

20010892

厚生科学研究研究費補助金

生活安全総合研究事業

特定保健用食品素材等の安全性及び有用性に関する研究

平成 13 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 齋藤衛郎

平成 14 (2002) 年 3 月



目 次

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告書概要版.....	2
III. 総括研究報告.....	7
特定保健用食品素材等の安全性及び有用性に関する研究 斎藤衛郎（独立行政法人 国立健康・栄養研究所）	
IV. 分担研究報告	
ジグリセリドの有用性の再評価に関する研究 白井厚治（東邦大学医学部附属佐倉病院）	15
血清脂質改善に関与する特定保健用食品の組み合わせ摂取による 安全性、有効性の検討 中村治雄（三越厚生事業団）	20
特定保健用食品素材の組合せ摂取による安全性および 有効性に関する研究 斎藤衛郎（独立行政法人 国立健康・栄養研究所）	25
特定保健用食品素材のアレルギー発現と安全性評価に関する研究 廣田晃一（独立行政法人 国立健康・栄養研究所）	40
抗肥満作用を示す食品、栄養成分の検索と安全性の研究 江崎 治（独立行政法人 国立健康・栄養研究所）	51
ガルシニアの安全性に関する研究 関田清司（国立医薬品食品衛生研究所）	58
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	86
VI. 研究成果の刊行物・別刷	87

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
斎藤衛郎	特定保健用食品素材の組合せ摂取による安全性および有効性に関する研究	独立行政法人 国立健康・栄養研究所	平成13年4月1日～ 平成14年3月31日
中村治雄	血清脂質改善に関与する特定保健用食品の組み合わせ摂取による安全性、有効性の検討	三越厚生事業団	同上
白井厚治	ジグリセリドの有用性の再評価に関する研究	東邦大学医学部 佐倉病院糖尿病内分泌代謝センター	同上
江崎 治	抗肥満作用を示す食品、栄養成分の検索と安全性の研究	独立行政法人 国立健康・栄養研究所	同上
廣田晃一	特定保健用食品素材のアレルギー発現と安全性評価に関する研究	独立行政法人 国立健康・栄養研究所	同上
関田清司	ガルシニアの安全性に関する研究	国立医薬品食品衛生研究所	平成14年3月1日～ 平成14年3月31日

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=厚生科学研究費補助金

研究事業名=生活安全総合研究事業

研究課題名=特定保健用食品素材等の安全性及び有用性に関する研究

国庫補助金精算所要額（円）=26,060,000

研究期間（西暦）=2001-2003

研究年度（西暦）=2001

主任研究者名=齋藤衛郎（独立行政法人 国立健康・栄養研究所）

分担研究者名=中村治雄（三越厚生事業団）、白井厚治（東邦大学医学部附属佐倉病院）、
江崎 治（独立行政法人 国立健康・栄養研究所）、廣田晃一（独立行政法
人 国立健康・栄養研究所）、関田清司（国立医薬品食品衛生研究所）、

研究目的=高齢化社会の到来とともに生活習慣病の発症率が高まってきており、食生活の改善、運動などによるその一次予防が国民の緊急の課題となっている。一方で、国民所得の増加、健康に対する関心、知識の向上、食経験に基づく知見の積み重ねなどから、健康の保持・増進、疾病予防を目的として特定保健用食品やいわゆる健康食品、栄養補助食品等に対する関心が高まってきている。こうした食品は適切に摂取することにより食生活を通じて国民の健康の保持・増進に寄与する。

特定保健用食品に関しては、その有効性と安全性がヒトで検証され許可される。従って、その摂取により軽度の異常、あるいは正常高値例の改善に寄与するようになった。しかし、許可の際のヒト試験は、被験者の数が必ずしも充分ではないこと、性差、年齢差及び健康人やいわゆる半健康人等身体状況を異にする全ての被験者層を対象として有効性が評価されている訳ではないこと、また、非常に多品目の製品の登場により、同様の効果を示す複数の特定保健用食品が長期に併用される機会も増えており、その有効性のみならず安全性の評価も重要となってきている。

現在、特定保健用食品に汎用されている素材として食後中性脂肪の上昇抑制及び体脂肪の蓄積抑制に対してジグリセリド、境界域コレステロール値に対して大豆たんぱく質と植物ステロール含有ジグリセリドがある。

一方、特定保健用食品に使用される素材には、大豆たんぱく質、アルギン酸ナトリウム、サイリウム種皮等抗原性を有するものが多数存在する。従って、特定保健用食品においても過敏反応を惹起する可能性がある。また、いわゆる健康食品として数多く出回っている機能性食品素材の中には、将来、特定保健用食品として申請される可能性のある素材も数多くあると思われるが、効果と安全性は充分には検証されていない。有効性の機序についても、充分には明らかにされていない。

そこで、今回、同意を得られたヒト症例及び実験動物を用いて特定保健用食品素材の1）有効性の再評価（ジグリセリド、植物ステロール含有ジグリセリド）、2）組み合わせ摂取の有効性、安全性（ジグリセリドあるいは植物ステロール含有ジグリセリドと大豆たんぱく質）について検討し、問題点については是正策を講ずることを目的とした。また、特定

保健用食品素材の3) アレルギー発現、並びに4) 抗肥満作用を示す食品素材、n-3系脂肪酸を含む魚油、の有効性についても検討した。さらに、5) ラットで精巣毒性を示すことが明らかとなった抗肥満食品素材、ガルシニアエキスの有効成分である、ヒドロキシクエン酸(HCA)の精巣毒性発現の有無と、その毒性像を検討した。

研究方法=ジグリセリド(エコナ): 2型糖尿病患者14名、非糖尿病患者7名の計21名(年齢45歳—65歳までの平均56歳)を被験者とした。脂肪酸組成を同じくしたトリグリセリドあるいはジグリセリドを40g含有するトリグリセリドクリームスープ(トリグリセリドCS)あるいはジグリセリドクリームスープ(ジグリセリドCS)をそれぞれ摂取し、2時間毎6時間まで採血し、主に血清脂質レベルの変動と安全性の指標について分析した。(白井)

植物ステロール含有ジグリセリド(植物ステロール含有エコナ)と大豆たんぱく質: 血清コレステロール値が200mg/dl以上の管理、治療中の症例(年齢45才から75才の男女20例)を被験者とした。被験者は、植物ステロール含有エコナ1日約10g摂取を1-2ヶ月続け、その上に豆乳(大豆蛋白として10g/日)を併用摂取1ヵ月行い、さらに豆乳を中止し、植物ステロール含有エコナのみとして1-2ヶ月経過をみている。検査項目は、主に血清脂質レベルの変動と安全性の指標についてである。(中村)

ジグリセリド(エコナ)と大豆たんぱく質: 若齢ラットに20%(wt%)の大豆たんぱく質とエネルギー%の異なる(15、30および50eng%)エコナを含む食餌を4週間自由摂取させた。血清脂質濃度、血糖値、インスリン濃度を分析するとともに、病理切片を作成して主要臓器への影響を観察した。糞中へ排泄される胆汁酸およびジアシルグリセロール量への影響も調べている。また、同様の実験系で、コレステロール負荷の影響についても検討した。(斎藤、永田)

アレルギー発現: 米国立医学図書館がインターネット上で提供しているPubMedを用いてIndex Medicus収録文献の粗検索を行い、食品素材のアレルギーその他過敏症例に関する文献を収集整理した。また、大豆のアレルゲンであるトリプシンインヒビターをモデルとしたアレルゲンの高感度検出法の開発について検討した。(廣田)

魚油(n-3系脂肪酸): 脂肪エネルギー比を一定にした高脂肪食(摂取エネルギーの60%)の、n-6系のサフラワー油食とn-3系の魚油食、対照の高炭水化物食をマウスあるいはラットに一定期間与えた。PPAR α の活性化剤であるフィブレートの影響についても検討した。肝臓よりmRNAを抽出し、Northern Blot法、ジーンチップ法を用いて遺伝子発現を解析した。肝実質及び非実質細胞を分離・採取し、初代培養肝細胞でUCP2の発現量についても調べた。(江崎)

ガルシニア: 5週齢のF344ラット雄50匹を1群10匹よりなる5群に分け、1群には対照としてラット飼育用粉末飼料を、他の3群にはHCAを0.13、0.66、3.31%混じた同飼料を、残りの1群には陽性対照としてガルシニアパウダー(GP)(HCA66.2%含有)を5%(HCAとして3.31%)混じた同飼料をそれぞれ4週間自由摂取させた。各群の7匹は本試験群として精巣の定量的ステージ分析を含む病理学的検査に供し、残りの3匹はサテライト群として精巣の電子顕微鏡検査およびBrdU免疫染色による細胞増殖活性解析に供した。(関田)

結果=ジグリセリド: 全例の平均値変動をみると、カイロミクロンの出現はジグリセリドCSではトリグリセリドCSに比し遅延した。中性脂肪、総コレステロール、HDLコレステロールの変動には差がなく、レムナント様リポ蛋白コレステロールの上昇はジグリセリドではやや軽度であったが有意差はなかった。糖尿病患者と非糖尿病患者を比較すると、糖尿病患者では両スープともに中性脂肪の上昇が顕著であった。ジグリセリドCSはトリグリセリド

ドCSに比し中性脂肪の上昇はやや軽微であった。レムナント様リポ蛋白コレステロールには有意差を認めなかった。血糖上昇は、糖尿病群で高値傾向を示したが、ジグリセリドとトリグリセリド摂取間に有意差を認めなかった。(白井)

植物ステロール含有ジグリセリド(植物ステロール含有エコナ)と大豆たんぱく質: エコナ10g/日摂取1-2ヶ月後の13例では、エコナ摂取前後で変化はみられないが、LDL-コレステロールは有意差を認め(P=0.0261)、5%減少していた。トリグリセリド、HDL-コレステロール、血糖値、体重に変化はなかった。なお、hs-CRP(高感度CRP)は減少する例が多いが、有意ではなかった。これに対して、エコナ摂取に豆乳を負荷した例ではLDL-コレステロールは7.1%の減少でエコナ単独よりも低下率が強かった。その他のパラメーターには特に問題はなく、安全性に支障はみられなかった。(中村)

ジグリセリド(エコナ)と大豆たんぱく質: ラットに投与したずれの食餌条件下でも組合せ摂取により脂質代謝、体脂肪蓄積および血糖指標に顕著な改善効果が認められたが、エコナの過剰摂取により肝機能指標値が上昇し脂肪組織重量が増加した。病理学的な異常所見は観察されなかった。(斎藤、永田)

アレルギー: 系統的な文献検索の結果、通常アレルギーを惹起しないと思われる食品素材でも、特殊な環境においてはアレルゲンになるという報告が、特定保健用食品の素材においても見出された。また、大豆のアレルゲンであるトリプシンインヒビターをモデルとしたアレルゲンの高感度検出法を開発し、1 amol(アットモル)/assayの検出が可能になった。(廣田)

魚油(n-3系脂肪酸): 魚油摂取による脂肪蓄積抑制効果は、魚油濃度依存的に認められた。この抑制効果は、PPAR α のターゲット遺伝子LPL、ACSの発現量の変化と一致した。ジーンチップによる遺伝子解析の結果、魚油食により免疫反応、脂質代謝、抗酸化関連の遺伝子が著しく増加していた。免疫反応に関与する遺伝子はPPAR α を介した調節ではないことが示唆されたが、抗酸化関連の遺伝子についてはPPAR α の活性化を介した調節が行われていることが示唆された。魚油によるUCP2の発現増加は肝実質細胞で認められ、PPAR α の活性化を介した作用であることが示唆された。(江崎)

ガルシニア: 一般状態、体重および摂餌量では、異常や群間差は認められなかった。器官重量では、精巣実重量の有意な低値と精巣上体の実重量および比重量の有意な低値が3.31% HCA群および陽性対照群で認められた。肉眼および組織学的所見では、何れの群でも精巣に明らかな変化は認められなかった。精巣の定量的ステージ分析では、3.31% HCA群および陽性対照群でプレレプトテン期以降の精母細胞が有意な減少を示し、精子細胞についてはグループ2(ステージVII-VIII)で有意な減少が認められた。また、各HCA投与群で精祖細胞数がやや多く、陽性対照群では有意な増加を示した。3.31% HCA群および陽性対照群のいずれにおいても、精子形成サイクルステージXIの精細管で、セルトリ細胞間の細胞外腔に拡張や嚢胞状膜様構造物が観察され、セルトリ細胞には膜の不連続部位、滑面小胞体の拡張やライソゾームの増生が、精子細胞の変性、伸長精子細胞の壊死とともに認められた。(関田)

考察=トリグリセリドCSに比しジグリセリドCSは、食後高脂血症抑制などに、糖尿病群でやや傾向が認められたが、顕著でなく、積極的な効果は認められなかった。また血糖にも影響を持たなかったが、ケトン体産生には抑制的で、むしろ β -酸化が低下している可能性が示唆された。

植物ステロール含有ジグリセリドの摂取により、LDL-コレステロールが約5%有意に減少し、僅かではあるがLDL-コレステロールの減少作用のあることを確認した。これは1.5%含有される植物ステロールの効果と考えられる。この減少率は、元来コレステロール摂取量の多くない日本人一般では、外因性、内因性のコレステロールの吸収を抑制する働きと

しては妥当であると考えられる。さらに、大豆蛋白との組み合わせ摂取により、LDL-コレステロールに約7%の減少が認められ、作用機序の異なる二種の特定保健用食品の併用効果を確認できたものと考えられる。安全性にも特に問題はなく、併用摂取は、今回の摂取量の範囲内では有用性があると判断された。

動物試験では、大豆たんぱく質とエコナの組合せ摂取は、通常食および高コレステロール食いずれの条件下でも血清脂質濃度を低下させ、さらにエコナの摂取は投与量依存的に血中脂質濃度を低下させた。ジアシルグリセロール摂取による血清脂質濃度低下作用は、その加水分解によって生じるモノグリセリドが消化管内において吸収されにくいミセルを形成するためと、吸収された後トリグリセリド再合成に影響するためと考えられる。その効果は、コレステロールの吸収抑制と胆汁酸の排泄促進効果を促す大豆タンパク質との組合せによりさらに効果的であった。今回の実験は約1ヶ月間の飼育期間における比較検討であるが、エネルギー比15%で他の油脂と比較して体脂肪蓄積抑制的な効果を示した。しかし、エコナの過剰摂取は肝機能指標値の上昇と脂肪組織重量増加による脂肪蓄積傾向が観察されており、過剰摂取への注意が必要と思われる。

特定保健用食品素材にはアレルギーを惹起することが良く知られているものがある。最も問題になるのは、経口摂取でアレルギーを惹起する食品アレルゲンであり、特にラベル等に明示されていない、製造工程での混入や交差性のある食品素材による場合であろう。このような事故を避けるためには、食品素材だけでなく、特定保健用食品そのものにそのような予期せぬ混入がないかを検査する必要があり、そのための高感度でかつ特異性の高い検出法の開発が必要である。ICT-EIA法は免疫学的な特異性の高い検出法の中でも最も検出感度の高い方法の一つであり、今回、この方法を大豆トリプシンインヒビターの検出に応用し、1 amol/assayの感度を得た。1 amolのたんぱく質はアレルゲンとして作用し得る限界以下の量と考えられるが、もしこの方法によりトリプシンインヒビターを検出し得たとすれば、大豆あるいは類縁植物の混在が示唆されたことになり、もしラベル等に明示されていない場合には問題となりうる可能性がある。

魚油の摂取はPPAR α を活性化させることにより、肝臓での脂肪酸の β 酸化に関与する遺伝子の発現を増加させ、脂肪酸の β 酸化を亢進させることにより抗肥満作用を及ぼしている可能性が示唆された。一方、魚油は長鎖脂肪酸を多く含むことや、PPAR α の活性化のためペルオキシゾームでの β 酸化が活発になり活性酸素の生成も上昇すると考えられるが、これに対しては抗酸化関連遺伝子の発現を増加させることで生体を酸化から防御する可能性が考えられた。従って、安全性について今回は検討していないが、抗肥満作用や血中脂質低下作用をもつ魚油摂取は生活習慣病の予防に有効であると考えられた。

HCAを3.31%添加(GP5.0%相当)した飼料を4週間投与したラットには明らかな精巣毒性が発生すること、その変化および程度はGP5%添加投与群による変化と同質、同程度であることが明らかとなった。このことから、GP投与による精巣毒性はその主成分であるHCAにより生じた可能性が示唆された。また、精祖細胞数には各群で差が見られないことから、HCAの精巣毒性の初期変化はセルトリ細胞にまず発生し、その細胞膜に何らかの障害が生じ、その結果二次的に生殖細胞に毒性影響を及ぼすものと考えられた。なお、HCA0.66%添加飼料(GP1.0%相当)投与、すなわちHCAの1日平均摂取量584.7 mg/kgは精巣への影響を及ぼさない量であると考えられた。

結論=食後トリグリセリドの上昇に対しては、トリグリセリドCSに比しジグリセリドCSが特に優れているとは思えない結果となった。被験対象の違いにより従来とは異なる結果が得られ、今後更に検討する必要がある

軽度の高コレステロール血症者に植物ステロール含有ジグリセリド1-2ヶ月摂取にて、5%の有意なLDL-コレステロールの減少を認めた。さらに、豆乳を併用した例では、LDL-

コレステロールのさらなる減少（7%）を認めると共に有害事象もみられず、今回の摂取量の範囲内では、併用についての有用性が確認できた。

通常食あるいは高コレステロール食を与えた動物において大豆タンパク質とエコナの併用摂取は、血清脂質濃度および血糖指標に対して有用性が確認出来た。体脂肪蓄積に対しても等エネルギー比の対照油脂と比較したとき抑制的な効果を示し、病理組織学的な安全性も認められた。しかし、エコナ過剰摂取により肝機能指標値の悪化と脂肪組織重量の増加が観察されており、摂取量には注意を要する。

通常アレルギーを惹起しないと思われる食品素材でも、特殊な環境においてはアレルギーになるという報告が、特定保健用食品の素材においても見出され、確認試験の必要性が示唆された。そこで大豆のアレルゲンであるトリプシンインヒビターをモデルとしたアレルギーの高感度検出法を開発した。

魚油の抗肥満作用は、肝での PPAR α 活性化によること、又、肝細胞での UCP2 の発現増加が関与していることが示された。又、魚油による PPAR α 活性化機序により抗酸化に関与する酵素の発現量が増加することが示された。

HCA3.31%添加飼料（GP5.0%相当）を4週間投与したラット（HCAの平均1日摂取量2957.4mg/kg/day）には明らかな精巢毒性が発生すること、その変化および程度はGP5.0%添加飼料を投与した群による変化と同質、同程度であることが明らかとなった。このことからGP投与による精巢毒性はその主成分であるHCAにより生じた可能性が示唆された。さらに、HCA0.66%添加飼料投与（GP1.0%相当）、すなわちHCAの1日平均摂取量584.7mg/kg/dayは精巣への影響を及ぼさない量であると考えられた。

以上、有効性の再評価により再現性が得られないもの、得られるものがあり、幅広い被験者層で更に検討する必要がある。しかし、食品素材でもあり、併用によっても過剰摂取を避ければ安全性は高いものと思われる。アレルギー惹起性に関しては、種々のアレルギーに対して検出感度の高い方法を確立し、特定保健用食品素材についてのスクリーニングが安全性の点から必要となろう。HCAに関しては、ヒトでの影響は不明であるが、今後市場におけるガルシニア製品のHCA含量の測定を含めて、詳細な検討が必要と思われる。

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

総括研究報告書

特定保健用食品素材等の安全性及び有用性に関する研究

主任研究者 斎藤衛郎 独立行政法人 国立健康・栄養研究所食品機能研究部長

高齢化社会の到来とともに生活習慣病の発症率が高まって来ている。生活習慣病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。これまで、血清脂質の高値、肥満、高血糖、血圧上昇などの生活習慣病のリスク低減の一助として特定保健用食品が一定の役割を果たしている。これらを利用する人達は軽度の異常、あるいは、正常高値である場合が多く、同種の効用を持つ複数の特定保健用食品を長期に渡って併用する可能性も多いと考えられる。従って、複数の特定保健用食品を組み合わせる際の摂取したときの有効性ととも安全性の評価も重要となる。そこで今回、ヒト症例及び実験動物を用いて特定保健用食品素材の1) 有効性の再評価（ジグリセリド、植物ステロール含有ジグリセリド）、2) 組み合わせ摂取の有効性、安全性（ジグリセリドあるいは植物ステロール含有ジグリセリドと大豆たんぱく質）について検討し、問題点については是正策を講ずることを目的とした。また、特定保健用食品素材の3) アレルギー発現、並びに4) 抗肥満作用を示す食品素材、n-3系脂肪酸を含む魚油、の有効性、さらに5) ラットで精巣毒性を示すことが明らかとなった抗肥満食品素材、ガルシニアエキスの有効成分である、ヒドロキシクエン酸の精巣毒性発現の有無と、その毒性像についても合わせて検討した。

同一脂肪酸組成のトリグリセリド含有クリームスープとジグリセリド含有クリームスープを糖尿病患者と非糖尿病患者に投与し、食後の糖・脂質代謝に及ぼす影響を比較した。全例では、カイロミクロンの出現はジグリセリドスープではトリグリセリドスープに比し遅延したが、その他の脂質レベルには差を認めなかった。血糖は、糖尿病群で高値傾向を示したが、両スープ摂取間に有意差を認めなかった。従って、単回摂取試験では、いずれの測定指標にも顕著な差は見られず、積極的に用いる根拠は見出せなかった。

軽度高コレステロール血症者に植物ステロール含有ジグリセリド (10g/d) と大豆蛋白 (10g/d; 豆乳として) の併用投与を行った。植物ステロール含有ジグリセリド単独で LDL-コレステロールが5%の減少、豆乳併用により7%の減少を認め、有効性が確認された。併用による有害事象はみられなかった。

実験動物にコレステロールを含まない通常食と高コレステロール食を与えたときの大豆タンパク質とジアシルグリセロールの組合せ摂取による脂質代謝、体脂肪蓄積、肝機能および血糖指標に及ぼす影響と安全性に関する検討を行なった。その結果、いずれの食餌条件下でも組合せ摂取により脂質代謝、体脂肪蓄積および血糖指標に顕著な改善効果が認められたが、ジアシルグリセロールの過剰摂取により肝機能指標値が上昇し脂肪組織重量が増加した。病理学的な異常所見は観察されなかった。

系統的な文献検索の結果、通常アレルギーを惹起しないと思われる食品素材でも、特殊な環境においてはアレルギーになるという報告があり、特定保健用食品に使用される素材においてもアレルギー性が報告され、製品での確認試験法を確立する必要性が示唆された。そこで大豆のアレルギーであるトリプシンインヒビターをモデルとしたアレルギーの高感度検出法を開発し、1 amol(アットモル)/assay の検出が可能になった。

抗肥満作用を示すと考えられる食品が多数存在するが、マウスにおいては魚油の高脂肪食は肥満を生じない。これらの作用に、どのような遺伝子が関与しているか検討した。魚油による抗肥満作用と PPAR α の活性化には強い相関が認められたが SREBP-1c 量との相関性はなかった。PPAR α の活性化により熱消費に関与する UCP2 発現が肝細胞において増加した。又、抗酸化関連遺伝子の発現の増加が認められ、魚油の多くの生理作用が PPAR α を介することが推定された。

ヒドロキシクエン酸 3.31%添加飼料（ガルシニアパウダー5.0%相当）を4週間投与したラット（ヒドロキシクエン酸の平均1日摂取量 2957.4mg/kg/day）には明らかな精巣毒性が発生すること、その変化および程度はガルシニアパウダー5.0%添加飼料を投与した群による変化と同質、同程度であることが明らかとなった。このことからガルシニアパウダー投与による精巣毒性はその主成分であるヒドロキシクエン酸により生じた可能性が示唆された。さらに、ヒドロキシクエン酸 0.66%添加飼料投与（ガルシニアパウダー1.0%相当）、すなわちヒドロキシクエン酸の1日平均摂取量 584.7mg/kg/day は精巣への影響を及ぼさない量であると考えられた。

分担研究者

齋藤衛郎 独立行政法人国立健康・栄養
研究所

食品機能研究部長

中村治雄 三越厚生事業団

常務理事

白井厚治 東邦大学医学部 教授

佐倉病院

糖尿病内分泌代謝センター

江崎 治 独立行政法人国立健康・栄養
研究所

生活習慣病研究部長

廣田晃一 独立行政法人国立健康・栄養
研究所

健康栄養情報・教育研究部室長

関田清司 国立医薬品食品衛生研究所

毒性部室長

A. 研究目的

高齢化社会の到来とともに生活習慣病の発症率が高まってきており、食生活の改善、運動などによるその一次予防が国民の緊急の課題となっている。一方で、国民所得の増加、健康に対する関心、知識の向上、食経験に基づく知見の積み重ねなどから、健康の保持・増進、疾病予防との関連で特定保健用食品、いわゆる栄養補助食品等に対する関心が高まってきている。こうした食品は適切に摂取することにより食生活を通じて国民の健康の保持・増進に寄与する。

特定保健用食品に関しては、その有効性と安全性がヒトで検証され許可される。従って、その摂取により軽度の異常、あるいは正常高値例の改善に寄与するようになった。しかし、許可の際のヒト試験は、被験者の数が必ずしも充分ではないこと、性差、

年齢差及び健常人、いわゆる半健康人等身体状況を異にする全ての被験者層を対象として有効性が評価されている訳ではないこと、また、非常に多品目の製品の登場により、同様の効果を示す複数の特定保健用食品が長期に併用される機会も増えており、その有効性のみならず安全性の評価も重要となってきた。

現在、特定保健用食品に汎用されている素材として食後中性脂肪の上昇抑制及び体脂肪の蓄積抑制に対してジグリセリド、境界域コレステロール値に対して大豆たんぱく質と植物ステロール含有ジグリセリドがある。

一方、特定保健用食品に使用される素材には、大豆たんぱく質、アルギン酸ナトリウム、サイリウム種皮等抗原性を有するものが多数存在する。従って、特定保健用食品においても過敏反応を惹起する可能性がある。また、いわゆる健康食品として数多く出回っている機能性食品素材の中には、将来、特定保健用食品として申請される可能性のある素材も多くあると思われるが、効果と安全性は充分には検証されていない。有効性の機序についても、充分には明らかにされていない。

そこで、今回、同意を得られたヒト症例及び実験動物を用いて特定保健用食品素材の1) 有効性の再評価（ジグリセリド、植物ステロール含有ジグリセリド）、2) 組み合わせ摂取の有効性、安全性（ジグリセリドあるいは植物ステロール含有ジグリセリドと大豆たんぱく質）について検討し、問題点については是正策を講ずることを目的とした。また、特定保健用食品素材の3) アレルギー発現、並びに4) 抗肥満作用を

示す食品素材 (n-3 系脂肪酸を含む魚油) の有効性についても検討した。さらに、5) ラットで精巣毒性を示すことが明らかとなった抗肥満食品素材、ガルシニアエキスの有効成分である、ヒドロキシクエン酸 (HCA) の精巣毒性発現の有無と、その毒性像を検討した。

B. 研究方法

ジグリセリド (エコナ) : 2 型糖尿病患者 14 名、非糖尿病患者 7 名の計 21 名 (年齢 45 歳—65 歳までの平均 56 歳) を被験者とした。一人につき、一週間の間隔を明け、脂肪酸組成を同じくしたトリグリセリドあるいはジグリセリドを各々 40 g 含有するトリグリセリドクリームスープ (トリグリセリド CS) あるいはジグリセリドクリームスープ (ジグリセリド CS) をそれぞれ摂取し、2 時間毎 6 時間まで採血した。検査項目は、血清中性脂肪、総コレステロール、LDL- コレステロール、HDL- コレステロール、レムナント様リポ蛋白、グルコース、インスリン、ケトン体、リポ蛋白電気泳動 (カイロミクロンの検出)、リポ蛋白リパーゼ蛋白量等であった。(白井)

植物ステロール含有ジグリセリド (植物ステロール含有エコナ) と大豆たんぱく質 : 血清コレステロール値が 200mg/dl 以上の管理、治療中の症例 (年齢 45 才から 75 才の男女 20 例) を被験者とした。被験者は、植物ステロール含有エコナ 1 日約 10g 摂取を 1—2 ヶ月続け、その上に豆乳 (大豆蛋白として 10g/日) を併用摂取 1 ヶ月行い、さらに豆乳を中止し、植物ステロール含有エコナのみとして 1—2 ヶ月経過をみている。検査項目は、血清総コレステロール、

トリグリセリド、HDL-コレステロールは酵素法、LDL-コレステロールは Friedewald 換算式による。血糖、赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板、GOT、GPT、BUN、CPK、hs-CRP (高感度 CRP) であった。なお、体重、血圧についても、その変動を追求した。(中村)

ジグリセリド (エコナ) と大豆たんぱく質 : 若齢ラットに 20% (wt %) の大豆たんぱく質とエネルギー%の異なる (15、30 および 50 eng%) エコナを含む食餌を 4 週間自由摂取させた。血清脂質濃度、血糖値、インスリン濃度を分析するとともに、病理切片を作成して主要臓器への影響を観察した。糞中へ排泄される胆汁酸およびジアシルグリセロール量への影響も調べている。また、同様の実験系で、コレステロール負荷の影響についても検討した。(斎藤、永田)

アレルギー発現 : 米国国立医学図書館がインターネット上で提供している PubMed を用いて Index Medicus 収録文献の粗検索を行い、食品素材のアレルギーその他過敏症例に関する文献を収集整理した。また、大豆のアレルゲンであるトリプシンインヒビターをモデルとしたアレルゲンの高感度検出法の開発について検討した。(廣田)

魚油 (n-3 系脂肪酸) : 脂肪エネルギー比を一定にした高脂肪食 (摂取エネルギーの 60%) の、n-6 系のサフラワー油食と n-3 系の魚油食、対照の高炭水化物食をマウスあるいはラットに一定期間与えた。PPAR α の活性化剤であるフィブレードの影響についても検討した。肝臓より mRNA を抽出し、Northern Blot 法、ジーンチップ法を

用いて遺伝子発現を解析した。肝実質及び非実質細胞を分離・採取し、初代培養肝細胞で UCP2 の発現量についても調べた。

(江崎)

ガルシニア：5 週齢の F344 ラット雄 50 匹を 1 群 10 匹よりなる 5 群に分け、1 群には対照としてラット飼育用粉末飼料を、他の 3 群には HCA を 0.13、0.66、3.31% 混じた同飼料を、残りの 1 群には陽性対照としてガルシニアパウダー (GP)

(HCA66.2%含有) を 5% (HCA として 3.31%) 混じた同飼料をそれぞれ 4 週間自由摂取させた。各群の 7 匹は本試験群として精巢の定量的ステージ分析を含む病理学的検査に供し、残りの 3 匹はサテライト群として精巢の電子顕微鏡検査および BrdU 免疫染色による細胞増殖活性解析に供した。

(関田)

C. 研究結果

ジグリセリド：全例の平均値変動をみると、カイロミクロンの出現はジグリセリド CS ではトリグリセリド CS に比し遅延した。中性脂肪、総コレステロール、HDL-コレステロールの変動には差がなく、レムナント様リポ蛋白コレステロールの上昇はジグリセリドではやや軽度であったが有意差はなかった。糖尿病患者と非糖尿病患者を比較すると、糖尿病患者では両スープともに中性脂肪の上昇が顕著であった。ジグリセリド CS はトリグリセリド CS に比し中性脂肪の上昇はやや軽微であった。レムナント様リポ蛋白コレステロールには有意差を認めなかった。血糖上昇は、糖尿病群で高値傾向を示したが、ジグリセリドとトリグリセリド摂取間に有意差を認めなかった。

(白井)

植物ステロール含有ジグリセリド (植物ステロール含有エコナ) と大豆たんぱく質：植物ステロール含有エコナ 10g/日摂取 1-2 ヶ月後の 13 例では、総コレステロールには摂取前後で変化はみられないが、LDL-コレステロールは有意差を認め (P=0.0261)、5%減少していた。トリグリセリド、HDL-コレステロール、血糖値、体重に変化はなかった。なお、hs-CRP は減少する例が多いが、有意ではなかった。これに対して、植物ステロール含有エコナ摂取に豆乳を負荷した例では、LDL-コレステロールは 7.1%の減少で植物ステロール含有エコナ単独よりも低下率が強かった。その他のパラメーターには特に問題はなく、安全性に支障はみられなかった。(中村)

ジグリセリド (エコナ) と大豆たんぱく質：ラットに投与したいずれの食餌条件下でも組合せ摂取により脂質代謝、体脂肪蓄積および血糖指標に顕著な改善効果が認められたが、エコナの過剰摂取により肝機能指標値が上昇し脂肪組織重量が増加した。病理学的な異常所見は観察されなかった。

(斎藤、永田)

アレルギー：系統的な文献検索の結果、通常アレルギーを惹起しないと思われる食品素材でも、特殊な環境においてはアレルゲンになるという報告があり、特定保健用食品に使用される素材においても見出された。また、大豆のアレルゲンであるトリプシンインヒビターをモデルとしたアレルゲンの高感度検出法を開発し、1 amol (アットモル) /assay の検出が可能になった。(廣田)

魚油 (n-3 系脂肪酸)：魚油摂取による脂

肪蓄積抑制効果は、魚油濃度依存的に認められた。この抑制効果は、PPAR α のターゲット遺伝子 LPL、ACS の発現量の変化と一致した。ジーンチップによる遺伝子解析の結果、魚油食により免疫反応、脂質代謝、抗酸化関連の遺伝子が著しく増加していた。免疫反応に関与する遺伝子は PPAR α を介した調節ではないことが示唆されたが、抗酸化関連の遺伝子については PPAR α の活性化を介した調節が行われていることが示唆された。魚油による UCP2 の発現増加は肝実質細胞で認められ、PPAR α の活性化を介した作用であることが示唆された。

(江崎)

ガルシニア：一般状態、体重および摂餌量では、異常や群間差は認められなかった。器官重量では、精巣実重量の有意な低値と精巣上体の実重量および比重量の有意な低値が 3.31% HCA 群および陽性対照群で認められた。肉眼および組織学的所見では、何れの群でも精巣に明らかな変化は認められなかった。精巣の定量的ステージ分析では、3.31% HCA 群および陽性対照群でプレプトテン期以降の精母細胞が有意な減少を示し、精子細胞についてはグループ 2 (ステージ VII-VIII) で有意な減少が認められた。また、各 HCA 投与群で精祖細胞数がやや多く、陽性対照群では有意な増加を示した。3.31% HCA 群および陽性対照群のいずれにおいても、精子形成サイクルステージ XI の精細管で、セルトリ細胞間の細胞外腔に拡張や嚢胞状膜様構造物が観察され、セルトリ細胞には膜の不連続部位、滑面小胞体の拡張やライソゾームの増生が、精子細胞の変性、伸長精子細胞の壊死とともに認められた。(関田)

D. 考察

トリグリセリド CS に比しジグリセリド CS は、食後高脂血症抑制などに、糖尿病群でやや傾向が認められたが、顕著ではなく、積極的な効能は認められなかった。また血糖にも影響を持たなかったが、ケトン体産生には抑制的で、むしろ β -酸化が低下している可能性が示唆された。

植物ステロール含有ジグリセリドの摂取により、LDL-コレステロールが約 5% 有意に減少し、僅かではあるが LDL-コレステロールの減少作用のあることを確認した。これは 1.5% 含有される植物ステロールの効果と考えられる。この減少率は、元来コレステロール摂取量の多くない日本人一般では、外因性、内因性のコレステロールの吸収を抑制する働きとしては妥当であると考えられる。さらに、大豆蛋白との組み合わせ摂取により、LDL-コレステロールに約 7% の減少が認められ、作用機序の異なる二種の特定保健用食品の併用効果を確認できたものと考えられる。安全性には特に問題はなく、併用摂取は、今回の摂取量の範囲内では有用性があると判断された。

動物試験では、大豆たんぱく質とエコナの組合せ摂取は、通常食および高コレステロール食いずれの条件下でも血清脂質濃度を低下させ、さらにエコナの摂取は投与量依存的に血中脂質濃度を低下させた。ジアシルグリセロール摂取による血清脂質濃度低下作用は、その加水分解によって生じるモノグリセリドが消化管内において吸収されにくいミセルを形成するためと、吸収された後トリグリセリド再合成に影響するためと考えられる。その効果は、コレステロールの吸収抑制と胆汁酸の排泄促進効果を

促す大豆タンパク質との組合せによりさらに効果的であった。今回の実験は約1ヶ月間の飼育期間における比較検討であるが、エネルギー比15%で他の油脂と比較して体脂肪蓄積抑制的な効果を示した。しかし、エコナの過剰摂取は肝機能指標値の上昇と脂肪組織重量増加による脂肪蓄積傾向が観察されており、過剰摂取への注意が必要と思われる。

特定保健用食品素材にはアレルギーを惹起することが良く知られているものがある。最も問題になるのは、経口摂取でアレルギーを惹起する食品アレルゲンであり、特にラベル等に明示されていない、製造工程での混入や交差性のある食品素材による場合であろう。このような事故を避ける為には、食品素材だけでなく、特定保健用食品そのものにそのような予期せぬ混入がないかを検査する必要があり、そのための高感度でかつ特異性の高い検出法の開発が必要である。ICT-EIA法は免疫学的な特異性の高い検出法の中でも最も検出感度の高い方法の一つであり、今回、この方法を大豆トリプシンインヒビターの検出に応用し、1 amol/assayの感度を得た。1 amolのたんぱく質はアレルゲンとして作用し得る限界以下の量と考えられるが、もしこの方法によりトリプシンインヒビターを検出し得たとすれば、大豆あるいは類縁植物の混在が示唆されたことになり、もしラベル等に明示されていない場合には問題となりうる可能性がある。

魚油の摂取はPPAR α を活性化させることにより、肝臓での脂肪酸の β 酸化に関与する遺伝子の発現を増加させ、脂肪酸の β 酸化を亢進させることにより抗肥満作用を

及ぼしている可能性が示唆された。一方、魚油は長鎖脂肪酸を多く含むことや、PPAR α の活性化のためペルオキシゾームでの β 酸化が活発になり活性酸素の生成も上昇すると考えられるが、これに対しては抗酸化関連遺伝子の発現を増加させることで生体を酸化から防御する可能性が考えられた。従って、安全性について今回は検討していないが、抗肥満作用や血中脂質低下作用をもつ魚油摂取は生活習慣病の予防に有効であると考えられた。

HCAを3.31%添加(GP5.0%相当)した飼料を4週間投与したラットには明らかな精巣毒性が発生すること、その変化および程度はGP5%添加投与群による変化と同質、同程度であることが明らかとなった。このことから、GP投与による精巣毒性はその主成分であるHCAにより生じた可能性が示唆された。また、精祖細胞数には各群で差が見られないことから、HCAの精巣毒性の初期変化はセルトリ細胞にまず発生し、その細胞膜に何らかの障害が生じ、その結果二次的に生殖細胞に毒性影響を及ぼすものと考えられた。なお、HCA0.66%添加飼料(GP1.0%相当)投与、すなわちHCAの1日平均摂取量584.7 mg/kgは精巣への影響を及ぼさない量であると考えられた。

E. 結論

食後トリグリセリドの上昇に対しては、トリグリセリドCSに比しジグリセリドCSが特に優れているとは思えないと結果となった。しかし、糖・脂質代謝を悪化させるような作用もないと思われた。被験対象の違いにより従来とは異なる結果が得ら

れ、今後更に検討する必要がある。

軽度の高コレステロール血症者 13 例に植物ステロール含有ジグリセリド 10g/日、1-2 ヶ月摂取にて、5%の有意な LDL-コレステロールの減少を認めた。さらに、豆乳（大豆たんぱく質 10g/日）を併用した例では、LDL-コレステロールのさらなる減少（7%）を認めるとともに、有害事象はみられず、今回の摂取量の範囲内では、併用についての有用性が確認できた。

通常食あるいは高コレステロール食を与えた動物において大豆タンパク質とジグリセリドの併用摂取は、血清脂質濃度および血糖指標に対して有用性が確認出来た。体脂肪蓄積に対しても等エネルギー比の対照油脂と比較したとき抑制的な効果を示し、病理組織学的な安全性も認められた。しかし、エコナ過剰摂取により肝機能指標値の悪化と脂肪組織重量の増加が観察されており、摂取量には注意を要する。

通常アレルギーを惹起しないと思われる食品素材でも、特殊な環境においてはアレルギーになるという報告があり、特定保健用食品に使用される素材においても見出され、製品での確認試験法の必要性が示唆された。そこで大豆のアレルゲンであるトリプシンインヒビターをモデルとしたアレルゲンの高感度検出法を開発した。

魚油の抗肥満作用は、肝での PPAR α 活性化によること、又、肝細胞での UCP2 の発現増加が関与していることが示された。又、魚油による PPAR α 活性化機序により抗酸化に関与する酵素の発現量が変化することが示された。

HCA3.31%添加飼料（GP5.0%相当）を 4 週間投与したラット（HCA の平均 1 日

摂取量 2957.4mg/kg/day）には明らかな精巢毒性が発生すること、その変化および程度は GP5.0%添加飼料を投与した群による変化と同質、同程度であることが明らかとなった。このことから GP 投与による精巢毒性はその主成分である HCA により生じた可能性が示唆された。さらに、HCA0.66%添加飼料投与（GP1.0% 相当）、すなわち HCA の 1 日平均摂取量 584.7 mg/kg/day は精巣への影響を及ぼさない量であると考えられた。

以上、有効性の再評価により再現性が得られないもの、得られるものがあり、ヒトの場合には、素材によっては幅広い被験者層で更に検討する必要性が示された。しかし、食品素材でもあり、併用によっても過剰摂取を避ければ安全性は高いものと思われる。アレルギー惹起性に関しては、種々のアレルゲンに対して検出感度の高い方法を確立し、特定保健用食品素材についての広範なスクリーニングが安全性の点から必要となろう。HCA に関しては、ヒトでの影響は不明であるが、今後市場におけるガルシニア製品の HCA 含量の測定を含めて、詳細な検討が必要と思われる。

F. 健康危険情報

ヒドロキシクエン酸カルシウムの大量投与（1 日平均摂取量 2,957.4mg/kg、4 週間）により、ラットで精巢毒性が発現することが明らかとなった。ヒトでの影響は不明である。

G. 研究発表

1. 東 賢治、田畑普司、中村治雄、他：大豆たんぱく質摂取およびビタミン E 補充が

血清脂質に及ぼす影響と安全性に関する検討. 大豆たん白質研究, 4: 142-145, (2001)

2. 田畑普司、東 賢治、中村治雄、他：大豆たん白質の血清コレステロール低下作用とコレステロール、 7α -水酸化酵素 A-204C 遺伝子多型との関連. 大豆たん白質研究, 4: 146-150 (2001)

3. Nakatani T, Tsuboyama-Kasaoka N, Takahashi M, Miura S, and Ezaki O. Mechanism for PPAR α activators-induced up-regulation of UCP2 mRNA in rodent hepatocytes. *J. Biol. Chem.*, 277: 9562-9569 (2002)

4. Takahashi M, Tsuboyama-Kasaoka N, Nakatani T, Ishii M, Tsutsumi S, Aburatani H, and Ezaki O. Fish oil feeding alters liver gene expressions to defend against PPAR α activation and ROS production. *Am. J. Physiol.*, 282: G338-348 (2002)

5. Yamauchi T, Waki H, Kamon J, Murakami K, Motojima K, Komeda K, Miki H, Kubota N, Terauchi Y, Tsuchida A, Tsuboyama-Kasaoka N, Yamauchi N, Ide T, Hori W, Kato S, Fukayama M, Akanuma Y, Ezaki O, Itai A, Nagai R, Kimura S, Tobe K, Kagechika H, Shudo K, Kadowaki T. Inhibition of RXR and PPAR γ ameliorates diet-induced obesity and type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.*, 108: 1001-1013 (2001)

6. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The

fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat. Med.*, 7: 941-946 (2001)

H. 知的財産権の出願・登録状況
特に無し

ジグリセリドの有用性の再評価に関する研究

分担研究者 白井厚治 東邦大学医学部教授 佐倉病院糖尿病内分泌代謝センター
研究協力者 伊藤嘉晃 東邦大学医学部佐倉病院糖尿病内分泌代謝センター

ジグリセリドの有用性を明らかにするために、脂肪酸組成を同じくしたトリグリセリド含有クリームスープと、ジグリセリド含有クリームスープを糖尿病患者と非糖尿病患者に摂取してもらい、糖・脂質代謝に及ぼす影響を6時間まで比較した。

全例の平均値変動をみると、カイロミクロンの出現はジグリセリドスープではトリグリセリドスープに比し遅延した。中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロールの変動には差がなく、レムナント様リポ蛋白コレステロールの上昇はジグリセリドではやや軽度であったが有意差はなかった。糖尿病患者と非糖尿病患者を比較すると、糖尿病患者では両スープともに中性脂肪の上昇が顕著であった。ジグリセリドスープはトリグリセリドスープに比し中性脂肪の上昇はやや軽微であった。レムナント様リポ蛋白コレステロールには有意差を認めなかった。血糖上昇は、糖尿病群で高値傾向を示したが、ジグリセリドとトリグリセリド摂取間に有意な差を認めなかった。

以上、単回摂取試験では、血清中性脂肪値に若干差が見られたが顕著な差は見られず積極的に用いる根拠は見出せなかった。但し、悪影響と考えられる変化も認められなかった。

A. 研究目的

脂肪成分の中ではトリグリセリドが主要成分であり、ジグリセリドは代謝中間産物であると認識されていたが、この1, 3ジアシルグリセリド投与にて、ラットでは腸管での中性脂肪合成能力が低下し、肝臓への脂肪酸の流出が増加するとされている。また、肝臓でのβ酸化系酵素の活性化があるとも言われケトン体排泄量の増加、二酸化炭素への酸化分解の亢進することなどが報告されている。人では、食後高脂血症の改善効果、体脂肪の低下、特に内臓脂肪の低下などが報告されている。これらから、現在、ジグリセリドは、トリグリセリドに変わる特定保健用食品として許可され、市販されている。

しかし、人での報告は少なく、また近年

増加している糖尿病患者に対する効果は明らかでない。今回、ジグリセリドを実際に一般食に含ませて摂取した場合、一般人と、糖尿病患者群の血清脂質代謝にどのような効果があるかを明らかにする目的で、トリグリセリドまたはジグリセリド40g含有クリームスープを作成し、それを、糖尿病患者と非糖尿病患者に摂取してもらい、6時間における血清脂質、糖代謝に及ぼす短期影響を検討した。

B. 研究の方法と対象

対象は、2型糖尿病患者14名、非糖尿病患者7名、計21名。年齢45歳—65歳まで、平均56歳。対象者には本研究の意味を充分説明し、自由意志の基にボランティアとなることを承諾され、その旨を文書で

示してもらった。一人につき、一週間の間隔を空け朝食抜きで、トリグリセリドクリームスープ（以後、トリグリセリド CS）と、ジグリセリドクリームスープ（以後ジグリセリド CS）を摂取し、2時間毎6時間まで採血した。糖尿病患者はクリームスープ服用時、通常通りの血糖低下剤を服用した。

クリームスープは、トリグリセリド、ジグリセリドを各々40 g含有し、糖質20 g、蛋白20 g、総エネルギー520 kcalとした。脂肪酸組成はともにパルミチン酸15%、オレイン酸55%、リノール酸25%であった。調理は毎回、栄養士によって計量され、直前に加熱、調合した。

検査項目；血清中性脂肪、コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、レムナント様リポ蛋白、グルコース、インスリン、ケトン体、リポ蛋白電気泳動（カイロミクロンの検出）、リポ蛋白リパーゼ蛋白量など。

C. 研究結果

1、全例でのクリームスープ負荷後の血清脂質・糖変動

中性脂肪の上昇は、ジグリセリド CS とトリグリセリド CS では4時間までほとんど差を認めなかった。6時間目、ジグリセリド CS でやや低下を認めたが有意ではなかった。

カイロミクロンの上昇度は、ジグリセリド CS 負荷時にはトリグリセリド CS に比し、やや低値を示したが有意ではなかった。総コレステロール、HDL コレステロールには有意の変動を認めなかった。レムナント様リポ蛋白コレステロールの上昇は、ジ

グリセリド CS とトリグリセリド CS 間に差はなかった。

血糖は、両者とも軽度上昇したが差を認めなかった。インスリン値の変動にも差を認めなかった。ケトン体は、トリグリセリド CS に比しジグリセリド CS のほうが低値であった。

以上より、ジグリセリドは、やや吸収が低下していることが伺えたが、有意ではなかった。ケトン体の上昇が少なかったことから、 β 酸化が亢進しているとは思われなかった。食後高脂血症に対して必ずしも顕著な差は認められず、有用性に差があるとは思われなかった。

2、糖尿病患者でのトリグリセリド CS とジグリセリド CS 負荷時の血清脂質・糖動態差

糖尿病患者では、中性脂肪の上昇は両スープともに非糖尿病患者に比しより顕著であった（図1）。ジグリセリド CS をトリグリセリド CS と比較すると、糖尿病群では中性脂肪上昇に軽度低下が見られたが有意ではなかった。非糖尿病患者では両スープ間に差を認めなかった。カイロミクロンの上昇は糖尿病患者ではトリグリセリド CS でより高値を示し、ジグリセリド CS 摂取でやや低下が認められたが有意ではなかった。非糖尿病患者では両スープ間に差を認めなかった（図2）。

総コレステロール（図3）、LDL,HDL コレステロールの変動には糖尿病患者と非糖尿病患者間に差を認めなかった。また、トリグリセリド CS、ジグリセリド CS 間にも差を認めなかった。

レムナント様リポ蛋白コレステロールの上昇は、糖尿病群でジグリセリド CS、ト

リグリセリド CS 共に、非糖尿病患者に比しやや顕著であった。一方、両グリセリド CS 間に差を認めなかった (図 4)。

血糖は、糖尿病群で上昇が顕著であったが、トリグリセリド、ジグリセリド CS 間には差を認めなかった (図 5)。インスリンは糖尿病患者で高値を示したが、トリグリセリド、ジグリセリド CS 間に差を認めなかった (図 6)。遊離脂肪酸は糖尿病患者で高値を示し、上昇傾向を示した。トリグリセリド、ジグリセリド CS 間に差を認めなかった (図 7)。

ケトン体特に、3-ヒドロキシ酪酸は4時間後、糖尿、非糖尿ともに、トリグリセリド CS 負荷で、上昇が認められた。ジグリセリド CS は低値であった (図 8)。

以上より、ジグリセリド摂取は、吸収が遅延し、腸管でのカイロミクロン合成はトリグリセリドに比し抑制されている可能性が示唆された。一方、食後高脂血症に対しては必ずしも顕著な差は認められず、特に有用性に差があるとは思われなかった。また、ケトン体の低下は β 酸化が亢進しているとは考えにくい所見であった。

D. 考察

トリグリセリド CS に比しジグリセリド CS は、食後高脂血症抑制などに、糖尿病群でやや傾向が認められたが、顕著でなく、積極的な効能は認められなかった。また血糖にも影響を持たなかったが、ケトン体産生には抑制的で、 β 酸化が低下している可能性が示唆された。

E. 結論

以上より、トリグリセリド CS に比しジ

グリセリド CS は有用性が優れているとは言えないと思われた。しかし、糖・脂質代謝を悪化させるような作用もないと思われた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

投稿、ならびに学会発表は準備中。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。