

作成日：2021年3月29日

ジオスゲニンCD

ジオスゲニンは、山芋に多く含まれるステロイド系サポゲニンであり、生薬：山薬の代表的な有効成分です。一方、このジオスゲニンは、難水溶性化合物であることが知られており、吸収性ならびに生物学的利用能が低いという問題点を有します。本原料は、山芋由来のジオスゲニンを γ -シクロデキストリンで包接加工することにより、ジオスゲニンの吸収性の悪さや生物学的利用能の低さを改善した製品です。



ジオスゲニンの包接加工条件検討

城西大学（2014年）のラットの吸収性試験では、ジオスゲニンとシクロデキストリン（以下CD）のモル比が1:2の包接体を用い、血中濃度時間曲線下面積（AUC）がCDなしと比較して β -CDが7.6倍、 γ -CDが5.2倍となる結果が示されています。

我々の研究では、ジオスゲニンのCDによる包接体を製品化するため、最適なCDとジオスゲニンとCDのモル比率を検証しました。検証試験の結果、ジオスゲニン：CD 1：1では γ -CD包接体で、ジオスゲニン：CD 1：2では β -CDおよび γ -CD包接体で、粉末中のジオスゲニンのほとんどがCDによって包接されていることがわかりました。

β -CDは、現在日本では使用制限がされていませんが、アメリカ、ヨーロッパでは世界食品添加物専門家会議（JECFA）において一日許容摂取量（ADI）を5mg/kg/day（体重60kgの人の場合、一日に300mgまで）と制限されています。そのため、AUCが高かった β -CDではなく、 γ -CDを選択しました。

また、弊社がジオスゲニン製品の展開前に行政から指導を受けた際、ジオスゲニンを含有する原料製品は、過去、行政より「ジオスゲニンを20%以上含有する製品は好ましくない」という指導を受けています。モル比率 ジオスゲニン： γ -CD 1：2でも、ジオスゲニンの含有量が20%を超えるため、モル比率は、ジオスゲニンとして18~20%にコントロールできるようにジオスゲニン： γ -CD 1：4.4としました。城西大学ならびに我々の検証試験より、理論上、本原料に含まれるジオスゲニンは、**CD包接されていない原料の4~5.5倍の吸収性**が期待できるのです。

引用文献

大川原 正喜：難水溶性化合物であるジオスゲニンの生物学的利用能および組織移行性の改善を目的とした薬剤学的検討 城西大学城西大学大学院薬学研究科博士論文2014；乙第63号

■ γ -シクロデキストリンとは？

γ -シクロデキストリン (γ -CD) とは、馬鈴薯やトウモロコシの「でんぷん」から得られ、天然に存在する成分です。 γ -CDは、8個の糖分子が輪になった構造であり、水に溶けやすく、小腸で消化されやすい性質があります。

γ -CDは、世界食品添加物専門家会議(JECFA)でADIを設定する必要がないと判断されています。すなわち、一日に多く摂取つづけても安全であることを意味します。

γ -CDは、フタと底のないカップ状の構造で、その内側は親油性、外側は親水性という性質を持っています。この γ -CDの内径は0.9~1.0nmという分子サイズです。この γ -CDのカップの中にジオスゲニンが入る(; 包接される)ことで、ジオスゲニンの性質が変わります。水に溶けにくいジオスゲニンが水に溶解したり、先述の通り、吸収性(生物学的利用能)も高まります。すなわち、 γ -CDに包接されることで、ジオスゲニンの弱点が克服されるのです。

■ How to Use

推奨：錠剤・ハードカプセル・顆粒・ゼリー

※検証が必要ですが、水にも溶解するため、ドリンク用途の可能性もございます。

※**嵩比重が軽い**原料のため、ハードカプセルより錠剤への加工が適しています。ハードカプセルに充填される際、ご注意くださいませ。

表示名称

やまいも抽出物(国内製造) / 環状オリゴ糖 比率 20%/80%

山芋抽出物(国内製造) / 環状オリゴ糖

ワイルドヤム抽出物(国内製造、やまいもを含む) / 環状オリゴ糖 (アレルギー表示：推奨)

ワイルドヤムエキス末(国内製造、やまいもを含む) / 環状オリゴ糖 (アレルギー表示：推奨)

※環状オリゴ糖は、食品添加物表示となります。そのため、個別表示が必須です。

1日あたりの推奨摂取目安量

45~135mg (ジオスゲニンとして8~24mg)

※ヒト臨床試験予定量：1日90mg (ジオスゲニンとして16mg)

※推奨上限摂取量：1日225mg (ジオスゲニンとして40mg)

本摂取目安量は、大川原ら(2014年)ならびに東田ら(2017年)の報告から検討した。大川原らの報告では、先述の通り、 γ -CDによる包接加工によりジオスゲニンの吸収が4~5.5倍まで高まることが示されている。また、東田らの報告でも、油に懸濁することで吸収が4~5倍(血中濃度変化の面積から推算)まで高まることが示されている。東田らの報告では、1日あたりジオスゲニンとして8mgの摂取によって健常者の認知機能が改善している。したがって、本原料においても、1日あたり45mg(ジオスゲニンとして8mg)の摂取で何らかの効果が期待できることが推測される。

本原料は、吸収が高いと予測されるにも関わらず、マウスによって2g/kgの摂取においても、毒性が示されていない。一方、本原料は、ステロイド骨格を有し性ホルモンにも類似している点より、過剰摂取も控えるべきであ

る。弊社では、ヒト臨床試験結果でも有効性と安全性が示されているジオスゲニンとして 8 mg の 5 倍量：40 mg を推奨上限摂取量とした。

Chihiro Tohda, Ximeng Yang, Mie Matsui, Yuna Inada, Emika Kadomoto, Shotaro Nakada, Hidetoshi Watari, Naotoshi Shibahara. Diosgenin-Rich Yam Extract Enhances Cognitive Function: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Crossover Study of Healthy Adults. Nutrients 2017, 9(10), 1160.

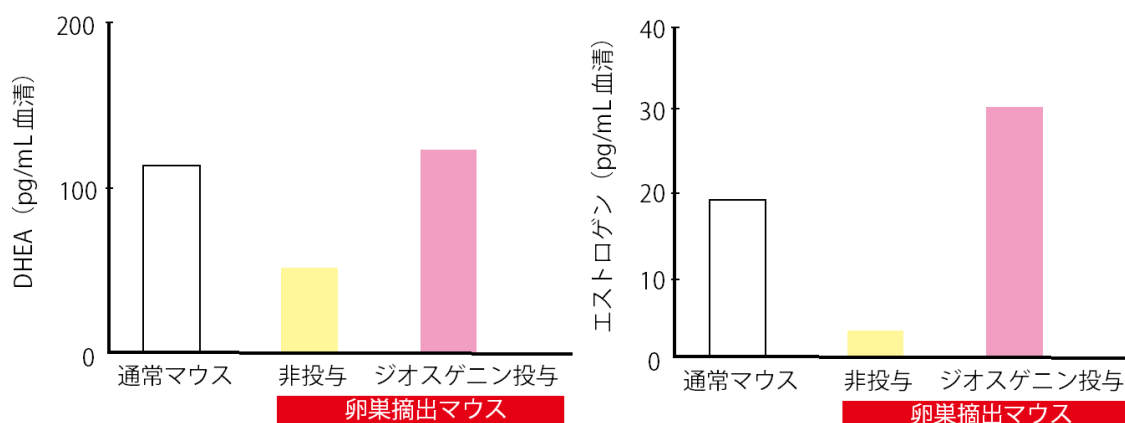
■ 安全性・毒性データ

☆単回投与急性毒性試験

マウス（5週齢のICR系雌、試験群・対照群：各5匹）に、投与前4時間絶食させ、経口ゾンデ針を用いて胃内にジオスゲニンCDを2g/kgを（10%懸濁液として）7日間強制投与し、急性毒性試験を実施しました。そして、投与後の異常の有無について、7日ならびに14日の時点で観察を行った結果、異状は認められなかった。

ジオスゲニンと性ホルモン

ジオスゲニンは、DHEA（性ホルモンの前駆体）やエストロゲン（女性ホルモン）の産生を高める点について、卵巣摘出マウス（更年期モデル）を用いて実証されております。



村木悦子, 千葉大成: 浦上財団研究報告書 15 : 75-90

そして、この論文では、性ホルモンの値が上がったことにより、骨量も上がったという報告がなされています。なお、卵巣摘出マウスを使用しているのは、性ホルモンの日常的な変動要因を取り除くためであり、ヒトで実証する場合も、閉経後1年以上の女性を被験者として用いる必要が生じてきます。

また、本動物試験の結果を後押しする報告として、台湾の大学にてヒト臨床試験も実施されております。試験では、被験者は健常人の閉経女性、試験期間を30日間とし、ジオスゲニンを100gあたり0.36mg含んだヤマイモを毎日390g（ジオスゲニンとして1.4mg）摂取して、女性ホルモンなどにどういった変化が現れるかが検証しております。なお、対称食品には、ジオスゲニンを含まないイモを用いています。

結果、エストロンとエストラジオール、性ホルモン結合グロブリン(SHBG)の増加が確認されています。また、性ホルモンの変化だけでなく、血中コレステロールも低下して有意差が示されています。

今後、本試験を基に、ジオスゲニン摂取量を増やしたサプリメント形状の被験食品を用いて12週間以上の二重盲検で試験を実施していくことが望ましいであろうと考えております。

Wu WH, Liu LY, Chung CJ, Jou HJ, Wang TA. Estrogenic effect of yam ingestion in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Nutr.* 2005 Aug;24(4):235-43.

■ 文献紹介：ジオスゲニンの研究／効果・効能

ジオスゲニンは、数多くの研究がなされており、2020年には100を超える研究報告が行われております（PubMedから調査）。その主要な文献をご紹介します。

脂質代謝系

ジオスゲニンは、コレステロールの低下が複数報告されております。Wuら（2005年）のヒト臨床試験の報告からも、ヒトでもコレステロール低下が期待できます。

ジネンジオ機能性成分がラットの脂質代謝に及ぼす効果, 名古屋女子大学 紀要 58 (家・自) :25-31

Effect of diosgenin on lipid metabolism in rats. *J Lipid Res.* 1979 Feb;20(2):162-74.

Diosgenin stimulation of fecal cholesterol excretion in mice is not NPC1L1 dependent.

Effect of diosgenin on biliary cholesterol transport in the rat. *J Lipid Res.* 2009 May;50(5):915-23

肥満関連炎症性サイトカインに対するステロイドサポニンアグリコン, ジオスゲニンの分泌抑制作用 14:178

高コレステロール食ラットに対するヤマノイモ (*Dioscorea* spp.) のステロイドサポニンであるジオスゲニンの抗酸化および脂質低下作用, *Biosci Biotechnol Biochem* 7(12): 3063-3071

Wu WH, Liu LY, Chung CJ, Jou HJ, Wang TA. Estrogenic effect of yam ingestion in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Nutr.* 2005 Aug;24(4):235-43.

Diosgenin, the main aglycon of fenugreek, inhibits LXR α activity in HepG2 cells and decreases plasma and hepatic triglycerides in obese diabetic mice. *J Nutr.* 2011;141(1):17-23.

食後の血中脂質に対するヤマイモおよびその含有成分ジオスゲニンの効果, 日本農芸化学会 2013 年度大会要旨集

糖代謝系

ジオスゲニンは、サーチュイン（長寿遺伝子）や AMPK などの体内酵素系の活性化をメカニズムとし、インスリンの感受性や糖代謝の改善が動物で複数報告されています。ヒトで実証し始めれば、加齢性肥満の抑制などへの期待が高まります。

Modulatory effects of diosgenin on attenuating the key enzymes activities of carbohydrate metabolism and glycogen content in streptozotocin-induced diabetic rats. *Can J Diabetes.* 2014;38(6):409-14.

Efficacy of natural diosgenin on cardiovascular risk, insulin secretion, and beta cells in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *Phytomedicine.* 2014;21(10):1154-61.

Acute administration of diosgenin or dioscorea improves hyperglycemia with increases muscular steroidogenesis in STZ-induced type 1 diabetic rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 143:152-159

筋力・骨 強化(ストロイド系サポゲニンとしての機能)

ボルトの強さの秘密はジオスゲニン！

近年のジオスゲニンへの注目は、陸上の金メダリストであるウサイン・ボルト選手がメダルを獲った際、ボルト選手の父親が「(強さの秘密は)間違いなくトレローニーのヤマ芋だ！」とコメントしたことから始まります。

ボルト選手の出身国であるジャマイカでヤマ芋が主食であることはよく知られています。特に、ボルト選手の出身地であるトレローニー地域は、よくヤマ芋を食べる地域であることが知られています。



そして、ヤマ芋(山芋の1つ)には、ジオスゲニンが配糖体(前駆体)として含まれます。我々の文献調査において、そのジオスゲニン配糖体は、採取されるエリアや品種によって異なることがわかっており、ボルト選手が摂取していたであろうアフリカ原産の山芋にもジオスゲニン配糖体が多く含まれていることがわかっています。

このジオスゲニンならびにジオスゲニン配糖体を含む山芋類(トゲドコロなど)は、動物試験で筋肉ステロイド産生増加や骨格への影響など、ストロイド系サポゲニン特有の機能が報告されています。近年では、ヒト臨床により、レジスタンス運動とジオスゲニン配糖体を含んだ山芋を併用摂取することで、性ホルモンが通常のトレーニングよりもさらに増大し、筋量や筋力の増加を効果的に引き起こすという報告がなされています。ボルト選手の強さの秘密も、科学的に解明されつつあるのです。また、近年は、**プロテインやHMBサプリ**に利用されることも増えております。

実際、弊社原料を用いたアマチュアアスリートによるモニター試験でも、筋力アップや筋疲労の低減が示されています。今後、さらなる検証が求められると共に、アスリート向けニーズが期待されます。

Vendl O, Wawrosch C, Noe C, Molina C, Kahl G, Kopp B. Diosgenin contents and DNA fingerprint screening of various yam (*Dioscorea* sp.) genotypes. *Z Naturforsch C*. 2006;61(11-12):847-55.

アスリートのトゲドコロ摂取がレジスタンストレーニングによる筋量・筋力に及ぼす影響, 日本スポーツ栄養研究誌 2018 11: 120

Acute administration of diosgenin or dioscorea improves hyperglycemia with increases muscular steroidogenesis in STZ-induced type 1 diabetic rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 143:152-159

Effect of diosgenin, a steroidal sapogenin, on the rat skeletal system. *Acta Biochim Pol*. 2016;63(2):287-95.

認知機能の改善(βアミロイド分解)

ヤマノイモの成分がアルツハイマー病の改善に結びつく機序を発見:
Diosgenin is an exogenous activator of 1,25D3-MARRS Pdia3 ERp57 and improves Alzheimer's disease pathologies in 5XFAD mice, Sci Rep. 2012; 2: 535.

Diosgenin-Rich Yam Extract Enhances Cognitive Function: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Crossover Study of Healthy Adults. Nutrients. 2017;9(10). pii: E1160.



<富山大学和漢医薬学総合研究所 東田教授の研究>

ジオスゲニンの認知機能改善効果に対する作用機序を解明した動物試験は、血流を改善するなど一時的な改善ではなく、神経細胞の損傷を予防・回復(修復)させるという今までとは異なる改善機構が示されています。再生医療の領域で、根本的な回復が期待されています。

2012年の研究報告において、ジオスゲニンは、神経細胞の情報伝達を担っている軸索や前シナプスの変性を改善することが報告されています。そして、活性型ビタミンD3(ジヒドロキシビタミンD3)の受容体である1,25D3-MARRSを介して、軸索の変性を改善させている作用メカニズムが発見されています。

そして、2017年、2012年の研究報告に基づいた機能性評価のヒト臨床試験が行われました。本試験では、有効性が示されており、一日あたりジオスゲニンとして8mgを健常人に対して12週間摂取させ、日本語版神経心理検査(RBANS)などを評価しております。どちらかの試験食品を12週間の摂取後、6週間ウォッシュアウト期間を設け、もう一方の試験食品を12週間摂取するという、二重盲検のクロスオーバー試験で実施されています。結果、RBANSのトータルスコアで顕著な有意差が示され、ヒトでも認知機能の改善効果が示されています。

なお、ジオスゲニンの認知機能の改善に関する特許がレジリオ社によって取得されています。その特許に抵触するかは、剤形や標榜する内容によって大きく異なってきます。ご注意くださいませ。

抗ストレス

人間はストレスを受けると、コルチゾールを分泌します。コルチゾールは血糖値を上げることで、ストレスから体を守ろうとします。体が危険を感じたときにエネルギーが必要となるため、血糖値を上げるようになっているのです。

ジオスゲニンは、ラットでの試験ですが、ジオスゲニンがコルチコステロイド前駆体の役割を引き継ぎ、ステロイド産生に組み込まれることが報告されています。これにより、コルチゾールが不足している場合、ジオスゲニンを摂取することで、コルチゾールの産生を高めることが期待されます。

Vladimir Ajdžanović, Ivana Jarić, Marko Miler, Branko Filipović, Branka ŠošiĆ-Jurjević, Nataša Ristić, Dragan Milenković, Verica Milošević. Diosgenin-caused changes of the adrenal gland histological parameters in a rat model of the menopause. Acta Histochem. 2017;119(1):48-56.

乳酸菌ブースター

炎症抑制性 T 細胞の分化誘が確認されている乳酸菌: *Lactobacillus murinus* と *Lactobacillus reuteri* (ロイテリ菌) の増殖: プレバイオティクス効果。

Huang CH, Cheng JY, Deng MC, Chou CH, Jan TR. Prebiotic effect of diosgenin, an immunoactive steroidal sapogenin of the Chinese yam. *Food Chem.* 2012;132(1):428-32.



食物アレルギー

植物由来のサポゲニン, ジオスゲニンが食物アレルギーを有するマウスの腸における制御性 T 細胞免疫を増進させる, *J Nat Prod* 73(6) : 1033-1037

ジオスゲニンの経口投与は食物アレルギーのマウスモデルにおける腸 T ヘルパー1 様調節性 T 細胞の誘導を増強する, *Int Immunopharmacol.* 2017;42:59-66.

成長ホルモン分泌促進

ジオスゲニンの配糖体であるジオスチンの摂取により、ラット血漿中の成長ホルモン値が 2 倍になったという報告がなされています。

Induction of growth hormone release by dioscin from *Dioscorea batatas* DECNE. *J Biochem Mol Biol.* 2007 Nov 30;40(6):1016-20.

ED/男性不妊系

ジオスゲニンは、細胞内抗酸化作用 (ROS) による PDE5 阻害作用が確認されています。

In Vivo Protective Effects of Diosgenin against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Nutrients.* 2015;7(6):4938-54.

オートファジー・アポトーシス

ジオスゲニンは、オートファジーを活性化し、その活性化によりアポトーシス誘導作用を示す報告が多くなされています。そのため、ジオスゲニンは、悪性新生物 (がん) や認知機能改善 (アミロイドβ分解) などの作用が多く報告されています。

現在、このオートファジー活性化やアポトーシス誘導作用から派生した研究が中国を中心に数多く行われております。

Nie C, Zhou J, Qin X, Shi X, Zeng Q, Liu J, Yan S, Zhang L. Diosgenin-induced autophagy and apoptosis in a human prostate cancer cell line. *Mol Med Rep.* 2016;14(5):4349-4359.

Jiang S, Fan J, Wang Q, Ju D, Feng M, Li J, Guan ZB, An D, Wang X, Ye L. Diosgenin induces ROS-dependent autophagy and cytotoxicity via mTOR signaling pathway in chronic myeloid leukemia cells. *Phytomedicine.* 2016;23(3):243-52.

ヤムイモ (山薬) およびその有効成分ジオスゲニンによる大腸がんの化学予防, 第 26 回発癌病理研究会 要旨集 p.24,

Cheng SM, Ho YJ, Yu SH, Liu YF, Lin YY, Huang CY, Ou HC, Huang HL, Lee SD. Anti-Apoptotic Effects of Diosgenin in D-Galactose-Induced Aging Brain. *Am J Chin Med.* 2020;48(2):391-406.

抗ウイルス

ジオスゲニンは、新型コロナウイルス (COVID-19) の治療に活用されている漢方素材の機能性

関与成分を追求した際、新型コロナウイルスとの結合性が示されています。新型コロナウイルスの治療に大きな可能性を秘めていることがわかっています。

Mu C, Sheng Y, Wang Q, Amin A, Li X, Xie Y. Potential compound from herbal food of Rhizoma Polygonati for treatment of COVID-19 analyzed by network pharmacology: Viral and cancer signaling mechanisms. J Funct Foods. 2021 Feb;77:104149.

関節炎

Sirtuin type 1 signaling pathway mediates the effect of diosgenin on chondrocyte metabolisms in osteoarthritis. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2017 Feb 28;42(2):121-127.

肌加齢

皮膚の加齢へのジオスゲニンの新規作用, Steroids 74(6) : 504-511

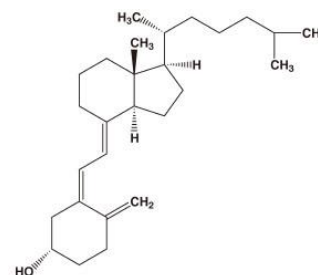
骨粗しょう症

卵巣を摘出したラットモデルにおける骨粗しょう症のために新しい治療法として設定した持続放出でのエストロゲン, DHEA およびジオスゲニンの利用, Biomed Sci Instrum 37 : 281-286

<ジオスゲニンの可能性>

富山大学の研究において、ジオスゲニンは、活性型ビタミン D3 の受容体である 1, 25D3-MARRS を介して、軸索の変性を改善する効果が示されています。

このような効果が示される理由は、ジオスゲニンは、性ホルモンの前駆体であり類似体であると共に、ビタミン D3 (右図) にも構造が類似しているためです。このビタミン D3 の受容体は、体の至る場所に



存在し、活性型ビタミン D3 (ビタミン D3 の代謝物) と結合することにより、体内で様々な役割を果たしています。その代表例が、小腸におけるカルシウムとリンの吸収促進です。また、副甲状腺に作用して、副甲状腺ホルモンの合成・分泌を抑制していることが知られています。

ジオスゲニンの活性型ビタミン D3 を介した作用は、明らかになったばかりですが、今後、免疫領域や細胞再生領域など、様々な作用が明らかになっていくことが期待されます。

■ お問い合わせ先

株式会社アンチエイジング・プロ 担当：栗山
東京都渋谷区代々木 1-57-2 ドルミ代々木 7 階
TEL : 03-6300-0816 FAX : 03-6745-5677