

2003-119-5

厚生労働科学研究研究費補助金

食品安全確保研究事業

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15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 齋藤衛郎

平成16(2004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	6
	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—エコナ油とカテキンの併用— 中村治雄（三越厚生事業団）	12
	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 —小麦アルブミンと乳果オリゴ糖の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）	18
	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 —ンアシルグリセロールおよびグロヒノ蛋白分解物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）	25
	特定保健用食品素材のアレルキ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）	35
	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）	43
V	研究成果の刊行に関する一覧表	47
VI	研究成果の刊行物・別刷	49

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
齋藤衛郎	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15年4月1日～ 平成16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

厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書概要版

研究費の名称=厚生労働科学研究費補助金

研究事業名=食品安全確保研究事業

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（総括研究報告書）

国庫補助金精算所要額（円）=14,400,000

研究期間（西暦）=2001-2003

研究年度（西暦）=2003

主任研究者名=斎藤衛郎（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）

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、健康に対する関心、知識の向上などから、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して国民の健康の保持・増進に寄与する。

特定保健用食品は、個別の食品ごとにヒトでその安全性と有効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、必ずしも充分ではないこと、また、非常に多品目の許可品目に加えて錠剤・カプセル等の形状の製品の登場により、同種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、組み合わせで複数摂取した場合の安全性、有効性の確認はなされていない。従って、併用摂取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、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食品の中には、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、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植物ステロール含有シアシルグリセロール（植物ステロール含有エコナ油 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）、茶カテキン（ヘルシア緑茶 体脂肪蓄積抑制）、小麦アルブミン（グルコデザイン 食後血糖上昇抑制）、乳果オリゴ糖（ワナナイト おなかの調子）、シアシルグリセロール（エコナ油 食後中性脂肪上昇抑制及び体脂肪蓄積抑制）、グロヒン蛋白分解物（食後中性脂肪上昇抑制）、を用いて、1）組み合わせ摂取の安全性と有効性について検討し、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、分担研究者の一人が開発したアレルギーの免疫複合体転移酵素免疫測定法による高感度測定法並びにウェスタンブロット法を用いて、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。

研究方法=植物ステロール含有ジアシルグリセロールと茶カテキン 血清コレステロール200mg/dl以上の男女計15名(平均年齢60才,平均体重60kg)に対して試験参加の合意を得た上で、植物ステロール含有エコナ油(10g/日)を3ヶ月間摂取させる。その間1ヶ月後より1ヶ月間ヘルシア緑茶を併用した。試験期間中1ヶ月毎に空腹時採血を行い、体重、BMI、血圧、血清脂質、MDA-LDL、hs CRP、肝機能、腎機能、末梢血液を測定した。(中村)

小麦アルブミンと乳果オリゴ糖 対象は2型糖尿病患者30名(男11、女19)、平均年齢64歳、BMI=23.4kg/m²、HbA1c 6.7%であった。初期4週間は、小麦アルブミン(グルコテザイン)を1日3回、毎食時に摂取し、次の4週間は乳果オリゴ糖(ワナナイトシンシャー)を1日1回、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てもらった。(白井)

ジアシルグリセロールとグロビタンパク分解物 5週令の雄Wistar系ラットに40%(エネルギー%)のシアシルグリセロール(エコナ)あるいは大豆油とx1、x10、x25およびx50量のグロビタンパク分解物(GD)を組み合わせ、8週間自由に摂取させた。各週、末梢より採血を行い、血中TG濃度を測定した。飼育終了後、血液生化学分析を行うとともに、肝臓脂質濃度を測定した。糞中へ排泄されるTGあるいはシアシルグリセロール量は、ガスクロマトグラフにて分析をした。(斎藤)

アレルギー発現 たんぱく質精製、ウェスタンブロット、免疫複合体転移酵素免疫測定法により、大豆近縁種であるインゲン、アキシマササゲ、グアーガム中の抗大豆トリプシンインヒビター抗体と反応する物質を検索した。また大豆トリプシンインヒビターに対する特異抗体の反応性を検討するためにピーナツアレルギー5種のエピトープを合成し、これを用いた特異抗体の免疫複合体転移酵素免疫測定法を開発し、アレルギー児血清を用いた検討をあわせて行った。(廣田)

抗肥満作用を示す食品 マウスを5群に分け、高炭水化物食、高脂肪食、高脂肪食+1%(w/w)ウーロン茶粉末、高脂肪食+0.2%(w/w)カテキン、高脂肪食+0.5%(w/w)カテキンを10週間摂取させて、体重の変動と筋肉、脂肪及び肝での主要な酵素の発現量、及び血中メタボライト、ホルモン量を測定した。(江崎)

結果と考察=植物ステロール含有ジアシルグリセロールと茶カテキン 体重は個々には減少しているが全例では有意の変化は認められなかった。BMIも有意の変化は認められず、収縮期、拡張期血圧にも有意の変動は認められなかった。総コレステロールも併用後200mg/dl以下となる例が2例存在しているが、全体としては有意の変化はみられなかった。LDL、HDL-コレステロールにも有意の変動はみられなかった。TGはやや減少傾向を認めている。MDA-LDLはTG減少例で低下し、TG増加例で上昇している。血中カテキン濃度(エピガロカテキンガレート)の明らかな上昇例でMDA-LDLの低下を認めた。肝、腎機能、末梢血液には全く有意の変動は認められなかった。

今回は、体重、BMIには併用による変化を認めず、血清脂質にも有意の変動は認めなかった。BMI24程度で、肥満症例でなかったことか原因であると推定できるが、食事の摂取量の違いについても検討しなければならない。少なくとも安全性には問題はなかった。(中村)

小麦アルブミンと乳果オリゴ糖 体重は、小麦アルブミン摂取4週目に有意に減少を見た。他とくに副作用は認めなかった。空腹時血糖値は、4、8、12週目と徐々に低下を認めた。

HbA1cは、摂取前に比べて4週目に有意に低下を認め、12週目まで持続した。乳果オリゴ糖では血清TG低下作用を認めた。HDL-コレステロールは、12週目に上昇をみた。ALT、AST、 γ -GTP、ChE、CPK、BUN、クレアチニン、尿酸は異常を示さなかった。(白井)

ジアシルグリセロールとグロビンタンパク分解物 x50 量の GD を摂取した群の体重増加量は、6 週目以降、有意に低値を示した。脂肪組織重量は、x50 量 GD と大豆油の組み合わせで有意な低下を示した。また、大豆油と GD の組み合わせは血中 TG 濃度の上昇を実験終了まで抑制した。屠殺時の血清脂質濃度は、GD の摂取に伴い低下を示し、大豆油との組み合わせで対照群と比較して TG 濃度の有意な低下を認めた。肝機能指標および病理組織学的所見には有害事例を認めなかった。(斎藤)

アレルギー発現 大豆トリプシンインヒビターの免疫複合体転移酵素免疫測定法により大豆を含む食品とグアーガムを含む食品で高値かであるとともにウェスタンブロットでも反応がみられた。これは大豆近縁種のインゲン、アキシマササゲでも反応することが明らかになった。これらは起原植物中のたんぱく質であると思われる。合成ペプチドについてアレルギー患者 55 名と健常者 12 名の血清の反応性を免疫複合体転移酵素免疫測定法によって調べた。このうち患者 7 名と健常者 1 名が高値であった。うちわけは Ara h 1 ep3 で 4 名、Ara h 1 ep4 で 2 名、Ara h 2 ep7 で 1 名、Ara h 3 ep3 で 1 名であり個人差の大きいことが明らかになった。(廣田)

抗肥満作用を示す食品 1%のウーロン茶パウダー添加により高脂肪食による体重増加が抑制された。カテキンは用量依存性に抗肥満作用を示した。肝では 2 倍程度の UCP2 mRNA の発現量の増加が、ウーロン茶、カテキン投与により認められたが、ACO、MCAD、SREBP-1、LPL mRNA の発現量は変化がなかった。筋肉では UCP2、UCP3、ACO、LPL、GLUT4 mRNA の発現量には変化がなかった。脂肪組織ではアディポネクチン mRNA の発現量が 1.5 倍程度増加した。LPL mRNA には変化がなかった。しかし、血中アディポネクチン量は高炭水化物食に比べて、高脂肪食では低下していたか、ウーロン茶投与による増加は見られなかった。(江崎)

結論=植物ステロール含有エコナ油とヘルシア緑茶の併用について検討し、安全性には全く問題は認められなかったが、有効性においても明らかな効果は認められなかった。対象とする被験者、摂取量の影響等、今後に残された課題である。(中村)

小麦アルブミンは、長期的にも作用し糖尿病患者で血糖コントロール改善につながり、かつ TG 低下や体重減少も見られた。乳果オリゴ糖は、TG 低下効果もあり、特定保健食品として問題はなかった。また、小麦アルブミンと乳果オリゴ糖の併用投与で相互に干渉されず、効果の減弱、あるいは新たな副作用と思われる兆候は認められなかった。(白井)

大豆油と GD の組み合わせ摂取は、効果的に血中 TG 濃度上昇を抑制し、血液学的あるいは病理組織学的所見においては有害事象を認めなかった。今回の実験から大豆油と GD 併用摂取は効果的であり安全性も高い組み合わせであると考えられた。(斎藤)

大豆トリプシンインヒビターとピーナツアレルギーの 5 種のエピトープに対する特異抗体がアレルギーを有する小児及び健常者血清双方から検出されたか、エピトープに対する反応性は個人差が大きかった。大豆近縁種の豆は多く大豆アレルギー類似物質を含む可能性があり今後さらに検討が必要と思われた。(廣田)

ウーロン茶、カテキンを高脂肪食とともにマウスに投与すると、高脂肪食により生じる肥満が抑制された。この機序として、肝での脱共役蛋白質 UCP2 の発現増加が推定され、血中のアディポネクチン量とは関連しなかった。お茶は副作用なく抗肥満作用を示すと考えられた。(江崎)

以上、特定保健用食品の組み合わせ摂取の安全性、有効性評価が十分になされていない現状で、一般の人々に問題なく組み合わせ摂取を薦めるわけにはいかない。過去 2 年と同

様に、今回の検討でも、組み合わせにより有用性が得られたもの、組み合わせの効果が得られなかったものがあった。今後このような組み合わせは数多くあり得るので、論理的に考えて、食品どうしの干渉かとの程度起こり得るか推定できれば、かなり重要な情報になり得ると思われ、学問的な興味だけでなく、厚生労働行政にとっても大きな示唆になるものと考えられる。安全性に関しては、食品素材でもあり、併用によっても過剰摂取を避ければその安全性は高いものと思われる。抗肥満作用を示す食品・栄養成分に関しては、今後、特定保健用食品素材としての利用、適正な評価のための基礎資料とともに、安全なそして効果的な摂取の上で重要な情報になると考えられる。アレルギー惹起性に関しては、大豆近縁種の豆は多く的大豆アレルゲン類似物質を含む可能性があり、今後さらに特定保健用食品素材についてのスクリーニングが必要であろう。

公平中立な立場での評価による本研究の成果は、特定保健用食品評価のための安全性及び有用性に関する基礎データとして活用されるだけでなく、許可審査における客観性の確保、また特定保健用食品素材による有害事象を未然に防止するために活用できると思われる。こうした成果は、保健機能食品制度の遂行に生かされるたけにとどまらず、特定保健用食品やいわゆる健康食品、栄養補助食品等の安全性及び効果的な摂取について、適切な情報を国民に提供し、食生活を通して国民の健康の保持・増進に寄与すると考えられる。

厚生労働科学研究費補助金（食品安全確保研究事業）

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 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

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、健康に対する関心、知識の向上などから、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。

特定保健用食品は、個別の食品ごとにヒトでその安全性と有効性が検証され許可されるが、その際のヒト試験は、必ずしも充分ではないこと、また、非常に多品目の許可品目に加えて錠剤カプセル等の形状の製品の登場により、同種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が、組み合わせで複数摂取した場合の安全性、有効性の確認はなされていない。

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、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食品の中には、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、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植物ステロール含有シアシルグリセロール（植物ステロール含有エコナ油 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）、茶カテキン（ヘルシア緑茶 体脂肪蓄積抑制）、小麦アルブミン（グルコデザイン 食後血糖上昇抑制）、乳果オリゴ糖（ワナナイト おなかの調子）、シアシルグリセロール（エコナ油 食後中性脂肪上昇抑制及び体脂肪蓄積抑制）、グロヒン蛋白分解物（食後中性脂肪上昇抑制）、を用いて、1）組み合わせ摂取の安全性と有効性について検討し、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、分担研究者の一人が開発し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並びにウェスタンブロット法を用いて、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。

エコナ油（植物ステロール含有）10g/日と、カテキン（540mg/日）添加緑茶（ヘルシア）の15例での併用により、個々には体重、コレステロールの減少が認められたが、全体として体重、BMI、血清脂質、hs CRPには有意の変化はみられず、むしろトリグリセライド高値となった例ではMDA-LDLの上昇がみられた。安全性には全く問題はみられなかった。（中村）

2型糖尿病患者30名（男11、女19）に、初期4週間は、小麦アルブミンを1日3回、毎食時に摂取し、次の4週間は乳果オリゴ糖を1日1回、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てもらった。その結果、体重は、小麦アルブミン摂取4週目に有意に減少を見た。空腹時血糖値は、4、8、12週目と徐々に低下を認めた。HbA1cは、摂取前に比べて4週目に有意に低下を認め、12週目まで持続した。乳果オリゴ糖では血清TG低下作用を認めた。HDL-コレステロールは、12週目に上昇をみた。副作用は認めなかった。（白井）

シアシルグリセロール（エコナ）とグロヒン蛋白分解物（GD）を組合せて高脂肪、GD過剰摂取の条件下で8週間ラットに与えたときの血中脂質濃度、体脂肪蓄積、血糖指標、安全性に関して、肝機能および病理組織学的検討を行った。その結果、x50量のGD摂取は有意な体重増加の減少と血清脂質濃度の減少を示した。エコナの組合せと比較して、GDと大豆油の組合せ摂取は、血中中性脂肪濃度の上昇を有意に抑制した。以上の結果より、GDと大豆油の組合せ摂取はエコナ組合せ食と比較して血中中性脂肪濃度の上昇を継続的に抑制することが明らかとなった。また、併用摂取による血液生化学値あるいは病理組織学的所見に対し有害事例を認めなかったことから、組合せによる安全性が示唆された。（齋藤）

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ー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か本測定法及びウェスタンブロット法により検出された。ティモノ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人血清から検出されたか、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 2 en% の投与では、PPAR α の活性化は 15 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か明らかとなった。ウーロン茶、L-カルニチン、ピルヒン酸、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、ピルヒン酸、クエン酸投与により抑制された。(江崎)

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

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、健康に対する関心、知識の向上などから、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して国民の健康の保持・増進に寄与する。

特定保健用食品は、個別の食品ごとにヒトでその安全性と有効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、必ずしも充分ではないこと、また、非常に多品目の許可品目に加えて錠剤・カプセル等の形状の製品の登場により、同種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、組み合わせて複数摂取した場合の安全性、有効性の確認はなされていない。従って、併用摂取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、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食品の中には、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、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植物ステロール含有シアシルグリセロール（植物ステロール含有エコナ油 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）、茶カテキン（ヘルシア緑茶 体脂肪蓄積抑制）、小麦アルブミン（グルコデザイン 食後血糖上昇抑制）、乳果オリゴ糖（ワナナイト おなかの調子）、シアシルグリセロール（エコナ油 食後中性脂肪上昇抑制及び体脂肪蓄積抑制）、グロヒン蛋白分解物（食後中性脂肪上昇抑制）、を用いて、1）組み合わせ摂取の安全性と有効性について検討し、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、分担研究者の一人が開発したアレルギーの免疫複合体転移酵素免疫測定法による高感度測定法並びにウェスタンブロット法を用いて、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シアシルグリセロールと茶カテキン 血清コレステロール200mg/dl以上の男女計15名（平均年齢60才、平均体重60kg）に対して試験参加の合意を得た上で、植物ステロール含有エコナ油（10g/日）を3ヶ月間摂取させる。その間1ヶ月後より1ヶ月間ヘルシア緑茶を併用した。試験期間中1ヶ月毎に空腹時採血を行い、体重、BMI、血圧、血清脂質、MDA-LDL、hs CRP、肝機能、腎機能、末

梢血液を測定した。（中村）

小麦アルブミンと乳果オリゴ糖 対象は2型糖尿病患者30名（男11、女19）、平均年齢64.0歳、BMI=23.4kg/m²、HbA1c 6.7%であった。初期4週間は、小麦アルブミン（グルコデザイン）を1日3回、毎食時に摂取し、次の4週間は乳果オリゴ糖（ワナナイトシンチャー）を1日1回、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てもらった。（白井）

シアシルグリセロールとグロビタンパク分解物 5週令の雄Wistar系ラットに40%（エネルギー%）のシアシルグリセロール（エコナ）あるいは大豆油とx1、x10、x25およびx50量のグロビタンパク分解物（GD）を組み合わせ、8週間自由に摂取させた。各週、末梢より採血を行い、血中TG濃度を測定した。飼育終了後、血液生化学分析を行うとともに、肝臓脂質濃度を測定した。糞中へ排泄されるTGあるいはシアシルグリセロール量は、ガスクロマトグラフにて分析をした。（斎藤）

アレルギー発現 たんぱく質精製、ウェスタンブロット、免疫複合体転移酵素免疫測定法により、大豆近縁種であるインゲン、アキシマササゲ、クアーガム中の抗大豆トリプシンインヒビター抗体と反応する物質を検索した。また大豆トリプシンインヒビターに対する特異抗体の反応性を検討するためにピーナツアレルギー5種のエピトープを合成し、これを用いた特異抗体の免疫複合体転移酵素免疫測定法を開発し、アレルギー児血清を用いた検討をあわせて行った。（廣田）

抗肥満作用を示す食品 マウスを5群に分け、高炭水化物食、高脂肪食、高脂肪食

+1%(w/w)ウーロン茶粉末、高脂肪食+0.2%(w/w)カテキン、高脂肪食+0.5%(w/w)カテキンを10週間摂取させて、体重の変動と筋肉、脂肪及び肝での主要な酵素の発現量、及び血中メタボライト、ホルモン量を測定した。(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十分に説明し、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シアシルグリセロールと茶カテキン 体重は個々には減少しているか全例では有意の変化は認められなかった。BMIも有意の変化は認められず、収縮期、拡張期血圧にも有意の変動は認められなかった。総コレステロールも併用後200mg/dl以下となる例が2例存在しているか、全体としては有意の変化はみられなかった。LDL、HDL-コレステロールにも有意の変動はみられなかった。TGはやや減少傾向を認めている。MDA-LDLはTG減少例で低下し、TG増加例で上昇している。血中カテキン濃度(エピガロカテキンガレート)の明らかな上昇例でMDA-LDLの低

下を認めた。肝、腎機能、末梢血液には全く有意の変動は認められなかった。

今回は、体重、BMIには併用による変化を認めず、血清脂質にも有意の変動は認めなかった。BMI \geq 24程度で、肥満症例でなかったことか原因であると推定できるか、食事の摂取量の違いについても検討しなければならない。少なくとも安全性には問題はなかった。(中村)

小麦アルブミンと乳果オリゴ糖 体重は、小麦アルブミン摂取4週目に有意に減少を見た。他とくに副作用は認めなかった。空腹時血糖値は、4、8、12週目と徐々に低下を認めた。HbA1cは、摂取前に比べて4週目に有意に低下を認め、12週目まで持続した。乳果オリゴ糖では血清TG低下作用を認めた。HDL-コレステロールは、12週目に上昇をみた。ALT、AST、 γ -GTP、ChE、CPK、BUN、クレアチニン、尿酸は異常を示さなかった。(白井)

ジアシルグリセロールとグロビタンパク分解物 x50量のGDを摂取した群の体重増加量は、6週目以降、有意に低値を示した。脂肪組織重量は、x50量GDと大豆油の組み合わせで有意な低下を示した。また、大豆油とGDの組み合わせは血中TG濃度の上昇を実験終了まで抑制した。屠殺時の血清脂質濃度は、GDの摂取に伴い低下を示し、大豆油との組み合わせで対照群と比較してTG濃度の有意な低下を認めた。肝機能指標および病理組織学的所見には有害事例を認めなかった。(斎藤)

アレルギー発現 大豆トリプシンインヒター免疫複合体転移酵素免疫測定法により大豆を含む食品とグアーガムを含む食品で高値かてるとともにウェスタンブロッ

トでも反応がみられた。これは大豆近縁種のインゲン、アキシマササゲでも反応することか明らかになった。これらは起原植物中のたんぱく質であると思われる。合成ペプチドについてアレルギー患者 55 名と健常者 12 名の血清の反応性を免疫複合体転移酵素免疫測定法によって調べた。このうち患者 7 名と健常者 1 名が高値であった。うちわけは Ara h 1 ep3 で 4 名、Ara h 1 ep4 で 2 名、Ara h 2 ep7 で 1 名、Ara h 3 ep3 で 1 名であり個人差の大きいことが明らかになった。(廣田)

抗肥満作用を示す食品 1%のウーロン茶パウダー添加により高脂肪食による体重増加が抑制された。カテキンは用量依存性に抗肥満作用を示した。肝では 2 倍程度の UCP2 mRNA の発現量の増加が、ウーロン茶、カテキン投与により認められたか、ACO、MCAD、SREBP-1、LPL mRNA の発現量は変化がなかった。筋肉では UCP2、UCP3、ACO、LPL、GLUT4 mRNA の発現量には変化がなかった。脂肪組織ではアディポネクチン mRNA の発現量が 1.5 倍程度増加した。LPL mRNA には変化がなかった。しかし、血中アディポネクチン量は高炭水化物食に比べて、高脂肪食では低下していたか、ウーロン茶投与による増加は見られなかった。(江崎)

D 結論

植物ステロール含有エコナ油とヘルシア緑茶の併用について検討し、安全性には全く問題は認められなかったか、有効性においても明らかな効果は認められなかった。対象とする被験者、摂取量の影響等、今後に残された課題である。(中村)

小麦アルブミンは、長期的にも作用し糖尿病患者で血糖コントロール改善につながり、かつ TG 低下や体重減少も見られた。乳果オリゴ糖は、TG 低下効果もあり、特定保健食品として問題はなかった。また、小麦アルブミンと乳果オリゴ糖の併用投与で相互に干渉されず、効果の減弱、あるいは新たな副作用と思われる兆候は認められなかった。(白井)

大豆油と GD の組み合わせ摂取は、効果的に血中 TG 濃度上昇を抑制し、血液学的あるいは病理組織学的所見においては有害事象を認めなかった。今回の実験から大豆油と GD 併用摂取は効果的であり安全性も高い組み合わせであると考えられた。(斎藤)

大豆トリプシンインヒビターとピーナツアレルギーの 5 種のエピトープに対する特異抗体がアレルギーを有する小児及び健常者血清双方から検出されたか、エピトープに対する反応性は個人差が大きかった。大豆近縁種の豆は多くの大豆アレルギー類似物質を含む可能性があり今後さらに検討が必要と思われた。(廣田)

ウーロン茶、カテキンを高脂肪食とともにマウスに投与すると、高脂肪食により生じる肥満が抑制された。この機序として、肝での脱共役蛋白質 UCP2 の発現増加が推定され、血中のアディポネクチン量とは相関しなかった。お茶は副作用なく抗肥満作用を示すと考えられた。(江崎)

以上、特定保健用食品の組み合わせ摂取の安全性、有効性評価が十分になされていない現状で、一般の人々に問題なく組み合わせ摂取を薦めるわけにはいかない。過去 2 年と同様に、今回の検討でも、組み合わ

せにより有用性が得られたもの、組み合わせの効果が得られなかったものがあった。今後このような組み合わせは数多くあり得るので、論理的に考えて、食品どうしの干渉がどの程度起こり得るか推定できれば、かなり重要な情報になり得ると思われ、学問的な興味だけでなく、厚生労働行政にとっても大きな示唆になるものと考えられる。安全性に関しては、食品素材でもあり、併用によっても過剰摂取を避ければその安全性は高いものと思われる。抗肥満作用を示す食品・栄養成分に関しては、今後、特定保健用食品素材としての利用、適正な評価のための基礎資料とともに、安全なそして効果的な摂取の上で重要な情報になると考えられる。アレルギー惹起性に関しては、大豆近縁種の豆は多くの大豆アレルゲン類似物質を含む可能性があり、今後さらに特定保健用食品素材についてのスクリーニングが必要であろう。

公平中立な立場での評価による本研究の成果は、特定保健用食品評価のための安全性及び有用性に関する基礎データとして活用されるだけでなく、許可審査における客観性の確保、また特定保健用食品素材による有害事象を未然に防止するために活用できると思われる。こうした成果は、保健機能食品制度の遂行に生かされるだけでなく、特定保健用食品やいわゆる健康食品、栄養補助食品等の安全性及び効果的な摂取について、適切な情報を国民に提供し、食生活を通して国民の健康の保持・増進に寄与すると考えられる。

E 健康危険情報

なし

F 研究発表

1 論文発表

- (1) 嘉津山ひとみ、中村治雄ら 特定保健用食品の組合せ摂取による有効性、安全性の研究—エコナ曲と大豆蛋白の併用— Prog Med 2003 , 22 2782~2785, 2003
- (2) Maron DJ, Cai NS, et al, Cholesterol-Lowering Effect of a Teaflavin-Enriched Green Tea Extract Arch Intern Med 163 1448~1453,2003
- (3) 土田 隆、中村治雄ら カテキン類の長期摂取によるヒトの体脂肪低減作用 Prog Med 22 2189~2203,2003

2 学会発表

- (1) 嘉津山ひとみ、中村治雄、他 第 312 回日本総合健診医学会 2003年1月30日、東京
- (2) 大豆たんぱく質およびシアシルグリセロール組合せ摂取のラット血清・肝臓脂質濃度および体脂肪蓄積に及ぼす影響 永田純一、斎藤衛郎, 第 57 回日本栄養・食糧学会, 2003, 福岡
- (3) 免疫複合体転移酵素免疫測定法とウェスタンブロットによる健康食品中の大豆アレルゲンの検出 島田光世、廣田晃一、斎藤衛郎, 第 50 回日本栄養改善学会学術総会 2003 9 18 倉敷

G 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（食品安全確保研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 中村治雄 三越厚生事業団常務理事

エコナ油（植物ステロール含有）10g/日と、カテキン（540mg/日）添加緑茶（ヘルシア）の15例での併用により、個々には体重、コレステロールの減少が認められたが、全体として体重、BMI、血清脂質、hs CRPには有意の変化はみられず、むしろトリグリセライド高値となった例ではMDA-LDLの上昇がみられた。安全性には全く問題はみられなかった。

A 研究目的

現在用いられている特定保健用食品については、個々の食品についての安全性、有効性は確認されている。しかし、時として組み合わせで摂取する事もあり得、しかもその有効性、安全性については確認されていない。

今回は“体に脂肪つきにくい”ヘルスクレイムを持つエコナ油とカテキン添加緑茶の併用投与を臨床的に実施し、その有効性、安全性を検討した。

B 研究方法

対象は平均年齢60才（46～76才）の男女15名（男性5、女性10例）で総コレステロール値200mg/dl以上、本試験の説明に対し諒解し参加の同意を得た例である。方法は図1に示すように普段の食生活などを変えないように指示した上で、植物ステロール添加シアシルグリセロール（以下エコナ油）を1日10g添加して、一ヵ月後カテキン540mgを含む緑茶（以下ヘルシア）350mlを一ヶ月間併用摂取し、次いでヘル

シアを中止し、エコナ油のみを一ヶ月継続摂取した。その間、図1に示す項目を定期的に検査した。

C 研究結果

表1に体重、BMI、血圧の変化を示す。

体重の平均、BMI、の平均は全例で全く変動は見られないが一部には減少の傾向が併用時で見られた。収縮期ならびに拡張期血圧についても、有意の変動は見られていない。

表2に、脂質その他代謝パラメーターについて、その変動を示してある。総コレステロールについては、どの期間においても有意の変化は見られていないが症例によってはエコナ油とカテキン併用で200mg/dl以下となった例が2例あり、エコナ油単独摂取にして再び230mg/dl程度に復しており、症例によりコレステロール低下を認めている。

トリグリセライド値では、有意差はないが全般的に低下をみせる傾向にあった。LDL-コレステロールでは全く変動を認め

ていないか、HDL コレステロールは僅かに増加する例が多い。しかし、これもまた有意の変化ではない。血糖値、hsCRPは全期間を通して全く変化はみられていないか、MDA-LDL についてはエコナ油とカテキン併用で有意に上昇しエコナ油単独に戻してもなお高値を示していた。

カテキンを併用する事により MDA-LDL の低下した症例6例、上昇した症例9例がありこの2群の層別検討をコレステロール、トリグリセライドについて行った。その結果 MDA-LDL の低下した例では、総コレステロール、トリグリセライドには変化かみられないか MDA-LDL の増加した例では、総コレステロールの変化は認められないがトリグリセライドに上昇傾向を認めている。

肝および腎機能などに対する影響において GOT は前値に比へエコナ油単独、エコナ油とカテキンの併用で僅かなから有意に上昇を示したが、正常の範囲内の変動である。GPT には全く有意の変動はみられていない。BUN、Cr についてはこれまた全く変動を認めていない。CPK は、エコナ油単独時に減少しているが、これも正常範囲内の動きである。白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数などには、全く有意の変動は認められなかった。

D 考察

体重は併用により減少を示す例がみられるものの、全例の平均では有意の変動はみられなかった。BMI、血圧についても有意な変動は認められなかった。症例による個人差が大きいように思われた。

総コレステロール、トリグリセライドも

個々には変動を示したか、全体では有意の変化ではない。カテキン摂取による抗酸化作用の発現にはトリグリセライドの上昇や、未測定ながらリン脂質の変動、特にその分子中のリノール酸、アラキドン酸などの増加により打ち消される可能性が考えられる。表として示していないか、一部で測定された血中カテキン測定では、特にエピガロカテキンガレート濃度が明らかに上昇した例に MDA-LDL の低下かみられている点を考慮すると、カテキンの吸収低下あるいは摂取不足も関与するのかもしれない。

HDL、LDL コレステロール、血糖、hsCRP、GPT、BUN、Cr、末梢血液所見は有意な変化はみられなかった。最近、上海大学とナノシュヒルのヴァンターヒルト大学との共同研究(2)で、毎日 375mg のテアフラヒン添加の緑茶を 240 例の男女に 12 週間飲用させた結果、総コレステロール 11%、LDL コレステロールが 16% の減少を認めている。茶カテキンにテアフラヒンを加えたものであるが、有効性が確認されている。またカテキン飲料を長期に摂取した土田らの成績(3)では体重平均 16kg の減少と共に約 4% のコレステロールの減少を認めており、かかる面でのカテキンの効果は今後明らかにされるべきと考える。

カテキン併用で GOT の上昇、CPK の減少はあくまでも正常範囲内の変動であり、特に副作用とは考えにくい。

またカテキン摂取により MDA-LDL の減少と増加を認めた例もあり、特に MDA-LDL の上昇例ではトリグリセライドも増加していた。カテキンの摂取により、エピガロカテキンガレートの明らかな増加のみられた例のあることは、カテキンの摂

取量、吸収の問題や他の脂質の上昇に伴う脂肪酸の変化なども考えられ、今後、詳細な検討が必要であろう。安全性についても他の報告(2,3)と共に全く問題はなかった。

E 結論

植物ステロール添加シアシルグリセロールとカテキン併用摂取による15名の高コレステロール血症臨床例での検討では、体重、血清脂質などに、併用による有効性は個々には変動がみられるものの、全体としては確認できなかった。肥満例でなかったことが一因であろう。しかし、安全性には全く問題はなかった。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

- (1) 嘉津山ひとみ、中村治雄ら 特定保健用食品の組合せ摂取による有効性、安全性の研究—エコーナ油と大豆蛋白の併用— Prog Med 2003, 22 2782~2785, 2003
- (2) Maron DJ, Cai NS, et al, Cholesterol-Lowering Effect of a Teaflavin-Enriched Green Tea Extract Arch Intern Med 163 1448~1453,2003
- (3) 土田 隆、中村治雄ら カテキン類の長期摂取によるヒトの体脂肪低減作用 Prog Med 22 2189~2203,2003

2 学会発表

- (1) 嘉津山ひとみ、中村治雄、他 第312回日本総合健診医学会

2003年1月30日、東京

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

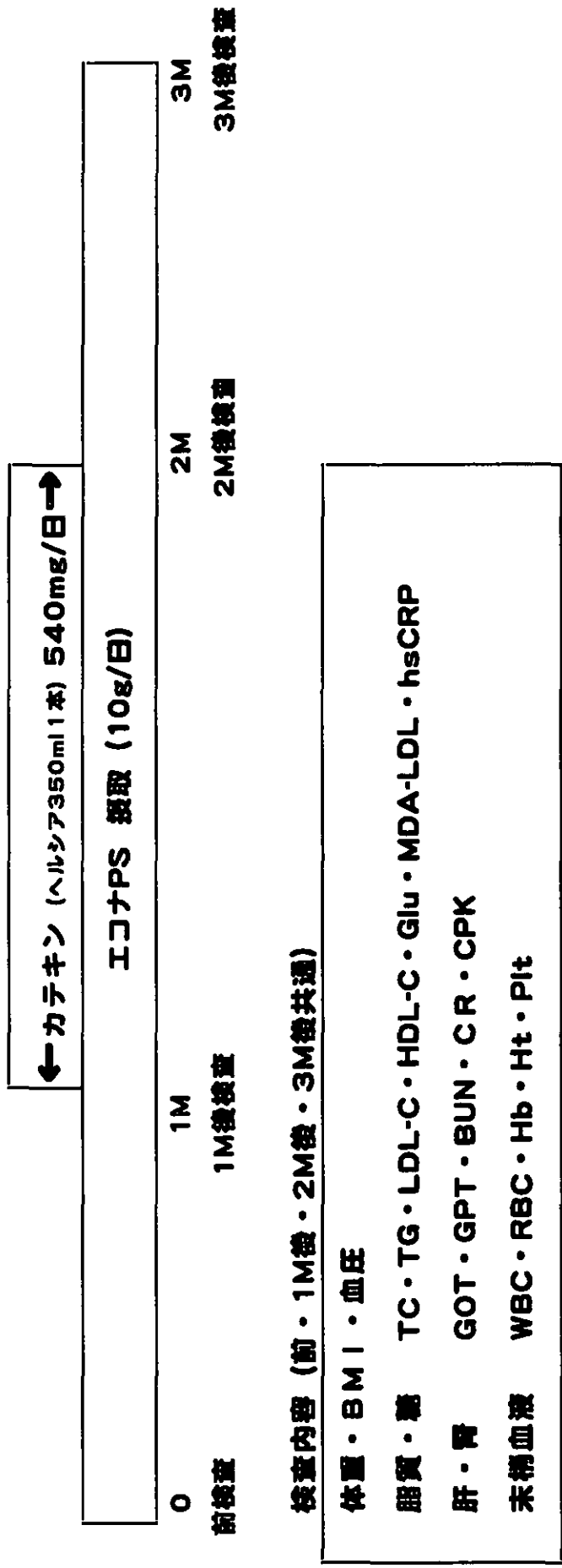


図 1 方法と検査項目

表 1 体重・BMI・血圧の数値表

	前	エコナPS1M	エコナPS+ カテキン1M	エコナPS1M
体重 (Kg)	60.0±13.2	59.9±9.8	59.8±13.5	60.0±13.3
BMI	24.3± 3.4	24.2±3.3	24.1± 3.4	24.2± 3.3
収縮期血圧(mmHg)	130.8± 4.6	131.9±2.9	131.1± 3.9	129.7± 4.6
拡張期血圧(mmHg)	83.7± 2.4	84.0±1.6	83.5± 4.3	82.5± 2.4

表2 血清脂質・血糖・hsCRPに対する影響

	前	エコナPS 1M	エコナPS+ カタキン1M	エコナPS 1M
TC (mg/dL)	240.7±23.8	239.5±22.1	241.5±29.7	238.5±29.4
TG (mg/dL)	136.9±60.4	127.9±50.5	124.6±38.7	123.8±45.3
LDL (mg/dL)	148.9±23.4	148.9±14.6	151.1±24.5	147.5±20.5
HDL (mg/dL)	64.4±13.9	65.1±12.0	65.4±14.8	66.3±16.0
血糖 (mg/dL)	99.2±10.8	99.0± 9.4	96.9±10.9	100.1±10.8
MDA (u/L)	106.3±42.9	124.5±40.9	135.0±35.3*	120.1±34.1**
hsCRP (mg/L)	0.60± 0.6	0.68± 0.8	0.62± 0.7	0.87± 0.8

* : p = 0.063

** : p < 0.05

厚生労働科学研究費補助金（食品安全確保研究事業）

分担研究報告書

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
—小麦アルブミンと乳果オリゴ糖の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 大塚正毅、小山朝一、宮下 洋

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

2型糖尿病患者30名（男11、女19）に、初期4週間は、小麦アルブミンを1日3回、毎食時に摂取し、次の4週間は乳果オリゴ糖を1日1回、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てもらった。その結果、体重は、小麦アルブミン摂取4週目に有意に減少を見た。空腹時血糖値は、4、8、12週目と徐々に低下を認めた。HbA1cは、摂取前に比べて4週目に有意に低下を認め、12週目まで持続した。乳果オリゴ糖では血清TG低下作用を認めた。HDL-コレステロールは、12週目に上昇をみた。副作用は認めなかった。

A 研究目的

小麦アルブミンにはブドウ糖の吸収抑制作用があり、食後血糖上昇抑制作用があるとされる^{1 2 3 4)}。乳果オリゴ糖は大腸にてヒフィス菌を増殖させ、便秘の解消から肥満、高脂血症にも効果があると考えられている⁵⁾。しかしその併用は、大腸におけるブドウ糖とオリゴ糖の共存によりヒフィス菌増殖を妨げ、効果が低下するなどの可能性が考えられ、また併用による効果と安全性の検証は十分でない。

そこで、すでに糖代謝異常をもつ糖尿病患者にて小麦アルブミン(グルコデザイン)と乳果オリゴ糖(ワナナイトシンチャー)を単独で飲用した後併用してもらい、それぞれ単独効果を明らかにすると共に、併用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2型糖尿病患者30名（男性11名、女性19名）、平均年齢64.0±9.1歳（44～72歳）。背景因子は、表1に示したごとくBMI=23.4±4.2kg/m²（17.5～35.7kg/m²）、平均HbA1c 6.7±0.8%（5.0～7.8%）であった。

方法 小麦アルブミンは日清ファルマ製(グルコデザイン)を用い、乳果オリゴ糖は大塚製薬製(ワナナイトシンチャー)を用いた。試験プロトコール、初期4週間は、小麦アルブミン(グルコデザイン)を1日3回、毎食時に飲用した。次の4週間は乳果オリゴ糖(ワナナイトシンチャー)を同様に1日1回、夕食時に服用した。さらに、次の4週間は、両者を同時に服用してもらった。それぞれ、前、4週後、8週後、12週後に採血、採尿、体重測定を行った。