



# Vascular Street Journal

## 心臓・血管病を予防するポリコサノール



福岡大学名誉学長  
朔 啓二郎 先生

### はじめに

皆さん、「ポリコサノール」を、きいたことありますか？  
LDL-コレステロールを下げ、HDL-コレステロールを上げる物質です。今日は、この成分に関して様々な基礎的データや臨床での可能性に関して、福岡大学スポーツ科学部教授、スポーツ健康科学研究科長、上原吉就先生にお伺いしたいと思います。



福岡大学大学院  
スポーツ健康科学研究科長  
上原 吉就 先生



CNIC: Centro Nacional de Investigaciones Científicas



### キューバ産さとうきび由来 ポリコサノール

サトウキビからとれる  
天然の素材を使用

## キューバってどこ？

<図1>



朔： まずキューバの地図や文化についてお話しください。

上原： キューバはアメリカ合衆国の南、カリブ海にある島国です(図1)。コロンブスが最初に来島し、その後スペインによって征服されました。以前は、アメリカ合衆国の影響下にありましたが、1959年、フィデル・カストロが主導するキューバ革命で、反米政権の社会主義国家に転換しています。公用語はスペイン語、人口は 1,100 万人、首都はハバナです。クラシックカーなどが街を走り回る以前からの風景が今もあります。革命政府による最初の制度改革は、社会保障

と医療・教育の無償化でした。人口 1,000 人当たりの医師数は 6.7 人で、日本の 2.3 人と比較しても、医療にはかなり積極的な国で、近隣諸国への医師派遣なども資金獲得の一つとして実施されています。様々な雑誌で、国や国民の幸福度の比較がとりあげられてますが、キューバの方々は幸福度が高いといわれています。「カリブ海の真珠」と呼ばれる美しい海と音楽と踊り、情熱的で熱いものが幸福感と関連しているかもしれませんね。

朔： 上原教授はキューバに行かれたとのこと、その際の入国が大変だったと聞いてますよ。

上原： 反米ですので、アメリカを經由してキューバに入国することはできませんが、キューバを離れる時にアメリカは通過できないと思います。私が訪問した時は、パリ経由でキューバに入国し、パリ経由で帰国しましたので、時間がすごくかかりました。しかし、きれいな空と青い海の色には感激するものがあります。

朔： キューバと言えば葉巻とサトウキビが頭に浮かびます。キューバ産の葉巻の売り上げは莫大と聞いてますが、タバコですので、体にはよくありませんね。サトウキビも確か、産業の一つです。そのサトウキビからとれる物質、ポリコサノールが血管を強くする話を聞かせてください。

上原： ポリコサノールは、穀物や野菜、果物をはじめ多くの食物に含まれている成分で、強い抗酸化作用物質の一つです。なかでもキューバ産サトウキビ由来ポリコサノールはこれまでに多くの研究が発表されています。日本ではあまり知られていませんが、キューバは、無償料金や家族主治医などの国家的医療システムを通じて、100 歳人口が 10 万人当たり 35 人に達するほどの世界的な健康長寿国の一つとして知られています。1991 年に天然物新薬のメーカーであるキューバ国立科学研究所(CNIC: 表紙の図参照)は、サトウキビの皮成分のワックスから脂肪族アルコールのポリコサノールの抽出精製を開発・成功しています。キューバ政府は軍人、高齢者及び心血管高リスク群を対象にポリコサノールを無償で供給し始め、その結果、全国民の平均コレステロール値が改善するという驚くべき結果とともに、心筋梗塞による死亡率をドラマチックに減らすことができたといえます。重要なことはサトウキビ



< 図2 >

サトウキビの葉と茎の表面にあるワックスを抽出し、そのワックスから精製された高純度ポリコサノールを、キューバ産サトウキビポリコサノール、または、レイデル・ポリコサノールとよびます。

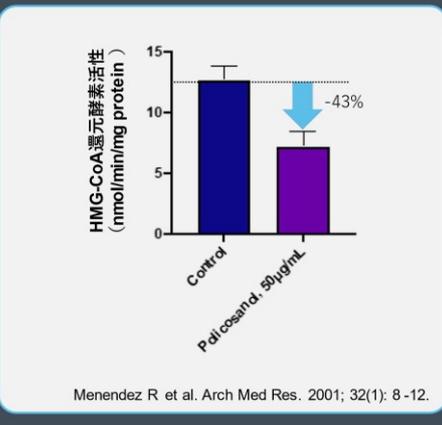


の産地によってその効果が異なるということです。図2に示しますように、中国産のポリコサノールとでは、色も成分も違うようです。詳細は省きますが、1-octacosanol (C28)、1-dotoriacontanol (C32)、1-tetratriacontanol (C34)の成分が多く、組成が全く違うようです。この違いは気候条件や土壌のほか、サトウキビ種の違いではないかと考えられています。

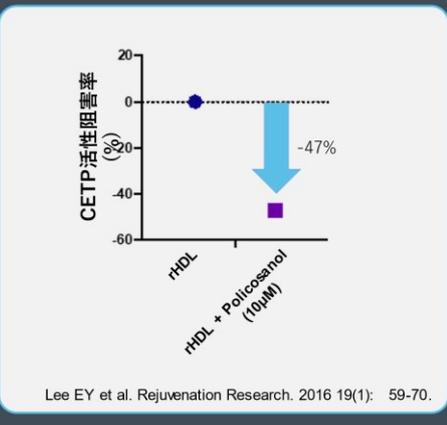
# LDL-C 低下、HDL-C 増加作用をもつ

朔： 心血管リスクが低下するのは血液中の脂質に影響があるということですか？

ポリコサノールは培養線維芽細胞のHMG-CoA還元酵素活性を抑制する < 図3 >



ポリコサノール封入されたHDLは CETP活性を阻害する



上原： そのとおりです。その後の基礎研究や臨床研究から、キューバ産サトウキビ由来ポリコサノールは、その強い抗酸化作用に加えて、LDL コレステロールの低下作用、HDL コレステロールの増加作用のほか、最近では血圧低下作用も明らかになっています。その詳細なメカニズムは十分解明されていませんが、ポリコサノールは細胞内エネルギー調節センサーである AMPK を活性化して HMG-CoA 還元酵素活性を抑制



frontiers | Frontiers in Nutrition

TYPE Original Research  
PUBLISHED 08 January 2024  
doi 10.3389/fnut.2023.1297008

IF: 5.0

### Cuban policosanols improves high-density lipoprotein cholesterol efflux capacity in healthy Japanese subjects

Yoshinari Uehara<sup>1,2,3,\*</sup>, Tomohiro Komatsu<sup>2,3†</sup>, Kei Sasaki<sup>3</sup>, Satomi Abe<sup>2</sup>, Shihoko Nakashima<sup>1</sup>, Taiki Yamamoto<sup>1</sup>, Ji-Eun Kim<sup>4</sup> and Kyung-Hyun Cho<sup>4,5</sup>

<図4>

日本人健常者を対象としたキューバ産ポリコサノールのプラセボ対象無作為臨床試験

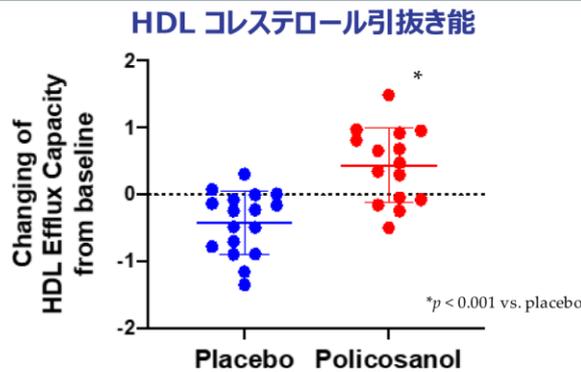
RAYDEL® Policosanols: 20mg/day

- Inclusion criteria
- ① 20-65 years old
  - ② LDL cholesterol level: <math>\leq 120\text{ mg/dL}</math>, <math>< 160\text{ mg/dL}</math>
  - ③ HDL cholesterol level: <math>\geq 40\text{ mg/dL}</math>

n = 32

し、これによりコレステロール合成を抑制することが報告されています(図3左)。LDL-Cが下がる機序の一つがここにあります。また、これまでに複数の臨床研究から HDL-C の増加作用が明らかになっていましたが、その原因の一つとしてはコレステロールエステル転送蛋白 (CETP)活性を47%低下させるとのデータがあります(図3右)。

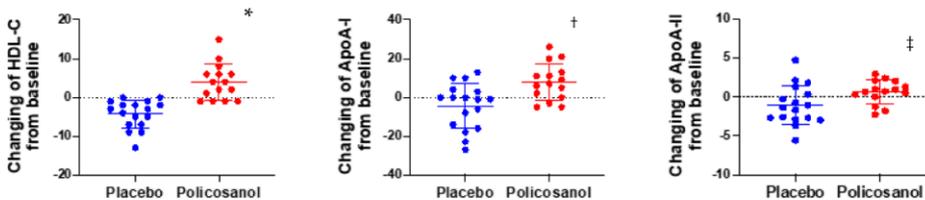
### キューバ産ポリコサノールの12週間摂取は、HDLコレステロール引抜き作用を上昇した



<図5>

Uehara Y, Cho KH et al. *Frontiers in Nutrition*. 2024; 10: 1297008.

### キューバ産ポリコサノールの12週間摂取が、HDL 関連因子におよぼす影響



<図6>

\*p < 0.001; †p < 0.01; ‡p < 0.05 vs. placebo

Uehara Y, Cho KH et al. *Frontiers in Nutrition*. 2024; 10: 1297008.

昨年、私たちが報告した日本人健常者を対象とした小規模な臨床研究から、HDL-C 増加効果のみならず、HDL の主作用であるコレステロール引抜き作用(CEC: Cholesterol Efflux Capacity)の有意な上昇作用を明らかにしています(図4、図5)。HDL の主蛋白であるアポ A-I、アポ A-II も有意に上昇しました(図6)。どちらかという、HDL-C 値が高い人がむしろよく HDL-C の増加率が高かったので、HDL の新生を増加しているのではなく、むしろ HDL の成熟過程に影響を与えているようなデータでした。

朔: HDL の成熟過程に影響を及ぼすとのことですが、肝臓でのアポ A-I の発現や ABCA 系の発現等に関してはいかが

でしたか？



上原: マウスによる基礎研究データからは、ポリコサノールは肝臓におけるアポ A-I の発現には変化を認めませんでしたが、肝臓の ABCA1 遺伝子発現を用量依存的に増加させる傾向が見られています。この結果には更なる検証が必要です。

## ポリコサノールは脂肪肝を抑制する？

朔: さて、最近、脂肪肝が生活習慣病の一つとして注目を浴びています。一般に中年男性や肥満気味の女性にみられるのが脂肪肝です。飲酒によるアルコール性肝疾患と、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の2つに分類されます。NAFLD は、7月号の VSJ でも取り上げました Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome : CKM (メタボリックリスクファクター、慢性腎臓病、心血管病等における病態は、高頻度に多臓器不全や心血管イベントを惹起するため全身的・包括的病態として理解したほうがよく、このようなネーミングになってます) と関連します。脂肪肝はすべてが悪性ではありませんが、肝炎から肝硬変、肝がんなど重篤な病気に進行する病態もあるので、飲酒や減酒は根本的に規律正しくする必要があります。脂肪肝に関するポリコサノールの作用の説明をお願いします。

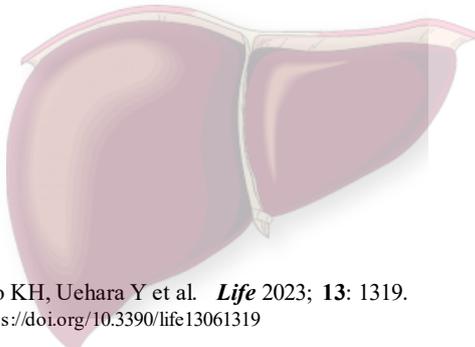
上原: 私たちはキューバ産サトウキビ由来ポリコサノールを用いて、少人数ですが、臨床研究を実施しました。ランダム化・プラセボ・コントロール、二重盲検で、健康な中年男性を対象に行った試験を紹介します。結果ですが、キューバ産ポリコサノールの 12 週間摂取は、正常範囲内の肝臓逸脱酵素レベルを低下させました (図7)。



Article

### Protection of Liver Functions and Improvement of Kidney Functions by Twelve Weeks Consumption of Cuban Policosanol (Raydel®) with a Decrease of Glycated Hemoglobin and Blood Pressure from a Randomized, Placebo-Controlled, and Double-Blinded Study with Healthy and Middle-Aged Japanese Participants

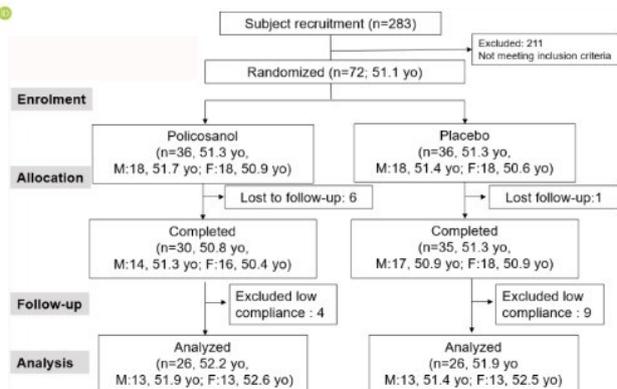
Kyung-Hyun Cho <sup>1,\*</sup>, Ji-Eun Kim <sup>1</sup>, Tomohiro Komatsu <sup>2,3</sup> and Yoshinari Uehara <sup>2,3</sup>



Cho KH, Uehara Y et al. *Life* 2023; **13**: 1319.  
<https://doi.org/10.3390/life13061319>

IF:  
3.2

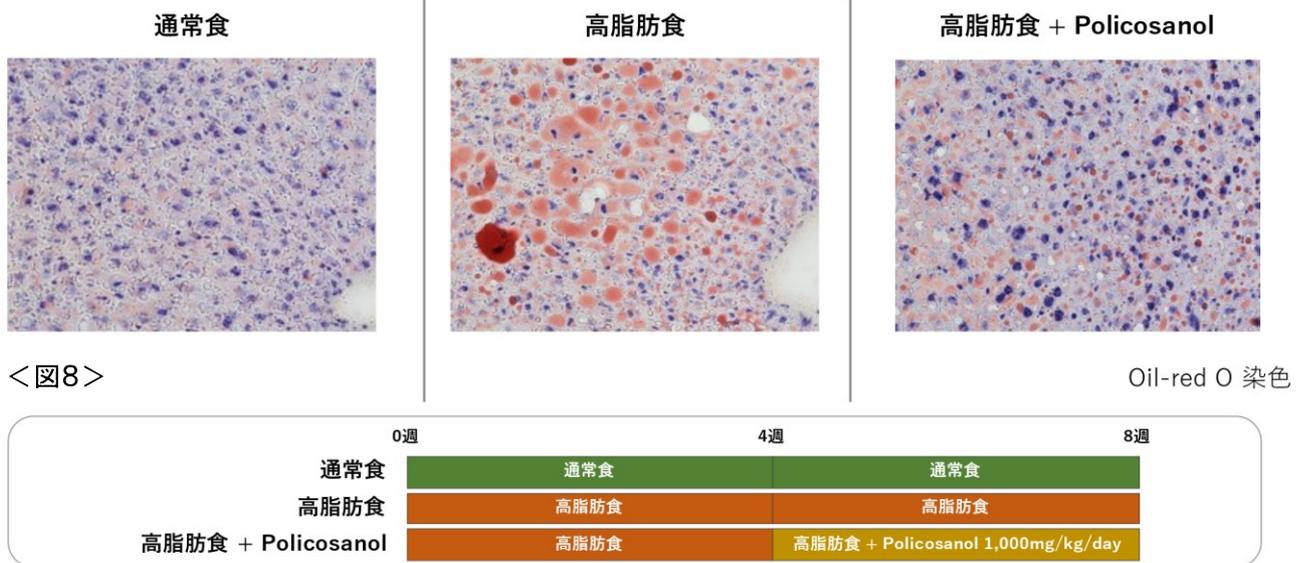
< 図7 >



そこで脂肪肝を抑制する可能性があるとの仮説たて、動物実験を行いました。4週間のキューバ産ポリコサノール

(1,000mg/kg/day)高用量投与は、高脂肪食負荷マウスにおける脂肪肝を抑制したのです(図8)。

## 4週間のキューバ産ポリコサノール投与は、高脂肪食負荷マウスにおける脂肪肝を抑制する



朔： 今、日本では、健康食品の不純物混入による様々な副反応がテレビや報道で話題になってますが、安全性に関してはどうのように説明できますか？

上原： ポリコサノールは培養で増やすような物質ではなく、サトウキビ皮からの抽出物質であるため、未知の物質が増殖混入する可能性は極めて低いと考えます。それを裏付けるように、ポリコサノールの製造販売後調査(PMS、Post Marketing Surveillance:承認後発売された医薬品において使用されたときの有効性や安全性を確認する市販後調)においては、離脱率が非常に低かったとされています。離脱率ですが、全対象者： 85 / 33,740 (0.3%)、4年間継続した PMS 調査： 38 / 27,879 (0.11%)、5年間継続した PMS 調査： 26 / 6,611 (0.7%)、高齢者を対象とした PMS 調査： 21 / 2,252 (0.9%)ですので、離脱率は低いと考えます。報告された一般的な(0.05%以上)副反応(副作用)ですが、体重減少： 0.25%、多尿： 0.13%、多食： 0.08%、頭痛： 0.07%、めまい： 0.06%、関節痛：0.05%、不眠症： 0.05%ですので、従来の製法は問題ないと考えます。

朔： これらの様々な内容を2024年5月の米国シカゴで開催された 2024HDL Workshop で上原教授が報告され、すごくディスカッションの時間が長くてびっくりしました。皆さん HDL に興味があるのですが、なかなか決定的なデータがこの30年でませんが、ポリコサノールは安全性からも問題ないようです。

## HDL-C 標的治療の展望

朔：私たちは、HDL 標的治療として HDL 模倣ペプチドなどの研究、つまり HDL を分離して人に打ち込むのではなく、HDL の主蛋白のアポ A-I の構造の一部の分子を取り出して、それをさらに配列を換えることで細胞からのコレステロールを引き抜く力が強いペプチドの研究をしていましたが、それに類似した研究も報告されましたので、説明をお願いします。

上原：人工 HDL 静注用製剤 (CSL112) を用いた臨床試験の報告もありました。これは今年の ACC2024 でも報告されたものです。結果としては、人工 HDL 静注用製剤 (CSL112) は、急性心筋梗塞後の主要心血管イベント (MACE) を抑制出来ませんでした。アポリポ蛋白 A1 (apoA-I) とリン脂質複合体 静注用製剤 (CSL112) いわゆる人工 HDL を用いたヒト第Ⅲ相臨床試験 AEGIS-Ⅱ の結果で、その詳細が 2024 年 5 月 18~19 日にシカゴで開催された HDL WORKSHOP 2024 において発表されました。この臨床試験は、急性心筋梗塞患者 18,219 例を対象に、CSL112 を週 1 回 4 週間静脈投与することで、その有用性を検証したのですが、残念ながら CSL112 はプラセボと比べて 90 日後の主要心血管イベント (MACE) を有意に抑制できない結果でした (N Engl J Med オンライン、DOI: 10.1056/NEJMoa2400969)。しかしながら、その詳細な検討からは、LDL コレステロールが 100mg/dL 以上の被検者を抽出 (全ての被検者がスタチン投与者) すると、心血管死/心筋梗塞のリスクを CSL112 がプラセボと比べて 90 日後で 36% (95%CI 0.45-0.86, P=0.003) 抑制する結果でした (論文未発表)。この結果は、HDL 標的治療にまだまだ多くの課題が残されていることを示していますが、HDL 標的治療の対象病態を慎重に検討する必要性を考えさせられました。

## 2024 HDL WORKSHOP 米国シカゴにて、上原教授が発表 Hilton Chicago Hotel 2024.5.18-19

**Cuban policosanol increases cholesterol efflux capacity as high-density lipoprotein functionality in healthy Japanese volunteers.**



### President Emeritus Saku's Commentary :

現在、HDLの主作用であるコレステロール引抜き作用(HDL-CEC)を向上させる薬剤はなく、このポリコサノールが唯一の物質と言えます。キューバ産サトウキビ由来ポリコサノールは、心臓・血管病を予防し得る食品由来天然抽出物質として、その可能性が脚光を浴びていますね。