

マンゴー葉乾燥エキス Zynamite®: カフェインに替わる機能性素材

Mangifera indica L. (ウルシ科マンゴー属マンゴー)の葉

【マンゴー葉：食経験と伝承利用】

- * 野菜、サラダ、お茶： インド、タイ、フィリピン、インドネシア、ジャワ島、プエルトリコ、ミャンマーなど
- * インド アーユルヴェーダ： 糖尿病、下痢、潰瘍、赤痢、咳や咽頭部の疾患、胆や腎疾患、外傷、火傷
- * 中国(ボウカヨウ：中薬大辞典)：熱を帯びた腹痛、小児の疳積、消渴(糖尿病)など



【カフェインの問題点】

1. 感受性に個人差があり、1日摂取許容量の設定がない

☆e-スポーツの流行に伴い若年層での摂取が増加

2. 過剰摂取による健康被害が懸念されている。

☆DSM-5 米国 精神疾患の診断・統計マニュアルに基づくカフェイン中毒：

カフェイン 250 mg を十分に超える摂取量、症状(落ち着きのなさ、神経過敏、興奮、不眠、利尿、胃腸系の障害、顔面紅潮、筋攣縮、散漫な思考と会話、頻脈または心拍不整、疲れ知らずの期間、精神運動興奮)の5つが該当
☆スポーツエネルギー製品(高濃度カフェイン含有製品)に心疾患のリスク

3. 各国でのカフェイン摂取に対する取り組み

- 日本：カフェインの過剰摂取について注意を喚起 農水省(2015) 厚労省(2017) 消費者庁(2017)
- 米国 FDA(2018)： 業界向けガイダンスを実施。高濃度カフェインを含む栄養補助食品を規制
- 英国政府(2018)： 未成年者のカフェイン 150 mg/L 以上含有エネルギー飲料の購入を禁止する方針を発表
- 韓国政府(2018)： 小、中、高等学校でのコーヒーの販売を全面的に禁止
- ベルギー政府(2018)： 栄養補助食品におけるカフェインの使用を最大 80 mg/日に制限

飲料1本あたりのカフェイン含有量	
エナジードリンクM(355 mL)	142 mg
eスポーツ向けドリンクP(250 mL)	160 mg
缶コーヒーD(185 g)	159 mg

【カフェイン問題から生まれた Zynamite®：◆発表 ★受賞 ◎特許・認証情報】

Nektium 社：カフェインの代替品となる高機能植物性素材を探索⇒50種類の滋養強壮素材に共通成分 Mangiferin を同定⇒使用実績、安全性、Mangiferin 含有量からマンゴー葉に絞り込み⇒2015年～*in vitro*、動物、ヒト試験へ展開

◆2015 ラット試験：脳波パターンがカフェインと類似、長期増強がカフェインより強い、カフェインとの併用により相乗効果を示した(*Food and Nutrition Science* 2018 表面II-1)

◆*in vitro* 試験 成分 Mangiferin: 106種類の中枢神経受容体や酵素に対する作用を検証。Mangiferin は弱い COMT 阻害作用を示し、カフェインのようにアデノシン受容体や PDE4 に作用しないことを確認(*J. Ethnopharmacol.* 2020)

◆ヒト RCT 試験：脳活性化、抗疲労作用、反応時間の短縮を確認(*J. Ethnopharmacol.* 2020 VII参照)

◆ヒト RCT 試験：パワー出力の上昇、筋肉の酸素利用率と脳組織酸素化の改善を確認(*Nutrients* 2019 III参照)

◆2017 ヒト RCT 試験：パワー出力および女性群での脳組織酸素化指標の上昇を確認(*Front. Physiol.* 2018 IV参照)

◆2018 安全性試験による無毒性の確認：14、90日間反復投与毒性試験、遺伝毒性試験(*J. Toxicol.* 2019 II-2参照)

◆2018 独 NSF Erdmann Analytics GmbH により、ドーピングフリーを確認 Report No.18DS0062

★2018 Vitafoods Europe にて、スポーツニュートリション素材賞を受賞

◆2018 食品開発 東京 記念セミナーにて紹介 講師: Dr. Dr. Cem Aydogan Phytonet AG

◆2019 「食品と開発」 「FOOD Style 21」 2月号 レポート掲載

★2019 フロスト&サリバン社 新製品イノベーション賞、Vitafoods Europe ベストリサーチプロジェクト賞 受賞

◆2019 ヒト RCT 試験：単回摂取で最大パワー出力と筋肉の酸素利用率の上昇、男性群で血中乳酸値の低下を 発表(*Nutrients* 2019 V参照)

◆2019 食品開発 東京 記念セミナーにて紹介 講師 Dr. Nigel Gericke Scientific Director Nektium Pharma

★2019 ESSNA アワード「ベスト・フリー・フロム製品」「ゲームチェンジャー」受賞

◎2019 米国 GRAS 自己認証を取得

◆2020 ヒト RCT 試験：筋肉のダメージと痛みの軽減および筋肉疲労の回復促進作用を発表(*Nutrients* 2020VI参照)

◆2020 ヒト RCT 試験：単回摂取による脳機能向上作用を発表(*Nutrients* 2020 IX参照)

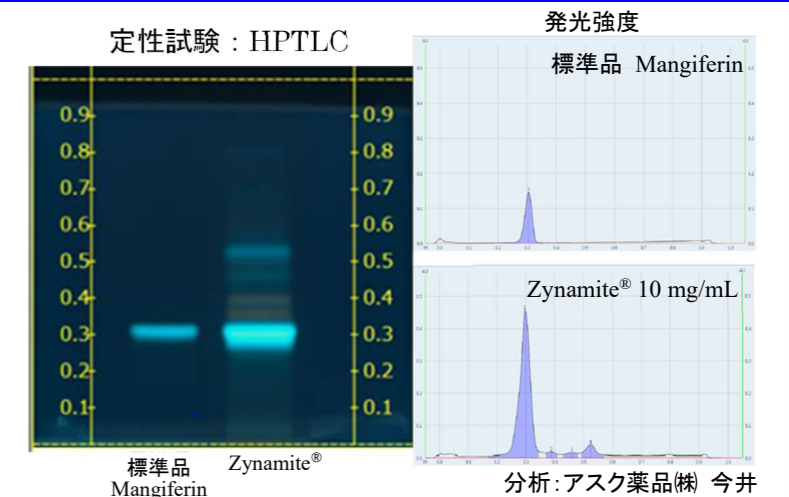
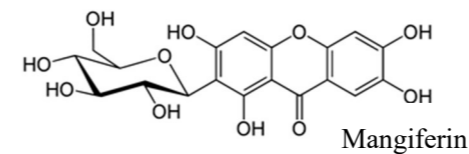
◎2020 特許取得：「脳の活動を促進する組成」米国 US10537604B2、欧州 EP3487491B1

◎2020 特許取得：「食欲など欲求を抑え、満腹感を促し、気分を高め、ストレスを軽減する組成」米国 US10874708B2
スペイン ES2681996B2

◎2020 特許公開：「スポーツパフォーマンスを改善する Mangiferin 含有の植物組成物」WO2020114613A1

I. 主要成分

- * ポリフェノール類： Mangiferin, Gallic acid, Quercetin, Catechin など
- * アミノ酸： Alanine, Glycine, Tyrosine など
- * テルペン類： α -、 β -Pinene など
- * ステロール類： α -、 β -、 γ -Sitosterol など

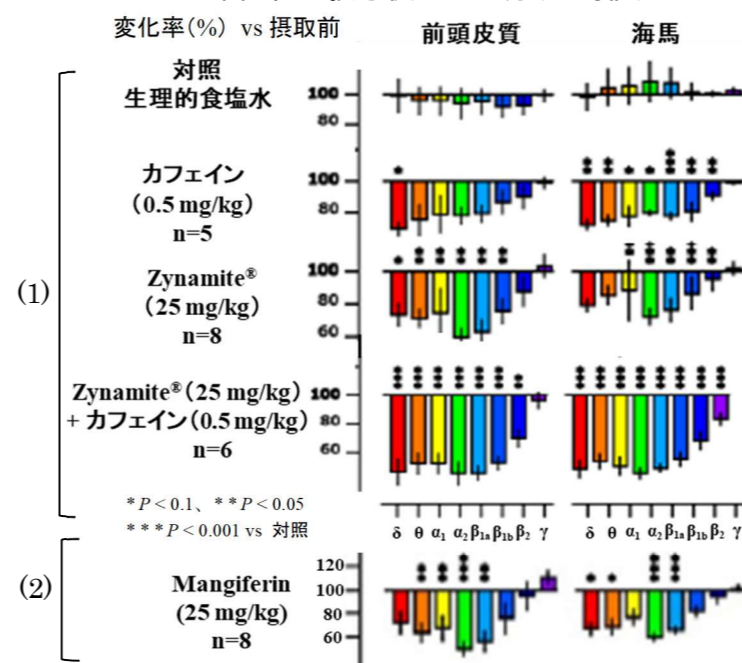


II-1. カフェイン、Mangiferin との比較：脳波パターン (1) *Food and Nutrition Science* 9: 502 (2018).

(2) *Journal of Ethnopharmacology* 260: 112996 (2020).

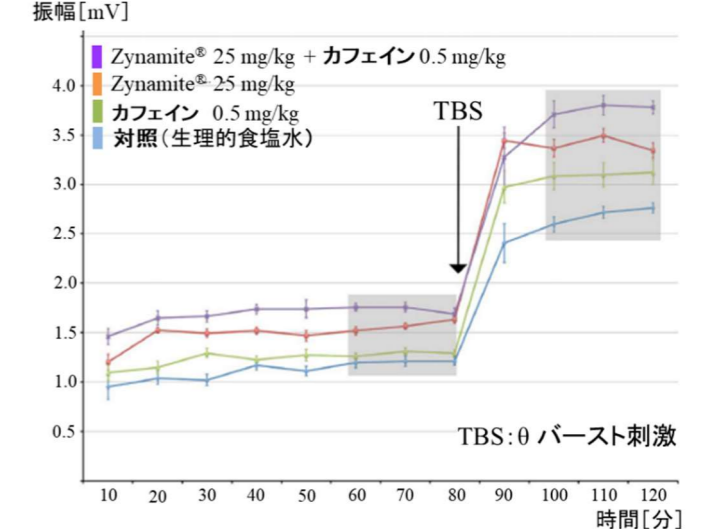
1. 脳波パターンの類似性(ラット *in vivo*)と相乗効果

単回経口投与後 5~65 分(平均値)



2. 長期増強:(ラット海馬 *ex vivo*)

腹腔内投与 1週間



II-2. カフェイン、Mangiferin との比較：薬理・ヒト試験結果より推測される作用機序と安心・安全性

	中枢神経受容体への作用	酵素およびその他の作用	安心・安全性
Mangiferin	無 <i>J. Ethnopharmacol.</i> (2020).	<i>In vitro</i> 試験：弱いカテコール-O-メチル基転移酵素 (COMT) 阻害 <i>J. Ethnopharmacol.</i> 260: 112996 (2020). ⇒ ドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンの分泌増加 ⇒ カテコールアミン作動性神経伝達の増強	報告なし
Zynamite®	報告なし	ラット <i>in vivo</i> 試験：脳波： θ 、 α 1、 α 2、 β 1 の減衰 (II-1) ⇒ θ : ノルアドレナリン、 α 1: セロトニン、 α 2: ドーパミン、 β 1: グルタミン 作動性神経伝達に關与 ラット <i>in vivo</i> 試験：長期増強作用 (II-1) ⇒ グルタミン酸作動性神経伝達の増強 ヒト臨床試験：精神的エネルギーの向上 (III、IV、V) ⇒ 脳電気活動の変動、反応時間の短縮、脳機能改善 ヒト臨床試験：運動機能の向上 (V、VI、VII) ⇒ 嫌気的経路による筋肉エネルギーの産生増加 筋肉の酸素利用率の上昇、消耗した筋繊維の回復 筋肉のダメージと痛みの軽減、	*14、90日間反復投与(ラット経口)： 毒性なし NOAEL: 2,000 mg/kg/日 *遺伝毒性 (Ames 試験、小核試験)： 陰性 <i>Journal of Toxicology</i> (2019). *ヒト臨床試験：(III、IV、VI) 心拍数、血圧変動なし 副作用報告なし *ドーピングフリー
カフェイン	アデノシン受容体阻害	ホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害	*LD ₅₀ : 200~400 mg/kg (ラット経口) (OECD SIDS)

III. ヒト臨床試験 ①: Zynamite®配合 運動機能の向上 1 *Nutrients* 11: 344 (2019).

☆ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験 ☆被験者: 体育専攻の健康男子学生: 12 名(平均 21.3 歳)

☆被験食品: Zynamite® 140 mg + ルテオリン 95%含有ピーナッツ皮抽出物(以下、ルテオリン)50 mg/日(低用量)、

Zynamite® 420 mg + ルテオリン 100 mg/日(高用量)またはプラセボ

☆摂取方法: 1 日量を 3 分割し 8 時間毎に 15 日間摂取 摂取 48 時間(短期摂取)及び 15 日(長期摂取)後に試験を実施

☆試験方法: 被験食品摂取後、自転車エルゴメーターによる運動負荷試験を実施。 * wash-out: 3~4 週間

準備走行、漸増負荷走行、15 秒間走行を 2 回実施後、30 秒間の全力走行(WG)を

3 回実施。15 秒走行および最終 WG では、その直前に太腿付け根を結束バンドで

縛り血流を抑制後、直ちに開放し疲労困憊状態を再現して運動機能を評価。

☆試験結果: Zynamite®配合食品は、プラセボと比べて以下の効果が認められた。

◆平均パワー出力: 短期摂取群で WG2 回目および虚血再灌流後の最終 WG で有意に上昇(図 1)

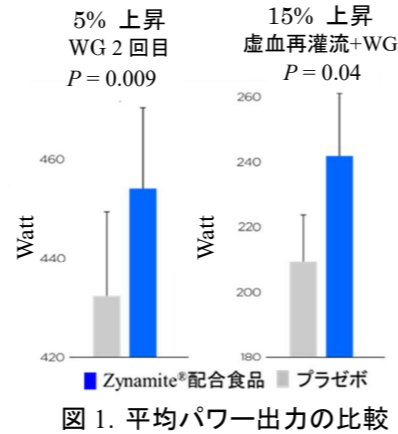
◆酸素消費量(VO₂): 虚血再灌流後の 15 秒走行で平均 VO₂ が 5.7%低下(P=0.01) WG1 と 2 回目の平均 VO₂ は群間差なし⇒少ない酸素量で運動パフォーマンスを向上

◆組織酸素化指標(TOI): WG1 と 2 回目の平均 TOI が前頭葉で有意に上昇(P<0.05) ⇒脳の疲労を軽減 大腿四頭筋で有意に低下(P<0.05)⇒酸素の効率的な利用

◆乳酸値: 虚血再灌流+15 秒走行後、有意に上昇(P<0.04)

⇒解糖系でのエネルギー産生を促進し運動パフォーマンスを向上

◆心拍数: 群間差なし ◆短期摂取および長期摂取ともに低用量および高用量で有効性に群間差なし



IV. ヒト臨床試験 ②: Zynamite®配合 運動機能の向上 2 *Frontiers in Physiology* 9: 740 (2018).

☆ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験

☆被験者: 週 2~3 回のトレーニング習慣のある男女 30 名(男性 17 名:平均 22.7 歳、女性 13 名:平均 27.0 歳)

☆被験食品: 1 日あたり Zynamite® 140 mg + ルテオリン 50 mg (Zynamite®A、以下 A 群)、Zynamite® 140 mg + ケルセチン 600 mg + タイガーナッツ抽出物 350 mg (Zynamite® B、以下 B 群)または、プラセボ

☆摂取方法: 1 日量を 3 分割し 8 時間毎に 7 回摂取 * wash-out: 1 ヶ月

☆試験方法: 被験食品摂取後、自転車エルゴメーターによる運動負荷試験を実施(図 2)。

☆試験結果: Zynamite®配合食品に、以下の効果が認められた。

◆平均パワー出力: 走行 5 回の平均がプラセボと比べて、A 群は 6.2%(P<0.01)、B 群は 6.7%(P<0.01)有意に上昇

◆最大パワー出力: 60 秒走行でプラセボと比べて、A 群は 12.5%(P<0.05)、B 群は 10.8%(P<0.05)上昇 虚血再灌流後の走行では、B 群はプラセボと比べて 19.4%(P<0.001)、A 群と比べて 10.2%(P<0.05)有意に上昇(図 3)

◆酸素消費量(VO₂): 全走行 5 回の平均 VO₂ に群間差なし

◆組織酸素化指標(TOI): 前頭葉の TOI が 5 回走行の平均でプラセボと比べて有意に上昇(女性群 図 4) ⇒脳の疲労を軽減 大腿四頭筋で虚血再灌流後の 15 秒走行で B 群に低下傾向(P=0.056) ⇒酸素の効率的な利用

◆虚血再灌流時の筋疼痛: A+B 群の平均がプラセボと比べて緩和傾向(P=0.068)

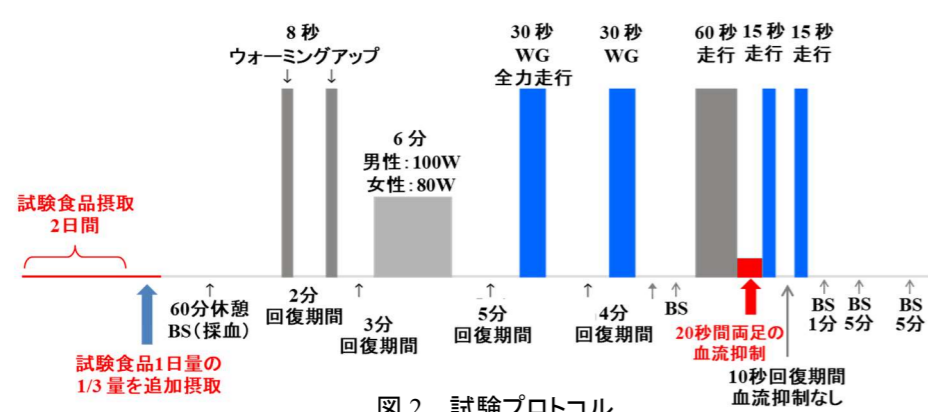
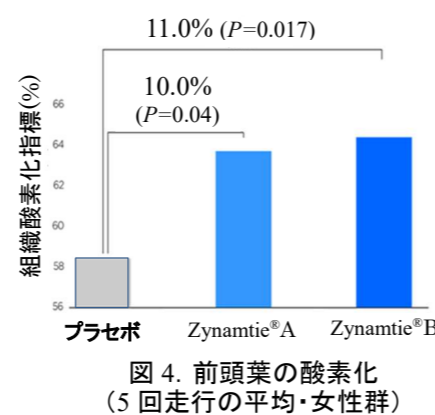
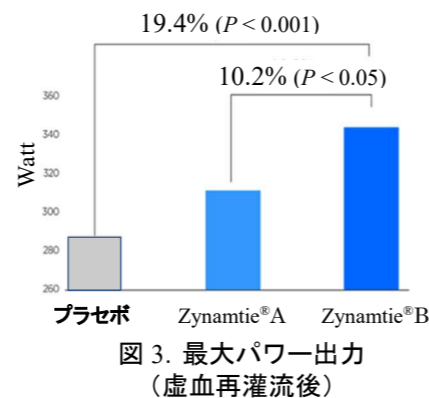


図 2. 試験プロトコル

V. ヒト臨床試験 ③: Zynamite®配合 運動機能の向上 3 *Nutrients* 11: 2592 (2019).

☆ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験

☆被験者: 男女健康者 40 名(男性 20 名 女性 20 名) 平均年齢 男性 23.1 歳、女性 23.5 歳

☆被験食品: プラセボ、Zynamite®A: Zynamite® 140 mg + ケルセチン 140 mg

Zynamite®B: Zynamite® 140 mg + ケルセチン 140 mg + リン脂質 420 mg

☆摂取方法: 負荷運動の 1 時間前

☆試験方法: 被験食品摂取 1 時間後に自転車エルゴメーター試験を実施

☆試験結果: Zynamite®配合食品は、プラセボと比べて以下の効果が認められた。

◆最大パワー出力: 有意な上昇(全力走行 3 回平均値)(図 5)

◆組織酸素化指標(TOI): 外側広筋の TOI が有意に低下(全力走行 3 回平均値)(図 6)

◆血中乳酸値: 有意低下(全力走行 3 回平均値、男性群)(図 7)

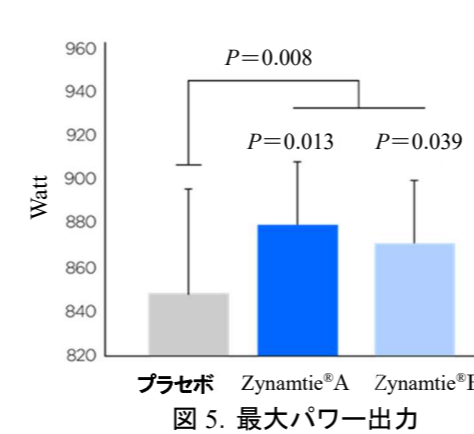


図 5. 最大パワー出力

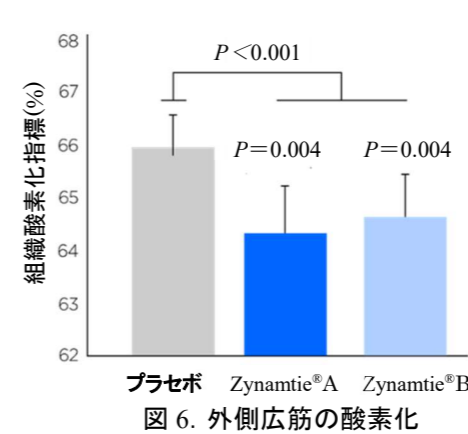


図 6. 外側広筋の酸素化

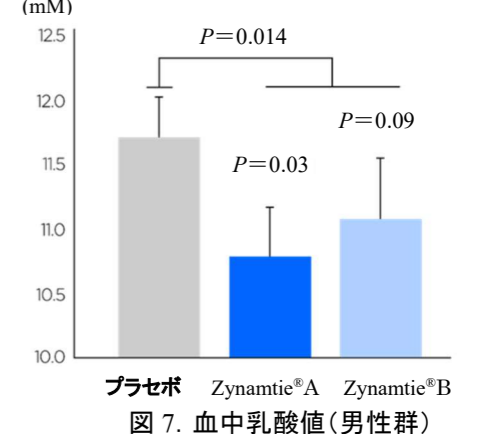


図 7. 血中乳酸値(男性群)

VI. ヒト臨床試験 ④: Zynamite®配合 運動による筋肉のダメージの軽減と回復促進作用 *Nutrients* 12: 614 (2020).

☆試験方法: ランダム化プラセボ対照二重盲検試験

☆被験者: 男女健康者 48 名(男性 30 名 女性 18 名) 平均年齢 23 歳

☆被験食品: Zynamite® 140 mg + ケルセチン 140 mg (ケルセチン 50%含有のエンジュ抽出物) またはプラセボ

☆摂取方法: 負荷運動の 1 時間前およびその後 24 時間 8 時間毎に 3 回摂取

☆試験方法: 被験食品摂取 1 時間後に 10 km レースと 59 cm の台からドロップジャンプを 100 回実施

☆試験結果: Zynamite®配合食品は、プラセボと比べて以下の効果が認められた。

◆10 km レース直後の脚の痛み: 有意に軽減(図 8)

◆負荷運動 24 時間後の跳躍高と跳躍力(メカニカルインパルス): 低下率が有意に減少(図 9、10)

◆負荷運動 24 時間後の筋肉ダメージの血清中バイオマーカー濃度の変化: 男性群: ミオグロビン(図 11)、高感度 C 反応タンパク(hs-CRP)、アラニンアミノトランスフェラーゼが有意に低下

女性群: 有意な変化なし

女性群で有意な変化が認められなかったのは、プラセボ群での経口避妊薬の摂取者(5 名)および少ない被験者数が示唆された。

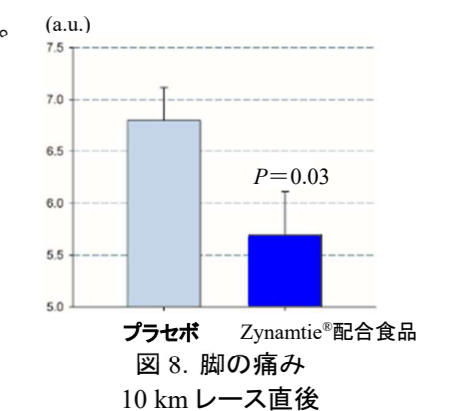


図 8. 脚の痛み 10 km レース直後

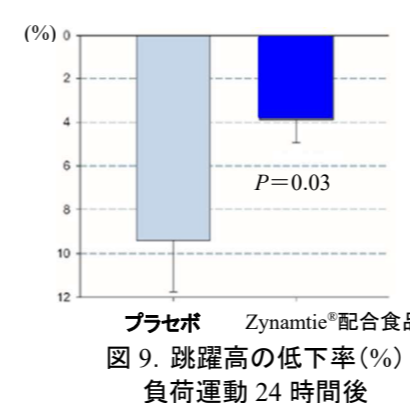


図 9. 跳躍高の低下率(%) 負荷運動 24 時間後

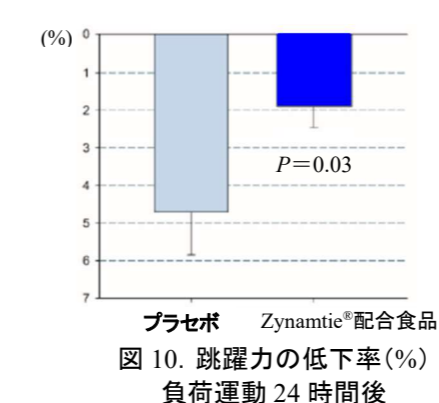


図 10. 跳躍力の低下率(%) 負荷運動 24 時間後

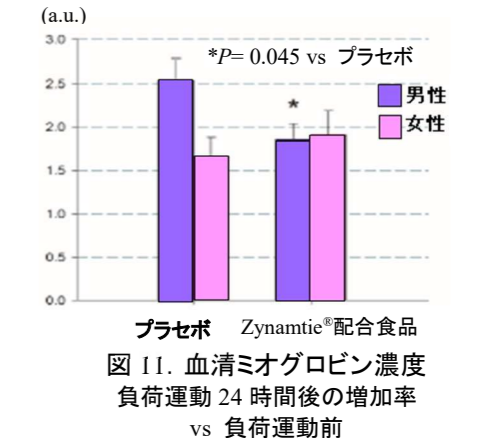


図 11. 血清ミオグロビン濃度 負荷運動 24 時間後の増加率 vs 負荷運動前

VII. ヒト臨床試験 ⑤: Zynamite®単味 精神的エネルギーの向上 *J. Ethnopharmacology* 260: 112996 (2020).

☆ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験

☆被験者 : 18~40歳 男女健常者 16名

★試験 1: Zynamite® 500 mg またはプラセボ 単回摂取

☆試験方法: 被験食品摂取前と摂取 1.5 時間後に脳波(EEG)測定と並行して数種類の認知検査を実施。

☆評価項目: 認知検査[計算(CPT)、記憶テスト(MT)、ナンバーコネクションテスト(NCT)、数列規則性テスト(NST)]、EEG、気分プロフィール検査(POMS)、血圧、心拍数

☆試験結果: Zynamite®に以下の効果が認められた。

◆EEG: NST、NCT 実施時、プラセボと比べて連合野の脳波が有意に増幅(図 12)

◆認知検査: 検査スコアが摂取前と比べて改善したが、群間差なし

◆POMS: 疲労スコアが摂取前と比べて有意に低下($P = 0.015$)(図 13) 落込み、怒り、活気スコアが改善傾向($P < 0.1$)

◆血圧、心拍数: 有意な変動なし ◆忍容性: 非常に良好

★試験 2: Zynamite® 500 mg、カフェイン 160 mg

Zynamite® 500 mg+カフェイン 160 mg またはプラセボ 単回摂取

☆試験方法: 被験食品摂取前および摂取 1 時間後に試験 1 の検査に追加して反応試験を実施

☆試験結果:

◆EEG(全測定領域の平均):

Zynamite®群: NCT 時に $\alpha 1$ 波の増幅傾向($P < 0.1$ vs プラセボ)

カフェイン群: CPT、MT 時に $\alpha 2$ 波の有意な減衰($P < 0.01$ vs プラセボ)

併用群: NCT 時に $\alpha 1$ 波の増幅傾向($P < 0.1$ vs プラセボ)

◆認知検査: 群間差なし

◆反応時間: 摂取前と比べて Zynamite®群が最も短縮率が高く、プラセボに対して有意に短縮($P = 0.049$)(図 14)

◆POMS: 摂取前と比べてプラセボ群、Zynamite®群は有意差なし カフェイン群では落込みスコアが有意に低下($P = 0.05$)

VIII. ヒト臨床試験 ⑥: Zynamite®配合 精神的エネルギーの向上 2 (未発表)

☆ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験

☆被験者 : 18~40歳 男女健常者 32名(平均 27.4歳)

☆被験食品: Zynamite® 500 mg + タイガーナッツ抽出物 1.0 g またはプラセボ 単回摂取

☆試験方法: 被験食品摂取前および摂取 1 時間後に数種類の認知検査と反応試験を実施

☆評価項目: 認知検査(計算能力など)、気分プロフィール検査(POMS)、反応時間、心拍数、血圧

☆試験結果: Zynamite®配合食品に以下の効果が認められた。

◆認知検査: 計算能力がプラセボと比べて有意に向上($P = 0.016$)(図 15)

◆POMS : 憂うつ、不機嫌、疲労、やる気の全スコアが摂取前と比べて改善したが、有意差なし

◆反応時間: プラセボに比べて有意に短縮($P = 0.048$)(図 16)

◆血圧、心拍数: 有意な変動なし ◆副作用の報告なし 高い忍容性

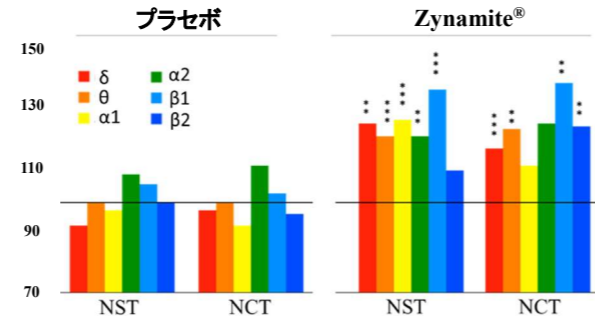


図 12. EEG の変化(大脳皮質連合野)
** $P < 0.05$ *** $P < 0.001$ vs プラセボ

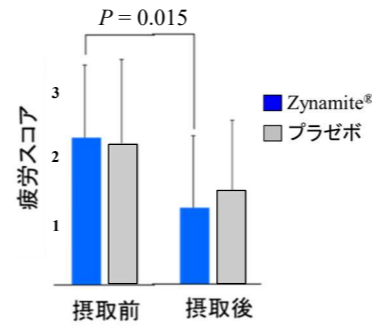


図 13. POMS (抗疲労)

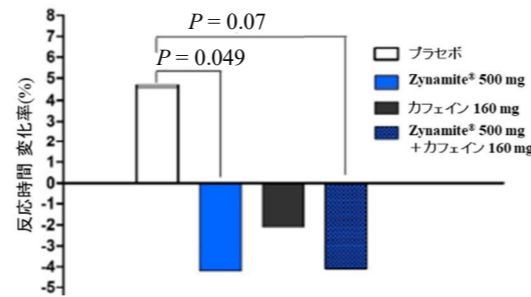


図 14. 反応時間 変化率

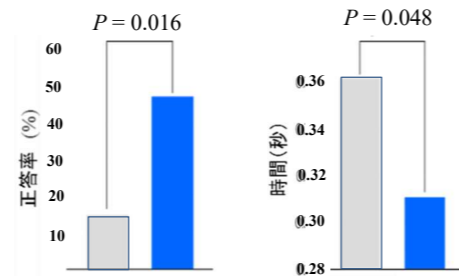


図 15. 計算能力

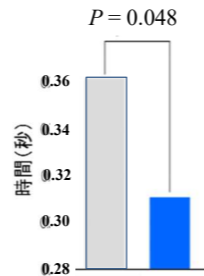


図 16. 反応時間

IX. ヒト臨床試験 ⑦: Zynamite®単味 認知機能および気分に対する影響 *Nutrients* 12: 2194 (2020).

☆二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験 ☆被験者: 18~45歳 男女健常者 70名(平均年齢 26.9歳)

☆被験食品: Zynamite® 300 mg または プラセボ 単回摂取

☆試験方法: 試験食品摂取前および摂取 30分、3時間、5時間後にメンタルパフォーマンス検査 COMPASS(図 17)を実施し認知機能を評価。気分および心理状態をPOMSと視覚アナログ尺度(VAS)で評価。

☆試験結果: Zynamite®摂取群はプラセボ摂取群と比較して以下の検査に有意な改善が認められた。

◆認知機能: 総合評価の作業精度(図 18)。サブファクター評価の注意力の精度(図 19)とエピソード記憶(図 20)

認知要求課題: 連続引算(3と7の引算 図 21、22)、短時間視覚情報処理(図 23)、

◆気分/心理状態: ストレス VAS の落ち着き/リラックスが有意に低下。

その他の気分には群間差なし

図 17. COMPASS 試験

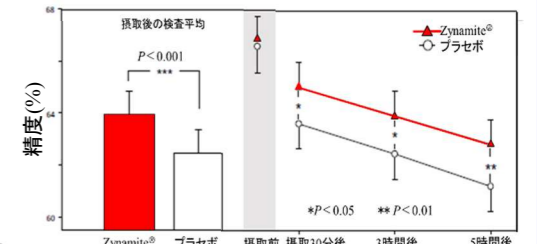
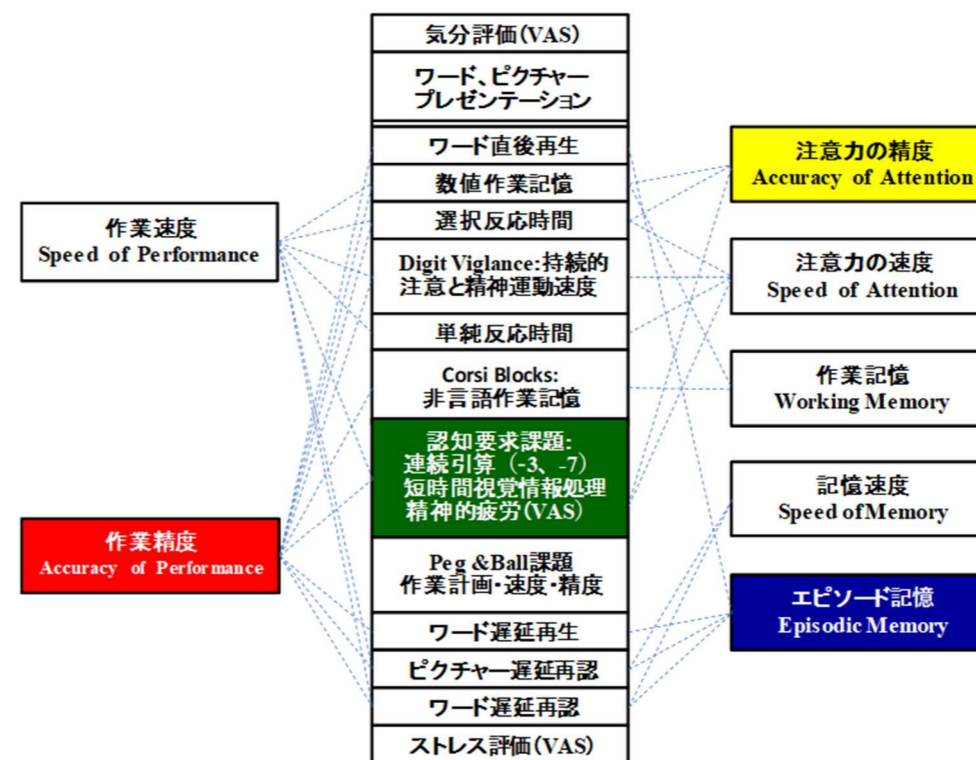


図 18. 総合評価: 作業精度

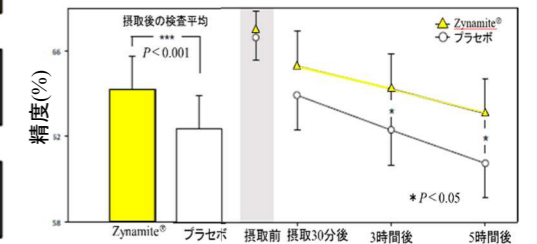


図 19. 注意力の精度

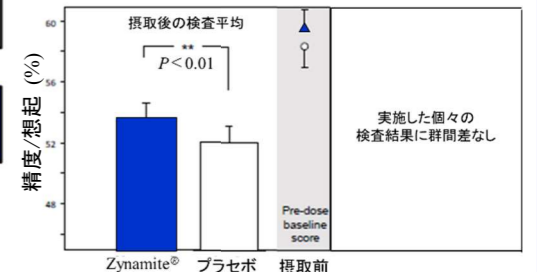


図 20. エピソード記憶

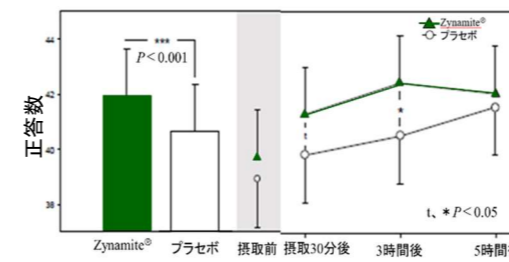


図 21. 連続引算(-3)

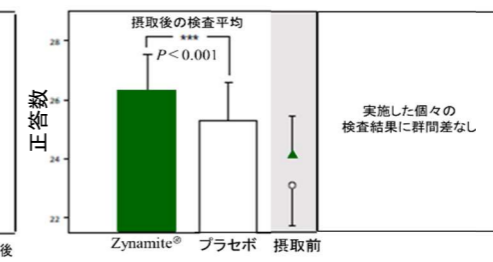


図 22. 連続引算(-7)

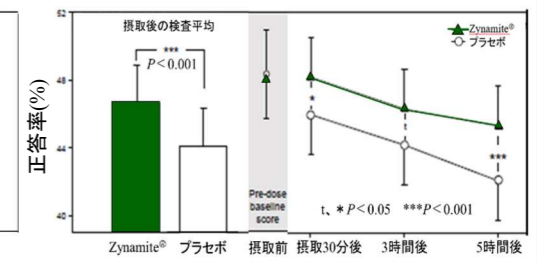


図 23. 短時間視覚情報処理

マンゴー葉乾燥エキス(Zynamite®)

1. 原料: ウルシ科 マンゴー属マンゴー (*Mangifera indica* L.) の葉
2. 製造工程の標準化による品質保証: スペイン食品 GMP 取得工場での製造
3. 指標成分による品質管理: * Mangiferin 60% 以上
4. 有効性: 精神的エネルギーの向上、運動機能の向上
5. 推奨量: 140 mg / 日
6. 包装形態: 1 kg Net 包装

☆ 海外製品事例: ZYNAMIK®: ドイツ、スイス、オーストリア VO₂MAX: 南アフリカ PANAKEYA: セルビア
MANGIFERA INDICA: イギリス NEURODRIVE: イギリス
PURE ENERGY、TOTAL FOCUS : アメリカ



● お問い合わせ先:



● 総発売元:

アスク薬品株式会社

〒272-0138 千葉県市川市南行徳 3-15-6

TEL: 047-399-7598 FAX: 047-395-1831

URL: <https://www.askic.co.jp> E-mail: info@askic.co.jp

ISO 9001



2004年4月6日取得