

へ 8P8 および 88A 群で減少する傾向が見られ、8A8 群では更に顕著な減少が見られた(図 10)。アポリポタンパク質 B(Apo B)mRNA 量は Low Fat 群および 8P8 群に比へ 88A および 8A8 群で減少する傾向が見られた(図 10)。ミクロソームトリグリセリド転送タンパク(MTP)mRNA 量は Low Fat 群に比へて、いずれの構造脂質群でも減少傾向が見られた(図 10)。

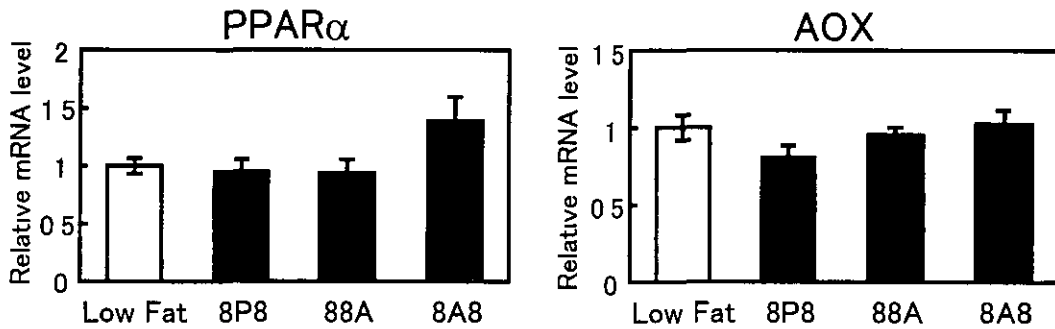


図7 中鎖脂肪酸及びアラキドン酸含有の構造脂質摂取によるラット肝臓におけるPPAR $\alpha$  およびAOX mRNAの発現変動 各mRNA発現量は18S rRNAを内部標準として補正した後、シグナルの濃さを比較することによってグラフ化した。結果はいずれもLow Fat食群を1とした相対値で表し、平均値 $\pm$ SEM(n=5)で示した。

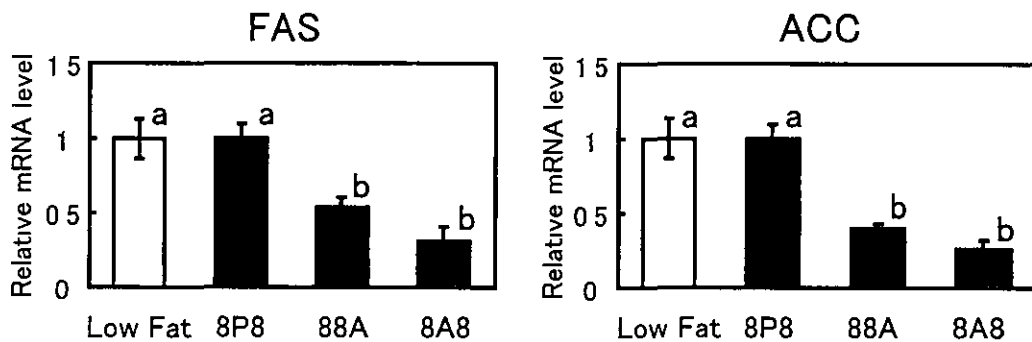


図8 中鎖脂肪酸及びアラキドン酸含有の構造脂質摂取によるラット肝臓における脂肪酸合成系遺伝子の発現変動 各mRNA発現量は18S rRNAを内部標準として補正した後、シグナルの濃さを比較することによってグラフ化した。結果はいずれもLow Fat食群を1とした相対値で表し、平均値 $\pm$ SEM(n=4)で示した。a,b 異なるアルファベットを持つ群間は  $p < 0.05$  で有意差あり(Tukeyの検定)。

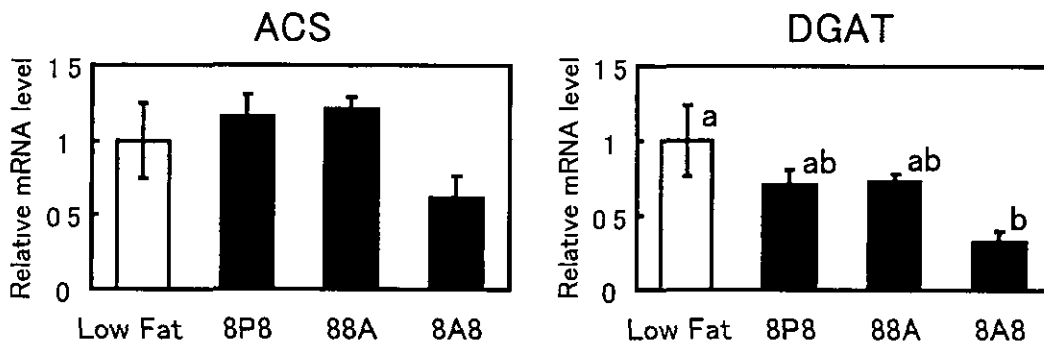


図9 中鎖脂肪酸及びアラキドン酸含有の構造脂質摂取によるラット肝臓におけるトリグリセリド合成系遺伝子の発現変動 各mRNA発現量は18S rRNAを内部標準として補正した後、シグナルの濃さを比較することによってグラフ化した。結果はいずれもLow Fat食群を1とした相対値で表し、平均値 $\pm$ SEM(n=4)で示した。a,b 異なるアルファベットを持つ群間は  $p < 0.05$  で有意差あり(Tukeyの検定)。

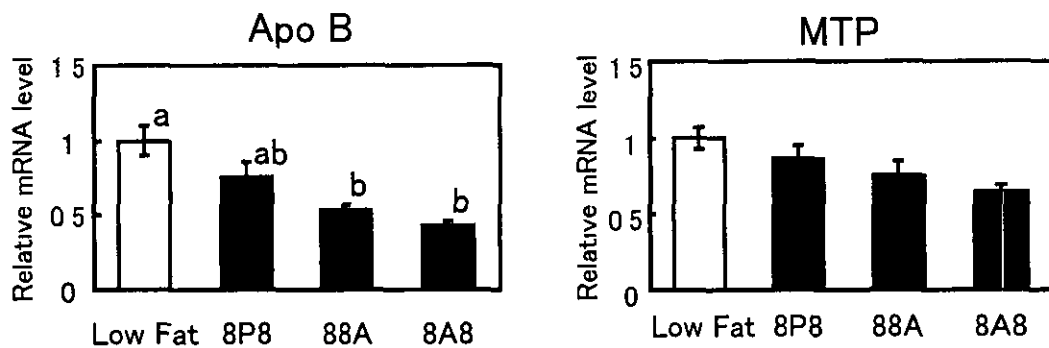


図10 中鎖脂肪酸及びアラキドン酸含有の構造脂質摂取によるラット肝臓におけるトリグリセリド輸送系遺伝子の発現変動 各 mRNA 発現量は 18S rRNA を内部標準として補正した後、シグナルの濃さを比較することによってグラフ化した。結果はいずれも Low Fat 食群を 1 とした相対値で表し、平均値 ± SEM (n=4) で示した。a, b 異なるアルファベットを持つ群間は  $p < 0.05$  で有意差あり (Tukey の検定)。

## 考 察

中鎖脂肪酸は小腸における吸収速度が早く、一部は加水分解を受けずに小腸粘膜細胞内に取り込まれる[1、2]。また、中鎖脂肪酸は長鎖脂肪酸と異なり、小腸粘膜細胞内で再エステル化を受けず、そのほとんどが遊離脂肪酸として門脈を経て直接肝臓に移行し、速やかに酸化分解される[1、2]。そのため、エネルギー効率が高く、脂肪細胞への蓄積も起こりにくいことから、肥満に対する抑制効果が期待されている。そこで実験 1 では、ラットに中鎖脂肪酸を含む脂質を大量に摂取させ、その体重、脂肪組織重量、血清脂質レベルなどにどのような変化が現れるかを調べた。また、それらの変化が、脂質代謝の主要組織である空腸、肝臓、脂肪組織におけるどのような遺伝子発現の変動によってもたらされているかを検討した。

低脂肪食 (Low Fat) 群に比べ、長鎖脂肪酸含有高脂肪食 (LCT) 群では体重の増加が大きかったのに対し、中鎖脂肪酸含有高脂肪食 (MCT) 群では少なかった (表 3)。摂食量を調整する (pair-feeding) ことで、摂取エネルギー量は揃えられているので、この体重増加の違いは食餌中の脂肪酸の違いによるものと言える。また、体重増加量と同様に、副睾丸白色脂肪組織、腸間膜白色脂肪組織および腎周囲白色脂肪組織の蓄積も MCT 群で抑えられた (表 3)。これらの結果は、MCT の抗肥満効果を示している。

食餌から摂取される長鎖多価不飽和脂肪酸は、まず小腸においてその一部が PPAR のリガントとなり標的遺伝子の発現を制御することが考えられる。コーン油に含まれるリノール酸などの長鎖多価不飽和脂肪酸は PPAR $\alpha$  のリガントとなり、また PPAR $\alpha$  そのものの発現を増大させる[4]。本実験においても LF 群に比べ LCT 群で PPAR $\alpha$  mRNA 量の有意な増大が確認された (図 1)。一方、LCT 群と同様に MCT 群でも PPAR $\alpha$  mRNA 量は有意な増大を示した (図 1)。さらに、ラット小腸には PPAR $\delta$  も比較的多く発現しており、その mRNA 量は PPAR $\alpha$  と異なり LCT 食で減少を示すが、MCT 食ではほとんど変動を示さないことが報告されている。

肝臓は様々な脂質代謝において最も重要な組織であり、げっ歯類動物の肝臓において顕著に発現が見られる PPAR $\alpha$  は多くの脂質代謝に関わる遺伝子発現を制御することが報告されている[5-7]。

肝臓における PPAR $\alpha$  mRNA 発現量は LCT 群で有意に増大し、MCT 群でも上昇する傾向が見られた(図2)。この結果は PPAR $\alpha$  の標的遺伝子でペルオキシソームでの脂肪酸 $\beta$ 酸化系酵素であるアシル CoA-オキシダーゼ(AOX)の mRNA 量の変動とよく一致している(図2)。望月らは MCT 食由来の中鎖脂肪酸は PPAR $\alpha$  のリガントにはならず、LCT 食に多く含まれる多価不飽和脂肪酸が PPAR $\alpha$  のリガントになりやすいことを報告していることから、MCT 食摂取に比べ LCT 食摂取で AOX mRNA 発現量の増大か大きいのは PPAR $\alpha$  の増大量とこのリガント量の増大が関与しているものと考えられる。MCT は肝臓での酸化が速いといわれているので MCT 群の AOX mRNA 量は LCT 群よりも更に増大すると考えられたが、そのような結果は得られなかった。

白色脂肪細胞は過剰に摂取されたエネルギーの貯蔵組織としてだけでなく、様々な生理活性物質の分泌組織としても機能していること分かってきた。またこれまでの多くの研究報告から、白色脂肪細胞の分化・成熟化はいくつかの転写因子の発現を介して起こることが明らかにされてきた[8,9]。その中でも PPAR $\gamma$  は特に脂肪細胞に多く発現しており、細胞内への脂肪酸の取り込みや蓄積に関与する遺伝子を標的遺伝子としている[10]。本研究において見られる MCT 摂取による脂肪組織重量の減少は、MCT 由来の中鎖脂肪酸かそのほとんどか直接肝臓で $\beta$ 酸化を受けるために脂肪細胞に蓄積されないという二次的な効果であると考えられるか、MCT を大量に摂取した場合に中鎖脂肪酸の一部かカイロミクロンに取り込まれ、さらに脂肪組織にも蓄積されることも報告されている[11,12]。Han らは、白色脂肪組織および培養脂肪細胞において、中鎖脂肪酸か PPAR $\gamma$  やその標的遺伝子である aP2 や LPL 遺伝子の発現を減少させることを報告しており、中鎖脂肪酸による直接的な脂肪細胞成熟化の抑制機構を提唱している[12,13]。しかしながら、本研究においては MCT の 2 週間摂取後の白色脂肪組織における PPAR $\gamma$  や aP2 および LPL 遺伝子発現量は大きな変動は見られなかった。また Han らは、本研究とほぼ同じ量の MCT を含む食餌を約 6 週間ラットに摂取させて白色脂肪組織における PPAR $\gamma$  とその標的遺伝子の発現量の減少を示していることから、本研究結果との違いは MCT 摂取期間の違いによるものと考えられた。白色脂肪細胞の分化の初期には PPAR $\delta$  が誘導され、さらに PPAR $\delta$  が PPAR $\gamma$  やその標的遺伝子の発現誘導を引き起こすことが報告された[10,14]が、一方でマウスの白色脂肪組織特異的な PPAR $\delta$  欠損では、脂肪組織重量は正常マウスと差はないことが報告されている[15]。さらに最近、白色脂肪組織に PPAR $\delta$  を過剰発現させたマウスでは、脂肪細胞における脂肪酸の分解やエネルギー代謝に関連する遺伝子の発現量が増大し、脂肪組織重量の減少を引き起こす効果が認められている[16]。本研究結果からも、MCT 食の摂取により白色脂肪組織の PPAR $\delta$  mRNA 量の増大が認められており(図 6)、MCT 摂取による脂肪組織重量の増加抑制要因のひとつである可能性が示唆された。

MCT の摂取により抗肥満効果という利点が見られたが、一方では血清トリグリセリド(TG)濃度の上昇が引き起こされた(表 4)。血清 TG 濃度の上昇は動脈硬化を進行させ、心筋梗塞や糖尿病などの生活習慣病を引き起こす要因ともなるため、好ましい結果ではない。

血清 TG 濃度の上昇を引き起こす原因として、肝臓での脂肪酸合成、VLDL 合成が促進している可能性が考えられた。肝臓で TG の合成や排出に関わる遺伝子発現を測定したところ、脂肪酸合成に関わる脂肪酸合成酵素(FAS)やアセチル CoA カルボキシラーゼ(ACC)の mRNA レベルは MCT 群では LCT 群に比べて有意に増大していたものの、LF 群とは変化がなく、血清 TG の上昇を十分に説明できるほどの変動ではなかった(図 4)。しかし、MCT 食をラットに投与すると MCT から生じたケトン体か膵臓を刺激してインスリン分泌を高めるために脂肪酸合成に関与する酵素活性が高まるという報告もある[17]。またインスリンの作用を介さず、MCT 自身に脂肪酸合成酵素の活性を上昇させる

作用があるともいわれている[17]。MCT の摂取により脂肪酸合成系酵素の機能への何らかの修飾、もしくはタンパク質レベルで増大している可能性が考えられる。肝臓で合成された脂肪酸はアシル CoA シンセターゼ(ACS)によって活性化され、さらにシアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ(DGAT)によって TG へと合成される。本研究において ACS や DGAT mRNA 量が MCT 群で増大傾向が見られた。また、肝臓 DGAT 活性が MCT 摂取により増大することも報告されている[18]ことから肝臓での TG 合成が高まっていることが示唆された。合成された TG はさらにアポリポタンパク質 B(Apo B)やミクロソームトリグリセリド転送タンパク(MTP)によって VLDL を形成し、血中へと排出される。Apo B mRNA 量は MCT 群で増大傾向が見られた(図 4, 5)。これらの結果から MCT 摂取による血清 TG 濃度の上昇は主に肝臓における脂肪酸やトリグリセリド合成およびその血中への輸送が促進することによる複合的な作用によって引き起こされるものと推察された。

実験 I によって、MCT 摂取による体重増加抑制効果、貯蔵脂質抑制効果は明らかにされた。これは、肥満抑制効果として期待されているとおりにある。しかし、MCT の大量摂取によって血清 TG の上昇が見られた。血清 TG の上昇は動脈硬化を引き起こし、心筋梗塞や糖尿病などの生活習慣病の発症にもつながる。よって、中鎖脂肪酸のみからなる脂質を大量に摂取することには弊害が大きいことが示唆された。また、平成 14 年度の本研究結果からアラキドン酸を含む食餌は、濃度依存的にラットの血清 TG 濃度を減少させることが明らかにされた[19]。これはアラキドン酸を含む脂質がラット小腸や肝臓においては PPAR $\alpha$  のリガンド供給を増大させ、さらに PPAR $\alpha$  発現量も増大させることにより、脂肪酸分解系や、エネルギー代謝に関与する遺伝子の発現量の増大をもたらしたところによる。さらに、アラキドン酸を 1 位または 3 位にもつ構造脂質と 2 位に持つ構造脂質で比較したところ、小腸および肝臓においては、1 位のみならず 2 位にアラキドン酸をもつ構造脂質食摂取によっても PPAR $\alpha$  の活性化を介した脂肪酸分解系遺伝子の発現増大も見られた[20]。このことを受けて、実験 II では中鎖脂肪酸とアラキドン酸を含む構造脂質をラットに与え、体重増加、脂肪組織重量、血清脂質および脂質代謝への影響を検討した。

実験 II も実験 I 同様に pair-feeding で飼育したが、特に低脂肪(LF)食は実験 I および実験 II ともに同じ組成のものを摂取させ、さらに同じ週齢のラットを用いたにもかかわらず、一日の平均食餌摂取量が実験 II では実験 I より 12% 少なく、その結果 2 週間の体重増加量も約 30% 低かった(表 4, 5)。これは、摂食量の少ないラットに合わせて給餌したため、全体のラットの食事量をかなり制限してしまったことによる。副睾丸白色脂肪組織、腎周囲白色脂肪組織重量は 8P8 群で LF 群に比へ増加する傾向が見られたが、パルミチン酸ではなくアラキドン酸を含む構造脂質ではそれらの増加が抑えられた(表 5)。また、LF 群に比べ 8P8 群で有意な上昇を示した血清 TG 濃度においてもアラキドン酸を含むものではその上昇が抑制された。これらのアラキドン酸による効果は、アラキドン酸が 1 位または 3 位につくものよりも 2 位につくものの方が強くあらわれた(表 5)。これまでに、グリセロール骨格の sn-2 位に結合した脂肪酸は sn-1 または -3 位に結合したものよりリンパへの吸収率が高いことが報告されている[21,22]ことから、本研究で用いたアラキドン酸含有構造脂質においても、8A8 由来のアラキドン酸の方が多く吸収され、肝臓などの各組織において強い影響を及ぼしていたものと考えられる。

アラキドン酸を含む多価不飽和脂肪酸は肝臓において脂肪酸の合成酵素の発現を遺伝子レベルで顕著に抑制し、その結果、TG 濃度の低下をもたらすことが多くの研究結果から明らかにされている[23,24]。一方、本研究の実験 I の結果から、中鎖脂肪酸のみから構成される MCT の摂取は脂肪酸合成系遺伝子の発現を抑制することはない(図 4)。しかしながら、88A および 8A8 のようにアラキ

トン酸を1分子含む中鎖脂肪酸構造脂質の摂取では8P8群に比へ血中TG濃度が低値を示しており、特にその低下は8A8群で顕著であった(表5)。この結果は、肝臓の脂肪酸合成系酵素遺伝子(FASおよびACC)やTG合成系遺伝子(ACSおよびDGAT)の発現量の変動(図8,9)とよく対応したものであった。特に8A8由来のアラキドン酸が肝臓に多く移行し、これらの遺伝子発現を減少させるものと考えられた。転写調節因子であるSREBP1cはFASやACCなどの脂肪酸合成系酵素やTG合成に重要なグリセロ-3-リン酸アシルトランスフェラーゼ(GPAT)の遺伝子を標的遺伝子としており[25]、多価不飽和脂肪酸によるこれらの遺伝子の発現低下は制御因子であるSREBP1c遺伝子の発現抑制によって引き起こされることが明らかにされている[26,27]。本研究で見られた、肝臓DGAT mRNAの低下の機序については明らかでないが、GPATと同様SREBP1cの発現減少が関与している可能性が考えられた。

これまで、望月らはアラキドン酸が核内レセプターPPAR $\alpha$ のリガントとして強い活性を持ち、さらに中鎖脂肪酸がPPAR $\alpha$ の発現量を増大させることを報告しており、これらの両方の特徴を持つ88Aおよび8A8のような構造脂質はPPAR $\alpha$ を介した標的遺伝子の発現に強く影響するものと考えられた。本研究では、構造脂質を摂取したラットの肝臓ではPPAR $\alpha$ およびAOX mRNAの発現量に大きな変化は見られなかったが、これは食餌量を制限したことと、与えた中鎖脂肪酸の量が実験Iに比べて少なかったことによるものと考えられた。また、8P8群に比べ8A8群で肝臓のPPAR $\alpha$  mRNA量が増大する傾向が見られたのは、8A8の方が肝臓に移行したアラキドン酸が多いためであると推察される。

実験IIでは中鎖脂肪酸だけでなく、他の脂肪酸と組み合わせた構造脂質を用いてラットを飼育したところ、n-6系多価不飽和脂肪酸であるアラキドン酸と組み合わせることによって血清TG濃度の上昇が抑制されることか示された。その効果はアラキドン酸が1,3位についたものよりも2位についたものの方が大きく現れた。この血清TG濃度の上昇抑制は肝臓における脂肪酸合成の抑制、VLDL排出の低下によってもたらされることが示唆された。

我々はこれまで、コーン油などの不飽和脂肪酸からなる高脂肪食によりラット空腸や肝臓のPPAR $\alpha$  mRNA発現量が増大することを明らかにしてきた[4,19]。さらに中鎖脂肪酸はPPAR $\alpha$ やそのコアクチヘーターp300の遺伝子発現量を増大させることも観察している。本研究においても同様にLCT添加食およびMCT添加食を摂取させたラットの空腸および肝臓ではPPAR $\alpha$  mRNA量が増大することが示された。食餌から摂取される不飽和脂肪酸は、その一部がPPARのリガントとなり、標的遺伝子の発現を制御するが、不飽和脂肪酸や中鎖脂肪酸がどのような機構でPPAR $\alpha$ 自身の遺伝子発現を促進するのかは明らかでなく、今後の検討が必要である。

ペルオキシソーム増殖因子のいくつかはPPAR $\alpha$ のアゴニストとして作用すること以外にも、肝臓においてPPAR $\alpha$ の発現量を増大させることが知られている[28-30]。最近このペルオキシソーム増殖因子によるPPAR $\alpha$ 発現増大にはプロテインキナーゼC(PKC)の活性化が関与していることが、肝培養細胞株を用いた実験から示唆された[30]。またペルオキシソーム増殖因子と同様、遊離の長鎖脂肪酸の多くもPKC活性を増大させることが報告されている[31,32]ことから、高脂肪食摂取により見られる小腸や肝臓でのPPAR $\alpha$  mRNAの増大もPKCの活性化により引き起こされている可能性が考えられる。一方、中鎖脂肪酸はシアシルグリセロールの形でPKCを活性化するという報告もされており[33]、また、その他のタイプのプロテインキナーゼの活性化にも関与することから[34]、MCT摂取によるPPAR $\alpha$  mRNA発現量の増大も何らかのプロテインキナーゼの活性化により引き起こされている可能性が推察され、これについても今後の検討が必要で

ある。

#### 【引用文献】

- [1] 吉岡政洋、三浦総一郎 脂質の消化・吸収、消化・吸収 -基礎と臨床-(武藤泰敏著)、第1出版、東京、2002、pp 325-341
- [2] 原健次 生理活性脂質の生化学と応用、中鎖脂肪酸トリグリセリドの医薬品への応用 幸書房、東京、1993、pp 157-189
- [3] Chomczynski, P , Sacchi, N Single-step method of RNA isolation by acid guanidium thiocyanate-phenol-chloroform extraction *Anal Biochem* 162, 156-159, 1987
- [4] Mochizuki, K , Suruga, K , Kitagawa, S and Goda, T Modulation of the expression of peroxisome proliferator-activated receptor-dependent genes through disproportional expression of two subtypes in the small intestine, *Arch Biochem Biophys* 389, 41-48 (2001)
- [5] Duplus, E , Glorian, M and Forest, C Fatty acid regulation of gene transcription *J Biol Chem* 275, 30749-30752, 2000
- [6] Clark, S Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis I Molecular mechanism for polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription *Am J Physiol* 281, G865-G869, 2001
- [7] Reddy, J K and Hashimoto, T Peroxisomal beta-oxidation and peroxisome proliferator-activated receptor alpha an adaptive metabolic system *Annu Rev Nutr* 21, 193-230, 2001
- [8] Rangwala, S M and Lazar, M A Transcriptional control of adipogenesis, *Annu Rev Nutr* 20, 535-559 (2000)
- [9] 中尾一和、門脇孝/編 脂肪細胞の驚異と肥満 生活習慣病の解明に向けて、講談社サイエンティフィック、東京、1999、pp 23-38
- [10] Grimaldi, P A The roles of PPARs in adipocyte differentiation, *Prog Lipid Res* 40, 269-281 (2001)
- [11] Swift, L L , Hill, J O , Peters, J C and Greene, H L Medium-chain fatty acids evidence for incorporation into chylomicron triglycerides in humans, *Am J Clin Nutr* 52, 834-836 (1990)
- [12] Han, J , Hamilton, J A , Kirkland, J L , Corkey, B E and Guo, W Medium-chain oil reduces fat mass and down-regulates expression of adipogenic genes in rats, *Obes Res* 11, 734-744 (2003)
- [13] Han, J , Farmer, S R , Kirkland, J L , Corkey, B E , Yoon, R , Pirtskhalava, T , Ido, Y and Guo, W Octanoate attenuates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes, *J Nutr* 132, 904-910 (2002)
- [14] Bastie, C , Luquet, S , Holst, D , Holst, D , Jehl-Pietri, C and Grimaldi, P A Alterations of peroxisome proliferator-activated receptor delta activity affect fatty acid-controlled adipose differentiation, *J Biol Chem* 275, 38768-38773 (2000)
- [15] Barak, Y , Liao, D , He, W , Ong, E S , Nelson, M C , Olefsky, J M , Boland, R and Evans, R

- M Effect of peroxisome proliferator-activated receptor delta on placentation, adiposity, and colorectal cancer, *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 303-308 (2002)
- [16] Wang, Y X , Lee, C H , Tjep, S , Yu, R T , Ham, J , Kang, H and Evans, R M Peroxisome proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity, *Cell* 113, 159-170 (2003)
- [17] 高瀬幸子、合田敏尚 初代培養ラット肝細胞における脂肪酸合成酵素活性の中鎖脂肪酸による影響、*静岡女子大学紀要*、22、1-8 (1990)
- [18] Geelen, M J , Schoots, W J , Bijleveld, C and Beynen, A C Dietary medium-chain fatty acids raise and (n-3) polyunsaturated fatty acids lower hepatic triacylglycerol synthesis in rats, *J Nutr* 125, 2449-2456 (1995)
- [19] 合田敏尚 機能性脂肪酸含有食品素材の安全性及び有用性に関する研究、厚生科学研究「特定保健用食材の安全性及び有用性に関する研究」平成 13 年度分担研究報告書 p43-63 (2002)。
- [20] 高橋少知、駿河和仁、深見治一、秋元健吾、木曾良信、合田敏尚 アラキトン酸含有脂肪の摂取による脂質代謝関連遺伝子発現への影響、第 57回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集 p48 (2003)
- [21] Lien, E F , Boyle, F G , Yuhas, R , Tomarelli, R M and Quinlan, P The effect of triglyceride positional distribution on fatty acid absorption in rats, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 25, 167-74 (1997)
- [22] Carvajal, O , Sakono, M , Sonoki, H , Nakayama, M , Kishi, T , Sato, M , Ikeda, I , Sugano, M and Imaizumi, K Structured triacylglycerol containing medium-chain fatty acids in sn-1(3) facilitates the absorption of dietary long-chain fatty acids in rats, *Biosci Biotechnol Biochem* 64, 793-798 (2000)
- [23] Jump, D B , Thelen, A , Ren, B and Mater, M Multiple mechanisms for polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 60, 345-9 (1999)
- [24] Jump, D B and Clarke, S D Regulation of gene expression by dietary fat, *Annu Rev Nutr* 19, 63-90(1999)
- [25] Horton, J D , Goldstein, J L and Brown, M S SREBPs activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver, *J Clin Invest* 109, 1125-1131 (2002)
- [26] Ou, J , Tu, H , Shan, B , Luk, A , DeBose-Boyd, R A , Bashmakov, Y , Goldstein, J L , Brown, M S Unsaturated fatty acids inhibit transcription of the sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) gene by antagonizing ligand-dependent activation of the LXR *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 6027-6032 (2001)
- [27] Yoshikawa, T , Shimano, H , Yahagi, N , Ide, T , Amemiya-Kudo, M , Matsuzaka, T , Nakakuki, M , Tomita, S , Okazaki, H , Tamura, Y , Iizuka, Y , Ohashi, K , Takahashi, A , Sone, H , Osuga, Ji J , Gotoda, T , Ishibashi, S and Yamada, N Polyunsaturated fatty acids suppress sterol regulatory element-binding protein 1c promoter activity by inhibition of liver X receptor (LXR) binding to LXR response elements, *J Biol Chem* 277, 1705-1711(2002)
- [28] Gebel, T , Arand, M and Oesch, F Induction of the peroxisome proliferator activated receptor

- by fenofibrate in rat liver, *FEBS Lett* 309, 37-40 (1992)
- [29] Sterchele, P F , Sun, H , Peterson and R E , Vanden-Heuvel, J P Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  gene mRNA in rat liver, *Arch Biochem Biophys* 326, 281-289 (1996)
- [30] Yaacob, N S , Norazmi, M N , Gibson, G G and Kass, G E The transcription of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  gene is regulated by protein kinase C, *Toxicol Lett* 125, 133-141 (2001)
- [31] Shinomura, T , Asaoka, Y , Oka, M , Yoshida, K and Nishizuka, Y Synergistic action of diacylglycerol and unsaturated fatty acid for protein kinase C activation its possible implications, *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 5149-5553 (1991)
- [32] Khan, W A , Blobe, G C and Hannun, Y A Arachidonic acid and free fatty acids as second messengers and the role of protein kinase C, *Cell Signal* 7, 171-184 (1995)
- [33] Bijleveld, C , Geelen, M J , Houweling, M and Vaartjes, W J Dissimilar effects of 1-oleoyl-2-acetyl-glycerol and phorbol 12-myristate 13-acetate on fatty acid synthesis in isolated rat-liver cells *Biochem Biophys Res Commun* 151, 193-200 (1988)
- [34] Tanaka, S , Saitoh, O , Tabata, K , Matsuse, R , Kojima, K , Sugi, K , Nakagawa, K , Kayazawa, M , Teranishi, T , Uchida, K , Hirata, I and Katsu, K Medium-chain fatty acids stimulate interleukin-8 production in Caco-2 cells with different mechanisms from long-chain fatty acids, *J Gastroenterol Hepatol* 16, 748-754 (2001)



## 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 十文字学園女子大学人間生活学部

### I 研究目的

中枢神経機能の健全化に、全身の良好な栄養状態が必須であることはいまもな一方、食品の三次機能の解析が進み、脂質、アミノ酸、ビタミン、ミネラル等<sup>1) 2)</sup>のほか、種々のハーブを成分本質とする新開発食品が中枢神経機能を指向し、利用されている<sup>3)</sup> 4) 中でも、ハーブにはイチヨウ葉(痴呆患者における認知機能の改善等)やセイヨウトグリスウ(抗うつ)のように、その有効性の科学的根拠がヒトを対象とするランダム化比較試験で示され、さらに複数のメタアナリシスやコクランシステマティクレビューでポジティブな評価が得られているものがある<sup>3) 4)</sup>

一方、中枢神経系における機能を求めて利用されるハーブには、効果の極めて穏やかな、あるいは有効性の科学的根拠に乏しいものから、医薬品素材に利用されたり、麻薬の範疇に入るものまである<sup>5)</sup> ハーブを保健の用途に用いるということは、主に植物の持つ二次代謝産物を利用することであり、また生物多様性の恵みを活用するものでもある<sup>5)</sup> しかし、生物多様性ということから自明なように、ハーブは有効性のみならず、安全性の面でも玉石混在である可能性が高い 中枢神経機能を指向する新開発食品等の安全性確保には、ハーブの安全性確保の方策の進展が欠かせない それには、現在の我が国はもとより、ハーブ先進国ともいえる米国で、実際に、どのようなハーブがよく利用され、その安全性や有効性の科学的根拠はどのようになっているのか、それらの問題点はなにかを把握し、それをリスクコミュニケーションに役立てることか肝要である そこで、本研究では、その前半において、「主要ハーブサプリメント素材の有用性の科学的根拠等に関する検討・評価 とくに日米間の比較を中心に」という主旨で文献・資料調査を行い、日本におけるハーブの利用のされ方の特徴やその背景等について考察した

ところで、ハーブ製品の製造・販売は、適正なリスク評価を経て行われることが稀であるらしく、こうした状況がハーブにまつわる健康被害が多発する要因の1つとなっているようにも見受けられる ハーブは本来的に生体異物で、潜在的に有害性を秘めていると考えられ、またその有害性は肝臓への作用を介して現れることか少なくない 例えば、カハ摂取に起因すると推定される肝障害<sup>6)</sup>や、セイヨウトグリスウによる肝臓の薬物代謝系酵素誘導に伴う医薬品のハイオアヘイラビリティーの低下等の例<sup>7)</sup>がある こうした背景から、著者はハーブのリスク評価のために、肝臓への作用、ことに薬物代謝酵素の遺伝子発現への影響を指標とする方法が有効であろうとの観点から動物試験に取り組んできている ことに、上記のカハの事例を奇貨ととらえ、現在は食薬区分において医薬品に区分されているこのカハをポント

イブコントロールに用いるアプローチを持続的に進めてきた。本年度はこの取り組みをさらに掘り下げ、「ハーブの安全性確保に関する動物試験法の検討」という主旨で試験・実験を実施した。本報告書の後半では、実験動物(ラット)の性差や系統差等の検討に加え、医薬品との相互作用において肝臓とともに重要な小腸における薬物代謝系、肝臓のダイオキシン関連タンパク質等をも含め、さらに諸ハーブの影響等へと調べを進めた。

Ⅱ 主要ハーブサプリメント素材の有用性の科学的根拠等に関する検討・評価 とくに日米間の比較を中心に

### 【概要】

著者は、我が国で流通している新開発食品素材のうち、市場規模トップ100の品目のリストを作成し、昨年度の報告書等<sup>4-8)</sup>で示した。これらリストは、対象品目の安全性および保健の用途における有効性について、科学的根拠に基づく評価を盛り込んだ点に特色がある。この作成方針は、新開発食品等に関する消費者への適正な情報提供の枢要性を鑑み、清水俊雄氏(プレスコジャパン代表)が中心となって執筆した便覧<sup>9)</sup>の精神を汲んだものである。

本報告ではまず、上記リストの全面的改訂や補遺を行うことで、米国での、また日本での市場規模がトップ20のハーブサプリメント素材のリストをそれぞれ作成した。両リストでは、各素材に対するNatural Medicines Comprehensive Database (NMCD)<sup>10)</sup>による安全性および有効性のランク付けによる評価を、点数化して表すことを試みた。次いで、これらのリストをもとに、ハーブサプリメント素材の有用性の科学的根拠等に関する検討・評価を、とくに日米間の比較を中心として行った。

### 【調査研究方法】

米国での市場規模トップ20の品目は、文献11に記載されているものとした。日本での市場規模トップ20の品目は、文献12に記載されている“健康志向食品素材”100種の中から、ハーブに該当するものを選出した。リストの作成にあたり、ハーブの一般的性質(学名を含む)は文献/URL13~15に基づいて記載した。安全性および有効性の科学的根拠については、3つのデータベース、Natural Medicines Comprehensive Database<sup>10)</sup>、The Cochrane Library<sup>16)</sup>、PubMed<sup>17)</sup>それぞれに収載されているモノグラフ、レビュー、オリジナルペーパー等の記述や評価をもとに記載した。

各素材の食薬区分に関しては、東京都健康局のウェブページ<sup>18)</sup>に公開されている医薬品リスト、非医薬品リストを調べ、医薬品に該当する素材である場合は、その旨を記載した。特定保健用食品の関与成分となっている素材については厚生労働省の公開情報<sup>19)</sup>で、また(財)日本健康・栄養食品協会(JHNFA)が規格基準を定めている素材についてはJHNFAのウェブページ<sup>20)</sup>でそれぞれ確認した上で、その旨を記載した。また、厚生労働省や国民生活センター<sup>21)</sup>等から得られた注意喚起に関する情報についても記載した。

NMCDは、安全性について5段階、有効性については6段階のランク付けによる評価を示している。本報告ではこのNMCDによるランク付けに基づいて、表1<sup>5)</sup>のように点数を割り振り、各素材の安全性・有効性を評点化した。また、安全性の評点と有効性の評点の和を総合点とした。一応、総合点の高い素材ほど、有用性が高いものとみなすことができる。NMCDに収載されていない素材、NMCDに収載されてはいても、情報不足あるいは根拠不十分と記

載されている場合には、評点を0点とした。なお、安全性の評点化にあたっては、通常の食用量についての評価ランキングではなく、薬用量についてのそれを採用することを原則とした。また、有効性の評点化にあたっては、食品の一次機能(栄養素の補給補完)ではなく、三次機能(特定の保健の用途)についての評価ランキングを採用することを原則とした。

表1 NMCDにおけるハーブサプリメント素材の有効性と安全性の評価基準

有効性	評価基準	Effective (E 有効)	Likely Effective (LE ほぼ有効)	Possibly Effective (PE 恐らく有効)	Possibly Ineffective (PIE 恐らく無効)	Likely Ineffective (LIE ほぼ無効)	Ineffective (IE 無効)
	有効性の評点		3	2	1	-1	-2
安全性	評価基準		Likely Safe (LS ほぼ安全)	Possibly Safe (PS 恐らく安全)	Possibly Unsafe (PUS 恐らく危険)	Likely Unsafe (LUS ほぼ危険)	Unsafe (US 危険)
	安全性の評点		2	1	-1	-2	-3

NMCDでは有効性・安全性を評点化してはいないが、本報告書では便宜的にこの表のよりに点数を割り振った。NMCDに記載されていない場合、またNMCDにおいて“情報不足”と記載されている場合は、評点を0点とする。

### 【結果ならびに考察】

米国での市場規模トップ20のハーブサプリメント素材のリストを表2に、日本での市場規模トップ20のハーブサプリメント素材のリストを表3に示す。

米国のリストでは、カハおよびヨヒンヘがそれぞれ10位、16位にある。この二つの素材は米国ではdietary supplementとして利用され、中枢神経系への作用を指向するものでもあるが、日本の食薬区分では医薬品の成分本質に区分されている。これらを含む製品は無承認無許可医薬品に該当する。したがって、日本国内では販売することかできないか、実際には違反例が指摘されている<sup>18)</sup>。また、これらに加え、エフェトリン類やエフェトラ(マオウ)、センナの葉や葉軸、シルデナフィル類(商品名ハイアグラの薬効成分の類縁体)等の医薬品成分を含む製品であってもインターネット取引や個人輸入の形で入手することは可能であり、こうした形による無承認無許可医薬品の利用にともなう健康被害の可能性が危惧されている<sup>18)</sup>。

日本のリストで食薬区分に関して注意すべき点として、2位にランクされているアロエは、使用する種や部位によっては医薬品に区分されることを挙げられる。

カハおよびヨヒンヘのほかに、注意点を付記したものはイチョウ(葉)、ノギリヤシ、セイヨウオトギリソウである。これらはNMCDによる安全性・有効性の評価が高く、ハーブの優良品といえるが、RCT等のヒト臨床試験では特定プラントの製品が用いられており、国内で販売されている製品がこれらのプラントのものと、品質、安全性、有効性において同等であるという保証はない。また、イチョウ(葉)およびセイヨウオトギリソウについては、医薬品との相互作用の面で、ノギリヤシについては前立腺がんや膀胱がんの患者が自己治療に用いた場合に、適時・適確な治療の機会を逃すおそれも指摘されている。このように、有用性が高いと思われるハーブであっても、使用上の制約や注意点が少なくない。

表2 米国で人気の高いハーブサプリメント素材(2002年の小売販売高トップ20)

順位	名称	一般的特徴, 有効性 安全性の評価, 注意点等
1	<p>Ginkgo イチョウ(葉) <i>Ginkgo biloba</i> 《安2 有1 総3》</p>	<p>【一般的性質】古代中国の「神農本草経」は喘息や気管支炎に有効と記載 1960年代以降ドイツで、フラボノイド配糖体(24-25%)、テルペノラクトン(6%)、ギンコール酸(5ppm以下)で規格化した抽出物EGb761を開発 EGb761は、血液流動性の改善、活性酸素除去、血小板活性化因子拮抗作用、神経保護作用をもち この多重作用が臨床効果をもたらすとされる 【NMCD(安全性) 2】臨床試験では、数週~1年までの適切な摂取はほぼ安全(LS) 【NMCD(有効性) 1】加齢黄斑変性症、老化に伴う認知機能低下、高山病、成人健康者の認知機能、アルツハイマー型 血管障害型 混合型の痴呆、糖尿病性網膜症、緑内障、間欠性跛行、月経前症候群、レイノー病、回転性めまいに恐らく有効(PE) 抗うつ薬による性機能障害、季節的情動障害、耳鳴りに恐らく無効(PIE) 【CDSR】全般に、認知機能低下や痴呆の改善に有用なようであるが、近年の3つの試験は結果が異なる 【注意点】臨床試験の多くは規格抽出物のEGb761ないしLI1370を使用→国内市販品の安全性や有効性がこれらと同等か否かは不明 葉そのもののは使用しないこと→ギンコール酸が5ppmを越え、アレルギーの恐れがある→国民生活センターの調べでは、市販品の中にギンコール酸含有量が5ppm以上の製品が少なくない 厚生労働省の公開情報では、血小板凝集阻害薬や抗凝血薬とイチョウ葉抽出物の併用により出血傾向を生じる可能性があるという 実(ギンナン)は神経毒の4-メチルピリドキシンを含み、大量摂取した小児の致死的な中毒例が知られている。【JHNFA】「イチョウ葉エキス食品」の規格基準を設定</p>
2	<p>Echinacea エキナセア <i>Echinacea angustifolia</i>, <i>Echinacea pallida</i>, <i>Echinacea purpurea</i>等 《安2 有1 総3》</p>	<p>【一般的性質】北米原産のキク科多年草(ムラサキバレンギク) 先住民は蛇の咬傷等に使用 抗ウイルス作用や免疫強化作用があるという 健康食品やサプリメントに根 地上部のエキス等を使用 【NMCD(安全性) 2】短期の適切な摂取はほぼ安全(LS) 長期摂取の情報は不十分 【NMCD(有効性) 1】かぜの治療、腫カインダ症(抗真菌クリーム塗布との併用)に恐らく有効(PE) 単純ヘルペスに恐らく無効(PIE) 【CDSR】ポジティブな報告は多いが、かぜの治療 予防に特定製品を推奨するには根拠不十分</p>
3	<p>Garlic ニンニク、ガーリック <i>Allium sativum</i> 《安2 有1 総3》</p>	<p>【一般的性質】ユリ科多年生草本 古代エジプト時代から香辛料や強壮剤に使用 スコルジニン、アリイン、アリニン(ニンニク臭のもと)等の特徴的成分を含む アリインはニンニク中のアリナーゼにより加水分解され、ビタミンB<sub>1</sub>の吸収性を高める等の作用をもつアリニンに変わる 【NMCD(安全性) 2】適切な摂取はほぼ安全(LS) 【NMCD(有効性) 1】高脂血症、高血圧、動脈硬化、結腸がん 胃がん 前立腺がんの予防、足部白癬に恐らく有効(PE) ヘリコバクターピロリ感染、末梢動脈閉塞、糖尿病、小児の高コレステロール血症、肺がん 乳がんの予防に恐らく無効(PIE) 臨床試験の多くはKwai(アリイン1.3%含有規格化製品)、一部はKyohc(熟成エキス)を使用 【CDSR】1件の小規模 短期間の試験で、末梢動脈閉塞性疾患患者の歩行距離改善効果を示さず 【JHNFA】「にんにく食品」の規格基準を設定</p>
4	<p>Ginseng 高麗人參 <i>Panax ginseng</i> 《安1 有1 総2》</p>	<p>【一般的性質】ウコギ科多年草 御種人參(オタネニンジン)ともいう 普通の食用ニンジン(セリ科)とは別種 田七ニンジン(<i>Panax notoginseng</i>)は近縁種 「神農本草経」では上薬に分類 ジンセノンドというサポニンを多種含む 鎮静作用と興奮作用を併せもち、また種々のストレスや疾病への抵抗力を高めるアダプトゲンとして働くという説もある 【NMCD(安全性) 1】短期使用(3か月以内)は恐らく安全(PS) 長期使用はホルモン様作用のために恐らく危険(PUS) 【NMCD(有効性) 1】認知機能、糖尿病、勃起障害に恐らく有効(PE) 運動能力向上、更年期症状、QOLの改善に恐らく無効(PIE) 【JHNFA】「オタネニンジン根食品」の規格基準を設定</p>
5	<p>Soy ダイズ <i>Glycine max</i> 《安2 有2 総4》</p>	<p>【一般的性質】ダイズ抽出物やダイズタンパク質をダイズイソフラボン等の供給源として利用される ダイズには、マメ科植物に多いイソフラボンのうち、ダイゼインやゲニステインが豊富 ダイスイソフラボンには、糖 脂質代謝活性化作用、骨粗鬆症予防作用、ガン抑制作用等があるとされる 【NMCD(安全性) 2】ダイズタンパク質の適切な摂取はほぼ安全(LS) ダイズ抽出物の適切な摂取は恐らく安全(PS) 【NMCD(有効性) 2】ダイズタンパク質は高脂血症改善にほぼ有効(LE) 更年期症状、乳児の下痢、更年期女性の糖尿病、骨粗鬆症のリスク低減、高血圧、乳がん 前立腺がんのリスク低減等に多分有効(PE) 【特定保健用食品】ダイズイソフラボンを関与成分とするもの(骨のカルシウムの維持に役立つ)がある</p>

6	<p>Saw Palmetto ノコギリヤン <i>Serenoa repens</i> 《安2 有2 総4》</p>	<p>【一般的性質】北米原産の低木ヤシの一種 先住民は古くから強壮薬や、膀胱 尿道疾患の治療に使用 近年は、熟果の脂溶性抽出物を、前立腺肥大 (benign prostatic hyperplasia BPH) の症状改善のほか、鎮静、抗炎症、豊胸、性的活力増強、催淫等の目的に用いる人もいる 抽出物は、抗アンドロゲン作用、細胞増殖抑制作用、抗炎症作用等をもつという 【NMCD (安全性) 2】適切な摂取はほぼ安全 (LS) 【NMCD (有効性) 2】良性前立腺肥大にはほぼ有効→頻尿 尿意切迫 残尿 夜間頻尿等を改善 (LE) 前立腺炎および慢性骨盤痛症候群に恐らく無効 (PIE) 【NMCD (安全性) 2】52週までの適切な摂取はほぼ安全 (LS) 妊娠 授乳期の摂取はほぼ危険 (LUS) →抗アンドロゲン作用やエストロゲン作用をもつので使用しないこと 【CDSR】良性前立腺肥大の尿路症状や尿流を軽〜中等度に改善し、標準薬のフィナステライドと同等に有効で、副作用はこれより少ないと推定 【注意点】臨床試験の殆どは脂肪酸含有量80-90% の規格抽出物を使用→国内市販品の安全性や有効性がこれらと同等か否かは不明 NMCDは妊娠 授乳期には使用を禁じている (抗アンドロゲン作用やエストロゲン作用によりほぼ危険なため) 米国泌尿器科学会は、BPHと類似の尿路症状等を示す前立腺がんや膀胱がんの患者が、ノコギリヤンによる自己治療を行い、適時 適確な診断の機会を逃す可能性のあることに危惧を表明</p>
7	<p>St John's Wort セイヨウオトギリソウ <i>Hypericum perforatum</i> 《安2 有2 総4》</p>	<p>【一般的性質】ヨーロッパ 西アジア 北アフリカ近辺原産のオトギリソウ科多年草 開花期の植物体地上部の油性抽出物は、抗炎症および癒しのハーブとして中世から高い評判 近年、欧米では、アルコール/水系による規格抽出物を不安、抑うつ、睡眠障害等に使用 特徴的成分にヒペリンやヒペルフォリンがあり、後者は抗うつ作用の候補とされる 【NMCD (安全性) 2】短期の適切な使用はほぼ安全 (LS) 大量摂取は恐らく危険→光過敏症の恐れ (PUS) 【NMCD (有効性) 2】規格化抽出物は軽〜中等症のうつ病にほぼ有効→プラセボより有効で、三環系抗うつ薬やセロトニン再取り込み阻害薬と同等との報告が多い→臨床試験の多くは規格抽出物LI160を使用 (LE) 不安症状に恐らく有効→不安症状増加もあり得る (PE) 【CDSR】軽〜中等症のうつ病性障害の短期治療にプラセボより有効とする根拠はあるが 他の抗うつ薬と同等かは未確定 【注意点】薬物代謝酵素のチトクロームP450 (CYP) の主要分子種CYP3A4を誘導 また、その他の機序も関わって、免疫抑制薬や抗HIV薬をはじめ、諸医薬品との相互作用の恐れがあり、医薬品の添付文書等で注意喚起</p>
8	<p>Valerian セイヨウカノコノウ <i>Valeriana officinalis</i> 《安1 有1 総2》</p>	<p>【一般的性質】ヨーロッパ 北アジア原産のオミナエノ科多年草 根や根茎を乾燥したワレリアナ根を主に使用 【NMCD (安全性) 1】食物への最大使用レベル以内ならばほぼ安全 (LS) 【NMCD (有効性) 1】不安症状 不眠に恐らく有効 (PE) 適量の短期使用 (28日以内) はおそらく安全 (PS)</p>
9	<p>Cranberry クランベリー オオミノノルコケモモ <i>Vaccinium macrocarpon</i> 《安2 有1 総3》</p>	<p>【一般的性質】北米原産のツツジ科の常緑小低木 実をジュースやジャム等の食用にするほか、エキスをカプセル剤にするなどして利用 プロアントニニンが豊富で、また未知の高分子物質が含まれ、これらの物質は尿路上皮細胞への細菌の付着を防ぐ働きがあるらしい 【NMCD (安全性) 2】適切な摂取はほぼ安全 (LS) 【NMCD (有効性) 1】尿失禁患者の尿臭軽減、女性の反復性尿路感染の予防に恐らく有効 (PE) 糖尿病の症状改善に恐らく無効 (PIE) 【CSR】(1) 尿路感染予防における有効性は、少数の質の低い臨床試験による評価で、信頼性不十分 (2) 尿路感染治療における有効性を示すランダム化比較試験は見当たらない</p>
10	<p>Black Cohosh ブラックコホシュ <i>Cimicifuga racemosa</i> 《安2 有1 総3》</p>	<p>【一般的性質】北米原産のキンポウゲ科サラナノウマ属の多年草 主に根 根茎抽出物を使用 【NMCD (安全性) 2】適切な摂取は6か月までならばほぼ安全 【NMCD (有効性) 1】顔面紅潮のような更年期症状に恐らく有効 (PE) →通常、改善効果出現まで4週間要す→臨床試験の多くはトリテルペングリコンド1mg含有の特定規格抽出物を使用</p>
11	<p>Kava, Kava-Kava カハ、カバカバ <i>Piper methysticum</i> 《安-1 有2 総1》</p>	<p>【一般的性質】南太平洋の島々に自生し、また栽培されるコンヨウ科低木 伝統社会では根茎乾燥物でつくった同名の飲み物を、社交や儀礼に使用 アルコール飲料と異なり、気分を静め、穏やかな雰囲気醸成され、カハラクソンが有効成分の候補にあげられている 近年は、根茎抽出物のカプセル剤や錠剤の利用が欧米で急増し、1999年には全米ハーブ売上の7位に入った 【NMCD (安全性) -1】恐らく危険 (PUS) 短期のほぼ常用量の摂取でも 肝毒性や肝不全を生じる恐れがあり、少なくとも68件の有害事例がある 【NMCD (有効性) 2】根茎の規格抽出物(カバラクトン70%含有)は、不安症状にほぼ有効 (LE) →殆どの臨床試験は規格抽出物WS1490を使用 ヘノノジアゼピンの断薬症状の予防、更年期女性の不安症状に恐らく有効 (PE) 【CDSR】不安症状改善の1つのオプションとして有効なように見受けられる 【注意点】日本ではカバ全草を医薬品の成分本質に区分 カハを含有する“いわゆる健康食品”は、無承認無許可医薬品に該当する</p>
12	<p>Milk thistle マリアアザミ <i>Silybum marianum</i> 《安1 有0 総1》</p>	<p>【一般的性質】キク科の一年生二年草 古来、肝 臓疾患、特に黄疸の治療に使用 その種子の成分のシリマリニンが健康食品やサプリメントに用いられる シリマリニンは4種のフラボノリグナン(ノリピニン、イノノリヒニン、ノリクリスチン、ノリアニン)からなり、その約70%はノリヒニンである 【NMCD (安全性) 1】適切な摂取は恐らく安全 (PS) 【NMCD (有効性) 0】アルコール性肝障害、タマゴテングタケ中毒、糖尿病、B型あるいはC型肝炎、毒物による肝障害に対する有効性については根拠不十分</p>

6	Saw Palmetto ノコギリヤン <i>Serenoa repens</i> 《安2 有2 総4》	【一般的性質】北米原産の低木ヤン的一种 先住民は古くから強壮薬や、膀胱 尿道疾患の治療に使用 近年は、熟果の脂溶性抽出物を、前立腺肥大 (benign prostatic hyperplasia BPH) の症状改善のほか、鎮静、抗炎症、丰胸、性的活力増強、催淫等の目的に用いる人もいる 抽出物は、抗アンドロゲン作用、細胞増殖抑制作用、抗炎症作用等をもつという【NMCD (安全性) 2】適切な摂取はほぼ安全 (LS) 【NMCD (有効性) 2】良性前立腺肥大にはほぼ有効→頻尿 尿意切迫 残尿 夜間頻尿等を改善 (LE) 前立腺炎および慢性骨盤痛症候群に恐らく無効 (PIE) 【NMCD (安全性) 2】52週までの適切な摂取はほぼ安全 (LS) 妊娠 授乳期の摂取はほぼ危険 (LUS)→抗アンドロゲン作用やエストロゲン作用をもつので使用しないこと【CDSR】良性前立腺肥大の尿路症状や尿流を軽～中等度に改善し、標準薬のフィナステライドと同等に有効で、副作用はこれより少ないと推定【注意点】臨床試験の殆どは脂肪酸含有量80-90%の規格抽出物を使用→国内市販品の安全性や有効性がこれらと同等か否かは不明 NMCDは妊娠 授乳期には使用を禁じている(抗アンドロゲン作用やエストロゲン作用によりほぼ危険なため) 米国泌尿器科学会は、BPHと類似の尿路症状等を示す前立腺がんや膀胱がんの患者が、ノコギリヤンによる自己治療を行い、適時 適確な診断の機会を逃す可能性のあることに危惧を表明
7	St John's Wort セイヨウオトギリソウ <i>Hypericum perforatum</i> 《安2 有2 総4》	【一般的性質】ヨーロッパ 西アジア 北アフリカ近辺原産のオトギリソウ科多年草 開花期の植物体地上部の油性抽出物は、抗炎および癒しのハーブとして中世から高い評判 近年、欧米では、アルコール/水系による規格抽出物を不安、抑うつ、睡眠障害等に使用 特徴的成分にヒペリンやヒペルフォリンがあり、後者は抗うつ作用の候補とされる【NMCD (安全性) 2】短期の適切な使用はほぼ安全 (LS) 大量摂取は恐らく危険→光過敏症の恐れ (PUS) 【NMCD (有効性) 2】規格化抽出物は軽～中等症のうつ病にはほぼ有効→プラセボより有効で、三環系抗うつ薬やセロトニン再取り込み阻害薬と同等との報告が多い→臨床試験の多くは規格抽出物LI160を使用 (LE) 不安症状に恐らく有効→不安症状増加もあり得る (PE) 【CDSR】軽～中等症のうつ病性障害の短期治療にプラセボより有効とする根拠はあるが、他の抗うつ薬と同等かは未確定【注意点】薬物代謝系酵素のチトクロームP450 (CYP) の主要分子種CYP3A4を誘導 また、その他の機序も関わって、免疫抑制薬や抗HIV薬をはじめ、諸医薬品との相互作用の恐れがあり、医薬品の添付文書等で注意喚起
8	Valerian セイヨウカノコソウ <i>Valeriana officinalis</i> 《安1 有1 総2》	【一般的性質】ヨーロッパ 北アジア原産のオミナエノ科多年草 根や根茎を乾燥したワレリアナ根を主に使用【NMCD (安全性) 1】食物への最大使用レベル以内ならほぼ安全 (LS) 【NMCD (有効性) 1】不安症状、不眠に恐らく有効 (PE) 適量の短期使用 (28日以内) はおそらく安全 (PS)
9	Cranberry クランベリー、 オオミノルコケモモ <i>Vaccinium macrocarpon</i> 《安2 有1 総3》	【一般的性質】北米原産のノノゾ科の常緑小低木 実をジュースやジャム等の食用にするほか、エキスをカプセル剤にするなどして利用 プロアントシアニンが豊富で、また未知の高分子物質が含まれ、これらの物質は尿路上皮細胞への細菌の付着を防ぐ働きがあるらしい【NMCD (安全性) 2】適切な摂取はほぼ安全 (LS) 【NMCD (有効性) 1】尿失禁患者の尿量軽減、女性の反復性尿路感染の予防に恐らく有効 (PE) 糖尿病の症状改善に恐らく無効 (PIE) 【CSR】(1) 尿路感染予防における有効性は、少数の質の低い臨床試験による評価で、信頼性不十分 (2) 尿路感染治療における有効性を示すランダム化比較試験は見当たらない
10	Black Cohosh ブラックコホシュ、 <i>Cimicifuga racemosa</i> 《安2 有1 総3》	【一般的性質】北米原産のキンボウゲ科サラナノヨウマ属の多年草 主に根 根茎抽出物を使用【NMCD (安全性) 2】適切な摂取は6か月までならほぼ安全【NMCD (有効性) 1】顔面紅潮のような更年期症状に恐らく有効 (PE)→通常、改善効果出現まで4週間要す→臨床試験の多くはトリテルペングリコンド1mg含有の特定規格抽出物を使用
11	Kava, Kava-Kava カバ、カバカバ <i>Piper methysticum</i> 《安-1 有2 総1》	【一般的性質】南太平洋の島々に自生し また栽培されるコノヨウ科低木 伝統社会では根茎乾燥物でつくった同名の飲み物を、社交や儀礼に使用 アルコール飲料と異なり、気分を静め、穏やかな雰囲気醸成を促され、カハラクトンが有効成分の候補にあげられている 近年は、根茎抽出物のカプセル剤や錠剤の利用が欧米で急増し、1999年には全米ハーブ売上の7位に入った【NMCD (安全性) -1】恐らく危険 (PUS) 短期のほぼ常用量の摂取でも、肝毒性や肝不全を生じる恐れがあり、少なくとも68件の有害事例がある【NMCD (有効性) 2】根茎の規格抽出物(カバラクトン70%含有)は、不安症状にほぼ有効 (LE)→殆どの臨床試験は規格抽出物WS1490を使用 ベンゾジアゼピンの退薬症状の予防、更年期女性の不安症状に恐らく有効 (PE) 【CDSR】不安症状改善の1つのオプションとして有効なように見受けられる【注意点】日本ではカハ全草を医薬品の成分本質に区分 カハを含有する“いわゆる健康食品”は、無承認無許可医薬品に該当する
12	Milk thistle マリアアザミ <i>Silybum marianum</i> 《安1 有0 総1》	【一般的性質】キク科の一ないし二年草 古来、肝 臓疾患、特に黄疸の治療に使用 その種子の成分のシリマリルンが健康食品やサプリメントに用いられる シリマリルンは4種のフラボノリギナン(シリピニン、イノシリピニン、シリクリスチン、シリジアニン)からなり、その約70%はシリピニンである【NMCD (安全性) 1】適切な摂取は恐らく安全 (PS) 【NMCD (有効性) 0】アルコール性肝障害、タマゴテングタケ中毒、糖尿病、B型あるいはC型肝炎、毒物による肝障害に対する有効性については根拠不十分

表3 日本で人気の高いハーブサプリメント素材

順位	名称	一般的特徴, 有効性 安全性の評価, 注意点等
1	クロレラ 8 (350) 《安1 有0 総1》	【一般的性質】淡水産の緑藻 ( <i>Chlorella pyrenoidosa</i> ) 乾燥重量の50~60%のタンパク質を含み, ビタミンやミネラル, 抗酸化成分(カロチノイド)が豊富 栄養補給のほか, がん予防, 免疫増強, インフルエンザワクチンへの応答性向上等の目的で用いられる 【NMCD(安全性) 1】短期(2か月まで)の適切な摂取は恐らく安全(PS) 【NMCD(有効性) 0】根拠不十分 【PubMed】インフルエンザの予防接種を受けた成人で, 熱水抽出物の免疫増強作用は認められなかったとするRCTがある (Halperin SAら, 2003) 【JHNFA】「クロレラ」の規格基準を設定
2	アロエ 9 (250) 《安-1 有0 総-1》	【一般的性質】葉皮に緩下作用をもつアントラキノ等の薬効成分を含む 【医薬】キュラソー アロエ(アロエベラ <i>Aloe barbadensis</i> )とケーブ アロエ( <i>Aloe ferox</i> )の葉の液汁 【非医薬】キュラソー アロエとケーブ アロエの葉肉と根, キダチアロエ( <i>Aloe arborescens</i> )の葉 【NMCD(安全性) -1】アロエゲル(葉肉)の経口摂取は, アントラキノ(緩下作用)の混入の可能性がある, 恐らく危険(PU) 【NMCD(有効性) 0】やけど, しもやけ, 乾癬へのアロエゲルの局所使用は恐らく有効(PE) 他の用途は根拠不十分 【JHNFA(安全性)】「キダチアロエ食品」, 「アロエベラ食品」の規格基準を設定
3	ブルーベリー 10 (250) 《安0 有0 総0》	【一般的性質】セイヨウスモモ( <i>Prunus domestica</i> )の一種(乾果専用種) ビタミンやミネラルのほか, 抗酸化成分が豊富 便秘や貧血に有効ともいわれる 【NMCD】未収載 【PubMed】保健の用途を調べたヒト臨床試験や, RCT, 前向きコホート研究は収載なし(キーワード <i>Prunus domestica</i> ) 【JHNFA】「ブルーベリーエキス食品」の規格基準を設定
4	高麗人参 13 (150) 《安1 有1 総2》	表2に記載
5	ケール 14 (150) 《安1 有0 総1》	【一般的性質】別名 緑葉カノラン 地中海地方原産のアブラナ科の野菜で, キャベツやブロッコリーの原種とされ, これらと同じ学名 ( <i>Brassica oleracea</i> )をもつ 腎臓という健康食品等に使用 ビタミン, ミネラルが豊富で, 葉緑素や食物繊維も多い 【NMCD(安全性 CABBAGEとして) 1】通常の食用量摂取はほぼ安全(LS) 薬用量の適切な摂取は恐らく安全(PS) 【NMCD(有効性 CABBAGEとして) 0】キャベツ, その他のアブラナ科野菜(ケール, ブロッコリー, カリフラワー等)を大量摂取する人では, 肺がん, 胃がん, 直腸がん等のリスクが低いとする報告があるが, 根拠不十分
6	アガリクス 15 (150) 《安0 有0 総0》	ハラタケ科の担子菌(別名ヒメマツタケ, <i>Agaricus Blazei</i> Murrill) 子実体から精製された多糖等は動物実験で抗がん作用を示すとされるが, 無効という報告もある 血糖値降下, 血圧降下, コレステロール低下等の作用をもつともいわれている 【NMCD】未収載 【PubMed】ヒト臨床試験は収載なし(キーワード <i>Agaricus blazei</i> )
7	麦緑素 18 (130) 《安0 有0 総0》	【一般的性質】麦類若葉の搾汁液(青汁)に含まれる栄養素や葉緑素などのほか, 多種類の酵素を失活させずに低温で瞬時に粉末化したもの 吸収性が高く, 緑色野菜を補う供給源になるとされる 【NMCD】未収載 【PubMed】麦類若葉に該当するものについて, ヒト臨床試験の報告はヒトせず 【JHNFA】「麦類若葉食品」の規格基準を設定
8	イチヨウ葉 19 (120) 《安2 有1 総3》	表2に記載
9	ブルーベリー (ビルベリー) 24 (100) 《安1 有1 総2》	表2に記載
10	盤芝 28 (90) 《安1 有0 総1》	【一般的性質】サルノコシカケ科の担子菌(マンネンタケ Reishi Mushroom <i>Ganoderma lucidum</i> ) 「神農本草経」は上品に収載 人工栽培が可能 β-D グルカン等の多糖類が多く, ミネラルも豊富 【NMCD(安全性) 1】適切な摂取は恐らく安全(PS) 【NMCD(有効性) 0】情報不足 【JHNFA】「マンネンタケ(盤芝)食品」の規格基準を設定

11	ノコギリヤン 32 (80) 《安2 有2 総4》	表2に記載
12	ウコン 34 (80) 《安1 有0 総1》	【一般的性質】ノウガ科の植物 ハルウコン( <i>Curcuma aromatica</i> ), アキウコン( <i>Curcuma longa</i> ターメリック), ムラサキウコン( <i>Curcuma zedoaria</i> ガンゾ), ジャワウコン( <i>Curcuma xanthorrhiza</i> クスリウコン)等があり, 根茎を利用 アキウコンは, カレー粉やタクアノの着色に使用 ハルウコンは苦みと辛さが強く, 食用には不向きで, 古来中国では薬用に利用 ジャムーというインドネシアの伝承薬は, 主にジャワウコンを利用 【NMCD(安全性) 1】ハルウコンは未収載 通常量のアキウコンはほぼ安全(LS)で, 米国ではGRASの扱い 薬用量のアキウコン摂取は恐らく安全(PS) ムラサキウコンの適切な摂取は恐らく安全(PS) ジャワウコンの根茎乾燥物の短期の適切な摂取は恐らく安全(PS)であるが, 長期大量摂取は恐らく危険(PUS)で, 胃の刺激や吐き気を生じる 【NMCD(有効性) 0】ハルウコンは未収載 アキウコンは消化障害に恐らく有効(PE) ジャワウコン, ムラサキウコンは情報不足
13	メンマコブ 35 (80) 《安0 有0 総0》	【一般的性質】キノブダケ属の担子菌( <i>Phellinus Linteus</i> ) 長崎県の女島に多くの野生株がみられた 桑の古株に寄生し, コブ状から次第に扇状に育つ 1960年代の薬用キノコのスクリーニングで, 高い抗腫瘍活性を示した 菌糸体の熱水抽出物は, 動物実験で抗がん剤と相補的に作用 また, 1型糖尿病のモデル動物で, 血糖値改善効果がある 子実体の栽培が可能 【NMCD】未収載 【PubMed】ヒト臨床試験は未収載(キーワード <i>Phellinus Linteus</i> )
14	発芽玄米 36 (80) 《安0 有0 総0》	【一般的性質】モミ殻を除いた玄米を発芽させ, 再乾燥したもの アミノ酸の増加, 呈味性向上, 易消化性等の利点あり 抑制性神経伝達物質のγ-アミノ酸酪酸(GABA)に富む 【NMCD】発芽玄米は未収載 GABAの安全性 有効性は情報不足
15	松樹皮抽出物 38 (70) 《安1 有1 総2》	ピクノジェノールとして表2に記載
16	梅肉エキス 41 (70) 《安0 有0 総0》	【一般的性質】成熟期のウメ( <i>Prunus mume</i> )の果汁を絞り, ろ過して濃縮したペースト状の食品 クエン酸等の有機酸を大量に含有 血液の流動性を改善するというムメフラール等の新規成分もみついている 【NMCD】未収載 【PubMed】ヒト臨床試験はヒトせず 【JHNFA】「梅エキス食品」の規格基準を設定
17	大豆イソフラボン 42 (60) 《安2 有2 総4》	ダイズとして表2に記載
18	エキナセア 43 (60) 《安1 有1 総2》	表2に記載
19	ゴマ 45 (60) 《安0 有0 総0》	【一般的性質】アフリカ原産のゴマ科の1年生草本植物 子実を炒って食用としたり, ゴマ油に利用 近年, ビタミンEやリグナン類などの抗酸化物質が注目されている ゴマのリグナン類はゴマナグリンと総称され, セサミン, セサモリン, セサモノール等がある 【NMCD】未収載 【PubMed】ゴマリグナンの血中コレステロール低下作用を認めたRCTあり
20	ブドウ種子 47 (60) 《安1 有1 総2》	表2に記載
準	ローヤルゼリー 4 (430) 《安0 有0 総0》	【一般的性質】ミノバチの働きバチが, 花粉を材料に産生 分泌するゼリー状物質 これを食べたメスの幼虫は女王バチになる 【NMCD(安全性) 0】情報不足 【NMCD(有効性) 0】根拠不十分であるが, 高脂血症の改善を認めた予備的試験がある
準	プロポリス 12 (150) 《安0 有0 総0》	【一般的性質】ミノバチが樹木から採集したガム質, 樹液, 植物色素, 香油等の集合体に, ミノバチ自身の分泌物, 蜂ロウなどを混合してつくった樹脂状物質 殺菌 消毒作用をもつ 【NMCD(安全性) 0】情報不足 【NMCD(有効性) 0】根拠不十分であるが, かぜの治療に有効とする予備的試験がある 【JHNFA】「プロポリス食品」の規格基準を設定

名称欄の和名の下の数字は健康食品等の素材全体の中での市場規模順位 またその隣の( )内の数字は, 市場規模(億円)



表4 売上高トップ20のハーブサプリメント素材の評点 日米間の比較-1

順位	米 国			日 本				
	品 名	安全性評点	有効性評点	総合点	品 名	安全性評点	有効性評点	総合点
1	Ginkgo イチョウ (葉)	2	1	3	クロレラ	1	0	1
2	Echinacea エキナセア	2	1	3	アロエ	-1	0	-1
3	Garlic ニンニク	2	1	3	ブルーノ	0	0	0
4	Ginseng 高麗人蔘	1	1	2	高麗人蔘	1	1	2
5	Soy 大豆(イノフラボン)	2	2	4	ケール	1	0	1
6	Saw Palmetto ノコギリヤン	2	2	4	アガリクス	0	0	0
7	St. John's Wort セイヨウオトギリソウ	2	2	4	麦緑素	0	0	0
8	Valerian セイヨウカノコソウ	1	1	2	イチョウ葉	2	1	3
9	Cranberry クランベリー	2	1	3	ブルーベリー (ビルベリー)	1	1	2
10	Black Cohosh ブラックコホシュ	2	1	3	靈芝	1	0	1
11	Kava カハ	-1	2	1	ノコギリヤン	2	2	4
12	Milk thistle マリアアサミ	1	0	1	ウコン (アキウコンとして)	1	1	2
13	Evening primrose メマノヨイグサ	2	1	3	メノコブ	0	0	0
14	Grape seed ブドウ種子	2	1	3	発芽玄米	0	0	0
15	Bilberry ビルベリー	1	1	2	松樹皮抽出物	1	1	2
16	Yohimbe ヨヒンヘ	-2	0	-2	梅肉エキス	0	0	0
17	Green tea リョクチャ	2	1	3	大豆イノフラボン	2	2	4
18	Pycnogenol 松樹皮抽出物	1	1	2	エキナセア	1	1	2
19	Ginger ショウガ	1	1	2	ゴマ	0	0	0
20	Feverfew フィーバーヒュー	2	1	3	ブドウ種子	1	1	2
	全品目 Mean±SD	1.35±1.09	1.10±0.55	2.45±1.36	全品目 Mean±SD	0.70±0.80	0.55±0.69	1.25±1.37
	上位10品目 Mean±SD	1.80±0.42	1.30±0.48	3.10±0.74	上位10品目 Mean±SD	0.60±0.84	0.30±0.48	0.90±1.10
	下位10品目 Mean±SD	0.90±1.37	0.90±0.57	1.80±1.55	下位10品目 Mean±SD	0.80±0.79	0.80±0.79	1.60±1.58
	p値(上位10品目 vs 下位10品目)	0.062	0.110	0.028	p値(上位10品目 vs 下位10品目)	0.591	0.105	0.265

表3にはハーブに準ずるものといえるロイヤルセリーおよびプロポリスを、参考までにリストアップした。もし両者を表2に組み入れれば、市場規模からみて、それぞれ1位、4位に相当するか、これらはNMCDによる有用性の評価が低い(総合点0)

日本のリスト(表3)には特定保健用食品の関与成分となっているもの(大豆イソフラボン)が1点あり、またJHNFAにより規格基準の設定されているものが、全品目20件中の8件を占めていた

米国のリストと日本のリストに重複して認められたものは、イチョウ(葉)、エキナセア、高麗人参、大豆(イソフラボン)、ノコギリヤシ、ブドウ種子、ビルベリー、ピクノシエンール(松樹皮抽出物)の8件であった(表4)

米国のリストでは、20件の品目のうち、上位10件の安全性評点および有効性評点は下位10件のそれよりも高い傾向が認められ、総合点については上位10件の成績が下位10件の成績よりも有意に上回っていた( $p=0.028$ ) (表4) 日本のリストでは、安全性評点については上位10件と下位10件の間に差は見られなかったのみならず、有効性についてはむしろ下位10件の方が上位10件を上回る傾向にあった(表4)

日米間での比較をしてみると、下位10件については、安全性評点、有効性評点、総合点において有意な差は認められなかった(表5) しかし、上位10件および全品目についてみると、安全性評点、有効性評点、総合点において米国の製品の成績が日本のものを有意にまた大きく上回っていた 表6は、日本のリストの品目について、JHNFAの規格基準のあるものとならないものとを比較した結果を示している 売上高および売上順位は、規格基準のあるものの方が無いものよりも、有意にかつ大きく勝っていた(表6) しかし、安全性評点については両者間で有意差が認められなかっただけでなく、有効性については規格基準のないものの評点の方が、規格基準のあるもののそれを上回る傾向が認められた( $p=0.112$ )

表5 市場規模トップ20のハーブサプリメント素材の評点 日米間の比較-2

	安全性評点			有効性評点			総合点		
	米国	日本	p値(米国 vs 日本)	米国	日本	p値(米国 vs 日本)	米国	日本	p値(米国 vs 日本)
全品目 Mean±SD	1.35± 1.09	0.70± 0.80	0.038	1.10± 0.55	0.55± 0.69	0.008	2.45± 1.36	1.25± 1.37	0.008
上位10品目 Mean±SD	1.80± 0.42	0.60± 0.84	0.001	1.30± 0.48	0.30± 0.48	<0.001	3.10± 0.74	0.90± 1.10	<0.001
下位10品目 Mean±SD	0.90± 1.37	0.80± 0.79	0.844	0.90± 0.57	0.80± 0.79	0.749	1.80± 1.55	1.60± 1.58	0.778

表6 日本での市場規模トップ20のハーブサプリメント素材  
JHNFA規格基準のあり・なし別の評点や売上上の比較

	JHNFA規格基準あり	JHNFA規格基準なし	p値
安全性評点	0.50±0.93	0.83±0.72	0.376
有効性評点	0.25±0.46	0.75±0.75	0.112
総合点	0.75±1.17	1.58±1.44	0.191
売上高	176±97	86±32	0.007
売上順位	6.1±4.8	12.0±4.8	0.015

表4および表5に示された結果を素直にとらえれば、米国では、ハーブサプリメントの安全性・有効性についての科学的根拠がNMCDのような方式で評価され、その情報がある程度適正に消費者に伝えられ、消費者はそうした情報に基づいて購買行動を取っていることか推定される

一方、日本ではこれまでNMCDのような方式で新開発食品の有用性を評価するシステムやデータベースが構築されておらず、科学的根拠に基づく消費者への適正な情報提供が困難であった面がある。保健機能食品制度の創設により、栄養機能や特定の保健の用途について表示による情報提供かできるようになったが、これか可能であるのは一部の素材にとどまっている。したがって、保健機能食品以外の新開発食品、すなわちいわゆる健康食品を消費者が購入・利用しようとする際には、例えばJHNFAの規格基準をクリアしたことが認定された商品（JHFAマーク付き商品）であることが良品であるかどうかの判断を下す拠り所となっているような面があるのかも知れない

JHFAマークは品質を保証するものであり、有害成分の含有等についても考慮が払われているので、安全性に関してもある程度の担保がなされているといえよう。しかし、JHNFAにより規格基準か設定されている素材であるからといって、特定の保健の用途における有効性か保証されているわけではない

このあたりの状況の改善には、NMCDの考え方を取り入れた情報源（例えば文献<sup>9)</sup>）等の整備と、これらの情報源に基づいて新開発食品素材の有用性について適正に情報提供できる人材（アドバイザースタッフ）の養成に期待されるところが大きい

一方、NMCDは現時点では新開発食品素材の有用性に関する情報源のコールトスタンダードとみなせるが、少なからず問題点かあることも事実である。例えば、マリアアザミの有効性は、平成15年9月の時点では、“【NMCD(有効性) 1】経口摂取は肝硬変、有機溶剤の肝毒性、慢性肝炎に恐らく有効(PE)”という評価であったが、平成16年3月には“【NMCD(有効性) 0】アルコール性肝障害、タマコテングタケ中毒、糖尿病、B型あるいはC型肝炎、毒物による肝障害に対する有効性については根拠不十分”へと変わっている。ヒト臨床試験の成績をもとにコンテンツが常時更新されていくためにこうした状況が生じるのであり、NMCDに準拠した日本語の情報源をこの変化に対応させてゆくのはなかなか困難であるといえる。当然

ながら、アドバイザースタッフにとってもこの変化の速さは厄介な存在といえる。また、NMCD が評価を行う際の情報源となるオリジナルペーパー等は原則的に英文で書かれている。

したがって、日本で開発された素材、日本の風土で生まれ、また豊かな食経験をもち素材について発表された日本語論文は、それが仮にいかにも優れた有用性の科学的根拠を示しているとしても、NMCD による評価の対象外となってしまう。結局、日本語論文を検討・評価し、新開発食品の有用性の科学的根拠の情報源に組み入れてゆくシステムの構築やプロジェクトの推進も将来的に必要とされるであろう。こうした施策を通し、NMCD による評価の低い素材を掘り上げるとともに、消費者保護、ヘルスプロモーションにおける新開発食品の活用の道も開かれるものと期待したい。

そのためには、ハーブを含む新開発食品素材の安全性・有効性試験を、従来以上に綿密に実施する必要がある。これから述べる本報告の後半部分とも密接に関わるニュートリゲノミクスのような新しい方法の導入を計るなどして、安全性・有効性の評価・検討を綿密かつ広範に推進してゆくことが、安全・安心な新開発食品を支える基盤になると推定される。

### Ⅲ ハーブの安全性確保に関する動物試験法の検討

#### 【概要】

研究目的の項で述べ、また既に報告<sup>8)</sup>したように、著者はカハをポジティブコントロールにとり、肝臓への作用、とくに薬物代謝系酵素の遺伝子発現を指標として、諸ハーブの安全性試験を進めている。本年度は、これをさらに掘り下げ、拡張して、実験動物(ラット)の性差や系統差等の検討に加え、小腸の薬物代謝系、肝臓のダイオキシン関連タンパク質等をも含め、さらに諸ハーブの影響等へと調べを進めた。

とくに、有害物質のNOAEL(無毒性量)からADI(1日摂取許容量)を設定する際に通常用いられる100という安全係数を念頭に置き、ヒトの常用量の100倍に相当する量のハーブを投与した場合の影響を検討した。

#### 【研究方法】

##### (1) 試薬等

今回は、ラット肝臓や小腸における薬物代謝系酵素等の遺伝子発現に対するカハの影響を中心に検討したが、さらにイチヨウ葉、レッドクローハー、ハレリアン、パノンフラワーについても検討した。これらの単品を成分本質とするdietary supplementは、インターネット取引によって、iHerb(<http://www.iherb.com/index.html>)より購入した。また、メリロート抽出物を主成分とし、ほかにイチヨウ葉抽出物等を含む調製物を国内の通信販売で購入し、検討した。

これら本研究の動物実験で用いたハーブのうち、表2および表3に既に記載されているもの以外のもので一般的特徴や、有用性の根拠等は表7に示されている。パノンフラワーは中枢神経系機能を指向するハーブであり、メリロートはその摂取によって肝障害の生じたことが疑われる事例があり、厚生労働省から注意喚起情報が発表された経緯がある。

([http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/jirei/030530\\_1.html](http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/jirei/030530_1.html)) レッドクローハーは、メリロートと同様にマメ科植物で、昨年度の研究において、5%の含有量で食餌に添加した場合に、ラット肝臓のCytochrome P450(CYP)の分子種の一つであるCYP1A1の遺伝子発現を軽度亢