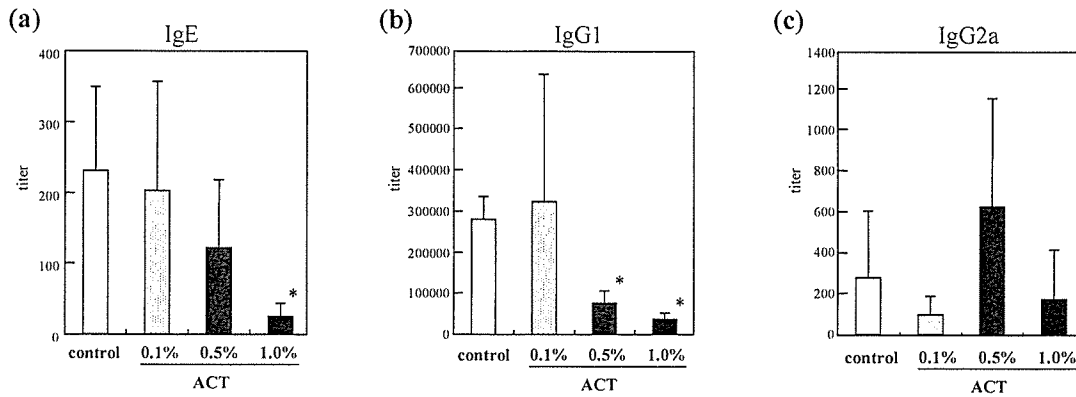
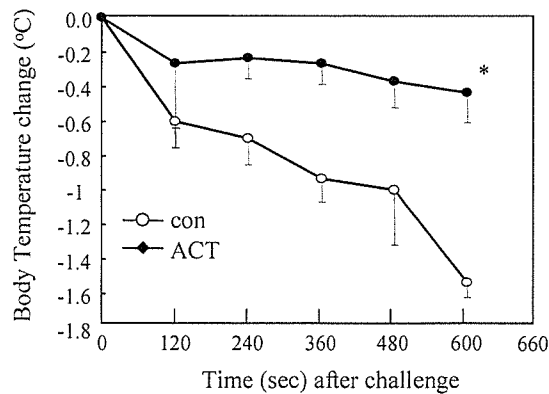


**Fig.1** Chemical structure of apple condensed tannins (ACT)  
(n=0-13)



**Fig.2** Effects of ACT intake on serum OVA-specific IgE (a), IgG1 (b) and IgG2 (c) titers in W/W<sup>v</sup> mice orally sensitized by OVA  
Bars represent mean values  $\pm$  S.E.M. for 5 mice. The asterisk indicates significant difference from the control group value. (\* $P < 0.05$ ).



**Fig.3** Changes in body temperature on the sensitized W/W<sup>v</sup> mice after ASA

\*Significantly different from control at  $P < 0.05$ .  
Each value represents mean values  $\pm$  S.E.M of 5 mice.

**Table 1** Flow cytometric analysis of the IEL in W/W<sup>v</sup> mice

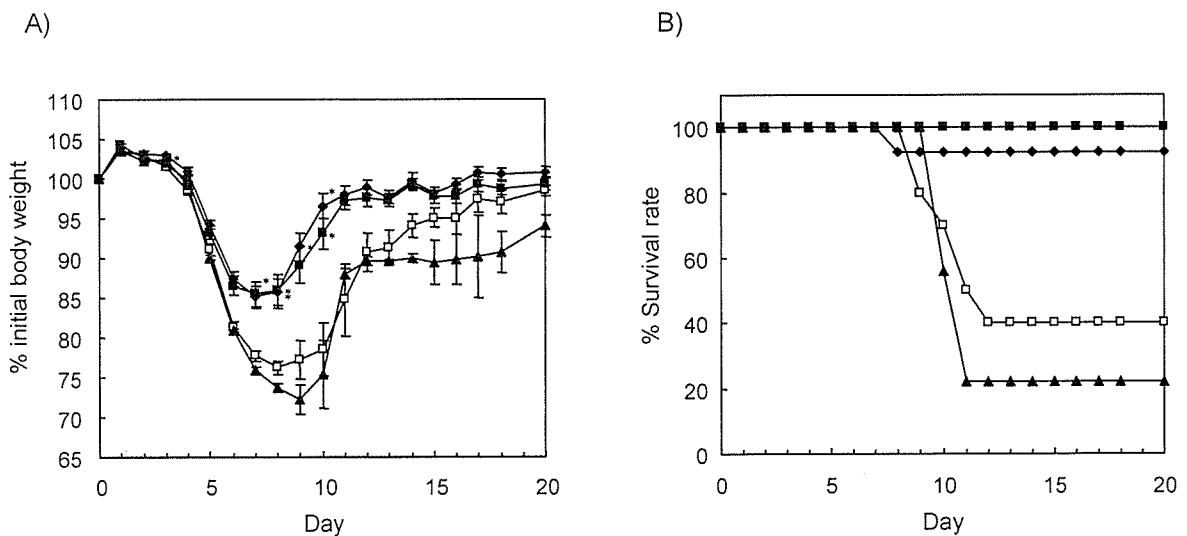
	Blank	Control	0.1% ACT	0.5% ACT	1% ACT	1% ACT (non-oral sens. for 9 weeks.)	1% ACT (non-oral sens. or 2 weeks.)
CD3 <sup>+</sup> β7 <sup>+</sup> (T cell)	86.6±6.0	82.6±5.1	84.5±5.5	88.9±3.6	90.1±2.2*	90.7±2.5*	89.4±3.8*
CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> (TCRαβCD4)	13.1±2.9	15.8±5.9	12.9±5.9	16.4±4.4	10.7±2.0	7.9±3.0*	8.0±2.4*
CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (TCRαβCD4CD8αα)	24.1±9.2	29.1±5.7	29.0±8.1	33.8±5.1	25.3±7.5	24.7±12.4	10.3±4.2
CD8α <sup>+</sup> CD8β <sup>-</sup> (CD8αα)	34.9±7.0	37.2±6.1	38.3±4.7	44.6±5.4	49.9±6.1*	50.7±6.0**	41.7±2.5**
CD8α <sup>+</sup> CD8β <sup>+</sup> (TCRαβCD8αβ)	39.2±9.8	32.5±8.4	33.9±10.9	30.5±7.1	31.7±8.4	36.5±8.6	43.2±5.1
TCRαβ <sup>-</sup> γδ <sup>+</sup> (TCRγδ)	3.4±1.2	2.0±0.7	2.2±1.2	3.6±1.0*	10.1±1.7**	9.5±3.9**	11.5±2.9**
TCRαβ <sup>+</sup> γδ <sup>-</sup> (TCRαβ)	89.4±4.1	90.3±1.45	90.9±1.6	90.7±2.3	84.7±1.9*	85.0±4.8*	80.2±4.6*

ACT was *ad libitum* administered to the W/W<sup>v</sup> mice in the form of a solution dissolved in distilled water with levels of 0%, 0.1% ACT, 0.5% ACT and 1% ACT in terms of the dose-dependent study. The control group (n=5) and ACT groups (0.1% ACT, 0.5%ACT and 1% ACT, each n=5) had free access to water and each ACT solution, respectively. All of these mice were sensitized by the administration of 1.0 mg OVA by daily gavage for 9 weeks. As far as the study for assessing the effect of just the ACT intake on the population of T cells in the IEL, the 1% ACT with non-oral sens. for 9 weeks (n=5) and 1% ACT with non-oral sens. for 2 weeks (n=5) were investigated without the oral sensitization of OVA for 9 weeks and 2 weeks, respectively. The blank group (n=5) had free access to water and the MF diet without the oral sensitization of OVA and ACT feeding for 9 weeks. The values represent mean±S.E.M. (% (gated)), \*\*,\*\*\*Significant difference from control at  $P<0.05$  and  $P<0.01$ , respectively.

**Table 2** Flow cytometric Analysis of the IEL in BALB/c mice

	CD3+β7+ (T Cell)	CD4+CD8α+ (TCRαβCD4CD8αα)	CD4+CD8α- (TCRαβCD4)	CD8α+CD8β- (CD8αα)	CD8α+CD8β+ (TCRαβCD8αβ)	TCRαβ-TCRγδ+ (TCRγδ)	TCRαβ+TCRγδ- (TCRαβ)
Control	74.1±6.4	7.4±1.7	9.3±0.5	39.4±4.0	22.4±6.4	26.9±4.1	46.3±6.8
ACT	83.6±4.9	8.1±5.9	6.3±1.8	48.1±5.7*	28.9±5.9	35.7±6.1*	51.8±7.3

The values represent mean±S.E.M. (% (gated)), \*Significantly different from control at  $P<0.05$ .



**Fig.4** ACT protects against development of DSS-induced colitis. (A) Weight change and (B) survival rate in mice pretreated with ACT orally for 14 days before DSS administration. (A) % initial body weight (B) Survival was monitored for 20 days after initiation of DSS administration. □, Mice treated with DSS only; ■, mice given 1% ACT before DSS treatment; ◆, mice given 0.3% ACT before DSS treatment; ▲, mice given 0.1% ACT before DSS treatment. Data are presented as means ± SEM (n = 9 to 13). \*,  $P < 0.01$  versus value for DSS-treated control mice.

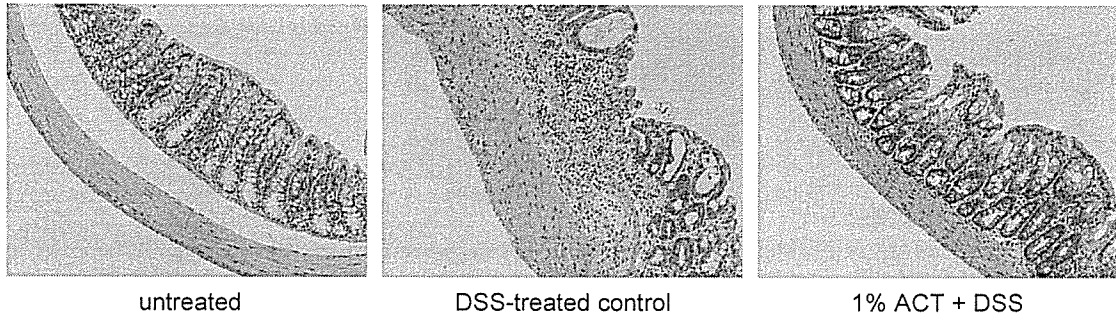


Fig.5 Microscopic changes in the colons of ACT-treated mice. Representative photomicrographs of hematoxylin and eosin-stained colonic tissue from untreated (left), DSS-treated control (middle), and 1% ACT + DSS-treated (right) mice on day 7 after initiation of DSS administration.

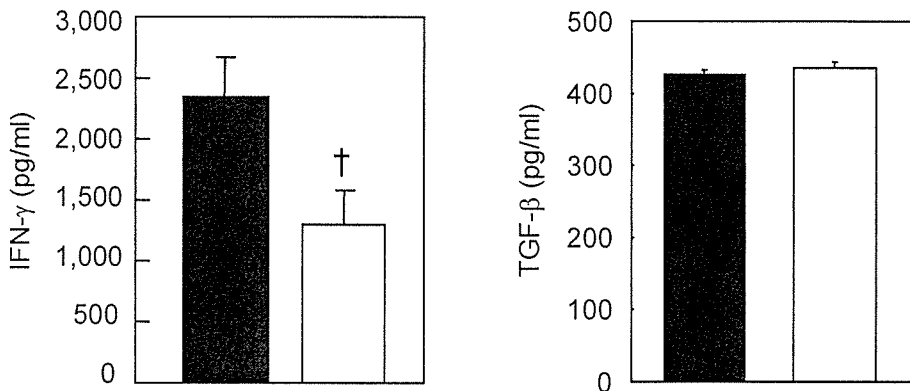


Fig.6 Changes in cytokine production by IEL after ACT administration. IEL from the small intestine were prepared from untreated mice (■) and those treated with 1% ACT mice for 14 days (□). Freshly isolated IEL were cultured with immobilized anti-CD3 antibody for 48 h, and the supernatants were collected to determine the concentrations of IFN- $\gamma$  and TGF- $\beta$  by ELISA. Data are presented as means  $\pm$  SEM (n = 12). <sup>†</sup>,  $P < 0.05$  versus value for untreated mice.

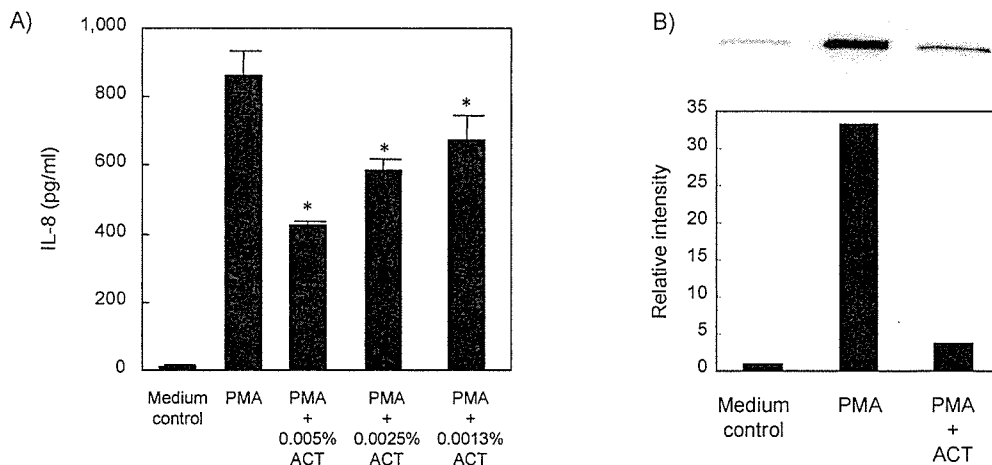
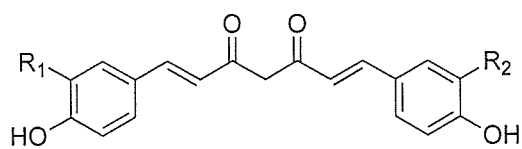
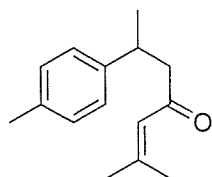


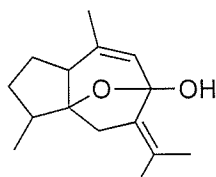
Fig.7 ACT suppresses the PMA-induced production and transcription of IL-8 in Caco-2 cells by inhibiting the activation of NF- $\kappa$ B. (A) Caco-2 cells were incubated at 37 ° C for 6 h in PMA with or without various concentrations of ACT. The amount of IL-8 in the supernatant was analyzed by ELISA. (B) Effect of ACT on translocation of NF- $\kappa$ B to the nucleus. Cells were incubated for 2h with or without PMA in the presence of ACT. Western blot analysis of NF- $\kappa$ B/p65 in nuclear extracts is shown. The gel is representative of results that were obtained in triplicate experiments.



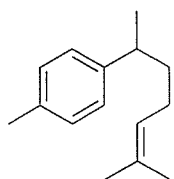
curcumin (1):  $R_1=R_2=OMe$   
 demethoxycurcumin (2):  $R_1=OMe, R_2=OH$   
 bisdemethoxycurcumin (3):  $R_1=R_2=OH$



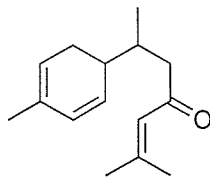
ar-turmerone (4)



curcumenol (5)



zingiberene (6)



$\alpha$ -turmerone (7)

Fig. 8 ウコンの主要成分

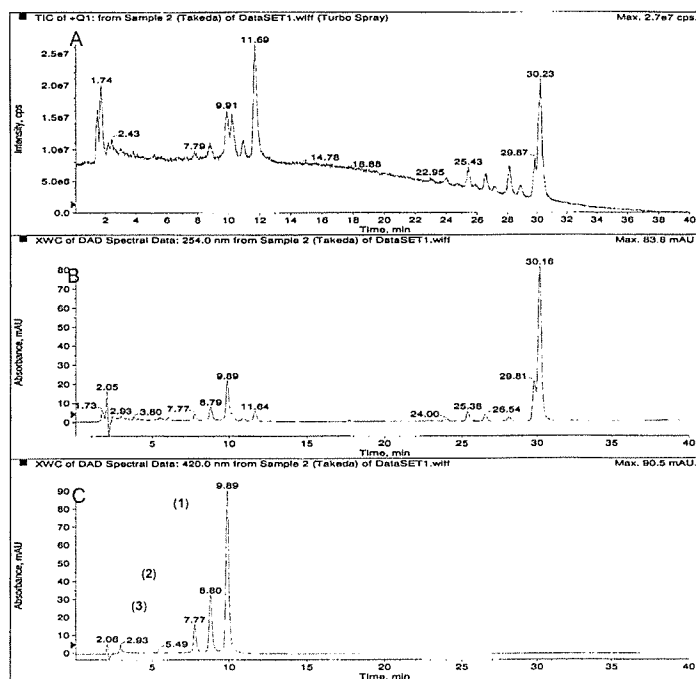


Fig. 9 HPLCによるウコン成分の分離

A: TIC; B: UV 254nm; C: UV 420nm

特定保健用食品の新たな審査基準に関する研究  
—多機能多成分複雑系としての食品における有効性評価—

分担研究者 合田 敏尚（静岡県立大学食品栄養科学部助教授）

研究要旨

代謝性疾患のリスクを低減させることを目的とする特定保健用食品について、多機能多成分であっても有効性を評価できる方法を明らかにすることを目的とし、保健の用途ごとに中間評価指標として利用できる標的バイオマーカーの探索と考案を行った。食後血糖上昇の新規バイオマーカーを探索する方法として血球遺伝子のマイクロアレイ解析が有効であることが示唆された。特定保健用食品に利用されている代表的なモデル食品成分（カテキン、難消化性デキストリン）を用いた臨床試験をおこない、内臓脂肪細胞機能のバイオマーカーであるアディポネクチンは食品成分によって分泌が促進されること、また、その作用には遺伝子多型による個人差があることが明らかになった。

A. 研究目的

現行の特定保健用食品の表示制度では、関与成分と保健の用途がそれぞれ単一であることが原則であるため、複数の関与成分が混在していたり、複数の生理作用をもたらす成分が含まれている場合には、一部の成分や一部の生理作用だけが考慮の対象になり、他は無視されるという矛盾がある。本来、食品は複数の機能性成分が含まれる複雑系として存在しているので、目的とする保健の用途に対する食品の有効性を、食品全体として評価するシステムが構築されることが望まれる。

医薬品とは異なり、食品の最終評価指標は健康の維持増進と疾病リスクを低減させることであり、中間評価指標についても、より短期的な臨床検査指標をバイオマーカーとして選択できることが望まれる。また、効果の根拠についても、薬理的な作用機構が明確になるまで判断を保留にすることよりも、信頼できるバイオマーカーによって作用の各ステップを確認し、それを統合して「科学的な論理的妥当性」によって有効性を判断する

という視点の転換が必要と考えられた（表1）。

そこで、代謝性疾患のリスクを低減させることを目的とする特定保健用食品について、多機能多成分であっても有効性を評価できる方法を明らかにすることを目的とし、保健の用途ごとに中間評価指標として利用できる標的バイオマーカーの探索と考案を行い、さらに、今後バイオマーカーの妥当性を検証するための臨床疫学試験の方法論の検討を行うこととした。

まず、生活習慣病の境界領域者を対象とした現行の保健の用途を分類・整理したところ、今後、新開発食品として開発および申請が多いと見込まれる保健の用途に関連する指標としては、血糖と血清脂質（中性脂肪）が注目された。これらに関連する特定保健用食品の関与成分として利用されている食品成分を作用機序の点から整理すると、食後血糖上昇を抑制する食品成分（難消化性デキストリンなど）、血清中性脂質の上昇を抑制する食品成分（多価不飽和脂肪酸、中鎖脂肪酸など）、体脂肪蓄積を抑制する成分（カテキンなど）のよ

うに分類された。そこで、本研究では、モデル食品成分として、難消化性デキストリン、多価不飽和脂肪酸、中鎖脂肪酸、茶カテキンを取り上げ、動物試験あるいは臨床試験により、それぞれの作用機序と有効性の評価に用

いる指標の検討を行うこととした。今年度は、血糖上昇の初期変化のバイオマーカーと内臓脂肪の代謝状態を示すバイオマーカーの検討を開始した。

表1 多機能多成分複雑系としての食品

	医薬品	特定保健用食品 (従来型)	特定保健用食品 (今後)
関与成分	薬剤	食品成分(単一)	食品成分(多成分)
用途	薬理効果	保健の用途	保健の用途
評価指標 (最終)	死亡 合併症発症	疾病リスク	疾病リスク
評価指標 (中間)	臨床検査値 (血糖、血清脂質、血圧など)	臨床検査値	臨床検査値 短期バイオマーカー
効果の根拠	作用機構 体内動態	作用機構	科学的妥当性
試験方法	臨床疫学	臨床疫学	臨床疫学

## B. 研究方法

### 1. 動物モデルによる血糖関連バイオマーカーの探索

#### 1) 動物

短期間の血糖上昇の履歴を鋭敏に検出するバイオマーカーを検索するために、Streptozotocin 投与によって高血糖を誘導した直後における血球遺伝子発現の変化を検討した。6週齢のWistar系雄ラットにStreptozotocinを腹腔内投与(40mg/kg体重)し、対照群には生理的食塩水のみを腹腔内投与した。投与の5日後にジエチルエーテル麻酔下で尾先端から採血した[実験1]。

また、2型糖尿病の発症過程における血糖上昇を評価するためのバイオマーカーを検索するために、自然発症糖尿病モデルラットOLETFを用い、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(miglitol)の投与によって正常化する血球遺伝子発現の変化を検討した。4週齢のLong-

Evans系OLETF雄ラットならびに4週齢のLong-Evans系LETO雄ラット(対照)を1週間、標準固形飼料を用いて馴化させた後、対照食(41%コーンスターチ、16%スクロース、8%コーンオイル、5%ラード、AIN93準拠ミネラル、ビタミン含有)、あるいは対照食に $\alpha$ -グルコース阻害剤miglitolを800mg/kg添加した飼料を16週間、自由摂取させた。実験期間中は飲用水を自由摂取させた。実験開始から4週間毎にジエチルエーテル麻酔下で尾先端から採血し、血漿グルコース濃度(以下、血糖値)をグルコースオキシダーゼ法に基づいたグルコース-C-テストワコーキット(和光純薬工業)を用いて測定した[実験2]。

#### 2) マイクロアレイ解析

尾先端から採血した血液150 $\mu$ lを速やかにバックジーンRNA(PreAnalytiX)500 $\mu$ lと混和してから12-24時間、室温に放置し、RNeasy Miniキット(キアゲン)を使用して、

総 RNA を抽出した。総 RNA 50 ng をテンプレートとして用い、Low RNA Fluorescent Linear Amplification キット (アジレント) を使用して cyanine 3 で蛍光ラベルした cRNA を合成した。合成された cyanine 3 ラベル化 cRNA を 1  $\mu$ g 用い、Gene Expression Hybridization キット (アジレント) のプロトコルに従って rat 22k microarray システム (アジレント) を用いてマイクロアレイ解析を行った。

## 2. モデル食品成分を用いた臨床試験におけるバイオマーカーの探索

### 1) モデル食品成分を用いた臨床試験

機能性食品成分をサプリメントとして摂取する研究モデルとして、難消化性デキストリンおよび茶カテキンを含む食品を用いて 12 週間の無作為化臨床試験を行った。BMI が 23 以上 30 未満の成人男性 20 名 (年齢 46 $\pm$ 14 歳) をランダムに 2 群に分け、二重盲検法により、茶カテキン含有食品 (250mg サンフェノン BG(太陽化学)、5g 難消化性デキストリン(松谷化学)混合粉末) あるいはプラセボ食品 (5g デキストリン粉末) を 1 日 3 回、食事とともに 12 週間摂取させた。試験開始 2 週間前から試験期間中は、抗酸化性ビタミン (ビタミン C、ビタミン E、 $\beta$ -カロテン) や抗酸化性食品成分 (カロテノイド、カテキン、ポリフェノール類) のサプリメントの摂取を控えるように指示をした。耐糖能および脂質代謝を反映する血液指標として、一般健康診査項目以外に血漿アディポネクチンを観察するとともに、抗酸化指標/酸化傷害指標として、血漿過酸化脂質、白血球抗酸化関連遺伝子 mRNA 発現量、尿中イソプロスタンを測定した。さらに、白血球の DNA を遺伝子多型解析に用いた。生活習慣病のうち特に糖尿病と肥満症に着目し、生体内の糖代謝やエネルギー代謝において重要な役割を果たしている候補遺伝子としてアディポネクチン遺伝子を選び、単一塩基多型 (SNP) と機能性食品成分

による介入試験の効果との関連を調べた。

### 2) 難消化性デキストリンのエネルギー値の評価法の検討

糖類のエネルギー値の算出には、小腸で消化・吸収される画分 (available carbohydrate: AC) と結腸で発酵・吸収を受ける画分 (fermentable carbohydrate: FC) の両方を定量的に評価する必要があるが、これまで生理的な条件下で in vivo で糖類の AC と FC を区別して評価した報告はない。そこで、間接熱量測定法を用いて、糖類を摂取した後の被験者の糖質由来エネルギー消費量の変動経過を解析することにより、難消化性デキストリンの AC 画分および FC 画分を in vivo で推定し、それをもとにエネルギー値を評価した。

健康成人 17 名を終夜絶食させた後、水 (対照)、消化性デキストリン (0.3 g/kg) あるいは難消化性デキストリン (0.6 g / kg ; Fibersol-2) の水溶液を経口的に投与し、8 時間後まで、1 時間毎に間接熱量計により糖質由来エネルギー消費量の経時変化を記録し、尿中窒素排出量で補正した。さらに、呼気 H<sub>2</sub> 濃度を測定した。投与 3 時間後と 6 時間後に低炭水化物食 (各 1437kJ; 糖質エネルギー 5%) を与えた。実験は 7 日以上の間隔でクロスオーバーデザインによって 9 回繰り返し、被験者には 3 種類の試験食を無作為循環形式で割り付け、各試験食品を 3 回ずつ与えた。

## 3. 健康診断受診者における生活習慣病ハイリスク者の抽出

静岡県 I 市で 2005 年 6 月から 8 月に健康診断を受診した 2,484 人を対象とした。メタボリックシンドロームの診断基準である“腹囲、血圧、血糖値、中性脂肪、HDL コレステロール”の 5 項目を変数として、60 歳代の男性について主成分分析を行った。それぞれの変数の第 1 主成分ならびに第 2 主成分の値により、それぞれ、第 1 主成分、第 2 主成分のあらかず軸の性質を決定した。個々の対象者について第 1 主成分ならびに第 2 主成分の値を求め、

2 次元のグラフ上にプロットして 4 つのグループに区分した。また、対象者には健康診断受診時に簡易版自記式食事歴質問表 (BDHQ) を用いて食事調査を行った。統計解析には SPSS for windows 12.0J を用いた。

#### 4. 倫理面への配慮

動物を用いる研究については、静岡県立大学実験動物利用倫理規定に従って行った。また、臨床試験は、静岡県立大学倫理委員会の承認 (承認番号 17-7) を受けて行った。

### C. 研究結果

#### 1. 動物モデルによる血糖関連バイオマーカーの探索

##### 1) Streptozotocin 投与における高血糖誘導時における遺伝子発現の変化 [実験 I]

Streptozotocin 投与後 5 日目に高血糖 (400mg/dl) が誘導されたラットの血液を用い、血球 mRNA のマイクロアレイ解析を行ったところ、11,389 遺伝子の発現が確認された。対照群に比べて Streptozotocin 投与によって 1.74 倍以上に発現が上昇 (底 2 の対数の値が 0.8 以上) した遺伝子の数が 234 個検出され、0.57 倍以下に発現が減少 (底 2 の対数の値が 0.8 以下) した遺伝子の数は 17 個であった。Streptozotocin 投与によって遺伝子発現が上昇した遺伝子を推定される機能によって分類

してみると、機能が推定できる遺伝子のうち、シグナル伝達関連の遺伝子群が 29%、エネルギー/代謝関連の遺伝子群が 19%と高い割合を示した。また、タンパク質合成関連の遺伝子群は 14%、クロマチン/転写関連の遺伝子群が 12%であった (表 2)。Streptozotocin 投与ラットで顕著に遺伝子発現が増大したシグナル伝達関連遺伝子の中には、S100 タンパク質、インターロイキン 1 $\beta$ 、ケモカインなどの分泌型サイトカイン様因子が含まれており (表 3)、また、G-タンパク質やチロシンキナーゼなどの膜貫通型受容体を介したシグナルカスケードの遺伝子の多くも発現が増大した (表 4)。

表 2 streptozotocin 投与による高血糖に伴う血球遺伝子の発現量の変化

発現量が増大した遺伝子	
総数	234
分類可能な遺伝子	102 (100%)
シグナル伝達関連	30 (29%)
エネルギー/代謝関連	19 (19%)
アポトーシス/ストレス関連	7 (7%)
生体防御関連	10 (10%)
細胞分裂関連	1 (1%)
クロマチン/転写関連	12 (12%)
糖タンパク質	3 (3%)
マトリクス/構造タンパク質	6 (6%)
タンパク質合成関連	14 (14%)
その他	3 (3%)
発現量が減少した遺伝子	
	17

表 3 streptozotocin 投与による高血糖に伴って遺伝子発現が増大したサイトカイン様因子

遺伝子名	増大幅 (倍)
S100a9	S100 calcium binding protein A9 (calgranulin B) 2.83
S100a8	S100 calcium binding protein A8 (calgranulin A) 2.79
Il1b	interleukin 1 beta 2.20
Ccl6	chemokine (C-C motif) ligand 6 2.08
S100a4	S100 calcium-binding protein A4 2.04
S100a6	S100 calcium binding protein A6 (calcyclin) 2.00
Ck1f1	chemokine-like factor 1 1.87



表4 streptozotocin投与による高血糖に伴って遺伝子発現が増大したG-タンパク質/  
チロシンキナーゼ関連遺伝子

G-タンパク質関連タンパク質		
Gng10	Guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 10	2.89
Rgs2	Regulator of G-protein signaling 2	2.08
Edg5	Endothelial differentiation, sphingolipid G-protein-coupled receptor, 5	1.89
Gps1	G protein pathway suppressor 1	1.75
Ras関連タンパク質		
RAP-1A	Ras-related protein RAP-1A	1.78
Rassf5	Rasassociation (RalGDS/AF-6) domain family 5	1.74
タンパク質キナーゼ/ホスファターゼ		
Dusp6	Dual specificity phosphatase6	2.36
Pla2g7-predicted	Phospholipase A2, group VII (platelet-activating factor acetylhydrolase, plasma) (predicted)	1.93
Ptpro	Protein tyrosine phosphatase, receptor type, O	1.88
Ppp1cb	Protein phosphatase 1, catalytic subunit, beta isoform	1.85
RGD1311147-predicted	Similar to magnesium-dependent phosphatase-1 (predicted)	1.84
Impk	Inositol polyphosphate multikinase	1.84
Stk25	Serine/ threonine kinase 25 (STE20 homolog, yeast)	1.79
Map3k8	Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8	1.78
Ptp4a1	Protein tyrosine phosphatase4a1	1.75
その他		
Khdrbs1	Src associated in mitosis, 68 kDa	2.23
Calm2	Calmodulin 2	2.00

## 2) 2型糖尿病モデルラット OLETF における糖尿病発症に伴う遺伝子発現の変動 [実験II]

OLETF ラットを対照食を用いて 16 週間飼育したところ、血糖値は徐々に上昇し、12 週以後は 200mg/dl を越えた。OLETF ラットを miglitol 添加食を用いて飼育したところ、12 週以後の血糖値上昇が抑制された。実験食を用いて 16 週間飼育した時点で、血球の遺伝子発現をマイクロアレイによって解析してみたところ、LETO ラット (対照ラット) に比べて、対照食を投与した OLETF ラットでは、2 倍以上 (あるいは 1/2 以下に) 変動した遺伝子の数が 457 個であった。miglitol 添加食を投与した OLETF ラットでも LETO ラットに

比べて 2 倍以上 (あるいは 1/2 以下に) 変動した遺伝子は 499 個であった (表5)。対照食を投与した OLETF ラットで発現が増大した遺伝子 238 個のうち、多くは miglitol 添加食を投与した OLETF ラットでは低下していたので、これらの遺伝子群をクラスター解析によって分類/抽出してみた (図1)。OLETF ラットで発現が増大し、miglitol 添加食投与ラットで LETO ラットの程度まで発現が抑制された遺伝子 (グループ1~4) の中には、AMP キナーゼや MAP キナーゼのカスケードに関与する情報伝達関連遺伝子が多く含まれていた (表6)。

表5 2型糖尿病モデルラットOLETFにおける血球遺伝子発現量の変動  
および miglitol 添加食投与の影響

	増大 (数)	減少 (数)	合計
OLETF (対照食) /LETO	238 (4.08%)	219 (3.76%)	457 (7.84%)
OLETF (対照食) /OLETF (miglitol)	160 (2.75%)	115 (1.97%)	275 (4.72%)
OLETF (miglitol) /LETO	281 (4.82%)	218 (4.82%)	499 (8.56%)

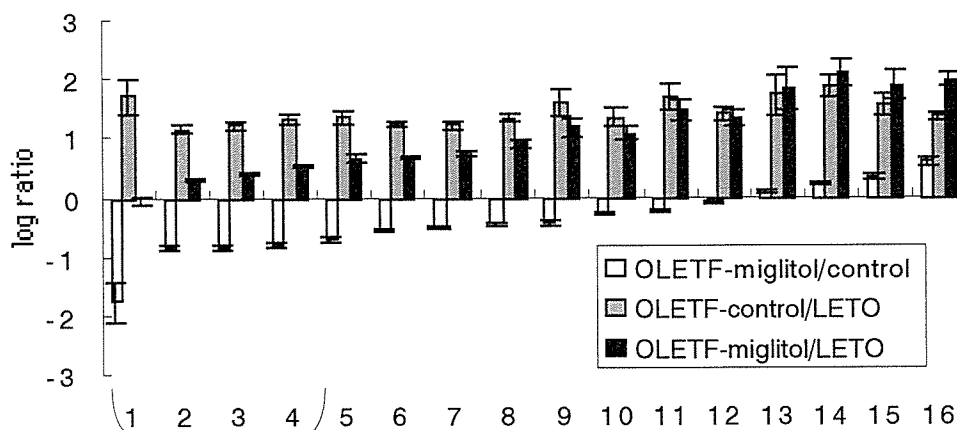


図1 OLETFラットで遺伝子発現が上昇しミグリトール摂取により発現が抑制された遺伝子のクラスター解析による分類

対照食を摂取させた OLETF ラットの場合に LETO ラットより 2 倍以上発現が上昇した遺伝子について、OLETF-対照食群、OLETF-miglitol 添加食群、および LETO 群 (対照食摂取) の各遺伝子発現量の比をパラメーターにしてクラスター解析 (SOM) を行った。その遺伝子発現のパターンによって、16 の遺伝子グループに分類された。各遺伝子グループの発現量比の対数を平均±標準誤差で示した。miglitol 添加食によって OLETF ラットの遺伝子発現が LETO のレベルの発現パターンに正常化する傾向を示す 1-4 の遺伝子群をカッコで示した。

表6 OLETFラットで発現が上昇し、ミグリトール摂取により発現が抑制された情報伝達関連遺伝子

遺伝子名	OLETF /LETO	OLETF (miglitol) /LETO
SNF1-like kinase (Snf1lk)	2.81	1.11
Protein kinase, AMP-activated, gamma 2 non-catalytic subunit (Prkag2)	2.77	1.09
PCTAIRE-motif protein kinase 1 (Pctk1), transcript variant 2	2.03	1.18
GTP-binding protein Rab0 (Rab0)	2.01	1.21
Dual specificity phosphatase 5 (Dusp5)	2.17	1.27
Pyruvate dehydrogenase kinase 1 (Pdk1)	2.13	1.31
Cyclin-dependent kinase 7 (Cdk7)	2.11	1.37
Protein phosphatase 1B, magnesium dependent, beta isoform (Ppm1b)	2.19	1.38
Mitogen activated protein kinase kinase 1 (Map2k1)	2.36	1.44
Protein tyrosine phosphatase, receptor type, O (Ptpro)	2.83	1.51

## 2. モデル食品成分を用いた臨床試験におけるバイオマーカーの探索

難消化性デキストリンと茶カテキンを含むモデル食品の摂取によって変動する新規の臨床検査指標を検索したところ、試験食品の摂取により血漿過酸化脂質濃度と尿中イソプラスタン排泄量に特に顕著な変化が見られ、それぞれ対照群の 20%、50%にまで低下した。また、試験食品により白血球の抗酸化関連酵素遺伝子である Cu/Zn-SOD の mRNA 発現量が増大した (図 2)。一方、対象者 20 名のうち、10 名にアディポネクチン遺伝子の第 45 ヌクレオチドの変異 (T/G, G/G) が検出された。試験食品摂取によって血漿アディポネクチン濃度は上昇する傾向が見られたが、この効果はアディポネクチン遺伝子の多型によって異なっていた。遺伝子変異のない (T/T) 群では、試験食品の摂取により血漿アディポネクチン濃度が上昇し、12 週間後には対照群に比べてその濃度は有意に高くなっていた ( $P<0.05$ )。一方、アディポネクチン遺伝子の

変異を持つものでは、試験食品による血漿アディポネクチン濃度の上昇は見られなかった (図 3)。

モデル食品の成分として利用した難消化性デキストリンについて、消化吸收および発酵吸収を考慮に入れたエネルギー評価方法が確立していなかったため、間接熱量測定法の原理を用いて、難消化性デキストリンのエネルギー値の評価方法を検討してみた。被験者に難消化性デキストリンの水溶液を投与すると、AC 画分による初期の糖質由来エネルギー消費量の上昇がみられた後、2~3 時間後から呼気水素ガス濃度の上昇が観察され、6~8 時間後に糖質由来エネルギー消費増加量の第 2 のピークが観察された。投与 24 時間後までの呼気水素濃度の経時変化をもとに FC による糖質由来エネルギー消費量を数学モデルを用いて算出したところ、難消化性デキストリンの FC 画分は  $40 \pm 4$  %と推定された。さらに、難消化性デキストリンの食物繊維画分のエネルギー値は  $5.2 \pm 0.7$  kJ/g と推定された。

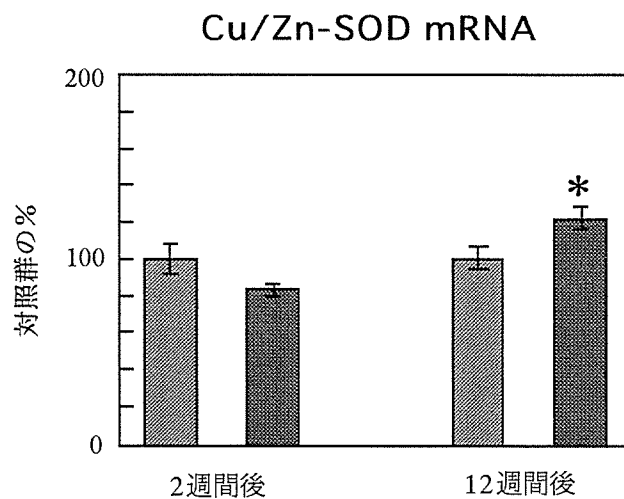


図 2 モデル食品摂取による白血球抗酸化関連酵素 mRNA の変動

■ プラセボ対照群    ■ カテキン食品摂取群

平均±標準誤差 (N = 10/ 群) \* 対照群に比べて  $P<0.05$  で有意差あり。

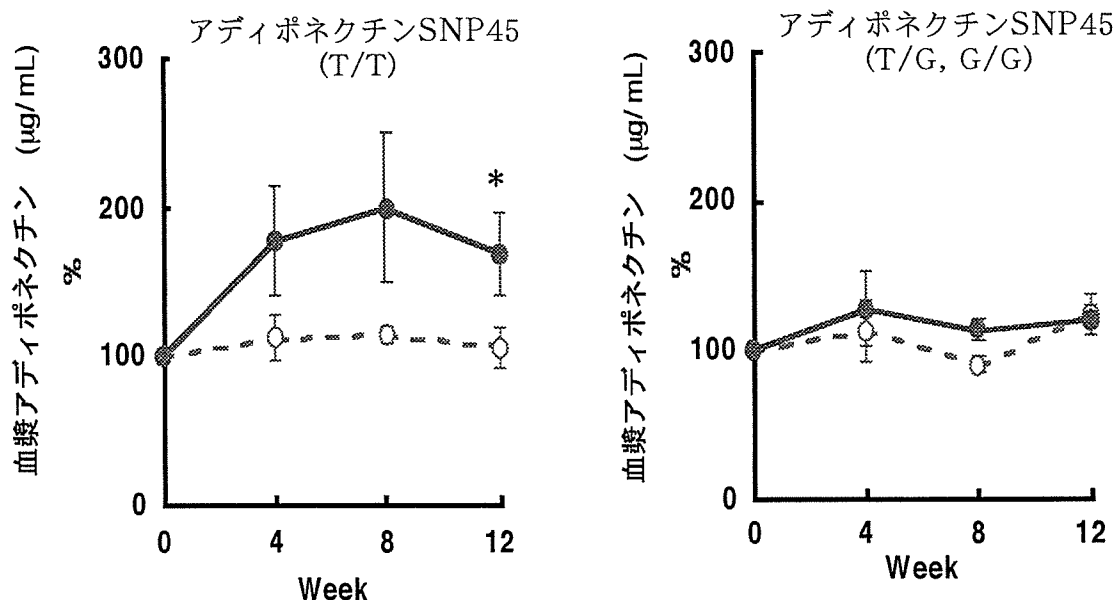


図3 カテキン/ 難消化性デキストリン含有試験食品による血漿アディポネクチン濃度の変化に及ぼすアディポネクチン遺伝子多型 (SNP45) の影響

血漿アディポネクチン濃度を試験開始時と比較して相対%で表した。

●カテキン/ 難消化性デキストリン含有試験食品群, ○プラセーボ食品群

平均±標準誤差 (N =4-6/ 群)

\*プラセーボ食品群に比べてP<0.05 で有意差あり。

### 3. 健診受診者における生活習慣病ハイリスク者の抽出

ヒトにおける有効性評価試験をより効率的に行うためには、被験者の特性を可能な限り標準化することが必要と考えられるので、主要な誤差要因である食事摂取状況を考慮した試験手法の開発を試みた。健診対象者の中で60歳代の男性を対象に、メタボリックシンドロームの診断基準である「腹囲、血圧、血糖値、中性脂肪、HDL コレステロール」の5項目で主成分分析を行い、主成分分析の結果得られた第1主成分と第2主成分の成分値をもとにして調査対象者を4つのグループに分けた(図4)。x軸の正の方向にいくほどメタボリックシンドロームの危険因子を多く持っており、負の方向へ行くほど危険因子は少なくなっ

いた。また、y軸の正方向へいくほど高血圧、糖尿病の傾向があり、負方向は高脂血症、肥満の傾向があった。x軸とy軸で4分割したそれぞれのグループの特徴をみると、第3グループ(第1主成分が正で、第2主成分が負)は高脂血症とアルコール性肥満の傾向があった。第4グループ(第1主成分が正で、第2主成分も正)はメタボリックシンドロームの特性をより多く持ち合わせているグループであった(表7)。各グループの特徴的な食品摂取状況をみると、第1グループは乳類・野菜の摂取量が多く肉よりは魚の方が摂取比率が高い傾向にあるのに対し、第4グループはいも類、豆類、アルコールの摂取量が多く、油脂、肉類、乳類、野菜類、果実類の摂取量が少なかった。

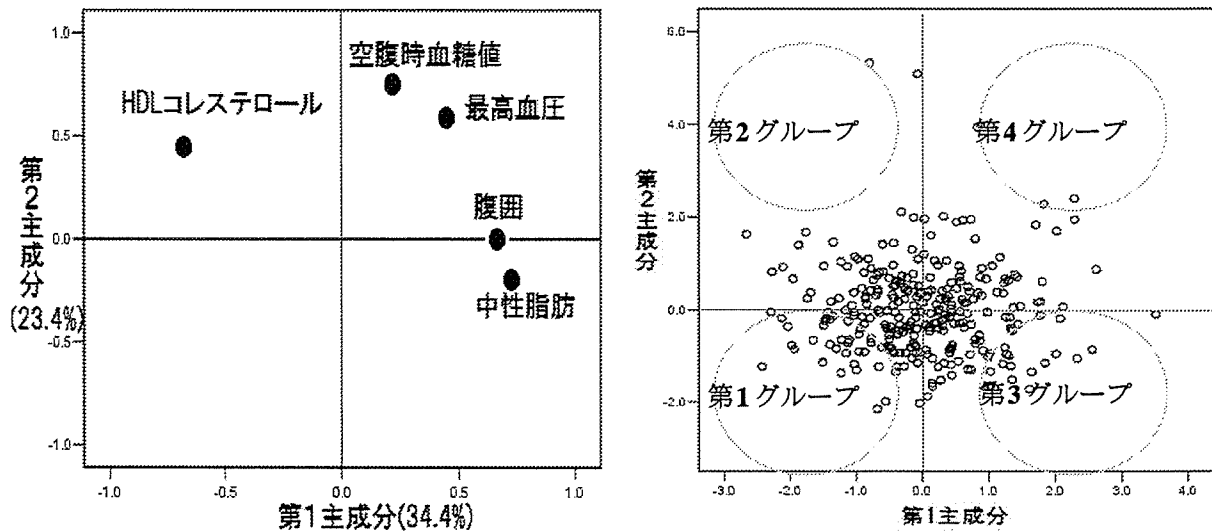


図4 主成分分析によるメタボリック症候群高リスク者の選別

メタボリック症候群の診断指標である腹囲、空腹時血糖値、血圧、中性脂肪、HDL-コレステロールを変数として主成分分析をおこない、第1主成分と第2主成分によって健診受診者を4つのグループに分類した。

表7 主成分分析により分類した各グループの身体計測値ならびに臨床検査値の特徴 (60代男性)

	第1グループ n=86	第2グループ n=66	第3グループ n=74	第4グループ n=64
年齢 (歳)	64.5 ± 2.6	64.9 ± 2.8	64.9 ± 2.7	65.0 ± 3.1
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	21.7 ± 2.2	22.2 ± 2.4	24.5 ± 2.3 **	25.1 ± 2.5 **
腹囲 (cm)	80.1 ± 6.6	80.8 ± 6.4	89.2 ± 5.9**	89.4 ± 5.9**
収縮期血圧 (mmHg)	118 ± 11	136 ± 10**	128 ± 12**	146 ± 14**
拡張期血圧 (mmHg)	71.8 ± 9.0	79.8 ± 8.0**	79.2 ± 9.1**	83.8 ± 9.6**
空腹時血糖値 (mg/dl)	97.5 ± 9.3	112 ± 24**	99.9 ± 8.4	121 ± 24 **
HbA1c (%)	5.0 ± 0.42	5.6 ± 1.10*	5.0 ± 0.34	6.0 ± 1.15**
血清中性脂肪 (mg/dl)	86.4 ± 30.9	78.7 ± 30.9	171.2 ± 83**	139 ± 55**
血清総コレステロール (mg/dl)	193 ± 31	198 ± 29	197 ± 35	197 ± 29
血清HDLコレステロール (mg/dl)	55.9 ± 10.4	70.0 ± 14.6 **	43.8 ± 7.8**	51.0 ± 10.0*

メタボリック症候群の診断指標である腹囲、空腹時血糖値、血圧、中性脂肪、HDL-コレステロールを変数として主成分分析をおこない、第1主成分と第2主成分によって健診受診者を4つのグループに分類した。Mean ± SD, \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 いずれも第1グループと比較した有意差を示す。

## D. 考察

### 1. 血糖関連バイオマーカー

本研究では、高血糖発症初期に起こる遺伝子発現の変動に焦点を当て、マイクロアレイによって血球遺伝子の発現の網羅的解析を行ったところ、Streptozotocin 投与によって急激に血糖が上昇した時には、血球の遺伝子は対照群に比べて顕著に上昇していることが多いことが明らかになった。特に G-タンパク質を介した情報伝達関連の遺伝子群の発現が上昇し、それと同時に IL-1 $\beta$  と S100a8/9 の遺伝子発現が上昇していることが注目された。高血糖時に産生される AGE (advanced glycation end products ; 最終糖化産物) は、膜状に存在する AGE 受容体 (RAGE) に結合し、G-タンパク質を活性化することによって、IL-1 $\beta$  の発現を上昇することが知られており、産生された IL-1 $\beta$  は組織の炎症を促進することが近年注目されている。また、RAGE に結合するサイトカイン様因子である S100a8/9 は、RAGE に結合し、IL-1 $\beta$  の産生をさらに活性化させることも報告されている。したがって血糖値が短期間に上昇すると、AGE を介した情報伝達関連遺伝子の発現が急激に上昇することが推察された。それゆえ、AGE を介したシグナル伝達系の遺伝子の中には、高血糖初期のバイオマーカーとして利用できるものが含まれている可能性が高いと考えられた。

次に本研究では、2 型糖尿病モデルの OLETF ラットを用いて、血球由来の遺伝子の発現変動について検討した。クラスター解析により、OLETF ラットの血球で LETO ラットに比べて発現が上昇している遺伝子の多くは、ミグリトール投与群で抑制されていることが明らかになった。これらの特徴をもつ遺伝子を検索したところ、実験 1 と同じように、G-タンパク質を介した情報伝達関連の遺伝子群が多く含まれていた。それゆえ、急激な血糖上昇だけでなく、緩やかな血糖の変化や断続的な食後高血糖に対しても AGE によって誘導される情報伝達関連の指標が鋭敏に変動す

る可能性がある。これらの指標を詳細に解析することにより、より短期的な糖化および炎症誘発リスクのバイオマーカーを見い出すことができるものと期待できる。

### 2. 臨床試験におけるメタボリック症候群の発症リスク評価法の検討

肥満症や 2 型糖尿病を中心としたメタボリックシンドロームの病態には、アディポサイトカインの分泌異常が深く関与していることが明らかになっている。このうちアディポネクチンは、内臓脂肪による代謝異常の評価指標であり、その分泌量が糖尿病や動脈硬化の進展と逆相関することから、現在のところ、メタボリック症候群の発症リスクマーカーとして最も有望視されている。本研究の結果も、メタボリック症候群のリスク者に対する試験食品の効果判定指標として血漿アディポネクチン濃度が有用であることを示している。一方、モデル試験食品 (難消化性デキストリンと茶カテキンの混合物) によって血漿アディポネクチン濃度が上昇するかについては、アディポネクチン遺伝子の多型によって影響を受けることも明らかになった。本研究で検討したアディポネクチン遺伝子多型 (ADN45 T/G, G/G) は日本人の 48%に見られるものであり、その遺伝子型はきわめて広く分布していると考えてよいので、機能性食品成分の効果については、被験者の素因などの特性をみきわめたくて評価することも考慮すべきであると考えられる。

さらに、本研究では一般の健康診断受診者を対象として、メタボリックシンドロームの判定基準に用いられる高血圧、腹囲、中性脂肪、血糖値、HDL コレステロールの 5 つのパラメーターを用いて主成分分析を行い、対象者の特性の分類を試みた。主成分分析の結果、第 1 主成分 (横軸) の得点は、HDL コレステロールが負の値を示し、血糖値、腹囲、中性脂肪、血圧の値が正の方向にあり、メタボリ

ックシンドロームと強い正の相関を示した。対象者の第1主成分の値も、正にかたよるほどメタボリックシンドローム型の臨床検査値を示したので、第1主成分はメタボリックシンドロームの危険度を示すと考えられた。第2主成分（縦軸）は、メタボリックシンドロームの指標の中でも、血糖値と血圧が特に正方向に高い得点を示していた。従って、第1主成分と第2主成分がともに正の値を示す第4グループの対象者は、特に糖尿病の病態を基盤にしたメタボリック症候群の発症リスクの高い集団であると考えられる。血糖関連の保健機能食品が有効に利用されるべき集団はこの集団であり、当該用途を目的とした食品の評価のための臨床試験もこの集団を対象として行われることが望ましいと考えられる。本研究からこのグループの食品摂取状況は特徴的であり、アルコールの摂取が多いと同時に、野菜、果物、乳類などが不足しやすい食事をしているものが多いことが明らかになった。臨床試験に際しては、対象者の食品摂取状況をアセスメントして、その交絡要因を考慮に入れた上で食品の効果を正しく評価することが重要であると考えられた。

## F. 結論

多機能多成分複雑系としての食品についての今後の課題は、複数の機能性成分が含まれる食品であっても、バイオマーカーを正しく設定することにより、保健の用途に関する有効性の評価が可能になるという視点が明確にされた。評価の根拠として最低限必要とされる生体指標（バイオマーカー）を、保健の用途ごとに明確にする必要がある。「作用機構」にかわり、「科学的な論理的妥当性」によって作用の本質が十分に推定されるかを具体例をあげて検証する必要がある。

今後は、多機能多成分モデル食品として、難消化性デキストリン、茶カテキンあるいは各種脂肪酸含有脂肪を必要に応じて組み合わせた食品を設計し、動物実験をおこない、バイ

オマーカーを根拠にして理論的に予測される効果が再現性良く認められるかを検証することが必要であろう。さらに、臨床試験をおこない、論理的に妥当なバイオマーカーの変動がヒトで見られることを実証的に検証することも必要である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Suruga, K., Kitagawa, M., Yasutake, H., Takase, S., and Goda, T.: Diet-related variation in cellular retinol-binding protein, type II gene expression in rat jejunum. *Br. J. Nutr.*, 94, 890-895, 2005.
- 2) Chen, W., Suruga, K., Nishimura, N., Goda T., Lam, V.N. and Yokogoshi, H.: Comparative regulation of major enzymes in the bile acid biosynthesis pathway by cholesterol, cholate and taurine in mice and rats. *Life Sci.* 77, 746-757, 2005.
- 3) Goda, T., Kajiya, Y., Suruga, K., Tagami, H. and Livesey, G.: Resistant maltodextrin availability, fermentability and energy value: modeling of short-term indirect calorimetry measurements in healthy adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, in press.
- 4) Fushimi, T., Suruga, K., Oshima, Y., Fukiharu, M., Tsukamoto, Y. and Goda, T.: Dietary acetic acid reduces serum cholesterol and triglyceride in rats fed a cholesterol-rich diet. *Br. J. Nutr.*, in press
- 5) Mochizuki, K., Suruga, K., Fukami, H., Kiso, Y., Takase, S. and Goda, T.: Selectivity of fatty acid ligands for peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  which correlates with transcriptional machinery-recruiting activity in Caco-2 cells. *Life Sci.*, submitted.

### 2. 学会発表

- 1) 宮内理絵, 駿河和仁, 合田敏尚: 機能性食品成

- 分の臨床試験における新規バイオマーカーの探索：白血球における抗酸化関連酵素遺伝子の発現変動. 第 59 回日本栄養・食糧学会総会（東京），講演要旨集, p.140, 2005.
- 2) Goda, T., Suruga K., and Takase, S. : Diet-related variation of cellular retinal-binding protein, Type gene expression in rat jejunum, FASEB Summer Research Conference on Nutrient Control of Gene Expression and cell Signaling (Tucson, USA). Abstract p. P-5, 2005.
- 3) 倉貫早智, 宮内理絵, 合田敏尚：機能性食品成分（茶カテキン）の摂取と血漿アディポネクチン濃度との関連. 第 27 回日本臨床栄養学会総会・第 26 回日本臨床栄養協会総会 第 会連合大会（横浜），講演要旨集, p. 35, 2005.
- 4) 合田敏尚：個人に対応した栄養指導と検査一物質・遺伝子多型からのアプローチ. 日本未病システム学会第 1 回臨床検査部会・栄養部会合同セミナー（東京），講演要旨集, p. 11-12, 2005.
3. その他
- 1) 合田敏尚：ニュートリゲノミクスによる機能性食品科学の新展開. 食品と開発, 40, 8-10, 2005.
- 2) 合田敏尚：食後高血糖とグリセミックインデックス, グリセミックロード. カレントセラピー, 食後高血糖の病態・診断・治療, 特別号 65-70, 2006.
- 3) 合田敏尚：ニュートリゲノミクスとバイオマーカー- 保健機能食品（サプリメント）の方向性-. アニムス、特集サプリメント 41, 27-33, 2006



# 見直された保健機能食品の新制度

山田和彦

(独) 国立健康・栄養研究所  
食品表示分析・規格研究部

## Revised Foods System of Food with Health Claims

Kazuhiko YAMADA

Division of Food Analysis Research,  
National Institute of Health and Nutrition

In response to a growing interest in health, the “health food” issue was put on a review by the “Study Panel regarding Appropriate “Food with health claims” established in April 2003 from various perspectives regarding health food products such as: the role in the fitness of people, how to ensure the safety and benefit; how to provide proper information to consumers; the role of administration, relevant industries and consumers in consideration of the above; and the way the system should be.

As a result, “Appropriate Future “Food with health claims (Proposal)” was drafted as of June 9, 2004. Based on this Proposal and with reference to a technical review conducted by a study group on New FOSHU (Food for Specified Health Uses),” the Ministry of Health, Labour and Welfare has composed a proposed revision of “Food with health claims” system in February and July 2005.

Some new categories of FOSHU are established, such as, Qualified FOSHU, Standardized FOSHU and Reduction of disease risk FOSHU. In light of the purpose of the Food with Nutrient Function Claims, it is now required to indicate the name of nutrient for which the function is claimed. Furthermore, in order to correct such a tendency and educate people regarding balanced diet, it is now mandatory to state on a label “For a better diet, balanced meals based on staple foods, main dish and side dish are important.” and educate people regarding the Food with Health Claims System including the reviews and revisions made this time.

**Key words:** Food with health claims, Qualified FOSHU, Standardized FOSHU, Reduction of disease risk FOSHU

### 1. 「健康食品」に係る制度のあり方に関する検討会

平成15年4月以降、厚生労働省において「健康食品」に係る制度のあり方に関する検討会が、計13回開催されました。国民の健康づくりにおける「健康食品」の役割をどう位置付けるか。「医薬品－現行制度に基づく保健機能食品－いわゆる健康食品－一般食品」の体系のあり方について、「健康食品」の利用・製造・流通の実態は、国民の健康づくりに有効に機能している

か。「健康食品」の安全性・有用性の確保、消費者に対する適切な情報提供、利用者の期待に応えうる「健康食品」はどうあるべきか。これらをもとに、行政、関係業界、消費者の果たすべき役割、制度はどうあるべきか。以上のような点について希望のあった全ての関係団体からのヒアリングを行うとともに、広く意見募集を行い、平成15年10月に「健康食品」に係る今後の制度のあり方についての論点整理がまとめられ、昨年6月9日には検討会による提言が発表された。(図1)

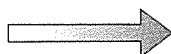
## 提言のポイント

国民が健やかで心豊かな生活を送るためには、1人1人がバランスの取れた食生活を送ることが重要であるとともに、国民が日常の食生活で不足する栄養素を補給する食品や特定の保健の効果を有する食品を適切に利用することのできる環境整備を行うことが重要。

### 現状と課題

- (1) 食生活の乱れ等による健康に関する表示の重要性の高まり、食品の健康の保持増進効果(食品機能)に対する国民のニーズの増大・多様化
- (2) 多種多様な食品機能の研究開発の進展
- (3) 健康と食に関する情報の氾濫
- (4) 「健康食品」の利用増加と健康被害の発生
- (5) 「食育」の必要の高まり
- (6) 消費者への情報提供の歪み

今後、  
 ◎国民が様々な食品の機能を十分に理解できるよう、正確で十分な情報提供が行われること、  
 ◎あわせて、普及啓発を行うこと、  
 ◎安全性を一層確保することが必要。



### 見直し内容(具体的改正事項)

#### (1) 表示内容の充実

- (1) 「条件付き特定保健用食品(仮称)」の導入
- (2) 規格基準型特定保健用食品の創設
- (3) 疾病リスク低減表示の容認
- (4) 特定保健用食品の審査基準の見直し

#### (2) 表示の適正化

- (1) 「食生活は、主食、主菜、副菜を基本に、食事のバランスを。」等の表示の義務づけ
- (2) 「ダイエット用食品」等における栄養機能食品の表示の禁止
- (3) 栄養素名の表示の義務づけ
- (4) 栄養機能食品の対象外のビタミン、ミネラルの表示の適正化

#### (3) 安全性の確保

- (1) 錠剤、カプセル状食品に係る「適正製造規範(GMP)ガイドライン」の作成
- (2) 錠剤、カプセル状食品の原材料に係る安全性ガイドラインの作成

#### (4) 普及啓発等

行政・民間団体の行う普及啓発、データベース、アドバイザースタッフ、健康増進法の虚偽誇大禁止規定の監視強化、関与成分の特定が困難な食品等の有効性の評価方法の研究

図1 「健康食品」に係る制度のあり方に関する検討会による提言のポイント

国民1人1人が、食生活の状況に応じて適切な選択ができるよう正確な情報を広く提供するために、健康の保持増進に資する食品として販売・利用されるもの全般について今後の制度のあり方の方向性をまとめている。

「提言」においては、国民が健やかで心豊かな生活を送るためには、一人一人がバランスの取れた食生活を送ることが重要であるとともに、国民が日常の食生活で不足する栄養素を補給する食品や特定の保健の効果を有する食品を適切に利用することのできる環境整備を行うことが重要であるとされた。そのためには、国民が様々な食品の機能を十分に理解できるよう、正確で十分な情報提供が行われることが必要であり、「健康食品」において表示できる内容を充実させることがその主要な柱の一つとされている。そのなかで、「健康食品」とは、広く、健康の保持増進に資する食品として販売・利用されるもの全般を指し、保健機能食品も含むものであり、「いわゆる健康食品」とは、「健康食品」から保健機能食品を除いたものであるとの立場から、制度の改善点を提言している。

おわりにでは、以下のとおり結んでいる。「いわゆる健康食品」に見られる「健康に有効」「体にいい」などの曖昧な表示が減ることにより、国民に正確な情報が広く提供され、国民1人1人の食品の適切な選択に資することを期待する。事業者は、「健康食品」の安全性について第一義的責任を有することは言うまでもないが、「健康の保持増進の効果」の表示を行うにあ

たっても、国民が混乱することの無いよう、自らその責任を自覚し、利益のみ最優先するのではなく、モラルを持って適切な表示を行うことが重要である。また、関係団体が作る自主基準の活用等により信頼を高めるよう努めるとともに、安全性・有効性に関する情報の収集・分析・提供も積極的に行う必要がある。また、健康と食に関する情報が氾濫する中で、マスメディア等が国民の健康づくりにおいて情報源として果たす役割は非常に大きいことから、「健康食品」について正確で分かり易く迅速な情報提供を期待したい。行政、事業者、消費者、マスコミ、関係有資格者、関係団体等がそれぞれの役割を適切に果たすことにより、「健康食品」の表示の信頼性が高まり、真に国民の健康づくりに役立つことを期待する。新制度が国民の健康づくりに適切な役割を果たしていくことを期待しているが、今後、新制度の実施状況をきちんと調査し、必要に応じてさらなる見直しを行うべきである。あわせて、食品は、食品そのもの又は複数の成分が効果に関係していると考えられ、関与成分の特定が困難な食品等が多数あると考えられる。こうした食品の特性を踏まえ、その有効性の評価方法等の研究を進めるべきである。”

## 「健康食品」に係る制度の見直し

### 表示内容の充実—特定保健用食品(特保)制度の見直し—

- 現行の特保の審査で要求している有効性の科学的根拠のレベルには届かないものの、一定の有効性が確認される食品を条件付きで特保として許可する  
許可表示:「○○を含んでおり、必ずしも根拠は確立されていませんが、  
△△に適している可能性がある食品です。」▶ **条件付き特保**
- 特保としての許可実績が十分である等科学的根拠が蓄積されており、事務局審査が可能な食品について規格基準を定め、審議会の個別審査なく許可する▶ **規格基準型特保**
- 関与成分の疾病リスク低減効果が医学的・栄養学的に確立されている場合、特保の許可において表示を認める▶ **疾病リスク低減表示**



### 表示の適正化—特保・栄養機能食品における表示規制の強化—

- 特保・栄養機能食品に「食生活は、主食、主菜、副菜を基本に、食事のバランスを。」の表示を義務づける
- 栄養機能食品制度の悪用を防ぐため、定義規定の見直し及び表示禁止規定の創設を行う
- 栄養機能食品について、「栄養機能食品(栄養素○○)」という表示を義務づけ、食品中の他の成分・物質による機能表示ではないことを明らかにさせる

### 安全性の確保—ガイドラインに従った自主管理の促進—

- 錠剤・カプセル状食品の製造者等に対し、GMP(適正製造規範)・原材料の安全性確認のための自己点検ガイドラインを通知する

図2 「健康食品」に係る見直し内容

新しい特定保健用食品規格、保健機能食品の表示規制の強化、製造者に対する適正製造規範の作成などに関しての方向性がまとめられた。

### <条件付き特保の科学的根拠について>

現行の特保に比べ、①作用機序、②有効性を確認する試験の方法、の2方向から審査基準を緩和し、条件付き特保とする。

試験 作用機序	無作為化比較試験 (危険率5%以下)	無作為化比較試験 (同5%を超え10%以下)	非無作為化比較試験
明確	現行特保	条件付き特保	条件付き特保
不明確	条件付き特保	条件付き特保	×

※試験の質の担保、安全性についてのヒトや動物試験、国立健康・栄養研究所等による試験等については、従来通り。

<マーク>



### <表示について(省令改正事項)>

許可表示:「○○を含んでおり、根拠は必ずしも確立されていませんが、△△に適している可能性がある食品です。」  
マーク及び文字:「条件付き特定保健用食品」と表示。  
※疾病リスク低減表示は条件付き特保の対象外。

図3 条件付き特定保健用食品

正確な情報提供を推進する観点から、現行の特定保健用食品許可の審査で要求している科学的根拠のレベルには届かないものの一定の有効性が確認される食品については、条件付きで許可対象となった。

## 2. 新しい特定保健用食品制度

「提言」を受け、平成16年度の新特定保健用食品制度に関する基準等策定のための行政的研究班では、現行の特定保健用食品の許可制度を維持した上で、科学的根拠に基づく表示内容の一層の充実を図ることを目的に、具体的には以下の①～③に関し特定保健用食品の審査基準の見直しについて検討がなされた。①条件付き特定保健用食品の導入、②規格基準型特定保健用食品の創設、③疾病リスク低減表示の容認。(図2)

①～③について、特に有効性の考え方を中心に具体的な実施についての検討を行い、栄養機能食品の表示の適正化なども含め昨年10月末に中間的とりまとめが発表された。パブリックコメント、薬事・食品衛生審議会を経て、平成17年2月からと7月から一部ずつが施行されている。

①については、現行の特定保健用食品に比べ、作用機序(関与成分の体内での作用の仕方)、および有効性を確認する試験の方法、の2方向から審査基準が緩和され、図3に示すようになっている。許可表示内容

表1 規格基準型特定保健用食品の規格内容

お腹の調子を整えるための保健の用途として、既に許可された食物繊維やオリゴ糖類9種について1日摂取目安量、表示できる保健の用途、摂取上の注意事項が決められている。

区分	第1欄 関与成分	第2欄 一日摂取目安量	第3欄 表示できる保健の用途	第4欄 摂取上の注意事項
I (食物繊維)	難消化性デキストリン(食物繊維として)	3g~8g	〇〇(関与成分)が含まれているのでおなかの調子を整えます。	摂り過ぎあるいは体質・体調によりおなかがゆるくなることがあります。多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。他の食品からの摂取量を考慮して適量を摂取して下さい。
	ポリデキストロース(食物繊維として)	7g~8g		
	グアーガム分解物(食物繊維として)	5g~12g		
II (オリゴ糖)	大豆オリゴ糖	2g~5g	〇〇(関与成分)が含まれておりビフィズス菌を増やして腸内の環境を良好に保つので、おなかの調子を整えます。	摂り過ぎあるいは体質・体調によりおなかがゆるくなることがあります。多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。他の食品からの摂取量を考慮して適量を摂取して下さい。
	フラクトオリゴ糖	3g~8g		
	乳果オリゴ糖	2g~8g		
	ガラクトオリゴ糖	2g~5g		
	キシロオリゴ糖	1g~3g		
	イソマルトオリゴ糖	10g		

は、「〇〇を含んでおり、根拠は必ずしも確立されていませんが、△△に適している可能性がある食品です。」とし、「条件付き特定保健用食品」と表示したマークをつけることになり、現行の特定保健用食品と差別化された。

条件付き特定保健用食品の比較試験の実施に当たっては、以下の点を留意することも必要とされる。研究対象者を明確にしておく。対象者の性、年齢、指標(例えば血圧の場合、軽症高血圧、正常高値血圧等、収縮期血圧と拡張期血圧の数値)等を記載する。プラセボ食品を摂取する対照群の設置は必須である。マスク化については、ダブルブラインドが望ましいが試験の性質によってはシングルブラインドでもよい。非マスク化は、心理的効果などのバイアスの混入を否定できないので適当でない。対象者の割付については、全対象者を無作為に当該健康食品摂取群とプラセボ食品摂取群とに配置する方法(非逐次実験法)だけでなく、一時に多数の対象者を得ることができない場合、得られてくる対象者を一人、二人と順次無作為に割り付け、必要な大きさの標本数に達するまで試験を続けていく方法(逐次実験法)も許容される。非無作為化比較試験であっても、当該健康食品摂取群とプラセボ食品摂取群との間で、性、年齢、指標等の比較性がある程度担保されなければならない。

②については、既に許可されている特保のうち、一定の基準、すなわち許可件数が100件を超えた保健の用途の表示に係る関与成分のうち、最初の許可から6年経過し、複数の企業が許可を取得しているもの(今回は、「お腹の調子を整える」旨の保健の用途)を満

たすものについて、研究班で検討された。

関与成分は定められた成分規格に適合した表1の第1欄に掲げる9種類となった。一品目中には、これらの中で複数の成分を含んではならないこととされ、一日摂取目安量は第2欄に掲げる分量とされている。また、食品形態は、区分ごとに既に許可されているものであり、原則として、関与成分と同種の原材料(他の食物繊維又はオリゴ糖)を配合してはならない。過剰用量における摂取試験が実施されていることが必要であり、過剰用量とは、原則として当該食品として摂取する量の3倍以上の範囲を指している。

その健康表示については、表示できる保健の用途は第3欄のとおり、摂取上の注意事項は第4欄のとおりである。容器包装には関与成分以外の原材料に係る事項を強調して表示することはできない。

③については、「カルシウムと骨粗鬆症」「葉酸と胎児の神経管閉鎖障害」に関して研究班でその科学的根拠等が収集され、摂取量の上限值・下限値等も定められた。申請に当たっては、摂取量が上限値・下限値の範囲内であれば有効性についての試験は不要とし、安全性についてのヒト試験のみ求められている。また、カルシウム・葉酸以外の関与成分について今後、表示許可を求める場合には必要な科学的根拠の考え方についても示すことになっている。特定の保健の用途に係る表示は、カルシウムの場合は「この食品はカルシウムを豊富に含みます。日頃の運動と、適切な量のカルシウムを含む健康的な食事は若い女性が健全な骨の健康を維持し、歳をとってからの骨粗鬆症になるリスクを低減するかもしれません。」であり、葉酸の場合は