

Table 1. Effects of Ashitaba on body weights, food intakes and tissue weights in rats.

	Control	x1	x10	x100
Body weight gain (g)	121 ± 4.2	119 ± 4.8	124 ± 4.9	120 ± 4.2
Food intake (g/day)	11.5 ± 0.3a	11.4 ± 0.2a	12.2 ± 0.3ab	12.7 ± 0.3b
Tissue weight (g/100g BW)				
Liver	4.20 ± 0.05	4.19 ± 0.17	4.30 ± 0.15	3.97 ± 0.09
White adipose tissue				
Perirenal	1.71 ± 0.06a	1.80 ± 0.07ab	1.99 ± 0.09b	1.78 ± 0.13ab
Epididymal	1.63 ± 0.13	1.64 ± 0.07	1.86 ± 0.10	1.71 ± 0.10

Values are means ± SEM, n=6.

Values in a row not sharing a common superscript letter differ at P<0.05.

Table 2. Liver function indices in rats fed experimental diets.

	Control	x1	x10	x100
AST (IU/L)	151 ± 20	157 ± 13	148 ± 32	138 ± 12
ALT (IU/L)	64 ± 6.3ab	67 ± 7.4a	67 ± 9.7a	44 ± 2.7b
ALP (IU/L)	1416 ± 46a	1332 ± 28a	1217 ± 37b	1107 ± 37b

Values are means ± SEM, n=6.

Values in a row not sharing a common superscript letter differ, P<0.05.

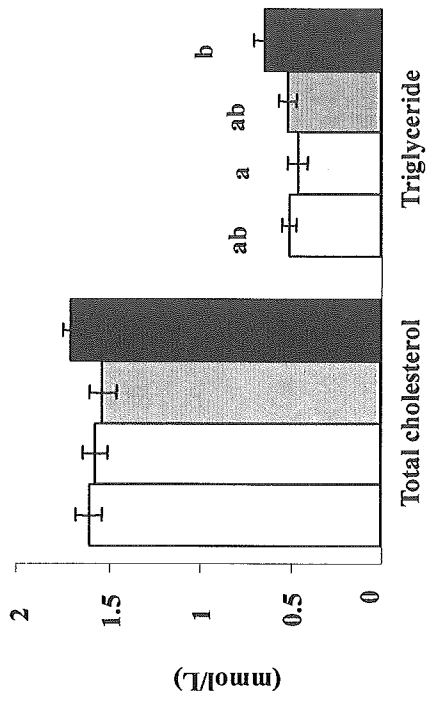


Fig.1 Serum lipid concentrations

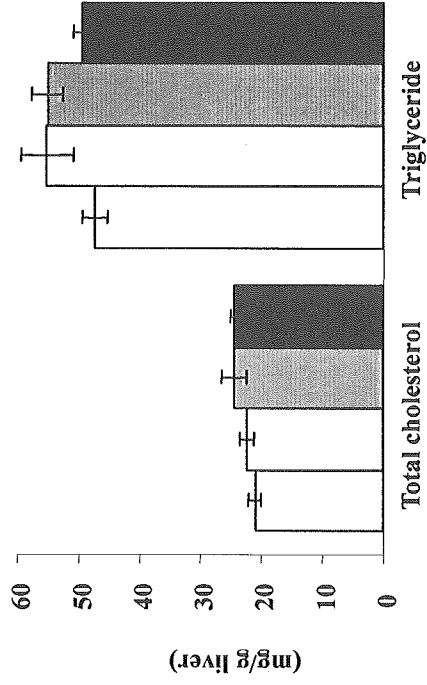


Fig.2 Liver lipid concentrations



a,b,c: P<0.05

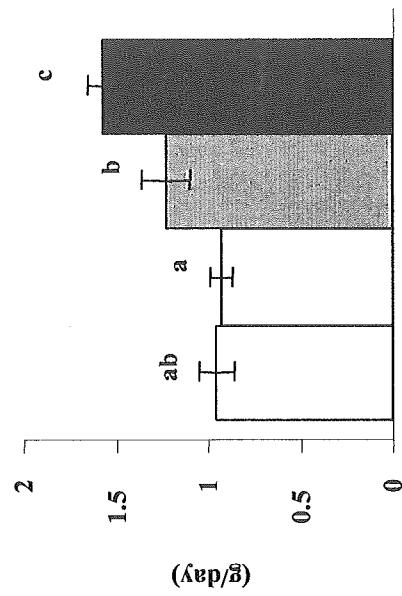


Fig.3 Fecal weights

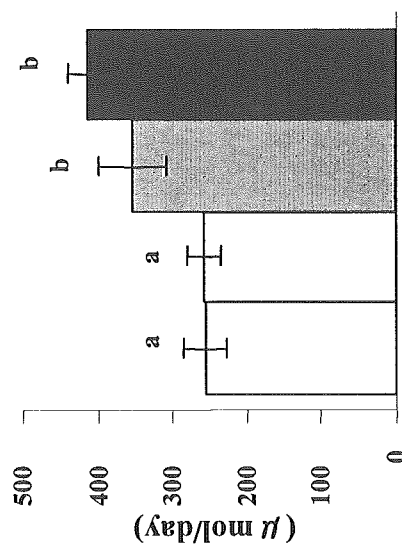
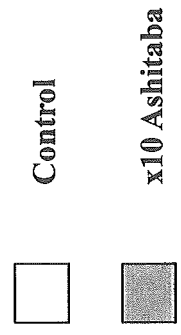
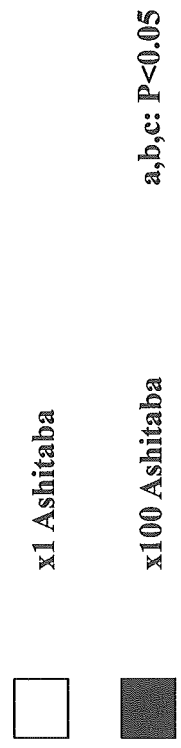


Fig.4 Fecal bile acid excretions



a,b,c: P<0.05

厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）
分担研究報告書

いわゆる健康食品及び健康食品素材の健康影響の検討（2）

—健全ラットおよび OLETF ラットのメリロート摂取による脂質代謝および体脂肪蓄積
に及ぼす影響と過剰摂取による安全性の検討—

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
研究協力者 永田純一 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 食品機能研究部栄養評価研究室長
森野友子 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 食品機能研究部

メリロートはマメ科植物のハーブ類の一種で、その抽出物は、「セルライト」の改善効果を標榜するダイエット食品に多く含まれている。今回、高脂肪食餌条件においてメリロート摂取が脂質代謝あるいは体脂肪蓄積へ及ぼす影響と過剰摂取による健康影響について健全ラットおよび II 型糖尿病モデル動物である OLETF ラットを用い検討を行った。5 週齢の Wistar 系雄ラットおよび雄 OLETF ラットにエネルギー比 40% の大豆油を含み、人の摂取目安量の x1、10、(50)、100 量のメリロートを添加した飼料を 12 週あるいは 20 週間摂取させた。血清、肝臓脂質濃度および肝機能指標値の分析と肝臓および腎臓の病理組織学的検討を行った。健全ラットにおいて、メリロート摂取は、体重増加量、食餌摂取量および脂肪組織重量に対して影響を認めなかった。メリロートを含まない対照群と比較して x100 群の血清総コレステロールおよび TG 濃度は有意に高値を示し、x100 群の肝臓コレステロールおよび TG 濃度は有意に低値を示した。x10 群の ALP 活性は有意に低値を示した。病理組織学検査の結果、過剰摂取に伴う顕著な変化を認めなかった。一方、OLETF ラットの体重増加量、食餌摂取量および肝臓重量は有意な差を認めなかったが、x100 群の腎周囲脂肪組織重量が対照群に対して有意に高値を示し、x100 群の睾丸周辺脂肪組織重量は x1 群と比較して有意に低値であった。血清及び肝臓脂質濃度は、x100 群の血清総コレステロール濃度が他の群と比較して有意に高値を示したが、その他の脂質濃度には差を認めなかった。肝・腎機能指標に関する生化学分析値は、いずれも有意な差を示さなかった。これらの結果より、メリロート摂取は脂質代謝あるいは体脂肪蓄積に改善効果を示さないが、今回の摂取範囲では安全性が高いと考えられた。

A. 研究目的

メリロートは、マメ科植物のハーブ類の一種で、クマリン、クマリン誘導体および配当体やケンフェロールなどのフラボノイド類を含んでおり[1]、血管拡張作用[2]、抗炎症[3]、抗浮腫[3, 4]および抗酸化作用[5]など様々な生理効果が知られている。近年、メリロート抽出液は、「むくみ」や「セルライト」対策を標榜するダイエット食品に広く使用され市場に出回っているが、これらによる体重減少あるいは体脂肪低減に関連

する詳細な検討は行われていない。また、メリロートを含むダイエット食品の摂取により 2 件の肝機能障害事例（20 代女性と 30 代女性）が厚生労働省より発表されており（<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/05/h0530-5.html>）、メリロート摂取による有効性とそのメカニズムあるいは健康影響に関して明らかになっていない点が多く存在する。

そこで今回、高脂肪条件においてメリロート摂取が体重増加量、脂質代謝あるいは

体脂肪蓄積に及ぼす影響と過剰摂取による健康影響を明らかにするため、人におけるメリロート摂取目安量をラット体重当りに換算した量 (x1) から、x10、(x50) および x100 量のメリロート抽出物を精製飼料に添加して健常ラットあるいは肥満を伴う II 型糖尿病モデルである OLETF ラットへ 12 週あるいは 20 週間与えたときの影響を調べた。

B. 研究方法

【実験 1】4 週齢の Wistar 系雄ラットに市販固形飼料 (ラボ MR ストック、日本農産工業、横浜) を与え、1 週間予備飼育を行った。5 週齢のラットに AIN93G を基本としエネルギー比 40% の油脂を含みメリロートエキスを含まない食餌 (対照群) と人におけるメリロートエキス 1 日摂取目安量約 300mg (体重 60kg の成人) をラット体重換算 (0.5 mg/100g BW) した群 (x1) から、x10 (5 mg/100g BW)、x50 (25 mg/100g BW) および x100 (50 mg/100g BW) メリロート摂取量になるよう食餌に添加し、12 週間自由摂取させた。実験期間終了後一夜絶食を行い、腹部大動脈より採血した。肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、辜丸、腎および副辜丸周囲脂肪組織を採取し重量を測定した。血液中の脂質 (総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド(TG)、リン脂質) 濃度、肝機能指標 (AST、ALT、LDH および ALP) は、市販酵素試薬を用いて測定した。また、肝臓脂質濃度は、総脂質を Folch 法で抽出し市販酵素試薬を用いて総コレステロールおよび TG 濃度分析を行った。ラット血圧を実験最終日前日に非観血式自動血圧測定装

置を用いて測定した。血液学的検査は、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、白血球数(WBC)、血小板数(Plt)などを依頼分析した。さらに、病理標本作成のため肝臓および腎臓をホルマリン固定し、H.E.染色により光学顕微鏡観察を行った。

【実験 2】4 週齢雄 OLETF ラットに市販固形飼料 (ラボ MR ストック、日本農産工業、横浜) を与え、1 週間予備飼育を行った。5 週齢の OLETF ラットに AIN93G を基本としエネルギー比 40% の油脂を含みメリロートエキスを含まない食餌 (対照群) から 0.5 mg/100g BW とした群 (x1)、x10 (5 mg/100g BW) および x100 (50 mg/100g BW) メリロート摂取量になるよう食餌に添加し、20 週間自由に摂取させた。実験期間終了後一夜絶食を行い、腹部大動脈より採血した。肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、辜丸、腎および副辜丸周囲脂肪組織を採取し重量を測定した。血液中の脂質 (総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド(TG)、リン脂質) 濃度、肝機能指標 (AST、ALT、LDH および ALP) は、市販酵素試薬を用いて測定した。また、肝臓脂質濃度は、総脂質を Folch 法で抽出し市販酵素試薬を用いて総コレステロール、TG およびリン脂質濃度分析を行った。また病理標本作成のため肝臓および腎臓をホルマリン固定し、H.E.染色により光学顕微鏡観察を行った。

C. 研究結果

【実験 1】メリロート摂取による体重増加量、食餌摂取量および脂肪組織重量に有意

な差を認めなかった(Table 1)。x50、x100 群の肝臓重量および x100 群の腎臓重量は対照群および x1 群と比較して有意に高い値を示し、x50、x100 群の脾臓重量は x1 群より有意に高い値を示した。その他の臓器に有意な差は認められなかった。

血清脂質濃度に対して、x100 群の総コレステロール、HDL-コレステロール、TG およびリン脂質濃度は対照群と比較して有意に高い値を示した(Table 2)。メリロート摂取量依存的に血清脂質濃度は上昇する傾向が見られた。

肝機能指標の ALP 活性は、x10 群で対照群と比較して有意に低い値であった。その他の値はメリロート摂取の影響を認めなかった(Table 2)。

血液学的検査の結果は Table 3 に示した。網状赤血球 (Ret)、白血球数 (WBC)、ヘマトクリット値 (Ht) および MCHC にメリロート摂取による有意な変化を観察したが、いずれも正常範囲内の僅かな変化であった。

x1 群の肝臓コレステロール濃度は、対照群、x10、x50 群と比較して、また x100 群の肝臓コレステロール濃度は、x50 群と比較して有意に低い値であった。x1 群の TG 濃度は対照群と比較して、x100 群の TG 濃度は、対照群および x10 群と比較して有意に低い値を示した(Table 4)。

ラットの拡張期、収縮期および平均血圧に対して、メリロート摂取は影響を認めなかった (Fig.1)。むしろ摂取量の増加に伴い、血圧の上昇傾向を示した。

メリロート過剰摂取による有意な病理組織学的な変化は認めなかった。

【実験 2】メリロート摂取による OLETF ラットの体重増加量、食餌摂取量および肝臓重量に有意な差を認めなかった(Table 5)。脂肪組織重量は、x100 群の腎周囲脂肪組織重量が対照群に対して有意に高い値 ($P<0.05$) を示したが、x100 群の睾丸周囲脂肪組織重量は x1 群と比較して有意に低い値 ($P<0.05$) であった。

血清脂質濃度に対して、x100 群の総コレステロール濃度は他の群と比較して有意に高い値 ($P<0.05$) を示したが、HDL-コレステロールおよび TG 濃度に有意な差を認めなかった(Table 6)。血中コレステロール濃度の変化は、動脈硬化に関連する指標に影響を及ぼしその指数として考えられている動脈硬化指数 (AI) 値は、x100 群で他の群と比較して有意に高い値 ($P<0.05$) を示した。

肝臓脂質濃度は、コレステロール、TG およびリン脂質濃度全てにおいて有意な差を認めなかった(Table 7)。

また血糖指標である血糖値やインスリン濃度、肝機能指標 (AST、ALT、LDH、ALP、総ビリルビン) や腎機能指標 (尿酸、尿素窒素、クレアチニン) に対してメリロート摂取の影響は認められなかった(Table 8)。

メリロート過剰摂取による病理組織学検査は現在行っている。

D. 考察

今回の実験でメリロート摂取は、健常ラットの体重増加量、食餌摂取量および体脂肪重量と血中脂質濃度に対して顕著な低減効果を観察しなかった。OLETF ラットにおいても、脂肪組織重量以外は健常ラット

の結果とほぼ同様の結果を示した。いずれの実験結果もメリロート摂取が脂質代謝の改善を伴う明確な痩身効果を認めなかった。また、メリロート摂取による健康被害がこれまで報告されているが、健常ラットにおける肝機能指標値、血液学のおよび病理組織学的検査の結果はいずれも有害事例を認めなかった。また OLETF ラットにおいても、肝機能及び腎機能指標に過剰摂取の影響は認められないことから今回のメリロート摂取範囲での安全性が考えられた。

メリロートに含まれるクマリン類は、血管拡張作用を有することが知られており[2]、これらの作用がセルライト性結節における血液循環の改善をもたらし、その結果脂質代謝が促されセルライトの解消と痩身効果をもたらすと考えられている。

セルライト形成の特徴は、静脈系の血液循環障害である[6]ため、血管拡張作用による循環障害の改善はセルライト退縮のメカニズムに必須と考えられているが、血管拡張作用とセルライト解消効果の関係は明らかではない。健常ラットにおけるメリロートの血管拡張作用を血圧で観察したが、摂取による顕著な効果は認められなかった。健常動物を用いた実験では血圧に及ぼす影響を明らかにすることは難しいかもしれない。しかし小腸からのクマリン吸収量や有効血中濃度からの観点からも末梢組織においてメリロートの血管拡張作用が効果的に機能するとは考えにくい。

セルライト部位の脂肪組織退縮にはβ酸化の亢進を伴う脂質代謝系の関与が不可欠と考えられる[7, 8]。生体におけるβ酸化の亢進は、血清あるいは肝臓 TG 濃度のみでなく体脂肪からの TG の動員をもたらす脂

質濃度の低下と体脂肪の減少をもたらすと考えられる。今回行ったいずれの実験でも血中脂質濃度の改善効果は認められなかった。肝臓脂質濃度は健常動物で低下傾向を示したが、OLETF ラットでは影響を観察していない。また、健常動物の体脂肪重量には顕著な変化を認めず、肥満を伴う OLETF ラットでは脂肪蓄積が顕著な腎周囲脂肪組織の重量増加が観察された。メリロート摂取がβ酸化亢進による脂肪酸異化に積極的に関与した可能性は少ないと考えられた。

近年、明日葉に含まれるカルコン類の血糖低下作用が報告されており[9]、血管拡張作用など類似の生理活性を有するメリロートに含まれるクマリン類にも同様の生理活性が期待される。II型糖尿モデル動物である OLETF ラットは、摂取する食餌にも影響されるが、およそ 12~24 週齢でインスリン抵抗性がおこり 20~30 週齢で糖尿病状態となる[9-11]。今回我々は、25 週齢まで飼育を行い、糖尿病を確立する過程におけるメリロート摂取の影響を調べるため空腹時血糖値とインスリン濃度も観察したが、いずれもメリロート摂取による有効性は観察されなかった。

ヒトにおけるメリロートの健康被害は、原材料となるメリロートの製品規格や利用した人の健康状態など様々な要因に影響されると考えられる。今回実験に用いたメリロートは日本で医薬品原料として規格条件が一定の品質である。このように医薬品規格の過剰摂取は、健常あるいは遺伝的疾患モデル動物において、今回の摂取範囲で特に健康被害をもたらす影響を認めず、安全性が高い食品成分と考えられた。

今後、メリロート中のクマリン類の脂質代謝メカニズムに及ぼす影響に焦点を当てた検討も必要かもしれない。

E. 結論

健常ラットあるいは II 型糖尿病モデル (OLETF) ラットにおいて、メリロート摂取は、体重増加量や脂肪組織重量に影響を認めなかった。さらに脂質濃度に対する顕著な改善効果も認められず、脂質代謝を介した明確な瘦身効果は観察されなかった。一方、12 週あるいは 20 週間の継続的な過剰摂取においても、血中肝機能指標、血液像および病理組織学的検査結果に対して有害事象を認めないことから、安全性の高い食品成分であると考えられた。

<参考文献>

[1] Grieve, M.: A modern Herbal -Melilot. Botanical.com, <http://www.botanical.com/botanical/mg mh/m/melilot29.html>

[2] Mahr, H.: Therapy of venous and arterious circulation disorders using Melilotus. *Med Monatsschr*, 25, 334-336 1971

[3] Foldi-Borcso, E., Bedall, F. and Rahlfs, V.W.: The anti-inflammatory and anti-edematous effects of coumarins from *Melilotus officinalis*. *Arzneimittelforschung*, 21, 2025-30, 1971

[4] Nishikawa, M., Yamashita, A.,

Ando, K. and Mitsuhiro, S.: The suppressive effect of melilotus extract on the thermal edema of rats. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 81, 193-209, 1983

[5] Parejo, I., Viladomat, F., Bastida, J., Rosas-Romero, A., Flerlage, N., Burillo, J. and Codina, C.: Comparison between the radical scavenging activity and antioxidant activity of six distilled and nondistilled mediterranean herbs and aromatic plants. *J Agric Food Chem*, 50, 6882-90 2002

[6] Kyogoku K, Hatayama K, Yokomori S, Saziki R, Nakane S, Sasajima M, Sawada J, Ohzeki M, Tanaka I. Anti-ulcer effect of isoprenyl flavonoids. II. Synthesis and anti-ulcer activity of new chalcones related to sophoradin. *Chem. Pharm. Bull.*, 27, 2943-53, 1979

[7] Karmar R. The contribution of peroxisomes to lipid metabolism. *J Clin Chem. Clin. Biochem.*; 24, 109-18, 1986

[8] Bebernitz GR, Schuster HF. The impact of fatty acid oxidation on energy utilization: targets and therapy. *Curr. Pharm. Des.*, 8, 1199-227, 2002

[9] 加藤郁之進、佐川裕章、榎 竜嗣、大野木 宏、日本固有の健康野菜、「明日葉」に抗糖尿病機能。食の科学, 3, 30-37,

2005

[10] Kawano K., Hirashima T., Mori S., Saitoh Y., Kurosumi M. and Natori T.: Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications. Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. *Diabetes*, 41, 1422-8, 1992

[11] Yamamoto M., Jia D. M., Fukumitsu K., Imoto I., Kihara Y., Hirohata Y. and Otsuki M.: Metabolic abnormalities in the genetically obese and diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat can be prevented and reversed by alpha-glucosidase inhibitor. *Metabolism*, 48, 347-54, 1999

[12] Jia D. M., Tabaru A., Nakamura H., Fukumitsu K., Akiyama T. and Otsuki M.: Troglitazone prevents and reverses dyslipidemia, insulin secretory defects, and histologic abnormalities in a rat model of naturally occurring obese diabetes. *Metabolism*, 49, 1167-75, 2000

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 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

Table 1. Body weight, food intake and tissue weights in rats fed mellilot diets.

	Control	x1	x10	x50	x100
Body weight gain (g)	209 ± 9.05	212 ± 5.05	213 ± 3.93	227 ± 7.70	213 ± 5.72
Food intake (g/day)	12.0 ± 0.28	12.2 ± 0.26	12.3 ± 0.18	12.5 ± 0.48	12.4 ± 0.24
Tissue weight (g/100g BW)					
Liver	2.24 ± 0.02a	2.22 ± 0.03a	2.27 ± 0.03a	2.40 ± 0.05b	2.48 ± 0.02b
Kidney	0.59 ± 0.01a	0.60 ± 0.00a	0.62 ± 0.01ab	0.62 ± 0.02ab	0.64 ± 0.01b
Spleen	0.18 ± 0.00ab	0.17 ± 0.00a	0.18 ± 0.01ab	0.19 ± 0.01b	0.19 ± 0.00b
Heart	0.29 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.27 ± 0.00	0.29 ± 0.01
Lung	0.32 ± 0.00	0.33 ± 0.01	0.32 ± 0.00	0.32 ± 0.00	0.32 ± 0.01
Testis	0.93 ± 0.03	0.94 ± 0.03	0.93 ± 0.02	0.90 ± 0.03	0.93 ± 0.01
White adipose tissue					
Perirenal	2.69 ± 0.14	2.85 ± 0.06	2.86 ± 0.08	2.84 ± 0.13	2.83 ± 0.08
Epididymal	2.79 ± 0.11	2.88 ± 0.16	2.87 ± 0.07	2.87 ± 0.23	2.65 ± 0.06

Values are means ± SEM, n=6. Values in a row not sharing a common superscript letter differ, P<0.05.

Table 2. Serum lipid concentrations and liver function indices in rats fed meillot diets.

	Control	x1	x10	x50	x100
(mmol/L)					
Total cholesterol	1.56 ± 0.14ab	1.77 ± 0.03b	1.66 ± 0.09b	1.98 ± 0.19bc	2.21 ± 0.11c
HDL cholesterol	0.54 ± 0.03a	0.57 ± 0.01a	0.56 ± 0.02a	0.59 ± 0.02ab	0.66 ± 0.03b
Triglyceride	0.37 ± 0.04a	0.52 ± 0.09ab	0.45 ± 0.08ab	0.74 ± 0.19b	0.70 ± 0.11b
Phospholipids	1.19 ± 0.07ab	1.31 ± 0.02b	1.27 ± 0.06b	1.45 ± 0.12bc	1.57 ± 0.07c
(IU/L)					
AST	119 ± 23.1	144 ± 35.6	121 ± 15.0	106 ± 8.87	101 ± 4.86
ALT	66.5 ± 13.3	73.8 ± 21.1	73.0 ± 15.1	51.3 ± 7.71	62.3 ± 8.47
LDH	474 ± 92.3	438 ± 103	473 ± 48.8	489 ± 61.0	500 ± 66.2
ALP	466 ± 18.0a	454 ± 14.4ab	414 ± 11.2b	429 ± 23.7ab	425 ± 15.1ab

Values are means ± SEM, n=6. Values in a row not sharing a common superscript letter differ, P<0.05.

Table 3. Blood cell morphology in rats fed melilot diets.

	Control	x1	x10	x50	x100
Ret (pro %)	20.3 ± 1.09a	20.0 ± 0.00a	20.3 ± 0.56a	22.8 ± 0.70b	21.2 ± 1.19ab
Plt (x10000/mm3)	65.1 ± 2.10	68.6 ± 5.42	67.1 ± 2.35	70.7 ± 2.00	67.7 ± 1.93
Hb (g/dL)	15.4 ± 0.14	15.2 ± 0.15	15.4 ± 0.14	15.2 ± 0.14	15.4 ± 0.08
RBC (x10000/mm3)	858 ± 4.06	855 ± 12.5	870 ± 7.19	859 ± 5.96	876 ± 6.06
WBC (/mL)	6,083 ± 464a	5,300 ± 504ab	4,650 ± 141b	5,400 ± 441ab	6,100 ± 587a
Ht (%)	51.1 ± 0.24a	51.2 ± 0.61ab	51.9 ± 0.46ab	50.8 ± 0.30a	52.3 ± 0.54b
MCV (m3)	59.5 ± 0.34	60.0 ± 0.32	59.7 ± 0.42	59.0 ± 0.37	59.5 ± 0.22
MCH (pg)	18.0 ± 0.00	17.8 ± 0.20	17.7 ± 0.21	17.8 ± 0.17	17.7 ± 0.21
MCHC (%)	30.2 ± 0.31a	29.8 ± 0.20ab	29.5 ± 0.22ab	30 ± 0.31ab	29.2 ± 0.17b

Values are means ± SEM, n=6. Values in a row not sharing a common superscript letter differ, P<0.05.

Ret; 網状赤血球、Plt; 血小板数、Hb; 血色素量、RBC; 赤血球数、WBC; 白血球数、Ht; ヘマトクリット値、MCV; 平均赤血球容積、MCH; 平均赤血球血色素量、MCHC; 平均赤血球血色素濃度

Table 4. Liver lipid concentrations in rats fed mellilot diets.

	Control	x1	x10	x50	x100
($\mu\text{mol/g liver}$)					
Total cholesterol	9.65 \pm 0.69ac	7.97 \pm 0.28bd	9.65 \pm 0.33ac	9.97 \pm 0.52a	8.42 \pm 0.60cd
Triglyceride	46.3 \pm 6.03a	25.4 \pm 1.54bd	38.3 \pm 5.58acd	34.8 \pm 3.63abcd	21.3 \pm 4.51b

Values are means \pm SEM, n=6. Values in a row not sharing a common superscript letter differ, P<0.05.

Fig.1. Blood pressure in rats fed mellilot diets

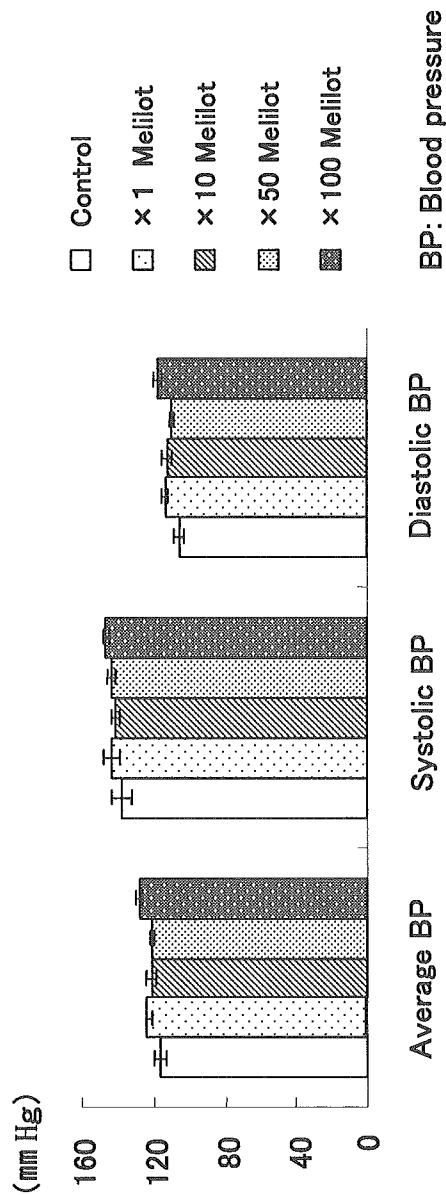


Table 5. Body weight, food intake and tissue weights in OLETF rats fed mellilot diets.

	x0	x1	x10	x100
Body weight gain (g)	633 ± 24.4	575 ± 39.6	635 ± 26.6	641 ± 39.8
Food intake (g/day)	22.2 ± 0.38	22.2 ± 0.95	23.3 ± 0.29	23.6 ± 0.54
Tissue weight (g/100g BW)				
Liver	2.86 ± 0.07	3.22 ± 0.18	3.09 ± 0.18	3.00 ± 0.14
White adipose tissue				
Perirenal	8.97 ± 0.54 a	9.62 ± 0.71 ab	10.0 ± 0.35 ab	10.7 ± 0.52 b
Epididymal	3.24 ± 0.14 ab	3.57 ± 0.14 a	3.17 ± 0.16 ab	3.02 ± 0.12 b

Values are means ± SEM, n=6. Values in a row not sharing a common superscript letter differ, P<0.05.

Table 6. Serum lipid concentrations and arteriosclerosis index (AI) in OLETF rats fed mellilot diets.

	x0	x1	x10	x100
Total cholesterol (mmol/L)	3.36 ± 0.16 a	3.37 ± 0.21 a	3.58 ± 0.16 a	4.13 ± 0.15 b
HDL cholesterol (mmol/L)	0.92 ± 0.03	0.94 ± 0.04	0.98 ± 0.03	1.02 ± 0.04
AI	2.65 ± 0.09 a	2.60 ± 0.13 a	2.64 ± 0.06 a	3.06 ± 0.07 b
Triglyceride (mmol/L)	0.88 ± 0.10	0.85 ± 0.16	1.15 ± 0.10	1.12 ± 0.07

Values are means ± SEM, n=6. Values in a row not sharing a common superscript letter differ, P<0.05.

Table 7. Liver lipid concentrations in OLETF rats fed mellilot diets.

μ mol/g liver	x0	x1	x10	x100
Total cholesterol	11.1 ± 0.81	11.6 ± 0.84	11.9 ± 0.40	11.8 ± 0.40
Triglyceride	60.4 ± 2.76	62.5 ± 2.48	58.1 ± 1.89	59.3 ± 2.26
Phospholipids	349 ± 10.1	345 ± 9.11	358 ± 5.72	361 ± 10.2

Values are means ± SEM, n=6. Values in a row not sharing a common superscript letter differ, P<0.05.

Table 8. Glycemic indices, liver and kidney function indices in OLETF rats fed mellilot diets.

	x0	x1	x10	x100
Glycemic indices				
Glucose (mmol/L)	11.5 ± 1.04	11.6 ± 0.55	10.9 ± 0.34	11.9 ± 0.62
Insulin (μg/dl)	5.21 ± 0.85	3.42 ± 0.81	4.14 ± 1.02	3.78 ± 0.79
Liver function indices				
AST (IU/L)	501 ± 222	607 ± 243	334 ± 78.4	157 ± 19.8
ALT (IU/L)	659 ± 323	755 ± 313	418 ± 103	147 ± 36.4
LDH (IU/L)	2005 ± 544	2188 ± 587	1479 ± 263	1280 ± 218
ALP (IU/L)	463 ± 54.9	431 ± 47.8	390 ± 11.0	381 ± 26.6
Total bilirubin (mg/dl)	0.18 ± 0.07	0.17 ± 0.03	0.12 ± 0.02	0.10 ± 0.00
Kidney function indices				
Uric acid (mg/dl)	1.40 ± 0.26	1.37 ± 0.27	1.07 ± 0.11	1.55 ± 0.20
BUN (mg/dl)	10.8 ± 1.01	11.8 ± 1.56	11.7 ± 1.28	12.3 ± 2.19
Creatinine (mg/dl)	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.02	0.23 ± 0.02	0.23 ± 0.01

Values are means ± SEM, n=6. Values in a row not sharing a common superscript letter differ, P<0.05.

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
石川哲也、各務伸一.	「いわゆる健康食品」による肝障害の実態について -全国調査集計結果をもとに-	Minophagen medical review	50	283-291	2005
Oki, T., Suzuki, M., Nishioka, Y., Yasuda, A., Umegaki, K. and Yamada, S.	Effects of Saw palmetto extract on micturition reflex of rats and its autonomic receptor binding activity.	J. Urol.	173	1395-1399	2005
鈴木真由美、隠岐知美、 丸山修治、高木由希子、 梅垣敬三、西岡安彦、 安田昭男、山田静雄	ラットの排尿機能及び下部尿路受容体に対するノ コギリヤシ果実抽出液の 薬理作用	日本排尿機能 学会誌	16	191-201	2005
宮島恵美子、山下 毅、 中村治雄、他.	特定保健用食品の組み合 わせ摂取の有効性、安全性 の検討- 大豆蛋白と高濃 度カテキン茶の併用-	Prog. Med.	25	831-835	2005
細合浩司、山下 毅、 中村治雄、他.	特定保健用食品の組み合 わせ摂取の有用性の検討 - ジアシルグリセロール+ 植物ステロールの添加油 (エコナ油) と食物繊維 (コレスケア) の併用-	Prog. Med.	26	印刷中	2006
斎藤衛郎、佐伯明子.	「いわゆる健康食品」の有 効性と健康への影響	臨床栄養	108	60-64	2006



「いわゆる健康食品」による肝障害の実態について

— 全国調査集計結果をもとに —

愛知医科大学消化器内科

石川 哲也, 各務 伸一

はじめに

「健康食品」とは、一般には、健康の保持増進に資する食品として販売・利用されるものの全般を指し、食品衛生法、薬事法、「医薬品の範囲に関する基準」（昭和46年6月1日付薬発第476号別紙）などにより「医薬品」とは区別される。「健康食品」のうち、国が制度化している食品は保健機能食品と呼ばれ、これは平成13年4月に創設された保健機能食品制度によって規定されている。保健機能食品は、さらに特定保健用食品と栄養機能食品とに分類され、特定保健用食品は厚生労働省の個別審査、許可を必要とするのに対し、栄養機能食品は個別審査の必要はなく、一定の規格基準を満たしていれば表示が許可されるという違いがある。但し、それぞれ栄養成分含有表示、栄養成分機能表示（特定保健用食品では保健用途の表示）、注意喚起表示が義務付けられている^{1,2)}。

健康効果を期待させるが、これらの保健機能食品に含まれず、栄養成分含有表示のみを義務付けられた食品群が、一般食品として流通する「いわゆる健康食品」とされるものである(図1)^{1,2)}。

「いわゆる健康食品」の中には「JHFA (Japan Health Food Authorization) 認定マーク」が表示されているものもある。これは財団法人日本健康・栄養食品協会が製品の品質や規格を保証した食品である。保健機能食品のように効果を保証するものではないが、栄養成分の含有量が明示され、不純物質が混入されていないこと、細菌などに汚染されていないことが保証されており、安全性確保の観点からは信用性が高いと考えられる²⁾。

このように一口に「健康食品」と言っても、国によって管理され、品質管理など安全面への配慮が高いと考えられるものから、明確な基準なしに一般に流通するものまでさまざまである。

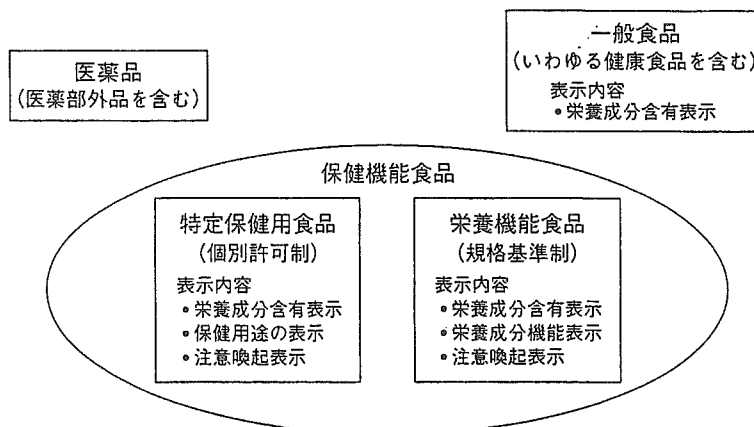


図1 保健機能食品制度に基づく健康食品の分類(厚生労働省)

近年の健康ブームにより多種多様な「いわゆる健康食品」、例えば「サプリメント」、「健康飲料」、「健康補助食品」、「栄養補助食品」などが広く流通するようになり、これらによる健康被害の報告も見られるようになった。平成14年にマスコミ等で大きく取り上げられた「中国製やせ薬」(その後の調査で医薬品成分を含むことが明らかになり、以後、健康食品ではなく無承認無許可医薬品とされた)による肝障害の報告は記憶に新しい³⁻¹⁴⁾。それ以外にも種々の健康食品による、健康被害、肝障害の報告がなされており¹³⁻¹⁵⁾、その実態を明らかにし、原因を究明することは重要と考えられる。本稿では、「いわゆる健康食品」による肝障害について行った全国アンケート調査をもとに、その実態と問題点について論じることとする。

「いわゆる健康食品」による 肝障害に関する全国アンケート調査

1) 目的

「いわゆる健康食品」による健康被害事例、特に肝障害を発症した事例について、原因と考えられる健康食品と、それぞれにおける肝障害発症の頻度、肝障害の程度、転帰などについて、正確な実態の把握を試みることを目的とした。さらに、これらの報告事例において肝障害の発症機序の検討、発症のリスクの解析を試みた。また、一般の

薬物性肝障害に対する診断基準が適用可能かどうかについても検討した。

2) 方法

平成13~15年に発症した、「いわゆる健康食品」によると考えられる肝障害事例についての一次アンケート調査を、日本肝臓学会評議員(東部会、西部会評議員を含む)718名を対象として行った。調査項目は、薬物性肝障害の診察歴の有無、健康食品によると思われる肝障害事例の実数と原因となった健康食品名、治療方法、転帰などである。また、一次調査で回答の得られた施設に対しては、肝障害事例のプロフィール、症状、実際の肝機能検査値、経過、治療方法、肝生検所見などを含む、さらに詳細な二次調査を行った。

3) 結果

一次アンケート調査の総回答数は235件、「いわゆる健康食品」による肝障害と考えられた事例は165例報告された。原因と疑われる健康食品がある程度明らかであった事例は131例であった。このうち36例はニトロソフェンフルラミンなどの成分が含有されることが明らかにされた中国製やせ薬などの無承認無許可医薬品によるものであり、健康食品として位置付けられるものが原因とされた事例は、実際には95例であった(図2)。健康食品の品目別では、ウコンの含まれる食品が36例と最も多く、原因と考えられた健康食品は30品目以上に及んでいた(図3)。

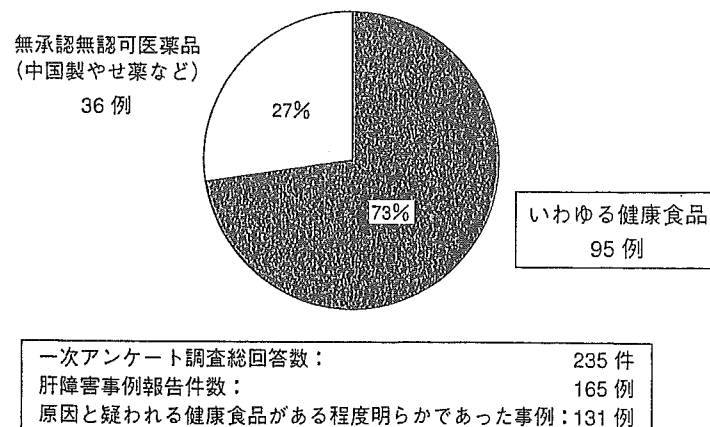


図2 肝障害の原因の内訳：一次アンケート調査

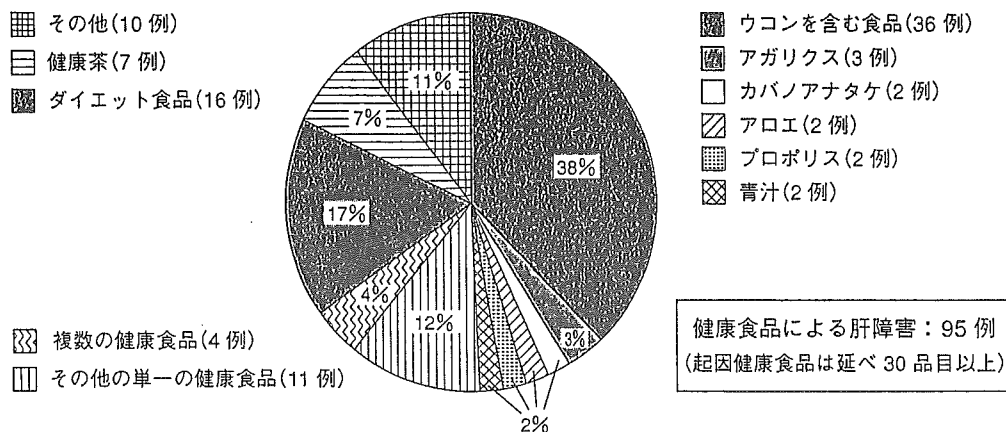


図3 起因健康食品：一次アンケート調査

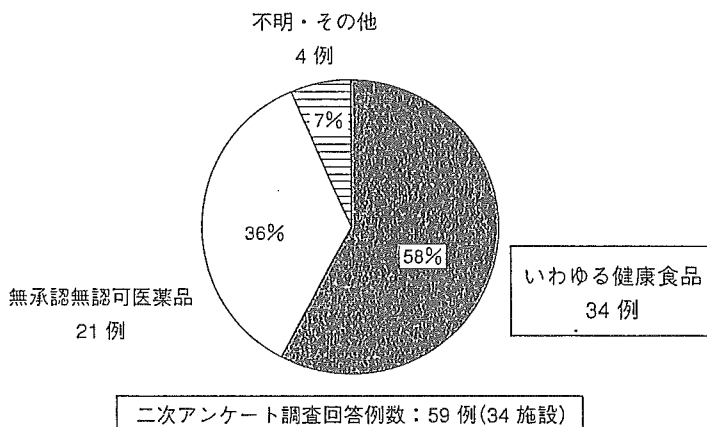


図4 肝障害の原因の内訳：二次アンケート調査

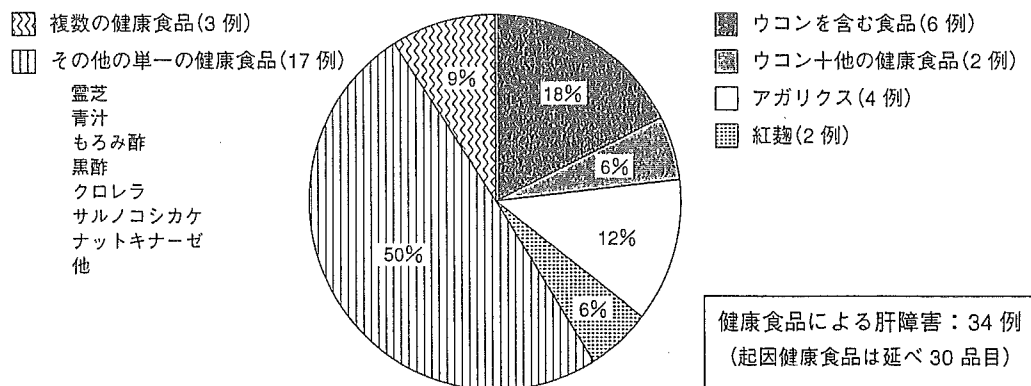


図5 起因健康食品：二次アンケート調査