

## 【審査論文】

## 卵巣摘出ラットに対する低分子化ライチポリフェノール「Oligonol<sup>®</sup>」の肥満予防効果

佐藤かおり、多賀昌樹、金子健彦

### Effect of a standardized oligomerized-polyphenol from *Litchi chinensis* fruit extract “Oligonol<sup>®</sup>” on against postmenopausal obesity in ovariectomized rats

SATO Kaori, TAGA Masaki, KANEKO Takehiko

#### 要旨

成人女性は女性ホルモンであるエストロゲンの分泌の低下および停止により、概ね50歳前後で閉経を迎え、それに伴う身体変化として体重増加、体脂肪の増加がみられる。今回、生体内への吸収性を高めた低分子化ライチポリフェノール (a standardized oligomerized-polyphenol from *Litchi chinensis* fruit extract) である「Oligonol<sup>®</sup>」を閉経モデルである卵巣摘出ラットに対して2か月間の経口投与を行い、その肥満予防効果を検討した。

結果、Oligonol<sup>®</sup>100mg/kg経口投与により、食餌摂取量の増加抑制に伴い体重変化率、血清レプチン濃度の増加抑制がみられた。ラットにおける卵巣摘出は摂食量の増加を通じて肥満を誘発するが、Oligonol<sup>®</sup>100mg/kg経口投与は、摂食量を摘出前のレベルに近づけることで、体重増加と血清レプチン濃度も摘出前のレベルに近づけることが示唆された。

**キーワード：**低分子化ライチポリフェノール (a standardized oligomerized-polyphenol from *Litchi chinensis* fruit extract)、閉経 (Menopause)、肥満 (Obesity)、エストロゲン (Estrogen)、卵巣摘出ラット (ovariectomized rat)

#### 1. 背景と目的

肥満は、体重が多いだけでなく、身体の脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態をいう。日本肥満学会において、体格指数 (Body mass index: BMI = 体重[kg]/身長[m]<sup>2</sup>) が25以上の者を肥満と判定している<sup>1)</sup>。肥満は、糖尿病や高血圧症、心血管疾患などの生活習慣病を始めとする多くの疾患の原因となるため、健康の維持・増進において肥満の予防は重要である<sup>2-5)</sup>。

女性ホルモンの一種であるエストロゲンは、視床下部と下垂体前葉を介して卵巣より分泌される。その作用は生殖器や第二次性徴に働くほか、呼吸循環器系、骨格筋系、免疫系、中枢神経系、内分泌系など、多岐にわたることが知られている<sup>6,7)</sup>。女性はエストロゲンの分泌低下および停止により、おおむね50歳

前後で閉経を迎え、月経が停止する。日本産婦人科学会では、閉経前の5年間と閉経後の5年間とを併せた10年間を「更年期」と定義しており、閉経を迎えると更年期症状がみられ、ほてりや動悸、抑うつや睡眠障害などの様々な変化が現れる<sup>8)</sup>。さらに、エストロゲンの枯渇により、骨粗鬆症や心血管疾患のリスクが上昇することが報告されている<sup>9)</sup>。

平成27～29年の国民健康栄養調査の結果によると、女性の肥満者（BMI $\geq$ 25kg/m<sup>2</sup>）の割合は、50～59歳以降に20%を超える結果となっている。平成30年においては50歳～59歳は19.2%であったが、60～69歳代では27.5%と急な増加がみられている<sup>10-13)</sup>。閉経後の女性の体重増加および肥満は生活習慣病の有病率を増加させるといわれており、早期の対策を行うことが重要とされる<sup>14),15)</sup>。肥満は主に白色脂肪組織の蓄積により引き起こされ、慢性的な軽度の炎症状態であると考えられており、炎症誘発性のサイトカインやアディポサイトカインの放出により、全身に影響を及ぼす<sup>16)</sup>。卵巣摘出術により誘発された肥満ラットでは、炎症反応および酸化ストレスが活性化されていることが報告されている<sup>17)</sup>。Liら<sup>18)</sup>は、抗酸化作用を持つレスベラトロール投与により、卵巣切除された肥満ラットの肥満関連有足細胞の損傷を軽減することを報告しているが、卵巣摘出術ラットに高脂肪食を組み合わせた報告である。

本研究で使用した低分子化ライチポリフェノール（a standardized oligomerized-polyphenol from *Litchi chinensis* fruit extract : OPLEF）は、ライチ果実由来のポリフェノールを低分子化した素材であり、商品名「Oligonol<sup>®</sup>」（株式会社アミノアップ化学、北海道）として販売されており、高分子のポリフェノールを低分子化することにより、生体内への吸収率が高く、エピガロカテキンガレートやプロアントシアニンなどを含むため抗酸化作用を示す<sup>19),20)</sup>。過去の報告では、Oligonol<sup>®</sup>が、内臓肥満型肥満者に対して体脂肪率減少効果に加え、インスリン抵抗性の改善効果を有することが報告されている<sup>21)</sup>。さらに、肥満女性に対して体重増加予防効果、血清中性脂肪量の改善効果、インスリン抵抗性の改善効果が示されている<sup>22)</sup>。

しかしながら、閉経モデルとして卵巣摘出を施したラットにおけるOligonol<sup>®</sup>の影響を検討した報告はない。そこで、本研究では、卵巣摘出ラットを用いてOligonol<sup>®</sup>の経口投与を2か月間行い、肥満予防効果を検討した。

## 2. 方法

### (1) 実験動物

偽手術として卵巣摘出術を手術的に施した7週齢の雌性Sprague-Dawley系ラット（日本SLC）を用いて実験を行った。陰性対照群として偽手術群（Sham群）、陽性対照群として卵巣摘出群（Ovx群）、実験群として卵巣摘出+50mg/kg Oligonol<sup>®</sup>群（Ovx+50 OLG群）、卵巣摘出+100mg/kg Oligonol<sup>®</sup>群（Ovx+100 OLG群）の4群に設定した。なお、飼育は1ゲージ2匹で行い、各群8匹を飼育した。飼育環境は、室温（23 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C）、湿度（55 $\pm$ 5%）、明暗時間制御（明期7:00～19:00）とし、飲料水、固形試料（CE-2、日本クレア）は自由摂取とした。5日間の予備飼育後、Ovx+50 OLG群、Ovx+100 OLG群にはOligonol<sup>®</sup>を生理食塩水に溶解し、50mg/kg、100mg/kg体重になるように1日1回一定時刻（7:00～8:00）に、胃ゾンデを用いて胃内へ経口投与した。2か月間飼育したのち、12時間絶食後、イソフルランによる深麻酔下で腹部大動脈より採血し一部を検体とし、安楽死は全脱血により行った。肝臓および腹腔内の内臓脂肪は、すべて手術的に摘出し、生理食塩水で体液を取り除いた後、電子天秤を用いて重量を測定した。

なお実験動物については、内閣府告示の実験動物の飼養および保管等に関する基準に従い、また、和洋女子大学動物を対象とする研究に関する倫理委員会の審議、承認（第1604号）を経て実施した。

## (2) 実験材料

Oligonol®はフラバノールの単量体（カテキン、エピカテキン、エピカテキンガレート、エピガロカテキンガレート）を $15.0 \pm 1.1\%$ 、二量体（プロシアニジンA1、A2、B1、B2、エピカテキンエピガロカテキンガレート）を $16.3 \pm 1.1\%$ 、三量体（エピカテキンプロシアニジンA2）を $4.1 \pm 0.7\%$ 含有する低分子化ライチポリフェノールである<sup>23)</sup>。Oligonol®摂取の安全性は単回投与毒性試験、90日反復投与試験、また、ヒト第I相安全試験によって確認されている<sup>24)-26)</sup>。

## (3) 血液生化学検査

検体血液を $1,700 \times g$ で10分間、遠心分離して血清を得た後、血清中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate Aminotransferase：AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine Aminotransferase：ALT）、中性脂肪（Triglyceride：TG）、総コレステロール（Total cholesterol：T-Cho）、遊離コレステロール（Free cholesterol：F-Cho）、LDL-コレステロール（Low Density Lipoprotein cholesterol：LDL-C）、HDL-コレステロール（High Density Lipoprotein cholesterol：HDL-C）および血糖値（Glu）の測定をオリエンタル酵母工業株式会社（東京）に依頼した。AST・ALTはJSCC標準化対応法、TG・T-Cho・F-Cho・Gluは酵素法、LDL-C・HDL-Cは直接法にて測定された。

## (4) 脂肪細胞面積

各群、2匹ずつを無作為に選び摘出した腹部内臓脂肪組織は、10%ホルマリン溶液に約24時間浸漬にて固定し、メディリッジ株式会社（東京）にH.E染色組織標本の作製を依頼した。H.E染色した組織標本をオールインワン蛍光顕微鏡BZ-9000（KEYENCE、大阪）を用いて1標本につき無作為に3視野撮影した。さらに画像解析ソフトBZ-II Analyzer（KEYENCE、大阪）にて3視野における脂肪細胞1つ当たりの面積を計測し、平均した。

## (5) 血清レプチン濃度

血清レプチン濃度は、マウス/ラットレプチン測定キット（株式会社森永生科学研究所、神奈川）を用い、ELISA法にて測定した。

## (6) 統計処理

得られたデータは、IBM SPSS Statistics26を使用して解析した。各群の比較は、Tukeyの多重比較にて解析を行った。 $p < 0.05$ をもって統計学的有意差ありとした。

# 3. 結果

## (1) 平均食餌摂取量

実験期間中の平均食餌摂取量を図1に示す。Sham群と比較するとOvx群の平均食餌摂取量は1.2倍増加していた。また、Sham群とOvx+50 OLG群と比較するとOvx+50 OLG群は1.09倍増加していた。一方、Ovx群とOvx+50 OLG群、Ovx+100 OLG群との間に統計学的有意差は認められなかった。また、Ovx+100 OLG群とSham群に有意な差は認められず、Ovx+100 OLG群の食餌摂取量はSham群に近づいた。

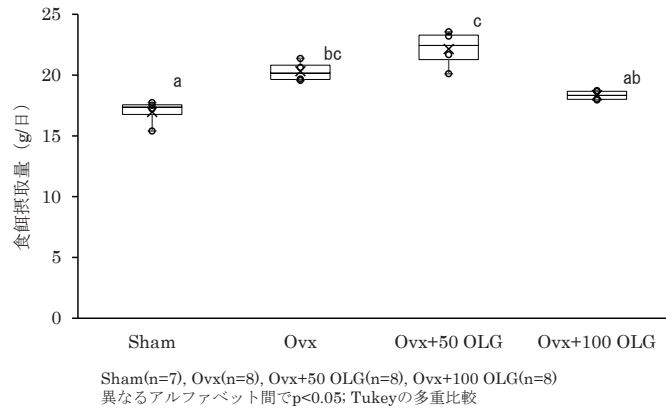


図1 平均食餌摂取量

(2) 体重変化率

各実験群の実験開始から終了日までの体重の経時的变化を体重変化率として図2に示した。実験開始時の体重は、Sham群が174.0g±3.0g、Ovx群が188.2g±4.6g、Ovx+50 OLG群が193.8g±7.5g、Ovx+100 OLG群が188.0g±7.7gであった。また実験終了時の体重はSham群282.73g±16.4g、Ovx群367.61g±12.0g、Ovx+50 OLG群365.93g±26.1g、Ovx+100 OLG群334.45g±18.8gであった。実験開始時より、群間の差が大きい為、体重の経時的变化を体重変化率として示した。

Sham群は各測定日において一定の体重変化率の増加が認められた。Ovx群の体重変化率は、Sham群と比較すると、最終日の63日目では約1.2倍増加した。

卵巣摘出を施したOvx群、Ovx+50 OLG群、Ovx+100 OLG群は、Sham群と同様の体重変化を示さず、いずれもSham群よりも増加していた。Ovx+100 OLG群はOvx群と比較すると、28日目以降よりOvx+100 OLG群は体重変化率の増加抑制が認められたが、Ovx+50 OLG群は増加抑制がみられなかった。57日目以降になると、Ovx+100 OLG群とSham群の間に有意な差は無くなり、Ovx+100 OLG群の体重はSham群に近づいた。

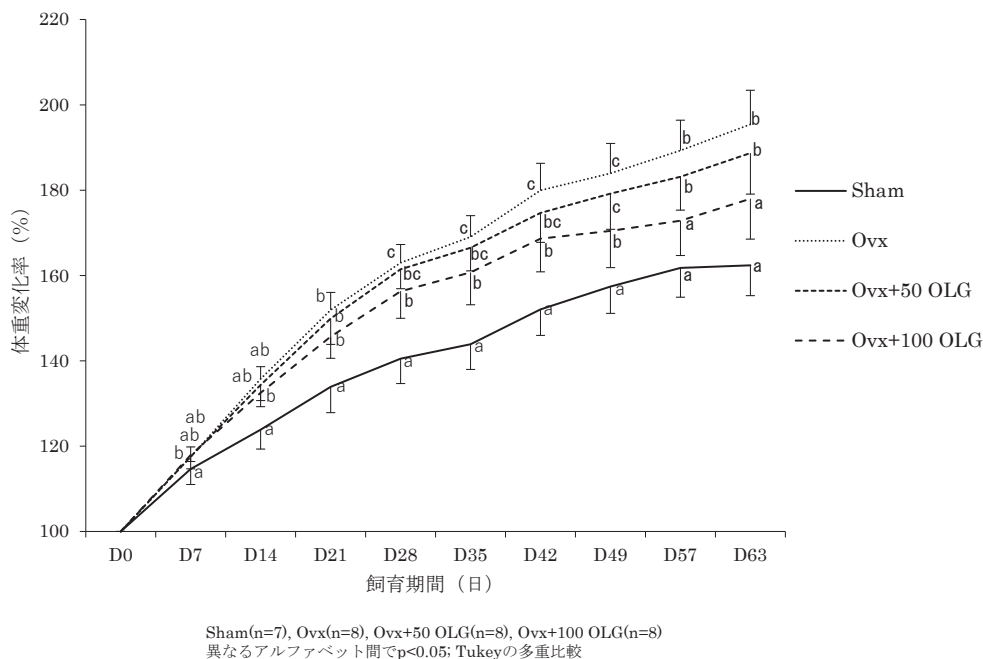


図2 体重変化率

(3) 血液生化学検査

血液生化学検査を表1に示す。Sham群と比較すると、Ovx群ではLDL-Cが有意に低値を示した。Ovx+50 OLG群はOvx群と比較すると、LDL-Cは高値を示した。

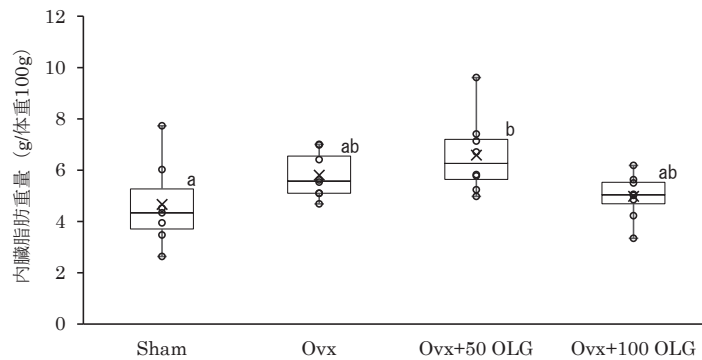
表1 血液生化学検査

		Sham		Ovx		Ovx+50 OLG		Ovx+100 OLG	
		mean	±SD	mean	±SD	mean	±SD	mean	±SD
AST	(IU/L)	189.0	± 202.7	115.0	± 45.5	171.8	± 140.0	101.3	± 49.3
ALT	(IU/L)	141.0	± 180.5	48.8	± 18.6	108.6	± 174.1	57.3	± 31.2
TG	(mg/dL)	52.4	± 32.4	44.5	± 20.1	32.8	± 12.7	51.8	± 14.1
T-Cho	(mg/dL)	105.1	± 19.9	91.4	± 14.1	111.6	± 13.8	103.8	± 7.5
F-Cho	(mg/dL)	22.9	± 5.4	19.8	± 3.5	24.8	± 4.8	24.9	± 2.8
LDL-C	(mg/dL)	6.1	± 2.2 <sup>b</sup>	3.8	± 0.7 <sup>a</sup>	6.5	± 1.5 <sup>b</sup>	4.8	± 0.8 <sup>ab</sup>
HDL-C	(mg/dL)	39.6	± 6.0	37.4	± 5.2	41.3	± 4.3	39.3	± 2.5
Glu	(mg/dL)	143.9	± 14.3	157.0	± 14.8	138.4	± 29.7	165.8	± 10.5

Sham(n=7), Ovx(n=8), Ovx+50 OLG(n=8), Ovx+100 OLG(n=8)  
異なるアルファベット間でp<0.05; Tukeyの多重比較

(4) 内臓脂肪重量

体重100g当たりの内臓脂肪重量を図3に示す。Sham群と比較して、Ovx群では増加傾向がみられた。また、Sham群とOvx+50 OLG群を比較すると、Ovx+50 OLG群は有意に増加がみられ、1.4倍増加していた。Ovx群とOvx+50 OLG群、Ovx+100 OLGの間に統計学的有意差は認められなかった。



Sham(n=7), Ovx(n=8), Ovx+50 OLG(n=8), Ovx+100 OLG(n=8)  
異なるアルファベット間でp<0.05; Tukeyの多重比較

図3 内臓脂肪重量

(5) 平均脂肪細胞面積

平均脂肪細胞面積を表2に示す。サンプル数が少ない為、統計解析は行えず、各個体を比較して傾向しか述べる事が出来ない。脂肪細胞面積は、Sham群が一番小さく、次いでOvx+100 OLG群であった。Ovx群とOvx+50 OLG群は先ほどの2群よりも肥大している傾向がみられた。



表2 平均脂肪細胞面積

脂肪細胞面積 ( $\mu\text{m}^2$ )	1	2	mean
Sham	12171.6	14318.9	13245.3
Ovx	18021.2	23732.7	20876.9
Ovx+50 OLG	18897.2	21793.9	20345.6
Ovx+100 OLG	19516.1	13319.7	16417.9

Sham(n=2), Ovx(n=2), Ovx+50 OLG(n=2), Ovx+100 OLG(n=2)

## (6) 血清レプチン濃度

血清レプチン濃度を図4に示す。Sham群と比較すると、Ovx群の血清レプチン濃度は3倍増加していた。また、Sham群とOvx+50 OLG群を比較すると、Ovx+50 OLG群は2.8倍増加していた。一方、Ovx群とOvx+50 OLG群、Ovx+100 OLGとの間に統計学的有意差は認められなかった。また、Ovx+100 OLG群とSham群に有意な差は認められず、Ovx+100 OLG群の血清レプチン濃度はSham群に近づいた。

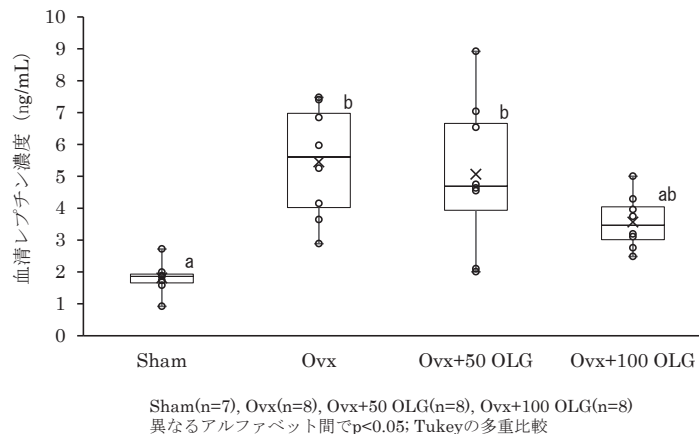


図4 血清レプチン濃度

## 4. 考察

閉経後の様々な症状に対する治療法として、エストロゲン補充治療という選択肢もあるが、閉経を迎える前から日常的に摂取することで肥満を予防することを期待しているため、本研究では、食品機能成分に着目して研究を行った。今回、閉経の実験モデルとして用いられている卵巣摘出ラットに、ライチ果実より抽出されたポリフェノールを低分子化し、生体内への吸収性を高めた低分子化ポリフェノールであるOligonol®を経口投与することにより、閉経後の肥満予防効果について検討した。

卵巣摘出を施したラットでは、食餌摂取量や体重の増加がみられることが報告されている<sup>27), 28)</sup>。エストロゲンには、摂食抑制効果<sup>27), 29)</sup>があり、エストロゲン補充によりその体重増加は抑制されることが報告されている<sup>30)</sup>。さらに、脂肪細胞から分泌されるレプチンは、視床下部の満腹中枢に作用して食欲抑制効果があるとされ<sup>31)</sup>、肥満者の大半は血清中のレプチン濃度は高値を呈し、その状態が持続されると、レプチン抵抗性によりレプチンの作用が低下し、摂食抑制および脂肪分解の亢進が抑制されてしまい、肥満が重症化する恐れがあるが、脂肪量の減少に伴い低下することが報告されている<sup>32)-34)</sup>。本実験においても卵巣摘出に伴い、摂食量、体重および血清レプチン濃度も増加したことから、既に報告されている閉経後の肥満モデルと同様の傾向をたどることが示された。

結果、Ovx群とOvx+50 OLG群は摂食量がほぼ同じであり、ともにSham群よりも多い(図1)ため、体重(図2)、内臓脂肪重量(図3)、血清レプチン濃度(図4)の結果もまたSham群よりも高く、Ovx群とOvx+50 OLG群は差がみられなかった。一方、Ovx+100 OLG群は摂食量がSham群に近づき(図1)、体重(図2)、内臓脂肪重量(図3)、血清レプチン濃度(図4)の改善傾向がみられた。ポリフェノールには食欲抑制作用があり、緑茶のポリフェノール成分として認識されているカテキン類のエピガロカテキンガレートは、マウスを用いて500mg/kg経口投与下で30日間飼育した際に食餌摂取量の増加抑制が報告されている<sup>35)</sup>。また、ブドウ種子由来のプロアントシアニジンではラットを用い、500mg/kg経口投与下において30日間飼育した際に食餌摂取量の減少がみられ、摂取エネルギー量の減少につながり、体重の減少がみられたことが報告されている<sup>36)</sup>。これらエピガロカテキンガレートおよびプロアントシアニジンはOligonol®に含有しており、今回の実験で食欲抑制作用がみられたことは、これらの複合物質によるものと推察するが、投与用量や飼育期間が異なる。我々はOligonol®が体重増加に伴う肥満を予防することを期待しているため、低濃度で長期間の摂取が望ましいと考える。

Oligonol®100mg/kgでは摂食量の抑制がみられたことから、脂肪が蓄積せず、脂肪細胞面積が増えなかったため、脂肪細胞から分泌されるレプチンの分泌量が改善傾向にあった可能性が高いと考える。今回、サンプル数が少ないことにより、脂肪細胞面積については統計解析が行えなかったが、Oligonol®100mg/kgにより脂肪細胞面積の増加抑制傾向がみられたことから、サンプル数を増やして統計解析を行っていきたいと考える。

しかしながら、血液生化学検査では、卵巣摘出によりLDL-Cは低値を示した。また、Oligonol®50mg/kg経口投与ではLDL-Cが高値を示した。通常、エストロゲンが低下すると、リポ蛋白リパーゼ活性が亢進し、肝臓でのLDL受容体が減少することにより、LDL-Cが増加するが、今回の卵巣摘出によりLDL-Cの増加がみられなかったことについては説明が出来ないため、今後の検討課題としたい。

さらに、卵巣摘出により、食餌摂取量、体重変化率やレプチンの増加がみられたにも関わらず、内臓脂肪重量の増加が見られなかったことについては、解剖時の内臓脂肪組織の摘出が適切に行われなかった手技の問題や2か月という飼育期間では内臓脂肪の蓄積までみられず、飼育期間が短かったことも問題として考えられ、長期飼育期間下についても今後の検討課題としたい。

過去の報告では、Oligonol®による内臓脂肪型肥満に対する効果や肥満女性に対する抗肥満効果は研究されているものの、閉経後の身体変化に伴うOligonol®の効果についての報告はないため、我々は今回、卵巣摘出ラットを用いて実験を行った。結果、ラットにおける卵巣摘出は摂食量の増加を通じて肥満を誘発するが、100mg/kg体重/日のOligonol®経口投与は、摂食量を摘出前のレベルに近づけることで、体重増加と血清レプチン濃度も摘出前のレベルに近づけることが示唆された。

## 5. 利益相反

株式会社アミノアップより、Oligonol®の提供をうけた。

## 6. 謝辞

脂肪細胞の大きさの計測については、徳島大学首藤恵泉氏にご協力を頂きました。また、平成31年度鈴木和枝奨学奨励基金によりご支援を賜り感謝申し上げます。

本研究の費用の一部は、和洋女子大学平成30年度研究奨励費（個人研究）の助成を受けました。

## 参考文献

- 1) 日本肥満学会：肥満症診療ガイドライン2016.東京:ライフサイエンス出版，2016
- 2) Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev.* 2015, 95:727-48.
- 3) Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res.* 2017, 122:1-7.
- 4) Boles A, Kandimalla R, Reddy PH. Dynamics of diabetes and obesity: Epidemiological perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017, 1863:1026-1036.
- 5) Chen Y, Copeland WK, Vedanthan R et al. Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium. *BMJ.* 2013, 1;347:f5446.
- 6) Naessen T, Rodriguez-Macias K, Lithell H. Serum lipid profile improved by ultra-low doses of 17 beta-estradiol in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86:2757-2762.
- 7) Spangenburg EE, Geiger PC, Leinwand LA, Lowe DA. Regulation of physiological and metabolic function of muscle by female sex steroids. *Med Sci Sports Exerc.* 2012, 44:1653-1662.
- 8) Nelson HD. Menopause. *Lancet.* 2008, 1;371:760-70.
- 9) Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005, 20:1912-20.
- 10) 厚生労働省：平成27年度国民健康栄養調査報告。東京，厚生労働省。（2020年10月21日閲覧）  
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h27-houkoku.pdf>
- 11) 厚生労働省：平成28年度国民健康栄養調査報告。東京，厚生労働省。（2020年10月21日閲覧）  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000681180.pdf>
- 12) 厚生労働省：平成29年度国民健康栄養調査報告。東京，厚生労働省。（2020年10月21日閲覧）  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000681194.pdf>
- 13) 厚生労働省：平成30年度国民健康栄養調査報告。東京，厚生労働省。（2020年10月21日閲覧）  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000681200.pdf>
- 14) Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas.* 2008, 60:10-18.
- 15) Lizcano F, Guzmán G. Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. *Biomed Res Int.* 2014, 2014:757461.
- 16) Zagotta I, Dimova EY, Debatin KM, Wabitsch M, Kietzmann T, Fischer-Posovszky P. Obesity and inflammation: reduced cytokine expression due to resveratrol in a human in vitro model of inflamed adipose tissue. *Front Pharmacol.* 2015, 14;6:79.
- 17) Sharma R, Sharma NK, Thungapathra M. Resveratrol regulates body weight in healthy and ovariectomized rats. *Nutr Metab (Lond).* 2017, 14;14:30.
- 18) Li B, Xiao X, Miao Y, Guo L, Zhen J, Li X, Jiang B, Hu Z. Resveratrol alleviates obesity-associated podocyte injury in ovariectomized obese rats. *Exp Ther Med.* 2020, 19:123-130.
- 19) Hackman RM, Polagruto JA, Zhu QY, Sun B, Fujii H. Flavanols: digestion, absorption and bioactivity. *Phytochem Rev.* 2008, 7:195.
- 20) Nishioka H, Fujii H, Sun B, Aruoma OI. Comparative efficacy of oligonol, catechin and (-)-epigallocatechin 3-O-gallate in modulating the potassium bromate-induced renal toxicity in rats. *Toxicology.* 2006, 226:181-187.
- 21) Nishihira J, Sato-Ueshima M, Kitadate K, Wakame K, Fujii H. Amelioration of abdominal obesity by low-molecular-weight polyphenol (Oligonol) from lychee. *J Funct Foods.* 2009, 1:341-348.
- 22) Bahijri SM, Ajabnoor G, Hegazy GA, et al. Supplementation with Oligonol, Prevents Weight Gain and Improves Lipid Profile in Overweight and Obese Saudi Females. *Curr Nutr Food Sci.* 2018, 14:164-170.
- 23) Yamanishi R, Yoshigai E, Okuyama T, Mori M, Murase H, Machida T, Okumura T, Nishizawa M. The anti-inflammatory effects of flavanol-rich lychee fruit extract in rat hepatocytes. *PLoS One.* 2014, 9:e93818.
- 24) Fujii H, Sun B, Nishioka H, Hirose A, Aruoma OI. Evaluation of the safety and toxicity of the oligomerized polyphenol Oligonol. *Food Chem Toxicol.* 2007, 45:378-387.
- 25) Fujii H, Nishioka H, Wakame K, Magnuson BA, Roberts A. Acute, subchronic and genotoxicity studies conducted with Oligonol, an oligomerized polyphenol formulated from lychee and green tea extracts. *Food Chem Toxicol.* 2008, 46:3553-3562.
- 26) 三浦健人，北館健太郎. 新世代のポリフェノール“Oligonol (オリゴノール)”の機能. *日本補完代替医療学会誌.* 2008, 5 : 163-171.
- 27) Mook DG, Kenney NJ, Roberts S, Nussbaum AI, Rodier WI 3rd. Ovarian-adrenal interactions in regulation of body weight by female rats. *J Comp Physiol Psychol.* 1972, 81:198-211.
- 28) 韓立坤，森本千恵，鄭毅男，李偉，浅見悦子，奥田拓道，齋藤雅人. 卵巣摘出ラットの脂肪蓄積に及ぼすジンゲロンの影響. *薬学雑誌.* 2008, 128 : 1195-1201.
- 29) Gao Q, Horvath TL. Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008, 294:E817-26.
- 30) Chu SC, Chou YC, Liu JY, Chen CH, Shyu JC, Chou FP. Fluctuation of serum leptin level in rats after ovariectomy and the influence of estrogen supplement. *Life Sci.* 1999, 64:2299-2306.
- 31) Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron.* 1999, 22:221-232.



- 32) Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-alpha system in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997, 82:3408-3413.
- 33) Mantzoros CS, Liolios AD, Tritos NA, et al. Circulating insulin concentrations, smoking, and alcohol intake are important independent predictors of leptin in young healthy men. *Obes Res.* 1998, 6:179-186.
- 34) Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res.* 2003, 11:1048-1054.
- 35) Kao YH, Hiipakka RA, Liao S. Modulation of endocrine systems and food intake by green tea epigallocatechin gallate. *Endocrinology.* 2000, 141:980-987.
- 36) Serrano J, Casanova-Martí À, Gual A, Pérez-Vendrell AM, Blay MT, Terra X, Ardévol A, Pinent M. A specific dose of grape seed-derived proanthocyanidins to inhibit body weight gain limits food intake and increases energy expenditure in rats. *Eur J Nutr.* 2017, 56:1629-1636.

佐藤かおり（和洋女子大学 家政学部 健康栄養学科 助手）

多賀 昌樹（和洋女子大学 家政学部 健康栄養学科 准教授）

金子 健彦（和洋女子大学 大学院 総合生活研究科）

（2021年1月12日受理）