

20020985

厚生労働科学研究研究費補助金

食品・化学物質安全総合研究事業

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 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者：齋藤衛郎

平成 15 (2003 年) 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	
血清脂質改善に關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—エコナ油と大豆蛋白質の併用— 中村治雄（三越厚生事業団）	15
特定保健用食品素材の組み合わせ摂取の安全性、有効性に関する臨床的検討 —グアバ茶とグロビン蛋白分解物(ナッブルドリンク)併用による有効性と安全性の検討— 白井厚治（東邦大学医学部附属佐倉病院）	23
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 —難消化性デキストリンおよびジアシルグリセロールの組合せ摂取による検討— 斎藤衛郎（独立行政法人 国立健康・栄養研究所）	30
食物繊維の摂取によるビタミンおよびカルシウムの吸収に関する実験的 および文献学的研究 渡邊敏明（姫路工業大学環境人間学部）	44
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）	52
抗肥満作用を示す食品、栄養成分の検索と安全性に関する研究 江崎 治（独立行政法人 国立健康・栄養研究所）	65
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	69
VI. 研究成果の刊行物・別刷	71

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14年4月1日～ 平成15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	特定保健用食品素材の組み合わせ摂取の安全性、有効性に関する臨床的検討	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
渡邊敏明	食物繊維の摂取によるビタミンおよびカルシウム吸収に関する実験学的および文献学的研究	姫路工業大学 環境人間学部	同上

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て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。一方、特定保健用食品に使用される素材には、抗原性を有するものも存在し、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。

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) 有効性の再評価とともに組み合わせ摂取の安全性と有用性について検討し、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2) アレルギー発現、並びに3) 抗肥満作用を示す食品素材の安全性と有効性についても合わせて検討した。

血清脂質濃度に影響する特定保健用食品、エコナ油（植物ステロール含有）10g/日と、大豆蛋白（豆乳）10g/日の併用摂取を行った。エコナ油単独で5%のLDLコレステロール減少を認め、大豆蛋白併用で6.6%（ $p=0.001$ ）減少し、有効性はより明らかとなった。併用による有害事象はみられず、安全性も確認された。（中村）

グアバ茶ポリフェノールによる血糖上昇抑制効果とグロビン蛋白分解物による食後中性脂肪の上昇抑制効果の組み合わせによる有効性と安全性について検証した。その結果、グアバ茶には、食後血糖値を下げるかとされているが、長期には血糖の改善につながるものではなかった。グロビン蛋白分解物（ナッフルGD）には、明らかに中性脂肪低下効果があり、副作用も認められず、特定保健用食品として適正と思われた。また、グロビン蛋白分解物の作用とグアバ茶の作用とは互いに干渉されなかった。有害事象はみられず、併用の安全性も確認された。（白井）

中性脂肪および体脂肪蓄積に対する有効性を保健機能とする特定保健用食品素材のジアシルグリセロール（DG）とお腹の調子を整える保健機能の難消化性デキストリン（PF）を組合せて摂取したときの脂質濃度、体脂肪蓄積、肝機能および血糖指標に及ぼす影響に関して、コレステロールを含まない食餌あるいは0.5%のコレステロールを含む食餌をラットに与え、セルロースおよびコーン油の組み合わせによる食餌と比較検討を行なった。その結果、DGとPFの組合せ摂取により脂質代謝および体脂肪蓄積に顕著な改善効果は認められなかった。PF摂取に伴い軽度の消化不良性下痢を観察したが、病理組織学的に顕著な変化は観察されなかった。これらの結果より、PFとDGの組合せ摂取は、セルロースおよびコーン油の組み合わせ食と比較して脂質代謝、体脂肪蓄積および他の血液生化学値に対し顕著な改善効果を認めなかった。併用摂取による病理組織学的な有害事象はみられず、安全が示唆された。（斎藤）

食物繊維としてフラクトオリゴ糖を用いて、ヒト試験を実施し、ミネラルおよびビタミン吸収への影響を尿中へのカルシウムおよび葉酸排泄量を指標として基礎的な検討をした。これまでの結果では、健康成人男性において、フラクトオリゴ糖によって、カルシウムの吸収を促進することが確認された。しかしながら、水溶性ビタミンである葉酸の吸収については、尿中の葉酸排泄量に変化は認められなかった。（渡邊）

大豆のアレルゲンであるトリプシンインヒビター及びその特異抗体の免疫複合体転移酵素免疫測定法を開発した。特定保健用食品素材であるグアガム中にトリプシンインヒビター様物質の存在することが本測定法及びウェスタンブロット法により検出された。ティモシー等アレルギーを惹起しやすい幾つかの花粉からも検出されたが、大豆以外のその他の特定保健用食品素材からは検出されなかった。また、特異抗体はアレルギーを有する小児および健康成人血清から検出されたが、疾患特異性は明らかではなかった。（廣田）

マウスを用いた試験により、魚油摂取による抗肥満作用は、肝に於けるPPAR α の活性化作用と相関が強く、人での摂取可能量、DHAが2en%の投与では、PPAR α の活性化は1.5倍程度の弱い作用しか認められなかったが、肝での脂肪合成に関する酵素は50%程度の低下を示すことが明らかとなった。ウーロン茶、L-カルニチン、ピルビン酸、クエン酸を高脂肪食に混ぜて投与したところ、高脂肪食による肥満はウーロン茶、ピルビン酸、クエン酸投与により抑制された。（江崎）

分担研究者

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

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

渡邊敏明 姫路工業大学 環境人間学部
教授

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、飲酒、喫煙、運動など生活習慣の改善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と摂取の機会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。

特定保健用食品は、その有効性と安全性が検証され許可される。従って、その摂取により軽度の異常や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。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いる。しかし、それぞれの食品の開発時点での成績は個々の食品についてまとめられ、複数摂取した場合の有効性、安全性の確認はなされていない。従って、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。

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として汎用されているグアバ茶ポリフェノール（食後血糖上昇抑制）、グロビン蛋白分解物（食後中性脂肪上昇抑制）、ジグリセリド（食後中性脂肪上昇抑制及び体脂肪蓄積抑制）、植物ステロール含有ジグリセリド（食後中性脂肪上昇抑制、体脂肪蓄積抑制及び血清コレステロール低下）、大豆蛋白質（血清コレステロール低下）、難消化性デキストリン（整腸、食後血糖上昇抑制、血清

コレステロール低下等) 及びオリゴ糖 (カルシウム吸収促進) を用いて、1) 有効性の再評価とともに組み合わせ摂取の安全性と有用性について検討し、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、アレルゲンの免疫複合体転移酵素免疫測定法による高感度測定法及びウェスタンブロット法を開発し、特定保健用食品素材の2) アレルギー発現について検討した。さらに3) 抗肥満作用を示す食品素材の安全性と有効性についても検討した。

B. 研究方法

植物ステロール含有ジグリセリド油 (エコナ油) と大豆蛋白質: コレステロールの吸収を主として抑制することで血清コレステロールを低下させる植物ステロール含有ジグリセリド油 (以下エコナ油) と、コレステロールの排泄を促進させる大豆蛋白質を用いた。エコナ油単独摂取と、エコナ油に大豆蛋白質を併用摂取した場合の血清脂質などへの有効性と安全性を確認すべく軽度の高コレステロール血症者 17 例 (40 才以上の男性 8 例及び閉経後の女性 9 例、平均年齢 57.3 才で血清コレステロール値が 220mg/dl 以上) について臨床的に検討した。被験者は、エコナ油 (約 10g/日) を 4-5 週間摂取し、次いで 4 週間豆乳 (大豆蛋白質 10g/日) を併用摂取し、その後大豆蛋白質を中止してエコナ油のみで 4 週間経過をみた。血清脂質、血糖、肝機能、腎機能、高感度 CRP などを測定した。(中村)

グアバ茶とグロビン蛋白質分解物 (ナッブルドリンク): グアバ茶ポリフェノールの二糖類水解酵素阻害による血糖上昇抑制効果とグロビン蛋白質分解物のリパーゼ阻害によ

る食後中性脂肪の上昇抑制効果の組み合わせについて検討した。グアバ茶 (蕃爽麗茶) とグロビン蛋白質分解物 (ナッブル GD) をそれぞれ単独で飲用した後、併用し、その有効性と安全性を糖尿病患者 30 名 (男性 8 名、女性 22 名、平均年齢 62.4 歳) の被験者で検証した。初期 4 週間は、グアバ茶 (200ml) を一日 2 本、昼食と夕食時に飲用し、次の 4 週間はグロビン蛋白質分解物 (ナッブル GD 5 粒) を同様に一日 2 回、昼食と夕食時に摂取した。さらに、次の 4 週間は、両者を同時に摂取した。それぞれ、前、4、8、12 週後に血糖、血清脂質、体重、肝機能、腎機能、酸化指標などを測定した。(白井)

難消化性デキストリンおよびジアシルグリセロール: 食後中性脂肪の上昇抑制および体脂肪蓄積に対する有効性を保健機能とする特定保健用食品素材のジアシルグリセロール (エコナ油、DG) とお腹の調子を整える保健機能の難消化性デキストリン (PF) を組合せて摂取したときの脂質濃度、体脂肪蓄積、肝機能および血糖指標に及ぼす影響をラットで検討した。5 週令の雄 Wistar 系ラットに、5% (wt %) のセルロースあるいは難消化性デキストリン (PF) と 15% (eng %) のコーン油あるいは DG を組み合わせたコレステロールを含まないあるいは 0.5% のコレステロールを含む食餌を 4 週間自由摂取させた。(斎藤)

フラクトオリゴ糖とビタミンおよびカルシウムの吸収: フラクトオリゴ糖によるカルシウム吸収試験の被験者は、22 歳から 55 歳までの健常男性ボランティア 20 人 (平均年齢 37.1±9.7 歳) を対象者とした。本試験では、1 週間以上の間隔を設けて、被験

者に試験日にカルシウムと一緒に試験食品（フラクトオリゴ糖）あるいは対照食品（プラセボ）を摂取させた。被験者は朝食後にフラクトオリゴ糖（4g および 8g）あるいはショ糖（対照食品）をカルシウム 300mg と一緒に摂取させた。なお、今回の試験では葉酸は摂取しなかった。（渡邊）

アレルギー発現：アレルゲンとして大豆トリプシンインヒビター蛋白（TI）を使用し、アレルゲンの免疫複合体転移酵素免疫測定法による高感度測定法（ICTEIA）及びウェスタンブロット法を開発し、種々の特定保健用食品素材について検討を行なった。（廣田）

抗肥満作用を示す食品：実験 1：脂肪エネルギー比を一定にし（摂取エネルギーの 60%）、魚油をサフラワー油と置き換えることにより魚油の量を 10-60 en% と 10 en% ごとに変え C57BL/6J マウスに摂取させた（1 及び 13 週間）。

実験 2：高炭水化物食を対照とし、高脂肪食にウーロン茶 5%（w/w）、ピルビン酸 6%（w/w）、クエン酸 1%（w/w）、カルニチン 0.5%（w/w）を添加したエサを 12 週間マウスに摂取させ、各々の抗肥満効果を調べた。（江崎）

（倫理面への配慮）

本研究においては、動物試験では、総理府告示「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」（昭和 55 年 3 月総理府告示第 6 号）等を遵守して行った。ヒト試験においては、ヘルシンキ宣言を遵守すると共に当該研究機関の倫理委員会の承認を得て行った。また、本研究の開始に当たり、被験者に対して研究内容について、その目的、効果、考えられる副作用とその対策等を充分

に説明し、意志による参加または不参加、中止の表明も出来るよう同意を文書または口頭で取った。摂取中も、きめ細かく効果と安全性確認のチェックを行った。

C. 研究結果と考察

植物ステロール含有ジグリセリド油（エコナ油）と大豆蛋白質：総コレステロールは平均 241mg/dl よりエコナ油摂取後 238.6mg/dl と約 1%の減少、さらに大豆蛋白併用で 230.4mg/dl へ 2.6%の減少を示し、この変化は有意であった（ $P=0.0071$ ）。大豆蛋白併用を中止すると 234.2mg/dl とやや上昇傾向を示した。LDL コレステロールについては、前値 151.5mg/dl に対してエコナ油摂取後 144.8mg/dl、約 5%の減少を認め、さらにエコナ油と大豆蛋白併用では 141.3mg/dl、6.6%の減少を示し有意であった（ $P=0.001$ ）。更に大豆蛋白併用を中止し、エコナ油のみにもどすと 143.3mg/dl へとやや上昇傾向を示した。HDL コレステロール、トリグリセライドについては、摂取期間中有意の変動は認めていない。安全性についての検討では、肝機能、腎機能、血糖、赤血球、白血球、血小板などの変化に特に問題はみられなかった。

今回の研究の実施により、軽度高コレステロール血症例でエコナ油摂取後総コレステロールと LDL コレステロールに軽度の減少を認め、大豆蛋白併用により減少効果が増強されることを認めた。これは、植物ステロールによってコレステロールの吸収を抑制したことにより、大豆蛋白によるコレステロールの異化作用が強く作用したためと考えられる。（中村）

グアバ茶とグロビン蛋白分解物（ナツプ

ルドリンク):空腹時血糖値、インスリン値、平均血糖を表すグリコアルブミンは、服用前に比し、4、8、12週目いずれも変化しなかった。従って、グアバ茶の長期間服用は空腹時血糖値には影響を認めず、食後の血糖上昇を緩やかにする可能性はあったとしても、血糖改善効果や、糖尿病改善、予防効果は期待できないと思われた。血清脂質では、総コレステロール値は、服用前に比し、4、8、12週目、いずれも変化を見なかった。一方、中性脂肪値は4週目は変動を見なかったが、8週目及び12週目には有意な低下が見られ、グロビン蛋白分解物には血清中性脂肪低下作用を認めた。HDL-コレステロールは、12週目に有意な上昇を見た。従って、グロビン蛋白分解物(ナッブルGD)には、中性脂肪低下効果があるものと推測され、リポ蛋白リパーゼ活性には変動がないので、その効果は、吸収抑制による低下が考えられた。副作用については、今回肝機能、腎機能、横紋筋に対して影響を認めなかった。(白井)

難消化性デキストリンおよびジアシルグリセロール: DG と PF を組み合わせて摂取しても血清および肝臓脂質濃度の低下作用は認められなかった。また、体脂肪蓄積にも顕著な改善効果は認められなかった。PF 摂取に伴い軽度の消化不良性下痢を観察したが、成長障害などを認めず、病理組織学的にも顕著な変化は観察されなかった。これらの結果より、PF と DG の組合せ摂取はセルロースおよびコーン油組合せ摂取と比較して、脂質代謝、体脂肪蓄積および他の血液生化学値に対し顕著な改善効果を認めなかった。しかし、併用摂取による病理組織学的に有害な影響は観察されず、安

全性は問題ないと判断された。(斎藤)

フラクトオリゴ糖とビタミンおよびカルシウムの吸収: フラクトオリゴ糖によるカルシウム吸収を尿中カルシウム排泄量から観察した。フラクトオリゴ糖低濃度摂取群における尿中カルシウム排泄量は、プラセボ群と比較して有意に高い値を示した。また、フラクトオリゴ糖高濃度摂取群での排泄量は、フラクトオリゴ糖低濃度摂取群と比較して有意に高い値であった。しかし、葉酸の尿中排泄量については、高い傾向が見られたが、フラクトオリゴ糖およびプラセボ群との間に差異は認められなかった。フラクトオリゴ糖は、ショ糖に1~3個の果糖が結びついたもので、本報告では、フラクトオリゴ糖の新たな生理機能として、カルシウムの吸収促進効果が確認された。フラクトオリゴ糖によるカルシウム吸収促進メカニズムは十分には明らかにされていないが、大腸における糖質発酵によって生じた短鎖脂肪酸の刺激作用によることが示唆されている。(渡邊)

アレルギー発現: 大豆には15種以上のアレルゲンが報告されている。ICTEIAによるTI抗原の検出限界は20 fg(1 amol)/assayであった。特定保健用食品及び食品素材として、大豆(調整豆乳、豆乳ヨーグルト)、グアーガム(ファイバープラス、あおさ粥)、アルギン酸ナトリウム(海のせんいのコンスープ、コレカットポタージュ)、サイリウム(ヘルシーガム、サイリウムプレーン、イサゴール、コロバランス)についてICTEIAによるTI様物質の検出を試みた。大豆製品については、いずれの製品においてもTIが検出されたが、多糖類を主成分とするグアーガムを素材とする製品においても明らか

にTI(様物質)が検出された。ウェスタンブロットを用いた特定保健用食品素材中のTI様物質の検出では、ICTEIAの結果から予想されるように、豆乳、そしてグアーガム製品のいずれも銀染色で染色される多数のバンドが観察され、ウェスタンブロットにおいて、いずれも各々異なる免疫染色像が得られた。これらの現象は抗TI抗体に特異的であった。グアーガムの中に、今回用いた抗TI抗体と反応する物質が存在し、それがグアーガムを素材とした特定保健用食品にも残存しているらしいことは、ICTEIA及びウェスタンブロットでともに検出されたことから明らかである。(廣田)

抗肥満作用を示す食品：10 - 20 en%魚油摂取では SREBP-1 の mRNA 量や未成熟型 SREBP-1 蛋白量には影響を与えなかったが、成熟型 SREBP-1 の量を約 50%減少させた。30 - 60 en%では、SREBP-1 の mRNA 量や未成熟型 SREBP-1 蛋白量は魚油摂取量依存的に抑制された。成熟型 SREBP-1 量の減少に伴い、脂質代謝に関与する SREBP-1 標的遺伝子 (FAS, SCD-1 など) 発現量も魚油 10 en%投与において抑制された。また、PPAR α の標的遺伝子である脂肪酸 β 酸化関連酵素 (ACO, MCAD など) の肝臓での発現量は魚油摂取量依存的に増加したが、筋肉や脂肪組織での発現量の変化は顕著ではなかった。これらのことから、魚油の抗肥満効果は、主として肝臓での PPAR α の活性化による脂肪酸 β 酸化の亢進が寄与していることが推定された。

ピルビン酸、クエン酸、ウーロン茶添加食において、体重、脂肪蓄積とも有意な増加抑制効果が認められた。(江崎)

D. 結論

エコナ油単独で総コレステロール、LDLコレステロールは僅かに低下し、大豆蛋白併用でその低下効果は増強され、有用性はより一層高まることが確認された。血圧、血糖、CRP、肝機能、腎機能、末梢血液には全く異常所見はみられず、安全性は問題ないと判断された。(中村)

グアバ茶は、食後血糖を下げるとされているが、長期には血糖の改善につながるものではなかった。グロビン蛋白分解物(ナッブルGD)には、明らかに中性脂肪低下効果があり、副作用も認められず、特定保健用食品として適正と思われた。また、グロビン蛋白分解物の作用とグアバ茶の作用とは互いに干渉されなかった。(白井)

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 DG と難消化性デキストリンの組合せ摂取による脂質代謝の改善効果は認められず、脂肪組織重量に対しても顕著な効果を認めなかった。PF 摂取による軽度の下痢が観察されたが組織病理学的な異常所見は見られなかった。今回の実験から併用による顕著な生理作用は認められなかった。PF 服用に際して下痢に注意を要するが、病理組織学的には安全性上問題がないことが明らかとなった。(斎藤)

食物繊維としてフラクトオリゴ糖を用いて、葉酸およびカルシウム吸収への影響を検討した。フラクトオリゴ糖を含む試験食品をカルシウムと一緒に摂取すると、尿中へのカルシウム排泄量が対照食品に比べ有意に上昇した。この結果から、フラクトオリゴ糖を含む食品は、カルシウムの吸収を高める作用のあることが示唆された。一方、水溶性ビタミンである葉酸の吸収について

は、尿中の葉酸の排泄量に十分な変化は認められなかった。(渡邊)

特定保健用食品素材であるグアーガム中にトリプシンインヒビター様物質の存在する可能性が示唆された。大豆以外のその他の特定保健用食品素材からは検出されなかった。しかし、この抗原に対する特異抗体はアレルギーを有する小児および健常人血清双方から検出され、疾患特異性は明らかではなかった。(廣田)

魚油摂取による抗肥満作用は、肝に於ける PPAR α の活性化作用と相関が強く、人での摂取可能量、DHA が 2 en% の投与では、PPAR α の活性化は 1.5 倍程度の弱い作用しか認められなかったが、肝での脂肪合成に関する酵素は 50% 程度の低下を示した。ウーロン茶、L-カルニチン、ピルビン酸、クエン酸を高脂肪食に混ぜて投与したところ、高脂肪食による肥満はウーロン茶、ピルビン酸、クエン酸投与により抑制された。(江崎)

以上、有効性の再評価において有効性が得られるもの、得られないものがあった。幅広い被験者層で更に検討する必要がある。また、組み合わせ摂取の場合も、有効性が得られるもの、得られないものがあり、さらに種々の効果的な組み合わせについて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、グアーガムに TI に類似した物質が検出されたが、これが直ちにアレルギーを惹起し得るかどうかは不明である。今後さらに検討し実体を明らかにすることが必要であるとともに、特定保健用食品素材についてのスクリーニン

グをさらに進める必要がある。

E. 健康危険情報

グアーガム中に大豆アレルギー様物質の存在する可能性が示唆されたが、それがただちにアレルギーを惹起する危険性には結びつかないと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Shige H, Ishikawa T, Nakamura H, et al. Effects of soy protein isolate(SPI) and casein on post-prandial lipemia in normolipidemic men. J Nutr Sci Vitaminol 1998;44:113-127

(2) 東 賢治、沢田正二郎、中村治雄、他. ヒトにおける大豆蛋白摂取が TG リッチリポ蛋白質などに及ぼす影響と、安全性に関する検討.

大豆たん白質研究、2000 ; 3 : 128-132

(3) 東 賢治、田畑普司、中村治雄、他. 大豆蛋白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、2001 ; 4 : 142-145

(4) 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 7 α -水酸化酵素 A-204C 遺伝子多型との関連.

大豆たん白質研究、2001 ; 4 : 146-150

(5) 嘉津山ひとみ、本間 優、中村治雄、他. 特定保健用食品の組み合わせ摂取による有効性、安全性の研究- エコナ油と大豆蛋白の併用-

Prog. Med. 2002; 22: 2782-2785

(6) Watanabe, T., Ohkawa, K., Kasai, S., Ebara, S., Nakano, Y., and Watanabe, Y.: The effects of dietary vitamin B12 deficiency on sperm maturation in developing and growing male rats. Cong. Anom., 43 : 57-64, 2003.

(7) 大川恵子、葛西重信、渡邊敏明、野田博昭： δ トコフェロールによる THP-1 細胞のアポトーシス誘導. 生物ラジカル研究所平成 14 年度報告書、43-47、2003.

(8) 葛西重信、大川恵子、渡邊敏明、野田博行：白血球細胞におけるサイトカイン及び活性酸素産生評価. 48-53、生物ラジカル研究所平成 14 年度報告書、2003.

(9) K. Hirota, T. Kamashima, S. Hashida, M. Totani: Immune complex transfer enzyme immunoassay for anti-ovalbumin IgA in serum. Ann Clin Biochem 2002; 39: 482-486.

(10) Nakatani T, Kim H-J, Kaburagi Y, Yasuda K, Ezaki O. (2003) A low fish oil inhibits SREBP-1 proteolytic cascade, while a high-fish-oil feeding decreases SREBP-1 mRNA in mice liver: relationship to anti-obesity. J. Lipid. Res. 44(2):369-379

2. 学会発表

(1) 嘉津山ひとみ、本間 優、中村治雄、他. 第 31 回日本総合健診医学会. 2003 年 1 月 18 日、横浜

(2) 谷口歩美、渡邊敏明：電子スピン共鳴装置を利用したビオチン測定法の開発. 日本栄養・食糧学会代 41 回近畿支部大会、28、2002.

(3) 渡邊敏明、福井徹：健常成人における

ビオチンの必要量に関する検討. 第 56 回日本栄養・食糧学会講演要旨集. 201、2002.

(4) 渡邊敏明、若林一郎、榎原修平、中野長久：ビタミン B12 欠乏状態のラット精子形成に及ぼす影響. 日本ビタミン学会第 52 回大会、226、2002.

G. 知的財産権の出願・登録状況
特に無し

厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）
分担研究報告書

血清脂質改善に關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
—エコナ油と大豆蛋白質の併用—

分担研究者 中村治雄 三越厚生事業団常務理事

血清脂質濃度に影響する特定保健用食品、エコナ油（植物ステロール含有）10g/日と、大豆蛋白（豆乳）10g/日併用摂取を行った。エコナ油単独で5%のLDLコレステロール減少を認め、大豆蛋白併用で6.6%（ $p=0.001$ ）減少し、有効性はより明らかとなった。肝、腎機能、末梢血液など有害事象はみられず、併用の安全性も確認された。

A. 研究目的

近年、疾病予防、健康増進の観点から多くの特定保健用食品が開発されつつある。同様のヘルスクレームを有する食品も複数登場することとなり、一般の人々にとっては、組み合わせで摂取することにもなりかねない。しかし、それぞれの食品の開発時点での成績は個々の食品についてまとめられ、複数摂取した場合の有効性、安全性の確認がなされていない。

今回、コレステロールの吸収を主として抑制することで、血清コレステロールを低下させるシステロール添加エコナ油（以下エコナ油）と、コレステロールの排泄を促進させる大豆蛋白を用い、エコナ油単独摂取と、エコナ油に大豆蛋白を併用摂取した場合の血清脂質などへの有効性と、安全性を確認すべく、昨年度より症例を増して臨床的に検討した。

B. 研究方法

40才以上の男性、閉経後の女性で血清コレステロール値が220mg/dl以上の21症

例をリクルートした。アルコール摂取の不規則な例、食事のコンプライアンスの不良例、計4例を集計から除外し、最終的に男性8例、女性9例、計17例で平均年齢は57.3才である。

一部薬物投与がなされているが、比較的安定したコレステロール値を示していた。一定の観察期間を置き空腹時採血を行った後にエコナ油（一日約10g、花王株式会社）を4-5週間摂取し、次いで再び空腹時採血を行った後にエコナ油は継続のままで大豆蛋白（一日10g、豆乳の形態、不二製油株式会社）併用を4週間行った。次いで空腹時採血を行い、その後大豆蛋白摂取を中止し、エコナ油単独で4週間経過をみると共に、空腹時採血を実施した。

各採血時点で体重、血圧（収縮期、拡張期）を計測した。採血したサンプルについて、総コレステロール、トリグリセライド、HDLコレステロール、LDLコレステロール（換算）、血糖、GOT、GPT、CPK、BUN、Crを自動分析装置（Dimension）にて測定した。なお、総コレステロール、HDLコ

コレステロールは CDC (Center for Disease Control) の標準化を受けている。また、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板は自動血球計測装置にて測定し、高感度 CRP (hs CRP) は BN-II (デードベアリング) にて測定した。

C. 研究結果

表 1 に体重、血圧の変動を示す。体重はエコナ油摂取により平均 2.6kg 減量したが有意の差は認められていない。大豆蛋白併用によっても特に変動は認められず、再びエコナ油のみとするとやや増加を示しているが、有意の差はみられていない。収縮期血圧(mmHg)、拡張期血圧(mmHg)共に実験期間中に有意の変化は認められていない。

表 2 に血清脂質および血糖値に対する影響をまとめて示してある。総コレステロールは平均 241mg/dl よりエコナ油摂取後 238.6mg/dl と約 1%の減少、さらに大豆蛋白併用で 230.4mg/dl へ 2.6%の減少を示し、この変化は有意であった ($P=0.0071$)。大豆蛋白併用を中止すると 234.2mg/dl とやや上昇の傾向を示した。

トリグリセライドについては前値の 132.2mg/dl に対し、エコナ油、エコナ油と大豆蛋白のそれぞれの摂取でやや上昇の傾向を示すが全く有意の差は得られていない。

LDL コレステロールについては、前値 151.5mg/dl に対してエコナ油摂取後 144.8mg/dl、約 5%の減少を認め、さらにエコナ油と大豆蛋白併用では 141.3mg/dl、6.6%の減少を示し有意である ($P=0.001$)。更に大豆蛋白併用を中止し、エ

コナ油のみにもどすと 143.3mg/dl へとやや上昇の傾向を示している。

HDL コレステロールは、前値 62.2mg/dl より、エコナ油、エコナ油+大豆蛋白、両摂取期間では有意の変動は認められていない。

血糖値は前値 102.1mg/dl に対し、エコナ油、エコナ油+大豆蛋白併用の両期については、特に有意の変動は得られていない。

表 3 に hs CRP の変化と共に肝機能、腎機能についての成績を示してある。エコナ油、およびエコナ油+大豆蛋白併用によって、hs CRP は有意の変動は認められていない。むしろ体重減少のみられた例で軽度ながら低下の傾向をみているが有意ではない。GOT 値は前値に比し、エコナ油+大豆蛋白併用時にやや低下を示し、さらに大豆蛋白中止後、つまりエコナ油単独でも低下が認められる ($P<0.05$)。他方 GPT については両摂取期間共に有意の変動はみられていない。BUN については、エコナ油、エコナ油+大豆蛋白併用摂取期間を通じて有意の変動は認められていない。CPK 値については、エコナ油と大豆蛋白併用により、上昇の傾向を認めているが、大豆蛋白中止後再び前値に復する結果を示している。

表 4 に末梢血液所見に対する影響を示してある。白血球数についてはエコナ油、エコナ油+大豆蛋白併用摂取時共に有意な変動を認めていない。赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC など、両食品摂取期間を通じて有意な変動を認めていない。また血小板についても実験期間中を通じて有意な変動を認めていない。

D. 考察

今回、血清コレステロールが約 240mg/dl、LDL コレステロール 150mg/dl の軽度高コレステロール血症例にβ-シトステロールを含有するジアシルグリセロール（エコナ油）を 1 日約 10g、更に大豆蛋白（豆乳）約 1 日 10g を併用して、血清脂質に対する影響、ならびに併用を中心とした安全性を検討した。

その結果、エコナ油摂取後総コレステロールは約 1%の減少、LDL コレステロールの約 5%の減少を認め、大豆蛋白併用により総コレステロールは有意に 2.6%の減少、LDL コレステロールの有意な 6.6%の減少を認めた。トリグリセライド、HDL コレステロールには有意な変動は得られなかった。大豆蛋白併用を中止し、エコナ油単独摂取にもどすと軽度ながら前値に復する傾向にあった。

この間、安全性についての検討でも、肝機能、腎機能、血糖、赤血球、白血球、血小板などについては、有意の変動が示されず、むしろ併用後 GOT 値の僅かな低下が認められている。

エコナ油に含まれるジアシルグリセロールは、超低比重リポ蛋白(VLDL)の生成を抑制し、低比重リポ蛋白(LDL)への移行を減少させる。今回はその油にβ-シトステロールを 100g 中に 1.5g 含有し総植物ステロールとして 4g 含有したものである。従って 1 日 10g のエコナ油摂取ではβ-シトステロール 150mg 総植物ステロールとして 400mg の摂取に相当する。

1953 年以来 Pollak らの報告によりヒトでの植物ステロール摂取の有効性は確認されてきた。臨床的なこれら 26 報をまとめ

た Ostlund の結果、1~2g/日摂取により約 7~9%の LDL コレステロール減少を認めている。

今回 1 日植物ステロールとして 400mg の摂取で、LDL コレステロールの減少は約 5%に及んでおり、シトステロールとジアシルグリセロールの相加作用であろうと推定される。

腸管内での胆汁酸マイセルへの親和性は、コレステロールよりもシトステロールが強いので、マイセル形成時にコレステロールを置換しシトステロールが組み込まれることでコレステロール吸収が減少するものと理解されているがジアシルグリセロール併用時にどのように変化するか今後の検討に待つことになる。

今回、大豆蛋白併用により、総コレステロール、LDL コレステロールの減少は明らかで、それぞれ有意であった。すでに、大豆蛋白摂取により血液単球の LDL 受容体 mRNA の増加が確認されており(3)、異化の促進によりコレステロール低下に結びついたものと考えられる。また、大豆中に含まれる phytoestrogen は LDL の酸化変性を抑制することも知られている。すでに筆者らは、今回同様 1 日 10g 大豆蛋白摂取により、レムナントコレステロールの低下、トリグリセライドなどの減少を確認し報告してきた。しかし、今回のエコナ油と大豆蛋白の併用では、トリグリセライドの変動はみられず、むしろコレステロールの低下効果が増強された。おそらくシトステロールによりコレステロールの吸収を抑制していたことにより、大豆蛋白による異化作用が強く認められたものと考えられる。

E. 結論

軽度の高コレステロール血症者 17 例について、シトステロール含有エコナ油 (10g / 日) を 4~5 週間摂取し、次いで 4 週間大豆蛋白 (豆乳、10g / 日) を併用摂取し、その後大豆を中止してエコナ油のみで血清脂質、血糖、体重、血圧、肝機能、腎機能、末梢血液、CRP などを測定した。

その結果、エコナ油単独で総コレステロール、LDL コレステロールは僅かに低下し、大豆蛋白併用でその低下効果は増強された。

しかも、血圧、血糖、CRP、肝機能、腎機能、末梢血液には全く異常所見はみられず、安全性は問題ないと判断された。

以上、エコナ油と大豆蛋白併用による有用性はより一層高まることが確認された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Shige H, Ishikawa T, Nakamura H, et al. Effects of soy protein isolate(SPI) and casein on post-prandial lipemia in normolipidemic men. *J Nutr Sci Vitaminol* 1998;44:113-127

(2) 東 賢治、沢田正二郎、中村治雄、他。ヒトにおける大豆蛋白摂取が TG リッチリポ蛋白質などに及ぼす影響と、安全性に関する検討。

大豆たん白質研究、2000 ; 3 : 128-132

- (3) 東 賢治、田畑普司、中村治雄、他。大豆蛋白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、2001 ; 4 : 142-145

- (4) 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 7 α -水酸化酵素 A-204C 遺伝子多型との関連。

大豆たん白質研究、2001 ; 4 : 146-150

- (5) 嘉津山ひとみ、本間 優、中村治雄、他。特定保健用食品の組み合わせ摂取による有効性、安全性の研究- エコナ油と大豆蛋白の併用-

Prog. Med. 2002; 22: 2782-2785

2. 学会発表

- (1) 嘉津山ひとみ、本間 優、中村治雄、他。第 31 回日本総合健診医学会。2003 年 1 月 18 日、横浜

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。

表1. 体重、血圧の変化

	前	ココナ油1M	ココナ油+大豆蛋白1M	ココナ油1M
体重 (Kg)	63.5±11.0	60.9±9.8	60.9±9.6	63.2±11.2
血圧 (mmHg)				
収縮期	129.5±9.3	127.9±8.1	130.2±8.2	130.4±7.0
拡張期	80.4±5.2	81.5±5.7	83.1±5.3	81.2±2.2
年齢:57.3±9.1	男性8名、女性9名			

表2. 血清脂質および血糖値に対する影響

	前	ココナ油1M	ココナ油+大豆蛋白1M	ココナ油1M
TC (mg/dl)	241.0±19.5	238.6±26.8	230.4±19.3**	234.2±20.2
TG (mg/dl)	132.2±61.1	143.8±76.0	137.1±70.1	154.1±81.7
LDL (mg/dl)	151.5±15.9	144.8±24.9#	141.3±15.7***	143.3±21.8
HDL (mg/dl)	62.2±13.7	64.2±13.7	61.5±13.2	60.2±15.1
血糖 (mg/dl)	102.1±16.2	102.5±23.7	100.9±16.3	99.3±16.9

年齢:57.3±9.1 男性8名、女性9名
 # P<0.05~0.1 ** P<0.01 *** P<0.001

表3. 肝および腎機能に対する影響

	前	エコナ油1M	エコナ油+大豆蛋白1M	エコナ油1M
hs CRP (mg/L)	0.39±0.23	0.47±0.30	0.40±0.30	0.39±0.28
GOT (IU/L)	21.9±9.8	20.1±7.2	19.1±9.4**	18.1±6.6*
GPT (IU/L)	21.3±11.0	22.1±9.7	20.5±10.1	20.9±10.4
BUN (mg/dl)	15.8±3.5	15.0±3.2	16.0±2.4	15.4±2.6
クレアチニン (mg/dl)	0.73±0.17	0.68±0.15	0.69±0.15	0.68±0.17
CPK (IU/L)	108.8±38.6	119.1±54.6	130.9±67.9#	113.7±42.6*

#P<0.05~0.1 *P<0.05 **P<0.01

年齢:57.3±9.1

男性8名、女性9名

表4. 末梢血液に対する影響

	前			
	ココナ油1M	ココナ油+大豆蛋白1M	ココナ油1M	ココナ油1M
白血球数 ($\times 10^2 / \mu\text{L}$)	55.6 \pm 14.5	53.2 \pm 10.6	53.1 \pm 10.5	54.9 \pm 12.0
赤血球数 ($\times 10^4 / \mu\text{L}$)	470.5 \pm 43.9	469.7 \pm 40.0	465.2 \pm 40.8	464.6 \pm 37.9
ヘモグロビン (g/dL)	14.4 \pm 1.4	14.4 \pm 1.3	14.2 \pm 1.2	14.2 \pm 1.1
ヘマトクリット (%)	43.5 \pm 3.8	43.5 \pm 3.5	43.0 \pm 3.6	42.8 \pm 3.4
MCV	92.5 \pm 2.7	92.6 \pm 2.4	92.5 \pm 2.6	92.1 \pm 2.4#
MCH	30.7 \pm 1.0	30.6 \pm 1.0	30.6 \pm 1.0	30.7 \pm 1.0
MCHC	33.2 \pm 0.6	33.1 \pm 0.5	33.1 \pm 0.6	33.2 \pm 0.5
血小板 ($\times 10 / \mu\text{L}$)	23.0 \pm 4.8	22.1 \pm 5.2	23.6 \pm 4.3	22.6 \pm 4.6

年齢:57.3 \pm 9.1 男性8名、女性9名

$P < 0.05 \sim 0.1$

特定保健用食品素材の組み合わせ摂取の安全性、有効性に関する臨床的検討
—グアバ茶とグロビン蛋白分解物(ナッフルドリンク)併用による有効性と安全性の検討—

分担研究者 白井厚治 東邦大学医学部附属佐倉病院 糖尿病内分泌代謝センター 教授
研究協力者 伊藤嘉晃、宮下 洋、大塚正毅、小崎 寛

東邦大学医学部附属佐倉病院 糖尿病内分泌代謝センター

グアバ茶ポリフェノールによる食後血糖上昇抑制効果とグロビン蛋白分解物による食後中性脂肪の上昇抑制効果の組み合わせによる有効性と安全性について糖尿病患者 30 名、平均年齢 62.4 歳の被験者で検証した。初期 4 週間は、グアバ茶(200ml)を一日 2 本、次の 4 週間はグロビン蛋白分解物(ナッフル GD 5 粒)を同様に一日 2 回摂取した。さらに、次の 4 週間は、両者を同時に摂取した。その結果、グアバ茶には、食後血糖値を下げるとされているが、長期には血糖の改善につながるものではなかった。グロビン蛋白分解物(ナッフル GD)には、明らかに中性脂肪低下効果があり、副作用も認められず、特定保健用食品として適正と思われた。また、グロビン蛋白分解物の作用とグアバ茶の作用とは互いに干渉されなかった。肝機能、腎機能、横紋筋に対して有害事象はみられず、併用の安全性も確認された。

A. 研究目的

グアバ茶にはグアバポリフェノールが含まれ、これが二糖類水解酵素の活性を阻害することからブドウ糖の吸収を抑制し、血糖上昇抑制作用となり、糖尿病によいと考えられ広く飲用されている(1,2)。また抗酸化作用も期待できると考えられる。また、グロビン蛋白分解物(ナッフル GD)は、リパーゼ活性阻害作用があり中性脂肪の吸収抑制と血中中性脂肪分解酵素促進効果から食後高脂血症を抑制する(3,4)とされ汎用されはじめているが、その長期効果、および、グアバ茶の糖の吸収抑制とグロビン蛋白分解物の脂肪吸収抑制が重なったときの効果と安全性は十分明らかでない。

そこで、グアバ茶(蕃爽麗茶)とグロビン蛋白分解物(ナッフル GD)をそれぞれ

単独で飲用した後、併用し、その有効性と安全性を検証した。

B. 研究方法

対象者：当院通院中の糖尿病患者 30 名(男性 8 名、女性 22 名)、平均年齢 62.4±8.7 歳(37~78 歳)。背景因子は、表 1 に示したごとく BMI 24.7±4.6kg/m²(17.8~36.9 kg/m²)、平均グリコアルブミン 20.3±2.9%(14.5~24.5%)であった。

方法：グアバ茶は、ヤクルト製(蕃爽麗茶)を購入した。グロビン蛋白分解物(ナッフル GD)は、阪急共栄物産より購入した。
試験プロトコール：初期 4 週間は、グアバ茶(200ml)を一日 2 本、昼食と夕食時に飲用した、次の 4 週間はグロビン蛋白分解物(ナッフル GD5 粒)を同様に一日 2 回、