

メタボリックシンドロームの診断基準に用いられる  
バイオマーカーにおけるリコペンの有効性

2023 年

井上 拓郎

## 目次

第1章 序論	1
第1節 研究の背景	1
第2節 研究の目的と構成	4
第2章 ウエスト周囲径に対する有効性	6
第1節 緒言	6
第2節 方法	7
第3節 結果	15
第4節 考察	23
第5節 結論	27
第3章 血中中性脂肪濃度、血中HDL-c濃度に対する有効性	28
第1節 緒言	28
第2節 方法	29
第3節 結果	31
第4節 考察	49
第5節 結論	56
第4章 収縮期血圧、拡張期血圧に対する有効性	57
第1節 緒言	57
第2節 方法	58
第3節 結果	61
第4節 考察	78
第5節 結論	84
第5章 空腹時血糖値に対する有効性	85
第1節 緒言	85
第2節 方法	86
第3節 結果	89
第4節 考察	101
第5節 結論	106
第6章 リコペン摂取の安全性	107
第1節 効果を発揮するのに必要な摂取量	107
第2節 リコペンの安全性	108
第7章 終章	109
第1節 総括	109
第2節 今後の展望	113

謝辭.....	115
研究資金 .....	116
利益相反 .....	116
Summary.....	117
参考文献 .....	124
別表.....	140

## 略語一覽

ABCA1	ATP-binding cassette transporter A1
ACAT	Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase
ApoA-1	Apolipoprotein A-1
BMI	Body mass index
CETP	Cholesteryl ester transfer protein
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate
CI	Confidence interval
CVD	Cardiovascular disease
DBP	Diastolic blood pressure
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
FBG	Fasting blood glucose
GTP	Guanosine triphosphate
HDL	High-density lipoprotein
HDL-c	High-density lipoprotein cholesterol
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A
HV	Healthy volunteer
IV	Inverse variance
LCAT	Lecithin-cholesterol acyltransferase
LDL	Low-density lipoprotein
LDL-c	Low-density lipoprotein cholesterol
MetS	Metabolic syndrome
NADH	Nicotinamide adenine dinucleotide
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NO	Nitric oxide
nonRCT-C	Non-randomized controlled crossover trial
nonRCT-P	Non-randomized controlled parallel trial
ONOO <sup>-</sup>	Peroxynitrite
PPAR $\gamma$	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	International prospective register of systematic reviews
RCT-C	Randomized controlled crossover trial
RCT-P	Randomized controlled parallel trial



ROS	Reactive oxygen species
qRCT-C	Quasi-randomized controlled crossover trial
qRCT-P	Quasi-randomized controlled parallel trial
SBP	Systolic blood pressure
SD	Standard deviation
SE	Standard error
SMD	Standardized mean difference
SR	Systematic review
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor alpha
VLDL	Very low-density lipoprotein
WC	Waist circumference
WHO	World Health Organization

## 第1章 序論

### 第1節 研究の背景

メタボリックシンドローム (metabolic syndrome、以下、MetS) は、肥満、脂質異常症、高血圧、高血糖といった心血管疾患のリスク因子が複合した状態である<sup>1</sup>。その有病率の増加は世界的な問題となっており<sup>2</sup>、日本においても厚生労働省が2019年に実施した国民健康・栄養調査によると、特定健診の対象となる40~74歳のおよそ3人に1人(男性のおよそ2人に1人、女性のおよそ6人に1人)が、MetSが強く疑われる者、もしくは予備群と考えられる者と推定されている<sup>3</sup>。臨床的にMetSは糖尿病、慢性腎臓病、心血管疾患などへと繋がっていく要因となることから、2003年に伊藤によって「メタボリックドミノ」という概念が提唱されている<sup>4,5</sup>。実際に、メタアナリシスによってもMetSが2型糖尿病の発生率<sup>6</sup>、脳卒中のリスク、心血管疾患のリスク、心血管疾患による死亡リスク、全死因による死亡リスクなど<sup>7</sup>と正に関連していることが示されている。MetSを予防することは、その下流に位置する重大な疾患を未然に防ぐ上で極めて重要であり、容易に日常生活に取り入れることができる簡便な予防方法の提示が望まれる。

MetSを予防するためのアプローチの1つとして食生活の改善が挙げられる。健康な食生活において、野菜の摂取は欠かせない要素の1つである。野菜は、ビタミンやミネラル、食物繊維などの栄養素を豊富に含んでいる。また、ファイトケミカル(カロテノイド、ポリフェノール、含硫化合物など)を含むものも知られており、生活習慣病予防において重要な役割を果たしている<sup>8-10</sup>。世界保健機関(WHO)と国連食糧農業機関(FAO)の合同専門家会議の報告書では、1日に400g以上の野菜・果物を摂取することが推奨されている<sup>11</sup>。また、米国においては、1日に5サービング以上の野菜・果物の摂取を推奨する、5 A DAY運動が1991年から国民一体となって推進されている<sup>12</sup>。日本においても、厚生労働省が定めた「健康日本21(第二

次)」において、ビタミン、ミネラル、食物繊維を必要量摂取し、生活習慣病などを予防するために、1日当たりの野菜摂取目標量が350gと定められている<sup>13</sup>。これまでに複数の疫学研究によって、野菜と果物が豊富な食事の摂取がMetSのリスクと負の相関を示すことが報告されている<sup>14-18</sup>。加えて、野菜の摂取、果物の摂取、野菜と果物の摂取がMetSのリスクと負の相関を持つというシステマティック・レビュー（systematic review、以下、SR）が、近年、複数報告されている<sup>19,20</sup>。一方で、単一の食品や単一の成分の摂取がMetSのリスクを下げるといった報告は少ない。

トマトは世界での生産量が多い野菜の1つである<sup>21</sup>。トマトは生で食される他、調理して食されることも多く、地中海食といった伝統料理を通して古くから摂取されてきた。また、現代ではトマトジュースといった飲料、トマトソースやトマトケチャップといった調味料、トマト抽出物カプセルといったサプリメントなど、加工品を通して摂取されており、世界的に最も多く摂取される野菜の1つである。トマトは果実の赤い色が特徴的であるが、その赤色はトマトに多く含まれる疎水性の不飽和カロテノイドであるリコペン（lycopene）に由来する。リコペンは強い一重項酸素消去能を持つことが知られており、その強さは $\beta$ -カロテンの2倍、 $\alpha$ -トコフェロールの100倍という報告もある<sup>22</sup>。

ヒトの体内では、環境からの外的要因（紫外線、タバコの煙、化学物質など）や、内的要因（代謝、炎症、免疫反応など）によって活性酸素が発生する。活性酸素への広範にわたる、また、長期にわたる曝露は体内で酸化ストレスを引き起こし、細胞内の脂質、タンパク質、核酸などに損傷を与え、それらの正常な機能を阻害する<sup>23</sup>。酸化ストレスは様々な疾患（がん、心血管疾患、糖尿病、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、神経変性疾患など）の要因になることが報告されている<sup>24</sup>。MetSに関しても、MetSの人はMetSでない人と比較して体内の酸化ストレスが高いことが知られており<sup>25-27</sup>、酸化ストレスはMetSの開始と進行の根本原因であると同時に、MetSの結果として生じるものでもあるとの認識がされている<sup>28,29</sup>。

活性酸素や酸化ストレスに対する体内の防御能を高めるための手段の1つとして、食品を通じた抗酸化物質の摂取が注目されている。リコペンもその一重項酸素消去能の高さから有用な抗酸化物質の1つと考えられており、健康に与える影響に関する研究が世界中で盛んに行われている。そして、がん<sup>30</sup>、心血管疾患<sup>31</sup>、糖尿病<sup>32</sup>、肌に関する疾病<sup>33</sup>、骨に関する疾病<sup>34</sup>など、様々な疾患の予防に有効であることが指摘されている。また、MetS についても、血清中もしくは血漿中のリコペン濃度が高いと MetS のリスクが低くなることが報告されている<sup>35-39</sup>。

近年、トマトやリコペンの摂取が MetS の予防に有効であるかを検証した SR が複数報告されている。Senkus らは観察研究と介入研究を対象として、血清リコペン濃度もしくはリコペン摂取量と MetS との関連を調査した SR を報告している<sup>40</sup>。本報告では、8つの横断研究と3つの介入研究が採用されており、各研究においては総じてリコペンが MetS を改善するという結果だった。しかし、SR に採用された研究間での研究デザインの違いや MetS の定義の違いといった理由からメタアナリシスは実施されておらず定性的な評価に留まっている。MetS の診断基準に用いられるバイオマーカーに関しては、トマトやリコペンの摂取が血中中性脂肪濃度、血中 HDL-コレステロール (HDL-c) 濃度に与える影響について評価した SR<sup>41-44</sup>、収縮期血圧、拡張期血圧に与える影響について評価した SR<sup>41,42,44-46</sup>、空腹時血糖値に与える影響について評価した SR<sup>43,44,47</sup>が報告されており、メタアナリシスによる定量的な評価がなされている。しかしながら、これらの先行研究の SR は、文献検索を実施する際に言語が英語、その他のゲルマン語/ロマンス語に限定されているものがほとんどであり、加えて、文献検索に使用された文献データベースの数が1~4と少ないことから (Table 1-1)、文献検索の網羅性に課題があると考えられた。

上述の通り、トマトは世界的に生産量の多い野菜の1つであり、日常的に摂取される頻度が高い野菜の1つである。リコペンの摂取が MetS 予防に効果があるか否かを明らかにすることができれば、そして、効果があると判断される場合には、日常の食生活に取り入れやすい予防

方法の選択肢になることが期待され、意義が大きいものとする。

**Table 1-1.** Language restriction and used databases of previous systematic reviews

Systematic Reviews	Language restriction	The number of used databases	The name of used databases
Ried 2011 <sup>42</sup>	English, Germanic/Romantic	2	PubMed, Cochrane Library
Valero 2011 <sup>47</sup>	English, Spanish	2	PubMed, Cochrane Library
Li 2013 <sup>45</sup>	English	1	PubMed
Cheng 2017 <sup>41</sup>	English	3	MEDLINE, Web of science, Scopus
Li 2020 <sup>43</sup>	—	3	PubMed, Web of science, Scopus
Tierney 2020 <sup>44</sup>	English	4	MEDLINE, CINAHL, Proquest, Scopus
Rattanaivanon 2021 <sup>46</sup>	—	4	PubMed, EMBASE, Scopus, ClinicalTrials.gov

—, “not restricted by language”

## 第2節 研究の目的と構成

本研究では、リコペンの経口摂取が MetS 改善作用を持つか否かを明らかにするために、リコペンの経口摂取が MetS の診断基準に用いられるバイオマーカーに与える影響を、メタアナリシスを含む SR によって厳格に評価した。先行研究の SR と比較してより網羅的な文献検索を行うために、15 の文献データベースを対象として、言語による制限をせずに関連研究の探索を行った。なお、MetS の診断基準は国によって若干異なるが<sup>48</sup>、本研究では日本における診断基準を踏まえて、そこに用いられるバイオマーカー（ウエスト周囲径、血中中性脂肪濃度、血中 HDL-c 濃度、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖値）に対する評価を行った。

第2章では、リコペンの経口摂取がウエスト周囲径に与える影響を明らかにするために、メタアナリシスを含む SR による評価を行った。

第3章では、リコペンの経口摂取が血中中性脂肪濃度、血中 HDL-c 濃度に与える影響を明

らかにするために、メタアナリシスを含む SR による評価を行った。

第4章では、リコペンの経口摂取が収縮期血圧、拡張期血圧に与える影響を明らかにするために、メタアナリシスを含む SR による評価を行った。

第5章では、リコペンの経口摂取が空腹時血糖値に与える影響を明らかにするために、メタアナリシスを含む SR による評価を行った。

第6章では、リコペンの経口摂取に関する安全性について先行研究に基づく知見をまとめた。

終章では、個別のバイオマーカーに対する有効性評価の結果を踏まえて、リコペンの経口摂取が MetS 改善作用を持つか否かについての総括を行い、今後の展望について述べた。

## 第2章 ウエスト周囲径に対する有効性

### 第1節 緒言

日本ではウエスト周囲径が基準値以上であることに加えて、脂質異常、高血圧、高血糖の3つの項目のうち2つ以上の項目で基準に該当すると MetS と診断される<sup>49</sup> (Figure 2-1)。

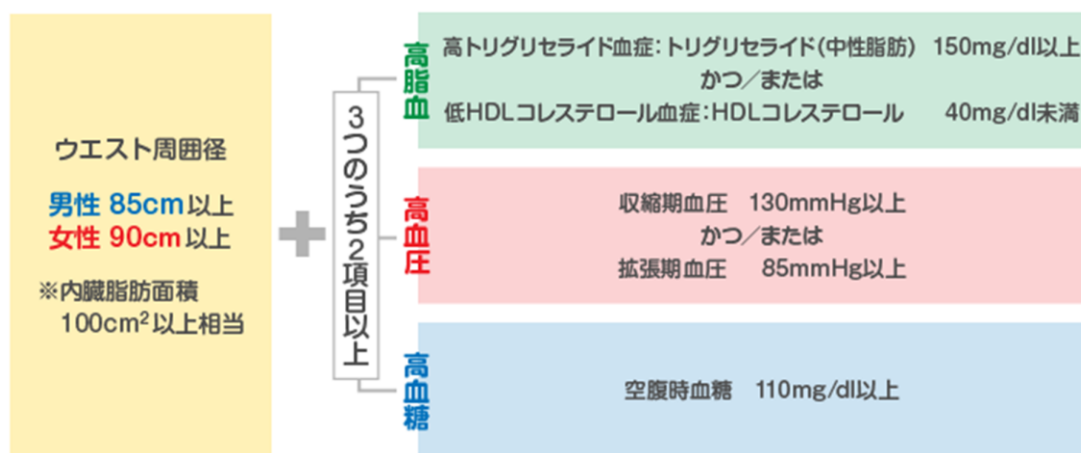


Figure 2-1. メタボリックシンドロームの診断基準 (厚生労働省 e-ヘルスネット<sup>50</sup>より)

ウエスト周囲径の基準は、内臓脂肪面積 100 cm<sup>2</sup> 以上相当を目安に設定されており、MetS 可否かを診断する上での第一段階の基準であることから最初に着目すべき項目である。

リコペンを摂取させた試験でウエスト周囲径について報告している一次研究がいくつかあるが、それらを SR としてまとめて報告した先行研究は見当たらない。そこで、リコペンの摂取がウエスト周囲径に与える影響についてメタアナリシスを含む SR で評価した。

## 第2節 方法

### 1. プロトコールと登録

#### 1) プロトコール

本研究のプロトコールは、2018年6月28日に実施に関わる全ての研究者（別表2-1）の同意の上で最終決定をした。本研究は、原則としてプロトコール通りに実施した。

#### 2) プロトコールへのアクセスの可否、登録番号

本研究のプロトコールは、第2章～第5章で言及する評価項目全てを含む形の1つのプロトコールとして設定し、研究を開始する前の2018年7月19日に PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) への登録申請を行った。プロトコールは2018年8月8日に登録、公開された（登録番号 CRD42018104595）。

### 2. 研究の適格基準

#### 1) 研究の特性

研究の適格基準となる PICOS は以下の通り設定した。

#### P (Participants) : 参加者

18歳以上の者

#### I (Intervention) : 介入

リコペンを含む試験食品の経口摂取（摂取形態は問わない）

#### C (Comparison) : 対照

リコペンを含まない試験食品の経口摂取、リコペンが低濃度の試験食品を摂取すること、また、何も介入を行わない場合

#### O (Outcome measurement) : 評価項目

ウエスト周囲径



## S (Study design) : 研究デザイン

ランダム化並行群間比較試験 (RCT-P)、準ランダム化並行群間比較試験 (qRCT-P)、非ランダム化並行群間比較試験 (nonRCT-P)、ランダム化クロスオーバー試験 (RCT-C)、準ランダム化クロスオーバー試験 (qRCT-C)、非ランダム化クロスオーバー試験 (nonRCT-C)

### 2) 報告の特性

言語による制限は行わなかった。実施に関わる研究者で対応できない言語での報告だった場合には、コンピューター翻訳 (Google 翻訳など) を行った。

原著論文あるいは研究内容を十分に反映した研究報告を採用した。詳細な照合作業が不可能である、会議録 (学会抄録など) や未発表資料は除外した。但し、臨床試験登録に記載がある研究については可能な限り採用した。その他のグレー文献は、内容の適正性を確かめることが困難であることから除外した。

## 3. 研究の検索

### 1) データベース検索

下記の 15 のデータベースを用いて網羅的に対象研究を検索した。各データベースともに、開設あるいは搭載されている最初の時点から各検索日 (2018 年 8 月もしくは 9 月) までに公表された研究を検索対象とした。文献検索は東邦大学習志野メディアセンターの眞喜志司書もしくは筆者が行った。それぞれのデータベースの検索式は別表 2-2 に示した。なお、PubMed (MEDLINE) については、2018 年 8 月に行った検索に加えて 2022 年 6 月に再検索を行い、最新の文献調査を行った。

#### 研究論文のデータベース

- ・ PubMed (MEDLINE)

- Web of Science (Core Collection, Current Chemical Reactions, Index Chemicus, Data Citation Index, Current Contents Connect, BIOSIS Citation Index, Zoological Record, Medline, Derwent Innovations Index, FSTA)
- Cochrane Library (Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials, Editorials, Special Collections, Clinical Answers)
- SciFinder
- Global Index Medicus
- Western Pacific Region Index Medicus
- CINAHL
- Reaxys
- 医中誌 Web
- JDream III (JMEDPlus)
- AGRIS

#### 臨床試験登録、SR 登録のデータベース

- University Hospital Medical Information Network-Clinical Trials Registry
- International Clinical Trials Registry Platform
- ClinicalTrials.gov
- International prospective register of systematic reviews

#### 2) ハンドサーチとその他の検索

上記データベースに掲載のない学術誌については、必要に応じて出来る限り広くハンドサーチを行った。その他、本 SR で採用した文献や最新の総説の参考文献についても必要に応じて確認を行った。また、その他の方法で存在が明らかになった対象研究についても本 SR に加えた。

#### 4. 研究選択の方法

##### 1) 1次スクリーニング

文献検索で抽出された文献について、前述の「2. 研究の適格基準」に基づき、3名の研究者（吉田、佐々木、相澤）が分担してスクリーニングを実施した。なお、1つの文献に対して2名以上が独立して文献の採用可否を判断した。研究論文のデータベースから抽出した文献は、文献のタイトルおよび要旨の内容を確認した。臨床試験登録、SR登録のデータベースから抽出した情報は、その登録内容を確認した。採用可否が一致しなかった文献については、協議の上でその採用可否を決定した。それでも不一致である場合には、筆者が最終判断をした。

##### 2) 2次スクリーニング

1次スクリーニングで抽出した文献について、前述の「2. 研究の適格基準」に基づき、再度、3名の研究者（吉田、佐々木、相澤）が分担してスクリーニングを実施した。なお、1つの文献に対して2名以上が独立して文献の採用可否を判断した。研究論文のデータベースから抽出した文献は、全文の内容を確認した。臨床試験登録、SR登録のデータベースから抽出した情報は、論文化されていることが確認できたものは、その論文の全文の内容を確認した。論文化されていることが確認できなかったものは解析に組入れなかった。採用可否が一致しなかった文献については、協議の上でその採用可否を決定した。それでも不一致である場合には、筆者が最終判断をした。

#### 5. 研究の要約

文献の2次スクリーニングで抽出した文献について、3名の研究者（吉田、佐々木、相澤）が分担して構造化抄録の作成を行った。なお、1つの文献に対して2名以上が独立し

て構造化抄録の作成を行った。構造化抄録の記載内容は、書誌情報（著者名、雑誌名、巻・号・ページ、出版年、タイトル）、目的、セッティング、対象者特性、介入（食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入（摂取）期間など）、対照（プラセボ摂取、何もしないなど）、評価項目、研究デザイン、対象者の選定条件、ランダム化、盲検化、ランダム割付された人数、解析対象者の人数、結果、結論、有害事象、臨床試験登録番号、資金源、介入のコストとした。記載内容に不一致があった場合には、協議の上で記載する内容を決定した。それでも判断が難しい場合には、筆者が最終判断をした。

## 6. データの抽出

文献の2次スクリーニングで抽出した文献について、3名の研究者（吉田、佐々木、相澤）が分担してデータの抽出を行った。なお、1つの文献に対して2人以上が独立してデータの抽出を行った。具体的には、対照群および介入群それぞれの群の、介入前の平均値と標準偏差（standard deviation、以下、SD）、介入後の平均値とSD、介入前後比較での有意差の有無の情報、介入後の値の群間比較での有意差の有無の情報を抽出した。また、介入前後での平均差とそのSD、平均差の群間差、平均差の群間比較での有意差の有無の情報を抽出した。

介入前後での平均差のSDが報告されていなかった場合は、コクラン共同計画のコクランハンドブックを参考に、介入前の平均値のSD（SD 介入前）と介入後の平均値のSD（SD 介入後）の値を用いて、相関係数  $R=0.5$  として以下の式で算出した<sup>51</sup>。

$$\begin{aligned} & (\text{介入前後での平均差のSD})^2 = \\ & \{(\text{SD 介入前})^2 + (\text{SD 介入後})^2 - 2R \times (\text{SD 介入前}) \times (\text{SD 介入後})\} \end{aligned}$$

抽出結果に不一致があった場合には、データを確認し協議の上で決定した。さらに疑義がある場合には筆者が最終判断をした。解析に必要なデータの全てもしくは一部に欠損が

ある論文は、連絡が可能な筆頭著者、責任著者もしくは共同著者に、欠損データの有無についての問合せを電子メールで行った。

## 7. 研究の妥当性・信頼性の評価

研究の質とバイアスリスクの評価には、コクラン共同計画のレビュー・マニュアルを Furlan らがアレンジした以下の 13 項目からなるチェックリストを用いた<sup>52</sup>。

### (1) randomization／ランダム化

Was the method of randomization adequate?

### (2) allocation concealment／割付の隠蔽

Was the treatment allocation concealed?

### (3) blinding (participant)／盲検性（参加者）

Was the participant blinded to the intervention?

### (4) blinding (care provider)／盲検性（介入者）

Was the care provider blinded to the intervention?

### (5) blinding (outcome assessor)／盲検性（アウトカム評価者）

Was the outcome assessor blinded to the intervention?

### (6) drop-out rate／ドロップアウトの割合

Was the drop-out rate described and acceptable?

### (7) intention-to-treat analysis／Intention-to-treat 解析

Were all randomized participants analyzed in the group to which they were allocated?

### (8) selective outcome reporting／選択的な報告

Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting?

(9) baseline similarity／ベースラインにおける主要アウトカムの均衡性

Were the groups similar at baseline regarding the most important prognostic indicators?

(10) co-intervention／追加介入

Were co-interventions avoided or similar?

(11) compliance／コンプライアンス

Was the compliance acceptable in all groups?

(12) timing of outcome assessment／評価のタイミング

Was the timing of the outcome assessment similar in all groups?

(13) other source of potential bias／その他のバイアス

Are other sources of potential bias unlikely?

各項目のバイアスは、上記の質問に対する回答が「はい」の場合は「バイアスは無い（0点）」、回答が「いいえ」もしくは「分からない、不明確」の場合は「バイアスがある（-1点）」の2段階で評価した。バイアスリスクの評価は、2名の研究者（吉田、佐々木）が独立して実施し、評価結果に不一致があった場合には協議の上で評価を決定した。さらに疑義がある場合には筆者が最終判断をした。全体のバイアスリスクのまとめは、上記13項目の合計とし、-13点から-9点を高バイアス、-8点から-4点を中バイアス、-3点から0点を低バイアスと判断した。当初、高バイアスとなった研究はエビデンスの総括に深刻な影響を及ぼす可能性があるため除外し、低バイアスおよび中バイアスの文献をメタアナリシスに用いる予定だった。しかし、基礎論文<sup>53</sup>の査読で「採用文献の恣意的な選択を極力避けるために、高バイアスと判断された研究も含めてメタアナリシスを行うべきである」との指摘を受けたことを踏まえ、高バイアスとなった研究も含めてメタアナリシスを行った。

## 8. 結果の統合

### 1) メタアナリシス

統計解析ソフトウェア「Review Manager (Windows 版、Ver. 5.3.5)」(The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) を用いてメタアナリシスを実施した。それぞれの採用研究における介入前後での平均差とその SD をメタアナリシスに用いた。介入群が 2 群以上設定されている研究は、コクランハンドブック<sup>51</sup>に示されている数式に従って介入群を 1 つに統合し、対照群と介入群とが一对一の比較になるようにした上でメタアナリシスに含めた。

採用研究全体での効果量の比較には、介入前後の平均差をその SD で除することにより求めた標準化平均差 (standardized mean difference、以下、SMD) を使用した。各採用研究における効果の大きさのばらつきを考慮した変量効果モデル<sup>54</sup>を用いて SMD を統合した。統合した SMD と 95%信頼区間 (confidence interval、以下、CI) はフォレストプロットにて示し、 $p < 0.05$  (両側検定) を有意差有りとした。

異質性はフォレストプロットの  $I^2$  値をもとに、以下の基準<sup>51</sup>で評価した。

- 0 ~ 40% : 重要でない異質性 (might not be important heterogeneity)
- 30 ~ 60% : 中等度の異質性 (may represent moderate heterogeneity)
- 50 ~ 90% : 大きな異質性 (may represent substantial heterogeneity)
- 75 ~ 100% : 高度の異質性 (considerable heterogeneity)

また、ファンネルプロットから出版バイアスを評価した。

### 2) 感度分析

感度分析として、以下の 6 つのサブグループ解析を事前に設定した。

- ① RCT-P のみを抽出した解析
- ② 他の研究と比較して極端にサンプルサイズが大きい研究があった場合には、その研

究を除いての解析

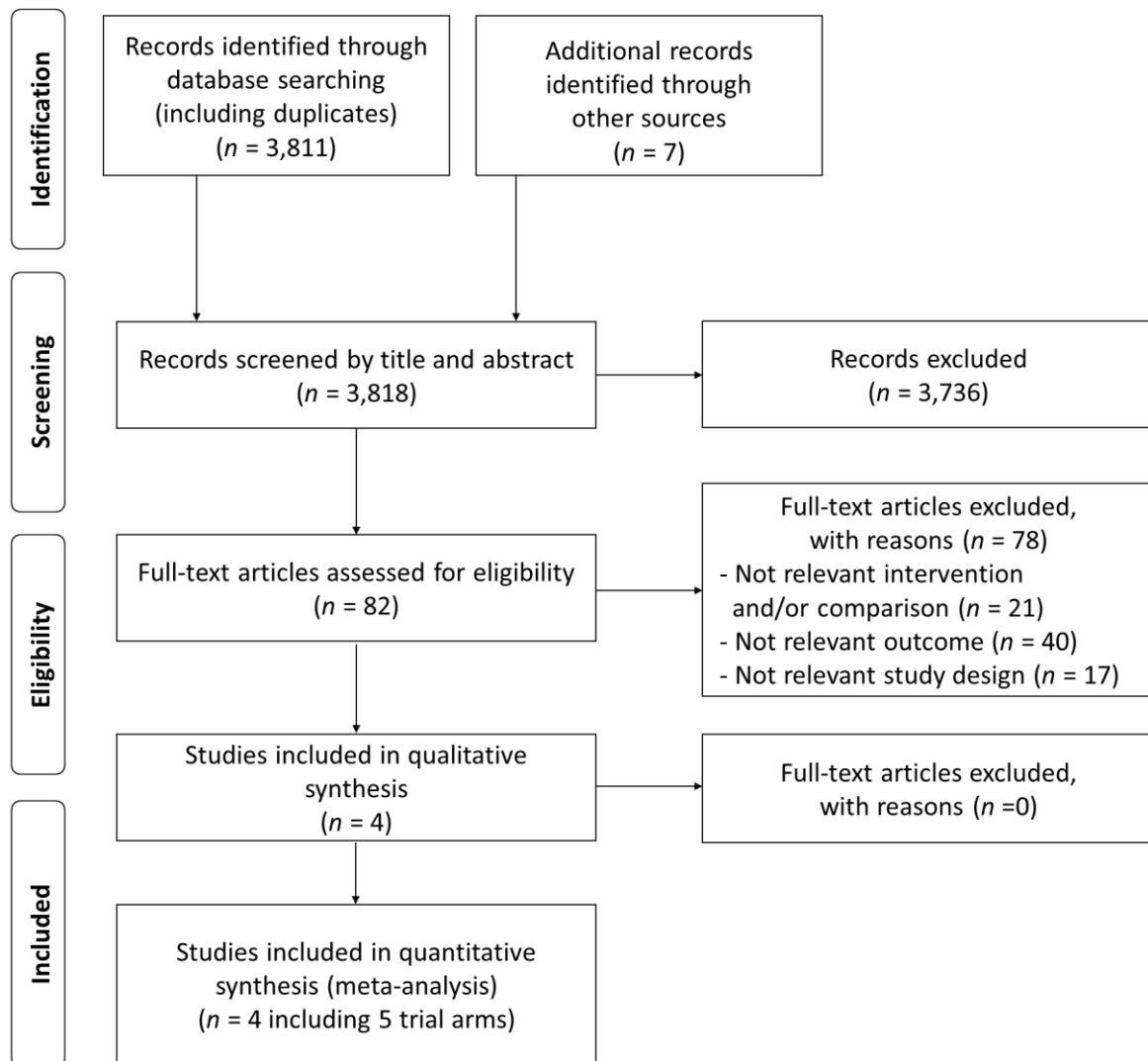
- ③ 試験食品の形態で分けた解析（サプリメントタイプとそれ以外）
- ④ リコペンの介入期間の長短で分割した解析
- ⑤ リコペンの介入用量の多寡で分割した解析
- ⑥ 試験参加者の属性で分けた解析（健康な人とそれ以外）

### 第3節 結果

#### 1. 文献検索

対象文献の抽出までの過程をフローチャートで示した (Figure 2-2)。15 のデータベースの検索によって抽出された文献、その他の情報源から特定された文献は、重複を含めて合わせて 3,818 編だった。1 次スクリーニングでは、文献のタイトルおよび要旨を確認し適格基準に合致する文献を抽出した。総説、ヒトでの観察研究の文献、ヒト以外を対象とした試験 (*in vitro* 試験、*in vivo* 試験) の文献、臨床試験登録情報で論文化が確認できなかったもの、重複しているもの等を除き 82 編を抽出した。次に 2 次スクリーニングでは文献の全文を確認して適格基準に合致する 4 編<sup>55-58</sup>を抽出した。これら 4 編はいずれも英語での報告だった。抽出した 4 編は、バイアスリスクの評価に供した (Table 2-1)。また、これら 4 編 (5 つの trial arms) をメタアナリシスに含めた (Table 2-2)。





**Figure 2-2.** Flow diagram of the study selection process (Waist circumference)

**Table 2-1. Quality assessment of selected studies (Waist circumference)**

Selected studies	Sources of risk of bias *													The total score of risk of bias
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	
Neyestani 2007 <sup>55</sup>	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	-1	-1	0	-6
Ried 2009 <sup>56</sup>	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	-4
Cuevas-Ramos 2013 <sup>57</sup>	0	0	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	-4
Takagi 2020 <sup>58</sup>	-1	-1	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-8

0, "there is no risk of bias"; 1, "there is a risk of bias" or "unclear".

\* Sources of risk of bias were following criteria: (1) randomization; (2) allocation concealment; (3) blinding (participant); (4) blinding (care provider); (5) blinding (outcome assessor); (6) drop-out rate; (7) intention-to-treat analysis; (8) selective outcome reporting; (9) baseline similarity; (10) co-intervention; (11) compliance; (12) timing of outcome assessment; (13) other source of potential bias. The smaller total score indicates higher risk of bias.

**Table 2-2. Characteristics of included studies (Waist circumference)**

First author; year, study setting	Participant, age (years)	Sample size, sex	Intervention/Control	Lycopene dosage per day	Duration (intake period)	Outcome	Study design
Neyestani 2007 <sup>55</sup> , Iran	Type 2 diabetic patients, mean age 54	I: 16 (9F/7M) C: 19 (10F/9M)	I: Lycopene supplement C: Placebo supplement	I: 10 mg C: 0 mg	8 weeks	WC	nonRCT-P
Ried 2009 <sup>56</sup> , Australia	Prehypertensive healthy subjects, mean age 53.9	I: 15 (8F/7M) C: 10 (5F/5M)	I: Tomato extract capsule (1/day) C: Placebo capsule (1/day)	I: 15 mg C: 0 mg	8 weeks	WC	RCT-P
Cuevas-Ramos 2013 <sup>57</sup> , Mexico	Low HDL-c subjects, mean age 42	I: 26 (22F/4M) C: 24 (19F/5M)	I: Raw tomato (300 g/day) C: Raw cucumber (300 g/day)	I: NA C: 0 mg	4 weeks	WC	RCT-P
Takagi 2020 <sup>58</sup> , Japan	Obese men, age range 40-65	I1: 7 (all M) I2: 5 (all M) C1: 7 (all M) C2: 5 (all M)	I1: Carrot and kale juice (high lycopene + high lutein) (200 ml/day) I2: Carrot and cabbage juice (high lycopene + low lutein) (200 ml/day) C1: Carrot and kale juice (low lycopene + high lutein) (200 ml/day) C2: Carrot and cabbage juice (low lycopene + low lutein) (200 ml/day)	I1: 7.56 mg I2: 8.6 mg C1: 0 mg C2: 0 mg	8 weeks	WC	RCT-P

I, intervention group; C, control group; F, female; M, male; WC, waist circumference; RCT-P, randomized controlled parallel trial; NA, not available.

## 2. 研究の特性

適格基準に合致した文献について、研究の特性を Table 2-2 に示した。

研究が実施された場所は、イラン、オーストラリア、メキシコ、日本だった。

研究デザインは、3つの研究<sup>56-58</sup>が RCT-P であり、1つの研究<sup>55</sup>が nonRCT-P だった。

研究参加者は、1つの研究で血圧が高めな健康な人が対象だった<sup>56</sup>。その他の3つの研究では、2型糖尿病患者<sup>55</sup>、血中 HDL-c 濃度の低い人<sup>57</sup>、肥満者<sup>58</sup>が対象だった。

試験食品は、2つの研究がサプリメントタイプであり、トマト抽出物カプセル<sup>42</sup>もしくはリコペンカプセル<sup>55</sup>を使用していた。その他の2つの研究では、生トマト<sup>57</sup>、ニンジン・ケールジュース、ニンジン・キャベツジュース<sup>58</sup>を使用していた。

リコペンの摂取量は、1つの研究<sup>57</sup>では報告されておらず、その他の研究では 7.56~15 mg/日の範囲だった。摂取期間は 4~8 週間だった。

## 3. 質評価

適格基準に合致した文献について、バイアスリスクの評価結果を Table 2-1 に示した。

抽出した 4 編とも中バイアスと判断された。4 編と文献数が少ないので全体の傾向を判断することは難しいが、(1) ランダム化、(2) 割付の隠蔽、(4) 盲検性 (介入者)、(5) 盲検性 (アウトカム評価者)、(7) Intention-to-treat 解析、(8) 選択的な報告、(11) コンプライアンス、(12) 評価のタイミング、において、半分 (2 編) 以上で文献中に詳細な記述がなされていないかった。

#### 4. メタアナリシス

##### 1) 全体での解析

文献検索で抽出した文献 4 編 (5 trial arms) を全て含めたメタアナリシスの結果を Figure 2-3a に示す。試験参加者人数の合計は 134 名で、対照群と比較してリコペン摂取群でウエスト周囲径が有意に低下していた (SMD = -0.36 [95% CI: -0.70, -0.01],  $p = 0.04$ )。なお、 $I^2 = 0\%$  で重要でない異質性だった。

##### 2) 感度分析

感度分析の結果を Figure 2-3b~Figure 2-3i に示す。抽出された文献数が 4 編と少なかったので感度分析の意義は小さいと考えられたが、事前に設定した 6 つの分析のうち 4 つを実施した。極端にサンプルサイズが大きい研究は無かったため、その研究を除いての解析は実施しなかった。また、リコペン摂取量の情報が得られなかった文献があったため、リコペンの介入用量の多寡で分割した解析も実施しなかった。層別して 1 編になった場合はメタアナリシスで結果を統合することはできないが、1 編の場合も Review Manager で得られた結果を便宜的に示した。

試験食品の形態がサプリメントタイプの 2 編でメタアナリシスを実施した結果、試験参加者人数の合計は 60 名で、対照群と比較してリコペン摂取群でウエスト周囲径が有意に低下していた (SMD = -0.66 [95% CI: -1.19, -0.14],  $p = 0.01$ )。  $I^2 = 0\%$  で重要でない異質性だった (Figure 2-3d)。サプリメントタイプ以外の 2 編 (3 trial arms) では、試験参加者人数の合計は 74 名で、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった (SMD = -0.13 [95% CI: -0.58, 0.33],  $p = 0.59$ ) (Figure 2-3e)。サプリメントタイプの 2 編のリコペン摂取量は、10 mg/日<sup>55</sup>、15 mg/日<sup>42</sup>だった。

試験食品の摂取期間が 4 週間より長い 3 編 (4 trial arms) でメタアナリシスを実施した結果、試験参加者人数の合計は 84 名で、対照群と比較してリコペン摂取群でウエスト周囲

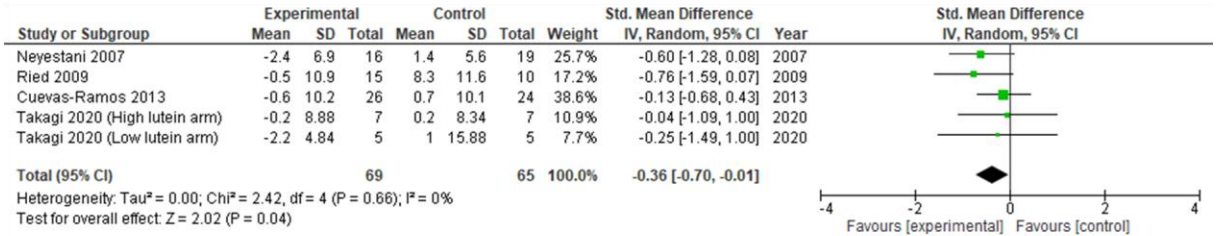
径が有意に低下していた (SMD = -0.50 [95% CI: -0.94, -0.06],  $p = 0.03$ )。I<sup>2</sup> = 0%で重要でない異質性だった (Figure 2-3g)。これらの3編はいずれも摂取期間が8週間だった。摂取期間が4週間以下の1編では、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった (Figure 2-3f)。

その他、研究デザインがRCT-Pとそれ以外とで分けた解析 (Figure 2-3b,c)、試験参加者の属性が健康な人とそれ以外とで分けた解析 (Figure 2-3h,i) では、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった。

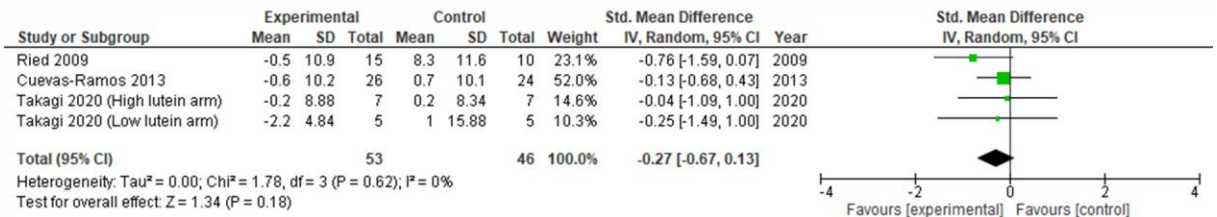
## 5. 出版バイアス

文献検索で抽出した文献4編 (5 trial arms) によるファンネルプロットを Figure 2-4 に示す。対象研究が少なく判断が難しいが、ファンネルプロットの対称性から出版バイアスは小さいことが示唆された。

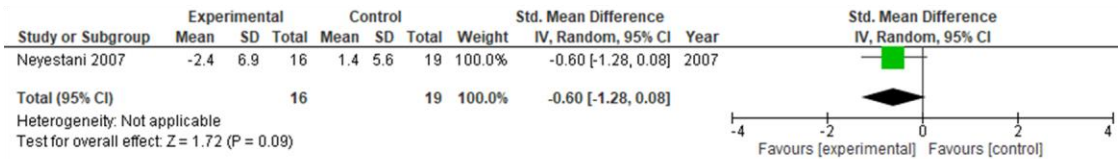
(a) All included studies



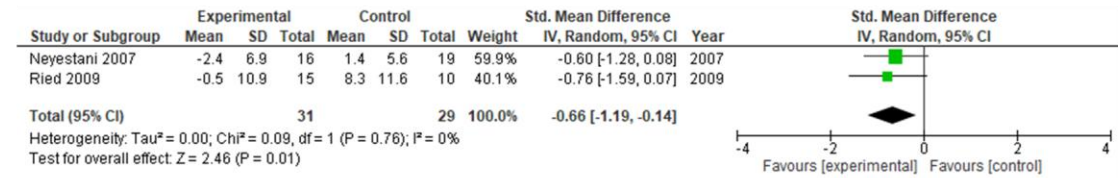
(b) RCT-P



(c) Not RCT-P



(d) Supplement-type test foods



(e) Not supplement-type test foods

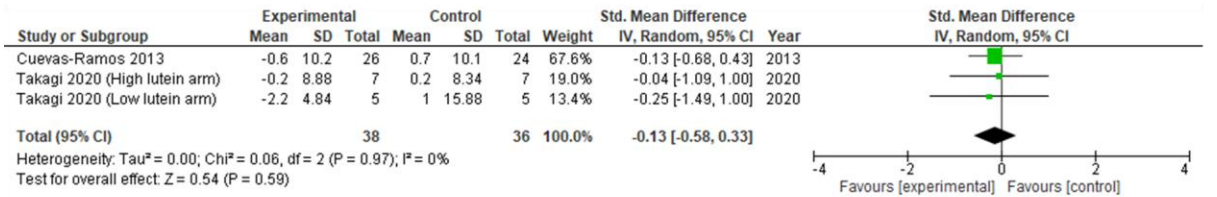
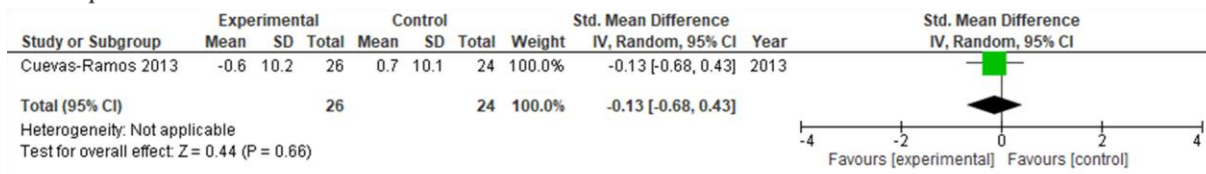
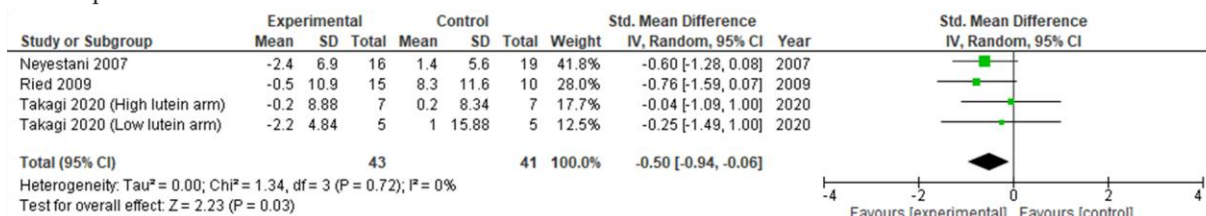


Figure 2-3. (continued on next page)

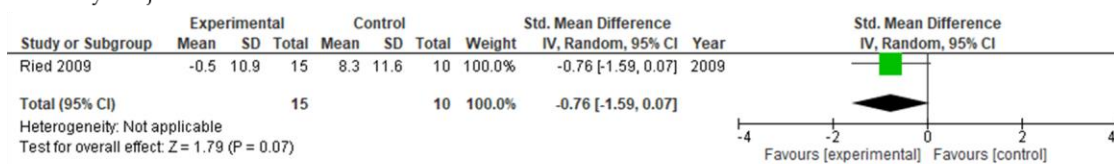
(f) Intake period  $\leq 4$  weeks



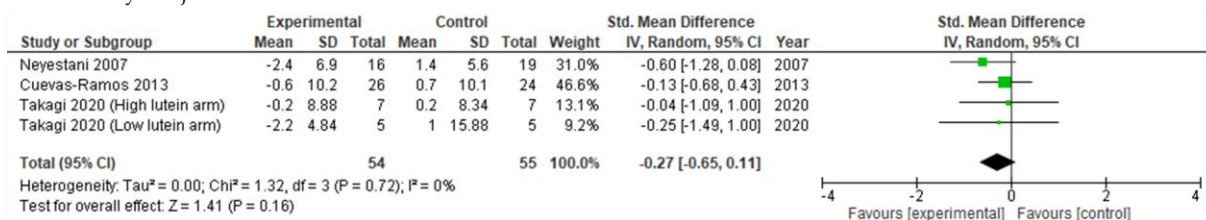
(g) Intake period  $> 4$  weeks



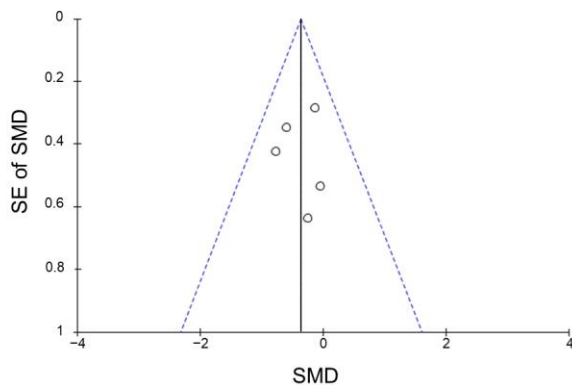
(h) Healthy subjects



(i) Not healthy subjects



**Figure 2-3.** Meta-analysis and subgroup meta-analyses of the effects of lycopene on waist circumference: (a) all included studies ( $n = 5$  trial arms), (b) RCT-P ( $n = 4$  trial arms), (c) not RCT-P ( $n = 1$  study), (d) supplement-type test foods ( $n = 2$  studies), (e) not supplement-type test foods ( $n = 3$  trial arms), (f) intake period  $\leq 4$  weeks ( $n = 1$  study), (g) intake period  $> 4$  weeks ( $n = 4$  trial arms), (h) healthy subjects ( $n = 1$  study), and (i) not healthy subjects ( $n = 4$  trial arms). The green squares represent the standardized mean difference in each study. The black diamonds represent the pooled effects in each meta-analysis. RCT-P, randomized controlled parallel trial; Std., standardized; SD, standard deviation; IV, inverse variance; CI, confidence interval.



**Figure 2-4.** Funnel plot of studies included in the meta-analysis on waist circumference ( $n = 5$  trial arms). The vertical solid line represents the pooled effect size, and the dashed lines represent the 95% confidence interval. SMD, standardized mean difference; SE, standard error.

#### 第4節 考察

##### 1. ウエスト周囲径に対する有効性

文献検索で抽出した文献4編（5 trial arms）を全て含めたメタアナリシスの結果、対照群と比較してリコペン摂取群でウエスト周囲径の有意な低下が見られた。また、試験食品の形態をサプリメントタイプに限定した感度分析、試験食品の摂取期間を4週間より長い期間に限定した感度分析でも有意な低下が見られた。以上より、リコペンを10～15 mg/日、8週間摂取することでウエスト周囲径の低下が期待できることが明らかになった。これまでにリコペンの摂取がウエスト周囲径に与える影響をSRで評価した先行研究は無く新規の知見である。

但し、今回抽出できた文献は4編と少なく、また試験参加者人数の合計も134名と少なかった。今後、1次研究が蓄積されたり規模の大きな試験の結果が報告されたりすることで、今回のメタアナリシスの結果が覆る可能性も十分に考えられる。同様に、それぞれの



感度分析に含めた文献数も少なかったため、リコペンがウエスト周囲径の低下作用を示すとしても、その摂取形態、摂取量、摂取期間についての条件が今後の研究によって変化する可能性も考えられる。

## 2. 効果量と想定されるメカニズム

文献検索で抽出した文献4編(5 trial arms)を全て含めたメタアナリシスでは、SMD = -0.36 [95% CI: -0.70, -0.01]という結果だったが、これは平均差にすると-3.27 [95% CI: -6.19, -0.34] cm という結果である。効果量としては3 cm 程度だが、MetS 診断基準のボーダーラインの人にとっては無視できない値であると思われる。一方で、ウエスト周囲径は、測定方法を統一し事前に十分な目揃えを行ったとしても測定者によって測定のばらつきが大きいと推察される。特に、アウトカム評価者の盲検性が確保されていない試験では、測定結果に大きな影響を与えうる。

MetS の診断基準で用いられるのはウエスト周囲径であるが、その基準は内臓脂肪面積100 cm<sup>2</sup>以上相当を目安に設定されている<sup>50</sup>。内臓脂肪蓄積の程度を簡易的に測定するための手法としてウエスト周囲径が採用されていることを踏まえると、ウエスト周囲径の低下も大切であるが、本質的に必要とされているのは内臓脂肪の減少であると考えられる。また、ウエスト周囲径と比較して、内臓脂肪面積の方がより客観的な評価が可能であることから、リコペンの摂取が内臓脂肪に与える影響についても興味を持たれる。

本研究の適格基準では評価項目をウエスト周囲径としており、リコペンの摂取が内臓脂肪に与える影響について報告した文献の抽出は行っていない。しかし、今回抽出した文献の中でも、Takagi らが内臓脂肪を測定しており、High lutein arm、Low lutein arm とともに対照群とリコペン摂取群の両方で、摂取前との前後比較で内臓脂肪の有意な低下が見られたことを報告している<sup>58</sup>。この変化量は対照群と比較してリコペン摂取群の方が大きかつ

たものの、変化量を統計的に群間比較した結果は報告されていなかった。最近、Matsumotoらが横断研究で血清カロテノイド濃度と内臓脂肪との関係を調べ、重回帰分析によって他の要因を調整した後には消失してしまったものの、女性において血清リコペン濃度と内臓脂肪面積、血清リコペン濃度と BMI (body mass index) に有意な負の単相関が見られたことを報告している<sup>59</sup>。リコペンの摂取が内臓脂肪に与える影響について、改めて SR を実施することも意義深いと考えられる。

ウエスト周囲径を減少させるメカニズムの1つとして、核内受容体の活性化が考えられる。Zhuらは *in vitro* 試験および *in vivo* 試験で、リコペンが PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) を活性化し、白色脂肪細胞の褐色化や褐色脂肪細胞の活性化を誘導すること、また、それによって脂質代謝や糖代謝を改善してエネルギー消費を増やし、体重減少に寄与することを報告している<sup>60</sup>。Takahashiらは *in vitro* 試験でリコペンの代謝物の1つである Apo-12'-lycopenal が PPAR $\gamma$  を活性化し脂肪細胞分化を促進すること、アディポネクチン分泌やインスリン刺激によるグルコース取り込みを亢進することを報告している<sup>61</sup>。アディポネクチンは、脂肪細胞由来のホルモンであり、肥満でない人と比較して肥満の人で低いといった報告がある<sup>62</sup>。また、アディポネクチンは抗動脈硬化、抗糖尿病、抗炎症などの作用を持ち、肥満に関連する障害を改善することが知られている<sup>63</sup>。このことから、体内に吸収されたリコペンや、リコペンが代謝され生じたリコペン代謝物が核内受容体 PPAR $\gamma$  を活性化して脂質代謝や糖代謝に関連する経路を亢進し、その結果として内臓脂肪の減少やウエスト周囲径の減少に繋がっている可能性が考えられる (Figure 2-5)。

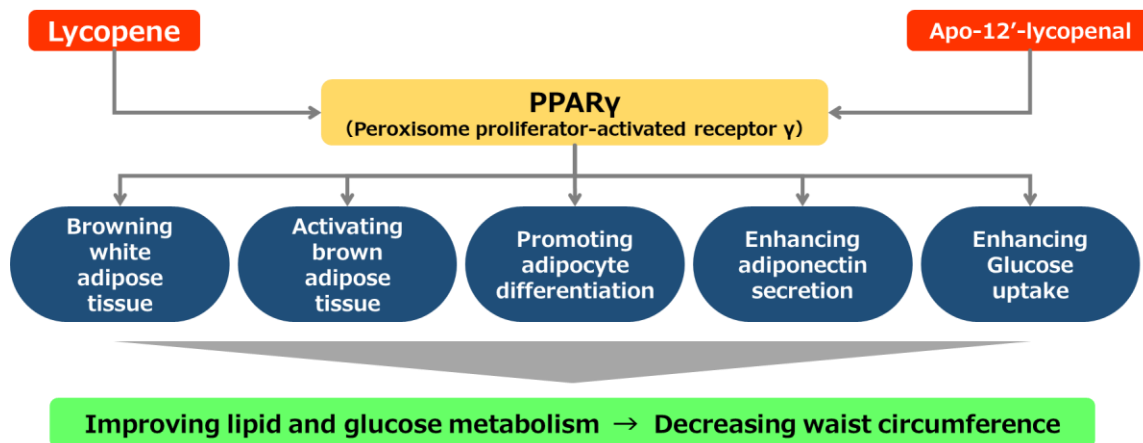


Figure 2-5. リコペンがウエスト周囲径に影響を与える想定メカニズム

### 3. 研究の強みと限界

15 のデータベースを用いて言語による制限を行わずに実施した文献検索の幅広さ、網羅性は本 SR の強みである。

一方で、研究の限界がいくつか挙げられる。本 SR では、抽出した文献が 4 編と少なく、また、これらの文献全てが中程度のバイアスリスクを含むと判断された。今後、バイアスリスクの低い文献が蓄積されることで、ウエスト周囲径低下作用があるか否かの真の結論に近づくことができると考えられる。介入前後での平均差の SD が報告されていなかった文献については、コクランハンドブックの数式を用いて算出した SD の値をメタアナリシスに使用した。これは一般的に用いられる手法ではあるが、試験の測定値から算出された SD ではないため、正確性に欠けることに注意する必要がある。また、本 SR のプロトコールは 2018 年の 8 月に PROSPERO への登録を完了したため、最新の PRISMA 2020 声明<sup>64</sup>や、PRISMA-S<sup>65</sup>といったガイドラインに一部準拠できていない部分がある。さらに、明確

な評価基準を事前設定していなかったことから、本 SR では統合したエビデンス全体の強さを評価していない。エビデンス全体の強さは、GRADE アプローチ<sup>66</sup>などの適切な手段を使用して評価する必要がある。

## 第 5 節 結論

採用文献全体でのメタアナリシスの結果、対照群と比較してリコペン摂取群で有意な低下が見られ、リコペンの摂取がウエスト周囲径の低下に有効であることが示唆された。また、感度分析の結果から、リコペンを 10～15 mg/日、8 週間摂取することでウエスト周囲径の低下が期待できると考えられた。

### 第3章 血中中性脂肪濃度、血中 HDL-c 濃度に対する有効性

#### 第1節 緒言

血中中性脂肪濃度が高い状態と血中 HDL-c 濃度が低い状態は、MetS のリスク因子であるだけでなく、心血管疾患のリスク因子でもある<sup>67,68</sup>。また、これらの濃度比（血中中性脂肪濃度/血中 HDL-c 濃度）は、MetS や心血管疾患のリスクを予測するための良い指標であることが報告されている<sup>67,69,70</sup>。したがって、血中中性脂肪濃度と血中 HDL-c 濃度は、MetS の先にある心血管疾患のリスクを知る上でも、MetS 診断基準の項目の中で特に重要なマーカーであると考えられる。

トマトやその成分の摂取が血中脂質に与える影響について評価した SR がいくつか報告されている<sup>41-44</sup>。Li らはトマトの摂取が血中脂質に与える影響を評価し、血中中性脂肪濃度の有意な低下作用、血中 HDL-c 濃度の有意な上昇作用を報告している<sup>43</sup>。しかし、トマトの摂取で評価しているため、リコペン以外の成分の影響を大きく包含していると考えられた。リコペン摂取に関する評価では、欧米諸国以外の国（イスラエル、メキシコ、ギリシャ）に限定したサブグループのメタアナリシスで有意な HDL-c 濃度の上昇が報告されているものの<sup>41</sup>、その他のメタアナリシスでは血中中性脂肪濃度、血中 HDL-c 濃度ともに有意な変化は見られていない<sup>41,42,44</sup>。これらの SR では、研究の適格基準が英語もしくはその他のゲルマン語/ロマンス語で報告された文献に限定されていたこと<sup>41,42,44</sup>、文献検索に用いられたデータベースの数が 2~4 と少なかったこと<sup>41-44</sup>から、文献検索の網羅性に課題があると考えられた。

したがって、本 SR では、言語を限定せず、より多くの 15 のデータベースを使用して網羅的な文献検索を実施し、その上で、リコペン摂取が血中中性脂肪濃度、血中 HDL-c 濃度と与える影響を厳格に評価することを目的とした。

## 第2節 方法

### 1. プロトコールと登録

#### 1) プロトコール

本研究のプロトコールは、2018年6月28日に実施に関わる全ての研究者（別表2-1）の同意の上で最終決定をした。本研究は、原則としてプロトコール通りに実施した。

#### 2) プロトコールへのアクセスの可否、登録番号

本研究のプロトコールは、第2章～第5章で言及する評価項目全てを含む形の1つのプロトコールとして設定し、研究を開始する前の2018年7月19日に PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) への登録申請を行った。プロトコールは2018年8月8日に登録、公開された（登録番号 CRD42018104595）。

### 2. 研究の適格基準

#### 1) 研究の特性

研究の適格基準となる PICOS は、第2章で設定した適格基準と評価項目以外同様とし、以下の通り設定した。

#### P (Participants) : 参加者

18歳以上の者

#### I (Intervention) : 介入

リコペンを含む試験食品の経口摂取（摂取形態は問わない）

#### C (Comparison) : 対照

リコペンを含まない試験食品の経口摂取、リコペンが低濃度の試験食品を摂取すること、また、何も介入を行わない場合

O (Outcome measurement) : 評価項目

血中中性脂肪濃度、血中 HDL-c 濃度

S (Study design) : 研究デザイン

ランダム化並行群間比較試験 (RCT-P)、準ランダム化並行群間比較試験 (qRCT-P)、非ランダム化並行群間比較試験 (nonRCT-P)、ランダム化クロスオーバー試験 (RCT-C)、準ランダム化クロスオーバー試験 (qRCT-C)、非ランダム化クロスオーバー試験 (nonRCT-C)

2) 報告の特性

第 2 章、第 2 節 (方法)、第 2 項 (研究の適格基準) に記載の内容と同様に実施した。

3. 研究の検索

第 2 章、第 2 節 (方法)、第 3 項 (研究の検索) に記載の内容と同様に実施した。

4. 研究選択の方法

第 2 章、第 2 節 (方法)、第 4 項 (研究選択の方法) に記載の内容と同様に実施した。

5. 研究の要約

第 2 章、第 2 節 (方法)、第 5 項 (研究の要約) に記載の内容と同様に実施した。

6. データの抽出

第 2 章、第 2 節 (方法)、第 6 項 (データの抽出) に記載の内容と同様に実施した。

## 7. 研究の妥当性・信頼性の評価

第2章、第2節（方法）、第7項（研究の妥当性・信頼性の評価）に記載の内容と同様に実施した。

## 8. 結果の統合

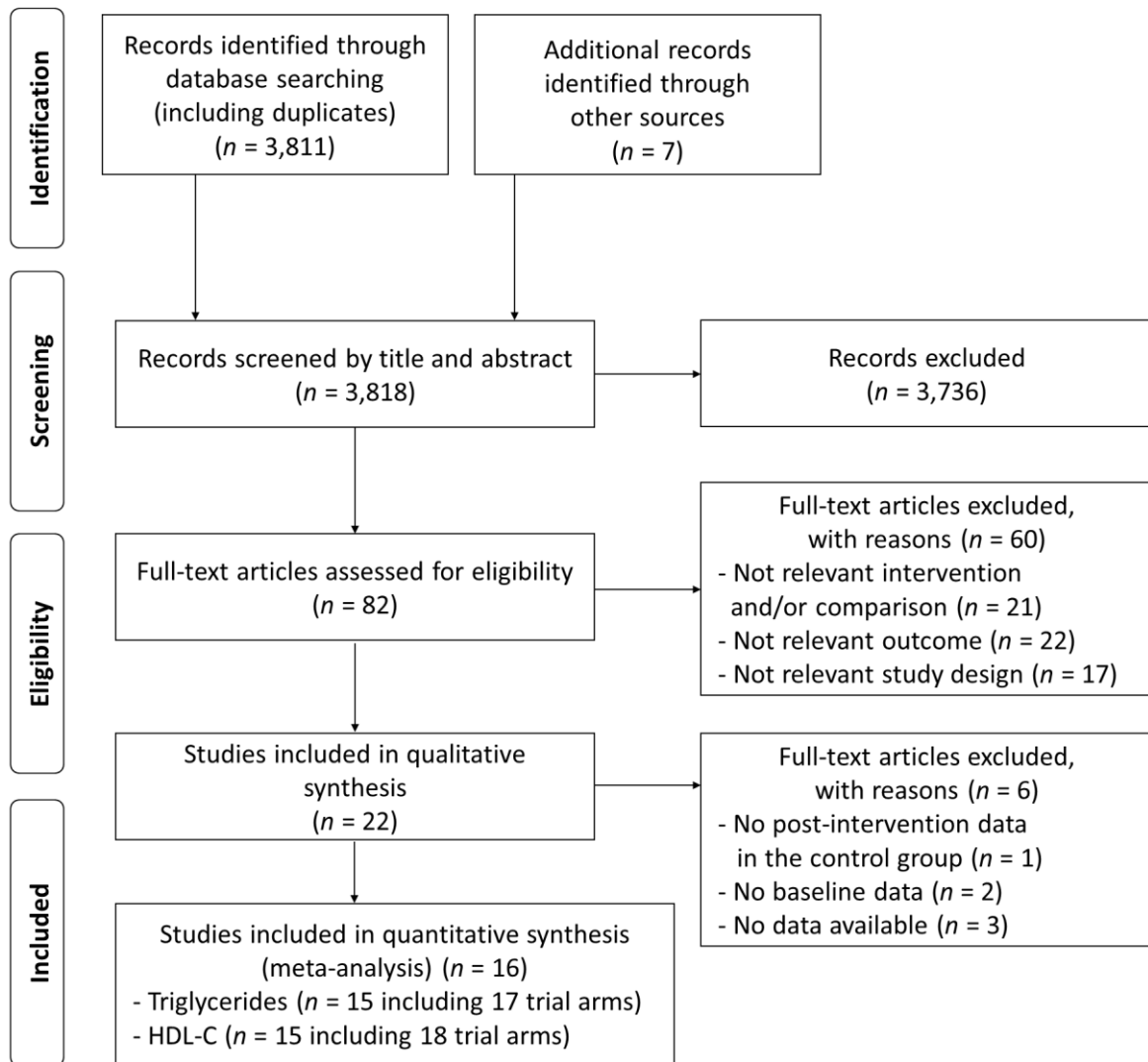
第2章、第2節（方法）、第8項（結果の統合）に記載の内容と同様に実施した。

## 第3節 結果

### 1. 文献検索

対象文献の抽出までの過程をフローチャートで示した (Figure 3-1)。15 のデータベースの検索によって抽出された文献、その他の情報源から特定された文献は、重複を含めて合わせて 3,818 編だった。1 次スクリーニングでは、文献のタイトルおよび要旨を確認し適格基準に合致する文献を抽出した。総説、ヒトでの観察研究の文献、ヒト以外を対象とした試験 (*in vitro* 試験、*in vivo* 試験) の文献、臨床試験登録情報で論文化が確認できなかったもの、重複しているもの等を除き 82 編を抽出した。次に 2 次スクリーニングでは文献の全文を確認して適格基準に合致する 22 編<sup>57,58,71-90</sup>を抽出した。22 編のうち 18 編が英語での報告、2 編が中国語での報告<sup>71,75</sup>、1 編がロシア語での報告<sup>88</sup>、1 編が日本語での報告<sup>81</sup>だった。中国語、ロシア語の報告については Google 翻訳を使用して内容を確認した。抽出した 22 編は、バイアスリスクの評価に供した (Table 3-1)。また、血中中性脂肪濃度については 15 編 (17 trial arms) を、血中 HDL-c 濃度については 15 編 (18 trial arms) をメタアナリシスに含めた (Table 3-2)。解析に必要なデータが入手できなかった 6 編はメタアナリシスに含めなかった (Table 3-3)。





**Figure 3-1.** Flow diagram of the study selection process (Triglycerides and HDL-c)

**Table 3-1.** Quality assessment of selected studies (Triglycerides, HDL-c)

Selected studies	Sources of risk of bias *													The total score of risk of bias
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	
Sakamoto 1994 <sup>71</sup>	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1	0	-1	0	0	-7
Agarwal 1998 <sup>72</sup>	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1	0	-1	-1	0	-8
Sutherland 1999 <sup>73</sup>	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1	0	-1	-1	0	-8
Uprichard 2000 <sup>74</sup>	0	0	-1	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-7
Collins 2004 <sup>75</sup>	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1	0	-1	-1	0	-8
Oliver 2004 <sup>76</sup>	-1	-1	0	-1	0	-1	-1	-1	0	0	-1	-1	0	-8
Blum 2006 <sup>77</sup>	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-1	0	-7
Engelhard 2006 <sup>78</sup>	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	-1	0	-7
Yang 2007 <sup>79</sup>	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-1	0	-7
Devaraj 2008 <sup>80</sup>	-1	-1	0	-1	0	-1	-1	-1	0	0	-1	-1	0	-8
Kim 2011 <sup>81</sup>	-1	-1	0	-1	0	-1	-1	-1	0	0	-1	-1	0	-8
Thies 2012 <sup>82</sup>	-1	-1	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	-1	0	-8
Cuevas-Ramos 2013 <sup>57</sup>	0	0	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	-4
Zeng 2013 <sup>83</sup>	-1	-1	-1	-1	0	-1	-1	-1	0	0	-1	0	0	-8
Gajendragadkar 2014 <sup>84</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	-2
Samaras 2014 <sup>85</sup>	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1	0	-1	-1	-1	-9
Tsitsimpikou 2014 <sup>86</sup>	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-1	0	-7
Deplanque 2016 <sup>87</sup>	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	-1	-5
Chernyshova 2019 <sup>88</sup>	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1	0	-1	-1	0	-8
Nishimura 2019 <sup>89</sup>	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2
Wiese 2019 <sup>90</sup>	-1	-1	0	-1	0	0	0	-1	-1	0	-1	-1	0	-7
Takagi 2020 <sup>58</sup>	-1	-1	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-8

0, "there is no risk of bias"; 1, "there is a risk of bias" or "unclear".

\* Sources of risk of bias were following criteria: (1) randomization; (2) allocation concealment; (3) blinding (participant); (4) blinding (care provider); (5) blinding (outcome assessor); (6) drop-out rate; (7) intention-to-treat analysis; (8) selective outcome reporting; (9) baseline similarity; (10) co-intervention; (11) compliance; (12) timing of outcome assessment; (13) other source of potential bias. The smaller total score indicates higher risk of bias.

**Table 3-2. Characteristics of included studies (Triglycerides, HDL-c)**

First author, year, study setting	Participant, age (years)	Sample size, sex	Intervention/Control	Lycopene dosage per day	Duration (intake period)	Outcome (Blood biomarkers of lipid profile)	Study design
Sakamoto 1994 <sup>71</sup> , Japan	Healthy students	I1: 13 (all F) I2: 25 (all F) I3: 19 (all F) C: 8 (all F)	I1: Tomato juice (195 g/day) I2: Tomato juice (390 g/day) I3: Tomato juice (585 g/day) C: Apple juice (165 g/day)	I1: 17.94 mg I2: 35.88 mg I3: 53.82 mg C: 0 mg	4 weeks	TG HDL-c LDL-c TC	nonRCT-P
Offer'ev 2004 <sup>76</sup> , Russia	Type 2 diabetic postmenopausal women, mean age 66.4	I: 20 (all F) C: 15 (all F)	I: Tomato extract capsule (3/day) C: Placebo capsule (3/day)	I: 30 mg C: 0 mg	12 weeks	TG HDL-c LDL-c TC	RCT-P
Blum 2006 <sup>77</sup> , Israel	Healthy subjects, mean age 45.5	I: 50 (34F/16M) C: 48 (32F/16M)	I: Tomato-rich diet (300 g/day) C: Tomato-free diet	I: NA C: NA	1 month	TG HDL-c LDL-c TC	nonRCT-P
Engelhard 2006 <sup>78</sup> , Israel	Grade-1 hypertensive subjects, age range 30-73 years	I: 31 (13F/18M) C: 31 (13F/18M)	I: Tomato extract capsule (1/day) C: Placebo capsule (1/day)	I: 15 mg C: 0 mg	8 weeks	TG HDL-c LDL-c TC	nonRCT-C
Yang 2007 <sup>79</sup> , China	Hyperlipidemic patients, age range 42-60	I: 17 C: 17	I: Tomato extract capsule (1/day) C: Placebo capsule (1/day)	I: 18 mg C: 0 mg	4 weeks	TG HDL-c TC	RCT-P
Devaraj 2008 <sup>80</sup> , USA	Healthy subjects, age range 40-	I1: 21 (17F/4M) I2: 17 (13F/4M) I3: 21 (14F/7M) C: 18 (14F/4M)	I1: Lycopene capsule (1/day) I2: Lycopene capsule (1/day) I3: Lycopene capsule (1/day) C: Placebo capsule (1/day)	I1: 6.5 mg I2: 15 mg I3: 30 mg C: 0 mg	8 weeks	TG HDL-c LDL-c TC	RCT-P
Thies 2012 <sup>82</sup> , UK	Moderate overweight subjects, age range 40-65	I1: 68 (40F/28M) I2: 81 (46F/35M) C: 76 (46F/30M)	I1: Low-tomato diet and tomato extract capsule (1/day) I2: High-tomato diet C: Low-tomato diet	I1: 10 mg I2: 32-50 mg C: 0.3 mg	12 weeks	TG HDL-c LDL-c TC	RCT-P
Cuevas-Ramos 2013 <sup>57</sup> , Mexico	Low HDL-c subjects, mean age 42	I: 26 (22F/4M) C: 24 (19F/5M)	I: Raw tomato (300 g/day) C: Raw cucumber (300 g/day)	I: NA C: 0 mg	4 weeks	TG HDL-c LDL-c TC	RCT-P

(Continued)

**Table 3-2. (Continued)**

First author, year, study setting	Participant, age (years)	Sample size, sex	Intervention/Control	Lycopene dosage per day	Duration (intake period)	Outcome (Blood biomarkers of lipid profile)	Study design
Zeng 2013 <sup>83</sup> , China	Type 2 diabetic patients, age range 60-	I: 58 C: 59	I: Lycopene capsule (4/day) C: Placebo capsule (4/day)	I: 30 mg C: 0 mg	6 months	TG HDL-c LDL-c	RCT-P
Gajendragadkar 2014 <sup>84</sup> , UK	Cardiovascular disease patients, mean age 67	I: 24 (1F/23M) C: 12 (2F/10M)	I: Tomato extract capsule (1/day) C: Placebo capsule (1/day)	I: 7 mg C: 0 mg	2 months	HDL-c LDL-c	RCT-P
Tsitinipikou 2014 <sup>86</sup> , Greece	Healthy subjects, mean age 63	I: 24 (9F/15M) C: 12 (2F/10M)	I: Tomato extract capsule (1/day) C: Placebo capsule (1/day)	I: 7 mg C: 0 mg	2 months	HDL-c LDL-c	RCT-P
Tsitinipikou 2014 <sup>86</sup> , Greece	Metabolic syndrome subjects, mean age 54.9	I: 15 (2F/13M) C: 12 (1F/11M)	I: Tomato juice C: None	I: NA C: 0 mg	2 months	TG HDL-c LDL-c TC	nonRCT-P
Deplanque 2016 <sup>87</sup> , France	Healthy subjects, mean age 34.9	I: 75 C: 70	I: Tomato extract capsule (1/day) C: Placebo capsule (1/day)	I: 15 mg C: 0 mg	2 weeks	TG	RCT-P
Chernyshova 2019 <sup>88</sup> , Russia	Healthy subjects, mean age 33.4	I: 10 (5F/5M) C: 10 (5F/5M)	I: Lycopene-enriched ice cream (50 g/day) C: Ice cream (50 g/day)	I: 7 mg C: 0 mg	4 weeks	TG HDL-c LDL-c TC	RCT-C
Nishimura 2019 <sup>89</sup> , Japan	Healthy subjects, age range 30-70	I: 49 C: 49	I: Semidried high-lycopene tomato (50 g/day) C: Semidried lycopene-free tomato (50 g/day)	I: 22.0-27.8 mg C: 0 mg	12 weeks	TG HDL-c LDL-c TC	RCT-P
Wiese 2019 <sup>90</sup> , Russia	Moderate obese subjects, mean age 55	I1: 6 (3F/3M) I2: 6 (3F/3M) C1: 6 (3F/3M) C2: 6 (3F/3M)	I1: Lycopene-enriched dark chocolate (10 g/day) I2: Lycopene capsule (1/day) C1: Dark chocolate (10 g/day) C2: Lycopene capsule (1/day)	I1: 7 mg I2: 30 mg C1: 0 mg C2: 7 mg	1 month	TG HDL-c LDL-c TC	RCT-P
Takagi 2020 <sup>58</sup> , Japan	Obese men, age range 40-65	I1: 7 (all M) I2: 5 (all M) C1: 7 (all M) C2: 5 (all M)	I1: Carrot and kale juice (high lycopene + high lutein) (200 ml/day) I2: Carrot and cabbage juice (high lycopene + low lutein) (200 ml/day) C1: Carrot and kale juice (low lycopene + high lutein) (200 ml/day) C2: Carrot and cabbage juice (low lycopene + low lutein) (200 ml/day)	I1: 7.56 mg I2: 8.6 mg C1: 0 mg C2: 0 mg	8 weeks	TG HDL-c LDL-c TC	RCT-P

I, intervention group; C, control group; F, female; M, male; TG, triglycerides; HDL-c, HDL-cholesterol; LDL-c, LDL-cholesterol; TC, total cholesterol; RCT-P, randomized controlled parallel trial; RCT-C, randomized controlled crossover trial; NA, not available.

**Table 3-3. Characteristics of excluded studies (Triglycerides, HDL-c)**

First author, year, study setting	Participant, age (years)	Sample size, sex	Intervention/Control	Lycopene dosage per day	Duration (intake period)	Outcome (Blood biomarkers of lipid profile)	Study design	Reason for exclusion
Agarwal 1998 <sup>72</sup> , Canada	Healthy subjects, mean age 29	I1: 19 I2: 19 I3: 19 C: 19	I1: Spaghetti sauce (126 g/day) I2: Tomato juice (500 ml/day) I3: Tomato extract capsule (1/day) C: Placebo	I1: 39.2 mg I2: 50.4 mg I3: 75.0 mg C: 0 mg	1 week	TG HDL-c LDL-c TC	RCT-C	No baseline data
Sutherland 1999 <sup>73</sup> , New Zealand	Stable kidney transplant patients, mean age 47	I: 15 (2F/13M) C: 15 (2F/13M)	I: Tomato juice (400 ml/day) C: Synthetic orange juice (400 ml/day)	I: NA C: 0 mg	4 weeks	TG HDL-c LDL-c TC	RCT-C	No baseline data
Uprichard 2000 <sup>74</sup> , New Zealand	Type 2 diabetic patients, mean age 59	I1: 15 (5F/10M) I2: 12 (6F/6M) I3: 12 (6F/6M) C: 13 (3F/10M)	I1: Tomato juice (500 ml/day) I2: Vitamin E (800 U/day) I3: Vitamin C (500 mg/day) C: Placebo capsule (1/day)	I1: NA I2: 0 mg I3: 0 mg C: 0 mg	4 weeks	TG HDL-c TC	RCT-P	No data available
Collins 2004 <sup>75</sup> , USA	Healthy subjects, mean age 50	I1: 10 (5F/5M) I2: 10 (5F/5M) C: 10 (5F/5M)	I1: Tomato juice (244 g/day) I2: Watermelon juice (780 g/day) C: Low-lycopene diet	I1: 18.4 mg I2: 20.1 mg C: 0 mg	3 weeks	TG HDL-c TC	RCT-C	No data available
Kim 2011 <sup>81</sup> , Korea	Healthy subjects, mean age 34.3	I1: 41 (all M) I2: 37 (all M) C: 38 (all M)	I1: Tomato extract capsule (1/day) I2: Tomato extract capsule (1/day) C: Placebo capsule (1/day)	I1: 6 mg I2: 15 mg C: 0 mg	8 weeks	TG HDL-c LDL-c TC	RCT-P	No data available
Samaras 2014 <sup>85</sup> , Greece	Ultra-marathon runners, mean age 44.9	I1: 15 (2F/13M) I2: 16 (2F/14M) C: 12 (all M)	I1: Tomato juice I2: Protein bar C: Carbohydrate supplementation beverage	I1: NA I2: NA C: NA	2 months	TG HDL-c LDL-c TC	nonRCT-P	No post-intervention data in the control group

For abbreviations, see Table 3-2.

## 2. 研究の特性

適格基準に合致した文献について、研究の特性を Table 3-2、Table 3-3 に示した。

研究が実施された場所は、日本、ロシア、中国、ギリシャ、イスラエル、ニュージーランド、米国、イギリス、カナダ、フランス、韓国、メキシコだった。

研究デザインは、13 の研究<sup>57,58,71-76,79,82,83,86,88</sup>が RCT-P、4 つの研究<sup>77,78,81,89</sup>が nonRCT-P、4 つの研究<sup>80,84,85,87</sup>が RCT-C、1 つの研究<sup>90</sup>が nonRCT-C だった。

研究参加者は、10 の trial arms で健康な人<sup>72,73,76,79-82,84,87,89</sup>、1 つの研究でウルトラマラソンランナー<sup>77</sup>が対象だった。その他の 12 の trial arms では、腎臓移植患者<sup>85</sup>、MetS の人<sup>78</sup>、過体重・肥満の人<sup>58,74,83</sup>、高脂血症の人<sup>71</sup>、血中 HDL-c 濃度の低い人<sup>57</sup>、I 度高血圧の人<sup>90</sup>、2 型糖尿病の人<sup>75,86,88</sup>、心血管疾患の人<sup>76</sup>が対象だった。

試験食品は、11 の研究<sup>71-76,79,83,84,88,90</sup>でトマト抽出物カプセルやリコペンカプセルなどのサプリメントタイプのものが使用されていた。また、2 つの研究でリコペンを添加した食品（アイスクリーム<sup>80</sup>、チョコレート<sup>83</sup>）が使用されていた。7 つの研究<sup>77,78,81,84-87</sup>でトマト製品（主にトマトジュース）が使用されていた。その他、生トマト<sup>57</sup>、セミドライトマト<sup>82</sup>、トマトが豊富な食事<sup>74,89</sup>、ニンジン・ケールジュース、ニンジン・キャベツジュース<sup>58</sup>などが使用されていた。

リコペンの摂取量は、3 つの研究<sup>57,78,89</sup>では報告されておらず、その他の研究は 6~75 mg/日の範囲だった。摂取期間は 1 週間~6 ヶ月間だった。

## 3. 質評価

適格基準に合致した文献について、バイアスリスクの評価結果を Table 3-1 に示した。

抽出した 22 編のうち 19 編が中バイアスと判断された。また、2 編<sup>76,82</sup>が低バイアス、1

編<sup>77</sup>が高バイアスと判断された。全体の傾向としては（１）ランダム化、（２）割付の隠蔽、（３）盲検性（参加者）、（４）盲検性（介入者）、（７）Intention-to-treat 解析、（８）選択的な報告、（１１）コンプライアンス、（１２）評価のタイミング、において、半分（１１編）以上で文献中に詳細な記述がなされていなかった。

#### 4. メタアナリシス（血中中性脂肪濃度）

##### 1) 全体での解析

文献検索で抽出した 22 編のうち 6 編はメタアナリシスに必要なデータが文献中に記載されていなかった。具体的には、対照群での介入後のデータが無かったのが 1 編<sup>77</sup>、ベースラインのデータが無かったのが 2 編<sup>84,85</sup>、文献中に全くデータが掲載されていなかったのが 3 編<sup>73,86,87</sup>だった。これら 6 編の文献については、電子メールで著者にデータの開示を依頼したがデータを入手することができなかった。そのため、この 6 編を除いた 16 編をメタアナリシスに供した。このうち、血中中性脂肪濃度についての報告があった文献は 15 編だった。

文献検索で抽出した文献 15 編（17 trial arms）を全て含めたメタアナリシスの結果を Figure 3-2a に示す。試験参加者人数の合計は 996 名で、対照群とリコペン摂取群とで血中中性脂肪濃度の変化量に有意差は見られなかった（SMD = -0.01 [95% CI: -0.14, 0.12],  $p = 0.86$ ）。なお、 $I^2 = 0\%$ で重要でない異質性だった。

##### 2) 感度分析

感度分析の結果を Figure 3-2b~Figure3-2i に示す。事前に設定した 6 つの分析のうち 4 つを実施した。極端にサンプルサイズが大きい研究は無かったため、その研究を除いての解析は実施しなかった。また、リコペン摂取量の情報が得られなかった文献があったため、リコペンの介入用量の多寡で分割した解析も実施しなかった。

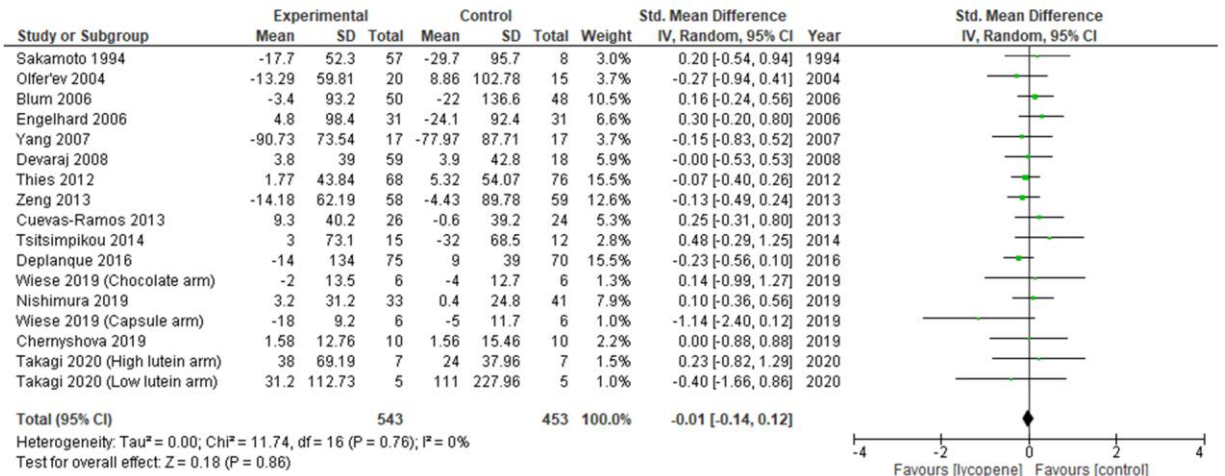
研究デザインが RCT-P とそれ以外とで分けた解析 (Figure 3-2b,c)、試験食品の形態がサプリメントタイプとそれ以外とで分けた解析 (Figure 3-2d,e)、試験食品の摂取期間が1ヵ月間より長いか短いかで分割した解析 (Figure 3-2f,g)、試験参加者の属性が健康な人とそれ以外とで分けた解析 (Figure 3-2h,i) のいずれにおいても、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった。

#### 5. 出版バイアス (血中中性脂肪濃度)

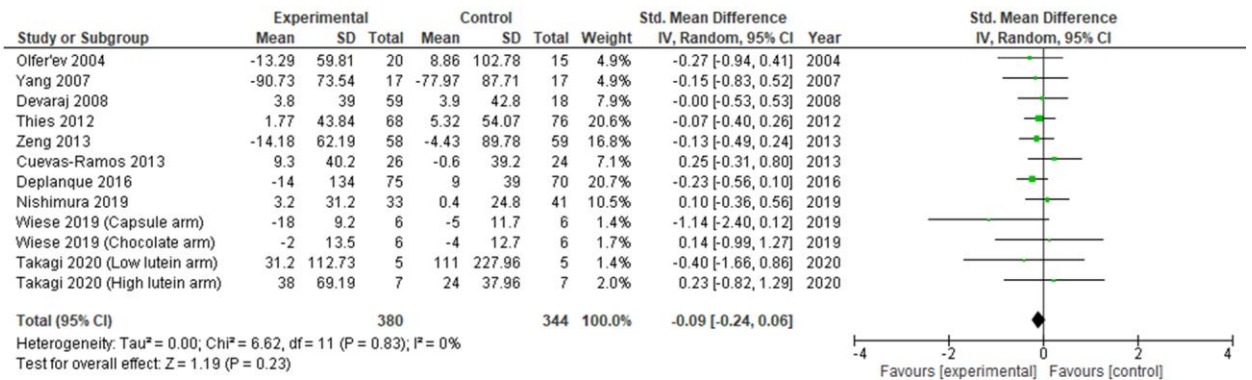
文献検索で抽出した文献 15 編 (17 trial arms) によるファンネルプロットを Figure 3-3 に示す。ファンネルプロットの対称性から出版バイアスは小さいことが示唆された。



(a) All included studies



(b) RCT-P



(c) Not RCT-P

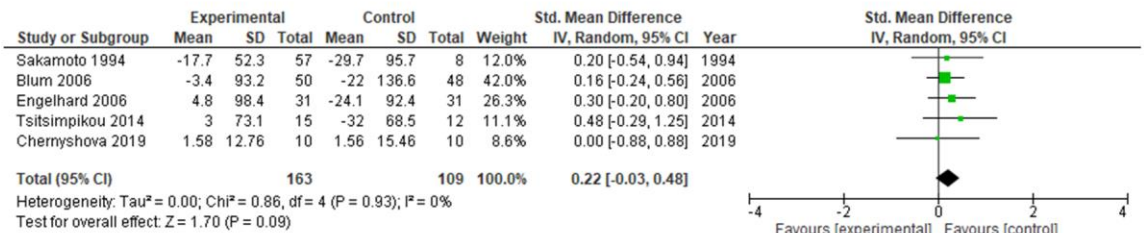
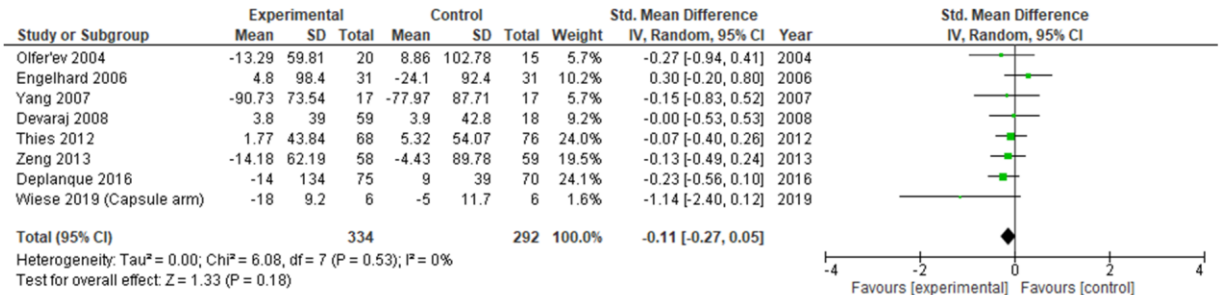
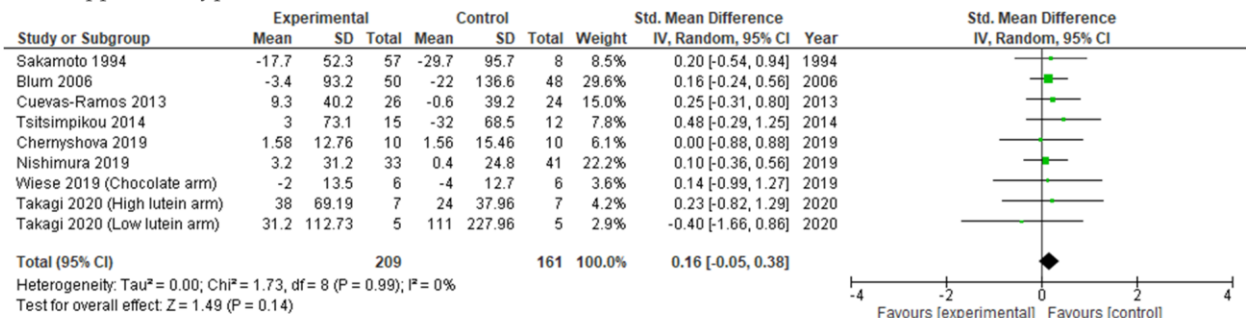


Figure 3-2. (continued on next page)

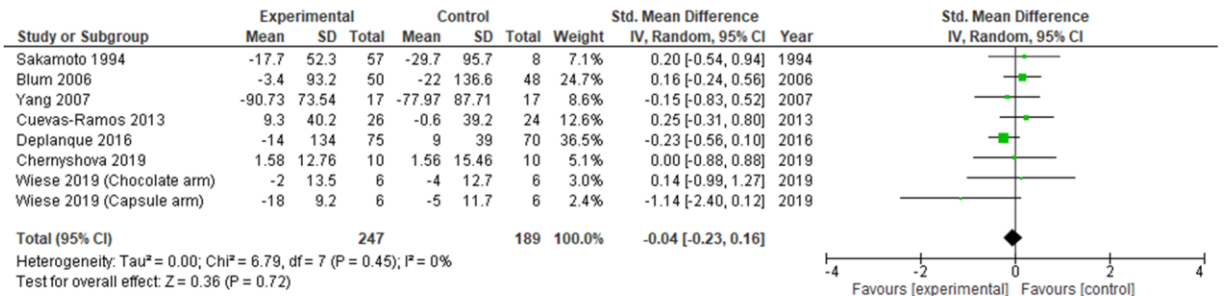
(d) Supplement-type test foods



(e) Not supplement-type test foods



(f) Intake period ≤ 1 month



(g) Intake period > 1 month

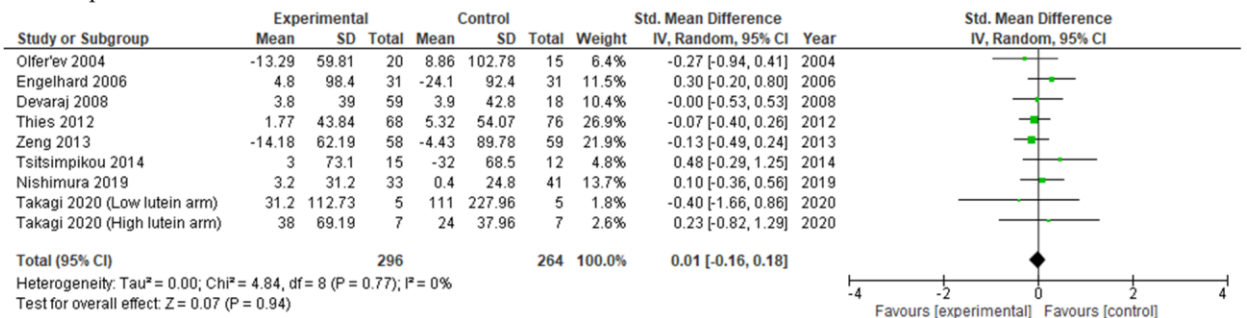
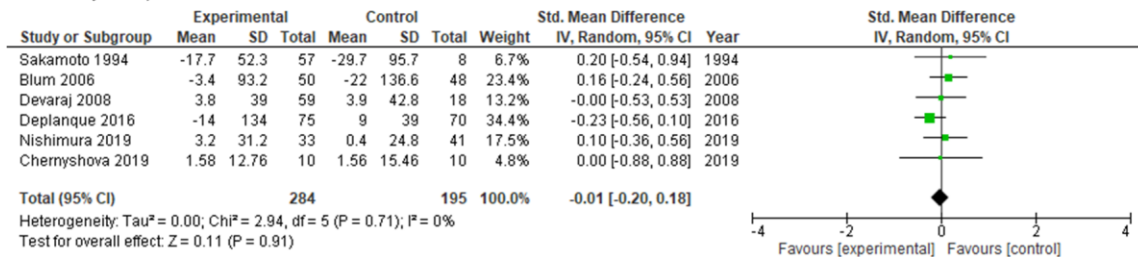
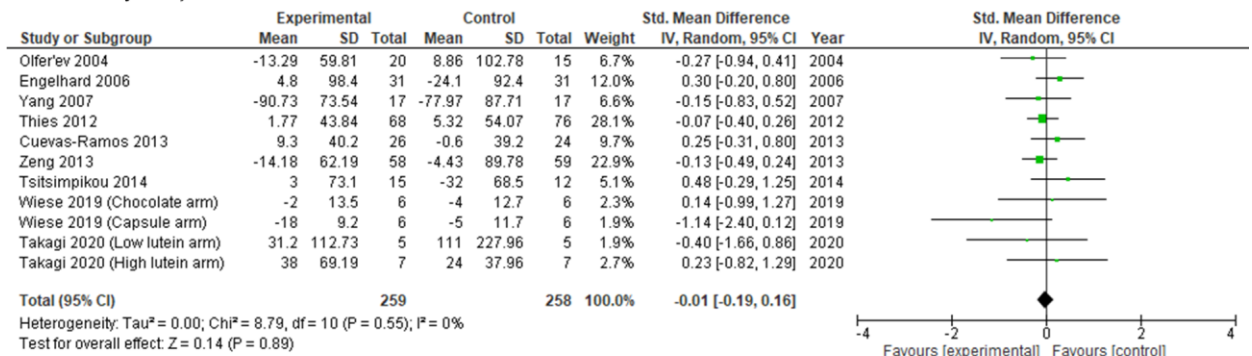


Figure 3-2. (continued on next page)

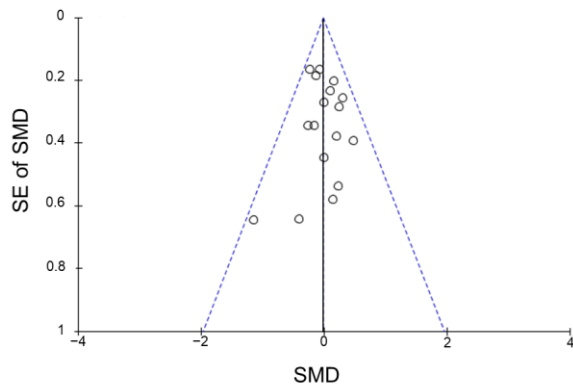
(h) Healthy subjects



(i) Not healthy subjects



**Figure 3-2.** Meta-analysis and subgroup meta-analyses of the effects of lycopene on triglycerides: (a) all included studies ( $n = 17$  trial arms), (b) RCT-P ( $n = 12$  trial arms), (c) not RCT-P ( $n = 5$  studies), (d) supplement-type test foods ( $n = 8$  trial arms), (e) not supplement-type test foods ( $n = 9$  trial arms), (f) intake period  $\leq 1$  month ( $n = 8$  trial arms), (g) intake period  $> 1$  month ( $n = 9$  trial arms), (h) healthy subjects ( $n = 6$  studies), and (i) not healthy subjects ( $n = 11$  trial arms). The green squares represent the standardized mean difference in each study. The black diamonds represent the pooled effects in each meta-analysis. RCT-P, randomized controlled parallel trial; Std., standardized; SD, standard deviation; IV, inverse variance; CI, confidence interval.



**Figure 3-3.** Funnel plot of studies included in the meta-analysis on triglycerides ( $n = 17$  trial arms). The vertical solid line represents the pooled effect size, and the dashed lines represent the 95% confidence interval. SMD, standardized mean difference; SE, standard error.

## 6. メタアナリシス（血中 HDL-c 濃度）

### 1) 全体での解析

第4項で記載した通り、文献検索で抽出した22編のうち6編<sup>73,77,84-87</sup>はメタアナリシスに必要なデータが文献中に記載されていなかった。電子メールで著者にデータの開示を依頼したがデータを入手することができなかったため、この6編を除いた16編をメタアナリシスに供した。このうち、血中 HDL-c 濃度についての報告があった文献は15編だった。

文献検索で抽出した文献15編（18 trial arms）を全て含めたメタアナリシスの結果を Figure 3-4a に示す。試験参加者人数の合計は923名で、対照群と比較してリコペン摂取群で血中 HDL-c 濃度が有意に上昇していた（ $SMD = 0.22$  [95% CI: 0.03, 0.41],  $p = 0.03$ ）。なお、 $I^2 = 41\%$ で中等度の異質性だった。

### 2) 感度分析

感度分析の結果を Figure 3-4b~Figure 3-4i に示す。事前に設定した6つの分析のうち4つを実施した。極端にサンプルサイズが大きい研究は無かったため、その研究を除いての

解析は実施しなかった。また、リコペン摂取量の情報が得られなかった文献があったため、リコペンの介入用量の多寡で分割した解析も実施しなかった。

研究デザインが RCT-P 以外の 5 編でメタアナリシスを実施した結果、試験参加者人数の合計は 272 名で、対照群と比較してリコペン摂取群で血中 HDL-c 濃度が有意に上昇していた (SMD = 0.54 [95% CI: 0.22, 0.86],  $p = 0.0009$ )。I<sup>2</sup> = 25%で重要でない異質性だった (Figure 3-4c)。RCT-P の 10 編 (13 trial arms) では、試験参加者人数の合計は 651 名で、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった (SMD = 0.11 [95% CI: -0.08, 0.30],  $p = 0.26$ ) (Figure 3-4b)。

試験食品の形態がサプリメントタイプの 9 trial arms でメタアナリシスを実施した結果、試験参加者人数の合計は 553 名で、対照群と比較してリコペン摂取群で血中 HDL-c 濃度が上昇する傾向が見られた (SMD = 0.17 [95% CI: 0.00, 0.35],  $p = 0.05$ )。I<sup>2</sup> = 0%で重要でない異質性だった (Figure 3-4d)。サプリメントタイプ以外の 9 trial arms では、試験参加者人数の合計は 370 名で、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった (SMD = 0.26 [95% CI: -0.12, 0.64],  $p = 0.18$ ) (Figure 3-4e)。サプリメントタイプの 9 trial arms のリコペン摂取量は 6.5~30 mg/日の範囲、摂取期間は 4 週間~6 ヶ月間の範囲だった。

試験食品の摂取期間が 1 ヶ月間以下の 6 編 (7 trial arms) でメタアナリシスを実施した結果、試験参加者人数の合計は 291 名で、対照群と比較してリコペン摂取群で血中 HDL-c 濃度が上昇する傾向が見られた (SMD = 0.34 [95% CI: -0.04, 0.71],  $p = 0.08$ )。I<sup>2</sup> = 46%で中等度の異質性だった (Figure 3-4f)。摂取期間が 1 ヶ月より長い 9 編 (11 trial arms) では、試験参加者人数の合計は 632 名で、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった (SMD = 0.14 [95% CI: -0.05, 0.34],  $p = 0.15$ ) (Figure 3-4g)。

試験参加者の属性が健康な人以外 (疾病を有する人) の 12 trial arms でメタアナリシス

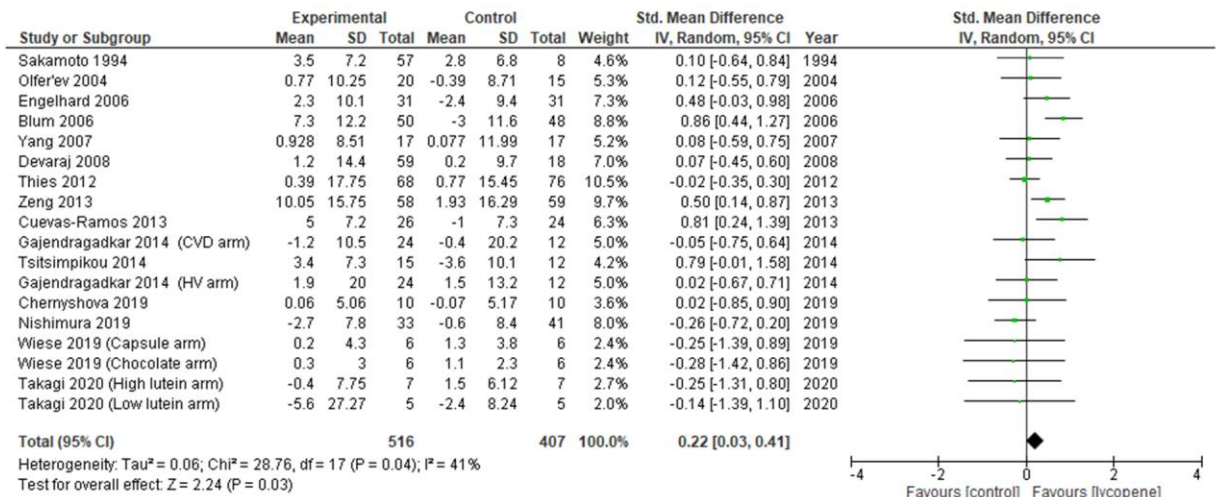
を実施した結果、試験参加者人数の合計は 553 名で、対照群と比較してリコペン摂取群で血中 HDL-c 濃度が有意に上昇していた (SMD = 0.25 [95% CI: 0.04, 0.46],  $p = 0.02$ )。I<sup>2</sup> = 25%で重要でない異質性だった (Figure 3-4i)。健康な人の 6 trial arms では、試験参加者人数の合計は 370 名で、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった (SMD = 0.16 [95% CI: -0.24, 0.56],  $p = 0.43$ ) (Figure 3-4h)。

#### 7. 出版バイアス (血中 HDL-c 濃度)

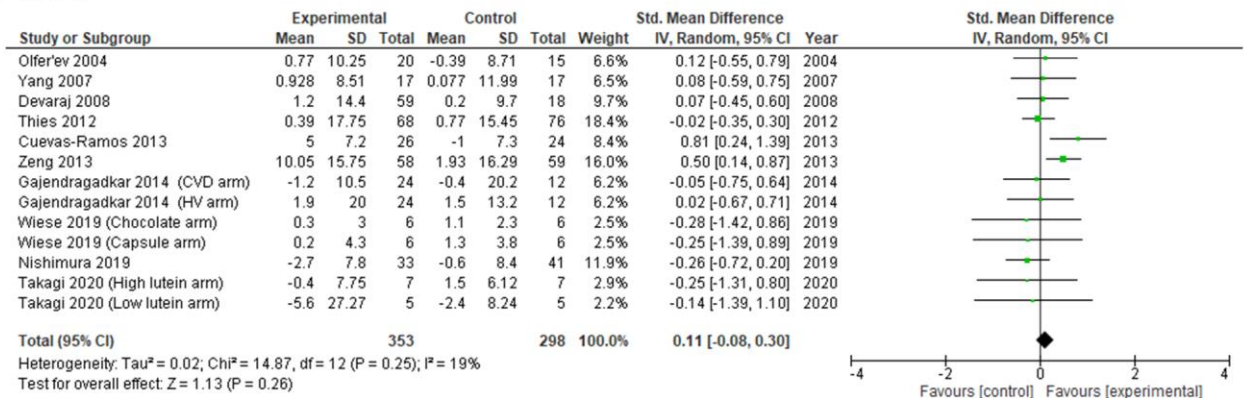
文献検索で抽出した文献 15 編 (18 trial arms) によるファンネルプロットを Figure 3-5 に示す。ファンネルプロットの対称性から出版バイアスは小さいことが示唆された。



(a) All included studies



(b) RCT-P



(c) Not RCT-P

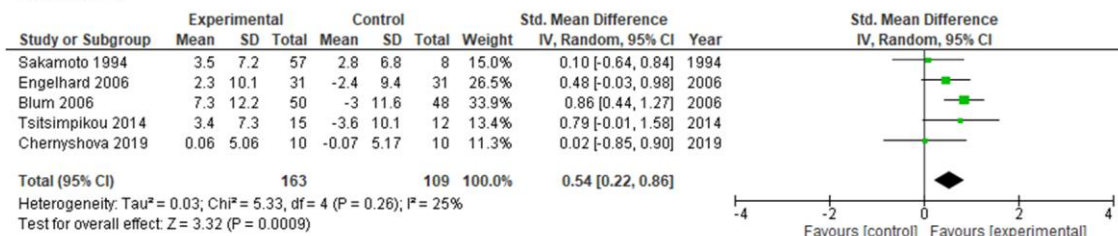
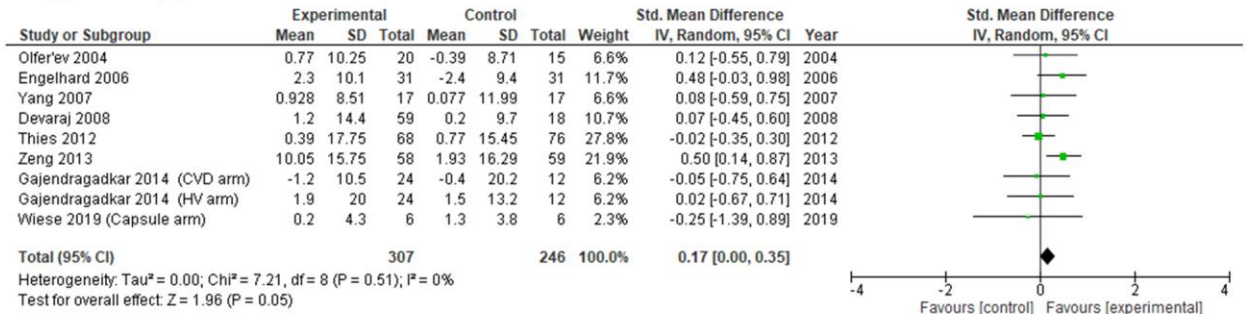
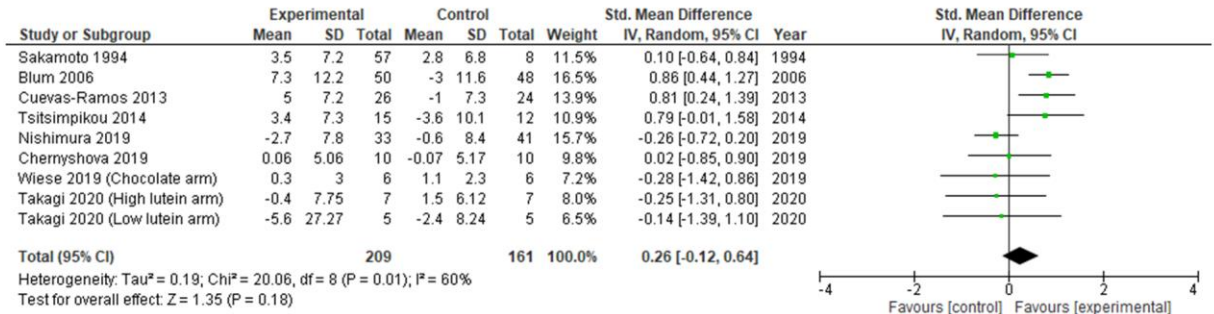


Figure 3-4. (continued on next page)

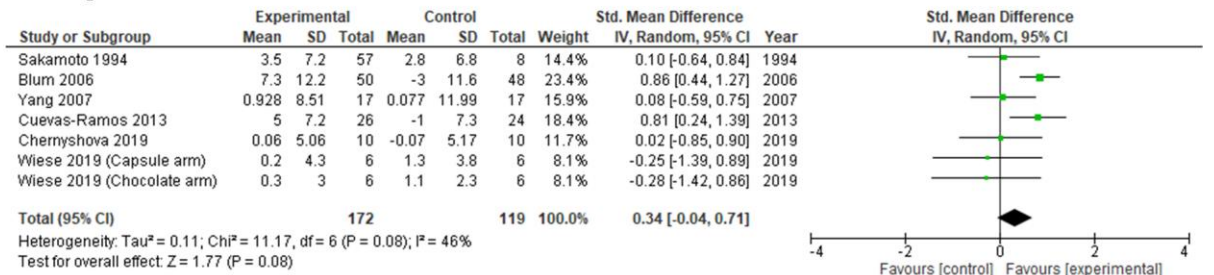
(d) Supplement-type test foods



(e) Not supplement-type test foods



(f) Intake period ≤ 1 month



(g) Intake period > 1 month

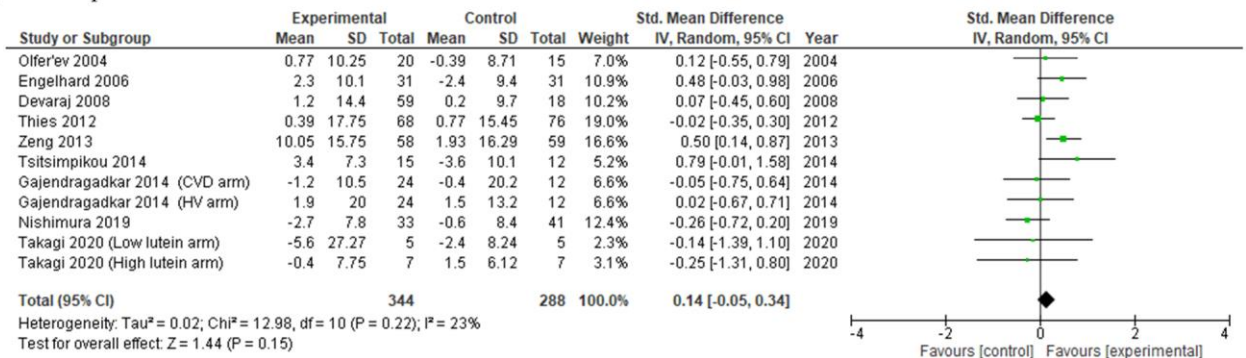
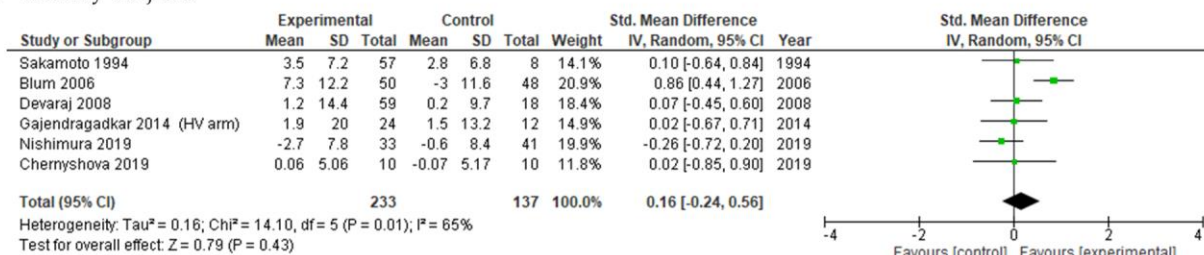


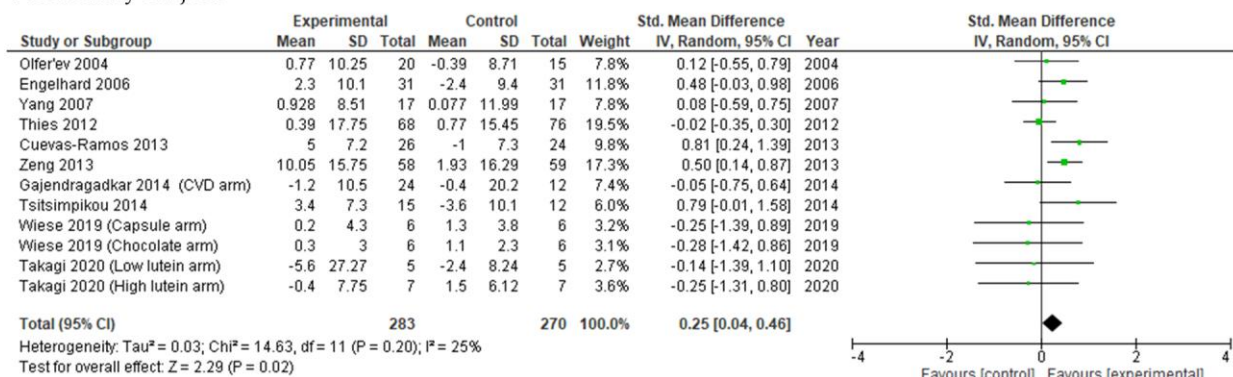
Figure 3-4. (continued on next page)



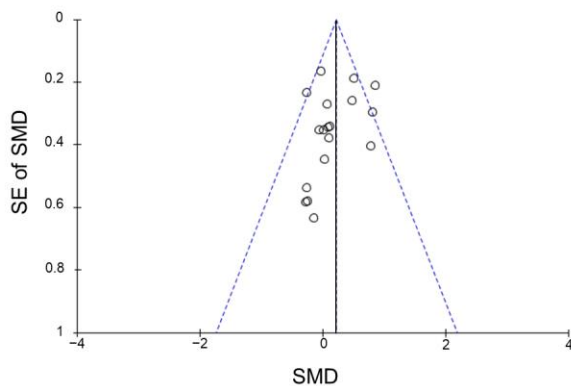
(h) Healthy subjects



(i) Not healthy subjects



**Figure 3-4.** Meta-analysis and subgroup meta-analyses of the effects of lycopene on HDL-c: (a) all included studies ( $n = 18$  trial arms), (b) RCT-P ( $n = 13$  trial arms), (c) not RCT-P ( $n = 5$  studies), (d) supplement-type test foods ( $n = 9$  trial arms), (e) not supplement-type test foods ( $n = 9$  trial arms), (f) intake period  $\leq 1$  month ( $n = 7$  trial arms), (g) intake period  $> 1$  month ( $n = 11$  trial arms), (h) healthy subjects ( $n = 6$  trial arms), and (i) not healthy subjects ( $n = 12$  trial arms). The green squares represent the standardized mean difference in each study. The black diamonds represent the pooled effects in each meta-analysis. RCT-P, randomized controlled parallel trial; Std., standardized; SD, standard deviation; IV, inverse variance; CI, confidence interval.



**Figure 3-5.** Funnel plot of studies included in the meta-analysis on HDL-c ( $n = 18$  trial arms). The vertical solid line represents the pooled effect size, and the dashed lines represent the 95% confidence interval. SMD, standardized mean difference; SE, standard error.

#### 第4節 考察

##### 1. 血中中性脂肪濃度、血中 HDL-c 濃度に対する有効性

血中 HDL-c 濃度については、文献検索で抽出した文献 15 編 (18 trial arms) を全て含めたメタアナリシスで、対照群と比較してリコペン摂取群で血中 HDL-c 濃度が有意に上昇していた。先行研究の SR では、欧米諸国以外の国に限定したサブグループのメタアナリシスで有意な HDL-c 濃度の上昇が報告されているものの<sup>41</sup>、その他のメタアナリシスでは有意な変化は見られておらず<sup>41,42,44</sup>、リコペン摂取による血中 HDL-c 濃度の上昇作用を SR で示したのは本 SR<sup>53</sup>が初めてである。

本 SR では、言語を限定せず、15 のデータベースを使用して網羅的な文献検索を実施した結果、中国語での報告<sup>71,75</sup>、ロシア語での報告<sup>88</sup>、日本語での報告<sup>81</sup>を抽出することができた。これらの文献は中程度のバイアスリスクであり、他の英語の報告と比較しても特段バイアスリスクが高いということは無かった。中国語での報告の 1 つは、2 型糖尿病患者を

対象にリコペンカプセル（リコペン 30 mg/日）を 6 ヶ月間摂取させた試験で、血中中性脂肪濃度については有意な変化が見られなかったものの、血中 HDL-c 濃度についてはリコペン摂取前と比較してリコペン摂取後で有意な上昇が報告されていた<sup>75</sup>。中国語での報告のもう 1 つは、高脂血症の人を対象にトマト抽出物カプセル（リコペン 18 mg/日）を 4 週間摂取させた試験で、血中 HDL-c 濃度については有意な変化が見られなかったものの、血中中性脂肪濃度については対照群と比較してリコペン摂取群で有意な低下が報告されていた<sup>71</sup>。ロシア語での報告は 2 型糖尿病患者を対象にトマト抽出物カプセル（リコペン 30 mg/日）を 12 週間摂取させた試験<sup>88</sup>、日本語での報告は健康な人を対象にトマトジュース（リコペン 17.94~53.82 mg/日）を 4 週間摂取させた試験<sup>81</sup>だったが、血中中性脂肪濃度、血中 HDL-c 濃度ともに有意な変化は報告されていない。中国語とロシア語の文献は先行研究の SR<sup>41-44</sup>には含まれておらず、本 SR ではこれらの研究を文献検索で抽出しメタアナリシスに含めることでリコペン摂取が血中 HDL-c 濃度に与える影響について新規の知見を得ることができたと考えられる。一方で、血中中性脂肪濃度については本 SR でも有意差が見られておらず、この点は、先行研究の SR<sup>41-44</sup>と一致していた。

本 SR では、先行研究の SR<sup>41-44</sup>に含まれる文献を 10 編除外している。除外した理由としては、リコペン以外の成分の影響が深刻であると思われる（カロテノイド混合カプセルと対照カプセルとの比較<sup>91</sup>、カロテノイドが豊富な食品とカロテノイドが乏しい食品との比較<sup>92</sup>）、対照群の介入が文献の適格基準に合致しない、もしくは、明らかに対照群のリコペン摂取量が多い（リコペンサプリメント摂取とホルモン補充療法との比較<sup>93</sup>、生トマト、トマトジュース、リコペン飲料の比較<sup>94</sup>、リコペンの豊富なトマトソースと通常のトマトソースとの比較<sup>95</sup>）、文献の適格基準に合致しない（ポリフェノールを強化したトマトジュースと普通のトマトジュースとの比較<sup>96</sup>、n-3 多価不飽和脂肪酸を強化したトマトジュースと普通のトマトジュースとの比較<sup>97</sup>）、メタアナリシスに必要なデータを著者から

入手できなかった<sup>87</sup>、単回摂取試験である<sup>98,99</sup>、が挙げられる。このような SR 間での採用文献の違いは文献検索方法の違いや文献の適格基準の細かい差異に起因しているものと考えられるため、AMSTAR2<sup>100</sup>などの評価ツールを用いて各 SR の方法論的な質を厳密に評価することが望ましい。

今回実施した文献検索では、リコペン摂取が血中中性脂肪と血中 HDL-c の濃度比（血中中性脂肪濃度/血中 HDL-c 濃度）に与える影響について直接報告している文献は見当たらなかったが、本 SR で実施したメタアナリシスの結果（血中中性脂肪濃度に有意な変化なし、血中 HDL-c 濃度の有意な上昇）を踏まえると、この濃度比の改善も期待される。前述の通り、この濃度比は MetS や心血管疾患のリスクを予測するための良い指標であるため、リコペン摂取は脂質状態の改善を通して MetS や心血管疾患の予防に役立つものと推察される。

本 SR では、4つの事前設定した感度分析を実施した。血中中性脂肪濃度については、いずれの感度分析においても有意差は見られなかったが、血中 HDL-c 濃度については、研究デザインを RCT-P 以外に限定したメタアナリシス、試験参加者を健康な人以外（疾病を有する人）に限定したメタアナリシスで、対照群と比較してリコペン摂取群で有意な上昇が見られた。RCT-P は介入研究において最も質の高い研究デザインであると言われており<sup>101</sup>、逆に qRCT-P や nonRCT-P は RCT-P と比較して潜在的なバイアスリスクを孕んでいる可能性が高い研究デザインである。RCT-P 以外に限定したメタアナリシスで有意差が見られたが、研究デザインによるバイアスが含まれており効果が実際よりも大きく見えている可能性が考えられた。今後、より質の高い RCT-P での 1 次研究の蓄積が望まれる。

健康な人以外（疾病を有する人）に限定したメタアナリシスでリコペン摂取による血中 HDL-c 濃度の有意な上昇が見られたものの、健康な人でのメタアナリシスでは有意な差は見られなかった。本 SR でメタアナリシスに含めた 15 編（18 trial arms）では、試験食品

摂取前の血中 HDL-c 濃度の平均値が、健康な人以外（疾病を有する人）で 47.3 mg/dL、健康な人で 60.0 mg/dL だった。そのため、血中 HDL-c 濃度が低い人に対しての方が、リコペン摂取が血中 HDL-c 濃度の上昇に有効であることが示唆された。

その他の感度分析では、試験食品の形態をサプリメントタイプに限定したメタアナリシス、試験食品の摂取期間が 1 ヶ月以下の試験に限定したメタアナリシスでリコペン摂取によって血中 HDL-c 濃度が上昇する傾向が見られた。摂取形態や摂取期間、摂取量なども MetS の予防法として重要な情報だが、これらを明らかにしていくためには、今後の研究の蓄積が必要である。

## 2. 効果量と想定されるメカニズム

血中 HDL-c 濃度について、文献検索で抽出した文献 15 編（18 trial arms）を全て含めたメタアナリシスでは  $SMD = 0.22$  [95% CI: 0.03, 0.41] という結果だったが、これは平均差にすると 2.03 [95% CI: 0.11, 3.95] mg/dL という結果であり、試験食品の摂取期間が始まる前の血中 HDL-c 濃度の約 3.9% に相当する。HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）は、血漿コレステロールを調整するのに効果的な薬剤として知られており、血中 LDL-c 濃度および血中中性脂肪濃度の減少作用だけでなく、血中 HDL-c 濃度の上昇作用も示すことが報告されている<sup>102</sup>。Edwards らは、スタチンの効果を SR によって評価し、スタチンは血中 HDL-c 濃度を投薬前の値の 6~12%（3.86 mg/dL）改善することを報告している<sup>103</sup>。リコペン摂取はスタチンの効果には及ばないものの、スタチンの半分程度の HDL-c 上昇作用を期待できると考えられた。

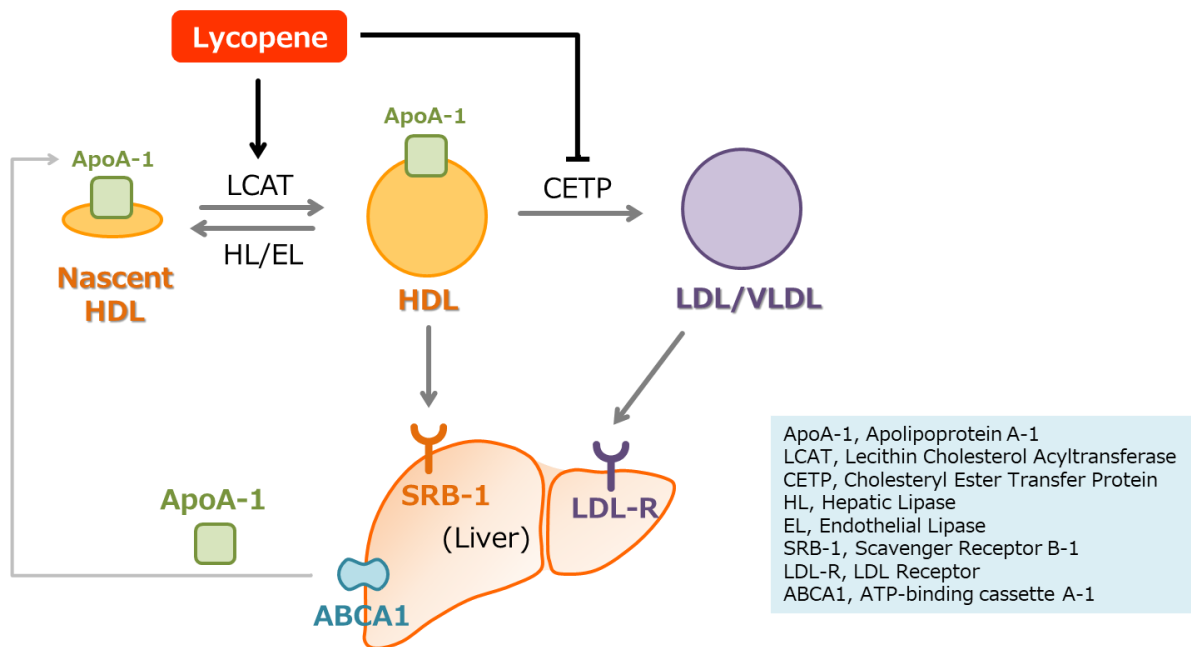
リコペンがコレステロール代謝に影響を与えるメカニズムについては、いくつかの可能性が指摘されている。HDL 粒子は脂質、タンパク質（アポリポタンパク質 ApoA-1 を含む）から構成されており、HDL 中の遊離コレステロールはレシチン-コレステロールアシルト

ランスフェラーゼ (LCAT) によってエステル化されること、HDL に保持されているコレステロールエステルはコレステリルエステル転送タンパク質 (CETP) によって VLDL や LDL に保持されている中性脂肪と交換されることが知られている<sup>104</sup>。McEneny らは、過体重の中年男女を対象にリコペン摂取が HDL に関連する炎症に与える影響について評価し、リコペン摂取が血清中および HDL<sub>3</sub> 画分中の LCAT 活性を上昇させること、血清中の CETP 活性を低下させることを報告しており<sup>105</sup>、リコペンは LCAT 活性や CETP 活性に影響を与えることで血中 HDL-c 濃度に影響を与えている可能性が考えられる (Figure 3-6)。

一方、Palozza らは、リコペンは HMG-CoA 還元酵素の活性や発現を低下させること、LDL 受容体を調節すること、アシルコエンザイム A:コレステロールアシル基転移酵素 (ACAT) を阻害することを通してコレステロール合成を減少させることを提示している<sup>106</sup> (Figure 3-7)。Friedewald らは、LDL 画分のコレステロール含有量の推定方法として、Friedewald の式 (LDL-c 濃度 = 総コレステロール濃度 - HDL-c 濃度 - 中性脂肪濃度 / 5) を提示しており、血中 LDL-c 濃度が下がると血中 HDL-c 濃度が上がることを示唆している<sup>107</sup>。実際に、動物やヒトを対象とした試験において、リコペンやトマト製品の摂取が血中 LDL-c 濃度を低下させること、血中 HDL-c 濃度を上昇させることが報告されている<sup>38,39,106</sup>。本 SR では、リコペン摂取が血中 LDL-c 濃度や血中総コレステロール濃度に与える影響について評価していないが、先行研究の SR の中には LDL-c 濃度に有意な低下が見られたこと、血中総コレステロール濃度に有意な変化が見られなかったことを報告しているものもある<sup>41,42</sup>。そのため、リコペンは LDL-c 濃度を低下させることで間接的に血中 HDL-c 濃度を上昇させる可能性も考えられる。

Takahashi らは *in vitro* 試験でリコペンの代謝物の 1 つである Apo-12'-lycopenal が PPAR  $\gamma$  を活性化し脂肪細胞分化を促進すること、アディポネクチン分泌やインスリン刺激によるグルコース取り込みを亢進することを報告している<sup>61</sup>。アディポネクチンは、HDL

の主要なアポリポタンパク質である ApoA-1 の肝臓での産生増加や、コレステロール逆輸送を介して HDL 形成を誘導する ATP 結合カセットトランスポーターA1 (ABCA1) の産生増加などを通して血中 HDL-c 濃度を増加することが報告されている<sup>108</sup>。そのため、体内に吸収されたリコペンが代謝され、生じたリコペン代謝物がアディポネクチン分泌を亢進することで血中 HDL-c 濃度上昇に繋がっている可能性も考えられる。



**Figure 3-6.** リコペンが血中 HDL-c 濃度に影響を与える想定メカニズム① (先行文献<sup>109,110</sup>をもとに作成)

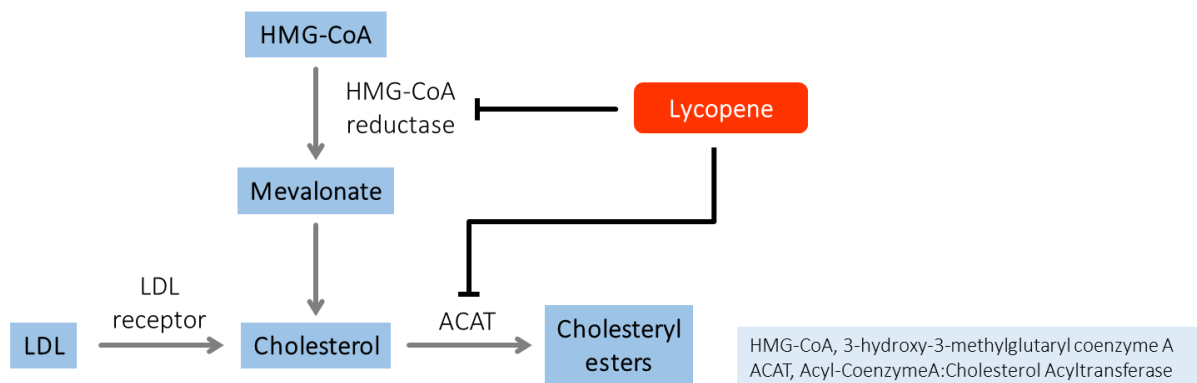


Figure 3-7. リコペンが血中 HDL-c 濃度に影響を与える想定メカニズム②（先行文献<sup>106</sup>を一部改変）

### 3. 研究の強みと限界

15 のデータベースを用いて言語による制限を行わずに実施した文献検索の幅広さ、網羅性は本 SR の強みである。実際に、中国語、ロシア語、日本語での文献を抽出することができた。

一方で、研究の限界がいくつか挙げられる。本 SR で抽出した文献のほとんどが中程度の、もしくは、高いバイアスリスクを含むと判断された。解析に必要なデータが入手できなかった文献についてはメタアナリシスに含めることができなかった。また、介入前後での平均差の SD が報告されていなかった文献については、コクランハンドブックの数式を用いて算出した SD の値をメタアナリシスに使用した。これは一般的に用いられる手法ではあるが、試験の測定値から算出された SD ではないため、正確性に欠けることに注意する必要がある。加えて、本 SR のプロトコールは 2018 年の 8 月に PROSPERO への登録を完了したため、最新の PRISMA 2020 声明<sup>64</sup>や、PRISMA-S<sup>65</sup>といったガイドラインに一部



準拠できていない部分がある。さらに、明確な評価基準を事前設定していなかったことから、本 SR では統合したエビデンス全体の強さを評価していない。エビデンス全体の強さは、GRADE アプローチ<sup>66</sup>などの適切な手段を使用して評価する必要がある。

## 第 5 節 結論

血中 HDL-c 濃度については、採用文献全体でのメタアナリシスの結果、対照群と比較してリコペン摂取群で有意な上昇が見られ、リコペンの摂取が血中 HDL-c 濃度の上昇に有効であることが示唆された。また、感度分析の結果から、血中 HDL-c 濃度が低い人に対しての方がリコペン摂取の効果が高いことが示唆された。

一方で、血中中性脂肪濃度については、サブグループ解析を含めた全てのメタアナリシスで有意な差が見られず、リコペン摂取が血中中性脂肪濃度に与える影響は小さいと考えられた。

## 第4章 収縮期血圧、拡張期血圧に対する有効性

### 第1節 緒言

血圧が高い状態は、MetS のリスク因子であるだけでなく、冠動脈疾患や脳卒中のリスク因子でもある<sup>111</sup>。血圧上昇と関連があることがよく知られているものの1つに食塩の摂取が挙げられる<sup>112</sup>。世界保健機関(WHO)は成人の塩分摂取量は5 g/日未満が望ましいとしているが<sup>113</sup>、多くの国でこの値を大きく超過していることが報告されている<sup>114</sup>。日本も例外ではなく、厚生労働省が2019年に実施した国民健康・栄養調査によると、20歳以上の男性で平均10.9 g/日、20歳以上の女性で平均9.3 g/日の食塩を摂取している<sup>3</sup>。そのため、血圧を低下させるためには、食塩の摂取量を減らすことはもちろんのこと、別のアプローチも必要であると考えられる。

トマトやその成分の摂取が収縮期血圧、拡張期血圧に与える影響について評価したSRがいくつか報告されている<sup>41,42,44-46</sup>。収縮期血圧については、4つのSR<sup>41,42,45,46</sup>が有意な低下作用を報告しており、1つのSR<sup>44</sup>が有意な低下作用は見られなかったことを報告している。一方で、拡張期血圧については、1つのSR<sup>46</sup>が有意な低下作用を報告しており、4つのSR<sup>41,42,44,45</sup>が有意な低下作用は見られなかったことを報告している。このようにいくつかのSRがリコペンの収縮期血圧および拡張期血圧の低下作用を報告しているものの、これらのSRでは研究の適格基準が英語もしくはその他のゲルマン語/ロマンス語で報告された文献に限定されていたこと<sup>41,42,44,45</sup>、また、文献検索に用いられたデータベースの数が1~4と少なかったこと<sup>41,42,44-46</sup>から、文献検索の網羅性に課題があると考えられた。

したがって、本SRでは、言語を限定せず、より多くの15のデータベースを使用して網羅的な文献検索を実施し、その上で、リコペン摂取が収縮期血圧、拡張期血圧に与える影響を厳格に評価することを目的とした。

## 第2節 方法

### 1. プロトコールと登録

#### 1) プロトコール

本研究のプロトコールは、2018年6月28日に実施に関わる全ての研究者（別表2-1）の同意の上で最終決定をした。本研究は、原則としてプロトコール通りに実施した。

#### 2) プロトコールへのアクセスの可否、登録番号

本研究のプロトコールは、第2章～第5章で言及する評価項目全てを含む形の1つのプロトコールとして設定し、研究を開始する前の2018年7月19日に PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) への登録申請を行った。プロトコールは2018年8月8日に登録、公開された（登録番号 CRD42018104595）。

### 2. 研究の適格基準

#### 1) 研究の特性

研究の適格基準となる PICOS は、第2章で設定した適格基準と評価項目以外同様とし、以下の通り設定した。

#### P (Participants) : 参加者

18歳以上の者

#### I (Intervention) : 介入

リコペンを含む試験食品の経口摂取（摂取形態は問わない）

#### C (Comparison) : 対照

リコペンを含まない試験食品の経口摂取、リコペンが低濃度の試験食品を摂取すること、また、何も介入を行わない場合

O (Outcome measurement) : 評価項目

収縮期血圧、拡張期血圧

S (Study design) : 研究デザイン

ランダム化並行群間比較試験 (RCT-P)、準ランダム化並行群間比較試験 (qRCT-P)、非ランダム化並行群間比較試験 (nonRCT-P)、ランダム化クロスオーバー試験 (RCT-C)、準ランダム化クロスオーバー試験 (qRCT-C)、非ランダム化クロスオーバー試験 (nonRCT-C)

2) 報告の特性

第2章、第2節 (方法)、第2項 (研究の適格基準) に記載の内容と同様に実施した。

3. 研究の検索

第2章、第2節 (方法)、第3項 (研究の検索) に記載の内容と同様に実施した。

4. 研究選択の方法

第2章、第2節 (方法)、第4項 (研究選択の方法) に記載の内容と同様に実施した。

5. 研究の要約

第2章、第2節 (方法)、第5項 (研究の要約) に記載の内容と同様に実施した。

6. データの抽出

第2章、第2節 (方法)、第6項 (データの抽出) に記載の内容と同様に実施した。

## 7. 研究の妥当性・信頼性の評価

第2章、第2節（方法）、第7項（研究の妥当性・信頼性の評価）に記載の内容と同様に実施した。

## 8. 結果の統合

### 1) メタアナリシス

第2章、第2節（方法）、第8項（結果の統合）に記載の内容と同様に実施した。

### 2) 感度分析

感度分析として、以下の6つのサブグループ解析を事前に設定した。

- ① RCT-Pのみを抽出した解析
- ② 他の研究と比較して極端にサンプルサイズが大きい研究があった場合には、その研究を除いての解析
- ③ 試験食品の形態で分けた解析（サプリメントタイプとそれ以外）
- ④ リコペンの介入期間の長短で分割した解析
- ⑤ リコペンの介入用量の多寡で分割した解析
- ⑥ 試験参加者の属性で分けた解析（健康な人とそれ以外）

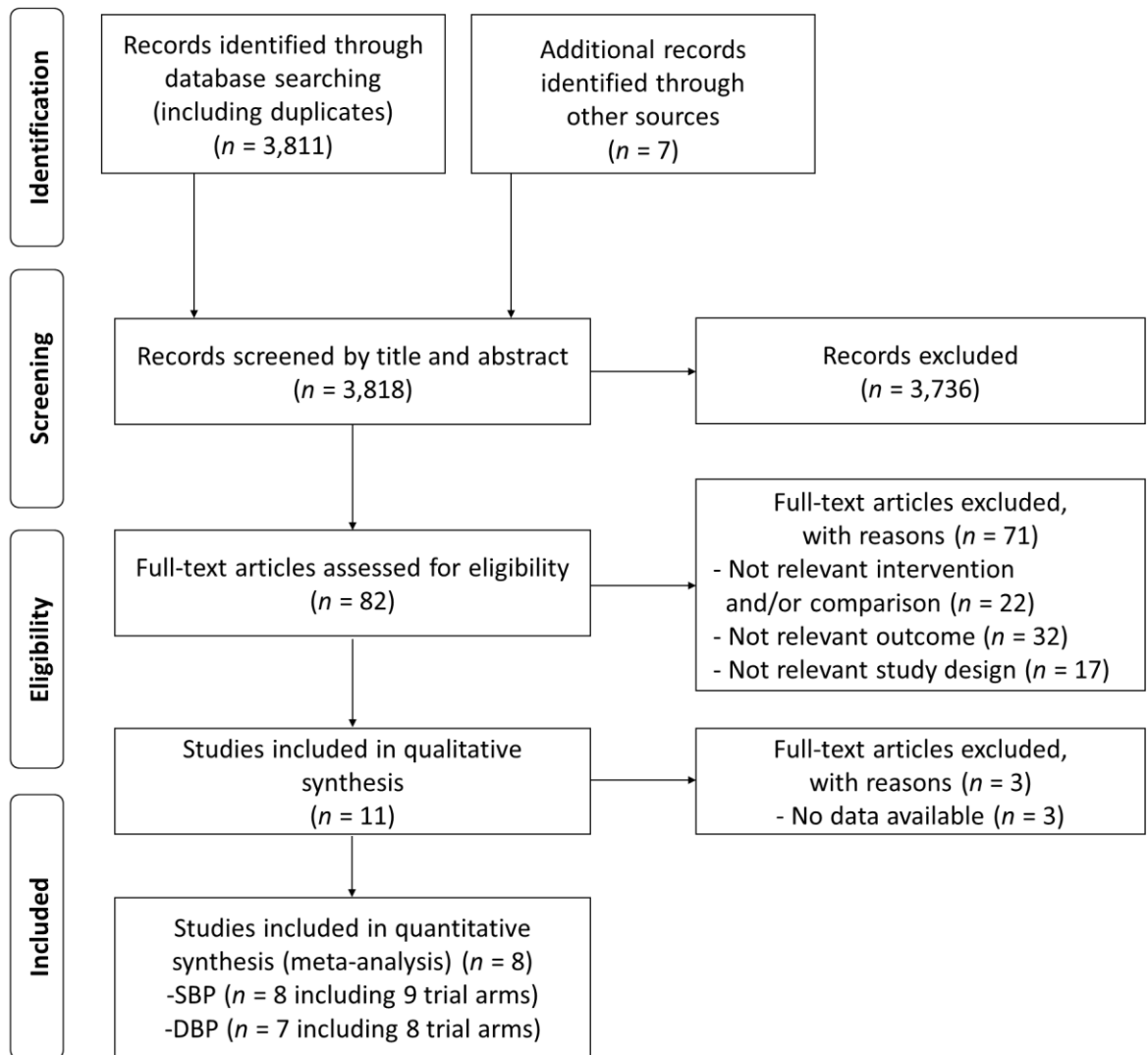
また、以下のサブグループ解析を事後に設定し実施した。

- ⑦ 試験参加者の属性で分けた解析（高血圧者とそれ以外）

### 第3節 結果

#### 1. 文献検索

対象文献の抽出までの過程をフローチャートで示した (Figure 4-1)。15 のデータベースの検索によって抽出された文献、その他の情報源から特定された文献は、重複を含めて合わせて 3,818 編だった。1 次スクリーニングでは、文献のタイトルおよび要旨を確認し適格基準に合致する文献を抽出した。総説、ヒトでの観察研究の文献、ヒト以外を対象とした試験 (*in vitro* 試験、*in vivo* 試験) の文献、臨床試験登録情報で論文化が確認できなかったもの、重複しているもの等を除き 82 編を抽出した。次に 2 次スクリーニングでは文献の全文を確認して適格基準に合致する 11 編<sup>56-58,73,74,76,80,82,86,90,115</sup>を抽出した。これら 11 編はいずれも英語での報告だった。抽出した 11 編は、バイアスリスクの評価に供した (Table 4-1)。また、収縮期血圧については 8 編 (9 trial arms) を、拡張期血圧については 7 編 (8 trial arms) をメタアナリシスに含めた (Table 4-2)。解析に必要なデータが入手できなかった 3 編はメタアナリシスに含めなかった (Table 4-3)。



**Figure 4-1.** Flow diagram of the study selection process (SBP and DBP)

**Table 4-1.** Quality assessment of selected studies (SBP, DBP)

Selected studies	Sources of risk of bias *													The total score of risk of bias
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	
Upritchard 2000 <sup>74</sup>	0	0	-1	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-7
Engelhard 2006 <sup>78</sup>	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	-1	0	-7
Paran 2009 <sup>115</sup>	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	-1	-1	-1	-7
Ried 2009 <sup>56</sup>	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	-4
Kim 2011 <sup>81</sup>	-1	-1	0	-1	0	-1	-1	-1	0	0	-1	-1	0	-8
Thies 2012 <sup>82</sup>	-1	-1	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	-1	0	-8
Cuevas-Ramos 2013 <sup>57</sup>	0	0	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	-4
Gajendragadkar 2014 <sup>84</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	0	-2
Chernyshova 2019 <sup>88</sup>	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1	0	-1	-1	0	-8
Nishimura 2019 <sup>89</sup>	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2
Takagi 2020 <sup>58</sup>	-1	-1	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-8

0, "there is no risk of bias"; 1, "there is a risk of bias" or "unclear".

\* Sources of risk of bias were following criteria: (1) randomization; (2) allocation concealment; (3) blinding (participant); (4) blinding (care provider); (5) blinding (outcome assessor); (6) drop-out rate; (7) intention-to-treat analysis; (8) selective outcome reporting; (9) baseline similarity; (10) co-intervention; (11) compliance; (12) timing of outcome assessment; (13) other source of potential bias. The smaller total score indicates higher risk of bias.



**Table 4-2. Characteristics of included studies (SBP, DBP)**

First author, year, study setting	Participant, age (years)	Sample size, sex	Intervention/Control	Lycopene dosage per day	Duration (intake period)	Outcome	Study design
Engelhard 2006 <sup>78</sup> , Israel	Grade-1 hypertensive subjects, age range 30-73 years	I: 31 (13F/18M) C: 31 (13F/18M)	I: Tomato extract capsule (1/day) C: Placebo capsule (1/day)	I: 15 mg C: 0 mg	8 weeks	SBP DBP	nonRCT-C
Paran 2009 <sup>15</sup> , Israel	Hypertensive subjects, mean age 61.4	I: 26 (13F/13M) C: 24 (11F/13M)	I: Tomato extract capsule (1/day) C: Placebo capsule (1/day)	I: 15 mg C: 0 mg	6 weeks	SBP DBP	RCT-C
Kim 2011 <sup>81</sup> , Korea	Healthy subjects, mean age 34.3	I1: 41 (all M) I2: 37 (all M) C: 38 (all M)	I1: Tomato extract capsule (1/day) I2: Tomato extract capsule (1/day) C: Placebo capsule (1/day)	I1: 6 mg I2: 15 mg C: 0 mg	8 weeks	SBP	RCT-P
Thies 2012 <sup>82</sup> , UK	Moderate overweight subjects, age range 40-65	I1: 68 (40F/28M) I2: 81 (46F/35M) C: 76 (46F/30M)	I1: Low-tomato diet and tomato extract capsule (1/day) I2: High-tomato diet C: Low-tomato diet	I1: 10 mg I2: 32-50 mg C: 0.3 mg	12 weeks	SBP DBP	RCT-P
Cuevas-Ramos 2013 <sup>57</sup> , Mexico	Low HDL-c subjects, mean age 42	I: 26 (22F/4M) C: 24 (19F/5M)	I: Raw tomato (300 g/day) C: Raw cucumber (300 g/day)	I: NA C: 0 mg	4 weeks	SBP DBP	RCT-P
Gajendragadkar 2014 <sup>84</sup> , UK	Cardiovascular disease patients, mean age 67	I: 24 (1F/23M) C: 12 (2F/10M)	I: Tomato extract capsule (1/day) C: Placebo capsule (1/day)	I: 7 mg C: 0 mg	2 months	SBP DBP	RCT-P
Chernyshova 2019 <sup>88</sup> , Russia	Healthy subjects, mean age 63	I: 24 (9F/15M) C: 12 (2F/10M)	I: Tomato extract capsule (1/day) C: Placebo capsule (1/day)	I: 7 mg C: 0 mg	2 months	SBP DBP	RCT-P
Nishimura 2019 <sup>89</sup> , Japan	Healthy subjects, age range 30-70	I: 10 (5F/5M) C: 10 (5F/5M)	I: Lycopene-enriched ice cream (50 g/day) C: Ice cream (50 g/day)	I: 7 mg C: 0 mg	4 weeks	SBP DBP	RCT-C
	Healthy subjects, age range 30-70	I: 49 C: 49	I: Semidried high-lycopene tomato (50 g/day) C: Semidried lycopene-free tomato (50 g/day)	I: 22.0-27.8 mg C: 0 mg	12 weeks	SBP DBP	RCT-P

I, intervention group; C, control group; F, female; M, male; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; RCT-P, randomized controlled parallel trial; RCT-C, randomized controlled crossover trial; NA, not available.

**Table 4-3. Characteristics of excluded studies (SBP, DBP)**

First author, year, study setting	Participant, age (years)	Sample size, sex	Intervention/Control	Lycopene dosage per day	Duration (intake period)	Outcome	Study design	Reason for exclusion
Uprichard 2000 <sup>74</sup> , New Zealand	Type 2 diabetic patients, mean age 59	I1: 15 (5F/10M) I2: 12 (6F/6M) I3: 12 (6F/6M) C: 13 (3F/10M)	I1: Tomato juice (500 ml/day) I2: Vitamin E (800 U/day) I3: Vitamin C (500 mg/day) C: Placebo capsule (1/day)	I1: NA I2: 0 mg I3: 0 mg C: 0 mg	4 weeks	SBP DBP	RCT-P	No data available
Ried 2009 <sup>56</sup> , Australia	Prehypertensive healthy subjects, mean age 53.9	I: 15 (8F/7M) C: 10 (5F/5M)	I: Tomato extract capsule (1/day) C: Placebo capsule (1/day)	I: 15 mg C: 0 mg	8 weeks	SBP DBP	RCT-P	No data available
Takagi 2020 <sup>58</sup> , Japan	Obese men, age range 40-65	I1: 7 (all M) I2: 5 (all M) C1: 7 (all M) C2: 5 (all M)	I1: Carrot and kale juice (high lycopene + high lutein) (200 ml/day) I2: Carrot and cabbage juice (high lycopene + low lutein) (200 ml/day) C1: Carrot and kale juice (low lycopene + high lutein) (200 ml/day) C2: Carrot and cabbage juice (low lycopene + low lutein) (200 ml/day)	I1: 7.56 mg I2: 8.6 mg C1: 0 mg C2: 0 mg	8 weeks	SBP DBP	RCT-P	No data available

For abbreviations, see Table 4-2.

## 2. 研究の特性

適格基準に合致した文献について、研究の特性を Table 4-2、Table 4-3 に示した。

研究が実施された場所は、イスラエル、イギリス、日本、韓国、メキシコ、ロシア、ニュージーランド、オーストラリアだった。

研究デザインは、8の研究<sup>56-58,73,74,76,82,86</sup>が RCT-P、2つの研究<sup>80,115</sup>が RCT-C、1つの研究<sup>90</sup>が nonRCT-C だった。

研究参加者は、5の trial arms で健康な人<sup>56,73,76,80,82</sup>が対象だった。その他の7の trial arms では、過体重・肥満の人<sup>58,74</sup>、血中 HDL-c 濃度の低い人<sup>57</sup>、高血圧の人<sup>90,115</sup>、2型糖尿病の人<sup>86</sup>、心血管疾患の人<sup>76</sup>が対象だった。

試験食品は、6の研究<sup>56,73,74,76,90,115</sup>でサプリメントタイプであるトマト抽出物カプセルが使用されていた。また、1つの研究でリコペンを添加したアイスクリーム<sup>80</sup>が使用されていた。1つの研究<sup>86</sup>でトマトジュースが使用されていた。その他、生トマト<sup>57</sup>、セミドライトマト<sup>82</sup>、トマトが豊富な食事<sup>74</sup>、ニンジン・ケールジュース、ニンジン・キャベツジュース<sup>58</sup>などが使用されていた。

リコペンの摂取量は、2つの研究<sup>57,86</sup>では報告されておらず、その他の研究は6~50 mg/日の範囲だった。摂取期間は4~12週間だった。

## 3. 質評価

適格基準に合致した文献について、バイアスリスクの評価結果を Table 4-1 に示した。

抽出した11編のうち9編が中バイアスと判断された。また、2編<sup>76,82</sup>が低バイアスと判断された。全体の傾向としては(1)ランダム化、(2)割付の隠蔽、(4)盲検性(介入者)、(7)Intention-to-treat 解析、(8)選択的な報告、(11)コンプライアンス、(12)

評価のタイミング、において、半分以上（6 編以上）で文献中に詳細な記述がなされていなかった。

#### 4. メタアナリシス（収縮期血圧）

##### 1) 全体での解析

文献検索で抽出した 11 編のうち 3 編はメタアナリシスに必要なデータが文献中に記載されていなかった。具体的には、文献中に全くデータが掲載されていなかった<sup>56,58,86</sup>。これら 3 編の文献については、電子メールで著者にデータの開示を依頼したがデータを入手することができなかった。そのため、この 3 編を除いた 8 編をメタアナリシスに供した。

文献検索で抽出した文献 8 編(9 trial arms)を全て含めたメタアナリシスの結果を Figure 4-2a に示す。試験参加者人数の合計は 612 名で、対照群と比較してリコペン摂取群で収縮期血圧が低下する傾向が見られた (SMD = -0.26 [95% CI: -0.56, 0.03],  $p = 0.08$ )。なお、 $I^2 = 66\%$ で大きな異質性だった。

##### 2) 感度分析

感度分析の結果を Figure 4-2b~Figure4-2k に示す。事前に設定した 6 つの分析のうち 4 つを実施した。また、事後に設定した解析（試験参加者を高血圧者とそれ以外とで分けた解析）を実施した。極端にサンプルサイズが大きい研究は無かったため、その研究を除いての解析は実施しなかった。また、リコペン摂取量の情報が得られなかった文献があったため、リコペンの介入用量の多寡で分割した解析も実施しなかった。

研究デザインが RCT-P 以外の 3 編でメタアナリシスを実施した結果、試験参加者人数の合計は 132 名で、対照群と比較してリコペン摂取群で収縮期血圧が有意に低下していた (SMD = -0.87 [95% CI: -1.36, -0.37],  $p = 0.0006$ )。  $I^2 = 42\%$ で中等度の異質性だった (Figure 4-2c)。RCT-P の 5 編 (6 trial arms) では、試験参加者人数の合計は 480 名で、

対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった (SMD = -0.05 [95% CI: -0.23, 0.13],  $p = 0.60$ ) (Figure 4-2b)。

試験食品の形態がサプリメントタイプの 5 編 (6 trial arms) でメタアナリシスを実施した結果、試験参加者人数の合計は 444 名で、対照群と比較してリコペン摂取群で収縮期血圧が低下する傾向が見られた (SMD = -0.39 [95% CI: -0.79, 0.01],  $p = 0.06$ )。I<sup>2</sup> = 73% で大きな異質性だった (Figure 4-2d)。サプリメントタイプ以外の 3 編では、試験参加者人数の合計は 168 名で、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった (SMD = 0.04 [95% CI: -0.26, 0.34],  $p = 0.80$ ) (Figure 4-2e)。サプリメントタイプの 6 trial arms のリコペン摂取量は 6~15 mg/日の範囲、摂取期間は 6~12 週間の範囲だった。

試験参加者の属性が健康な人以外 (疾病を有する人) の 5 trial arms でメタアナリシスを実施した結果、試験参加者人数の合計は 342 名で、対照群と比較してリコペン摂取群で収縮期血圧が有意に低下していた (SMD = -0.49 [95% CI: -0.95, -0.03],  $p = 0.04$ )。I<sup>2</sup> = 74% で大きな異質性だった (Figure 4-2i)。健康な人の 4 trial arms では、試験参加者人数の合計は 270 名で、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった (SMD = 0.01 [95% CI: -0.24, 0.26],  $p = 0.94$ ) (Figure 4-2h)。

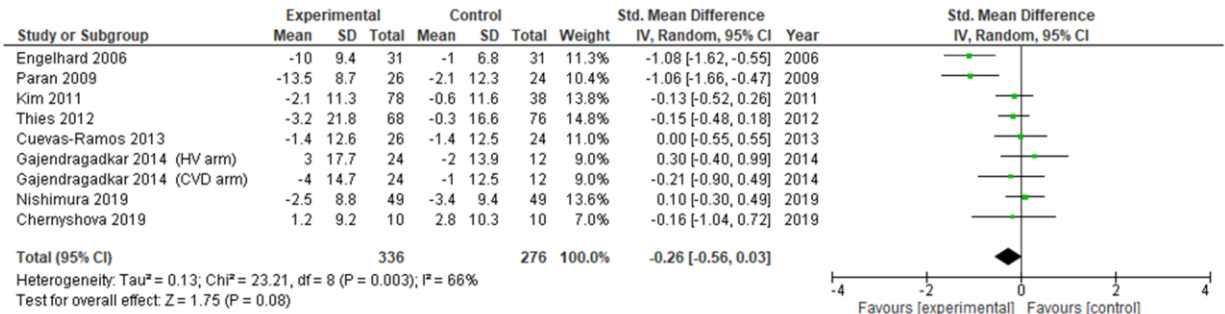
試験参加者の属性が高血圧者の 3 trial arms でメタアナリシスを実施した結果、試験参加者人数の合計は 148 名で、対照群と比較してリコペン摂取群で収縮期血圧が有意に低下していた (SMD = -0.82 [95% CI: -1.34, -0.30],  $p = 0.002$ )。I<sup>2</sup> = 55% で中等度~大きな異質性だった (Figure 4-2j)。高血圧者以外の 6 trial arms では、試験参加者人数の合計は 464 名で、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった (SMD = -0.04 [95% CI: -0.23, 0.14],  $p = 0.65$ ) (Figure 4-2k)。

試験食品の摂取期間が 6 週間以下の試験と 6 週間より長い試験とで分割した解析 (Figure 4-2f,g) では、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった。

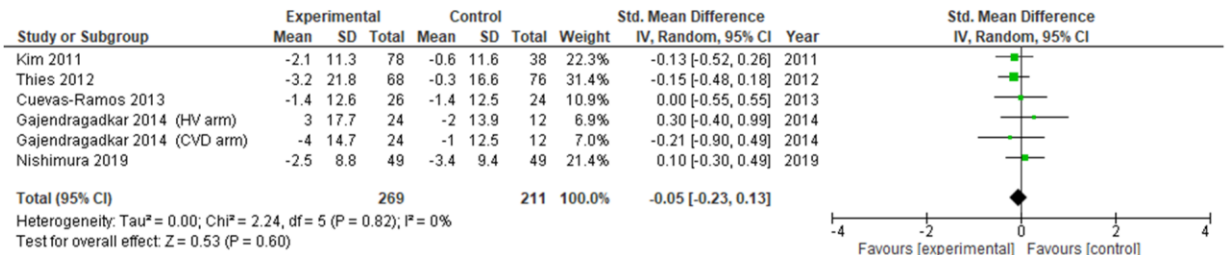
5. 出版バイアス（収縮期血圧）

文献検索で抽出した文献 8 編（9 trial arms）によるファンネルプロットを Figure 4-3 に示す。ファンネルプロットの対称性から出版バイアスは小さいことが示唆された。

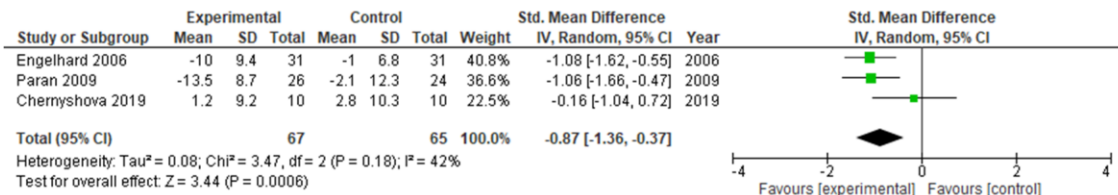
(a) All included studies



(b) RCT-P



(c) Not RCT-P



(d) Supplement-type test foods

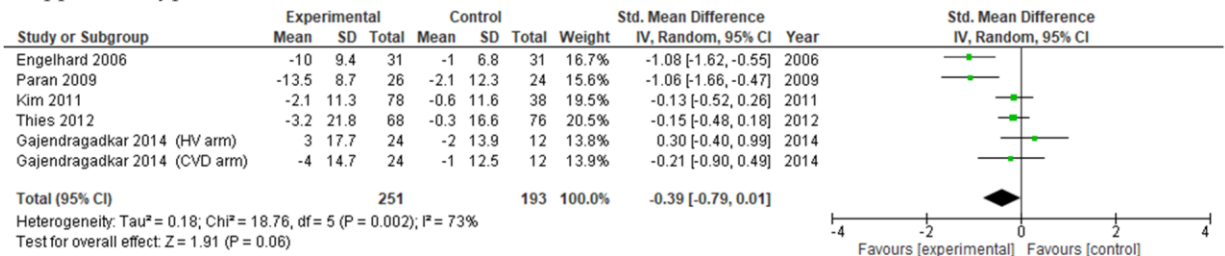
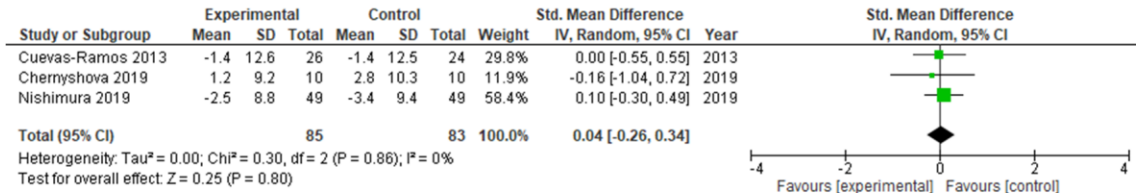
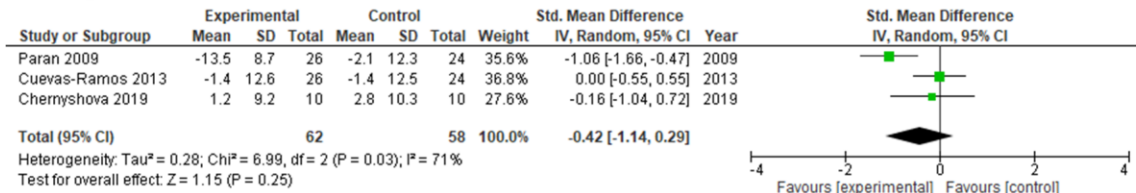


Figure 4-2. (continued on next page)

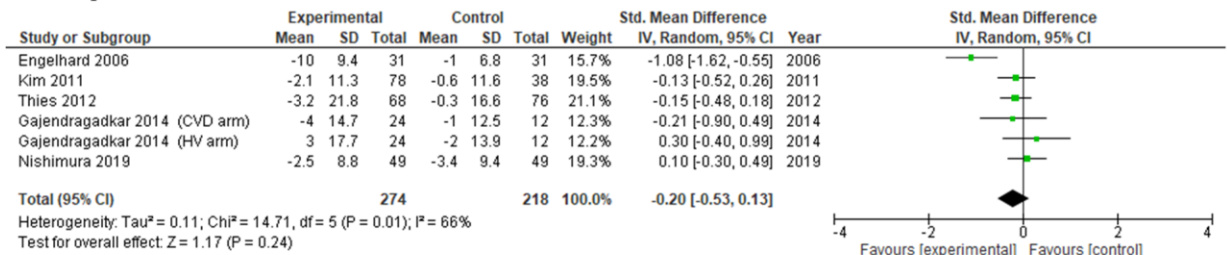
(e) Not supplement-type test foods



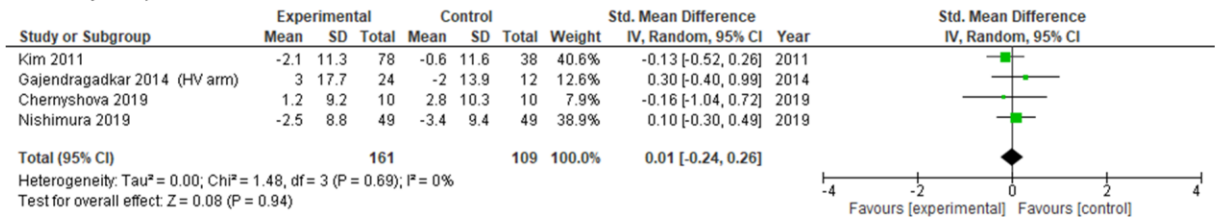
(f) Intake period ≤ 6 weeks



(g) Intake period > 6 weeks



(h) Healthy subjects



(i) Not healthy subjects

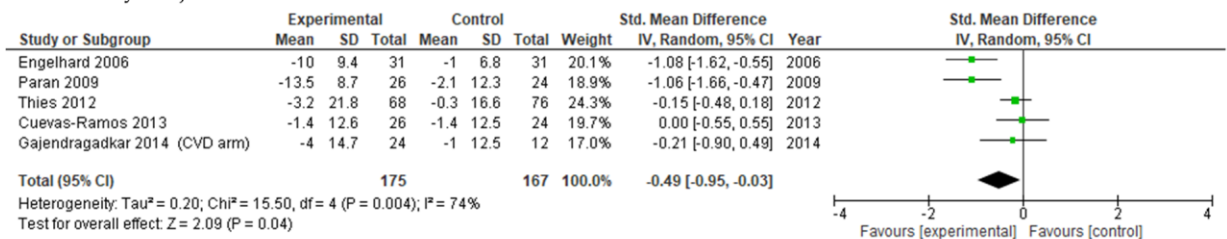
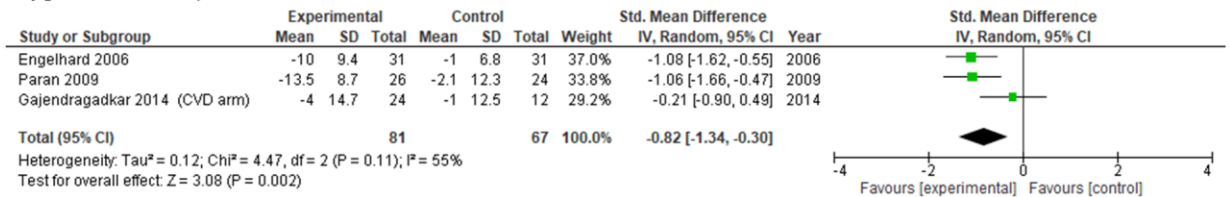


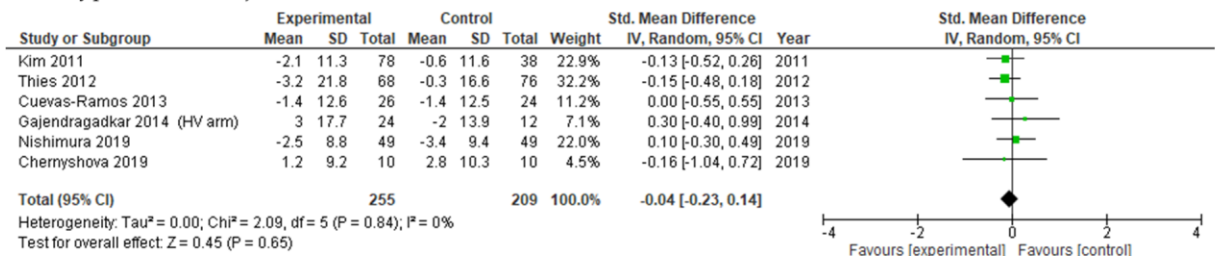
Figure 4-2. (continued on next page)



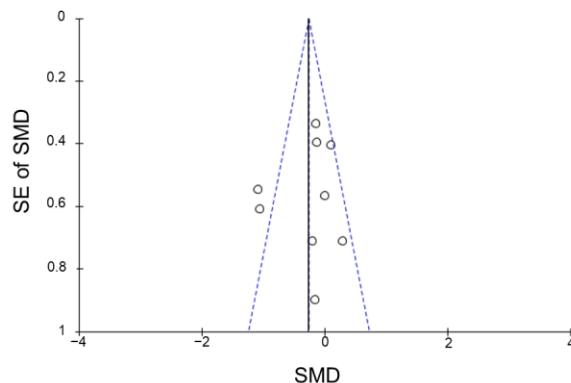
(j) Hypertension subjects



(k) Not hypertension subjects



**Figure 4-2.** Meta-analysis and subgroup meta-analyses of the effects of lycopene on systolic blood pressure: (a) all included studies ( $n = 9$  trial arms), (b) RCT-P ( $n = 6$  trial arms), (c) not RCT-P ( $n = 3$  studies), (d) supplement-type test foods ( $n = 6$  trial arms), (e) not supplement-type test foods ( $n = 3$  studies), (f) intake period  $\leq 6$  weeks ( $n = 3$  studies), (g) intake period  $> 6$  weeks ( $n = 6$  trial arms), (h) healthy subjects ( $n = 4$  trial arms), (i) not healthy subjects ( $n = 5$  trial arms), (j) hypertension subjects ( $n = 3$  trial arms), and (k) not hypertension subjects ( $n = 6$  trial arms). The green squares represent the standardized mean difference in each study. The black diamonds represent the pooled effects in each meta-analysis. RCT-P, randomized controlled parallel trial; Std., standardized; SD, standard deviation; IV, inverse variance; CI, confidence interval.



**Figure 4-3.** Funnel plot of studies included in the meta-analysis on systolic blood pressure ( $n = 9$  trial arms). The vertical solid line represents the pooled effect size, and the dashed lines represent the 95% confidence interval. SMD, standardized mean difference; SE, standard error.

## 6. メタアナリシス（拡張期血圧）

### 1) 全体での解析

第4項で記載した通り、文献検索で抽出した11編のうち3編<sup>56,58,86</sup>はメタアナリシスに必要なデータが文献中に記載されていなかった。電子メールで著者にデータの開示を依頼したがデータを入手することができなかったため、この3編を除いた8編をメタアナリシスに供した。このうち、拡張期血圧についての報告があった文献は7編だった。

文献検索で抽出した文献7編(8 trial arms)を全て含めたメタアナリシスの結果を Figure 4-4a に示す。試験参加者人数の合計は496名で、対照群とリコペン摂取群とで拡張期血圧の変化量に有意差は見られなかった(SMD = 0.01 [95% CI: -0.24, 0.25],  $p = 0.94$ )。なお、 $I^2 = 41\%$ で中等度の異質性だった。

### 2) 感度分析

感度分析の結果を Figure 4-4b~Figure 4-4k に示す。事前に設定した6つの分析のうち4つを実施した。また、事後に設定した解析（試験参加者を高血圧者とそれ以外とで分けた解析）を実施した。極端にサンプルサイズが大きい研究は無かったため、その研究を除いた解析は実施しなかった。また、リコペン摂取量の情報が得られなかった文献があったため、リコペンの介入用量の多寡で分割した解析も実施しなかった。

研究デザインが RCT-P 以外の3編でメタアナリシスを実施した結果、試験参加者人数の合計は132名で、対照群と比較してリコペン摂取群で拡張期血圧が低下する傾向が見られた(SMD = -0.31 [95% CI: -0.65, 0.04],  $p = 0.08$ )。 $I^2 = 0\%$ で重要でない異質性だった(Figure 4-4c)。RCT-Pの4編(5 trial arms)では、試験参加者人数の合計は364名で、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった(SMD = 0.16 [95% CI: -0.14, 0.45],  $p = 0.30$ ) (Figure 4-4b)。

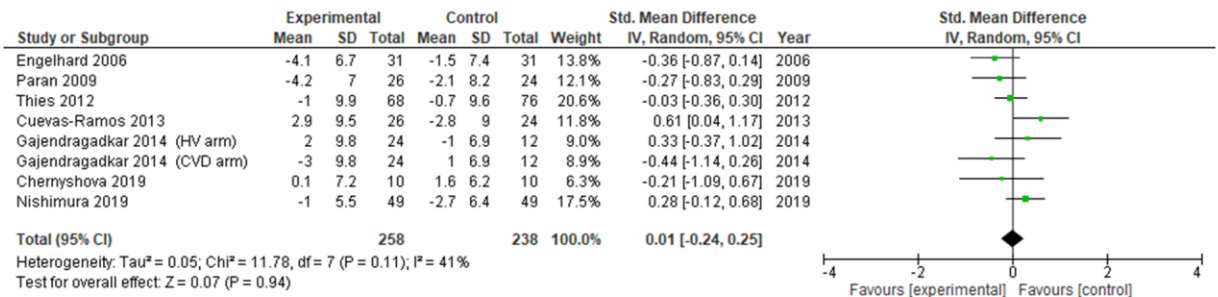
試験参加者の属性が高血圧者の 3 trial arms でメタアナリシスを実施した結果、試験参加者人数の合計は 148 名で、対照群と比較してリコペン摂取群で拡張期血圧が有意に低下していた (SMD = -0.35 [95% CI: -0.68, -0.02],  $p = 0.04$ )。I<sup>2</sup> = 0% で重要でない異質性だった (Figure 4-4j)。高血圧者以外の 5 trial arms では、試験参加者人数の合計 348 名で、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった (SMD = 0.19 [95% CI: -0.06, 0.44],  $p = 0.14$ ) (Figure 4-4k)。

その他、試験食品の形態がサプリメントタイプとそれ以外とで分けた解析 (Figure 4-4d,e)、試験食品の摂取期間が 6 週間以下の試験と 6 週間より長い試験とで分割した解析 (Figure 4-4f,g)、試験参加者の属性が健康な人とそれ以外とで分けた解析 (Figure 4-4h,i) では、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった。

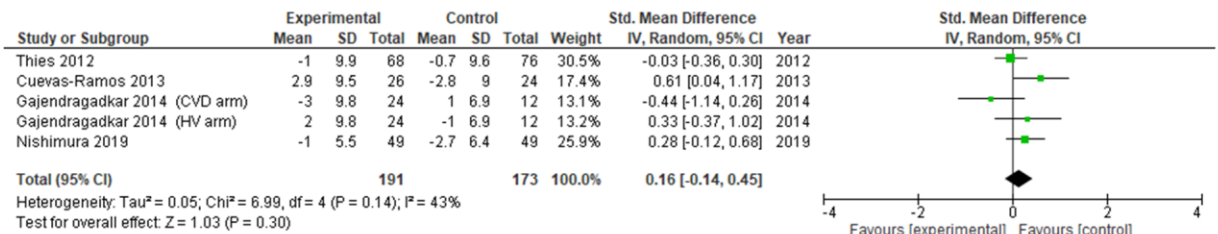
## 7. 出版バイアス (拡張期血圧)

文献検索で抽出した文献 7 編 (8 trial arms) によるファンネルプロットを Figure 4-5 に示す。ファンネルプロットの対称性から出版バイアスは小さいことが示唆された。

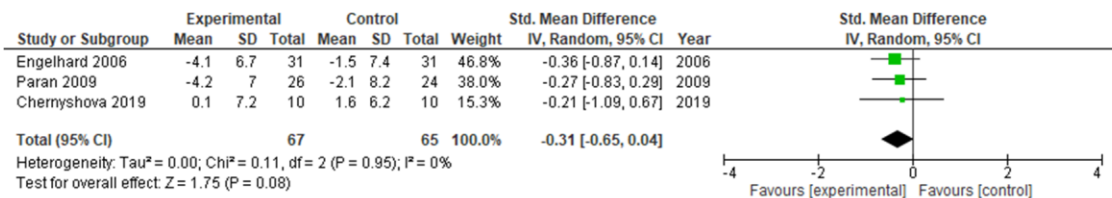
(a) All included studies



(b) RCT-P



(c) Not RCT-P



(d) Supplement-type test foods

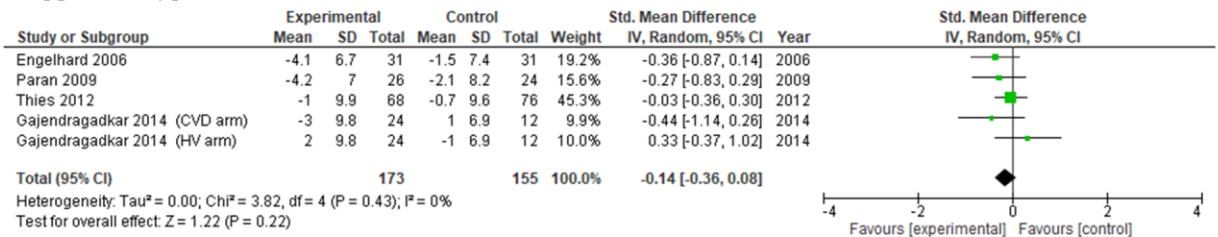
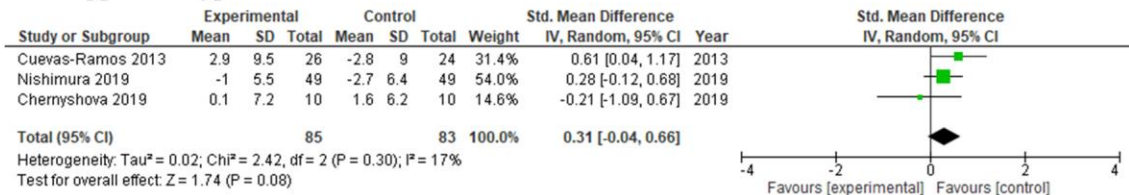
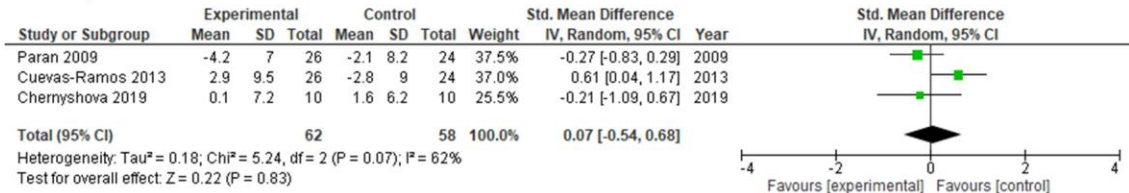


Figure 4-4. (continued on next page)

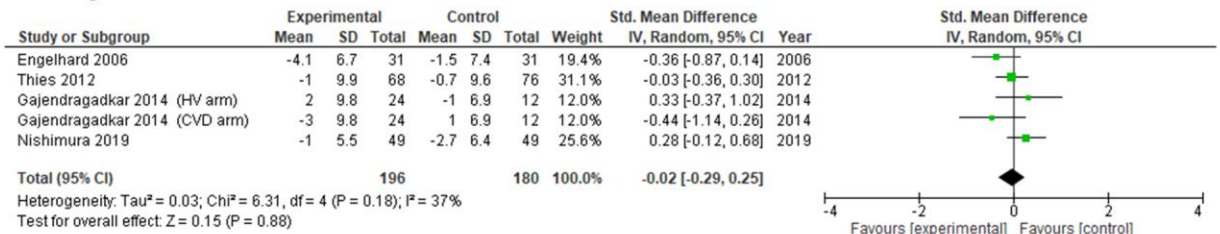
(e) Not supplement-type test foods



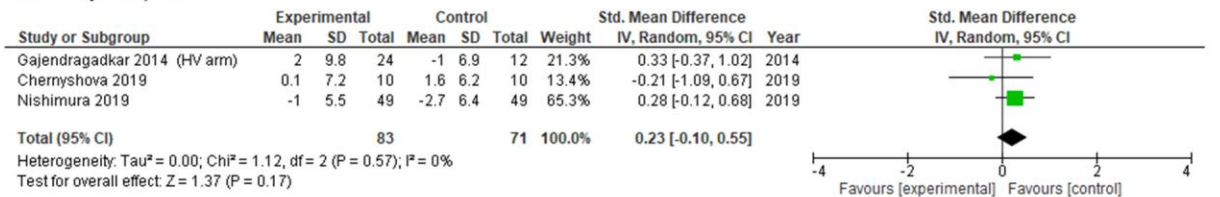
(f) Intake period ≤ 6 weeks



(g) Intake period > 6 weeks



(h) Healthy subjects



(i) Not healthy subjects

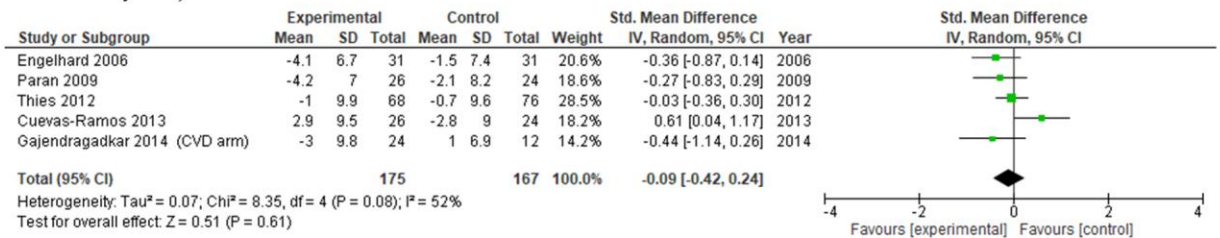
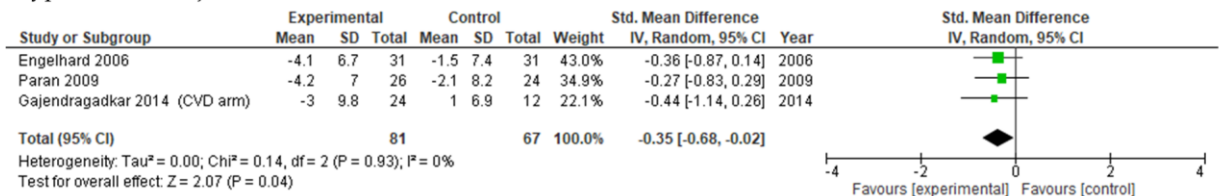
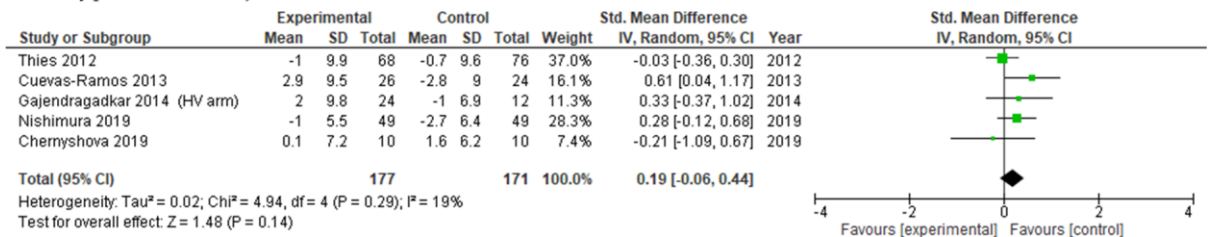


Figure 4-4. (continued on next page)

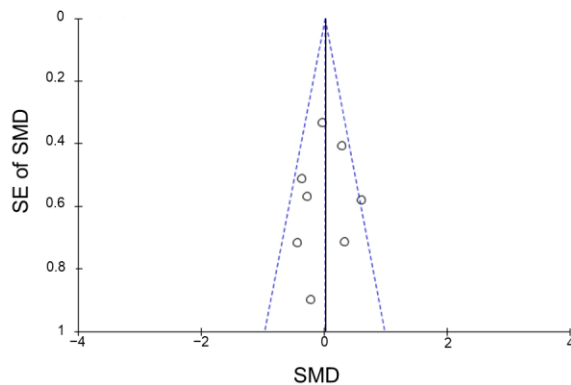
(j) Hypertension subjects



(k) Not hypertension subjects



**Figure 4-4.** Meta-analysis and subgroup meta-analyses of the effects of lycopene on diastolic blood pressure: (a) all included studies ( $n = 8$  trial arms), (b) RCT-P ( $n = 5$  trial arms), (c) not RCT-P ( $n = 3$  studies), (d) supplement-type test foods ( $n = 5$  trial arms), (e) not supplement-type test foods ( $n = 3$  studies), (f) intake period  $\leq 6$  weeks ( $n = 3$  studies), (g) intake period  $> 6$  weeks ( $n = 5$  trial arms), (h) healthy subjects ( $n = 3$  trial arms), (i) not healthy subjects ( $n = 5$  trial arms), (j) hypertension subjects ( $n = 3$  trial arms), and (k) not hypertension subjects ( $n = 5$  trial arms). The green squares represent the standardized mean difference in each study. The black diamonds represent the pooled effects in each meta-analysis. RCT-P, randomized controlled parallel trial; Std., standardized; SD, standard deviation; IV, inverse variance; CI, confidence interval.



**Figure 4-5.** Funnel plot of studies included in the meta-analysis on diastolic blood pressure ( $n = 8$  trial arms). The vertical solid line represents the pooled effect size, and the dashed lines represent the 95% confidence interval. SMD, standardized mean difference; SE, standard error.

## 第4節 考察

### 1. 収縮期血圧および拡張期血圧に対する有効性

収縮期血圧については、文献検索で抽出した文献8編（9 trial arms）を全て含めたメタアナリシスで、対照群と比較してリコペン摂取群で低下する傾向が見られたが有意な差ではなかった。拡張期血圧についても、文献検索で抽出した文献7編（8 trial arms）を全て含めたメタアナリシスで、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった。一方で、先行研究のSR<sup>41,42,44-46</sup>では収縮期血圧の低下を報告しているものが多く、収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意差が無かったという報告をしているのは本SRとTierneyらのSRのみである（Table 4-4）。

**Table 4-4.** Comparison of the results of systematic reviews

	This study 2023	Ried 2011 <sup>42</sup>	Li 2013 <sup>43</sup>	Cheng 2017 <sup>41</sup>	Tierney 2020 <sup>44</sup>	Rattanavipanon 2021 <sup>46</sup>
Systolic blood pressure	—	↓	↓	↓	—	↓
Diastolic blood pressure	—	—	—	—	—	↓

—, “no significant difference between the control and intervention groups”; ↓, “significant decrease in the intervention group compared with the control group”

本SRでは、言語を限定せず15のデータベースを使用して、先行研究のSRと比較してより網羅的な文献検索を実施した。その結果、英語の文献しか抽出されなかったが、本SRや先行研究のSRではメタアナリシスに含めた研究に様々な差異が見られ（Table 4-5、Table 4-6）、この採用文献の違いが解析結果に影響を与えていると考えられる。また、同じ文献を使用した場合であってもメタアナリシスへのデータの組み入れ方の違い（試験食品摂取前後での平均差を用いた場合、もしくは、試験食品摂取後の平均値を用いた場合）も解析結果に影響を与えていると考えられた。

本 SR では、先行研究の SR<sup>41,42,44-46</sup>に含まれる文献を 9 編除外している。除外した理由としては、リコペン以外の成分の影響が深刻であると思われる（カロテノイドが豊富な食品とカロテノイドが乏しい食品との比較<sup>92</sup>、リコペンとカリウムの作用に注目した試験設計<sup>116</sup>）、対照群の介入が文献の適格基準に合致しない、もしくは、明らかに対照群のリコペン摂取量が多い（合成リコペンカプセルが対照とされている<sup>117</sup>、リコペンの豊富なトマトソースと通常のトマトソースとの比較<sup>95</sup>）、文献の適格基準に合致しない（リコペンを含まないトマト抽出物による介入<sup>118</sup>、n-3 多価不飽和脂肪酸を強化したトマトジュースと普通のトマトジュースとの比較<sup>97</sup>）、メタアナリシスに必要なデータを著者から入手できなかった<sup>56</sup>、試験食品の摂取期間が終了した後に脂肪食を食べた直後の数時間の変化を観察している<sup>119</sup>、単回摂取試験である<sup>98</sup>、が挙げられる。このような SR 間での採用文献の違いは、文献検索時期の違いに加えて、文献検索方法の違いや文献の適格基準の細かい差異に起因しているものと考えられる。また、メタアナリシスに用いたデータも SR 間で違いがあるため、AMSTAR2<sup>100</sup>などの評価ツールを用いて各 SR の方法論的な質を厳密に評価することが望ましい。

本 SR では、4 つの事前設定した感度分析と 1 つの事後設定した感度分析を実施した。収縮期血圧については、研究デザインを RCT-P 以外に限定したメタアナリシス、試験参加者を健康な人以外（疾病を有する人）に限定したメタアナリシス、試験参加者を高血圧者に限定したメタアナリシスで、対照群と比較してリコペン摂取群で有意な減少が見られた。



**Table 4-5. Included studies of the systematic reviews (SBP)**

Included studies	Systematic reviews					
	This study 2023	Ried 2011	Li 2013	Cheng 2017	Tierney 2020	Rattanaivanon 2021
Engelhard 2006 <sup>78</sup>	○	○	○	○	○	—
Paterson 2006 <sup>92</sup>	—	○	○	—	—	—
Paran 2009 <sup>115</sup>	○	○	○	○	○	○
Ried 2009 <sup>56</sup>	—	○	○	—	—	—
Kim 2011 <sup>81</sup>	○	○	○	○	○	○
García-Alonso 2012 <sup>97</sup>	—	○	—	—	○	—
Thies 2012 <sup>82</sup>	○	○	○	○	○	○
Abete 2013 <sup>95</sup>	—	○	○	—	○	—
Cuevas-Ramos 2013 <sup>57</sup>	○	○	○	—	—	—
Gajendragadkar 2014 (HV arm) <sup>84</sup>	○	○	○	○	○	○
Gajendragadkar 2014 (CVD arm) <sup>84</sup>	○	○	○	○	○	○
Burton-Freeman 2015 <sup>116</sup>	—	○	○	—	—	○
Valderas-Martinez 2016 <sup>98</sup>	—	○	○	—	○	—
Dalbeni 2018 <sup>119</sup>	—	○	○	○	—	○
Uddin 2018 <sup>118</sup>	—	○	○	○	—	○
Chernyshova 2019 <sup>88</sup>	○	○	○	○	○	—
Nishimura 2019 <sup>89</sup>	○	○	○	○	○	—
Wolak 2019 <sup>117</sup>	—	○	○	○	○	○

HV, healthy volunteer; CVD, cardiovascular disease; ○, “included in the systematic review”; —, “not included in the systematic review”; The grayed out parts indicates out of the literature search period.

**Table 4-6. Included studies of the systematic reviews (DBP)**

Included studies	Systematic reviews					
	This study 2023	Ried 2011	Li 2013	Cheng 2017	Tierney 2020	Rattanaivanon 2021
Engelhard 2006 <sup>78</sup>	○	○	○	○	○	—
Paterson 2006 <sup>92</sup>	—	○	○	—	—	—
Paran 2009 <sup>115</sup>	○	○	○	○	○	○
Ried 2009 <sup>56</sup>	—	○	○	—	—	—
García-Alonso 2012 <sup>97</sup>	—	○	—	—	○	—
Thies 2012 <sup>82</sup>	○	○	○	○	○	○
Abete 2013 <sup>95</sup>	—	○	○	—	○	—
Cuevas-Ramos 2013 <sup>57</sup>	○	○	○	—	—	—
Gajendragadkar 2014 (HV arm) <sup>84</sup>	○	○	○	○	○	○
Gajendragadkar 2014 (CVD arm) <sup>84</sup>	○	○	○	○	○	○
Burton-Freeman 2015 <sup>116</sup>	—	○	○	—	—	○
Valderas-Martinez 2016 <sup>98</sup>	—	○	○	—	○	—
Dalbeni 2018 <sup>119</sup>	—	○	○	○	—	○
Uddin 2018 <sup>118</sup>	—	○	○	○	—	○
Chernyshova 2019 <sup>88</sup>	○	○	○	○	○	—
Nishimura 2019 <sup>89</sup>	○	○	○	○	○	—
Wolak 2019 <sup>117</sup>	—	○	○	○	○	○

HV, healthy volunteer; CVD, cardiovascular disease; ○, “included in the systematic review”; —, “not included in the systematic review”; The grayed out parts indicates out of the literature search period.

RCT-P は介入研究において最も質の高い研究デザインであると言われており<sup>101</sup>、逆に qRCT-P や nonRCT-P は RCT-P と比較して潜在的なバイアスリスクを孕んでいる可能性が高い。収縮期血圧は RCT-P 以外に限定したメタアナリシスで有意差が見られたが、研究デザインによるバイアスが含まれている可能性が考えられるため、今後、より質の高い RCT-P での 1 次研究の蓄積が望まれる。本 SR で収縮期血圧のメタアナリシスに含めた 8 編 (9 trial arms) では、試験食品摂取前の収縮期血圧の平均値が、健康な人以外 (疾病を有する人) で 130 mmHg、健康な人で 122 mmHg だった。また、高血圧者で 144 mmHg、高血圧者以外で 123 mmHg だった。そのため、収縮期血圧が高い人に対しての方が、リコペン摂取が収縮期血圧の低下に有効であることが示唆された。拡張期血圧については、試験参加者を高血圧者に限定したメタアナリシスでのみ、対照群と比較してリコペン摂取群で有意な減少が見られた。本 SR で拡張期血圧のメタアナリシスに含めた 7 編 (8 trial arms) では、試験食品摂取前の拡張期血圧の平均値が、健康な人以外 (疾病を有する人) で 79 mmHg、健康な人で 75 mmHg だった。また、高血圧者で 85 mmHg、高血圧者以外で 76 mmHg だった。そのため、拡張期血圧が高い人に対しての方が、リコペン摂取が拡張期血圧の低下に有効であることが示唆された。

## 2. 効果量と想定されるメカニズム

高血圧者に限定したメタアナリシスでは、収縮期血圧が SMD = -0.82 [95% CI: -1.34, -0.30]、拡張期血圧が SMD = -0.35 [95% CI: -0.68, -0.02] という結果で、それぞれ平均差にすると -8.91 [95% CI: -12.39, -5.44] mmHg、-2.71 [95% CI: -5.14, -0.28] mmHg である。これは試験食品の摂取期間が始まる前の収縮期血圧、拡張期血圧のそれぞれ約 6.2%、約 3.2%に相当する。厚生労働省が定めた「健康日本 21 (第二次)」において、循環器疾患の

予防に関する目標設定の考え方が示されている。収縮期血圧については、栄養・食生活面の対策（食塩摂取量の減少、野菜・果物摂取量の増加、肥満者の減少）によって 2.3 mmHg の低下、身体活動・運動面の対策（歩数の増加、運動習慣者の割合の増加）によって 1.5 mmHg の低下、飲酒対策（生活習慣病のリスクを高める量を飲酒している者の割合の減少）によって 0.12 mmHg の低下、降圧剤服用の対策（降圧剤服用率 10%の増加）によって 0.17 mmHg の低下を目指し、全体として 4 mmHg の低下を目標値としている<sup>13</sup>。このことを踏まえると、-8.91 mmHg の効果量というのは、MetS や循環器疾患を予防する上で意味のある大きさであると考えられる。

高血圧者の血圧を低下させるメカニズムとして、一酸化窒素（NO）産生誘導が考えられる。Di Tomo らは、ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた試験を行い、リコペンが腫瘍壊死因子  $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）によって誘導された活性酸素（ROS）やニトロチロシンの産生を抑制すること、NO 濃度を上昇させることを報告している<sup>120</sup>。NO は血管拡張物質として知られており<sup>121</sup>、リコペンは血管内皮細胞の NO 濃度を上昇させることで血管を拡張させ、収縮期血圧や拡張期血圧を低下させる可能性が考えられる（Figure 4-6）。また、糖尿病の合併症の 1 つとして知られる血管内皮機能障害は、高血糖、血中脂肪酸濃度の上昇、炎症、インスリン抵抗性などが単独、もしくは組み合わさって引き起こされる可能性が報告されている<sup>122</sup>。第 5 章で論じる通り、リコペン摂取が空腹時血糖値の低下に有効である可能性があるため、リコペン摂取が高血糖状態を改善することで血管内皮機能障害の程度を改善し、それが収縮期血圧や拡張期血圧の低下に繋がる可能性も考えられる。

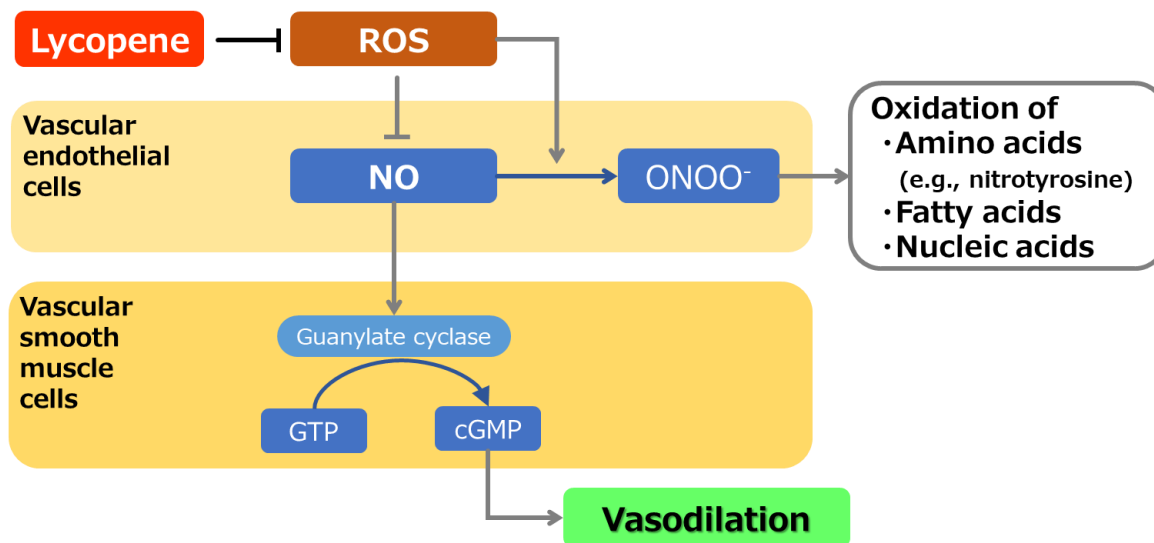


Figure 4-6. リコペンが血圧に影響を与える想定メカニズム（先行文献<sup>123,124</sup>をもとに作成）

### 3. 研究の強みと限界

結果的に英語で記載された文献しか抽出されなかったものの、15のデータベースを用いて言語による制限を行わずに実施した文献検索の幅広さ、網羅性は本SRの強みである。

一方で、研究の限界がいくつか挙げられる。本SRで抽出した文献のほとんどが中程度のバイアスリスクを含むと判断された。解析に必要なデータが入手できなかった文献についてはメタアナリシスに含めることができなかった。また、介入前後での平均差のSDが報告されていなかった文献については、コクランハンドブックの数式を用いて算出したSDの値をメタアナリシスに使用した。これは一般的に用いられる手法ではあるが、試験の測定値から算出されたSDではないため、正確性に欠けることに注意する必要がある。加えて、本SRのプロトコールは2018年の8月にPROSPEROへの登録を完了したため、最新

の PRISMA 2020 声明<sup>64</sup>や、PRISMA-S<sup>65</sup>といったガイドラインに一部準拠できていない部分がある。さらに、明確な評価基準を事前設定していなかったことから、本 SR では統合したエビデンス全体の強さを評価していない。エビデンス全体の強さは、GRADE アプローチ<sup>66</sup>などの適切な手段を使用して評価する必要がある。

## 第5節 結論

採用文献全体でのメタアナリシスの結果、収縮期血圧は対照群と比較してリコペン摂取群で低下する傾向が見られたものの、拡張期血圧は対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった。一方で、高血圧者に限定したメタアナリシスの結果、収縮期血圧、拡張期血圧ともに対照群と比較してリコペン摂取群で有意な低下が見られ、血圧が高い人に対してリコペン摂取が収縮期血圧、拡張期血圧の低下に有効であることが示唆された。

## 第5章 空腹時血糖値に対する有効性

### 第1節 緒言

空腹時血糖値が高い状態は、MetS のリスク因子であると同時に MetS の下流にある 2 型糖尿病の特徴でもある。2 型糖尿病は心血管、腎臓、呼吸器などに深刻な障害を与え、様々な合併症を引き起こすことが知られており<sup>125</sup>、2 型糖尿病を予防、治療する上でも血糖値のコントロールは極めて重要である<sup>126</sup>。近年、酸化ストレスが 2 型糖尿病の発症の一因と考えられており<sup>127</sup>、抗酸化物質を豊富に含む食品の摂取が推奨されている<sup>128</sup>。実際に、糖尿病でない人は糖尿病の人よりもリコペンを多く摂取しているという報告がある<sup>129</sup>。また、血清中もしくは血漿中のリコペン濃度が高いことが、2 型糖尿病に罹患するリスクが低いことと関連しているという報告<sup>130</sup>や、2 型糖尿病患者における血糖値の良好なコントロールと関連しているという報告<sup>131,132</sup>がなされている。

トマトやその成分の摂取が空腹時血糖値に与える影響についての評価を試みた SR がいくつか報告されている<sup>43,44,47</sup>。Li らはトマトの摂取が空腹時血糖値に与える影響を評価し、対照群とトマト摂取群との間に有意な差が見られなかったことを報告している<sup>43</sup>。リコペン摂取が空腹時血糖値に与える影響については 2 つの SR が言及しているが、それぞれ採用文献の異質性が大きかったこと<sup>44</sup>、採用文献のデータ入手ができなかったこと<sup>47</sup>を理由に評価結果が報告されていなかった。これらの SR では、研究の適格基準が英語もしくはその他のゲルマン語/ロマンス語で報告された文献に限定されていたこと<sup>44,47</sup>、また、文献検索に用いられたデータベースの数が 2~4 と少なかったこと<sup>43,44,47</sup>から、文献検索の網羅性に課題があると考えられた。

したがって、本 SR では、言語を限定せず、より多くの 15 のデータベースを使用して網羅的な文献検索を実施し、その上で、リコペン摂取が空腹時血糖値に与える影響を厳格に評価する

ことを目的とした。

## 第2節 方法

### 1. プロトコールと登録

#### 1) プロトコール

本研究のプロトコールは、2018年6月28日に実施に関わる全ての研究者（別表2-1）の同意の上で最終決定をした。本研究は、原則としてプロトコール通りに実施した。

#### 2) プロトコールへのアクセスの可否、登録番号

本研究のプロトコールは、第2章～第5章で言及する評価項目全てを含む形の1つのプロトコールとして設定し、研究を開始する前の2018年7月19日に PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) への登録申請を行った。プロトコールは2018年8月8日に登録、公開された（登録番号 CRD42018104595）。

### 2. 研究の適格基準

#### 1) 研究の特性

研究の適格基準となる PICOS は、第2章で設定した適格基準と評価項目以外同様とし、以下の通り設定した。

P (Participants) : 参加者

18歳以上の者

I (Intervention) : 介入

リコペンを含む試験食品の経口摂取（摂取形態は問わない）

### C (Comparison) : 対照

リコペンを含まない試験食品の経口摂取、リコペンが低濃度の試験食品を摂取すること、また、何も介入を行わない場合

### O (Outcome measurement) : 評価項目

空腹時血糖値

### S (Study design) : 研究デザイン

ランダム化並行群間比較試験 (RCT-P)、準ランダム化並行群間比較試験 (qRCT-P)、非ランダム化並行群間比較試験 (nonRCT-P)、ランダム化クロスオーバー試験 (RCT-C)、準ランダム化クロスオーバー試験 (qRCT-C)、非ランダム化クロスオーバー試験 (nonRCT-C)

## 2) 報告の特性

第2章、第2節 (方法)、第2項 (研究の適格基準) に記載の内容と同様に実施した。

## 3. 研究の検索

第2章、第2節 (方法)、第3項 (研究の検索) に記載の内容と同様に実施した。

## 4. 研究選択の方法

第2章、第2節 (方法)、第4項 (研究選択の方法) に記載の内容と同様に実施した。

## 5. 研究の要約

第2章、第2節 (方法)、第5項 (研究の要約) に記載の内容と同様に実施した。



## 6. データの抽出

第2章、第2節（方法）、第6項（データの抽出）に記載の内容と同様に実施した。

## 7. 研究の妥当性・信頼性の評価

第2章、第2節（方法）、第7項（研究の妥当性・信頼性の評価）に記載の内容と同様に実施した。

## 8. 結果の統合

### 1) メタアナリシス

第2章、第2節（方法）、第8項（結果の統合）に記載の内容と同様に実施した。

### 2) 感度分析

感度分析として、以下の6つのサブグループ解析を事前に設定した。

- ① RCT-Pのみを抽出した解析
- ② 他の研究と比較して極端にサンプルサイズが大きい研究があった場合には、その研究を除いての解析
- ③ 試験食品の形態で分けた解析（サプリメントタイプとそれ以外）
- ④ リコペンの介入期間の長短で分割した解析
- ⑤ リコペンの介入用量の多寡で分割した解析
- ⑥ 試験参加者の属性で分けた解析（健康な人とそれ以外）

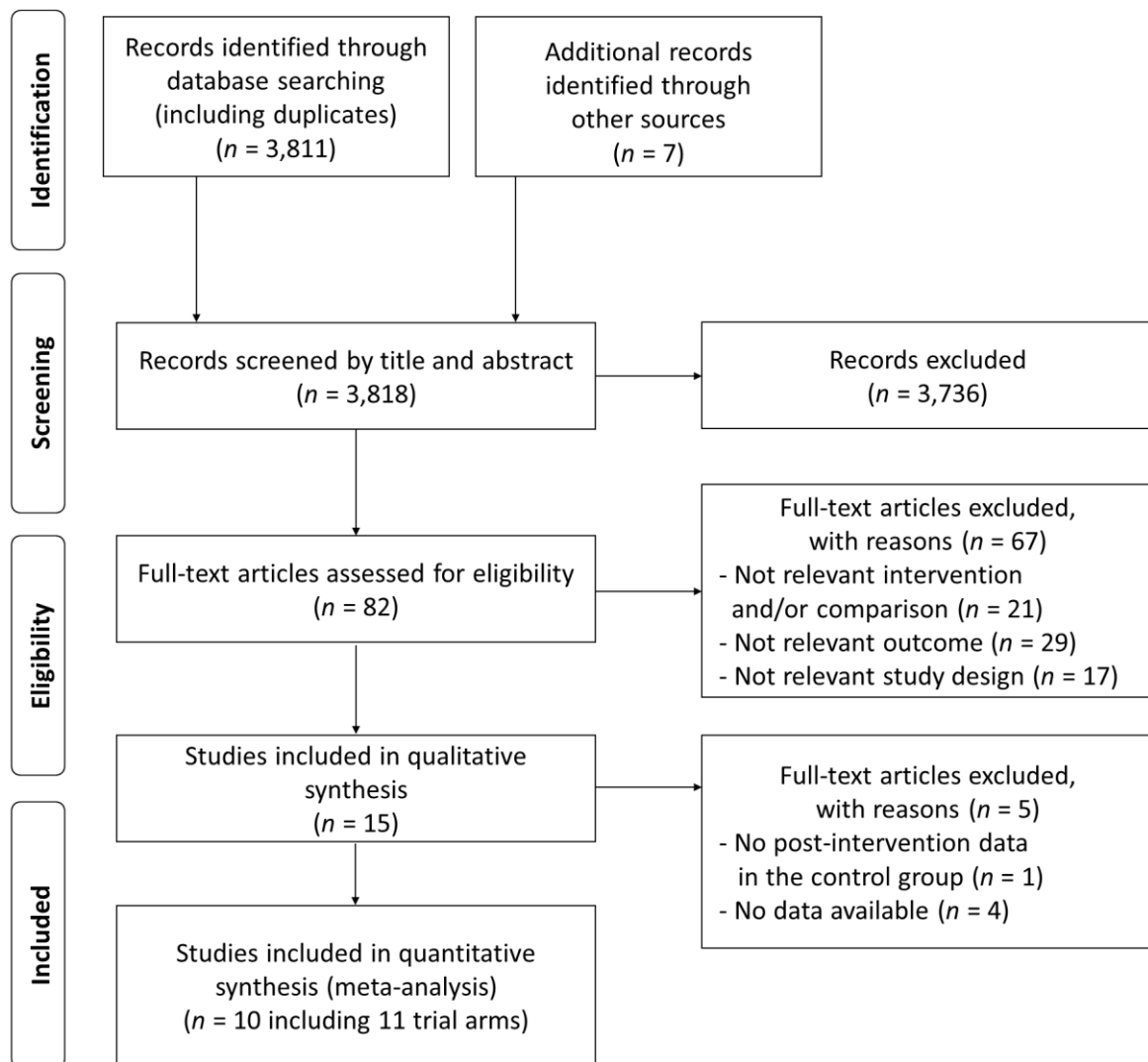
また、以下のサブグループ解析を事後に設定し実施した。

- ⑦ 試験参加者の属性で分けた解析（2型糖尿病患者とそれ以外）

### 第3節 結果

#### 1. 文献検索

対象文献の抽出までの過程をフローチャートで示した (Figure 5-1)。15 のデータベースの検索によって抽出された文献、その他の情報源から特定された文献は、重複を含めて合わせて 3,818 編だった。1 次スクリーニングでは、文献のタイトルおよび要旨を確認し適格基準に合致する文献を抽出した。総説、ヒトでの観察研究の文献、ヒト以外を対象とした試験 (*in vitro* 試験、*in vivo* 試験) の文献、臨床試験登録情報で論文化が確認できなかったもの、重複しているもの等を除き 82 編を抽出した。次に 2 次スクリーニングでは文献の全文を確認して適格基準に合致する 15 編<sup>55,58,72- 75,77- 80,82,83,86,88,90</sup>を抽出した。15 編のうち 13 編が英語での報告、1 編が中国語での報告<sup>75</sup>、1 編がロシア語での報告<sup>88</sup>だった。中国語、ロシア語の報告については Google 翻訳を使用して内容を確認した。抽出した 15 編は、バイアスリスクの評価に供した (Table 5-1)。また、10 編 (11 trial arms) をメタアナリシスに含めた (Table 5-2)。解析に必要なデータが入手できなかった 5 編はメタアナリシスに含めなかった Table 5-3)。



**Figure 5-1.** Flow diagram of the study selection process (Fasting blood glucose)

**Table 5-1. Quality assessment of selected studies (Fasting blood glucose)**

Selected studies	Sources of risk of bias *													The total score of risk of bias
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	
Uprichard 2000 <sup>74</sup>	0	0	-1	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-7
Olfer'ev 2004 <sup>76</sup>	-1	-1	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	-1	-1	0	-8
Engelhard 2006 <sup>78</sup>	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1	-1	0	-1	-1	0	-7
Neyestani 2007 <sup>55</sup>	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	-1	0	-1	-1	0	-6
Devaraj 2008 <sup>80</sup>	-1	-1	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	-1	-1	0	-8
Kim 2011 <sup>81</sup>	-1	-1	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	-1	-1	0	-8
Thies 2012 <sup>82</sup>	-1	-1	-1	-1	0	-1	-1	-1	0	0	-1	-1	0	-8
Zeng 2013 <sup>83</sup>	-1	-1	-1	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-8
Samaras 2014 <sup>85</sup>	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-9
Tsitsimpikou 2014 <sup>86</sup>	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1	0	-1	-1	0	-7
Deplanque 2016 <sup>87</sup>	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	0	-1	-5
Chernyshova 2019 <sup>88</sup>	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	-8
Nishimura 2019 <sup>89</sup>	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2
Wiese 2019 <sup>90</sup>	-1	-1	0	-1	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	-7
Takagi 2020 <sup>58</sup>	-1	-1	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-8

0, "there is no risk of bias"; 1, "there is a risk of bias" or "unclear".

\* Sources of risk of bias were following criteria: (1) randomization; (2) allocation concealment; (3) blinding (participant); (4) blinding (care provider); (5) blinding (outcome assessor); (6) drop-out rate; (7) intention-to-treat analysis; (8) selective outcome reporting; (9) baseline similarity; (10) co-intervention; (11) compliance; (12) timing of outcome assessment; (13) other source of potential bias. The smaller total score indicates higher risk of bias.

**Table 5-2. Characteristics of included studies (Fasting blood glucose)**

First author, year, study setting	Participant, age (years)	Sample size, sex	Intervention/Control	Lycopenic dosage per day	Duration (intake period)	Outcome (Blood biomarkers of glucose metabolism)	Study design
Offer'ev 2004 <sup>76</sup> , Russia	Type 2 diabetic postmenopausal women, mean age 66.4	I: 20 (all F) C: 15 (all F)	I: Tomato extract capsule (3/day) C: Placebo capsule (3/day)	I: 30 mg C: 0 mg	12 weeks	FBG	RCT-P
Engelhard 2006 <sup>78</sup> , Israel	Grade-1 hypertensive subjects, age range 30-73	I: 31 (13F/18M) C: 31 (13F/18M)	I: Tomato extract capsule (1/day) C: Placebo capsule (1/day)	I: 15 mg C: 0 mg	8 weeks	FBG	nonRCT-C
Devaraj 2008 <sup>80</sup> , USA	Healthy subjects, age range 40-	I1: 21 (17F/4M) I2: 17 (13F/4M) I3: 21 (14F/7M) C: 18 (14F/4M)	I1: Lycopenic capsule (1/day) I2: Lycopenic capsule (1/day) I3: Lycopenic capsule (1/day) C: Placebo capsule (1/day)	I1: 6.5 mg I2: 15 mg I3: 30 mg C: 0 mg	8 weeks	FBG	RCT-P
Thies 2012 <sup>82</sup> , UK	Moderate overweight subjects, age range 40-65	I1: 68 (40F/28M)	I1: Low-tomato diet and tomato extract capsule (1/day) I2: High-tomato diet C: Low-tomato diet	I1: 10 mg I2: 32-50 mg C: 0.3 mg	12 weeks	FBG Insulin HOMA-IR QUICKI	RCT-P
Zeng 2013 <sup>83</sup> , China	Type 2 diabetic patients, age range 60-	I: 58 C: 59	I: Lycopenic capsule (4/day) C: Placebo capsule (4/day)	I: 30 mg C: 0 mg	6 months	FBG PBG HbA1c	RCT-P
Tsitsimpikou 2014 <sup>86</sup> , Greece	Metabolic syndrome subjects, mean age 54.9	I: 15 (2F/13M) C: 12 (1F/11M)	I: Tomato juice C: None	I: NA C: 0 mg	2 months	FBG Insulin FIRI	nonRCT-P
Deplanque 2016 <sup>87</sup> , France	Healthy subjects, mean age 34.9	I: 75 C: 70	I: Tomato extract capsule (1/day) C: Placebo capsule (1/day)	I: 15 mg C: 0 mg	2 weeks	FBG	RCT-P
Chernyshova 2019 <sup>88</sup> , Russia	Healthy subjects, mean age 33.4	I: 10 (5F/5M) C: 10 (5F/5M)	I: Lycopenic-enriched ice cream (50 g/day) C: Ice cream (50 g/day)	I: 7 mg C: 0 mg	4 weeks	FBG	RCT-C
Nishimura 2019 <sup>89</sup> , Japan	Healthy subjects, age range 30-70	I: 49 C: 49	I: Semidried high-lycopenic tomato (50 g/day) C: Semidried lycopenic-free tomato (50 g/day)	I: 22.0-27.8 mg C: 0 mg	12 weeks	FBG HbA1c HOMA-IR	RCT-P
Takagi 2020 <sup>38</sup> , Japan	Obese men, age range 40-65	I1: 7 (all M) I2: 5 (all M) C1: 7 (all M) C2: 5 (all M)	I1: Carrot and kale juice (high lycopenic + lutein) (200 ml/day) I2: Carrot and cabbage juice (high lycopenic + low lutein) (200 ml/day) C1: Carrot and kale juice (low lycopenic + high lutein) (200 ml/day) C2: Carrot and cabbage juice (low lycopenic + low lutein) (200 ml/day)	I1: 7.56 mg I2: 8.6 mg C1: 0 mg C2: 0 mg	8 weeks	FBG	RCT-P

I, intervention group; C, control group; F, female; M, male; FBG, fasting blood glucose; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; QUICKI, Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index; PBG, postprandial blood glucose; HbA1c, Hemoglobin A1c; FIRI, Fasting Insulin Resistance Index; RCT-P, randomized controlled parallel trial; RCT-C, randomized controlled crossover trial; NA, not available.

**Table 5-3. Characteristics of excluded studies (Fasting blood glucose)**

First author, year, study setting	Participant, age (years)	Sample size, sex	Intervention/Control	Lycopene dosage per day	Duration (intake period)	Outcome (Blood glucose biomarkers of metabolism)	Study design	Reason for exclusion
Uprichard 2000 <sup>74</sup> , New Zealand	Type 2 diabetic patients, mean age 59	I1: 15 (5F/10M) I2: 12 (6F/6M) I3: 12 (6F/6M) C: 13 (3F/10M)	I1: Tomato juice (500 ml/day) I2: Vitamin E (800 U/day) I3: Vitamin C (500 mg/day) C: Placebo capsule (1/day)	I1: NA I2: 0 mg I3: 0 mg C: 0 mg	4 weeks	FBG HbA1c	RCT-P	No data available
Neyestani 2007 <sup>85</sup> , Iran	Type 2 diabetic patients, mean age 54	I: 16 (9F/7M) C: 19 (10F/9M)	I: Lycopene supplement C: Placebo supplement	I: 10 mg C: 0 mg	8 weeks	FBG HbA1c	nonRCT-P	No data available
Kim 2011 <sup>81</sup> , Korea	Healthy subjects, mean age 34.3	I1: 41 (all M) I2: 37 (all M) C: 38 (all M)	I1: Tomato extract capsule (1/day) I2: Tomato extract capsule (1/day) C: Placebo capsule (1/day)	I1: 6 mg I2: 15 mg C: 0 mg	8 weeks	FBG	RCT-P	No data available
Samaras 2014 <sup>85</sup> , Greece	Ultra-marathon runners, mean age 44.9	I1: 15 (2F/13M) I2: 16 (2F/14M) C: 12 (all M)	I1: Tomato juice I2: Protein bar C: Carbohydrate supplementation beverage	I1: NA I2: NA C: NA	2 months	FBG	nonRCT-P	No post-intervention data in the control group
Wiese 2019 <sup>90</sup> , Russia	Moderate obese subjects, mean age 55	I1: 6 (3F/3M) I2: 6 (3F/3M) C1: 6 (3F/3M) C2: 6 (3F/3M)	I1: Lycopene-enriched dark chocolate (10 g/day) I2: Lycopene capsule (1/day) C1: Dark chocolate (10 g/day) C2: Lycopene capsule (1/day)	I1: 7 mg I2: 30 mg C1: 0 mg C2: 7 mg	1 month	FBG	RCT-P	No data available

For abbreviations, see Table 5-2.

## 2. 研究の特性

適格基準に合致した文献について、研究の特性を Table 5-2、Table 5-3 に示した。

研究が実施された場所は、ロシア、ギリシャ、日本、イスラエル、米国、イギリス、中国、フランス、ニュージーランド、イラン、韓国だった。

研究デザインは、10 の研究<sup>58,72-75,79,82,83,86,88</sup>が RCT-P、3 つの研究<sup>55,77,78</sup>が nonRCT-P、1 つの研究<sup>80</sup>が RCT-C、1 つの研究<sup>90</sup>が nonRCT-C だった。

研究参加者は、5 つの研究で健康な人<sup>72,73,79,80,82</sup>、1 つの研究でウルトラマラソンランナー<sup>77</sup>が対象だった。その他の 9 つの研究では、MetS の人<sup>78</sup>、過体重・肥満の人<sup>58,74,83</sup>、I 度高血圧の人<sup>90</sup>、2 型糖尿病の人<sup>55,75,86,88</sup>が対象だった。

試験食品は、9 つの研究<sup>55,72-75,79,83,88,90</sup>でトマト抽出物カプセル、リコペンカプセルなどのサプリメントタイプのもので使用されていた。また、2 つの研究でリコペンを添加した食品（アイスクリーム<sup>80</sup>、チョコレート<sup>83</sup>）が使用されていた。3 つの研究<sup>77,78,86</sup>でトマトジュースが使用されていた。その他、セミドライトマト<sup>82</sup>、トマトが豊富な食事<sup>74</sup>、ニンジン・ケールジュース、ニンジン・キャベツジュース<sup>58</sup>などが使用されていた。

リコペンの摂取量は、3 つの研究<sup>77,78,86</sup>では報告されておらず、その他の研究は 6~50 mg/日の範囲だった。摂取期間は 2 週間~6 ヶ月間だった。

## 3. 質評価

適格基準に合致した文献について、バイアスリスクの評価結果を Table 5-1 に示した。

抽出した 15 編のうち 13 編が中バイアスと判断された。また、1 編<sup>82</sup>が低バイアス、1 編<sup>77</sup>が高バイアスと判断された。全体の傾向としては（1）ランダム化、（2）割付の隠蔽、（4）盲検性（介入者）、（6）ドロップアウトの割合、（7）Intention-to-treat 解析、（8）

選択的な報告、(11) コンプライアンス、(12) 評価のタイミング、において、半分以上 (8 編以上) で文献中に詳細な記述がなされていなかった。

#### 4. メタアナリシス

##### 1) 全体での解析

文献検索で抽出した 15 編のうち 5 編はメタアナリシスに必要なデータが文献中に記載されていなかった。具体的には、対照群での介入後のデータが無かったのが 1 編<sup>77</sup>、文献中に全くデータが掲載されていなかったのが 4 編<sup>55,73,83,86</sup>だった。これら 5 編の文献については、電子メールで著者にデータの開示を依頼したがデータを入手することができなかった。そのため、この 5 編を除いた 10 編でメタアナリシスを行った。

文献検索で抽出した文献 10 編 (11 trial arms) を全て含めたメタアナリシスの結果を Figure 5-2a に示す。試験参加者人数の合計は 750 名で、対照群と比較してリコペン摂取群で空腹時血糖値が低下する傾向が見られた (SMD = -0.15 [95% CI: -0.31, 0.00],  $p = 0.05$ )。なお、 $I^2 = 9\%$ で重要でない異質性だった。

##### 2) 感度分析

感度分析の結果を Figure 5-2b~Figure5-2k に示す。事前に設定した 6 つの分析のうち 4 つを実施した。また、事後に設定した解析 (試験参加者を 2 型糖尿病患者とそれ以外とで分けた解析) を実施した。極端にサンプルサイズが大きい研究は無かったため、その研究を除いての解析は実施しなかった。また、リコペン摂取量の情報が得られなかった文献があったため、リコペンの介入用量の多寡で分割した解析も実施しなかった。

研究デザインが RCT-P の 7 編 (8 trial arms) でメタアナリシスを実施した結果、試験参加者人数の合計は 641 名で、対照群と比較してリコペン摂取群で空腹時血糖値が有意に低下していた (SMD = -0.21 [95% CI: -0.37, -0.06],  $p = 0.008$ )。  $I^2 = 0\%$ で重要でない異



質性だった (Figure 5-2b)。RCT-P 以外の 3 編では、試験参加者人数の合計は 109 名で、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった (SMD = 0.20 [95% CI: -0.18, 0.58],  $p = 0.30$ ) (Figure 5-2c)。

試験食品の摂取期間が 8 週間より長い 5 編でメタアナリシスを実施した結果、試験参加者人数の合計は 421 名で、対照群と比較してリコペン摂取群で空腹時血糖値が低下する傾向が見られた (SMD = -0.17 [95% CI: -0.36, 0.03],  $p = 0.09$ )。I<sup>2</sup> = 2%で重要でない異質性だった (Figure 5-2g)。摂取期間が 8 週間以下の 5 編 (6 trial arms) では、試験参加者人数の合計 329 名で、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった (SMD = -0.14 [95% CI: -0.43, 0.16],  $p = 0.35$ ) (Figure 5-2f)。

試験参加者の属性が健康な人の 4 編でメタアナリシスを実施した結果、試験参加者人数の合計は 341 名で、対照群と比較してリコペン摂取群で空腹時血糖値が低下する傾向が見られた (SMD = -0.22 [95% CI: -0.44, 0.00],  $p = 0.05$ )。I<sup>2</sup> = 0%で重要でない異質性だった (Figure 5-2h)。健康な人以外 (疾病を有する人) の 6 編 (7 trial arms) では、試験参加者人数の合計は 409 名で、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった (SMD = -0.11 [95% CI: -0.34, 0.12],  $p = 0.36$ ) (Figure 5-2i)。

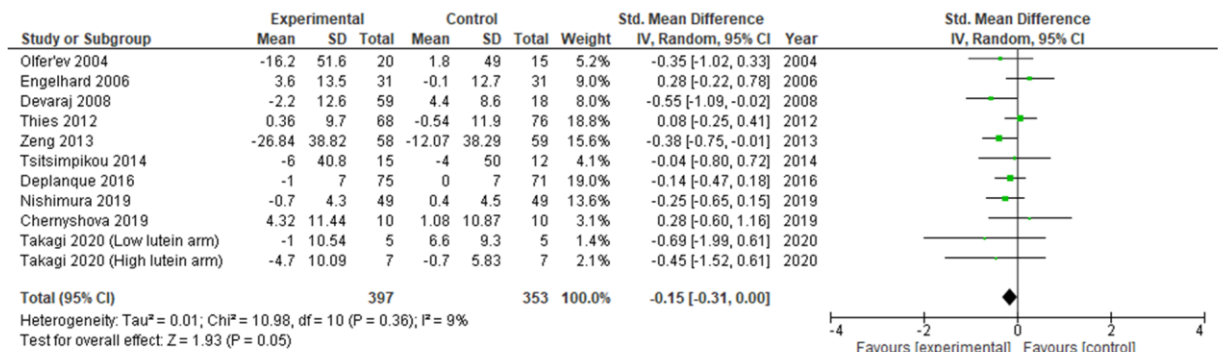
試験参加者の属性が 2 型糖尿病患者の 2 編でメタアナリシスを実施した結果、試験参加者人数の合計は 152 名で、対照群と比較してリコペン摂取群で空腹時血糖値が有意に低下していた (SMD = -0.37 [95% CI: -0.69, -0.05],  $p = 0.02$ )。I<sup>2</sup> = 0%で重要でない異質性だった (Figure 5-2j)。糖尿病患者以外の 8 編 (9 trial arms) では、試験参加者人数の合計 598 名で、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった (SMD = -0.10 [95% CI: -0.27, 0.08],  $p = 0.28$ ) (Figure 5-2k)。

試験食品の形態がサプリメントタイプとそれ以外とで分けた解析 (Figure 5-2d,e) では、対照群とリコペン摂取群との間に有意な差は見られなかった。

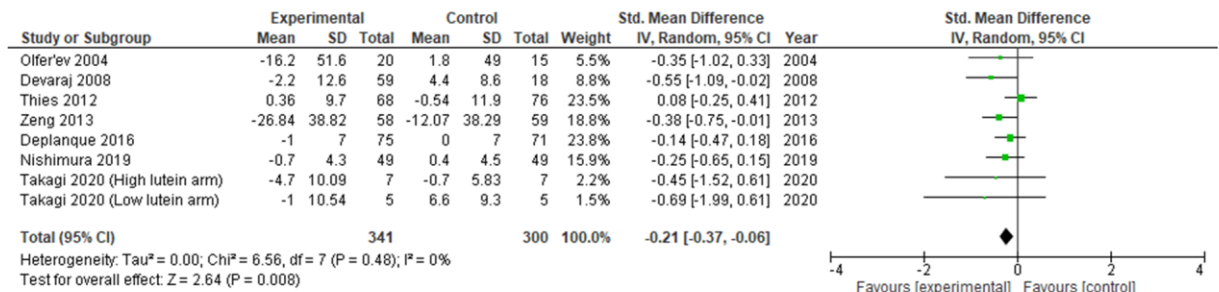
## 5. 出版バイアス

文献検索で抽出した文献 10 編 (11 trial arms) によるファンネルプロットを Figure 5-3 に示す。ファンネルプロットの対称性から出版バイアスは小さいことが示唆された。

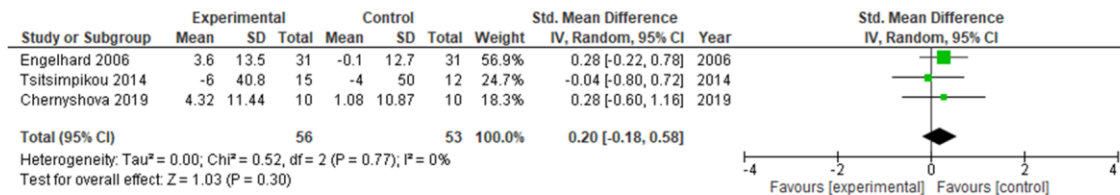
(a) All included studies



(b) RCT-P



(c) Not RCT-P



(d) Supplement-type test foods

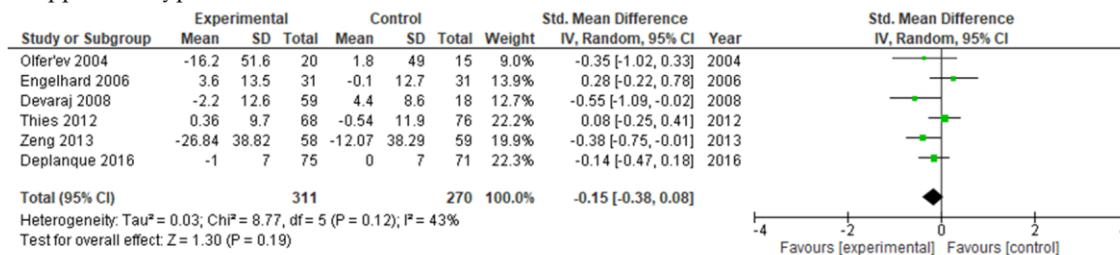
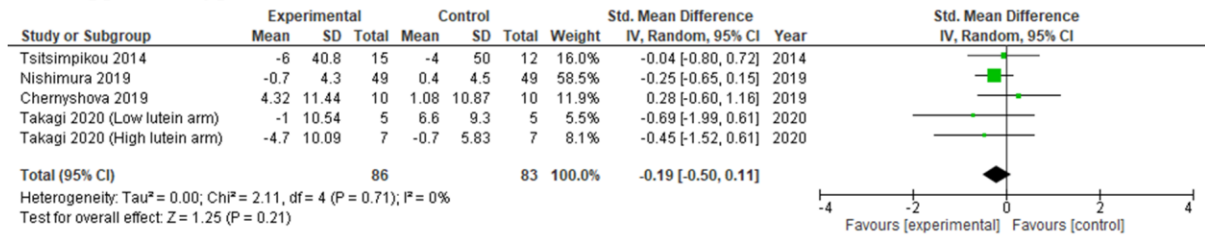
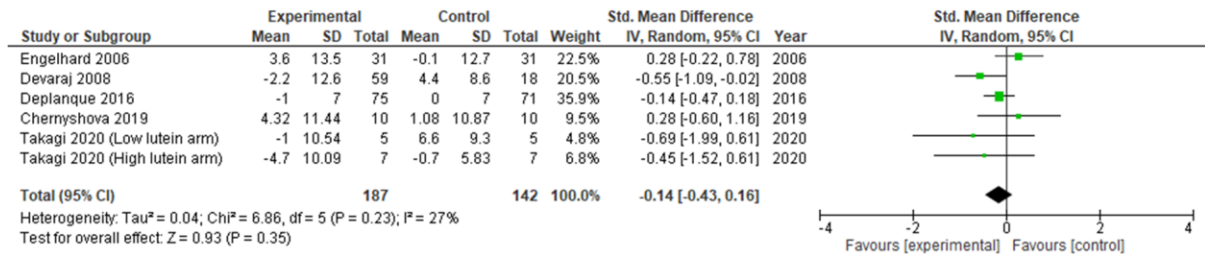


Figure 5-2. (continued on next page)

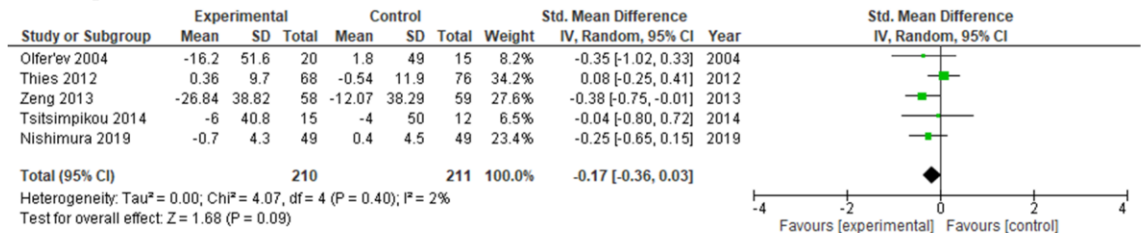
(e) Not supplement-type test foods



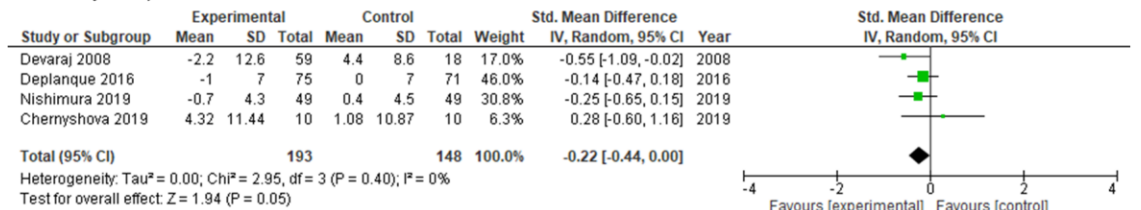
(f) Intake period ≤ 8 weeks



(g) Intake period > 8 weeks



(h) Healthy subjects



(i) Not healthy subjects

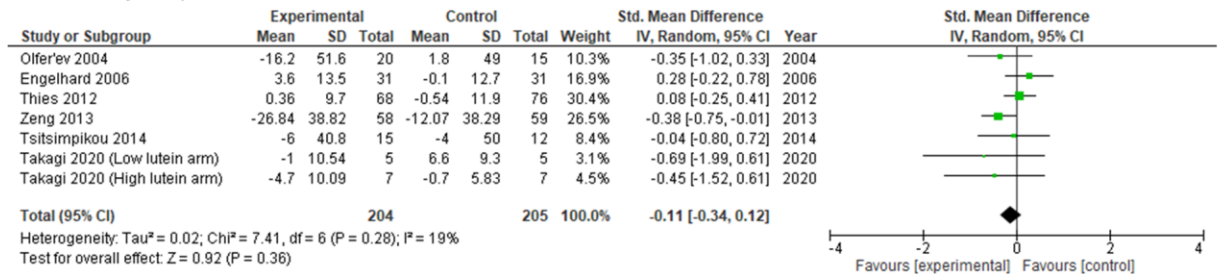
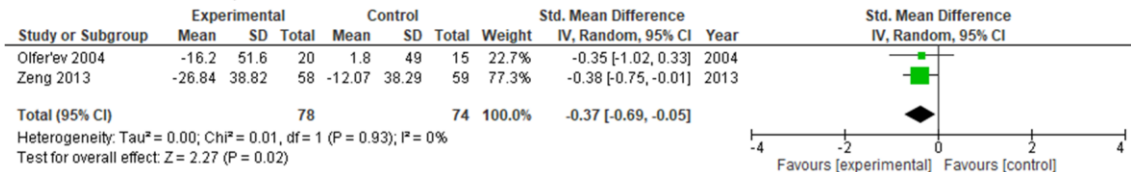
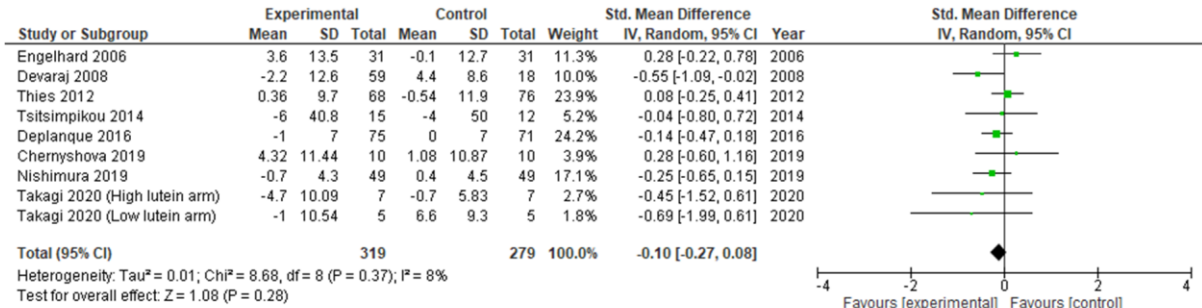


Figure 5-2. (continued on next page)

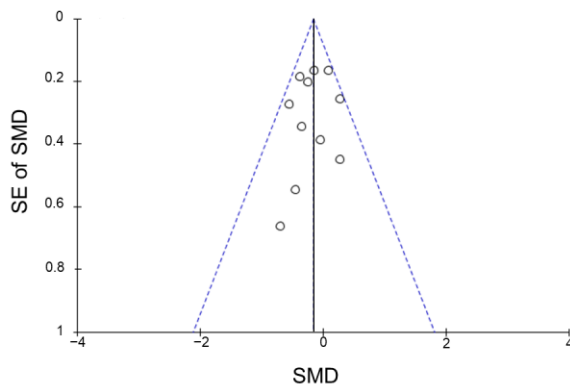
(j) Diabetes mellitus subjects



(k) Not diabetes mellitus subjects



**Figure 5-2.** Meta-analysis and subgroup meta-analyses of the effects of lycopene on fasting blood glucose: (a) all included studies ( $n = 11$  trial arms), (b) RCT-P ( $n = 8$  trial arms), (c) not RCT-P ( $n = 3$  studies), (d) supplement-type test foods ( $n = 6$  studies), (e) not supplement-type test foods ( $n = 5$  trial arms), (f) intake period  $\leq 8$  weeks ( $n = 6$  trial arms), (g) intake period  $> 8$  weeks ( $n = 5$  studies), (h) healthy subjects ( $n = 4$  studies), (i) not healthy subjects ( $n = 7$  trial arms), (j) diabetes mellitus subjects ( $n = 2$  studies), and (k) not diabetes mellitus subjects ( $n = 9$  trial arms). The green squares represent the standardized mean difference in each study. The black diamonds represent the pooled effects in each meta-analysis. RCT-P, randomized controlled parallel trial; Std., standardized; SD, standard deviation; IV, inverse variance; CI, confidence interval.



**Figure 5-3.** Funnel plot of studies included in the meta-analysis on fasting blood glucose ( $n = 11$  trial arms). The vertical solid line represents the pooled effect size, and the dashed lines represent the 95% confidence interval. SMD, standardized mean difference; SE, standard error.

## 第4節 考察

### 1. 空腹時血糖値に対する有効性

文献検索で抽出した文献 10 編 (11 trial arms) を全て含めたメタアナリシスで、対照群と比較してリコペン摂取群で空腹時血糖値が低下する傾向が見られた。また、2 型糖尿病患者に限定したメタアナリシスでは、対照群と比較してリコペン摂取群で空腹時血糖値が有意に低下していた。これまでにリコペンの摂取が空腹時血糖値に与える影響の評価を試みた先行研究の SR はあるが評価結果は報告されておらず<sup>44,47</sup>、空腹時血糖値に対するリコペンの有効性を示したのは本 SR<sup>133</sup>が初めてである。

本 SR では、言語を限定せず、15 のデータベースを使用して網羅的な文献検索を実施した結果、中国語での報告<sup>75</sup>とロシア語での報告<sup>88</sup>を抽出することができた。これらの文献は中程度のバイアスリスクであり、他の英語の報告と比較しても特段バイアスリスクが高いということは無かった。中国語での報告は、2 型糖尿病患者を対象にリコペンカプセル (リコペン 30 mg/日) を 6 ヶ月間摂取させた試験で、リコペン摂取前と比較してリコペン摂取後で空腹時血糖値の有意な低下が報告されていた<sup>75</sup>。ロシア語での報告は、2 型糖尿病患者を対象にトマト抽出物カプセル (リコペン 30 mg/日) を 12 週間摂取させた試験で、対照群とリコペン摂取群とで空腹時血糖値に有意な差は見られなかったものの、リコペン摂取群での低下量が対照群よりも大きかったことが報告されていた<sup>88</sup>。これらの研究は先行研究の SR<sup>43,44,47</sup>には含まれておらず、本 SR ではこれらの研究を文献検索で抽出しメタアナリシスに含めることで新規の知見を得ることができたと考えられる。一方で、本 SR では先行研究の SR<sup>43</sup>に含まれる 1 つの文献<sup>96</sup>を、適格基準に合致しない (ポリフェノールを強化したトマトジュースと普通のトマトジュースとの比較をしている) という理由で除外している。このような SR 間での採用文献の違いは文献検索方法の違いや文献の適格基準の細

かい差異に起因しているものと考えられるため、AMSTAR2<sup>100</sup>などの評価ツールを用いて各 SR の方法論的な質を厳密に評価することが望ましい。

本 SR では、4つの事前設定した感度分析と1つの事後設定した感度分析を実施した。その結果、研究デザインを RCT-P に限定したメタアナリシス、試験参加者を2型糖尿病患者に限定したメタアナリシスで、対照群と比較してリコペン摂取群で空腹時血糖値の有意な低下が見られた。RCT-P は介入研究において最も質の高い研究デザインであると言われており<sup>101</sup>、逆に qRCT-P や nonRCT-P は RCT-P と比較して潜在的なバイアスリスクを孕んでいる可能性が高い研究デザインである。本 SR では、採用文献全体でのメタアナリシスではリコペン摂取による空腹時血糖値の低下傾向しか見られていないが、RCT-P に限定したメタアナリシスではリコペン摂取による空腹時血糖値の有意な低下が見られている。そのため、今後質の高い RCT-P の1次研究が蓄積することで、採用文献全体での解析でも有意な低下が見られるようになるかもしれない。

2型糖尿病患者に限定したメタアナリシスでリコペン摂取による空腹時血糖値の有意な低下が見られたものの、2型糖尿病患者以外でのメタアナリシスでは有意な差は見られなかった。そのため、2型糖尿病患者などの血糖値のコントロールが悪い状態である人に対しての方が、リコペン摂取が空腹時血糖値の低下に有効であることが示唆された。なお、本 SR でメタアナリシスに含めた10編では、試験食品摂取前の空腹時血糖値の平均値が、2型糖尿病患者で161.7 mg/dL、2型糖尿病患者以外で93.4 mg/dL というように大きく異なっていた。食品の摂取試験では、特にサプリメントタイプ以外の試験食品を用いる場合は機能性関与成分のみを厳密に除いた対照食品を用意することは難しく、機能性関与成分以外の成分の影響が大きくなってしまう可能性がある。しかしながら、メタアナリシスに含めた2型糖尿病患者の文献では、トマト抽出物カプセル<sup>88</sup>、リコペンカプセル<sup>75</sup>が用いられており、いずれもサプリメントタイプの試験食品だった。リコペン以外の成分の影響を完全に排除する

ことはできないが、それらの影響は小さかったものと考えられた。また、2 型糖尿病患者を対象とした試験であったことから、試験期間中の治療の影響についても留意する必要がある。メタアナリシスに含めた 2 型糖尿病患者の文献では試験期間中も治療が継続されていたものの、対照群とリコペン摂取群ともに試験開始前に処方された薬の使用が試験期間中全体にわたって継続されていたこと<sup>88</sup>、対照群とリコペン摂取群とで治療状況に差はなかったこと<sup>75</sup>から、治療の影響は小さかったものと考えられた。

以上より、投薬で血糖値のコントロールを行っているような人も含めて、空腹時血糖値が高い人に対して、リコペン摂取が空腹時血糖値の低下に有効であることが示唆された。しかしながら、本 SR ではメタアナリシスに含めた 2 型糖尿病患者の文献が 2 編<sup>75,88</sup>のみと少なかったこと、解析に必要なデータが入手できなかったという理由でメタアナリシスから除外した文献の中に 2 型糖尿病患者を対象とした文献が 2 編<sup>55,86</sup>含まれていることから、リコペン摂取の有効性を明確にしていくために更なる 1 次研究の蓄積が望まれる。

## 2. 効果量と想定されるメカニズム

2 型糖尿病患者に限定したメタアナリシスでは、SMD = -0.37 [95% CI: -0.69, -0.05] という結果だったが、これは平均差にすると -15.25 [95% CI: -28.15, -2.35] mg/dL という結果であり、試験食品の摂取期間が始まる前の空腹時血糖値の約 9.4% に相当する。Gao らは、カロテノイド摂取と妊娠糖尿病のリスクとの関連を調査するために横断研究を行い、リコペン摂取と空腹時血糖値との間に負の相関があること、リコペン摂取が 1 mg 増えると空腹時血糖値が 0.09 mg/dL 低下するということを報告している<sup>134</sup>。リコペン摂取と空腹時血糖値低下との関連が示されているものの、試験参加者や研究デザインの違いから、Gao らの研究結果と本 SR の研究結果とを単純に比較することは難しい。トマト以外のいくつかの食品が、2 型糖尿病患者において空腹時血糖値の低下作用を示すことが報告されている。



Shabani らは、ニンニクの摂取が空腹時血糖値を低下させること、その効果量が-10.90 [95% CI: -16.40, -5.40] mg/dLであることをSRで報告している<sup>135</sup>。また、Suksomboon らは、アロエの摂取が空腹時血糖値を低下させること、その効果量が-21.06 [95% CI: -42.3, 0.00] mg/dLであることをSRで報告している<sup>136</sup>。したがって、リコペンの摂取は、ニンニクやアロエの摂取と同程度の空腹時血糖値低下作用を持つことが期待され、これらの食品と組み合わせて摂取することでより良い空腹時血糖値のコントロールができるようになる可能性が考えられる。また、今後それぞれの食品の効果量や、食品の組合せの効果量を明確にすることができると、2型糖尿病患者がこれらを普段の食生活に取り入れる上で分かりやすい指針になると考えられる。

空腹時血糖値を低下させるメカニズムの1つとして、アディポサイトカインの分泌亢進が考えられる。Takahashi らは *in vitro* 試験でリコペンの代謝物の1つである Apo-12'-lycopenal が PPAR $\gamma$  を活性化し脂肪細胞分化を促進すること、アディポネクチン分泌やインスリン刺激によるグルコース取り込みを亢進することを報告している<sup>61</sup>。アディポネクチンは抗動脈硬化、抗糖尿病、抗炎症などの作用を持ち、肥満に関連する障害を改善することが知られている<sup>63</sup>。Hashimoto らは、ラットを用いてリコペンが耐糖能に与える影響を評価し、リコペン摂取が血漿レプチン濃度を上昇させること、それによってインスリン感受性を高めることで耐糖能を改善することを報告している<sup>137</sup>。したがって、体内に吸収されたリコペンや、体内で生じたリコペンの代謝物が、アディポネクチンやレプチンなどのアディポサイトカインの分泌に関与してグルコース代謝を改善する可能性が考えられる。また、リコペンの抗酸化作用の重要性も指摘されている。Yin らは、糖尿病モデルラットを用いて試験を行い、リコペン摂取が空腹時血糖値を低下させること、LDL-cの酸化を抑制することでグルコース代謝を改善している可能性があることを報告している<sup>138</sup>。Zheng らも糖尿病モデルラットを用いて試験を行い、リコペン摂取が用量依存的に空

腹時血糖値を低下させることを示し、リコペンが酸化ストレスと炎症状態を改善し、全身の抗酸化能を改善することで糖尿病の進行や合併症を予防する可能性があることを報告している<sup>139</sup>。したがって、リコペンの一重項酸素消去能がグルコース代謝においても重要な働きをしている可能性も考えられる。以上のように、リコペンは複数の経路を通して空腹時血糖値に影響を与えていることが考えられるため、特にヒトを対象とした試験での知見の蓄積が望まれる。

### 3. 研究の強みと限界

15 のデータベースを用いて言語による制限を行わずに実施した文献検索の幅広さ、網羅性は本 SR の強みである。実際に、中国語やロシア語での文献を抽出することができた。

一方で、研究の限界がいくつか挙げられる。本 SR で抽出した文献のほとんどが中程度の、もしくは、高いバイアスリスクを含むと判断された。解析に必要なデータが入手できなかった文献についてはメタアナリシスに含めることができなかった。また、介入前後での平均差の SD が報告されていなかった文献については、コクランハンドブックの数式を用いて算出した SD の値をメタアナリシスに使用した。これは一般的に用いられる手法ではあるが、試験の測定値から算出された SD ではないため、正確性に欠けることに注意する必要がある。加えて、本 SR のプロトコールは 2018 年の 8 月に PROSPERO への登録を完了したため、最新の PRISMA 2020 声明<sup>64</sup>や、PRISMA-S<sup>65</sup>といったガイドラインに一部準拠できていない部分がある。さらに、明確な評価基準を事前設定していなかったことから、本 SR では統合したエビデンス全体の強さを評価していない。エビデンス全体の強さは、GRADE アプローチ<sup>66</sup>などの適切な手段を使用して評価する必要がある。

## 第5節 結論

採用文献全体でのメタアナリシスの結果、対照群と比較してリコペン摂取群で空腹時血糖値が低下する傾向が見られ、リコペンの摂取が空腹時血糖値の低下に有効である可能性が示唆された。また、2型糖尿病患者に限定したメタアナリシスの結果、対照群と比較してリコペン摂取群で空腹時血糖値の有意な低下が見られ、特に2型糖尿病患者など血糖値のコントロールが悪い人に対して、リコペン摂取が空腹時血糖値の低下に有効であることが示唆された。

## 第6章 リコペン摂取の安全性

### 第1節 効果を発揮するのに必要な摂取量

本研究では、ウエスト周囲径、血中中性脂肪濃度、血中 HDL-c 濃度、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖値に関する SR を実施した。いずれかの SR でバイアスリスクの評価を行った文献は合わせて 25 編で、このうち 19 編でリコペン摂取量が記載されており、6~75 mg/日の範囲（試験食品の形態がサプリメントタイプの食品は 6~75 mg/日の範囲、サプリメントタイプ以外の食品は 7~53.82 mg/日の範囲）だった。さらに、この 19 編のうち 16 編が 30 mg/日以下の摂取量で試験を行っており、30 mg/日を越える摂取量の試験は 3 編<sup>74,81,84</sup>のみだった。また、いずれかの SR でメタアナリシスに含めた文献に限定すると合わせて 20 編で、このうち 17 編でリコペン摂取量が記載されており、リコペン摂取量は 6~53.82 mg/日の範囲（試験食品の形態がサプリメントタイプの食品は 6~30 mg/日の範囲、サプリメントタイプ以外の食品は 7~53.82 mg/日の範囲）だった。さらに、この 17 編のうち 15 編が 30 mg/日以下の摂取量で試験を行っており、30 mg/日を越える摂取量の試験は 2 編<sup>74,81</sup>のみだった。

第2章で論じたウエスト周囲径に対しては、試験食品の形態で分けたメタアナリシスの結果から、10~15 mg/日で効果を発揮すると考えられた。一方で、本研究では、リコペン摂取量が報告されていない文献が含まれており、リコペン摂取量の多寡で分割したメタアナリシスを行うことが出来なかったため、第3章から第5章で論じた、血中 HDL-c 濃度、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖値効果に対して効果を発揮するのに必要なリコペン摂取量を推定することは難しい。しかし、上述のように、本研究の文献検索で抽出した文献の多くは 30 mg/日以下の摂取量で試験を行っていたため、30 mg/日以下で効果が期待できるものと推察される。

## 第2節 リコペンの安全性

リコペンの安全性については、日本の国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所<sup>140</sup>、米国の国立衛生研究所<sup>141</sup>などに情報がまとめられている。これらによると、普通の食品や食事に含まれる量であれば妊娠中・授乳中を含めてリコペンは安全であると思われること、サプリメントで摂取した場合には15～45 mg/日の摂取量で6ヵ月間は安全に使用されているが、妊娠中・授乳中については安全性に関して信頼できる十分な情報が見当たらないことが提示されている。その他、1次情報として、毎日約2リットルのトマトジュースを数年間にわたり摂取した女性がリコペン血症になったという症例では、トマトジュースの摂取を止めてから3週間後にリコペン血症が解消されたことが報告されている<sup>142</sup>。また、本研究のいずれかのSRでバイアスリスクの評価を行った文献25編の範囲では、リコペン摂取によって重篤な有害事象が発現したとの報告は無かった。

したがって、通常の食品形態で、通常の範囲の摂取量であれば、リコペン摂取について安全性の面での懸念は特になくとも考えられる。上述の通り、本研究で言及したリコペンの効果は30 mg/日以下の摂取量で期待できるものと推察されるが、例えば、市販のトマトジュースには15～60 mg/200mL程度の、生トマトには数mg/100g程度のリコペンが含まれる。そのため、通常の食品から十分に摂取できる量で安全に効果を期待できるものと考えられる。サプリメントについては情報が十分でない部分もあり過剰摂取にならないように注意する必要があるが、市販のサプリメントであれば摂取目安量を守っている限り15～45 mg/日の量を大きく逸脱することは無いと思われる。サプリメントで摂取することも選択肢の1つであるが、特に妊娠中、授乳中の人々がサプリメントを摂取する場合には慎重な判断が必要であると考えられた。

## 第7章 終章

### 第1節 総括

MetS の有病率の増加は世界的な問題となっており、日本においても 40～74 歳のおよそ 3 人に 1 人が、MetS が強く疑われる者、もしくは予備群と考えられる者と推定されている。MetS は放置すると重大な疾患に繋がっていくため予防が重要であり、日常生活の中に容易に取り入れることができる簡便な予防方法が望まれる。本研究では、メタアナリシスを含む SR によって、リコペンの摂取が MetS の診断基準に用いられるバイオマーカーに与える影響を評価した。

第2章では、ウエスト周囲径に対する有効性について評価した。適格基準に合致する文献が 4 編 (5 trial arms) 抽出され、全て中程度のバイアスリスクと判断された。これらの文献でメタアナリシスを行った結果、試験参加者人数の合計は 134 名で、対照群と比較してリコペン摂取群でウエスト周囲径が有意に低下していた (SMD = -0.36 [95% CI: -0.70, -0.01],  $p = 0.04$ )。この効果量は平均差にすると -3.27 [95% CI: -6.19, -0.34] cm だった。ファンネルプロットから出版バイアスは小さいことが示唆された。感度分析では、試験食品の形態がサプリメントタイプの 2 編 (リコペン摂取量が 10 mg/日、15 mg/日)、試験食品の摂取期間が 4 週間より長い 4 trial arms (摂取期間はいずれも 8 週間) で実施したメタアナリシスで、対照群と比較してリコペン摂取群でウエスト周囲径が有意に低下していた。以上より、リコペンの摂取がウエスト周囲径の低下に有効であることが示唆された。また、リコペンを 10～15 mg/日、8 週間摂取することでウエスト周囲径の低下が期待できると考えられた。リコペン摂取がウエスト周囲径に与える影響を SR で評価した先行研究はなく新規の知見を示した。

第3章では、血中中性脂肪濃度、血中 HDL-c 濃度に対する有効性について評価した。適格基準に合致する文献が 22 編抽出され、19 編が中程度の、2 編が低い、1 編が高いバイアスリス

くと判断された。データが入手できなかった6編を除き、16編をメタアナリシスに供した。血中中性脂肪濃度は、15編(17 trial arms)でメタアナリシスを行った結果、試験参加者人数の合計は996名で、対照群とリコペン摂取群とで有意差は見られなかった(SMD = -0.01 [95% CI: -0.14, 0.12],  $p = 0.86$ )。ファンネルプロットから出版バイアスは小さいことが示唆された。また、いずれの感度分析においても有意差は見られなかった。血中 HDL-c 濃度は、15編(18 trial arms)でメタアナリシスを行った結果、試験参加者人数の合計は923名で、対照群と比較してリコペン摂取群で血中 HDL-c 濃度が有意に上昇していた(SMD = 0.22 [95% CI: 0.03, 0.41],  $p = 0.03$ )。この効果量は平均差にすると2.03 [95% CI: 0.11, 3.95] mg/dLだった。ファンネルプロットから出版バイアスは小さいことが示唆された。感度分析では、研究デザインがランダム化並行群間比較試験以外の5編、試験参加者の属性が疾病を有する人の12 trial armsで実施したメタアナリシスで、対照群と比較してリコペン摂取群で血中 HDL-c 濃度が有意に上昇していた。以上より、リコペン摂取が血中中性脂肪濃度に与える影響は小さいと考えられた。一方で、リコペンの摂取が血中 HDL-c 濃度の上昇に有効であることが示唆された。また、血中 HDL-c 濃度が低い人に対しての方がリコペン摂取の効果が高いことが示唆された。リコペン摂取が血中 HDL-c 濃度の有意な上昇作用を示すことを報告したSRはこれまでに無く、本研究では幅広い文献検索によって新規の知見を示した<sup>53</sup>。

第4章では、収縮期血圧、拡張期血圧に対する有効性について評価した。適格基準に合致する文献が11編抽出され、9編が中程度の、2編が低いバイアスリスクと判断された。データが入手できなかった3編を除き、8編をメタアナリシスに供した。収縮期血圧は、8編(9 trial arms)でメタアナリシスを行った結果、試験参加者人数の合計は612名で、対照群とリコペン摂取群とで有意差は見られなかった(SMD = -0.26 [95% CI: -0.56, 0.03],  $p = 0.08$ )。ファンネルプロットから出版バイアスは小さいことが示唆された。感度分析では、研究デザインがランダム化並行群間比較試験以外の3編、試験参加者の属性が疾病を有する人の5 trial arms、事後に設

定した試験参加者の属性が高血圧者の 3 trial arms で実施したメタアナリシスで、対照群と比較してリコペン摂取群で収縮期血圧が有意に低下していた。高血圧者の 3 trial arms で実施したメタアナリシスでは  $SMD = -0.82$  [95% CI: -1.34, -0.30],  $p = 0.002$  で、この効果量は平均差にすると  $-8.91$  [95% CI: -12.39, -5.44] mmHg だった。拡張期血圧は、7 編 (8 trial arms) でメタアナリシスを行った結果、試験参加者人数の合計は 496 名で、対照群とリコペン摂取群とで有意差は見られなかった ( $SMD = 0.01$  [95% CI: -0.24, 0.25],  $p = 0.94$ )。ファンネルプロットから出版バイアスは小さいことが示唆された。感度分析では、事後に設定した試験参加者の属性が高血圧者の 3 trial arms で実施したメタアナリシスで、対照群と比較してリコペン摂取群で拡張期血圧が有意に低下していた ( $SMD = -0.35$  [95% CI: -0.68, -0.02],  $p = 0.04$ )。この効果量は平均差にすると  $-2.71$  [95% CI: -5.14, -0.28] mmHg だった。以上より、血圧が高い人に対して、リコペン摂取が収縮期血圧、拡張期血圧の低下に有効であることが示唆された。

第 5 章では、空腹時血糖値に対する有効性を評価した。適格基準に合致する文献が 15 編抽出され、13 編が中程度の、1 編が低い、1 編が高いバイアスリスクと判断された。データが入手できなかった 5 編を除き、10 編 (11 trial arms) をメタアナリシスに供した。これらの文献でメタアナリシスを行った結果、試験参加者人数の合計は 750 名で、対照群と比較してリコペン摂取群で空腹時血糖値が低下する傾向が見られた ( $SMD = -0.15$  [95% CI: -0.31, 0.00],  $p = 0.05$ )。ファンネルプロットから出版バイアスは小さいことが示唆された。感度分析では、研究デザインがランダム化並行群間比較試験の 8 trial arms、事後に設定した試験参加者の属性が 2 型糖尿病患者の 2 編で実施したメタアナリシスで、対照群と比較してリコペン摂取群で空腹時血糖値が有意に低下していた。2 型糖尿病患者の 2 編で実施したメタアナリシスでは  $SMD = -0.37$  [95% CI: -0.69, -0.05],  $p = 0.02$  で、この効果量は平均差にすると  $-15.25$  [95% CI: -28.15, -2.35] mg/dL だった。以上より、リコペンの摂取が空腹時血糖値の低下に有効である可能性が示され、特に 2 型糖尿病患者など血糖値のコントロールが悪い人に対して、リコペン摂取が空腹



時血糖値の低下に有効であることが示唆された。リコペン摂取が空腹時血糖値の低下作用を示す可能性を報告した SR はこれまでに無く、本研究では幅広い文献検索によって新規の知見を示した<sup>133</sup>。

第 6 章では、リコペン摂取の安全性について簡潔にまとめた。リコペンの安全性に関する情報は既に日本や米国などの国立の研究機関によってまとめられている。それらによると、通常の食品形態で通常の範囲の摂取量であれば、リコペンの安全性についての懸念は特にないものと考えられた。本研究で示されたリコペンの有効性は 30 mg/日以下の摂取量で発揮されると推察されたが、市販のトマトジュースには 15~60 mg/200mL 程度の、生トマトには数 mg/100g 程度のリコペンが含まれることを踏まえると、30 mg/日というのは通常の食品から十分に、かつ、安全に摂取できる量だと考えられる。

先行研究の SR では文献検索の網羅性に課題があると考えられたため、本研究では言語での制限をせずに 15 の文献データベースを用いてより網羅的な文献検索を行った。その結果、先行研究の SR では見落とされていた文献が抽出され、リコペン摂取によるウエスト周囲径の低下、血中 HDL-c 濃度の上昇、空腹時血糖値の低下などを新規に明らかにした。中性脂肪濃度のよりに感度分析を含めて有意な変化が全く見られなかったものもあるが、MetS の診断基準に用いられる複数のバイオマーカーに対して改善作用が示され、リコペンの経口摂取には一定の MetS 改善作用が期待できること、特に、バイオマーカーの数値の悪い人に対してより効果が高いことが明らかになった。MetS の予防方法の 1 つとして適切な食事が挙げられるが、トマトのようにリコペンを豊富に含み、世界的に生産量が多く簡便に入手できる野菜の摂取が MetS 改善に繋がる可能性を示した本研究成果は、MetS 予防推進の一助になると考える。本研究成果が世の中に浸透し、MetS の予防、MetS の延長線上にある疾病の予防に貢献することを期待する。

## 第2節 今後の展望

本研究で抽出した文献のリコペン摂取量は6~75 mg/日の範囲だった。文献によって大きく差があるが、リコペンの吸収性は様々な因子によって影響されることに留意する必要がある。例えば、リコペンは生トマトからよりもトマトジュースやトマトペーストといった加工品からの方が効率的に吸収されること<sup>143,144</sup>、油と一緒に摂取すると吸収されやすくなること<sup>145</sup>、加熱処理などによってシス体に変換されると吸収されやすくなること<sup>146</sup>などが知られている。一方で、本研究で抽出した文献のほとんどで血中リコペン濃度の記載はなく、各研究で実際にどの程度のリコペンが体内に吸収されていたかについては不明確な部分が多い。本研究で抽出した文献のリコペン摂取期間は1週間~6ヵ月間の範囲だったが、リコペンを25 mg/日で摂取した場合に摂取2週間で血漿リコペン濃度が最大化され、その後維持されたという報告もあり<sup>147</sup>、摂取量に加えて適切な摂取期間についても不明確な部分が残る。本研究では明らかにすることができなかったが、どの程度の用量を、どの程度の期間にわたって摂取すると効果が発揮されるか、どのような摂取方法がより効果的であるか、といった点が明確にできると、より分かりやすく役に立つ MetS 予防方法にできると考える。

本研究では、介入研究を対象として、リコペン摂取が MetS の診断基準に用いられるバイオマーカーそれぞれに与える影響を検証した結果から、リコペンの経口摂取には一定の MetS 改善作用が期待できるということを示した。しかしながら、リコペン摂取によって MetS のリスクが低下するか否かの直接的な検証はできていない。Senkus らは観察研究と介入研究を対象として、血清リコペン濃度もしくはリコペン摂取量と MetS との関連を調査した SR を報告しているが<sup>40</sup>、SR に採用された研究間での研究デザインの違いや MetS の定義の違いといった理由からメタアナリシスは実施されておらず定性的な評価に留まっている。リコペン以外の食品成分や食品においては、その摂取と MetS のリスクとの関連をメタアナリシスで評価した SR も

報告されているため<sup>148-150</sup>、リコペンにおいても今後さらに 1 次研究が蓄積されることで、リコペン摂取が MetS のリスクに与える影響をメタアナリシスで評価することが可能になると考えられる。MetS 診断基準の各バイオマーカーに対する有効性からの間接的な評価に加えて、MetS リスクに対する直接的な評価ができると、リコペンの有効性をより明確にすることができる。今後とも、さらなる研究の発展に貢献していきたいと考える。

## 謝辞

本論文をまとめるにあたり、研究の計画から実施、論文化に至るまで、終始変わらぬ情熱をもって時に厳しく時に暖かくご指導、ご鞭撻を賜りました、東京農業大学大学院環境共生学専攻 上岡洋晴教授に心より深く感謝の意を表します。

また、本論文の審査にあたりご高閲を頂きました、東京農業大学大学院環境共生学専攻 古庄律教授、東京農業大学大学院国際食農科学専攻 山内淳教授、東京農業大学大学院食品安全健康学専攻 高橋信之教授に謹んで感謝申し上げます。

スクリーニングを通して、研究をより良くするための多くのご助言、ご示唆を頂きました、東京農業大学大学院環境共生学専攻の諸先生方に心より感謝申し上げます。

本研究を独自性高いものにするために必要不可欠な幅広く網羅的な文献検索を実施して頂きました、東邦大学習志野メディアセンター 眞喜志まり司書に深く感謝いたします。

本研究の共同研究者として SR 作成にご協力頂き、また、貴重なご意見とご助言を頂きました、カゴメ株式会社健康事業部長 相澤宏一博士、カゴメ株式会社イノベーション本部食健康研究部 吉田和敬博士、佐々木恵理加氏に深く感謝いたします。

本研究の機会を与えて下さいました、カゴメ株式会社社長 山口聡氏、カゴメ株式会社イノベーション本部本部長 上田宏幸氏、カゴメ株式会社健康事業部シニアスペシャリスト 菅沼大行博士に謝意を表します。また、日々の研究生活において大変お世話になりましたカゴメ株式会社イノベーション本部食健康研究部部長 鈴木重徳博士、同課長 牛田悠介博士、同課長 高橋慎吾氏はじめ食健康研究部の皆様に深く感謝いたします。

最後に、本研究への取り組みに理解を示し支えてくれた家族に感謝いたします。

## 研究資金

本研究はカゴメ株式会社の資金で実施した。文献検索に対する謝金、SR に使用する文献の取寄せ費用、本研究の基礎論文 2 編の英文校正費用、雑誌への掲載料等、研究実施に必要な費用はカゴメ株式会社が支出した。外部からの資金提供は受けていない。

## 利益相反

本研究実施に関わった研究者（別表 2-1）のうち、井上拓郎、相澤宏一博士、吉田和敬博士、佐々木恵理加氏はカゴメ株式会社の従業員である。カゴメ株式会社は生鮮トマト、トマト加工食品を販売している。文献検索への対価として、カゴメ株式会社から眞喜志まり氏に謝金を支払った。

## Summary

### **Effectiveness of lycopene on the biomarkers of metabolic syndrome**

Metabolic syndrome (MetS) is a cluster of risk factors that includes abdominal obesity, lowered HDL-cholesterol (HDL-c) level, raised triglyceride (TG) level, raised blood pressure, and raised fasting blood glucose (FBG). The prevalence of MetS is rising globally at an alarming rate. Since MetS is reported to be associated with incidence of type 2 diabetes, cardiovascular disease morbidity and mortality, and all-cause mortality, prevention of MetS is very important to decrease the risk of these serious diseases and it is desirable to present simple prevention methods that can be easily incorporated into daily life.

To adopt a healthy diet is one of approaches to prevent MetS, and the consumption of vegetables rich in vitamins, minerals, fiber, and phytochemicals is essential for the healthy diet. Several epidemiological studies have reported that diets rich in fruits and vegetables are negatively correlated with the risk of MetS.

Tomato is one of the most widely produced and consumed vegetables in the world. Lycopene, which is abundant in tomatoes, is a lipophilic unsaturated carotenoid and exhibits a strong singlet oxygen-quenching ability. Lycopene is expected to eliminate reactive oxygen species and oxidative stress generated in the body, and many primary studies have reported its effects on human health.

Recently, several systematic reviews (SRs) with meta-analyses were conducted to evaluate

evidence of the effect of tomato and/or lycopene on the biomarkers of MetS including HDL-c level, TG level, blood pressure, and FBG level. In these SRs, possible limitations include the fact that only one to four electronic bibliographic databases were used for the literature search, and eligible studies were restricted to English or other Germanic/Romantic languages. Therefore, there is a need for a more exhaustive literature search to find studies listed in other databases and/or reported in languages other than English and Germanic/Romantic.

In this study, to clarify whether oral lycopene intake has the MetS-improving effect or not, we rigorously evaluated the effects of oral lycopene intake on the biomarkers of MetS by SRs with meta-analyses, using more bibliographic databases and without restricting the study eligibility criteria by language.

In Chapter 2, we performed a SR with meta-analysis to summarize the evidence relative to the effect of lycopene intake on the waist circumference (WC).

The protocol was registered with PROSPERO, the International Prospective Register of Systematic Reviews, before starting the review (Registration number CRD42018104595). We included studies that met the following selection criteria: (1) participants were 18 years of age and older; (2) intervention was oral intake of test foods containing lycopene; (3) control was oral intake of test foods not containing lycopene, oral intake of test foods containing lower levels of lycopene than intervention, or nothing; (4) outcome was WC; and (5) study design was randomized controlled parallel trial, randomized controlled crossover trial, quasi-randomized controlled parallel trial, quasi-randomized controlled crossover trial, non-randomized controlled parallel trial, or non-randomized controlled crossover trial. We searched 15 electronic bibliographic databases, identified studies that met the selection criteria, extracted data from

the included studies, and assessed the risk of bias in the reviewed studies. Eligibility was not restricted by language. Meta-analyses were conducted using Review Manager (RevMan Version 5.3 for Windows). The standardized mean differences (SMD) with 95% CI were used as a summary statistic for comparing effect sizes across studies. The random-effects model was used to calculate the pooled SMDs, and a two-sided  $p$ -value  $< 0.05$  was considered statistically significant. We evaluated the publication bias by visual inspection of a funnel plot.

Four studies (5 trial arms) met the eligibility criteria, and they were assessed as moderate risk of bias. Meta-analysis, which included 5 trial arms with a total of 134 participants, revealed significantly decreased WC in the lycopene group compared with the control group (SMD = -0.36 [95% CI: -0.70, -0.01],  $p = 0.04$ ). The funnel plot for WC suggested an absence of publication bias. In subgroup meta-analyses, supplement-type test foods (2 studies) and intake periods of more than 4 weeks (4 trial arms) revealed significant decreases in WC in the lycopene group compared with the control group.

In conclusion, this SR and meta-analyses suggested that lycopene intake exerted a WC-decreasing effect.

In Chapter 3, we performed a SR with meta-analysis to summarize the evidence relative to the effects of lycopene intake on blood HDL-c and TG levels.

The protocol was registered with PROSPERO (Registration number CRD42018104595). We set the protocol of Chapter 3 as same as that of Chapter 2 except for outcomes.

Twenty-two studies met the eligibility criteria, and 19 studies were assessed as moderate risk of bias, two studies were assessed as low risk of bias, and one study was assessed as high risk of bias. Sixteen of these 22 studies were included in the meta-analysis, and six studies were



excluded due to lack of data needed for meta-analysis. Meta-analysis, which included 15 studies (17 trial arms) with a total of 996 participants, revealed no significant change in TG in the lycopene group compared with the control group (SMD = -0.01 [95% CI: -0.14, 0.12],  $p = 0.86$ ). The funnel plot for TG suggested an absence of publication bias. No subgroup meta-analyses revealed any significant difference in TG level between the lycopene and control groups. Meta-analysis, which included 15 studies (18 trial arms) with a total of 923 participants, revealed significantly increased HDL-c in the lycopene group compared with the control group (SMD = 0.22 [95% CI: 0.03, 0.41],  $p = 0.03$ ). The funnel plot for HDL-c suggested an absence of publication bias. In subgroup meta-analyses, not-randomized controlled parallel trial (5 studies) and not-healthy participants (12 trial arms) revealed significant increases in HDL-c in the lycopene group compared with the control group.

In conclusion, this SR and meta-analyses suggested that lycopene intake exerted an HDL-c-increasing effect, but not a TG-decreasing effect.

In Chapter 4, we performed a SR with meta-analysis to summarize the evidence relative to the effects of lycopene intake on systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP).

The protocol was registered with PROSPERO (Registration number CRD42018104595). We set the protocol of Chapter 4 as same as that of Chapter 2 except for outcomes.

Eleven studies met the eligibility criteria, and nine studies were assessed as moderate risk of bias, and two studies were assessed as low risk of bias. Eight of these 11 studies were included in the meta-analysis, and three studies were excluded due to lack of data needed for meta-analysis. Meta-analysis, which included 8 studies (9 trial arms) with a total of 612 participants, revealed a tendency towards a significant decrease in SBP in the lycopene group compared with the

control group (SMD = -0.26 [95% CI: -0.56, 0.03],  $p = 0.08$ ). The funnel plot for SBP suggested an absence of publication bias. In subgroup meta-analyses, not-randomized controlled parallel trial (3 studies), not-healthy participants (5 trial arms), and hypertensive participants (3 trial arms) revealed significant decreases in SBP in the lycopene group compared with the control group. Meta-analysis, which included 7 studies (8 trial arms) with a total of 496 participants, revealed no significant change in DBP in the lycopene group compared with the control group (SMD = 0.01 [95% CI: -0.24, 0.25],  $p = 0.94$ ). The funnel plot for DBP suggested an absence of publication bias. In subgroup meta-analyses, hypertensive participants (3 trial arms) revealed a significant decrease in DBP in the lycopene group compared with the control group.

In conclusion, this SR and meta-analyses suggested that lycopene intake exerted an SBP-decreasing effect and a DBP-decreasing effect for hypertensive individuals.

In Chapter 5, we performed a SR with meta-analysis to summarize the evidence relative to the effect of lycopene intake on FBG level.

The protocol was registered with PROSPERO (Registration number CRD42018104595). We set the protocol of Chapter 5 as same as that of Chapter 2 except for outcomes.

Fifteen studies met the eligibility criteria, and 13 studies were assessed as moderate risk of bias, one study was assessed as low risk of bias, and one study was assessed as high risk of bias. Ten of these 15 studies were included in the meta-analysis, and five studies were excluded due to lack of data needed for meta-analysis. Meta-analysis, which included 10 studies (11 trial arms) with a total of 750 participants, revealed a tendency towards a significant decrease in FBG in the lycopene group compared with the control group (SMD = -0.15 [95% CI: -0.31,

0.00],  $p = 0.05$ ). The funnel plot for FBG suggested an absence of publication bias. In subgroup meta-analyses, randomized controlled parallel trial (8 trial arms), and type 2 diabetes mellitus participants (2 studies) revealed significant decreases in FBG in the lycopene group compared with the control group.

In conclusion, this SR and meta-analyses suggested that lycopene intake exerted an FBG-decreasing effect, especially in type 2 diabetes mellitus patients.

Information on the safety of lycopene is compiled by national agencies (e.g., the National Institute of Biomedical Innovation, Health and Nutrition in Japan, the National Institutes of Health in U.S.). These present the following information: lycopene is likely safe even during pregnancy and breast-feeding when eaten in typical food amounts; doses of 15-45 mg daily have been safely used for up to 6 months when taken in supplements; there isn't enough reliable information to know if lycopene supplements are safe to use when pregnant or breast-feeding. In addition, in the studies met the eligibility criteria for our SRs, there were no reports of serious adverse effects related to lycopene intake.

In the studies included in the meta-analyses in our SRs, the dosages of lycopene ranged from 6 to 53.82 mg/day, and most of them were less than 30 mg/day. Since subgroup meta-analysis for lycopene levels in test foods could not be conducted due to a lack of lycopene dose information, it is difficult to estimate the lycopene levels required to improve the biomarkers of MetS. However, it can be inferred that less than 30 mg/day lycopene intake would exert the improving effects because most of studies adopted less than 30 mg/day. For example, commercial tomato juice contains about 15-60 mg/200 mL, and fresh tomatoes contain about several mg/100 g of lycopene. Therefore, it is expected that regular diet and/or foods can

supply enough lycopene to improve the biomarkers of MetS.

Prevention of MetS is very important to decrease the risk of serious diseases and it is desirable to present simple prevention methods that can be easily incorporated into daily life. In this study, we evaluated the effects of oral lycopene intake on the biomarkers of MetS by SRs with meta-analyses. Our SRs and meta-analyses adopted a more exhaustive literature search than the previous SRs, that is, using 15 databases without restricting the study eligibility criteria by language, and found the studies which were overlooked in the previous SRs. By including those studies, our SRs could provide novel insights (WC-decreasing effect, HDL-c-increasing effect, and FBG-decreasing effect). These results suggest that oral lycopene intake is effective in improving MetS, especially in those with poor biomarker values. One of approaches to prevent MetS is to adopt a healthy diet, and we believe that the results of this study will help promote MetS prevention, because tomatoes rich in lycopene are one of the most easily accessible vegetables. In addition, lycopene intake will be more effective method of MetS prevention if effective doses and/or effective intake methods are clarified.

## 参考文献

1. Grundy, S. M. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* **112**, 2735– 2752 (2005).
2. Saklayen, M. G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* **20**, 12 (2018).
3. 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告.  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/eiyuu/r1-houkoku\\_00002.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/r1-houkoku_00002.html) (2020). (Accessed on 20 February 2023)
4. 伊藤裕. メタボリックドミノとは—生活習慣病の新しいとらえ方—. *日本臨牀* **61**, 1837– 1843 (2003).
5. 伊藤裕. メタボリックドミノと先制医療. *日本内科学会雑誌* **107**, 1913– 1920 (2018).
6. Ford, E. S., Li, C. & Sattar, N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* **31**, 1898– 1904 (2008).
7. Mottillo, S. *et al.* The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **56**, 1113– 1132 (2010).
8. Liu, R. H. Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet. *Adv. Nutr.* **4**, 384S-392S (2013).
9. Kumar, A. *et al.* Major phytochemicals : recent advances in health benefits and extraction method. *Molecules* **28**, 887 (2023).
10. Bachheti, R. K. *et al.* Prevention and treatment of cardiovascular diseases with plant phytochemicals: a review. *Evidence-based Complement. Altern. Med.* **2022**, 5741198 (2022).

11. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* **916**, 1– 149 (2003).
12. Heimendinger, J. Community nutrition intervention strategies for cancer risk reduction. *Cancer* **72**, 1019– 1023 (1993).
13. 厚生労働省. 健康日本21 (第二次) .  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kenkounippon21.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kenkounippon21.html) (2013). (Accessed on 20 February 2023)
14. Delavar, M. A., Lye, M. S., Khor, G. L., Syed Hassan, S. T. B. & Hanachi, P. Dietary patterns and the metabolic syndrome in middle aged women, Babol, Iran. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* **18**, 285– 292 (2009).
15. Esmailzadeh, A. *et al.* Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.* **84**, 1489– 1497 (2006).
16. Gadgil, M. D., Anderson, C. A. M., Kandula, N. R. & Kanaya, A. M. Dietary patterns are associated with metabolic risk factors in South Asians living in the United States. *J. Nutr.* **145**, 1211– 1217 (2015).
17. Dos Santos, M. C. *et al.* Correlates of metabolic syndrome among young Brazilian adolescents population. *Nutr. J.* **17**, 66 (2018).
18. Steffen, L. M. *et al.* A modified Mediterranean diet pattern is related to lower risk of incident metabolic syndrome over 25 years among young adults: the CARDIA study. *Br. J. Nutr.* **112**, 1654– 1661 (2014).
19. Tian, Y., Su, L., Wang, J., Duan, X. & Jiang, X. Fruit and vegetable consumption and risk of the metabolic syndrome: a meta-analysis. *Public Health Nutr.* **21**, 756– 765 (2018).
20. Zhang, Y. & Zhang, D. Z. Associations of vegetable and fruit consumption with metabolic syndrome. A meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr.* **21**, 1693– 1703

- (2018).
21. Food and Agriculture Organization of the United Nations. FAOSTAT (Food Balances (-2013, old methodology and population)). <https://www.fao.org/faostat/en/#data/FBSH> (2013). (Accessed on 20 February 2023)
  22. Di Mascio, P., Kaiser, S. & Sies, H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch. Biochem. Biophys.* **274**, 532– 538 (1989).
  23. Ngo, V. & Duennwald, M. L. Nrf2 and oxidative stress : a general overview of mechanisms and implications in human disease. *Antioxidants* **11**, 2345 (2022).
  24. Liguori, I. *et al.* Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin. Interv. Aging* **13**, 757– 772 (2018).
  25. Hansel, B. *et al.* Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 4963– 4971 (2004).
  26. Sabir, A. A. *et al.* Oxidative stress among subjects with metabolic syndrome in Sokoto, North-Western Nigeria. *Niger. J. Clin. Pract.* **19**, 128– 132 (2016).
  27. Sánchez-Rodríguez, M. A., Martínez-Cruz, M., Correa-Muñoz, E. & Mendoza-Núñez, V. M. Relationship between metabolic syndrome components and oxidative stress in elderly community-dwelling Mexicans. *Ann. Nutr. Metab.* **56**, 302– 307 (2010).
  28. Maslov, L. N. *et al.* Is oxidative stress of adipocytes a cause or a consequence of the metabolic syndrome? *J. Clin. Transl. Endocrinol.* **15**, 1– 5 (2019).
  29. Spahis, S., Borys, J. M. & Levy, E. Metabolic syndrome as a multifaceted risk factor for oxidative stress. *Antioxidants Redox Signal.* **26**, 445– 461 (2017).
  30. Kapał a, A., Szlendak, M. & Motacka, E. The anti-cancer activity of lycopene: a systematic review of human and animal studies. *Nutrients* **14**, 5152 (2022).

31. Przybylska, S. & Tokarczyk, G. Lycopene in the prevention of cardiovascular diseases. *Int. J. Mol. Sci.* **23**, 1957 (2022).
32. Leh, H. E. & Lee, L. K. Lycopene : a potent antioxidant for the amelioration of type II diabetes mellitus. *Molecules* **27**, 2335 (2022).
33. Stahl, W., Heinrich, U., Aust, O., Tronnier, H. & Sies, H. Lycopene-rich products and dietary photoprotection. *Photochem. Photobiol. Sci.* **5**, 238– 242 (2006).
34. Costa-Rodrigues, J., Fernandes, M. H., Pinho, O. & Monteiro, P. R. R. Modulation of human osteoclastogenesis and osteoblastogenesis by lycopene. *J. Nutr. Biochem.* **57**, 26– 34 (2018).
35. Liu, J. *et al.* Higher serum carotenoid concentrations associated with a lower prevalence of the metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese adults. *Br. J. Nutr.* **112**, 2041– 2048 (2014).
36. Sesso, H. D., Buring, J. E., Norkus, E. P. & Gaziano, J. M. Plasma lycopene, other carotenoids, and retinol and the risk of cardiovascular disease in women. *Am. J. Clin. Nutr.* **79**, 47– 53 (2004).
37. Sluijs, I., Beulens, J. W. J., Grobbee, D. E. & Van Der Schouw, Y. T. Dietary carotenoid intake is associated with lower prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and elderly men. *J. Nutr.* **139**, 987– 992 (2009).
38. Story, E. N., Kopec, R. E., Schwartz, S. J. & Keith Harris, G. An update on the health effects of tomato lycopene. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* **1**, 189– 210 (2010).
39. Rissanen, T. H. *et al.* Low serum lycopene concentration is associated with an excess incidence of acute coronary events and stroke: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Br. J. Nutr.* **85**, 749– 754 (2001).
40. Senkus, K. E., Tan, L. & Crowe-White, K. M. Lycopene and metabolic syndrome: a systematic review of the literature. *Adv. Nutr.* **10**, 19– 29 (2019).



41. Cheng, H. M. *et al.* Tomato and lycopene supplementation and cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* **257**, 100– 108 (2017).
42. Ried, K. & Fakler, P. Protective effect of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: meta-analyses of intervention trials. *Maturitas* **68**, 299– 310 (2011).
43. Li, H. *et al.* Effect of tomato consumption on fasting blood glucose and lipid profiles: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phyther. Res.* **34**, 1956– 1965 (2020).
44. Tierney, A. C., Rumble, C. E., Billings, L. M. & George, E. S. Effect of dietary and supplemental lycopene on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Adv. Nutr.* **11**, 1453– 1488 (2020).
45. Li, X. L. & Xu, J. H. Lycopene supplement and blood pressure: an updated meta-analysis of intervention trials. *Nutrients* **5**, 3696– 3712 (2013).
46. Rattanavipanon, W. *et al.* Effect of tomato, lycopene and related products on blood pressure: a systematic review and network meta-analysis. *Phytomedicine* **88**, 153512 (2021).
47. Valero, M. A. *et al.* Meta-analysis on the role of lycopene in type 2 diabetes mellitus. *Nutr. Hosp.* **26**, 1236– 1241 (2011).
48. Hosseini-Esfahani, F. *et al.* Metabolic syndrome: findings from 20 years of the Tehran lipid and glucose study. *Int. J. Endocrinol. Metab.* **16**, e84771 (2018).
49. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* **94**, 188– 203 (2005).
50. 厚生労働省. e-ヘルスネット. メタボリックシンドロームの診断基準.  
<https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/metabolic/m-01-003.html> (2022).  
(Accessed on 20 February 2023)
51. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0.* (The Cochrane

- Collaboration, 2011). <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v5.1/> (Accessed on 20 February 2023).
52. Furlan, A. D. *et al.* 2015 updated method guideline for systematic reviews in the Cochrane Back and Neck Group. *Spine (Phila Pa 1976)* **40**, 1660– 1673 (2015).
  53. Inoue, T., Yoshida, K., Sasaki, E., Aizawa, K. & Kamioka, H. Effects of lycopene intake on HDL-cholesterol and triglyceride levels: a systematic review with meta-analysis. *J. Food Sci.* **86**, 3285– 3302 (2021).
  54. DerSimonian, R. & Laird, N. Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin. Trials* **7**, 177– 188 (1986).
  55. Neyestani, T. R., Shariat-Zadeh, N., Gharavi, A., Kalayi, A. & Khalaji, N. The opposite associations of lycopene and body fat mass with humoral immunity in type 2 diabetes mellitus: a possible role in atherogenesis. *Iran. J. Allergy, Asthma Immunol.* **6**, 79– 87 (2007).
  56. Ried, K., Frank, O. R. & Stocks, N. P. Dark chocolate or tomato extract for prehypertension: a randomised controlled trial. *BMC Complement. Altern. Med.* **9**, 22 (2009).
  57. Cuevas-Ramos, D. *et al.* Effect of tomato consumption on high-density lipoprotein cholesterol level: a randomized, single-blinded, controlled clinical trial. *Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* **6**, 263– 273 (2013).
  58. Takagi, T. *et al.* Dietary intake of carotenoid-rich vegetables reduces visceral adiposity in obese Japanese men—a randomized, double-blind trial. *Nutrients* **12**, 2342 (2020).
  59. Matsumoto, M. *et al.* Association between serum concentration of carotenoid and visceral fat. *Nutrients* **13**, 912 (2021).
  60. Zhu, R. *et al.* Lycopene attenuates body weight gain through induction of browning via regulation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in high-fat diet-induced obese

- mice. *J. Nutr. Biochem.* **78**, 108335 (2020).
61. Takahashi, S. *et al.* Apo-12' -lycopenal, a lycopene metabolite, promotes adipocyte differentiation via peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  activation. *J. Agric. Food Chem.* **66**, 13152– 13161 (2018).
  62. Arita, Y. *et al.* Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* **257**, 79-83. (1999).
  63. López-Jaramillo, P. *et al.* The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* **18**, 37– 45 (2014).
  64. Page, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ***372**, n71 (2021).
  65. Rethlefsen, M. L. *et al.* PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for reporting literature searches in systematic reviews. *Syst. Rev.* **10**, 39 (2021).
  66. Guyatt, G. H. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ***336**, 924– 926 (2008).
  67. Essiarab, F., Taki, H., Lebrazi, H., Sabri, M. & Saïle, R. Usefulness of lipid ratios and atherogenic index of plasma in obese Moroccan women with or without metabolic syndrome. *Ethn. Dis.* **24**, 207– 212 (2014).
  68. Lee, J. S. *et al.* Triglyceride and HDL-C dyslipidemia and risks of coronary heart disease and ischemic stroke by glycemic dysregulation status: The Strong Heart Study. *Diabetes Care* **40**, 529– 537 (2017).
  69. Gasevic, D., Frohlich, J., Mancini, G. J. & Lear, S. A. Clinical usefulness of lipid ratios to identify men and women with metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* **13**, 159 (2014).
  70. Salazar, M. R. *et al.* Identifying cardiovascular disease risk and outcome: use of the plasma

- triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio versus metabolic syndrome criteria. *J. Intern. Med.* **273**, 595– 601 (2013).
71. Yang, Y.-H., Song, B.-J., Zhu, X.-J. & Pan, H.-Z. Effect of lycopene on blood lipid in hyperlipidemia patients. *Chinese J. Clin. Nutr.* **15**, 43– 45 (2007).
  72. Devaraj, S. *et al.* A dose-response study on the effects of purified lycopene supplementation on biomarkers of oxidative stress. *J. Am. Coll. Nutr.* **27**, 267– 273 (2008).
  73. Kim, J. Y. *et al.* Effects of lycopene supplementation on oxidative stress and markers of endothelial function in healthy men. *Atherosclerosis* **215**, 189– 195 (2011).
  74. Thies, F. *et al.* Effect of a tomato-rich diet on markers of cardiovascular disease risk in moderately overweight, disease-free, middle-aged adults: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **95**, 1013– 1022 (2012).
  75. Zeng, Y. *et al.* Effects of lycopene on cytokines and carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *Acta Nutr. Sin.* **35**, 268– 272 (2013).
  76. Gajendragadkar, P. R. *et al.* Effects of oral lycopene supplementation on vascular function in patients with cardiovascular disease and healthy volunteers: a randomised controlled trial. *PLoS One* **9**, e99070 (2014).
  77. Samaras, A. *et al.* Effect of a special carbohydrate-protein bar and tomato juice supplementation on oxidative stress markers and vascular endothelial dynamics in ultra-marathon runners. *Food Chem. Toxicol.* **69**, 231– 236 (2014).
  78. Tsitsimpikou, C. *et al.* Dietary supplementation with tomato-juice in patients with metabolic syndrome: a suggestion to alleviate detrimental clinical factors. *Food Chem. Toxicol.* **74**, 9– 13 (2014).
  79. Deplanque, X., Muscente-Paque, D. & Chappuis, E. Proprietary tomato extract improves metabolic response to high-fat meal in healthy normal weight subjects. *Food Nutr. Res.* **60**,

32537 (2016).

80. Chernyshova, M. P. *et al.* Systemic and skin-targeting beneficial effects of lycopene-enriched ice cream: a pilot study. *J. Dairy Sci.* **102**, 14– 25 (2019).
81. Sakamoto, H. *et al.* Elevation of serum carotenoids after continual ingestion of tomato juice. *J. Japan Soc. Nutr. Food Sci.* **47**, 93– 99 (1994).
82. Nishimura, M., Tominaga, N., Ishikawa-Takano, Y., Maeda-Yamamoto, M. & Nishihira, J. Effect of 12-week daily intake of the high-lycopene tomato (*Solanum Lycopersicum*), a variety named 'PR-7', on lipid metabolism: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Nutrients* **11**, 1177 (2019).
83. Wiese, M. *et al.* Prebiotic effect of lycopene and dark chocolate on gut microbiome with systemic changes in liver metabolism, skeletal muscles and skin in moderately obese persons. *Biomed Res. Int.* **2019**, 4625279 (2019).
84. Agarwal, S. & Rao, A. V. Tomato lycopene and low density lipoprotein oxidation: a human dietary intervention study. *Lipids* **33**, 981– 984 (1998).
85. Sutherland, W. H. F., Walker, R. J., De Jong, S. A. & Upritchard, J. E. Supplementation with tomato juice increases plasma lycopene but does not alter susceptibility to oxidation of low-density lipoproteins from renal transplant recipients. *Clin. Nephrol.* **52**, 30– 36 (1999).
86. Upritchard, J. E., Sutherland, W. H. F. & Mann, J. I. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **23**, 733– 738 (2000).
87. Collins, J. K. *et al.* Lycopene from two food sources does not affect antioxidant or cholesterol status of middle-aged adults. *Nutr. J.* **3**, 15 (2004).
88. Olfer'ev, A. M. *et al.* Effect of lycopene on blood lipoproteids in women with type 2 diabetes mellitus in postmenopause. *Vopr. Pitan.* **73**, 19– 23 (2004).

89. Blum, A. *et al.* Effects of tomatoes on the lipid profile. *Clin. Investig. Med.* **29**, 298– 300 (2006).
90. Engelhard, Y. N., Gazer, B. & Paran, E. Natural antioxidants from tomato extract reduce blood pressure in patients with grade-1 hypertension: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am. Heart J.* **151**, 100 (2006).
91. Kiokias, S. & Gordon, M. H. Dietary supplementation with a natural carotenoid mixture decreases oxidative stress. *Eur. J. Clin. Nutr.* **57**, 1135– 1140 (2003).
92. Paterson, E. *et al.* Supplementation with fruit and vegetable soups and beverages increases plasma carotenoid concentrations but does not alter markers of oxidative stress or cardiovascular risk factors. *J. Nutr.* **136**, 2849– 2855 (2006).
93. Misra, R. *et al.* LycoRed as an alternative to hormone replacement therapy in lowering serum lipids and oxidative stress markers: a randomized controlled clinical trial. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **32**, 299– 304 (2006).
94. Shen, Y. C., Chen, S. L. & Wang, C. K. Contribution of tomato phenolics to antioxidation and down-regulation of blood lipids. *J. Agric. Food Chem.* **55**, 6475– 6481 (2007).
95. Abete, I. *et al.* A regular lycopene enriched tomato sauce consumption influences antioxidant status of healthy young-subjects: a crossover study. *J. Funct. Foods* **5**, 28– 35 (2013).
96. Michaličková, D. *et al.* Comparison of polyphenol-enriched tomato juice and standard tomato juice for cardiovascular benefits in subjects with stage 1 hypertension: a randomized controlled study. *Plant Foods Hum. Nutr.* **74**, 122– 127 (2019).
97. García-Alonso, F. J., Jorge-Vidal, V., Ros, G. & Periago, M. J. Effect of consumption of tomato juice enriched with N-3 polyunsaturated fatty acids on the lipid profile, antioxidant biomarker status, and cardiovascular disease risk in healthy women. *Eur. J. Nutr.* **51**, 415– 424 (2012).

98. Valderas-Martinez, P. *et al.* Tomato sauce enriched with olive oil exerts greater effects on cardiovascular disease risk factors than raw tomato and tomato sauce: a randomized trial. *Nutrients* **8**, 170 (2016).
99. Burton-Freeman, B., Talbot, J., Park, E., Krishnankutty, S. & Edirisinghe, I. Protective activity of processed tomato products on postprandial oxidation and inflammation: a clinical trial in healthy weight men and women. *Mol. Nutr. Food Res.* **56**, 622– 631 (2012).
100. Shea, B. J. *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* **358**, j4008 (2017).
101. Kapoor, M. C. Types of studies and research design. *Indian J. Anaesth.* **60**, 626– 630 (2016).
102. Wierzbicki, A. S., Poston, R. & Ferro, A. The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacol. Ther.* **99**, 95– 112 (2003).
103. Edwards, J. E. & Moore, R. A. Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC Fam. Pract.* **4**, 18 (2003).
104. Aizawa, K., Inoue, T. & Suganuma, H. A possible relationship between tomatoes, lycopene, and level of high-density lipoprotein-cholesterol. in *Lycopene and Tomatoes in Human Nutrition and Health* (eds. Rao, A. V., Young, G. L. & Rao, L. G.) 41– 50 (CRC Press, 2018). doi:<https://doi.org/10.1201/9781351110877>.
105. McEneny, J. *et al.* Lycopene intervention reduces inflammation and improves HDL functionality in moderately overweight middle-aged individuals. *J. Nutr. Biochem.* **24**, 163– 168 (2013).
106. Palozza, P., Catalano, A., Simone, R. E., Mele, M. C. & Cittadini, A. Effect of lycopene and tomato products on cholesterol metabolism. *Ann. Nutr. Metab.* **61**, 126– 134 (2012).
107. Friedewald, W. T., Levy, R. I. & Fredrickson, D. S. Estimation of the concentration of

- low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* **18**, 499– 502 (1972).
108. Christou, G. A. & Kiortsis, D. N. Adiponectin and lipoprotein metabolism. *Obes. Rev.* **14**, 939– 949 (2013).
109. Forrester, J. S., Makkar, R. & Shah, P. K. Increasing high-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemia by cholesteryl ester transfer protein inhibition: an update for clinicians. *Circulation* **111**, 1847– 1854 (2005).
110. Duffy, D. & Daniel J Rader. Update on strategies to increase HDL quantity and function. *Nat Rev Cardiol* **6**, 455– 463 (2009).
111. Vartiainen, E., Laatikainen, T., Peltonen, M. & Puska, P. Predicting coronary heart disease and stroke: the FINRISK calculator. *Glob. Heart* **11**, 213– 216 (2016).
112. Mills, K. T., Stefanescu, A. & He, J. The global epidemiology of hypertension. *Nat. Rev. Nephrol.* **16**, 223– 237 (2020).
113. World Health Organization. *Guideline: Sodium intake for adults and children. World Health Organization* (2012).
114. Powles, J. *et al.* Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ Open* **3**, e003733 (2013).
115. Paran, E., Novack, V., Engelhard, Y. N. & Hazan-Halevy, I. The effects of natural antioxidants from tomato extract in treated but uncontrolled hypertensive patients. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **23**, 145– 151 (2009).
116. Burton-Freeman, B. *et al.* Processed tomato products and risk factors for cardiovascular disease. *Nutr. Aging* **3**, 193– 201 (2015).
117. Wolak, T. *et al.* Effect of tomato nutrient complex on blood pressure: a double blind,



- randomized dose– response study. *Nutrients* **11**, 950 (2019).
118. Uddin, M., Biswas, D., Ghosh, A., O’Kennedy, N. & Duttaroy, A. K. Consumption of Fruitflow® lowers blood pressure in pre-hypertensive males: a randomised, placebo controlled, double blind, cross-over study. *Int J Food Sci Nutr* **69**, 494– 502 (2018).
  119. Dalbeni, A. *et al.* Positive effects of tomato paste on vascular function after a fat meal in male healthy subjects. *Nutrients* **10**, 1310 (2018).
  120. Di Tomo, P. *et al.*  $\beta$ -Carotene and lycopene affect endothelial response to TNF- $\alpha$  reducing nitro-oxidative stress and interaction with monocytes. *Mol. Nutr. Food Res.* **56**, 217– 227 (2012).
  121. Moncada, S. *et al.* The L-arginine:nitric oxide pathway. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **17**, S1– S9 (1991).
  122. Xu, J. & Zou, M. H. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction. *Circulation* **120**, 1266– 1286 (2009).
  123. Mandras, S. *et al.* Combination therapy in pulmonary arterial hypertension—Targeting the nitric oxide and prostacyclin pathways. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* **26**, 453– 462 (2021).
  124. 塚原宏一. 酸化ストレスの生体マーカー. *小児感染免疫* **24**, 181– 189 (2012).
  125. Bassi-Dibai, D. *et al.* Rehabilitation of individuals with diabetes mellitus: focus on diabetic myopathy. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **13**, 869921 (2022).
  126. Turner, R. C., Cull, C. a, Frighi, V. & Holman, R. R. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* **281**, 2005– 2012 (1999).
  127. Rehman, K. & Akash, M. S. H. Mechanism of generation of oxidative stress and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: How are they interlinked? *J. Cell. Biochem.* **118**, 3577– 3585 (2017).

128. Abdali, D., Samson, S. E. & Grover, A. K. How effective are antioxidant supplements in obesity and diabetes? *Med. Princ. Pract.* **24**, 201– 215 (2015).
129. Quansah, D. Y. *et al.* Associations of dietary antioxidants and risk of type 2 diabetes: data from the 2007-2012 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Molecules* **22**, 1664 (2017).
130. Jiang, Y. W. *et al.* Dietary intake and circulating concentrations of carotenoids and risk of type 2 diabetes: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Adv. Nutr.* **12**, 1723– 1733 (2021).
131. Leh, H. E., Mohd Sopian, M., Abu Bakar, M. H. & Lee, L. K. The role of lycopene for the amelioration of glycaemic status and peripheral antioxidant capacity among the type II diabetes mellitus patients: a case– control study. *Ann. Med.* **53**, 1058– 1064 (2021).
132. Mummidi, S. *et al.* Serum carotenoids and Pediatric Metabolic Index predict insulin sensitivity in Mexican American children. *Sci. Rep.* **11**, 871 (2021).
133. Inoue, T., Yoshida, K., Sasaki, E., Aizawa, K. & Kamioka, H. Effect of lycopene intake on the fasting blood glucose level: a systematic review with meta-analysis. *Nutrients* **15**, 122 (2023).
134. Gao, Q. *et al.* The association between intake of dietary lycopene and other carotenoids and gestational diabetes mellitus risk during mid-trimester: a cross-sectional study. *Br. J. Nutr.* **121**, 1405– 1412 (2019).
135. Shabani, E., Sayemiri, K. & Mohammadpour, M. The effect of garlic on lipid profile and glucose parameters in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Prim. Care Diabetes* **13**, 28– 42 (2019).
136. Suksomboon, N., Poolsup, N. & Punthanitisarn, S. Effect of Aloe vera on glycaemic control in prediabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.* **41**, 180– 188 (2016).

137. Hashimoto, N., Tominaga, N., Wakagi, M. & Ishikawa-Takano, Y. Consumption of lycopene-rich tomatoes improved glucose homeostasis in rats via an increase in leptin levels. *J. Nat. Med.* **74**, 252– 256 (2020).
138. Yin, Y., Zheng, Z. & Jiang, Z. Effects of lycopene on metabolism of glycolipid in type 2 diabetic rats. *Biomed. Pharmacother.* **109**, 2070– 2077 (2019).
139. Zheng, Z., Yin, Y., Lu, R. & Jiang, Z. Lycopene ameliorated oxidative stress and inflammation in type 2 diabetic rats. *J. Food Sci.* **84**, 1194– 1200 (2019).
140. 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所. 「健康食品」の素材情報データベース. リコピン. <https://hfnet.nibiohn.go.jp/contents/detail710lite.html> (2023). (Accessed on 20 February 2023)
141. National Institutes of Health. National Library of Medicine. Lycopene. <https://medlineplus.gov/druginfo/natural/554.html> (2023). (Accessed on 20 February 2023)
142. Reich, P., Shwachman, H. & Craig, J. M. Lycopopenemia: a variant of carotenemia. *N Engl J Med* **262**, 263– 269 (1960).
143. Böhm, V. & Bitsch, R. Intestinal absorption of lycopene from different matrices and interactions to other carotenoids, the lipid status, and the antioxidant capacity of human plasma. *Eur. J. Nutr.* **38**, 118– 125 (1999).
144. Gärtner, C., Stahl, W. & Sies, H. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am. J. Clin. Nutr.* **66**, 116– 122 (1997).
145. Brown, M. J. *et al.* Carotenoid bioavailability is higher from salads ingested with full-fat than with fat-reduced salad dressings as measured with electrochemical detection. *Am. J. Clin. Nutr.* **80**, 396– 403 (2004).
146. Unlu, N. Z. *et al.* Lycopene from heat-induced cis-isomer-rich tomato sauce is more bioavailable than from all-trans-rich tomato sauce in human subjects. *Br. J. Nutr.* **98**,

- 140– 146 (2007).
147. Richelle, M. *et al.* A food-based formulation provides lycopene with the same bioavailability to humans as that from tomato paste. *J. Nutr.* **132**, 404– 408 (2002).
148. Guo, H., Ding, J., Liang, J. & Zhang, Y. Association of red meat and poultry consumption with the risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Front. Nutr.* **8**, 691848 (2021).
149. Guo, H., Ding, J., Liang, J. & Zhang, Y. Associations of whole grain and refined grain consumption with metabolic syndrome. A meta-analysis of observational studies. *Front. Nutr.* **8**, 695620 (2021).
150. Lee, K. & Kim, J. Serum vitamin D status and metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr. Res. Pract.* **15**, 329– 345 (2021).

別表

別表 2-1 本研究実施に関わった研究者

氏名	所属
井上拓郎	東京農業大学大学院環境共生学専攻、カゴメ株式会社
上岡洋晴	東京農業大学大学院環境共生学専攻／教授
眞喜志まり	東邦大学習志野メディアセンター／司書
相澤宏一	カゴメ株式会社／博士
吉田和敬	カゴメ株式会社／博士
佐々木恵理加	カゴメ株式会社

別表 2-2 データベースの検索式

別表2-2-1 検索式 PubMed (1回目)

**Database: PubMed (MEDLINE)**

Date of search: August 24, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
#1	Search "lycopene" [Supplementary Concept]	2,329
#2	Search ("all-trans-lycopene"[Title/Abstract] OR "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer"[Title/Abstract] OR "prolycopene"[Title/Abstract] OR "lycopene, (cis)-isomer"[Title/Abstract] OR "LYC-O-MATO"[Title/Abstract] OR "lycopene, (13-cis)-isomer"[Title/Abstract] OR "Prolycopene"[Title/Abstract] OR "Psi,psi-carotene"[Title/Abstract])	129
#3	Search (#1 OR #2)	2,380
#4	Search (#1 OR #2) Filters: Journal Article	2,323
#5	Search (#1 OR #2) Filters: Journal Article; Other Animals	645
#6	Search (#4 NOT #5)	1,678
#7	Search ((Observational Study[Title/Abstract] OR observat*[Title/Abstract] OR "follow-up"[Title/Abstract] OR follow[Title/Abstract] OR (analyze[Title/Abstract] AND (studies[Title/Abstract] OR study))[Title/Abstract] OR enroll*[Title/Abstract] OR "case-control"[Title/Abstract] OR risk[Title/Abstract] OR assess*[Title/Abstract] OR increase[Title/Abstract] OR (decrease[Title/Abstract] OR reduce)[Title/Abstract] OR prospective[Title/Abstract] OR randomize*[Title/Abstract] OR "cross-over"[Title/Abstract] OR controlled[Title/Abstract] OR conduct*[Title/Abstract] OR investigate*[Title/Abstract] OR (compare[Title/Abstract] AND (effect*[Title/Abstract] OR outcome))[Title/Abstract] OR intervention[Title/Abstract] OR vitro[Title/Abstract] OR design*[Title/Abstract])) AND (study[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract]))	1,061,342
#8	Search (#6 AND #7)	219

別表2-2-2 検索式 PubMed (2回目)

**Database: PubMed (MEDLINE)**

Date of search: June 1, 2022

Searcher: Takuro Inoue

#	Search terms	Hits
#1	Search: lycopene[Supplementary Concept]	2,894
#2	Search: ("all-trans-lycopene" OR (lycopene AND cis-isomer) OR (lycopene AND 7-cis) OR (lycopene AND 7'-cis) OR (lycopene AND 9-cis) OR (lycopene AND 9'-cis) OR (lycopene AND 13-cis) OR "prolycopene" OR "LYC-O-MATO" OR "Prolycopene" OR "psi-carotene")	247
#3	Search: #1 OR #2	3,022
#4	Search: (Observational Study[Title/Abstract] OR observat*[Title/Abstract] OR "follow-up"[Title/Abstract] OR follow[Title/Abstract] OR (analyze[Title/Abstract] AND (studies[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract]))) OR enrole*[Title/Abstract] OR "case-control"[Title/Abstract] OR risk[Title/Abstract] OR assesse*[Title/Abstract] OR increase[Title/Abstract] OR (decrease[Title/Abstract] OR reduce[Title/Abstract]) OR prospective[Title/Abstract] OR randomize*[Title/Abstract] OR "cross-over"[Title/Abstract] OR controlled[Title/Abstract] OR conduct*[Title/Abstract] OR investigat*[Title/Abstract] OR (compare[Title/Abstract] AND (effect*[Title/Abstract] OR outcome[Title/Abstract]))) OR intervention[Title/Abstract] OR design*[Title/Abstract] AND (study[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract])	7,212,044
#5	Search: #3 AND #4	1,436
#6	Search: #3 AND #4 Filters: Other Animals	477
#7	Search: #5 NOT #6	959

別表2-2-3 検索式 Web of Science (FSTA以外)

**Database: Web of Science (Core Collection, Current Chemical Reactions, Index Chemicus, Data Citation Index, Current Contents Connect, BIOSIS Citation Index, Zoological Record, Medline, Derwent Innovations Index)**

Date of search: August 24, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
#1	トピック: (lycopene OR "all-trans-lycopene" OR "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer" OR "prolycopene" OR "lycopene, (cis)-isomer" OR "LYC-O-MATO" OR "lycopene, (13-cis)-isomer" OR "Prolycopene" OR "Psi,psi-carotene") データベース= WOS, BCI, CCC, DRCI, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO, ZOOREC タイムスパン=全範囲 検索言語=自動	13,141
#2	トピック: (Observational Study OR observat* OR "follow-up" OR follow OR (analyze and (studies OR study)) OR enroll* OR "case-control" OR risk OR assess* OR increase OR (decrease OR reduce) OR prospective OR randomize* OR "cross-over" OR controlled OR conduct* OR investigate* OR (compare AND (effect* OR outcome)) OR intervention OR vitro OR design*) データベース= WOS, BCI, CCC, DRCI, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO, ZOOREC タイムスパン=全範囲 検索言語=自動	49,416,642
#3	#2 AND #1 データベース= WOS, BCI, CCC, DRCI, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO, ZOOREC タイムスパン=全範囲 検索言語=自動	9,397
#4	#2 AND #1 絞り込み: ドキュメントタイプ: (ARTICLE) データベース= WOS, BCI, CCC, DRCI, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO, ZOOREC タイムスパン=全範囲 検索言語=自動	7,535
#5	トピック: (rat OR mice OR Rattus OR rats) データベース= WOS, BCI, CCC, DRCI, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO, ZOOREC タイムスパン=全範囲 検索言語=自動	5,063,552
#6	#4 NOT #5 データベース= WOS, BCI, CCC, DRCI, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO, ZOOREC タイムスパン=全範囲 検索言語=自動	6,495
#7	トピック: (oral OR peroral OR orally OR perorally) データベース= WOS, BCI, CCC, DRCI, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO, ZOOREC タイムスパン=全範囲 検索言語=自動	1,380,051
#8	#6 AND #7 データベース= WOS, BCI, CCC, DRCI, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO, ZOOREC タイムスパン=全範囲 検索言語=自動	234



別表2-2-4 検索式 Web of Science (FSTA)

**Database: Web of Science (FSTA)**

Date of search: September 6, 2018

Searcher: Takuro Inoue

#	Search terms	Hits
#1	トピック: ((lycopene OR "all-trans-lycopene" OR "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer" OR "prolycopene" OR "lycopene, (cis)-isomer" OR "LYC-O-MATO" OR "lycopene, (13-cis)-isomer" OR "Prolycopene" OR "Psi,psi-carotene")) 索引=FSTA タイムスパン=全範囲	3,751
#2	トピック: ((Observational Study OR observat* OR "follow-up" OR follow OR (analyze and (studies OR study)) OR enroll* OR "case-control" OR risk OR assess* OR increase OR (decrease OR reduce) OR prospective OR randomize* OR "cross-over" OR controlled OR conduct* OR investigate* OR (compare AND (effect* OR outcome)) OR intervention OR vitro OR design*)) 索引=FSTA タイムスパン=全範囲	785,472
#3	#2 AND #1 索引=FSTA タイムスパン=全範囲	2,782
#4	#2 AND #1 絞り込み: ドキュメントタイプ: ( JOURNAL ARTICLE ) 索引=FSTA タイムスパン=全範囲	2,582
#5	トピック: ((oral OR peroral OR orally OR perorally)) 索引=FSTA タイムスパン=全範囲	17,616
#6	#5 AND #4 索引=FSTA タイムスパン=全範囲	59

別表2-2-5 検索式 Cochrane Library (Cochrane Reviews)

**Database: Cochrane Library (Cochrane Reviews)**

Date of search: August 21, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
#1	("all-trans-lycopene" OR "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer" OR "prolycopene" OR "lycopene, (cis)-isomer" OR "LYC-O-MATO" OR "lycopene, (13-cis)-isomer" OR "Prolycopene" OR "Psi,psi-carotene" OR lycopene):ti,ab,kw in Cochrane Reviews	4

別表2-2-6 検索式 Cochrane Library (Cochrane Protocols)

**Database: Cochrane Library (Cochrane Protocols)**

Date of search: August 21, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
#1	("all-trans-lycopene" OR "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer" OR "prolycopene" OR "lycopene, (cis)-isomer" OR "LYC-O-MATO" OR "lycopene, (13-cis)-isomer" OR "Prolycopene" OR "Psi,psi-carotene" OR lycopene):ti,ab,kw in Cochrane Protocols	0

別表2-2-7 検索式 Cochrane Library (Trials)

**Database: Cochrane Library (Trials)**

Date of search: August 21, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
#1	("all-trans-lycopene" OR "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer" OR "prolycopene" OR "lycopene, (cis)-isomer" OR "LYC-O-MATO" OR "lycopene, (13-cis)-isomer" OR "Prolycopene" OR "Psi,psi-carotene" OR lycopene):ti,ab,kw in Trials	496

別表2-2-8 検索式 Cochrane Library (Editorials)

**Database: Cochrane Library (Editorials)**

Date of search: August 21, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
#1	("all-trans-lycopene" OR "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer" OR "prolycopene" OR "lycopene, (cis)-isomer" OR "LYC-O-MATO" OR "lycopene, (13-cis)-isomer" OR "Prolycopene" OR "Psi,psi-carotene" OR lycopene):ti,ab,kw in Editorials	0

別表2-2-9 検索式 Cochrane Library (Special Collections)

**Database: Cochrane Library (Special Collections)**

Date of search: August 21, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
#1	("all-trans-lycopene" OR "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer" OR "prolycopene" OR "lycopene, (cis)-isomer" OR "LYC-O-MATO" OR "lycopene, (13-cis)-isomer" OR "Prolycopene" OR "Psi,psi-carotene" OR lycopene):ti,ab,kw in Special collections	0

別表2-2-10 検索式 Cochrane Library (Clinical Answers)

**Database: Cochrane Library (Clinical Answers)**

Date of search: August 21, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
#1	("all-trans-lycopene" OR "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer" OR "prolycopene" OR "lycopene, (cis)-isomer" OR "LYC-O-MATO" OR "lycopene, (13-cis)-isomer" OR "Prolycopene" OR "Psi,psi-carotene" OR lycopene):ti,ab,kw in Clinical Answers	0

別表2-2-11 検索式 SciFinder

**Database: SciFinder**

Date of search: August 21, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
#1	<p>Explore substances by ID: 502-65-8 initiated</p> <p>Explore complete</p> <p>Explore results</p> <p>Answer set 1 created with 1 answer from REGISTRY</p> <p>Retrieve reference information in 1 substance of Answer set 1</p> <p>Additional related references, e.g., activity studies, disease studies.</p> <p>Answer set 2 created with</p> <p>12,652 answers from CAPLUS</p> <p>2,329 answers from MEDLINE</p>	14,981
#2	<p>Kept 3994 reference answers from Answer set 2 analyzed by 'Index Term'</p> <p>Answer set 3 created with</p> <p>2,703 answers from CAPLUS</p> <p>1,291 answers from MEDLINE</p>	3,994
#3	<p>Explore references by research topic: rat OR mice OR Rattus OR rats initiated, resulting in 5 candidates</p> <p>Explore complete</p> <p>Candidates Selected</p> <p>5814592 references were found containing at least one of the concepts "rat", "mice", "Rattus" or "rats".</p> <p>3220849 references were found containing the concept "rat".</p> <p>2906463 references were found containing the concept "mice".</p> <p>66824 references were found containing the concept "Rattus".</p> <p>3220849 references were found containing the concept "rats".</p> <p>Explore results</p> <p>Answer set 6 created with</p> <p>2,697,405 answers from CAPLUS</p> <p>3,117,187 answers from MEDLINE</p>	5,814,592
#4	#2 NOT #3	1,172
#5	<p>Kept 447 reference answers from Answer set 9 analyzed by 'Index Term'</p> <p>Answer set 10 created with 447 answers from MEDLINE</p>	447

別表2-2-12 検索式 Global Index Medicus

**Database: Global Index Medicus**

Date of search: August 31, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
#1	トピック: (lycopene OR "all-trans-lycopene" OR "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer" OR "prolycopene" OR "lycopene, (cis)-isomer" OR "LYC-O-MATO" OR "lycopene, (13-cis)-isomer" OR "Prolycopene" OR "Psi,psi-carotene")	4,568
#2	トピック: (lycopene OR "all-trans-lycopene" OR "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer" OR "prolycopene" OR "lycopene, (cis)-isomer" OR "LYC-O-MATO" OR "lycopene, (13-cis)-isomer" OR "Prolycopene" OR "Psi,psi-carotene") filter: Index WPRIM (Western Pacific) (remover) LILACS (Americas) (remover) IMSEAR (South-EastAsia) (remover) IMEMR (Eastern Mediterranean) (remover) AIM (Africa) (remover) Limits Humans (remover)	25
#3	DeCS/MeSH : (lycopene)	0
#4	#2 OR #3	25

別表2-2-13 検索式 Western Pacific Region Index Medicus

**Database: Western Pacific Region Index Medicus**

Date of search: August 31, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
#1	Search All:lycopene OR All:"all-trans-lycopene" OR All:"lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer" OR All:"lycopene, (cis)-isomer" OR All:"LYC-O-MATO" OR All:prolycopene OR All:"lycopene, (13-cis)-isomer"	96
#2	Search All:"Psi,psi-carotene"	0
#3	#1 OR #2	96

別表2-2-14 検索式 CINAHL

**Database: CINAHL**

Date of search: August 21, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
S1	(MH "Lycopene")	373
S2	TX "all-trans-lycopene" OR "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer" OR "prolycopene" OR "lycopene, (cis)-isomer" OR "LYC-O-MATO" OR "lycopene, (13-cis)-isomer" OR "Prolycopene" OR "Psi,psi-carotene" OR lycopene	1,560
S3	TI ( "all-trans-lycopene" OR "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer" OR "prolycopene" OR "lycopene, (cis)-isomer" OR "LYC-O-MATO" OR "lycopene, (13-cis)-isomer" OR "Prolycopene" OR "Psi,psi-carotene" OR lycopene ) OR AB ( "all-trans-lycopene" OR "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer" OR "prolycopene" OR "lycopene, (cis)-isomer" OR "LYC-O-MATO" OR "lycopene, (13-cis)-isomer" OR "Prolycopene" OR "Psi,psi-carotene" OR lycopene )	512
S4	(TI "all-trans-lycopene" OR "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer" OR "prolycopene" OR "lycopene, (cis)-isomer" OR "LYC-O-MATO" OR "lycopene, (13-cis)-isomer" OR "Prolycopene" OR "Psi,psi-carotene" OR lycopene OR AB "all-trans-lycopene" OR "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer" OR "prolycopene" OR "lycopene, (cis)-isomer" OR "LYC-O-MATO" OR "lycopene, (13-cis)-isomer" OR "Prolycopene" OR "Psi,psi-carotene" OR lycopene) AND (S1 OR S3)	677
S5	S1 OR S3 限定 - 人間; 出版物タイプ: Journal Article	310

別表2-2-15 検索式 Reaxys

**Database: Reaxys**

Date of search: August 29, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
1. Query	IDE.XRN=1730097	3,585
2. Query	((CBI.BICIT='lycopene') OR (CBI.BICIT='all-trans lycopene') OR (CBI.BICIT="'lycopene, (7-cis,7"-cis,9-cis,9"-cis)-isomer") OR (CBI.BICIT='prolycopene') OR (CBI.BICIT="'lycopene, (cis)-isomer") OR (CBI.BICIT='lycopene') AND (CBI.BICIT="'LYC-O-MATO") OR (CBI.BICIT="'lycopene, (13-cis)-isomer"))	9,998
3. Query	CBI.BICIT = '(Observational Study OR observat* OR follow-up OR follow OR (analyze and (studies OR study)) OR enroll* OR case-control OR risk OR assess* OR increase OR (decrease OR reduce) OR prospective OR randomize* OR cross-over OR controlled OR conduct* OR investigate* OR (compare AND (effect* OR outcome)) OR intervention OR vitro OR design*)'	22,591,279
4. Query	(((1. Query)) AND ((3. Query)))	2,035
5. Query	(((3. Query)) AND ((2. Query)))	6,697
6. Query	(((5. Query)) OR ((4. Query)))	7,565
7. Query	filtered by Document Type	5,760
8. Query	CBI.BICIT = 'rat OR mice OR Rattus OR rats OR mice*'	2,891,019
9. Query	(((7. Query)) NOT ((8. Query)))	5,043
10. Query	CBI.BICIT = 'oral'	1,006,620
11. Query	CBI.BICIT = 'peroral'	8,220
12. Query	CBI.BICIT = 'orally'	128,579
13. Query	CBI.BICIT = 'perorally'	1,272
14. Query	(((10. Query)) OR ((11. Query)) OR ((12. Query)) OR ((13. Query)))	1,084,457
15. Query	(((14. Query)) AND ((9. Query)))	209

別表2-2-16 検索式 医中誌Web

**Database: Ichushi-Web**

Date of search: August 20, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
#1	"リコペン"/TA or "プロリコペン"/TA or "ψ,ψ-カロテン"/TA or "リコピン"/TA or "リコペン"/TA or "all-trans-リコペン"/TA or "Lycopene"/TA or "all-trans-Lycopene"/TA or "ψ,ψ-Carotene"/TA	216
#2	"リコペン"/AL or "プロリコペン"/AL or "ψ,ψ-カロテン"/AL or "リコピン"/AL or "リコペン"/AL or "all-trans-リコペン"/AL or "Lycopene"/AL or "all-trans-Lycopene"/AL or "ψ,ψ-Carotene"/AL	332
#3	Lycopene/TH	278
#4	("Lycopene"/TH or "LYC-O-MATO"/AL)	278
#5	Lycopin/AL	1
#6	("Lycopene"/TH or "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer"/AL) or ("Lycopene"/TH or "lycopene, (cis)-isomer"/AL) or ("Lycopene"/TH or "lycopene, (13-cis)-isomer"/AL)	
#7	#2 OR #3 or #4 or #5 or #6	333
#8	(#6) and (PT=会議録除く)	209



別表2-2-17 検索式 JDream III

**Database: JDream III (JMEDPlus)**

Date of search: August 20, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
L1	"リコペン"/AL OR "プロリコペン"/AL OR "ψ, ψ-カロテン"/AL OR "リコピン"/AL OR "リコペン"/AL OR "all-trans-リコペン"/AL OR "Lycopene"/ALE OR "all-trans-Lycopene"/ALE OR "ψ,ψ-Carotene"/ALE OR "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer"/AL OR "lycopene, (cis)-isomer"/AL OR "lycopene, (13-cis)-isomer"/AL	665
L2	J6.206E/SN	518
L3	502-65-8/RN	518
L4	((LYC-O-MATO/ALE + LYC-O-MATO/TI) + LYC-O-MATO/AB)	0
L5	LYC-O-MATO	0
L6	prolycopene	0
L7	Lycopin	0
L8	L1 OR L2 OR L3 OR L4 OR L5 OR L6 OR L7	665
L9	L8 AND A/DT	475
L10	(ラット/CW OR マウス/CW OR ハムスター/CW OR スナネズミ/AL OR ウシ/CW OR 動物実験/CW)	572,379
L11	L9 NOT L10	353
L12	(イネ OR 食餌効果)/CT	28,310
L13	L11 NOT L12	339
L14	(家畜 OR 除草剤 OR 遺伝子発現)/CTS	338,704
L15	L13 NOT L14	315
L16	(超臨界流体抽出 OR 生物進化 OR 工学)/CT	59,646
L17	L15 NOT L16	309

別表2-2-18 検索式 AGRIS

**Database: AGRIS**

Date of search: August 29, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
#1	Query : lycopene OR "all-trans-lycopene" OR "lycopene,(7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer" OR "prolycopene" OR "lycopene, (cis)-isomer" OR "LYC-O-MATO" OR "lycopene, (13-cis)-isomer" OR "Prolycopene" OR "Psi,psi-carotene"	199

別表2-2-19 検索式 University Hospital Medical Information Network-Clinical Trials Registry

**Database: University Hospital Medical Information Network-Clinical Trials Registry**

Date of search: September 10, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
#1	自由記載語: (lycopene) 検索範囲: 全試験情報表示/All trial	12
#2	自由記載語: (all-trans-lycopene) 検索範囲: 全試験情報表示/All trial	0
#3	自由記載語: (lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer) 検索範囲: 全試験情報表示/All trial	0
#4	自由記載語: (prolycopene) 検索範囲: 全試験情報表示/All trial	0
#5	自由記載語: (lycopene, (cis)-isomer) 検索範囲: 全試験情報表示/All trial	0
#6	自由記載語: LYC-O-MATO) 検索範囲: 全試験情報表示/All trial	0
#7	自由記載語: (lycopene, (13-cis)-isomer) 検索範囲: 全試験情報表示/All trial	0
#8	自由記載語: (Psi,psi-carotene) 検索範囲: 全試験情報表示/All trial	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	12

別表2-2-20 検索式 International Clinical Trials Registry Platform

**Database: International Clinical Trials Registry Platform**

Date of search: August 31, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
#1	139 records for 137 trials found for: lycopene OR All:all-trans-lycopene OR All:lycopene, 7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis-isomer OR All:lycopene, cis-isomer OR All:LYC-O-MATO OR All:prolycopene OR All:lycopene, 13-cis-isomer OR All:Psi,psi-carotene	137

別表2-2-21 検索式 ClinicalTrials.gov

**Database: ClinicalTrials.gov**

Date of search: September 1, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
#1	85 Studies found for: lycopene OR "all-trans-lycopene" OR "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer" OR "prolycopene" OR "lycopene, (cis)-isomer" OR "LYC-O-MATO" OR "lycopene, (13-cis)-isomer" OR "Psi,psi-carotene" Also searched for Lycopene and LYC-O-MATO.	85

別表2-2-22 検索式 International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)

**Database: International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)**

Date of search: September 1, 2018

Searcher: Mari Makishi

#	Search terms	Hits
#1	21 records found for lycopene	21
#2	0 records found for "all-trans-lycopene"	0
#3	0 records found for "lycopene, (7-cis,7'-cis,9-cis,9'-cis)-isomer"	0
#4	0 records found for prolycopene	0
#5	0 records found for "lycopene, (cis)-isomer"	0
#6	0 records found for "LYC-O-MATO"	0
#7	0 records found for "lycopene, (13-cis)-isomer"	0
#8	0 records found for "Psi,psi-carotene"	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	21