

1999064/

厚生科学研究（食品安全総合研究事業）

特定保健用食品素材の安全性確保に関する研究

平成11年度 報告書

平成12年3月

主任研究者：中 村 治 雄

目 次

1.研究組織	2
2.総括研究概要版	3
3.総括研究報告	6
4.分担研究報告書	
大豆蛋白質における安全性の検討 中村治雄（三越厚生事業団）	11
腎機能障害における特定保健用食品素材の安全性の検討 猿田享男（慶応義塾大学医学部）	14
難消化性デキストリン長期摂取における安全性に関する検討 池田義雄（東京慈恵会医科大学）	17
難消化性糖アルコールとその摂取方法による最大無作用量への影響 奥 恒行（長崎県立シーボルト大学）	21

研究組織

①研究者名	②分担した研究項目	③研究実施場所 (施設)	④研究実施期間
中村 治雄	大豆蛋白摂取における安全性の検討	三越厚生事業団 (防衛医科大学校)	平成11年4月1日 ～平成12年3月31日
猿田 享男	腎機能障害における特定保健用食品 素材の安全性の検討	慶応義塾大学医学部	同 上
池田 義雄	難消化性デキストリン長期摂取にお ける安全性に関する検討	東京慈恵会医科大学	同 上
奥 恒行	難消化性糖アルコールとその摂取方 法による最大無作用量への影響	長崎県立シーボルト大学	同 上

(別添1)

厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版

研究費の名称=厚生科学研究費

研究事業名=食品安全総合研究事業

研究課題名=特定保健用食品素材の安全性確保に関する研究

国庫補助金精算所要額(円)=14,400,000

研究期間=1998-2000

研究年度=1999

主任研究者名=中村治雄(三越厚生事業団)

分担研究者名=池田義雄(東京慈恵会医科大学健康医学科), 猿田享男(慶應義塾大学医学部内科)
奥 恒行(長崎県立シーボルト大学)

研究目的=コレステロール値、血圧、血糖などの軽度増加例が全般に増加しつつある現状であり、特に血清コレステロール濃度は、ここ10年に10~15mg/dl程度上昇しており、年に約1mg/dlの増加が確認されている。これらの点を考えると、食事、運動などの一般的生活習慣の注意が、その対策として重要である。

現在、特定保健用食品として汎用されている素材として、それぞれ境界域コレステロール値に対して大豆蛋白が、血圧の軽度上昇に対してはアミールS、杜仲葉エキスなどが、血糖の上昇および便通異常に対して難消化性デキストリンがある。

これらの食品素材は、その性質上長期にわたって摂取される可能性をもっており、その意味では有効性の他に、安全性も確認され、必要があれば対策もとられなければならない。

今回、大豆蛋白、アミールS、杜仲葉エキス、難消化性デキストリンについて、それぞれ同意を得られたヒト症例について、安全性を中心に検討すること、また糖アルコールの最大無作用量を知ることが目的とした。

研究方法=大豆蛋白: 血清コレステロール値が170~230 mg/dlの正常または境界領域の男性(25~40才)医師14例に大豆蛋白(予め実験に適切であると検討してきた20g/日)を3週間摂取し、非摂取3週間とビタミンE併用摂取3週間を置く交叉試験を実施した。この間1週毎に早朝空腹時に採血し、総コレステロール、LDL-コレステロール、トリグリセライド、HDL-コレステロール、ビタミンE、Fe、テストステロン、エストロゲン、フィブリノーゲン、PAI-Iを測定すると共に自覚症状をチェックした。
(中村)

アミールS、杜仲葉エキスなど: 21-68才の軽症本態性高血圧例18例にアミールS(150ml)を3ヶ月、44-81才の同様な高血圧5例に杜仲葉エキスを3ヶ月、ペプチドスープを18例に飲用させ、肝機能、電解質、脂質、クレアチンを測定した。また、平均血清クレアチニン3.6mg/dlの患者5例に対しても杜仲葉エキスを飲用させた。(猿田)

難消化性デキストリン：OLETF ラットの心血管病変に対する長期投与の影響をみるべく、同ラット48匹を4群に別け、難消化性デキストリン、セルロース、グアガム、対照群を設定し8%濃度で平均15ヶ月摂取させ、死亡率、体重増加率、冠動脈硬化病変などの所見を調査した。また、平均年齢56才のインスリン注射の2型糖尿病30例に、各食事と共に1日3回「健人茶論」340mlを摂取させ、血糖値、自覚症状を評価した。(池田)

難消化性アルコール(ラクチオール)：最大無作用量と影響因子を観察すべく19~25才の健常女子33名にラクチオール12g、20g、30g、40g、ラクチオール入りシュガーレスチョコレート7、9、11、13、15枚を順次少量から摂取し、便性状、腹部症状、その他自覚症状を観察した。(奥)

なお、これらの対象全例に実験計画、副作用などを説明し、同意を得ている。

結果=大豆蛋白：血清脂質は摂取後3週間が最も明らかで、その後前値に戻る傾向を示し、この点はすでに報告した結果を再現している。

総コレステロールは8.2%、LDL-コレステロール8.7%、トリグリセライド12.9%、の減少を認め、HDLコレステロールも軽度ながら減少した。この際、特に臨床検査値に明らかな異常は認められなかった。しかし、テストステロン2%、ビタミンE7.2%の減少を認めた。エストロゲンは12.5%上昇し、Fe、PAI-Iには変化は認められなかった。また、ビタミンE400mg/日併用ではテストステロン、ビタミンEの減少、エストロゲンの上昇は是正された。

アミールS摂取3ヶ月後収縮期血圧 8mmHg、拡張期血圧4mmHgの減少を認め、心拍数、肝機能、電解質、クレアチニン、脂質には変化が認められなかった。

杜仲葉3ヶ月摂取で収縮期血圧7mmHg、拡張期血圧4mmHgの降圧をみとめている。心機能、肝機能、電解質、クレアチニン、脂質には有意の変化は認められていない。

ペプチドスープ摂取で収縮期血圧6mmHg、拡張期血圧3mmHgの低下がみられた。18例中2例に咳嗽が出現し、摂取中止により咳嗽は消失している。ペプチドスープのもつアンジオテンシン変換酵素阻害によるものと考えられる。

腎機能低下例での杜仲葉エキス飲用の変化はクレアチニンで3.6mg/dlから3.1mg/dl、BUNは25.0mg/dlから21.6mg/dlへ、悪化所見は認められず、K値も変化はなかった。

難消化性デキストリン：OLETFラット(2型糖尿病モデル)に難消化性デキストリン(8%)を15ヶ月摂取させグアガム、セルロース同量投与群と非投与の対照群も設定し比較した。対照群に比しデキストリンなどの投与群では耐糖能障害は軽減されていた。冠動脈硬化病変はいずれの群も認められなかった。

インスリン治療中の2型糖尿病においては、食前血糖値は変化はなかったが、食後血糖値は改善された。インスリン使用量は減量できなかった。なお、約半数に軟便傾向を認めている。

難消化性糖アルコールでは、体重1kg当りのラクチオール摂取量と下痢発生との関係から最大無作用量は0.37g/kgであった。シュガーレスチョコレートでは同様に1.05g/kgが求められた。繰り返し摂取することによる馴化も認められ、一括摂取で下痢をみても分割摂取で下痢の避けられることを確認した。

考察=前回報告したごとく大豆蛋白摂取による効果は、食後高脂血症の是正で、レムナントコレステロールの減少により明らかとなった。また、今回再確認されたが、トリグリセライドの減少と共に、LDL粒子の取り込み増加からみられるLDL-コレステロールの減少がある。

安全性の評価として、ビタミンEの低下傾向、エストロゲンの増加傾向、テストステロン減少傾向を認めており、今後の追跡が必要であると共に、ビタミンE、Feの補充の必要性なども配慮し、ビタミンE併用摂取も行った。その結果、ビタミンEの減少は抑制されると共に、エストロゲンの増加、テストステロンの減少も改善され、ビタミンE摂取による副腎性腺細胞の受容体機能に影響を与えた可能性がある。

アミールS、杜仲葉エキス、ペプチドスープにおいて、特に電解質、クレアチニン値を変化させることなく、軽度に降圧を認めている。しかし、2例において本食品素材のもつアンジオテンシン変換酵素阻害活性作用によると思われる咳嗽の出現をみている。今後症例をさらに増して、頻度、程度を確認する必要

がある。更に、腎機能悪化例において使用してもクレアチニンの増加を認めていない。

難消化性デキストリンにより、動物実験でもインスリン注射糖尿病例でも改善が糖代謝に認められたが、低血糖発生について、量との関係で検討されなければならない。

難消化性糖アルコールにより発生する下痢には、個人差があり、ある値の最大無作用量を確認できるが、馴化、分割投与などで解決できそうである。

結論=現在特定保健用食品として認可されている食品素材として、コレステロール値低下に対する大豆蛋白、血圧低下に対するラクトリペプチド、便秘、高血糖に対する難消化性デキストリンの効果は確認されたが、一部の症例で安全性に軽度の危惧がもたれたが、改善策も検討された。

大豆蛋白摂取によるビタミンE、テストステロンの減少、エストロゲンの増加は、ビタミンE摂取併用で是正された。またペプチドスープなどによる咳嗽は中止するか、他に切り変えるかが望まれる。インスリン注射糖尿病においても難消化性デキストリンの有用性は確認されたが、低血糖への注意が大切であり、ラクチトールなどの摂取の下痢は分割投与により避けられることが解った。

(別添2)

総括研究報告書

特定保健用食品素材の安全性確保に関する研究

主任研究者 中村治雄 三越厚生事業団常務理事

生活習慣病のなかで、コレステロール高値、血圧上昇、肥満、高血糖の傾向の人は次第に増加している。しかもこれらの病態は、食事を中心とした生活習慣の是正により改善されることも多い。

今回、その意味で食生活改善の一助として、特定保健用食品素材のなかで、コレステロール低下には大豆蛋白を、血圧の低下にはラクトリペプチド、杜仲葉配糖体などを、食後過血糖と便秘異常の改善には難消化性デキストリンを、それぞれ境界領域または軽症、中等症例に投与して、その改善効果を含めて、安全性を確認すること、難消化性アルコールの最大無作用量を知ることを目的として検討した。

大豆蛋白(20g/日)では、総コレステロール8.2%、LDL-コレステロール8.7%、トリグリセライド12.9%減少した。肝機能、電解質など明らかな変動はみられなかったが、ビタミンE7.2%、テストステロンは2%の減少、エストロゲンの増加を認めた。ビタミンE併用により、これらの変化は是正された。

アミールS(150ml/日)、杜仲葉エキスについては収縮期血圧6-8mmHg、拡張期血圧3-4mmHgの低下を認めた。肝機能、電解質、血清クレアチニン、脂質には有意の変動を認めなかった。ペプチドスープ症例の一部で、咳の発現を認め、中止後改善されている点から、アンジオテンシン変換酵素阻害によるものと推定され、今後より多くの症例で観察したい。クレアチニン3.6mg/dlの患者で杜仲葉エキスを飲用させたが降圧効果を同様に認めながらも腎機能の悪化はみられなかった。

難消化性デキストリンについてはOLETFラット(2型糖尿病モデル)に難消化性デキストリン(8%)を15ヶ月摂取させグアガム、セルロース同量投与群と非投与の対照群も設定し比較したところ投与群では耐糖能障害は軽減されていた。インスリン治療中の2型糖尿病においては、食前血糖値は変化はなかったが、食後血糖値は改善された。なお、約半数に軟便傾向を認めている。

難消化性糖アルコールでは、体重1kg当りのラクチオール摂取量と下痢発生との関係から最大無作用量は0.37g/kgであった。シュガーレスチョコレートでは同様に1.05g/kgが求められた。繰り返し摂取することによる馴化も認められ、一括摂取で下痢をみても分割摂取で下痢の避けられることを確認した。

以上、現在特定保健用食品として認可されている食品素材として、コレステロール値低下に対する大豆蛋白、血圧低下に対するラクトリペプチドなど、便秘、高血糖に対する難消化性デキストリンの効果は確認されたが、一部の症例で安全性に軽度の危惧がもたれ、改善策も検討された。大豆蛋白摂取によるビタミンE、テストステロンの減少、エストロゲンの増加は、ビタミンE摂取併用で是正された。またペプチドスープなどによる咳嗽は中止するか、他に切り変えるかが望まれる。インスリン注射糖尿病においても難消化性デキストリンの有用性は確認されたが、低血糖への注意が大切であり、ラクチオールなどの摂取の下痢は分割投与により避けられることが解った。

分担研究者

健康医学科 教授

中村治雄 三越厚生事業団

常務理事

猿田享男 慶応義塾大学医学部

池田義雄 東京慈恵会医科大学

内科 教授

奥 恒行 県立長崎シーボルト大学
保健栄養学 教授

A. 研究目的

コレステロール値、血圧、血糖などの軽度増加例が全般に増加しつつある現状であり、特に血清コレステロール濃度は、ここ10年に10-15mg/dl程度上昇しており、年に約1mg/dlの増加が確認されている。これらの点を考えると、食事、運動などの一般的生活習慣の注意が、その対策として重要である。

現在、特定保健用食品として汎用されている素材として、それぞれ境界域コレステロール値に対して大豆蛋白が、血圧の軽度上昇に対してはアミールS、杜仲葉エキスなどが、血糖の上昇および便通異常に対して難消化性デキストリン、難消化性糖アルコールがある。

これらの食品素材は、その性質上長期にわたって摂取される可能性をもっており、その意味では有効性の他に、安全性も確認され、必要があれば対策もとられなければならない。

今回、大豆蛋白、アミールS、杜仲葉エキス、難消化性デキストリンについて、それぞれ同意を得られたヒト症例について、安全性を中心に検討すること、また糖アルコールの最大無作用量を知ることが目的とした。

B. 研究方法

大豆蛋白：血清コレステロール値が170～230 mg/dlの正常または境界領域の男性（25-40才）医療関係者14例に大豆蛋白（予め実験に適切であると検討してきた20g/日）を3週間摂取し、非摂取3週間と、ビタミンE併用摂取3週間を置く交叉試験を実施した。この間1週毎に早朝空腹時に採血し、総コレステロー

ル、LDL-コレステロール、トリグリセライド、HDL-コレステロール、ビタミンE、Fe、テストステロン、エストロゲン、フィブリノーゲン、PAI-Iを測定すると共に自覚症状をチェックした。

アミールS、杜仲葉エキスなど：21-68才の軽症本態性高血圧例41例を対象とし、そのうち18例にアミールS(150ml)を3ヶ月、44-81才の同様な高血圧5例に杜仲葉エキスを3ヶ月、ペプチドスープも18例に飲用させ、肝機能、電解質、脂質、クレアチニンを測定した。また、平均血清クレアチニン3.6mg/dlの患者5例に対しても杜仲葉エキスを飲用させた。

難消化性デキストリン：OLETF ラットの大血管病変に対する長期投与の影響をみるべく、同ラット48匹を4群に別け、難消化性デキストリン、セルロース、グアガム、対照群を設定し8%濃度で平均15ヶ月摂取させ、死亡率、体重増加率、冠動脈硬化病変などの所見を調査した。また、平均年齢56才のインスリン注射の2型糖尿病30例に、各食事と共に1日3回「健人茶論」340mlを摂取させ、血糖値、自覚症状を評価した。

難消化性糖アルコール：大量摂取時の下痢発生に対する最大無作用量をみるべく健常女子33名にラクチトール、シュガーレスチョコレートをそれぞれ12-40g、一括または分割投与し、下痢など自覚症状を観察した。

なお、これらの対象全例に実験計画、副作用などを説明し、理解と同意を得ている。

C. 研究結果

大豆蛋白：血清脂質は摂取後3週間が最も明らかで、その後前値に戻る傾向を示し、この点

はずで報告した結果を再現している。

総コレステロールは8.2%、LDL-コレステロール8.7%、トリグリセライド12.9%、の減少を認め、HDLコレステロールも軽度ながら減少した。この際、特に臨床検査値に明らかな異常は認められなかった。しかし、テストステロン2%、ビタミンE7.2%の減少を認めた。エストロゲンは12.5%上昇し、Fe、PAI-Iには変化は認められなかった。また、ビタミンE400mg/日併用ではテストステロン、ビタミンEの減少、エストロゲンの上昇は是正された。

アミールS 摂取3ヶ月後収縮期血圧8mmHg、拡張期血圧4mmHgの減少を認め、心拍数、肝機能、電解質、クレアチニン、脂質には変化が認められなかった。

杜仲葉3ヶ月摂取で収縮期血圧7mmHg、拡張期血圧4mmHgの降圧をみとめている。心機能、肝機能、電解質、クレアチニン、脂質には有意の変化は認められていない。

ペプチドスープ摂取で収縮期血圧6mmHg、拡張期血圧3mmHgの低下がみられた。18例中2例に咳嗽が出現し、摂取中止により咳嗽は消失している。ペプチドスープのもつアンジオテンシン変換酵素阻害によるものと考えられる。

腎機能低下例での杜仲葉エキス飲用の変化はクレアチニンで3.6mg/dlから3.1mg/dl、BUNは25.0mg/dlから21.6mg/dlへ、悪化所見は認められず、K値も変化はなかった。

難消化性デキストリン：OLETFラット（2型糖尿病モデル）に難消化性デキストリン（8%）を15ヶ月摂取させグアガム、セルロース同量投与群と非投与の対照群も設定し比較した。対照群に比しデキストリンなどの投与群で

は耐糖能障害は軽減されていた。冠動脈硬化病変はいずれの群も認められなかった。

インスリン治療中の2型糖尿病においては、食前血糖値は変化はなかったが、食後血糖値は改善された。インスリン使用量は減量できなかった。なお、約半数に軟便傾向を認めている。

難消化性糖アルコール、体重1kg当りのラクチトール摂取量と下痢発生との関係から最大無作用量は0.37g/kgであった。シュガーレスチョコレートでは同様に1.05g/kgが求められた。繰り返し摂取することによる馴化も認められ、一括摂取で下痢をみても分割摂取で下痢の避けられることを確認した。

D. 考察

前回報告したごとく大豆蛋白摂取による効果は、食後高脂血症の是正で、レムナントコレステロールの減少により明らかとなった。また、今回再確認されたが、トリグリセライドの減少と共に、LDL粒子の取り込み増加からみられるLDL-コレステロールの減少がある。

安全性の評価として、ビタミンEの低下傾向、エストロゲンの増加傾向、テストステロン減少傾向を認めており、今後の追跡が必要であると共に、ビタミンE、Feの補充の必要性なども配慮し、ビタミンE併用摂取も行った。その結果、ビタミンEの減少は抑制されると共に、エストロゲンの増加、テストステロンの減少も改善され、ビタミンE摂取による副腎性腺細胞の受容体機能に影響を与えた可能性がある。

アミールS、杜仲葉エキス、ペプチドスープにおいて、特に電解質、クレアチニン値を変化させることなく、軽度に降圧を認めている。し

かし、2例において本食品素材のもつアンジオテンシン変換酵素阻害活性作用によると思われる咳嗽の出現をみている。今後症例をさらに増して、頻度、程度を確認する必要がある。更に、腎機能悪化例において使用してもクレアチニンの増加を認めていない。

難消化性デキストリンにより、動物実験でもインスリン注射糖尿病例でも改善が糖代謝に認められたが、低血糖発生について、量との関係で検討されなければならない。

難消化性糖アルコールにより発生する下痢には、個人差があり、ある値の最大無作用量を確認できるが、馴化、分割投与などで解決できそうである。

E. 結論

以上、現在特定保健用食品として認可されている食品素材として、コレステロール値低下に対する大豆蛋白、血圧低下に対するラクトリペプチド、便秘、高血糖に対する難消化性デキストリンの効果は確認されたが、一部の症例で安全性に軽度の危惧がもたれたが、改善策も検討された。

大豆蛋白摂取によるビタミンE、テストステロンの減少、エストロゲンの増加は、ビタミンE摂取併用で是正された。またペプチドスープなどによる咳嗽は中止するか、他に切り変えるかが望まれる。インスリン注射糖尿病においても難消化性デキストリンの有用性は確認されたが、低血糖への注意が大切であり、ラクチオールなどの摂取の下痢は分割投与により避けられることが解った。

F. 研究発表

1. 論文発表（大豆蛋白関連）

- 1) 中村治雄：生活習慣と動脈硬化、
Pharma. Medica. 16 : 31-36,1998
 - 2) 澁谷利雄、宮島恵美子、荒川 宏、里村公生、中村治雄：食事と冠動脈硬化、
日本臨床栄養学会誌 20 : 11-15,1998
 - 3) 中村治雄、繁 英樹、宮島恵美子：
牛乳蛋白摂取によるヒト血清脂質、リポ蛋白に対する影響－食後高脂血症について－
牛乳栄養研究報告集、平成7-9年度：
14-19,1998
 - 4) H.Shige, T.Ishikawa, H.Nakamura, et al:
Vitamin E reduces cholesterol esterification and uptake of acetylated low density lipoprotein in macrophages,
Lipids 33: 1169-1175, 1998
 - 5) 中村治雄：生活習慣病の予防対策－
高脂血症・動脈硬化－、
医報フジ 108 : 8-14,1999
 - 6) H.Yoshida, T.Ishikawa, H.Nakamura,
et al: Inhibitory effect of tea flavonoids
on the ability of cells to oxidize low
density lipoprotein,
Biochemical Pharmacology 58:1695-
1703, 1999
- 論文発表（アミールS、杜仲葉エキスなどの関連）
- 1) 林 晃一、松田洋人、猿田享男：アンジオテンシン受容体拮抗薬の臨床：腎疾患治療薬、腎保護作用薬としての臨床応用の展望。日本臨床 57 : 164-167,1999
 - 2) 林 晃一：腎結構動態に及ぼすACE阻害薬対AT拮抗薬。Pharma Medica 18 : 147-157, 2000

3) 林 晃一、猿田享男：特定保健用食品素材の安全性評価についての検討。

日本臨床薬理学雑誌 31：2000、出版中
発表論文（難消化性デキストリン関連）

1) 池田義雄、森 豊：肥満、耐糖能障害（糖尿病）に及ぼす食物繊維の効果、

日本食物繊維雑誌 2：59-66,1998

2) 森 豊、畑 章一、池田義雄：長期食物繊維摂取の肥満の進展、耐糖能・インスリン分泌能に及ぼす影響—OLETFラットを用いた研究。

日本食物繊維雑誌 2：115,1998

3) 徳永勝人、松岡瑛：難消化性デキストリンを有効成分とする特定保健用食品の糖質・脂質代謝に及ぼす影響。

糖尿病 42：61-65, 1998

発表論文（難消化性糖アルコール関連）

1) 奥 恒行：特定保健用食品の許可状況を見て。栄養学雑誌 57：309-312, 1999

2) 奥 恒行：難消化吸収性甘味糖質の緩下性と摂り方。食品と開発 35：7-9, 2000

3) T.Okuyama, M.Okazaki.: Transitory laxative threshold of trehalose and lactulose in healthy female subjects.

J. Nutr. Sci. Vitaminol., 44:787-798, 1998

4) 奥 恒行：特定保健用食品とその使用法。

臨床栄養 92：285-290,1998

(別添3)

分担研究報告書

大豆蛋白摂取における安全性の検討

分担研究者 中村治雄 三越厚生事業団常務理事

血清コレステロールを低下させる大豆蛋白を20 g/日、3週間にわたり25-40才の医療関係者14名に摂取させ、非摂取時およびビタミンE併用との交叉試験を行った。
その結果、3週間で総コレステロールは8.2%、LDL-コレステロール8.7%、トリグリセライド12.9%減少し、HDL-コレステロールも減少傾向を示した。
この際、テストステロンは3週間で2%減少、ビタミンE 7.2%減少、エストロゲン増加を確認し、Fe、PAI-Iは不変であった。
この際、ビタミンE400mg/日併用摂取の場合、血清脂質の変動には非併用時と変化はなかったが、テストステロン、ビタミンEの減少、エストロゲンの増加も認められず、大豆蛋白摂取でみられやすいテストステロン、ビタミンEの減少、エストロゲンの上昇はビタミンE併用投与で改善できることを認めた。

A. 研究目的

近年、血清コレステロールの高値と心血管系疾患との関連はますます明らかとなり、現在日本では血清コレステロールが220mg/dl以上、LDL-コレステロールが140mg/dl以上で冠疾患が増加すると考えられるようになった。しかも疫学調査により、成人男性の30%、50才以上の女性の50%に220 mg/dlを越えることも明らかであり、全体として約2000万人がその対象となる。しかも軽度の増加例、特に200～220 mg/dlの例はきわめて多く存在しており、将来、治療を要する例の増加も懸念されている。したがって、食生活などの一般的な注意で、境界域高コレステロール血症例や、一部軽度異常増加例を改善させることが急務となっている。

そこで、大豆蛋白などの応用が考えられているが、長期に摂取する食品であるだけに安全性を確認することも重要である。今回大豆蛋白を3-4週間摂取して、その有効性の確認と安全性について検討した。

B. 研究方法

平均血清コレステロール207mg/dl、LDL-コレステロール126mg/dlの25-40才健常医療関係者14名を対象に、同意を取得した上で、大豆蛋白粉末を20g/日を3週間、非摂取での3週間、ビタミンE400mg/日併用摂取3週間の交叉試験を行った。この大豆蛋白摂取量については予め、10g以下、20g、30g 摂取で検討し、摂取継続可能な量で、有効性の明らかな量20g/日を選んだ。対象をランダムに3群に別け、摂取前、摂取後毎週、3週後まで、さらに1~2ヶ月置いて、非摂取時においても、同様の期間空腹時採血を行い、大豆蛋白先行と後行とで交叉させている。

血清脂質（総コレステロール、トリグリセライド(TG)、高比重リポ蛋白(HDL)コレステロール)は酵素法、LDL-コレステロールは直接法で測定した。その他、ビタミンE、Fe、テストステロン、エストロゲン、フィブリノーゲン、PAI-Iおよび自覚症状をチェックした。

C. 研究結果

総コレステロールは8.2%、LDL-コレステロール8.7%、トリグリセライド12.9%の減少を認め、HDLコレステロールも軽度ながら減少し、従来の効果と同様であることを確認した。(表1)

大豆蛋白摂取でFeおよびPAI-IIは不変、テストステロン2%、ビタミンE7.2%の減少を認め、エストロゲンは12.5%増加した。ビタミンE400mg/日併用時では血清脂質の変動は非併用時とほぼ同様であったが、ビタミンE、テストステロンの減少は認められなかった。また、エストロゲンの増加はE併用では認められなかった。(表2、表3)

D. 考察

大豆蛋白摂取による影響は、血清脂質に対して従来から確認し得たように摂取後2-3週目で最も明らかで、摂取期間をさらに延長すると、次第に前値にもどる傾向を示す。コンプライアンスの変化か、エネルギーの増加によるものと推定される。

前回、食後高脂血症の抑制であるレムナントコレステロールの減少を認めたが、今回でもトリグリセライドの明らかな減少を認めている。

LDL-コレステロールは前回と同様に減少し、すでにアポ蛋白B、磷脂質の低下も認められたところから、LDL受容体を介してのLDL粒子の取り込みが進んだものと考えられる。

摂取中での安全性の評価として、前回電解質、肝機能、ミネラル、ビタミンE、テストステロン、Feなどを測定したが、電解質、肝機能には問題はみられなかったが、Fe、ビタミンE、テストステロンなどの軽度の減少を認め

た。今回の検討ではFeの減少は確認できなかったが、ビタミンE、テストステロンの減少は再確認された。また、エストロゲンの増加も認めた。ビタミンE併用により、ビタミンE、テストステロンの減少は阻止され、エストロゲンの上昇も抑制された。大豆蛋白にあるphytoestrogenの影響かとも推定され、ビタミンEがそれらの変化を防止することを確認した。

E. 結論

境界領域の高コレステロール血症例を含む25-40才の健常男性に、大豆蛋白20g/日を3週間摂取し、総コレステロール8.2%、LDL-コレステロール8.7%、トリグリセライド12.9%の減少を認めた。HDL-コレステロールは不変であった。また、テストステロン、ビタミンEの減少、エストロゲンの増加を認めている。この際、ビタミンE併用により、これらの変化が是正できることが解った。

F. 研究発表

- 1) 中村治雄：生活習慣と動脈硬化、
Pharma. Medica. 16：31-36,1998
- 2) 澁谷利雄、宮島恵美子、荒川 宏、里村公生、中村治雄：食事と冠動脈硬化、
日本臨床栄養学会誌 20：11-15,1998
- 3) 中村治雄、繁 英樹、宮島恵美子：
牛乳蛋白摂取によるヒト血清脂質、リポ蛋白に対する影響—食後高脂血症について—
牛乳栄養研究報告集、平成7-9年度：
14-19,1998
- 4) H.Shige, T.Ishikawa, H.Nakamura, et al:
Vitamin E reduces cholesterol esterifi-

cation and uptake of acetylated low density lipoprotein in macrophages, *Lipids* 33: 1169-1175, 1998

- 5) 中村治雄：生活習慣病の予防対策－高脂血症・動脈硬化－、*医報フジ* 108：8-14,1999
- 6) H.Yoshida, T.Ishikawa, H.Nakamura, et al: Inhibitory effect of tea flavonoids on the ability of cells to oxidize low density lipoprotein, *Biochemical Pharmacology* 58:1695-1703, 1999

表1. 血清脂質の変化

	総コレステロール			トリグリセライド			LDL-コレステロール			HDL-コレステロール		
	前	2W	3W	前	2W	3W	前	2W	3W	前	2W	3W
コントロール (n=10)	200 ±34	190 ±22	192 ±32	88 ±45	82 ±27	86 ±51	118 ±34	114 ±26	108 ±30	67 ±14	62 ±13	64 ±15
大豆蛋白 (n=9)	207 ±21	196 ±31	190** ±22	85 ±36	74 ±36	78 ±41	126 ±22	122 ±30	115* ±21	62 ±15	59 ±16	61 ±12
大豆蛋白+ビタミンE (n=9)	204 ±28	194 ±21	199 ±29	104 ±68	83 ±32	90 ±33	123 ±24	120 ±22	119 ±30	60 ±12	59 ±8	62 ±10

*P<0.05

**P<0.01

(mg/dl)

表2. テストステロン、エストロゲン、ビタミンEの変化

	テストステロン			エストロゲン			ビタミンE		
	前	2W	3W	前	2W	3W	前	2W	3W
コントロール (n=10)	567 ±199	567 ±188	498 ±198	36.1 ±7.3	37.2 ±6.8	32.3 ±6.9	1.32 ±0.21	1.34 ±0.31	1.18 ±15.3
大豆蛋白 (n=9)	583 ±107	531 ±103	571 ±101	37 ±6.7	39 ±11.8	41† ±11.1	1.25 ±0.14	1.26 ±0.23	1.16 ±0.26
大豆蛋白+ビタミンE (n=9)	464 ±112	485 ±94	501 ±104	41.4 ±14.6	38.8 ±11.6	42.0 ±13.2	1.33 ±0.25	1.69** ±0.39	1.49 ±0.36

(ng/dl)

(pg/ml)

(mg/dl)

†P<0.1 **P<0.01

表3. ファイブリノーゲン、鉄、PAI-Iの変化

	ファイブリノーゲン			Fe			PAI-I		
	前	2W	3W	前	2W	3W	前	2W	3W
コントロール (n=10)	223 ±42	247 ±106	231 ±67	102 ±38	109 ±49	97 ±37	27.3 ±13.1	28.5 ±29.1	26.8 ±15.3
大豆蛋白 (n=9)	207 ±21	196 ±31	190 ±22	85 ±36	74 ±36	78 ±41	126 ±22	122 ±30	115 ±21
大豆蛋白+ビタミンE (n=9)	204 ±28	194 ±21	199 ±29	104 ±68	83 ±32	90 ±33	123 ±24	120 ±22	119 ±30

(mg/dl)

(μ g/dl)

(ng/ml)

分担研究者報告書

腎機能障害における特定保健用食品素材の安全性評価に関する研究

分担研究者 猿田享男（慶應義塾大学医学部長）

高血圧症に有用とされている特定保健用食品素材の安全性を、正常腎機能ならびに腎障害を有する本態性高血圧患者において検討した。軽症高血圧患者に、ラクトリペプチド、杜仲葉配糖体、ペプチドスープのいずれかを投与し、腎機能ならびに自覚症状の変化を検討したところ、ペプチドスープ摂取者のうち2例に咳が出現した。一方、腎機能については、正常ならびに慢性腎障害患者のいずれにおいても影響を与えなかった。以上の結果より、特定保健用食品は比較的 safely 使用できるが、咳の副作用頻度を今後検討すべきと思われる。

A. 研究目的

近年、高血圧の治療方針のなかで、食事療法を含む非薬物療法の重要性が認識されるようになってきており、米国合同委員会やWHO-ISH勧告でも降圧療法の第一段階として取り上げられている。一方、新しい降圧薬の開発により副作用の少ないものも市販されるようになり、高血圧治療の忍容性が広がってきている。しかしながら、未治療あるいは治療から離脱した高血圧患者の数は依然として多く、これらのグループの再認識が重要な問題となっている。このような観点から、特定保健用食品素材が市販されるようになったが、未認識の幅広いプロフィールをもつ患者における使用のため、種々の副作用が出現する可能性がある。したがって、本研究では特定保健用食品素材の長期的な安全性を、本態性高血圧患者および腎障害を有する患者において検討する。本邦ではラクトリペプチド、杜仲葉配糖体等血圧降下作用を有する特定保健用食品素材が開発され市販されているが、この作用の一部にアンジオテンシン変換酵素阻害作用によることが報告されている。アンジオテンシン変換酵素阻害活性は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬で見られるように、その副作用として咳が高頻度に出現

し、また中等度ならびに高度腎障害時にはむしろ腎機能の急激な悪化をもたらすことが推察される。本研究では、降圧作用を有する特定保健用食品素材の副作用として、咳の出現頻度ならびに腎機能障害時での腎機能に及ぼす影響を長期的に検討した。

B. 研究方法

腎障害を有する本態性高血圧患者に、ラクトリペプチド、杜仲葉配糖体を含有する特定保健用食品素材を投与し、血圧ならびに腎機能（血清クレアチニン、尿蛋白排泄量）へ与える長期効果ならびに有害事象の発現の有無を検討した。特定保健用食品素材（杜仲葉エキス3x/日、ペプチドスープ1x/日、アミールS 1x/日）を3ヶ月摂取させ、降圧効果、自覚症状、臨床検査所見の変化を検討した。

すなわち、高血圧患者において、血圧の変動、検査成績、ならびに自覚症状（咳）を検討した。

さらに、腎機能障害患者において、杜仲葉エキス（3x/日）を3ヶ月間飲用させ、その前後の血圧、腎機能を含む血液検査を施行した。

C. 研究結果

ラクトリペプチド、杜仲葉配糖

体を含む特定保健用食品素材の高血圧患者における影響を、主として有害事象の観点から検討を加えた。

1) 高血圧患者における検討

軽症本態性高血圧患者(41名)を対象として、アミールS、ペプチドスープ、あるいは杜仲葉エキスを3ヶ月間投与した。

まず、アミールSの投与(n=18)では、収縮期血圧8 mmHg、拡張期血圧4 mmHgと、軽度の降圧作用を示した。心拍数では投与前後で変化なく、肝機能、電解質、血清クレアチニン、脂質など血清パラメーターには有意な変化を認めなかった。活性レニン濃度は軽度上昇傾向が見られたが有意ではなかった。

杜仲茶(n=5)に関しても、3ヶ月の時点で収縮期血圧7 mmHg、拡張期血圧4 mmHg程度と、わずかな血圧の下降傾向を認めた。心機能に変化なく、肝機能、血清電解質、脂質、血清クレアチニンに有意な変化を認めなかった。

ペプチドスープ摂取者(n=18)でも収縮期・拡張期血圧が各々6/3 mmHgの低下が見られ、活性レニン濃度は上昇した。

自覚症状の面では、ペプチドスープ摂取者18名のうち2名において、咳の出現が認められた。これらの患者に対してペプチドスープの摂取を中止させたところ咳は消失し、この原因としてペプチドスープであると考えられた。

2) 腎機能障害患者における検討

血清クレアチニン値が3.6 mg/dlの患者に対して杜仲葉エキス(n=5)を飲用させたところ、収縮期血圧は139から135 mmHg、拡張期血圧は96から92 mmHgへと低下傾向を示した。一方、血清クレアチニン値は3.6から3.1 mg/dl、BUNは25.0から21.6 mg/dlと有意な変化を認めなかった。血清Kの値も3.9から4.0 mEq/Lと、有意な変化を認めなかった。

D. 考察

近年の研究により、高血圧の治療方針として非薬物療法の重要性が認識されつつある。一方、降圧薬を必要とする高血圧に対しては最近の副作用の少ない降圧薬の開発により、かなりの部分治療可能となってきた。しかしながら、軽症高血圧では一般に非薬物療法は長続きせずコンプライアンスが悪いことより、新しい手段が望まれていた。このような観点から、非薬物治療の一環として特定保健用食品素材の開発が進められ、その有用性が確認されてきている。さらに、長期的使用の忍容性についても比較的良好と思われる。しかしながら、これらの食品の長期使用における有害事象の発現に関する検討は十分ではなく、腎機能に及ぼす影響ならびに自覚症状の頻度についての詳しい報告がない。

本研究では、特定保健用食品素材であるアミールS、杜仲葉エキス、およびペプチドスープの3食品は、軽症高血圧症において軽度の降圧効果をもたらすが確認された。さらに、血清電解質等のパラメーターに対してもほとんど影響せず、長期使用の観点からも良好な結果を得た。しかしながら、ペプチドスープ摂取者において咳が出現し、この発生機序として食品素材に含まれるアンジオテンシン変換酵素阻害活性が関与するものと思われた。

一方、慢性腎不全患者の腎機能に対する特定保健用食品素材に影響は認めず、血清カリウム値の上昇も認めなかった。

E. 結論

高血圧症に有用と示唆されている特定保健用食品素材(杜仲葉、ラクトリペプチド)の、約3ヶ月間にわたる安全性確保について検討した。これらの食品素材は、正常腎機能ならびに慢性腎障害を有する患者においても安全に使用可能であった。一方、自覚症状として食品に内在する

アンジオテンシン変換酵素阻害活性によると思われる咳が出現した。今後は、さらに長期にわたる安全性の検討が必要と思われる。

回日本臨床薬理学会総会、1999年。
臨床薬理雑誌 75:144,1999年

F. 引用文献

- 1) Y. Nakamura, N. Yamamoto, K. Sakai, A. Okubo, S. Yamazaki, T. Takano: Purification and characterization of angiotensin I-converting enzyme inhibitors from sour milk. *Journal of Dairy Science* 78: 777-783, 1995
- 2) Y. Hata, M. Yamamoto, M. Ohni, K. Nakajima, Y. Nakamura, T. Takano: A placebo-controlled study of the effect of sour milk on blood pressure in hypertensive subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition* 64:767-771, 1996

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 林 晃一、松田洋人、本多正典、猿田享男：アンジオテンシン受容体拮抗薬の臨床：腎疾患治療薬、腎保護作用薬としての臨床応用の展望。
日本臨床 57(5):164-167, 1999年
- ② 林 晃一：腎結構動態に及ぼすACE阻害薬対AT拮抗薬。
Pharma Medica 18(2):147-157, 2000年
- ③ 林 晃一、猿田享男：特定保健用食品素材の安全性評価についての検討。
日本臨床薬理学会雑誌 31(2),2000年, 出版中

2. 学会発表

- ① 中村玲、小澤裕理、林 晃一、藤原啓二、片岡邦三、猿田享男：アミールSは肥満ラットの血圧および蛋白尿を改善するか。第20回日本肥満学会総会、1999年。
肥満研究 5 (Suppl) : 193, 1999年
- ② 林 晃一、猿田享男：特定保健用食品素材による副作用の検討。第20