[[2E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-propenyl]oxy}-1,4,5-trihydroxycyclohexanecarboxylic acid		1), 2)
和名：ルチン 英名：Rutin IUPAC 名：3-[[6-O-(6-deoxy-α-L-mannopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-1-Benzopyran-4-one		1), 2)
和名：イソケルセチン（ケルセチン 3-O-グルコシド） 英名：Isoquercetin IUPAC 名：2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one		1), 2)

<p>和名：アストラガリン (ケンフェロール 3-O-グルコシド)</p> <p>英名：Astragalin</p> <p>IUPAC 名：5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one</p>		<p>1), 2)</p>
<p>和名：フェルラ酸</p> <p>英名：Ferulic acid</p> <p>IUPAC 名：4-[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxybenzoic acid</p>		<p>1), 2)</p>
<p>和名：レスベラトロール</p> <p>英名：Resveratrol</p> <p>IUPAC 名：(<i>E</i>)-5-(4-hydroxystyryl)benzene-1,3-diol</p>		<p>2)</p>
<p>和名：(-)-エピカテキン</p> <p>英名：(-)-Epicatechin</p> <p>IUPAC 名：(2<i>R</i>,3<i>R</i>)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2<i>H</i>-1-benzopyran-3,5,7-triol</p>		<p>2), 3)</p>
<p>和名：シリング酸</p> <p>英名：Syringic acid</p> <p>IUPAC 名：4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoic acid</p>		<p>2), 3)</p>
<p>和名：スコポレチン</p> <p>英名：Scopoletin</p> <p>IUPAC 名：7-hydroxy-6-methoxychromen-2-one</p>		<p>2)</p>
<p>和名：カフェ酸</p> <p>英名：Caffeic acid</p> <p>IUPAC 名：(<i>E</i>)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)prop-2-enoic acid</p>		<p>2)</p>
<p>和名：プロトカテク酸</p> <p>英名：Protocatechuic acid</p> <p>IUPAC 名：3,4-dihydroxybenzoic acid</p>		<p>2)</p>
<p>和名：(+)-カテキン</p> <p>英名：(+)-Catechin</p> <p>IUPAC 名：(2<i>R</i>,3<i>S</i>)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-chromanetriol</p>		<p>2)</p>

イミノシュガー		
和名：1-デオキシノジリマイシン 英名：1-Deoxynojirimycin IUPAC 名：(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol		1)
和名：ファゴミン 英名：Fagomine IUPAC 名：(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4-diol		3)
和名：2- <i>O</i> - $\alpha$ - <i>D</i> -ガラクトピラノシル-1-デオキシノジリマイシン (GAL-DNJ) 英名：2- <i>O</i> - $\alpha$ - <i>D</i> -Galactopyranosyl-1-deoxynojirimycin IUPAC 名：(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)piperidin-3-yl)oxy)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3,4,5-triol		3)
和名：4- <i>O</i> - $\beta$ - <i>D</i> -グルコピラノシル-ファゴミン (Glu-FAG) 英名：4- <i>O</i> -( $\beta$ - <i>D</i> -glucopyranosyl)-fagomine IUPAC 名：(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2-(((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)piperidin-3-yl)oxy)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3,4,5-triol		3)

桑の葉には 10 種類程度のイミノシュガー(Iminosugar)が含まれており、血糖値上昇抑制効果をもつ主要なイミノシュガーは DNJ(1-デオキシノジリマイシン)、Gal-DNJ と Fagomine の 3 成分である事が明らかとされている。

・ソウハクヒ (クワ/マグワ) 根皮, 1-デオキシノジリマイシン:「専ら医薬品として使用される成分本質 (原材料)」に該当する。

・クワ (ソウジン/ソウヨウ/マグワ) 葉・花・実 (集合果):「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質 (原材料)」に該当する。

・マルベリー 小梢・葉:「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質 (原材料)」に該当する。

抽出物は「既存添加物」で、品質保持剤。マルベリー色素は着色料。

含有成分の 1 つである 1-デオキシノジリマイシン(1-deoxynojirimycin)は別名モラノリンとも称し「専ら医薬品として使用される成分本質 (原材料)」に区分され、従来は届出対象成分ではなかったが、現在は規制緩和により条件付きで届出ができるようになった。

### (3). 機能性関与成分の分析情報：

クワの葉に含まれるポリフェノール類，イミノシュガーは，高速液体クロマトグラフ法（HPLC法），または液体クロマトグラフ-質量分析法（LC-MS法，LC-MS/MS法）により定量分析が可能である。クロロゲン酸，ルチン，カテキン類，アストラガリン，フェルラ酸，シリング酸，スコポレチン，レスベラトロール，一部のケルセチン配糖体，及びイミノシュガーは，HPLC法，またはLC-MS法で日本食品分析センターにて定量分析が可能である。

### (4). 委託者が希望する，想定される機能性表示内容：

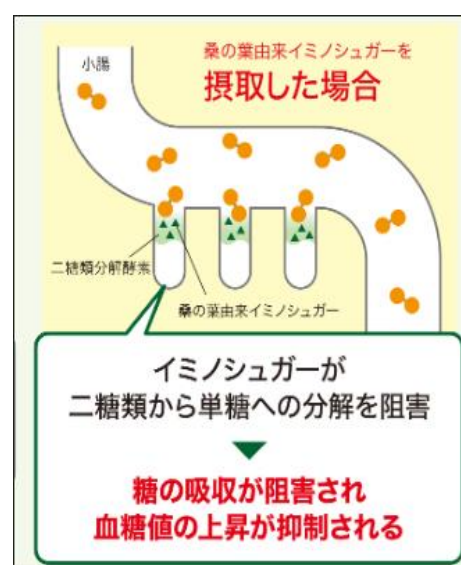
ブレのため，指定しない

### (5). 作用機序

桑の葉の粉末あるいは抽出物については，既に機能性表示食品の原材料として，61件の届け出がある。そのうち55件がイミノシュガー（モラノリン=1-デオキシノジリマイシン=DNJ，2-O- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルデオキシノジリマイシン，ファゴミン）を主たる関与成分として食後血糖値の上昇を抑える機能が届け出されている。作用機序の考察としては，以下のように記載されている（参考文献4）。

“機能性関与成分である桑の葉由来イミノシュガーは $\alpha$ -グルコシダーゼを阻害することで二糖類から単糖類への分解を抑制し，糖の腸からの吸収を抑えることで，食後血糖値の上昇を抑制すると考えられる。”

出典：[https://sayyou.b-smile.jp/products/detail.php?product\\_id=3](https://sayyou.b-smile.jp/products/detail.php?product_id=3)



なお，桑の葉またはその抽出物の血糖に及ぼす効果に関する最近のレビュー論文（参考文献5）においては，12のランダム化臨床試験（615名の被検者）のメタアナリシスにより，空腹時血糖の低下，HbA1cの低下，空腹時血漿インスリン値低下が認められ，桑の葉成分中のDNJ，フラボノイド，フェノール類，及び多糖類の関与が推定されると報告されている。最近のレビュー論文（参考文献6）においては，桑の葉の抗糖尿病効果に関し，糖尿病がもたらす腸内細菌叢変調，炎症，代謝変調に対し，悪影響の改善が認められるとし，DNJの効果（糖代謝調節，腸内細菌叢の制御）に加え，フラボノイドによる糖尿病症状，インスリン抵抗性，ミトコンドリア機能，及び脂質代謝の改善や，クマル酸（フェノール酸に属する）による腎保護（抗炎症，抗酸化），多糖による糖尿病症状，インスリン抵抗性の改善，酸化ストレス低減，及び腎線維化抑制などが報告されている。桑の葉中のイミノシュガー以外の成分が，糖代謝改善，糖尿病随伴症状の改善に寄与する可能性がある。

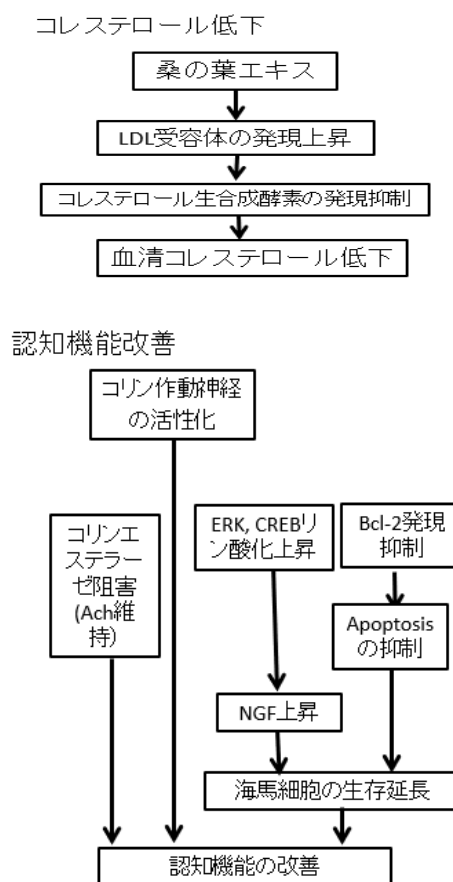


臨床研究により示唆されている機能としては、コレステロール低下作用、認知機能の改善作用が挙げられる（参考文献7）。また、コレステロール及び中性脂肪の低下、さらにヒトにおける抗酸化、抗炎症パラメーターの改善が報告されている（参考文献8）。

血清コレステロール低下作用の機序については、ハムスター及びHepG2を用いた研究により、LDL受容体発現の亢進及びコレステロールの生合成系酵素の発現抑制によると推定されている（参考文献9）。

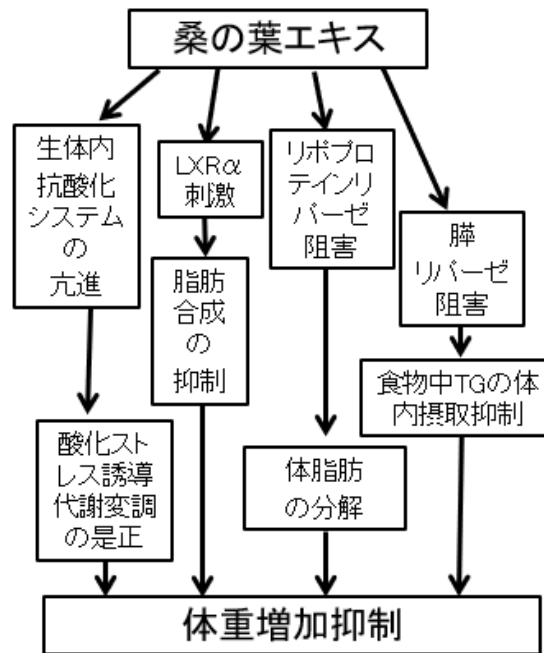
桑の中枢神経系に及ぼす効果に関するシステマティックレビュー論文では、適正と評価された47論文に臨床試験は含まれていなかった。認知機能改善に関する臨床研究については適正な報文はまだ発表されていない可能性が高い。しかし、多くの動物モデルにおいて、認知機能の改善、学習・記憶障害の改善が報告されている。認知機能改善に係る作用機序については、抗酸化作用に基づく海馬細胞の生存延長、海馬細胞のアポトーシス阻止作用（種々のアポトーシスシグナル伝達系への作用）、アセチルコリンエステラーゼ阻害、コリン作動神経の増加、海馬NGF含量上昇など多くの機序の報告がある（参考文献10）。

桑の葉の基礎研究分野での薬効・薬理作用に関するレビュー論文（参考文献11）では、抗酸化作用、抗がん作用、血中脂質低下作用、抗菌作用、神経保護作用、抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用、抗肥満作用、美白効果（チロシナーゼ阻害に基づく）、肝保護作用、心保護作用が、その作用機序としてはフラボノイドとクロロゲン酸による炎症性サイトカイン産生抑制やNO産生抑制に基づく抗炎症作用、フェノール類による抗酸化作用等が述べられている。基礎研究分野での薬理作用についてのレビュー論文（参考文献12）では、抗酸化、抗糖尿病、脂質代謝に作用することによるコレステロール低下、抗肥満、抗炎症、抗がん作用が述べられている。抗酸化作用にはフラボノイドが、抗糖尿病効果にはフェノール類、アルカロイド（DNJなど）、多糖類が関与し、多糖類は、PTP1B発現抑制、膵アポトーシス抑制、腎保護作用、網膜症抑制に寄与していると報告されている。抗肥満効果については、脂肪合成抑制、脂肪分解促進（リポプロテインリパーゼ活性化）、脂肪吸収阻害（膵リパーゼ阻害）が関連すると報告されている。桑の葉の抗肥満効果についての一般論文において、その機序として、LXR $\alpha$ 介在の脂肪合成と肝線維化マーカーの抑制及びリポプロテインリパーゼの発現上昇（脂肪分解）を伴っており、さらにH0-1やグルタチオンペルオキシダーゼ



を含む生体内抗酸化システムの正常化に基づくものと考えられると報告されている（参考文献 13）。

### 体重増加抑制



### 3. 有効性に関する情報

#### (1) 機能性表示食品・特定保健用食品届出例：

現時点で、桑を原材料とした機能性表示食品の届出事例は 63 件存在し、6 件が GA BA を機能性関与成分とする届出ある。

##### 機能性表示食品

届出番号	届出者	商品名	食品の区分	機能性関与成分	機能性	機能性関与成分の一日摂取目安量
1946等	株式会社常磐植物化学研究所	健康経営サプリ 桑の葉ネオ	加工食品 (その他)	桑の葉由来イミノシュガー	桑の葉由来イミノシュガーには食後の血糖値の上昇を抑える機能が報告されています	桑の葉由来イミノシュガー：2.2mg

#### (2) 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の素材情報データベース：

公的 2 次情報である健康食品の安全性・有効性情報データベース「クワ」のモノグラフでは、有効性（ヒトでの評価）において（添付資料 1），

「消化系・肝臓

RCT：国内

・軽度便秘傾向の男性 10 名（平均 31.5±10.2 歳，日本）を対象とした二重盲検クロスオーバー無作為化プラセボ対照試験において，乾燥クワ葉 5.3 g/日を 2 週間摂取させたところ，排便回数，排便日数，排便量に影響は認められなかった（健康・栄養食品研究. 2006;9(3-4):29-3.）。

## 糖尿病・内分泌

### RCT：国内

【機能性表示食品】 血糖値が高めの成人 74 名（平均  $47.7 \pm 11.2$  歳，日本）を対象とした二重盲検クロスオーバー無作為化プラセボ対照試験において，負荷食（白飯，ふりかけ）とともにクワ葉抽出物 500 mg を単回摂取させたところ，糖代謝マーカー（食後 30 分，60 分後の血糖，血糖 Cmax）の上昇抑制が認められた。一方，糖代謝マーカー（食後 180 分までの血糖 AUC）に影響は認められなかった（薬理と治療. 2020;48(4):633-41.）。

【機能性表示食品】 血糖値が高めの成人 60 名（日本）を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において，夕食とともにクワ葉抽出物 250 mg/日（20 名， $54.0 \pm 8.9$  歳）または 500 mg/日（20 名， $54.0 \pm 5.8$  歳）を 12 週間摂取させたところ，500 mg 摂取群においてのみ，糖代謝マーカー（負荷食（白飯，ふりかけ）摂取 30 分，60 分後の血糖）の上昇抑制が認められた。一方，いずれの群においても糖代謝マーカー（食後 180 分までの血糖 AUC，空腹時血糖，HbA1c，HOMA-IR）に影響は認められなかった（薬理と治療. 2020;48(5):801-10.）。

【機能性表示食品】 健康な成人 22 名（平均  $37.1 \pm 11.4$  歳，日本）を対象とした二重盲検クロスオーバー無作為化プラセボ対照試験において，負荷食（白飯）の 5～10 分前にクワ葉粉末 1 g（イミノシュガー 2.416 mg 含有）を摂取させたところ，糖代謝マーカー（食後 30 分，60 分後の血糖，血糖 AUC，Cmax）の上昇抑制が認められた（薬理と治療. 2020;48(5):859-65.）。

### RCT：海外

・ 2 型糖尿病患者 24 名（試験群 12 名，平均  $57 \pm 5.5$  歳，アメリカ）を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において，クワ葉抽出物 1,000 mg×3 回/日を 3 ヶ月間摂取させたところ，HbA1c に影響は認められず，血中クレアチニンが上昇した（PMID:28619294）。

・ 空腹時血糖値が高めの成人 38 名（試験群 19 名，平均  $53.00 \pm 7.20$  歳，韓国）を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験において，クワ葉抽出物 5 g/日を食事とともに 4 週間摂取させたところ，糖代謝マーカー（負荷食（パン，ジャム）摂取 30 分後の血糖，インスリン，C ペプチド，60 分後の血糖，インスリン，およびインスリン AUC）上昇の抑制が認められた。一方，血糖 AUC，C ペプチド AUC に影響は認められなかった（PMID:25343729）。」

### (3) PubMed（医学・生物学分野の文献データベース）：

医学・生物学分野の文献データベース PubMed において，“mulberry leaf” で検索したところ 1200 報がヒットした。そのうち，ヒトに関連した論文に絞り込むため，（“mulberry leaf” AND “human”）で検索したところ，258 報がヒットした。さらに，（“mulberry leaf” AND “human” AND “trial study”）で検索すると 29 報（添付資料 2）がヒットした。これらの内，血糖値以外の試験は健常人を対象とした試験では，更年期の女性 60 人を対象とした試験で，250 mg の黒桑（*Morus nigra*

L.) の葉粉末を 60 日間摂取したグループはプラセボグループと比較して有意に更年期症状が改善していた (参考文献 14)。閉経後の女性を対象とした試験では、桑の葉を含む栄養補助食品を 4 週間摂取した結果、試験群はプラセボ群より有意に更年期症状が改善した。しかしこれは桑の葉単独での試験では無かった。またマウスを対象とした試験では、桑の葉抽出物：桑の実抽出物=2：1 の試験物を投与したマウスでは認知機能を改善する効果が報告されていた。

#### (4) 医中誌 (国内医歯薬系およびその周辺分野の日本語論文データベース) :

国内の医学・歯学・薬学およびその周辺分野の日本語論文データベース医中誌において、(桑の葉 OR 桑葉) で検索すると 266 報がヒットした。さらにランダム化比較試験もしくは準ランダム化比較試験で絞り込み検索した結果は 22 報であった (添付資料 3)。これらの中で血糖値以外を評価した試験では、健康な男性を対象とした便秘改善試験が報告されていたが、プラセボと比較して有意な改善は見られなかった。また、桑の葉を含む複合サプリメントを摂取させた試験では、食後血糖値と共に食後血中中性脂肪の抑制効果が確認されていたが、桑の葉単独の試験では無かった。

#### (5) Cochrane Library データベース :

臨床試験を中心としたデータベース Cochrane Library において、タイトル、アブストラクト、キーワードに “mulberry leaf” が含まれる文献を検索したところ、94 件ヒットし、Trials (94 報) であった (添付資料 4)。「桑の葉青汁」の妊娠中の女性に対する便秘改善試験、桑の葉茶の肝機能改善試験、桑の葉含有栄養補助食品のベトナム人成人女性の腹部脂肪に対する効果を検証した試験が確認されたが、結果が公開されていなかった。

#### (6) その他

タイで 60 人の高齢者を対象にしたヒト臨床試験が行われ認知機能改善効果があったと報告されていたが、本文が確認できず詳細は不明でした。

## 4. 参考文献

1. 勝部拓矢, 杉山万里, 小山朗夫, クワの健康機能性研究の最前線, 蚕糸・昆虫バイオテック, 80 (1), 19-27, 2011
2. Z. Wang et al. HPLC determination of phenolic compounds in different solvent extracts of mulberry leaves and antioxidant capacity of extracts. *Int. J. Food Properties*, 24(1), 544-552, 2021
3. W. Han et al. Seasonal variations of iminosugars in mulberry leaves detected by hydrophilic interaction chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Food Chem.*, 251, 110-114, 2018
4. 機能性表示食品 I946

5. Wenyu Cui 2023 Effect of mulberry leaf or mulberry leaf extract on glycemic traits: a systematic review and meta-analysis. *Food Funct.* 2023 Feb 6;14(3):1277-1289.
6. Cheng Tang 2023 Clinical potential and mechanistic insights of mulberry (*Morus alba* L.) leaves in managing type 2 diabetes mellitus: Focusing on gut microbiota, inflammation, and metabolism. *J Ethnopharmacol.* 306:116143.
7. Eric Wei-Chiang Chan 2016 Phytochemistry, pharmacology, and clinical trials of *Morus alba*. *Chin J Nat Med.* 14(1):17-30.
8. Thaipitakwong T 2018 Mulberry leaves and their potential effects against cardiometabolic risks: a review of chemical compositions, biological properties and clinical efficacy. *Pharm Biol.* 56(1):109-118.
9. Li-Kaung Liu 2009 Effects of Mulberry (*Morus alba* L.) extracts on lipid homeostasis in vitro and in vivo. *J Agric Food Chem* 57, 7605-7611.
10. Dao Ngoc Hien Tam 2021 Effects of Mulberry on The Central Nervous System: A Literature Review. *Curr Neuropharmacol.* 19(2):193-219.
11. Gaber El-Saber Batiha 2023 *Morus alba*: a comprehensive phytochemical and pharmacological review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 396(7):1399-1413.
12. Guangqun Ma 2022 Phytochemistry, bioactivities and future prospects of mulberry leaves: A review. *Food Chem.* 15:372:131335.
13. Ann JY 2015 Mulberry leaves (*Morus alba* L.) ameliorate obesity-induced hepatic lipogenesis, fibrosis, and oxidative stress in high-fat diet-fed mice. *Genes Nutr.* 10:1-13.
14. Costa, Joyce P L et al. "Randomized double-blind placebo-controlled trial of the effect of *Morus nigra* L. (black mulberry) leaf powder on symptoms and quality of life among climacteric women." *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* vol. 148,2 (2020): 243-252.

以上