

J. Clin. Biochem. Nutr., **19**, 175-182 (1995).

55) A. K. Valsa, S. K. Asha and N. R. Vijayalakshmi: Effect of catechin on intestinal lipid metabolism. *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, **42**, 286-290 (1998).

56) T. Yugarani, B. K. H. Tan and N. P. Das: The effects of tannic acid on serum and liver lipids of RAIF and RICO rats fed on high fat diet. *Comp. Biochem. Physiol.*, **104A**, 339-343 (1993).

57) 奥田拓男：新しい活性有機化合物群としてのタンニン。薬学雑誌, **115**, 81-100 (1995).

58) L. G. Butler, J. G. Rogler, H. Mchansho and D. M. Carlson: Dietary effects of tannins. *Prog. Clin. Biol. Res.*, **213**, 141-157 (1986).

59) J. D. Cook, M. B. Reddy and R. F. Hurrell: The effect of red and white wines on nonheme-iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, **61**, 800-804 (1995).

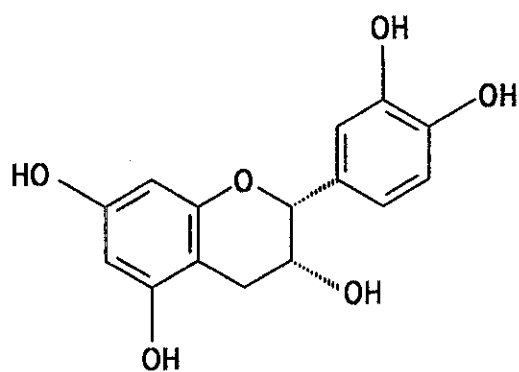
60) I. R. record, J. K. McInerney and I. E. Dreosti: Black tea, green tea, and tea polyphenols. *Biol. Trace Element Res.*, **53**, 27-43 (1996).

61) P. K. South, W. A. House and D. D. Miller: Tea consumption does not affect iron absorption in rats unless tea and iron are consumed together. *Nutr. Res.*, **17**, 1303-1310 (1997).

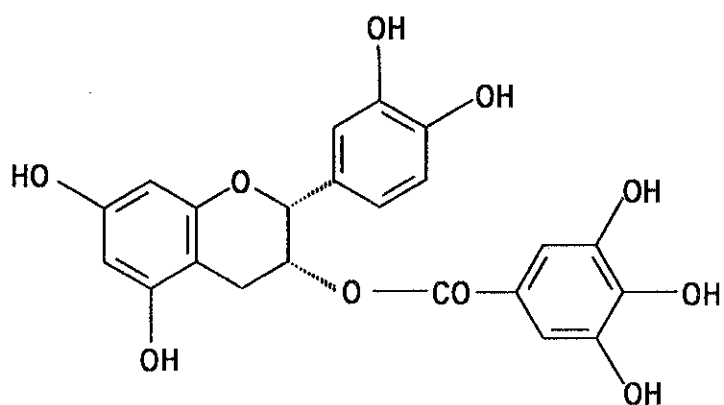
62) M. G. L. Hertog, P. C. H. Hollman, M. B. Katan and D. Kromhout: Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in the Netherlands. *Nutr. Cancer* **20**, 21-29 (1993).

63) J. Linseisen, J. Radtke and G. Wolfram: Flavonoidzufuhr Erwachsener in einem Bayerischen Teilkollektiv der Nationalen Verzehrsstudie. *Z. Ernährungswiss.* **36**, 403-412 (1997).

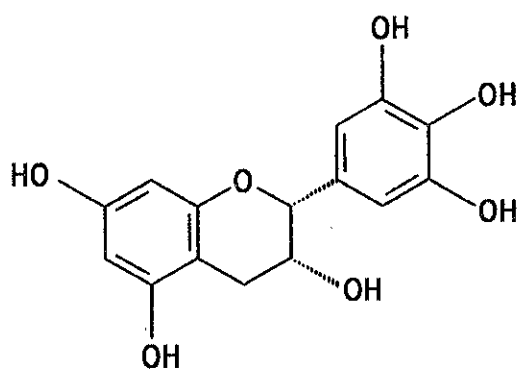
64) M. Kimura, Y. Arai, K. Shimoi and S. Watanabe: Japanese intake of flavonoids and isoflavonoids from foods. *J. Epidemiol.* **8**, 168-175 (1998).



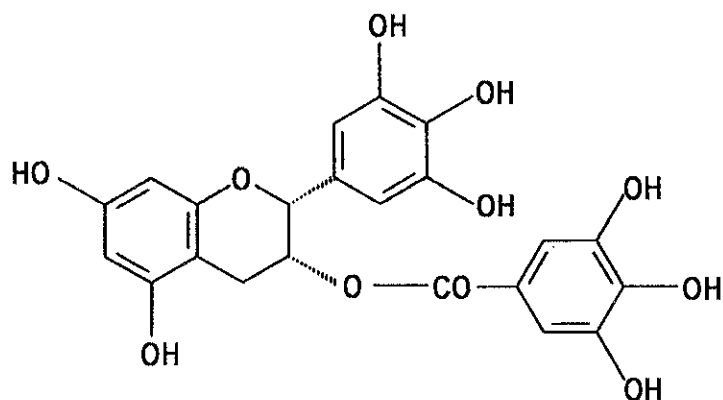
(-)-Epicatechin



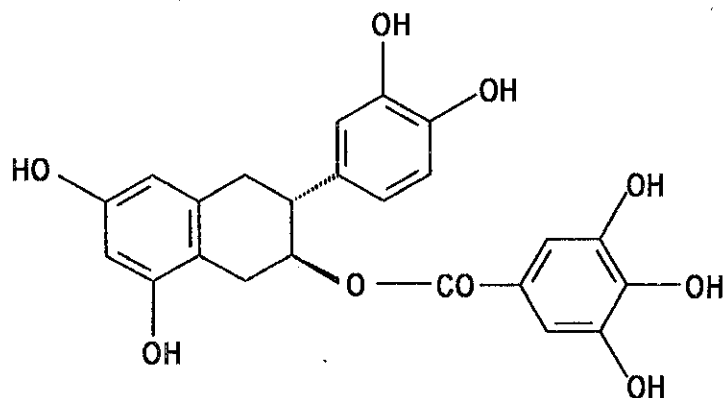
(-)-Epicatechin gallate



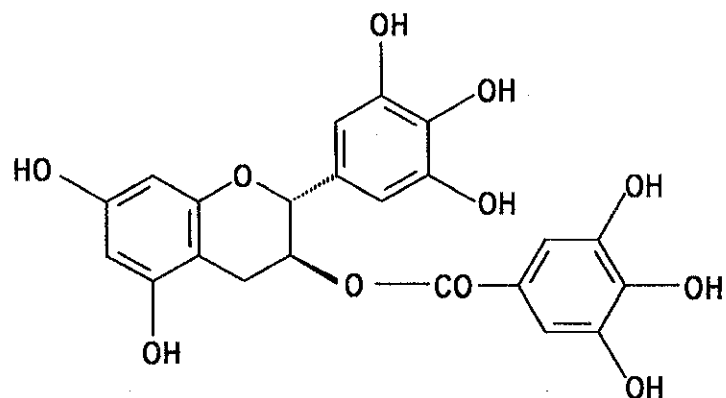
(-)-Epigallocatechin



(-)-Epigallocatechin gallate

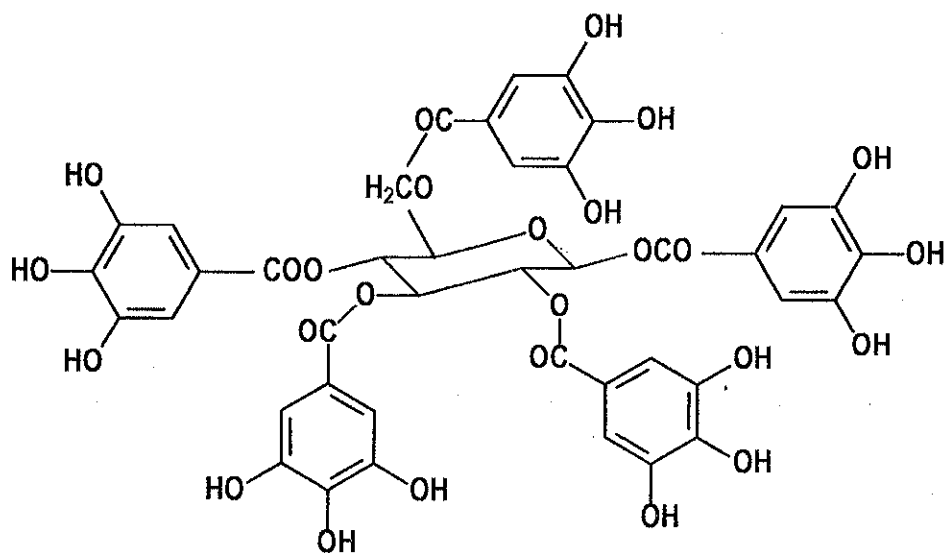


(-)-Catechin gallate

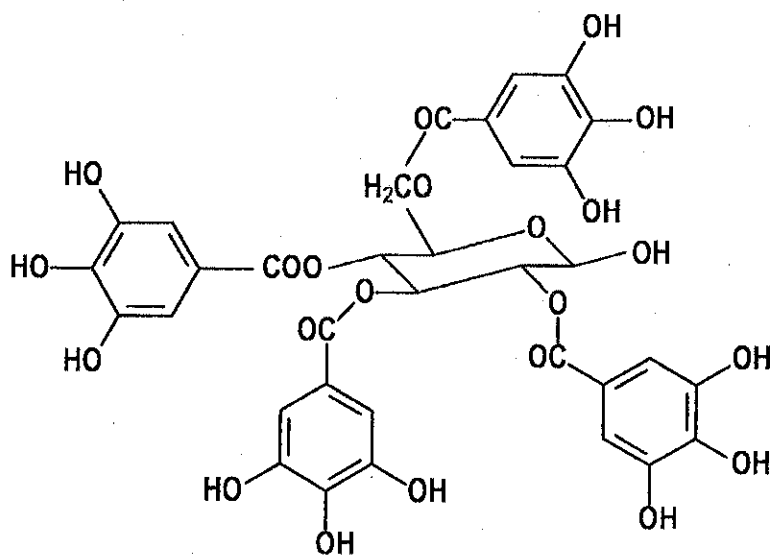


(-)-Gallocatechin gallate

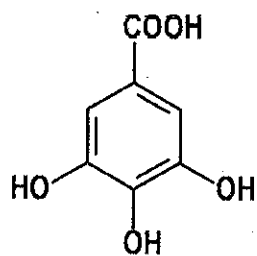
Figure 1 Components of Polyphenon-100



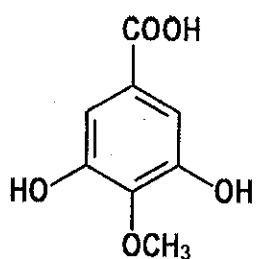
1,2,3,4,6-Penta-O-galloyl- β -D-glucose



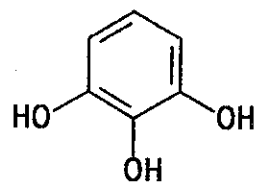
1,2,3,6-Tetra-O-galloyl- β -D-glucose



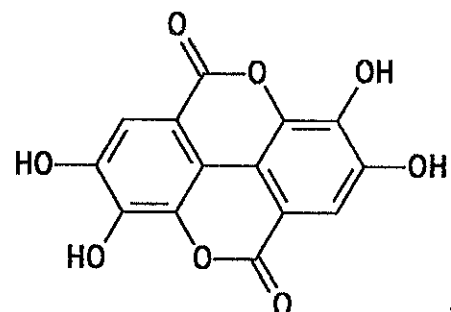
Gallic acid



4-O-methyl-Gallic acid



Pyrogallol



Ellagic acid

Figure 2 Some components of tannic acids and some metabolites of tannic acids

Table 1
 Body weight, relative weight of the liver, food intakes and dry weight of feces in rats

Experiment	Body weight gain [g/22 d]	Relative weight of the liver (Final) [% of body weight]	Food Intakes Days 18-20 [g/day]	Dry weight of feces Days 18-20 [g/day]	Volume of urine Days 18-20 [mL/day]
<i>Experiment 1</i>					
Control	138.3±3.5	3.38±0.05	18.8±0.8	2.62±0.15	12.13±1.08
Polyphenon 0.01 g/kg	139.6±3.7	3.23±0.14	17.6±0.7	2.45±0.24	10.15±0.91
Polyphenon 0.05 g/kg	133.8±4.4	3.22±0.08	18.3±0.8	2.55±0.25	8.85±0.31
Polyphenon 0.1 g/kg	142.8±2.2	3.11±0.07	17.3±0.9	2.56±0.22	11.20±2.27
Polyphenon 0.2 g/kg	126.4±4.9	3.12±0.08	17.4±1.2	2.28±0.21	10.00±1.19
Polyphenon 0.5 g/kg	116.8±8.8*	3.04±0.12*	17.4±1.0	2.47±0.26	8.95±0.53
Polyphenon 1.0 g/kg	124.0±6.3	3.30±0.09	17.9±0.6	2.65±0.24	15.85±5.14
<i>Experiment 2</i>					
Control	138.3±3.5	3.38±0.05	18.8±0.8	2.62±0.15	12.13±1.08
Tannic acid 0.1 g/kg	118.2±6.0*	3.27±0.09	18.0±0.9	2.62±0.12	11.75±0.49
Tannic acid 0.2 g/kg	119.2±4.2*	3.11±0.09	18.4±1.6	2.70±0.20	13.13±1.87
Tannic acid 0.5 g/kg	110.7±4.4***	2.96±0.11**	16.5±0.4	2.82±0.16	10.70±0.97
Tannic acid 1.0 g/kg	119.6±6.7*	3.13±0.10	19.2±2.3	3.02±0.21	10.80±2.09

Data are represented as mean±SEM (n=5).

1) Different significantly from the control group at each experiment.
 (* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 vs. Control, by 1-way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison test)

Table 2

Hepatic and serum lipids of rats administered polyphenon-100 (Experiment 1, day 22, food-deprived overnight)

	Control	Polyphenon 0.01 g/kg	Polyphenon 0.05 g/kg	Polyphenon 0.1 g/kg	Polyphenon 0.2 g/kg	Polyphenon 0.5 g/kg	Polyphenon 1.0 g/kg
Serum total cholesterol [mg/dL]	67.29±3.37	65.63±3.78	69.11±3.50	78.55±5.22	69.70±5.96	67.33±5.15	56.42±1.59
Serum HDL-cholesterol [mg/dL]	50.94±1.97	44.58±2.18	45.87±1.53	49.14±3.00	41.99±0.92* ²⁾	40.15±2.65*	42.48±2.44*
Serum triglycerides [mg/dL]	56.54±4.97	47.54±0.51	46.91±5.42	42.96±5.14	53.71±6.36	60.88±7.45	60.15±6.89
Serum phospholipids [mg/dL]	106.73±3.21	94.14±6.58	89.04±2.51	102.23±2.68	101.82±3.45	101.50±4.51	103.35±4.20
Serum TBARS ¹⁾ [n mol of generated malondialdehyde / mL]	2.289±0.070	2.208±0.087	2.140±0.090	2.224±0.103	2.067±0.085	2.130±0.093	1.548±0.022***
Hepatic total cholesterol [mg/g]	1.992±0.047	1.901±0.064	2.131±0.136	2.291±0.156	2.030±0.088	2.180±0.136	2.337±0.163
Hepatic triglycerides [mg/g]	9.95±0.67	9.40±0.78	11.92±2.11	10.05±1.45	13.53±1.00	14.38±0.95*	14.62±0.65*
Hepatic phospholipids [mg/g]	17.00±1.17	15.09±0.54	18.87±1.99	16.11±1.99	21.70±1.62	21.60±1.41	21.89±1.23

Data are expressed as mean±SEM (n=5).

1) TBARS, Thiobarbituric acid reactive substances.

2) Different significantly from the control group.

(* p<0.05, **p<0.001, vs. Control, by Dunnett's multiple comparison test)

Table 3

Hepatic and serum lipids of rats administered or tannic acid (Experiment 2, day 22, food-deprived overnight)

	Control	Tannic acid		
		0.1 g/kg	0.2 g/kg	0.5 g/kg
Serum total cholesterol [mg/dL]	67.29±3.37	63.65±4.95	60.43±1.87	66.00±4.64
Serum HDL-cholesterol [mg/dL]	50.94±1.97	51.71±2.74	47.82±1.48	44.24±2.64
Serum triglycerides [mg/dL]	56.54±4.97	63.38±2.78	46.68±4.45	41.31±4.03
Serum phospholipids [mg/dL]	106.73±3.21	117.93±5.00	107.90±0.81	97.28±5.69
Serum TBARS ¹⁾	2.289±0.070	1.994±0.084 ²⁾	1.710±0.086 ^{***}	1.822±0.072 ^{***}
[n mol of generated malondialdehyde / mL]				
Hepatic total cholesterol [mg/g]	1.992±0.047	2.039±0.103	2.193±0.108	1.583±0.228
Hepatic triglycerides [mg/g]	9.95±0.67	13.34±0.94 [*]	13.70±0.29 ^{**}	9.81±0.94
Hepatic phospholipids [mg/g]	17.00±1.17	19.19±0.71	20.13±1.00	22.65±2.51 [*]
Tannic acid				1.0 g/kg
				57.89±2.87
				45.19±2.08
				49.90±5.71
				109.00±3.43
				1.366±0.057 ^{***}

Data are expressed as means±SEM (n=5).

- 1) TBARS, Thiobarbituric acid reactive substances.
- 2) Different significantly from the control group.

(* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs. Control, by Dunnett's multiple comparison test)

Table 4

Fecal excretion of neutral steroids in rats administered polyphenon-100 (Experiment 1, days 18-20)

	Control	Polyphenon 0.01 g/kg	Polyphenon 0.05 g/kg	Polyphenon 0.1 g/kg	Polyphenon 0.2 g/kg	Polyphenon 0.5 g/kg	Polyphenon 1.0 g/kg
Fecal excretion [μ mol/day]	18.15 \pm 0.89	17.27 \pm 1.30	19.54 \pm 1.56	18.80 \pm 1.63	17.35 \pm 1.61	20.77 \pm 2.30	27.03 \pm 2.26***1)
Compositions of fecal neutral steroids [%]							
Cholesterol (Ch)	35.20 \pm 1.38	37.85 \pm 2.29	49.93 \pm 3.25**	51.31 \pm 6.77**	72.91 \pm 2.04***	40.47 \pm 2.57	33.83 \pm 0.57
Coprostanol (Cp)	58.96 \pm 1.51	56.94 \pm 2.23	45.15 \pm 3.27**	43.45 \pm 6.74**	21.61 \pm 2.05***	54.70 \pm 2.48	57.55 \pm 1.69
Coprostanone	6.12 \pm 0.61	5.21 \pm 0.08	4.93 \pm 0.12	5.24 \pm 0.25	5.48 \pm 0.05	4.83 \pm 0.10	8.61 \pm 1.26*
Cp/Ch ratio	1.718 \pm 0.125	1.543 \pm 0.159	0.934 \pm 0.117**	0.970 \pm 0.234**	0.300 \pm 0.035***	1.386 \pm 0.138	1.706 \pm 0.076

Data are expressed as mean \pm SEM (n=5).

1) Different significantly from the control group.

(* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 vs. Control, by 1-way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison test)

Table 5

Fecal excretion of bile acids in rats administered polyphenon-100 (Experiment 1, day 18-20)

	Control	Polyphenon 0.01 g/kg	Polyphenon 0.05 g/kg	Polyphenon 0.1 g/kg	Polyphenon 0.2 g/kg	Polyphenon 0.5 g/kg	Polyphenon 1.0 g/kg
Fecal excretion [$\mu\text{mol}/\text{day}$]	19.37 \pm 0.67	19.06 \pm 2.18	19.62 \pm 1.58	20.46 \pm 1.69	19.34 \pm 1.51	18.42 \pm 1.64	20.81 \pm 2.06
Compositions of fecal bile acids [%]							
Cholic acid derived bile acids (CAs)							
Cholic acid (CA)	0.16 \pm 0.07	0.32 \pm 0.12	0.11 \pm 0.03	0.23 \pm 0.09	0.09 \pm 0.03	0.20 \pm 0.06	0.18 \pm 0.05
Deoxycholic acid (DCA)	10.23 \pm 1.04	11.69 \pm 1.37	7.79 \pm 0.34	12.69 \pm 1.11	7.32 \pm 1.07	9.54 \pm 0.94	6.56 \pm 0.45*
Isoallocholic acid (IACA)	2.75 \pm 0.27	2.43 \pm 0.41	1.56 \pm 0.13*	2.07 \pm 0.21	1.32 \pm 0.15**	1.71 \pm 0.23*	2.53 \pm 0.33
12-Ketolithocholic acid (12KLIACA)	7.51 \pm 0.46	6.53 \pm 0.67	5.10 \pm 0.51*	7.02 \pm 0.82	3.81 \pm 0.47***	3.65 \pm 0.53***	6.56 \pm 0.80
12-Ketodeoxycholic acid (12KDOCA)	2.34 \pm 0.39	1.89 \pm 0.30	2.38 \pm 0.25	1.24 \pm 0.16	2.15 \pm 0.28	1.38 \pm 0.46	3.84 \pm 0.54*
Chenodeoxycholic acid derived bile acids (CDAs)							
β -Muricholic acid (β MCA)	4.57 \pm 1.14	5.75 \pm 0.80	6.40 \pm 1.09	12.73 \pm 2.05***	3.77 \pm 0.35	5.72 \pm 1.01	1.89 \pm 0.39
Lithocholic acid (LIACA)	6.28 \pm 0.67	6.54 \pm 1.01	7.28 \pm 0.71	6.26 \pm 0.71	5.27 \pm 0.80	6.62 \pm 0.57	6.27 \pm 0.36
Isolithocholic acid (ILIACA)	1.39 \pm 0.19	1.38 \pm 0.09	1.35 \pm 0.18	0.96 \pm 0.25	1.13 \pm 0.14	1.42 \pm 0.08	1.70 \pm 0.11
Hydroxycholic acid (HIACA)	33.36 \pm 4.29	38.45 \pm 5.12	37.85 \pm 4.67	19.82 \pm 4.49*	54.58 \pm 1.55	40.33 \pm 7.11	39.95 \pm 3.99
Mirodeoxycholic acid (MIACA)	2.49 \pm 0.29	2.41 \pm 0.28	2.42 \pm 0.22	2.43 \pm 0.38	3.01 \pm 0.60	3.74 \pm 0.66	1.68 \pm 0.16
α -Muricholic acid (α MCA)	1.65 \pm 0.33	1.50 \pm 0.25	1.80 \pm 0.23	2.37 \pm 0.61	1.32 \pm 0.30	1.99 \pm 0.46	1.97 \pm 0.15
ω -Muricholic acid (ω MCA)	20.38 \pm 4.42	14.15 \pm 4.51	18.73 \pm 2.16	25.53 \pm 3.88	8.33 \pm 1.51	19.00 \pm 4.00	16.94 \pm 5.00
6-Ketolithocholic acid (6LIACA)	6.86 \pm 1.26	6.91 \pm 1.31	7.00 \pm 0.55	3.50 \pm 0.55	7.91 \pm 1.04	4.69 \pm 1.13	9.91 \pm 1.12
CAs/CDAs ratio	0.301 \pm 0.021	0.298 \pm 0.018	0.204 \pm 0.011**	0.304 \pm 0.018	0.173 \pm 0.014***	0.201 \pm 0.024**	0.246 \pm 0.020
Ratio of primary bile acids ²⁾ [%]	4.74 \pm 1.15	6.08 \pm 0.74	6.51 \pm 1.07	12.96 \pm 2.00***	3.86 \pm 0.35	5.92 \pm 1.01	2.07 \pm 0.36

Data are expressed as mean \pm SEM (n=5).

1) Different significantly from the control group.

(* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 vs. Control, by 1-way-ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison test)

2) Primary bile acids: Total of CA, CDCA and β MCA.

Table 6
Fecal excretion of neutral steroids in rats administered tannic acid (Experiment 2, days 18-20)

	Control	Tannic acid 0.1 g/kg	Tannic acid 0.2 g/kg	Tannic acid 0.5 g/kg	Tannic acid 1.0 g/kg
Fecal excretion [$\mu\text{mol/day}$]	18.15 \pm 0.89	18.93 \pm 1.04	21.19 \pm 3.28	23.29 \pm 3.96	27.96 \pm 1.69***
Compositions of fecal neutral steroids [%]					
Cholesterol (Ch)	35.20 \pm 1.38	40.22 \pm 4.66	35.41 \pm 1.87	64.03 \pm 4.32***	55.53 \pm 9.92**
Coprostanol (Cp)	58.96 \pm 1.51	53.26 \pm 4.52	57.50 \pm 2.32	31.07 \pm 4.37***	37.84 \pm 9.98**
Coprostanone	6.12 \pm 0.61	6.52 \pm 0.39	7.09 \pm 0.96	4.89 \pm 0.30	6.63 \pm 0.30
Cp/Ch ratio	1.718 \pm 0.125	1.438 \pm 0.254	1.654 \pm 0.146	0.515 \pm 0.110**	0.974 \pm 0.411

Data are expressed as mean \pm SEM (n=5).

i) Different significantly from the control group.

(** p<0.01, *** p<0.001 vs. Control, 1-way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison test)

Table 7
Fecal excretion of bile acids in rats administered tannic acid (Experiment 2, day 18-20)

	Control	Tannic acid			Tannic acid
		0.1 g/kg	0.2 g/kg	0.5 g/kg	1.0 g/kg
Fecal excretion [$\mu\text{mol/day}$]	19.37 \pm 0.67	24.28 \pm 1.06	26.49 \pm 3.04*	17.83 \pm 1.39	16.56 \pm 1.44
Compositions of fecal bile acids [%]					
Cholic acid derived bile acids (CAs)					
Cholic acid (CA)	0.16 \pm 0.07	0.26 \pm 0.15	0.17 \pm 0.05	0.24 \pm 0.09	0.26 \pm 0.03
Deoxycholic acid (DCA)	10.23 \pm 1.04	8.53 \pm 0.78	9.47 \pm 1.74	9.02 \pm 0.47	9.27 \pm 1.00
Isodeoxycholic acid (IDCA)	2.75 \pm 0.27	1.74 \pm 0.19* ¹⁾	1.99 \pm 0.22	1.83 \pm 0.10*	1.46 \pm 0.24**
12-Ketolithocholic acid (12KLCA)	7.51 \pm 0.46	5.52 \pm 0.49	7.54 \pm 0.69	4.58 \pm 0.71**	6.09 \pm 0.71
7-Ketodeoxycholic acid (7KDCA)	ND ²⁾	0.13 \pm 0.13	0.08 \pm 0.08	ND	ND
12-Ketodeoxycholic acid (12KDCDA)	2.34 \pm 0.39	1.92 \pm 0.15	1.67 \pm 0.48	1.79 \pm 0.50	2.02 \pm 0.12
Chenodeoxycholic acid derived bile acids (CDCAs)					
β -Muricholic acid (β MCA)	4.57 \pm 1.14	2.37 \pm 0.51	2.14 \pm 0.67	6.95 \pm 2.77	2.49 \pm 0.36
Lithocholic acid (LCA)	6.28 \pm 0.67	5.87 \pm 0.29	5.58 \pm 0.27	6.51 \pm 0.72	8.68 \pm 0.72
Isolithocholic acid (ILCA)	1.39 \pm 0.19	1.43 \pm 0.14	1.34 \pm 0.10	2.00 \pm 0.49	2.02 \pm 0.22
Hodeoxycholic acid (HDCA)	33.36 \pm 4.29	51.91 \pm 0.57*	42.83 \pm 7.94	42.16 \pm 6.68	39.50 \pm 2.87
Murodeoxycholic acid (MDCA)	2.49 \pm 0.29	2.16 \pm 0.17	2.82 \pm 0.53	2.75 \pm 0.33	2.45 \pm 0.36
α -Muricholic acid (α MCA)	1.65 \pm 0.33	1.53 \pm 0.26	1.90 \pm 0.48	2.19 \pm 0.65	2.37 \pm 0.23
ω -Muricholic acid (ω MCA)	20.38 \pm 4.42	10.68 \pm 1.15	17.17 \pm 6.50	14.72 \pm 5.47	15.64 \pm 3.03
6-Ketolithocholic acid (6KLCA)	6.86 \pm 1.26	6.25 \pm 1.26	5.28 \pm 1.02	5.26 \pm 1.08	7.76 \pm 0.73
CAs/CDCAs ratio	0.301 \pm 0.021	0.222 \pm 0.020*	0.266 \pm 0.020	0.212 \pm 0.013*	0.238 \pm 0.024
Ratio of primary bile acids ³⁾ [%]	4.74 \pm 1.15	2.63 \pm 0.60	2.31 \pm 0.70	7.19 \pm 2.77	2.74 \pm 0.38

Data are expressed as mean \pm SEM (n=5).

1) Different significantly from the control group.

(* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 vs. Control, by 1-way-ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison test)

2) ND, not detected (less than 0.1 $\mu\text{mol/day}$).

3) Primary bile acids: Total of CA, CDCA and β MCA.

Table 8
Hepatic concentrations of metals

Experiment	Hepatic Fe [µg/g fresh weight]	Hepatic Cu [µg/g fresh weight]	Hepatic Zn [µg/g fresh weight]
Experiment 1			
Control	150.7±6.6	4.80±0.20	21.6±1.9
Polyphenon 0.01 g/kg	183.4±9.7	4.85±0.44	22.6±4.6
Polyphenon 0.05 g/kg	166.9±4.5	5.25±0.34	26.9±2.3
Polyphenon 0.1 g/kg	175.7±4.2	5.26±0.32	30.4±2.3
Polyphenon 0.2 g/kg	164.3±19.8	5.19±0.45	26.2±3.0
Polyphenon 0.5 g/kg	190.5±13.6*	5.20±0.21	27.8±3.5
Polyphenon 1.0 g/kg	175.8±10.4	5.26±0.26	26.5±1.5
Experiment 2			
Control	150.7±6.6	4.80±0.20	21.6±1.9
Tannic acid 0.1 g/kg	147.9±11.4	4.58±0.18	21.1±2.7
Tannic acid 0.2 g/kg	187.9±14.2*	4.54±0.19	24.4±2.6
Tannic acid 0.5 g/kg	166.5±5.1	4.55±0.17	22.2±4.1
Tannic acid 1.0 g/kg	193.7±12.0*	4.32±0.21	24.9±0.7

Data are represented as mean±SEM (n=5).

- 1) Different significantly from the control group at each experiment.
(* p<0.05 vs. Control, by 1-way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison test)

Table 9
Fecal excretion of minerals in rats administered polyphenon-100 (Experiment 1, day 18-20)

	Control	Polyphenon 0.01 g/kg	Polyphenon 0.05 g/kg	Polyphenon 0.1 g/kg	Polyphenon 0.2 g/kg	Polyphenon 0.5 g/kg	Polyphenon 1.0 g/kg
Intake from the commercial diet and formulations ¹⁾ [$\mu\text{g/day}$]							
Ca	2105 \pm 100	1997 \pm 79	2094 \pm 99	1963 \pm 105	1974 \pm 142	1974 \pm 112	1992 \pm 90
Fe	32.77 \pm 1.54	31.08 \pm 1.22	32.32 \pm 1.33	30.56 \pm 1.64	30.73 \pm 2.21	30.73 \pm 1.74	31.61 \pm 1.05
Zn	6.328 \pm 0.299	6.001 \pm 0.238	6.241 \pm 0.254	5.900 \pm 0.316	5.934 \pm 0.428	5.934 \pm 0.338	6.104 \pm 0.204
Cu	2.320 \pm 0.108	2.200 \pm 0.086	2.288 \pm 0.094	2.163 \pm 0.115	2.175 \pm 0.157	2.175 \pm 0.123	2.238 \pm 0.075
Fecal excretion [$\mu\text{g/day}$]							
Ca	312.9 \pm 20.4	313.1 \pm 26.1	305.7 \pm 33.6	348.5 \pm 53.9	289.2 \pm 33.9	288.2 \pm 28.7	424.0 \pm 64.1
Fe	17.84 \pm 1.89	19.24 \pm 2.25	20.65 \pm 2.38	19.17 \pm 1.26	17.05 \pm 1.71	16.47 \pm 1.43	18.73 \pm 2.68
Zn	4.979 \pm 0.410	4.136 \pm 0.488	5.089 \pm 0.646	4.741 \pm 0.398	4.712 \pm 0.537	4.404 \pm 0.543	4.696 \pm 0.473
Cu	1.614 \pm 0.111	1.517 \pm 0.175	1.617 \pm 0.206	1.699 \pm 0.207	1.562 \pm 0.215	1.470 \pm 0.141	1.487 \pm 0.131
Apparent excretion rate [%] ²⁾							
Ca	15.01 \pm 0.94	15.67 \pm 1.15	14.67 \pm 1.33	17.44 \pm 1.66	14.62 \pm 1.21	14.56 \pm 1.06	20.73 \pm 2.63 ³⁾
Fe	54.39 \pm 4.84	61.77 \pm 6.77	63.44 \pm 5.44	62.85 \pm 3.16	56.23 \pm 6.38	53.47 \pm 3.20	58.53 \pm 6.28
Zn	80.86 \pm 5.68	68.58 \pm 7.08	80.82 \pm 8.41	86.33 \pm 8.91	79.89 \pm 8.37	73.49 \pm 6.43	76.60 \pm 6.04
Cu	69.04 \pm 4.35	68.52 \pm 6.53	70.25 \pm 8.09	77.66 \pm 5.38	71.57 \pm 7.75	67.32 \pm 4.37	66.73 \pm 6.18

Data are expressed as mean \pm SEM (n=5).

1) Contents of minerals are as follows: Ca 113.4 \pm 8.9 $\mu\text{g/g}$, Fe 1.776 \pm 0.216 $\mu\text{g/g}$, Zn 0.341 \pm 0.046 $\mu\text{g/g}$, Cu 0.125 \pm 0.027 $\mu\text{g/g}$ in the commercial F-2 diet, and Ca 4.768 \pm 0.322 $\mu\text{g/g}$, but Fe, Zn and Cu are not detected (less than 0.01 $\mu\text{g/g}$) in the polyphenon-100.

2) Apparent excretion rate [%] = (minerals excreted in feces) / (minerals taken as the commercial F-2 pellet and formulations) \times 100 during days 18-20.

3) Different significantly from the control group.

(* p<0.05, by 1-way-ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison test)

Table 10

Fecal excretion of minerals administered tannic acid (Experiment 2, days 18-20)

	Control	Tannic acid			Tannic acid 1.0 g/kg
		0.1 g/kg [µg/day]	0.2 g/kg	0.5 g/kg	
Intake from the commercial diet and formulations ¹⁾					
Ca	2105±100	2110±106	2008±136	1872±46	2166±148
Fe	32.77±1.54	32.85±1.65	31.27±1.31	29.14±1.31	33.73±2.32
Zn	6.328±0.299	6.342±0.319	6.035±0.411	5.626±0.143	6.513±0.447
Cu	2.320±0.108	2.325±0.116	2.212±0.150	2.063±0.051	2.388±0.163
Fecal excretion [µg/day]					
Ca	312.9±20.4	341.2±27.6	310.7±36.4	317.8±16.5	410.9±37.7*
Fe	17.84±1.89	12.81±0.83	14.81±1.47	18.80±0.75	22.84±2.81
Zn	4.979±0.410	5.121±0.052	6.062±0.671	5.063±0.269	5.380±0.444
Cu	1.614±0.111	1.555±0.078	1.752±0.161	1.753±0.143	1.718±0.124
Apparent excretion rate [%] ²⁾					
Ca	15.01±0.94	16.09±0.59	13.57±1.20	17.08±1.18	19.42±2.66
Fe	54.39±4.84	38.91±0.75* ³⁾	41.32±0.93	64.62±2.71	67.28±5.73
Zn	80.86±5.68	81.61±2.80	87.55±5.30	95.02±4.61	87.12±3.07
Cu	69.04±4.35	68.14±6.16	69.93±5.16	80.13±6.71	72.38±4.40

Data are expressed as mean±SEM (n=5).

1) Contents of minerals are as follows: Ca 113.4±8.9 µg/g, Fe 1.776±0.216 µg/g, Zn 0.341±0.046 µg/g, Cu 0.125±0.027 µg/g in the commercial F-2 diet, and Ca 0.182±0.055 µg/g, but Fe, Zn and Cu are not detected (less than 0.01 µg/g) in tannic acid.

2) Apparent excretion rate [%] = (minerals excreted in feces) / (minerals taken as the commercial F-2 pellet and formulations) × 100 during days 18-20.

3) Different significantly from the control group.

(* p<0.05, by 1-way-ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison test)

中枢神経機能を指向する新開発食品等の安全性に関する研究

志村二三夫：十文字学園女子短期大学家政学科食物栄養専攻

【研究目的】

“The Dietary Supplement Health and Education Act of 1994 (DSHEA)”を実現させた米国にあって、とくに人気の高い dietary supplement として各種のハーブ類を挙げられる。1997年にはほぼ6,000万人の成人がハーブを利用し、一人当たりの出費は約54ドルにおよぶという¹⁾。一方、ヨーロッパとくにドイツではハーブはさらに普及し、80%近い医師が治療に利用している¹⁾。しかも患者の要望ではなく、科学的根拠に基づく医師自身の判断による例が多い¹⁾。そのドイツのハーブの売上でも断然トップなのが、中枢神経系を指向する製品群である(表1)。ハーブ別ランキング1位のイチヨウ葉、2位のセイヨウオトギリソウの寄与が大きく、18位のカヴァも健闘している。

表1. ドイツにおけるハーブ(処方薬)の売り上げ

	標的とされる組織・器官系	売上* (百万ドル)
1.	中枢神経系 イチヨウ葉(脳代謝改善) セイヨウオトギリソウ(抗うつ) カヴァーカヴァ(抗不安)	345.38 211.94 71.04 5.82
2.	呼吸器系	143.27
3.	泌尿器系	118.26
4.	循環器系	115.76
5.	消化器系	82.03
6.	生体防御系	50.75
7.	皮膚・結合組織	44.21
8.	生殖器系	17.34

文献1)に基づく。中枢神経系の欄のカッコ内はそのハーブの主要な作用、およびハーブ全体の売り上げランキングにおける順位を示す。

また、米国では中枢神経系を志向し、栄養補助食品として店頭販売されているハーブが、ざっと見ても10種以上におよぶ(表2)。

近年、Evidence-Based Medicine(根拠に基づく医療)の重要性が広く認識されるようになってきたが、これらのハーブについて、そのevidenceの手本ともいえるランダム比較臨床試験の状況をNIHのデータベースMedlineにみると、5件以上の収載数のものがある。イチヨウ葉、セイヨウオトギリソウ、カヴァ、セイヨウカノコソウである。なお、米国ではヨヒンベ等の、劇薬を含むものまで食品扱いとなっているが、我が国ではこれらは無認可医薬品にあたる。また、鎮静・催眠の目的で西欧で利用の多いセイヨウカノコソウは、U. S. Pharmacopoeia(米国薬局方)の見解では、危険な副作用はないが、有効性の根拠にも欠けるとされている²⁾。一方、脳代謝改善

効果のあるイチヨウ葉、抗うつ作用が知られているセイヨウオトギリソウ、そして抗不安作用を示すカヴァの三者は、高齢化そしてストレスの多い社会を生き抜く現代人にとって魅力的であり、実際中枢神経系を指向する新開発食品として期待を寄せるに価すると考えられる。

表2. 中枢神経系を志向するハーブ類 (米国でdietary supplementとして販売されているもの)

グループA	グループB	グループC
カミツレ ゴトウコーラ セイヨウヤマハッカ タツナミソウ チャボトケイソウ ニンニク ブルーベリー ホップ	イチヨウ葉 カヴァ セイヨウカノコソウ セイヨウオトギリソウ	インドジャポク：モノアミン枯渇薬 レセルピン (劇薬) 含有 ヨヒンベ： α_2 アドレナリン受容体拮抗薬 ヨヒンピン (劇薬) 含有
A：ランダム比較試験 (Medline) 5件未満。Cに該当せず。 B：ランダム比較試験 (Medline) が5件以上。 C：安全性の点で明らかに問題あり。		

セイヨウオトギリソウはこれまで日本では殆どなじみがなかったが、ハーブ類の規制緩和³⁾を契機に、最近になってこれを利用した健康食品等が店頭に出回り、また健康雑誌等でも盛んに取り上げられるようになった⁴⁾。よって、有効性や安全性の側面から見た適格性をモニターし、その情報を公開することは重要であり、かつ時宜に適っていると言えよう。このような観点から、セイヨウオトギリソウ (第II部に記載) を本年度の研究課題として取り上げた。

一方、時差ボケ等の解消に人気の高いメラトニンは松果体から分泌され、視交叉上核等を標的とするホルモンである。ホルモンであっても米国では dietary supplement として扱われるが、我が国では無認可医薬品に相当する。食薬区分の国際調和をめぐって事態が動いている折でもあり、本年度も引き続いて、動物実験の形でメラトニン (第I部に記載) を研究課題とすることにした。

【第I部：メラトニン】

《動物実験：成長期の雄ラットへの飲用水からのメラトニン投与の影響》

〔緒言〕

平成9年度の厚生科学研究「新開発食品素材の安全性評価に関する研究」の報告書において、成長期のWistar系雄ラットに飲用水としてメラトニン溶液 (1, 10, 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を摂取させると、体重増加が抑制されることを見出した⁵⁾。本パートでは、メラトニンの安全性評価のための一助として、この点を確認し、さらに性的成熟への影響を検討するために行った動物実験の結果を述べる。

〔実験方法〕

(1) 実験動物

Wistar系の雄離乳ラットを(株)埼玉実験動物供給所より入手し、下記実験1, 2のスケジュールおよび用量で、メラトニン (東京化成工業(株)) を飲用水に溶解して与え、ラットの成長等への影響を観察した。飲用水の供給には、通常はバルブ式先管を付けた遮光プラスチック製給水瓶 (日本チャールス・リバー(株)) を使用した。ただし、摂水量を測定する場合は、飲用水の自然滴下を防ぐために、50ml ディスポーザブルシリンジ (テルモ(株))

をリザーバーに用い、シリコンチューブを経由して飲水バルブ（室町機械㈱）に接続して飲用水を与えた。この際、容器はアルミホイルで覆って遮光した。飼育室は空調システムを20℃に設定し、6:00-18:00を明期、18:00-6:00を暗期とする環境下でラットを飼育した。飲用水は少なくとも2日に1回は新鮮なものに交換し、オリエンタル酵母工業㈱製ラット用飼料MFとともに、自由に摂取させた。飼育最終日にペントバルビタールナトリウム（4.86 mg/100 g 体重；腹腔内投与）麻酔下でラットの腹部を切開し、下大動脈へのカニューレーションにより採血・放血死させた。血清は、凝固血液を700 x g、20分間遠心し、上清として得た。

実験1：ポリトロンホモジナイザー（KINEMATICA社、スイス）を用い、結晶純品を超純水に分散・溶解させて、用時メラトニン溶液（80 µg/ml）を調製した。この80 µg/mlメラトニン溶液（MT[80]EX1群；7匹）、あるいは超純水（MT[0]EX1群；7匹）を飲用水としてラットに与えて152日間飼育した。

実験2：エタノールに溶解したメラトニン（25 mg/ml）を小分けして、-80℃に保存した。用時、この保存液を超純水で25,000倍に希釈して1 µg/mlメラトニン溶液を作成し、飲用水として与えた（MT[1]EX2群；7匹）。対象群（MT[0]EX2群；7匹）にはエタノールを等濃度に添加した超純水を与えた。飼育期間は105日とした。

（2）血液生化学検査

テストステロンは、CAYMAN CHEMICAL社（USA）のエンザイムイムノアッセイキットを用いて測定した。吸光度データから濃度への変換には、log対logitの1次回帰式より得られた標準曲線を用いた。

血清脂質・無機質等の測定には、比色法に基づく和光純薬工業㈱製の臨床検査用キットを用いた。ただし、試験管を用いる原法を、多試料の迅速処理に適したマイクロプレート法に改変して測定を行った。測定に先立ち、直線性が良好な範囲内で、特異的呈色ができるだけ高くなるように添加試料量を設定した。

吸光度の測定にはMPR4Ai II型マイクロプレートリーダー（東ソー㈱）を用いた。

（3）その他

実験に用いた水は全て、超純水装置Milli-Q（日本ミリポア㈱）により調製した。実験データの統計処理には、統計解析用ソフトウェアStatViewを用いた。

〔結果〕

（1）ラットの体重変化

実験1において、80 µg/mlメラトニン溶液摂取群では40日目頃より、対照群に比べて体重増加の遅延が認められるようになった（図1）。実験最終日（152日目）の体重は、対照群471.6±13.7 g、メラトニン群417.7±9.4 gであり、両群間に有意差が認められた（ $p < 0.01$ ）。この間の摂食量には、体重差が現れる以前、またそれ以後においても両群間に有意差は見られなかった（図1）。体重100 g当たりの摂食量についても同様であった（図1）。

既に報告した結果⁵⁾と同様に、80 µg/mlメラトニン溶液摂取群において体重増加の遅延が認められたので、次に1 µg/mlのメラトニン溶液を飲用水として与えてその影響をみた（実験2、図2）。この場合は、実験1に比べて時期的な遅れはあったが、飼育70日目頃よりメラトニン溶液摂取群では、対照群に比べて、体重増加が遅延する傾向にあった。実験最終日（103日目）の両群の体重（対照群396.1±7.3 g；メラトニン群368.5±9.0 g）には有意差が認められた（ $p < 0.05$ ）（図3）。一方、摂食量は実重量ならび

に体重当たりのいずれについても、メラトニン群における体重増加の抑制以前には両群間に有意差は認められなかった(図2)。メラトニン溶液摂取群での体重増加の抑制が明瞭となった100~101日目では、同群の摂食量の実重量が有意に低下していたが、体重当たりの相対重量には差は認められなかった(図2)。いずれにしても、メラトニン溶液摂取群における体重増加の抑制を説明できるような摂食量の差は見出せなかった。

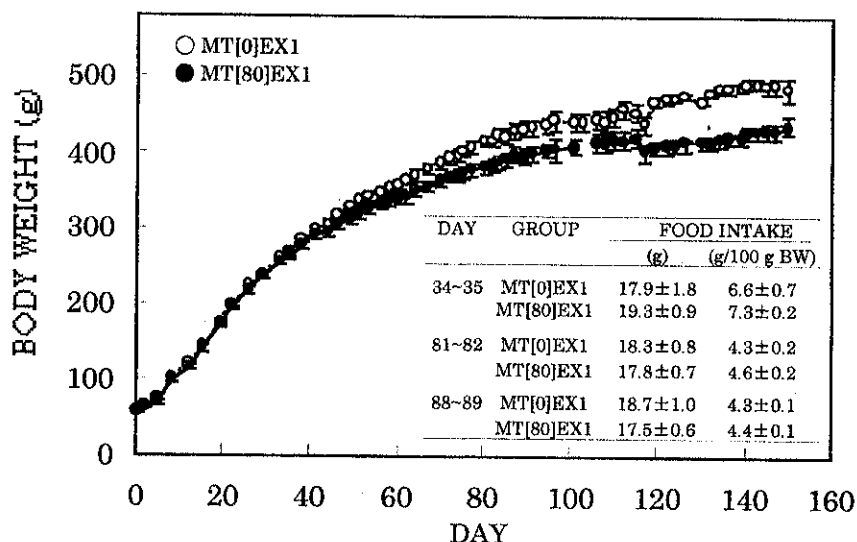


図1 ラットの体重増加におよぼす飲用水からのメラトニン投与の影響(実験1) 摂食量(実重量ならびに体重100g当たりの相対重量)の抜粋データも示した。各データは平均値±標準誤差(n=7)。

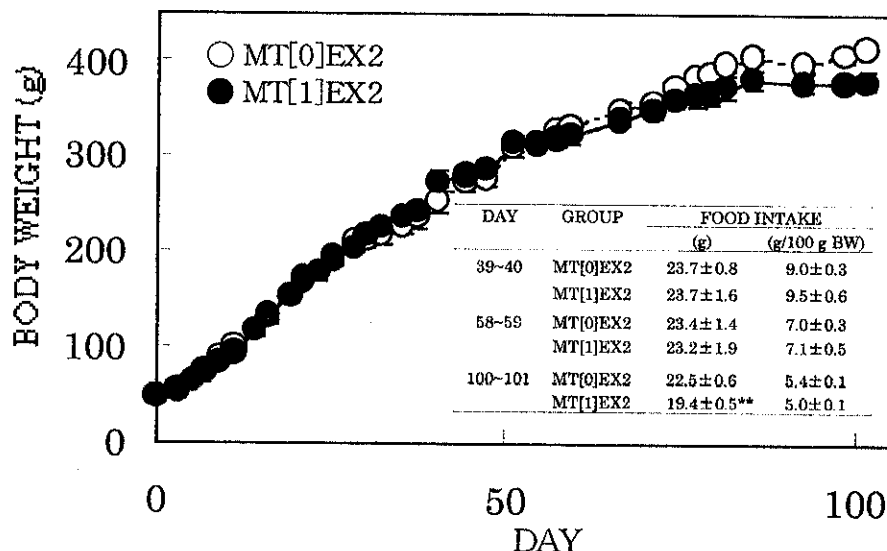


図2 ラットの体重増加におよぼす飲用水からのメラトニン投与の影響(実験2) 摂食量(実重量ならびに体重100g当たりの相対重量)の抜粋データも示した。各データは平均値±標準誤差(n=7)。対照群との有意差:**, p<0.01。

(2) 臓器重量

実験 2 において得られた結果を表 3 に示す。実重量に関しては、 $1\mu\text{g/ml}$ メラトニン溶液摂取 (MT[1]EX2) 群の肝臓、胃ならびに精嚢重量は対照 (MT[0]EX2) 群に比べて有意に低かった。調べた限りにおいて、これら以外の臓器実重量にはメラトニン摂取による有意な影響は認められなかった。一方、体重 100g 当たりの重量に関しては、メラトニン群で脳の重量が対照に比べて有意に高値を示した。また、メラトニン群の精嚢重量は、体重当たりの値においてもほぼ有意に低下していた ($p=0.056$)。

表 3 ラット臓器重量へのメラトニン投与の影響

	ORGAN WEIGHT (g)		RELATIVE ORGAN WEIGHT (g/100 g)	
	CONTROL	MELATONIN ($1\mu\text{g/ml}$)	CONTROL	MELATONIN ($1\mu\text{g/ml}$)
HEART	1.142 ± 0.027	1.119 ± 0.030	0.290 ± 0.007	0.304 ± 0.007
KIDNEY	2.122 ± 0.043	2.098 ± 0.064	0.539 ± 0.010	0.570 ± 0.014
LIVER	10.264 ± 0.249	9.424 ± 0.271	2.605 ± 0.049	2.558 ± 0.048
SPLEEN	0.768 ± 0.021	0.751 ± 0.057	0.195 ± 0.007	0.203 ± 0.013
STOMACH	1.758 ± 0.024	1.640 ± 0.016 ***	0.447 ± 0.010	0.446 ± 0.009
SMALL INTESTINE	7.721 ± 0.191	7.773 ± 0.248	1.963 ± 0.059	2.112 ± 0.055
ADRENAL GLAND	0.053 ± 0.002	0.048 ± 0.003	0.013 ± 0.001	0.013 ± 0.001
THYMUS	0.231 ± 0.017	0.224 ± 0.011	0.059 ± 0.005	0.061 ± 0.002
BRAIN	2.005 ± 0.025	2.037 ± 0.008	0.510 ± 0.009	0.555 ± 0.016 *
TESTES	3.040 ± 0.042	3.014 ± 0.027	0.773 ± 0.017	0.821 ± 0.017
SEMINAL VESICLE	1.037 ± 0.048	0.809 ± 0.052 *	0.263 ± 0.010	0.221 ± 0.017

平均値 \pm 平均誤差 (n=8)。対照群との有意差: *, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$ 。

(3) 血清脂質等およびテストステロン

実験 2 で得られたデータの一部を表 4 に示す。トリグリセリド、総コレステロール、リン脂質等の主要脂質、また表には示さないが、グルコース、尿素、さらに鉄、亜鉛、カルシウム等のミネラルの血清濃度には、対照群とメラトニン溶液摂取群の間に有意差は認められなかった。一方、血清のテストステロン濃度はメラトニン溶液摂取群ではほぼ有意に低下していた。また、実験 1 で得られた血清試料について測定したテストステロン濃度は、対照群で $1.069\pm 0.246\text{ ng/ml}$ であるのに対して、メラトニン群では $0.431\pm 0.059\text{ ng/ml}$ の値であった ($p=0.039$)。

[考察]

米国で dietary supplement の扱いを受けているメラトニンについて、飲用水からの摂取の影響を成長期の Wistar 系雄ラットにおいて検討した。その結果、既に報告した例⁵⁾も含め、メラトニン濃度および摂取期間の異なる 3 回の実験のいずれにおいても、メラトニン摂取群では体重増加の遅延することが明かとなった。メラトニンの濃度が $1\mu\text{g/ml}$ という比較的低濃度の摂取であっても、ラットの成長は有意に抑制されていた(実験 2)。

飲水量の測定値から算出すると、 $1\mu\text{g/ml}$ の溶液からのメラトニンの摂取量は概ね $20\sim 30\mu\text{g/day}$ であり、体重当たりに換算した場合には、高く見積もっても $100\mu\text{g/kg}$ 以下である。この値は人における 1 日の摂取限度とされる 300 mg/day ⁶⁾ (女性の避妊に用いられる量)、すなわち概ね 5 mg/kg の値に比べて十分に低い。

表4 血清主要脂質ならびにテストステロン濃度への飲用水からのメラトニン投与の影響

	CONTROL	MELATONIN (1 μ g/ml)	p
TRIGLYCERIDE (mg/dl)	96.2 \pm 7.3	111.00 \pm 16.7	0.396
NON ESTERIFIED FATTY ACID (mEq/l)	0.551 \pm 0.018	0.575 \pm 0.038	0.185
TOTAL CHOLESTEROL (mg/dl)	62.0 \pm 3.8	63.2 \pm 2.7	0.816
FREE CHOLESTEROL (mg/dl)	15.0 \pm 1.1	15.8 \pm 1.1	0.619
HDL CHOLESTEROL (mg/dl)	37.4 \pm 2.0	38.4 \pm 1.3	0.715
PHOSPHOLIPID (mg/dl)	113.7 \pm 4.0	120.6 \pm 3.7	0.234
TESTOSTERONE (ng/ml)	2.16 \pm 0.52	0.88 \pm 0.28	0.060

平均値 \pm 標準誤差 (n=8) .

メラトニン投与によるラットの体重変化を記載した報告は少ない。成長期のラットにおけるメラトニンの影響を調べた報告数件を当たったうち⁷⁻¹⁴⁾、体重変化の記載があったのは二件であった。まず、Alonsoら⁷⁾は25日齢の幼若Wistar系ラットより松果体を切除し、以後20日にわたって800 μ g/dayのメラトニンを皮下注射した場合に、対照群に比べてわずか5%弱であるが、体重が有意に低下することを報告している。松果体切除という特殊な条件下であるので、彼等の結果と直接比較することはできないが、800 μ g/dayという投与量は我々の実験に比べて極めて高い投与量であると言わざるを得ない。また、Alonsoらの報告では、メラトニンの用量が200 μ g/dayでは体重に全く影響が現れていない⁷⁾。同様に、Langら¹⁰⁾は、幼若Wistar系雄ラットを用いて100 μ g/dayのメラトニンを20~40日齢、あるいは20~115日齢にかけて連日皮下注射した場合の体重への影響を観察しているが、メラトニン投与群と対照群との間に有意な体重差は見られなかったと記載している。

一方、成熟CD系雄ラット(11~13か月齢)に4 μ g/mlのメラトニン溶液を飲用水として16か月間飼育した例では、対照群の体重が393 \pm 47g(平均値 \pm 標準誤差)であり、メラトニン群では375 \pm 55gと、有意差はないものの低下傾向が認められたと述べられている¹⁵⁾。

さらに、ごく最近、10か月齢の成熟SD系雄ラットに4 μ g/mlのメラトニン溶液を飲用水として48週間与えた実験で、対照群に比べて体重が有意に低値となることをRasmussenらが報告している¹⁶⁾。この効果と連係し、老齢化に伴う変化、すなわち内臓脂肪の蓄積、血漿レプチンやインスリン濃度の上昇に対してメラトニンが抑制的に働くことも示されており、Rasmussenらはこれらの現象を肥満防止や老化抑制の側面をもつ望ましい作用と捉えている¹⁶⁾。なお、老齢ラットでは血清テストステロンレベルの低下を来すが、Oakin-Bendahanら¹⁵⁾によればメラトニンにはこれへの抑制効果がないとしているのに対して、Rasmussenら¹⁶⁾はこの効果を認めている。

本研究では幼若ラットにメラトニン溶液を与え、成長期の体重増加がメラトニンにより抑制されることを明らかにした。一方、我々と同様に成長期のラットについて調べた上記 Lang ら¹⁰⁾の報告では、このようなメラトニンの体重増加抑制作用は認められていない。両者の違いの理由は明らかではないが、メラトニンの投与経路や投与時刻の違いを反映している可能性はある。我々および Rasmussen ら¹⁶⁾の実験ではメラトニンは飲用水から与えられているが、Lang ら¹⁰⁾は毎日 16~17 時にメラトニンを皮下注射している。既に報告した飲水行動量のデータ⁵⁾によれば、ラットは主に暗期に比較的まんべんなく水を摂取しているので、我々のプロトコールと Lang ら¹⁰⁾の場合とでは外因性メラトニンのキネティクスがかなり異なることも考えられる。

本研究ではメラトニン溶液摂取ラットにおいて、体重増加の抑制に加えて、精囊重量の低下(表 3)や血清テストステロンレベルの低下(表 4)等の性的成熟の遅れを示すデータが得られた。

性的成熟過程では視床下部-下垂体-性腺系が重要な役割を担っているが、メラトニンはこの系に作用して性的成熟を遅延させると推定されている⁹⁾。実際、成長期のラットにおいて、メラトニン投与による泌尿・生殖器の発育の遅延や血清性ホルモンレベルの低下を示した報告は多い^{7-11, 13, 14)}。ただし、雌ラットにおいて性的成熟へメラトニン投与の抑制作用を否定する報告もあり¹²⁾、雄ラットの方がメラトニンに対する感受性は高いようである。

Lang らは成長期のラットへのメラトニンの投与により、対照群に比べて精巣および精囊重量が低下し、また血清テストステロン濃度が低値をとることを報告している¹⁰⁾。我々の結果は基本的には彼等の報告と一致しているが、メラトニン投与による精巣重量の低下は認められなかった。一方、Laudon ら¹¹⁾は精囊等の付属生殖器の重量および血清テストステロン濃度はメラトニン溶液の摂取により低下するが、精巣重量にはメラトニンは影響しないと報告しており、我々の結果と一致する。体重 230-260 g の Wistar 系雄ラットに 8.0 mg/kg のメラトニンを 30 日間皮下注射した Yamada¹⁴⁾の実験では、対照群に比べて前立腺の重量低下を認めているが、精巣および精囊重量、また血清テストステロン濃度にはメラトニン投与の有意な影響は見られない。雄ラットにおいて外因性メラトニンが性的成熟を抑制する場合には、メラトニンに対する感受性が高い生後 20 日から 40 日までの曝露が必要であるという指摘¹⁰⁾もあるので、Yamada¹⁴⁾の実験はこの時期を逸していることも考えられる。

以上のように、本研究で著者らが示したメラトニン摂取群における体重増加の抑制は、精囊の発育不全(表 3)や血清テストステロンレベルの低下(表 4)で示される、性的成熟の遅滞をとともなう全身性の成長の抑制を反映している可能性がある。よって、Rasmussen ら¹⁶⁾が見い出した成熟ラットにおけるメラトニンの体重抑制作用とは意味合いが根本的に異なり、決して望ましい作用であるとは考え難い。

今回の我々の実験結果も含め、メラトニンには適切な使用量、医薬品との相互作用、長期連用の効果と安全性等に関する多くの問題が残されている^{5, 17)}。また、米国で dietary supplement として販売されているメラトニン製品の殆どには、dietary supplement として利用された L-トリプトファン製品の摂取と密接に関連し、1,500 名以上の患者と少なくとも 37 例の死者を出した好酸球増加-筋痛症候群(EMS)の原因物質の候補と類縁の不純物が検出されるという¹⁸⁾。医薬品ではないために、厳密な品質管理がなされていないことも不純物混入の一因である可能性がある。国際調和、規制緩和の流れは止めるべ