

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

いわゆる健康食品の健康影響と健康被害に関する研究

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者：斎藤衛郎

平成 19（2007 年）年 3 月

目 次

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告.....	2
いわゆる健康食品の健康影響と健康被害に関する研究 斎藤衛郎（独立行政法人 国立健康・栄養研究所）	
III. 分担研究報告	
いわゆる健康食品による健康影響と健康被害に関する原因究明のための研究 各務伸一（愛知医科大学医学部）	11
いわゆる健康食品の薬効解析と医薬品との相互作用 山田静雄（静岡県立大学薬学部）	15
特定保健用食品の薬効に及ぼす影響の検討 —アミールS とアンジオテンシンIIレセプター拮抗剤の併用による安全性の検討— 白井厚治（東邦大学医療センター佐倉病院）	19
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 —植物ステロールエステル添加マヨネーズと低分子化アルギン酸ナトリウムの併用による 有用性— 中村治雄（財団法人三越厚生事業団）	25
いわゆる健康食品及び健康食品素材の健康影響の検討（1） —L-カルニチン摂取によるラット脂質代謝及び体脂肪蓄積に及ぼす影響と安全性の検討— 斎藤衛郎（独立行政法人 国立健康・栄養研究所）	31
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） —クルクミン摂取による肝機能、糖代謝及び脂質代謝へ及ぼす影響と安全性の検討— 斎藤衛郎（独立行政法人 国立健康・栄養研究所）	37
いわゆる健康食品及び健康食品素材の健康影響の検討（3） —カフェイン、茶カテキン併用時のシトラスアウランチウムの体脂肪蓄積抑制効果と安全 性の検討— 斎藤衛郎（独立行政法人 国立健康・栄養研究所）	42
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	51
V. 研究成果の刊行物・別刷	53

研究組織

研究者名	分担した研究項目	研究実施場所	研究実施期間
斎藤 衛郎	いわゆる健康食品及び健康食品素材の健康影響の検討	独立行政法人 国立健康・栄養研究所	平成18年4月1日～ 平成19年3月31日
各務 伸一	いわゆる健康食品による健康影響と健康被害に関する原因究明のための研究	愛知医科大学医学部	同上
山田 静雄	いわゆる健康食品の薬効解析と医薬品との相互作用	静岡県立大学薬学部	同上
白井 厚治	特定保健用食品の薬効に及ぼす影響の検討	東邦大学医療センター 佐倉病院	同上
中村 治雄	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	財団法人 三越厚生事業団	同上

いわゆる健康食品の健康影響と健康被害に関する研究

主任研究者 斎藤衛郎 独立行政法人 国立健康・栄養研究所食品機能プロジェクトリーダー

本研究では、いわゆる健康食品による被害の実態の把握と健康被害の機序の解明、健康食品および特定保健用食品の薬剤の効果に及ぼす影響の検討、類似の生理作用が期待される特定保健用食品の組み合わせ摂取の安全性及び有用性の検討、また、モデル動物を用いた健康食品、特に健康被害が報告されたいわゆる健康食品の安全性及び有効性の検討を目的とした。

いわゆる健康食品による肝障害事例の発生状況把握のため、研究協力施設（5施設）における平成16年～平成18年の発生事例についての調査を行った。健康食品によると考えられる肝障害事例は、21例報告された。原因として疑われた健康食品は31種類に及んでいた。ウコン、青汁が原因と疑われたものが各3例と最も多く報告されたが、それ以外の健康食品はいずれも単独の報告事例であった。21例中、何らかの基礎疾患を有するものは15例、肝疾患を基礎疾患として持つものは9例認めた。今回の調査での報告事例は、すべて寛解・軽快に至っており、重症化事例は認めなかった。原因と疑われた健康食品は多岐にわたっていることより、特定のもののみでなく、多くの健康食品が肝障害発症について一定の危険性を持つこと、安易に健康食品に頼らぬことなどについて、一般への啓蒙が必要と思われた。また、今までの調査で、肝障害の報告事例が最も多く、また基礎に肝疾患を持つものの割合が高かったウコンについて、肝障害発症機序の解析を試みた。まず、B型肝炎ウイルス遺伝子トランスジェニックマウスへの投与実験を行ったが、単独投与では肝障害を認めなかった。今後、同モデルを用いて、肝障害の重症化への関与について検討予定である。（各務）

ノコギリヤシ果実抽出液（SPE）は、ラット及びヒト摘出前立腺並びに膀胱の α_1 受容体、ムスカリン性受容体及びカルシウム拮抗薬受容体に結合活性を示すことが明らかになった。また、SPEの反復経口投与によっても、ラット前立腺及び膀胱の自律神経受容体に結合活性を示すことが示唆された。これよりSPEは下部尿路受容体に対する直接的作用により、前立腺肥大の機能的閉塞の解除や過活動膀胱の抑制などの排尿障害改善作用を示すことが示唆された。本研究結果は、SPEの下部尿路機能に対する新たな薬理作用を提示するもので、SPEの排尿障害に対する臨床作用を考える上で重要な知見になると考えられる。（山田）

高血圧治療では、現在、アンギオテンシンII受容体拮抗剤（ARB）が開発され、汎用されている。一方、特定保健用食品の中で、このレニン・アンギオテンシン系の昇圧機構の中で、アンギオテンシン変換酵素阻害（ACE）阻害作用を有するとされるアミールSがあり、血圧が高めの人に推奨されている。ARB服用者にさらに、このACE阻害作用を有するアミールS（錠剤）を摂取した場合の安全性、降圧効果の相加、あるいは相乗作用の有無については、明らかでない。そこで、ARBを内服している患者に、アミールSを摂取してもらい、血圧の日内変動および糖・脂質代謝への影響と、安全性として肝、腎機能、電解質等に及ぼす影響を検討した。全体の平均でみると、併用後、早朝、夕食前、眠前の各血圧、血糖関連項目、副作用項目において摂取前後で有意差をほとんど認めなかった。相加効果も見られなかったことは、すでに投与されているARBによりアンギオテンシン系が十分に抑制されており、もはやACE阻害（アミールS）は効果を発揮する余地がない可能性が考えられた。一方、HDL-コレステロール増加作用、血管弾性率指標CAVIの改善は見られ、抗動脈硬化作用は期待された。（白井）

平均59才の高コレステロール血症者16例に、植物ステロール含有マヨネーズと低分子化アルギン酸ナトリウム含有飲料の併用を行い、臨床的に有用性を検討した。併用によりTCは6%、LDL-Cは10%の有意の減少、アディポネクチンは13.1%上昇し、安全性は問題なく高い有用性を確認した。（中村）

L-カルニチンは、ミトコンドリアにおける長鎖脂肪酸の β 酸化に必須な生体成分であるため、酸化亢進による体重減少効果を標榜したダイエット食品に含まれ市場に多く出まわっている。今回、高脂肪食餌条件においてL-カルニチン摂取が脂質濃度あるいは体脂肪蓄積に及

ばす影響と過剰摂取による安全性についてラットを用い検討を行った。5週齢のWistar系雄ラットにエネルギー比40%の大豆油を含み、x1(1mg/100g B.W.)、x10、x100量のL-カルニチンを添加した飼料を4週間摂取させた。試験最終日に採血を行い、組織を採取、血清、肝臓脂質濃度、肝機能指標値および血液生化学分析を行った。また肝臓および腎臓はH・E染色を行い、病理組織学的検討を行った。L-カルニチン摂取は、体重増加量、食餌摂取量、脂肪組織重量、血清脂質濃度および肝臓ミトコンドリアのβ酸化関連酵素であるカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT)活性に対して有意な影響を認めなかった。肝臓コレステロールおよびトリグリセリド濃度は、x100量L-カルニチン群において対照群およびx1L-カルニチン群と比べ有意に低い値(P<0.05)を示した。血液生化学検査の結果、ALT、ALP活性はx100量L-カルニチン群が対照群に対し有意に低い値(P<0.05)を示したが、病理組織学的検査の結果、L-カルニチン過剰摂取(x100量)群の6例中2例に中程度の尿細管上皮内好酸性物質を観察した。これらの結果より、L-カルニチン摂取は脂質代謝亢進による体脂肪蓄積抑制の改善効果は示さなかった。L-カルニチン過剰摂取は今後も検討が必要と考えられる。(斎藤①)

ヒト摂取目安量の秋ウコンに含まれるクルクミン含量を1倍量とし、10、100倍量のクルクミンを含む食餌を8週令のWistar系雄ラットに4週間与えたときの臓器重量、肝機能、糖代謝、脂質代謝に及ぼす影響と安全性に関して病理組織学的検討を行った。その結果、血清脂質濃度に対して100倍量クルクミン摂取は、HDL-Chol濃度上昇による血中コレステロール構成比率の改善とトリグリセリド濃度低下による高脂血症改善効果が認められた。肝機能指標への影響は観察されなかった。一方、血糖値が有意に上昇し、血中インスリン濃度も上昇傾向を示した。各臓器重量および病理所見にはクルクミン摂取による顕著な変化は認められなかった。今回の実験より、クルクミン過剰投与による血清脂質濃度改善効果の可能性と病理組織学的安全性が確認されたが、糖代謝に関しては更に検討の必要がある。(斎藤②)

肥満に対する有効性を標榜するいわゆるダイエット食品として、シトラスアウランチウム(CA)とその有効成分と考えられているシネフリンを含有する製品が流通している。平成16年度の研究において、ラットを用いCA単独混餌投与時の体脂肪蓄積抑制効果とその安全性について検討した結果、CA(≤1,000mg/kg diet)の脂肪蓄積抑制効果は低かったが、安全性に関する問題は認められなかった。しかし、CAを大量混餌摂取(5,000mg/kg diet)させた場合、腎臓周囲脂肪組織重量の減少とともに心臓毒性を危惧する結果が得られており、さらに、CAの多量摂取により血中または尿中のアドレナリン量が顕著に増加することを明らかにしている。そこで、今回の研究では、アドレナリン及びアドレナリン作動薬の作用を強める可能性があるカフェイン(100mg/kg diet)、茶カテキン(500mg/kg diet)との併用時のCA(1,000mg/kg diet)の有効性及び安全性についてラットを用い検討した。今回用いたカフェイン、茶カテキンの量は日常的にコーヒー、茶などから摂取する量である。検討の結果、日常レベルのカフェイン、茶カテキンを併用しても、CAの有効性としての体脂肪蓄積抑制効果は増強しなかったが、病理組織学的検査の結果、懸念された心臓毒性は認められなかった。また、CA摂取により増加する尿中アドレナリン排泄量がカフェイン、茶カテキンの併用によりさらに増加することはなく、アドレナリンを含む血液生化学的指標に関してはCA、カフェイン、茶カテキンの摂取により変化は認められなかった。以上の結果から、日常レベルのカフェイン、茶カテキン併用時でも、指示量に従って摂取する限りCAの安全性は高いが、有効性としての脂肪蓄積抑制作用は低いことが示唆された。しかし、CAと過剰量のカフェイン、茶カテキンを併用した場合の安全性についてはさらなる検討が必要と考えられる。(斎藤③)

分担研究者

斎藤衛郎 独立行政法人国立健康・栄養研究所 食品機能プロジェクトリーダー

各務伸一 愛知医科大学医学部 消化器内科 教授

山田静雄 静岡県立大学薬学部 薬剤学教室 教授

白井厚治 東邦大学医療センター佐倉病院 内科学講座 教授

中村治雄 財団法人三越厚生事業団 常務理事

A. 研究目的

戦後、急速な日本人の寿命の延伸とともに超高齢化社会を迎え、それに伴い生活習慣病の罹患率が著しく増加して来ている。糖尿病に至っては、その可能性を否定出来ない人も合わせると実に 8 人に一人、成人に限れば 6 人に一人の割合という現実にも直面している。さらに近年にあつては、肥満に伴うメタボリックシンドロームも注目されて来ている。従って、生活習慣、特に食習慣の改善は、QOL の向上、健康寿命の延伸、そして生活習慣病の予防のための最重要課題と考えられる。

特定保健用食品は、人でのエビデンスをもとに、その適切な摂取により健康の保持・増進、QOL の向上、そして生活習慣病の一次予防に役立つことが実証されているが、いわゆる健康食品も人でのエビデンスは充分ではないものの、特定保健用食品と同様に補完・代替医療の可能性を秘めている。しかし一方で、健康食品は、その多様性から有効性のみならず、安全性への懸念もぬぐい去れず、健康被害も散見される。特にその摂取者には、健康に不安を抱く老人やいわゆる半健康人・半病人も多く、薬物との同時摂取の可能性も高い。そこで本研究では、各分担研究者ごとに以下の項目について検討した。

いわゆる健康食品による肝障害事例について調査を行い、原因と考えられる健康食品の種類と頻度、病態、転帰などについての実態の把握を試みる。原因として多く報告されたウコンによる肝障害の発症機序について解析する。(各務)

前立腺肥大 (BPH) に伴う排尿障害に対する健康食品として注目されているノコギリヤシ果実抽出液 (SPE) の排尿障害に対する薬理作用機構を明らかにすることを目的とする。

(山田)

高血圧治療では、現在、アンギオテンシン II 受容体拮抗剤 (ARB) が開発され、多く汎用されている。一方、このレニン・アンギオテンシン系の昇圧機構の中で、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害作用を有するとされるアミール S が特定保健用食品と位置づけられ、血圧の高めの人に推奨されている。ARB 服用者にさらに、この ACE 阻害作用を有するアミール S を摂取した場合の安全性、降圧効果の相加、あるいは相乗作用の有無を明らかにする。(白井)

多くの特定保健用食品 (以下特保食品) が許可され、組み合わせて使用する場面も多くなっている。これら特保食品の有効性、安全性は個々については評価されているが併用された場合の評価は十分ではない。かかる観点より、今回は 2 種の特保食品の併用について、その有効性と安全性を臨床的に検討した。(中村)

L-カルニチンは、 β -酸化亢進によるダイエット効果を標榜したいわゆる健康食品に含まれ広く販売されている。今回、高脂肪食餌条件において L-カルニチン摂取が、ラットの脂質代謝あるいは体脂肪蓄積に及ぼす影響や過剰摂取による安全性について検討を行った。

(斎藤①)

ウコンはいわゆる健康食品として国内で広く販売されている。ウコンに含まれるクルクミンが主な生理活性成分と考えられ、秋ウコンに約 3% 程度含まれている。今回の実験ではクルクミン摂取が、ラットの肝機能、糖代謝、脂質代謝および病理組織学的影響に関する検討を行った。(斎藤②)

肥満に対する有効性を標榜するいわゆるダイエット食品として、シトラスアウランチウ

ム(CA)とその有効成分と考えられているシネフリンを含有する製品が流通している。平成16年度の研究の結果、CAは、単独では過剰摂取を避ければ安全だが脂肪蓄積抑制効果は低いことが示唆された。今年度は、CAの作用を強める可能性が考えられるカフェイン、茶カテキン併用時のCAの安全性・有効性についてラットを用い検討した。(斎藤③)

B. 研究方法

肝障害事例調査、クルクミンと肝障害：平成16年～平成18年、研究協力施設(5施設)における健康食品による肝障害事例についての調査を行い、原因と考えられた健康食品の種類、患者の背景因子、肝障害のタイプ、病型、転帰について検討した。B型肝炎ウイルストランスジェニックマウスに対してウコンの主成分であるクルクミンを投与し、肝障害発症の有無を検討した。(各務)

ノコギリヤシ抽出液(SPE)、医薬品と健康食品：各受容体の標識リガンドを用いる受容体結合測定法によりSPE存在下でラット及びヒトの摘出前立腺と膀胱組織ホモジネートへの各リガンドの特異的結合を測定し、その抑制効力を算出した。さらに、前立腺肥大ラットにSPEを反復経口投与し、前立腺及び膀胱の受容体を測定した。泌尿器科専門クリニックで定期的な診察を受け、 α_1R 遮断薬の内服中前立腺肥大症患者を対象として、健康食品の使用と医薬品との併用状況を調査した。(山田)

ラクトリペプチドと高血圧治療薬：高血圧患者でARBを内服している患者20名に、アミールS2錠/日を、2ヶ月間摂取してもらい、血圧の日内変動および糖・脂質代謝への影響と、安全性として肝、腎機能、電解質等、

および動脈の新しい弾性率指標CAVIに及ぼす影響を検討した。(白井)

植物ステロール含有マヨネーズと低分子化アルギン酸ナトリウム：対象は研究に参加を文書にて申し出た16例の軽症高コレステロール(C)血症の女性12例、男性4例、計16例で、平均年齢58.9才である。植物ステロールエステルを8%含むマヨネーズ(ピュアセレクトサラリア、以下サラリア、味の素(株))を連日、分包された15g、12週間摂取し、途中の5週目より8週目最終まで、低分子化アルギン酸ナトリウム4g(以下コレスケア、大正製薬(株))1日1缶摂取を併用した。その間、計4回、早朝空腹時採血し、血清脂質、肝機能、腎機能、末梢血液について、また自覚症状、体重、血圧(収縮期、拡張期)、脈拍、高感度CRP(hs CRP)、アディポネクチンも測定した。(中村)

L-カルニチン：5週齢のWistar系雄ラットにエネルギー比40%の大豆油を含み、x1(1mg/100g B.W.)、x10、x100量のL-カルニチンを添加した飼料を4週間摂取させた。試験最終日に採血を行い、組織を採取した。血清、肝臓脂質濃度は酵素法で分析を行い、 β 酸化関連酵素活性は肝臓ホモジネート酵素液と基質を反応させ、基質濃度の変化を分光光度計で測定した。またヘマトキシリン・エオジン(H・E)染色を行い、光学顕微鏡による病理組織学的観察を行った。(斎藤①)

クルクミン：8週齢のWistar系雄ラットに、秋ウコンに含まれるクルクミン含量を1倍量(0.5mg(x1))とし、x10、x100量のクルクミンを添加した飼料を4週間摂取させた。試験最終日に採血を行い、組織を採取した。血清、肝臓脂質濃度、肝機能指標値は酵素法で分析を行った。肝臓、腎臓はヘマトキシリン・エ

オジン (H・E) 染色を行い、光学顕微鏡による病理組織学的観察を行った。(斎藤②)

シトラスアウランテウム (CA) + カフェイン + 茶カテキン : 6.4%のシネフリンを含有する CA(1,000mg/kg diet)を、単独で、あるいはカフェイン(100mg/kg diet)、茶カテキン(500mg/kg diet)と共に、高脂肪食(脂質 20wt%)に混合してラット (9 週齢) に 44 または 45 日間自由摂食させた。本検討で用いた CA 量はヒトの摂取目安量を体重換算した 2~25 倍過剰量、カフェイン及び茶カテキンの量は日常的に摂取可能な量である。(斎藤③)

(倫理面への配慮)

本研究においては、ヒト試験では、ヘルシンキ宣言を遵守すると共に各研究者の関係するそれぞれの機関の倫理委員会の承認を得て行った。また、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、人権擁護上の配慮、プライバシーの保護、研究方法による不利益や危険性の回避、また、中止の表明も出来るよう同意を文書または口頭で取り、社会的コンセンサスについても十分に留意した。摂取試験中も、きめ細かく効果と安全性確認のチェックを行った。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、平成 14 年 5 月 28 日一部改正)等を遵守して行うとともに、所属機関の「動物の取扱に関するガイドライン」等を遵守して実施した。

C. 研究結果と考察

肝障害事例調査、クルクミンと肝障害 : 健康食品による肝障害事例は 21 例報告され、原因健康食品が多岐にわたること、比較的高齢、

女性に多い、肝細胞障害型、急性肝炎型が多いなど、以前の調査と同様の結果を得た。原因別では、ウコン、青汁が各 3 例 (ただし、1 例は両食品を摂取) と最も多く報告されたが、他の 16 例はいずれも単独の報告事例であった。原因と疑われた健康食品は複数食品の摂取例でのものを全て含めると 31 種類に及んでいた。ウコン肝障害の発症機序解明のため、B 型肝炎ウイルストランスジェニックマウスを用いての解析を行ったが、ウコンの主成分であるクルクミンの単独投与では肝障害はみられなかった。(各務)

ノコギリヤシ抽出液 (SPE)、医薬品と健康食品 : SPE は前立腺及び膀胱の受容体に対する直接的作用により、前立腺肥大の機能的閉塞の解除や過活動膀胱の抑制などの薬理作用を示すことが示唆された。本研究結果は、SPE の下部尿路機能に対する新たな薬理作用を提示するもので、SPE の排尿障害における臨床作用を考える上で重要な知見になる。 α_1R 遮断薬内服中の前立腺肥大症患者の 64.2% が健康食品を使用していた。排尿に関する健康食品であるノコギリヤシ、かぼちやの種を 11.7% が使用しており、使用していない群に比べて、 α_1R 遮断薬の服薬期間が有意に短く、前立腺特異抗原 (PSA) が高い傾向がみられた。PSA が高いという事実が排尿に関する健康食品の使用への動機付けとなることが示唆された。(山田)

ラクトリペプチドと高血圧治療薬 : 全体の平均で見ると、アミール併用後、早朝、夕食前、眠前の各血圧は、変わらなかった。血糖関連項目は変動なく、脂質では、総コレステロール、中性脂肪は不変ながら、HDL コレステロールは増加を見た。CAVI は低下傾向を示した。副作用項目において摂取前後で肝

機能、腎機能、循環器症状などに有意差はほとんど認めなかった。CAVI と血圧低下について、相加効果の見られなかったことは、すでに投与されている ARB によりアンジオテンシン系が十分に抑制されており、もはや ACE 阻害（アミール S）は効果を発揮する余地がない可能性が考えられた。一方、HDL-コレステロール増加作用、血管弾性率指標 CAVI の改善は見られた。（白井）

植物ステロール含有マヨネーズと低分子化アルギン酸ナトリウム：体重、体脂肪(%）、BMI、収縮期、拡張期血圧、脈拍に変動はなく、総Cはサラリア摂取後250.6mg/dLより6.6%有意に減少、以後持続した。低比重リポ蛋白(LDL-C)も161.9mg/dLより13.4%の減少、コレステア併用によりそれぞれ有意に減少した。トリグリセライド(TG)はコレステア併用で減少、高比重リポ蛋白 (HDL-C) は併用によって高値を維持し、アディポネクチンはコレステア併用で前値に比し13.1%増加した。肝機能、腎機能、末梢血液所見は正常範囲内での変動であった。総コレステロール、LDL-C低下は併用で意義があり、アディポネクチンも上昇し注目された。（中村）

L-カルニチン：L-カルニチン摂取は、体重増加量、食餌摂取量、脂肪組織重量、血清脂質濃度および肝臓ミトコンドリアのβ酸化関連酵素であるカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT) 活性に対して影響を認めなかった。肝臓コレステロールおよびトリグリセリド濃度は、x100 量L-カルニチン群において対照群および x1L-カルニチン群と比べ有意に低い値 (P<0.05) を示した。血液生化学検査の結果、ALT、ALP 活性は x100 量L-カルニチン群が対照群に対し有意に低い値 (P<0.05) を示したが、病理組織学的検査の

結果、L-カルニチン過剰摂取 (x100 量) 群6例中2例に中程度の尿細管上皮内好酸性物質を観察した。（斎藤①）

クルクミン：血清脂質濃度に対して100倍量クルクミン摂取は、HDL-Chol 濃度上昇による血中コレステロール構成比率の改善とトリグリセリド濃度低下による高脂血症改善効果が認められた。肝機能指標への影響は観察されなかった。一方、血糖値が有意に上昇し、血中インスリン濃度も上昇傾向を示した。各臓器重量および病理所見にはクルクミン摂取による顕著な変化は認めなかった。（斎藤②）

CA+カフェイン+茶カテキン：日常レベルのカフェイン、茶カテキン併用により、CAの脂肪蓄積抑制効果が増強することはなかった。一方、平成16年度の研究において懸念された心臓毒性は、今回は併用時にも認められず、CA 摂取により増加する尿中アドレナリン排泄量が併用によりさらに増加することもなかった。（斎藤③）

D. 結論

いわゆる健康食品による肝障害事例の調査により、原因と考えられる健康食品が多岐にわたることが明らかになり、その臨床像の特徴も示された。国民の健康に関わる重要な問題であり、さらに詳細な調査、肝障害発症機序の解明、健康被害の拡大を防ぐための一般への啓蒙が必要である。（各務）

SPE は下部尿路受容体に対する直接的作用により、前立腺肥大の機能的閉塞の解除や過活動膀胱の抑制などの薬理作用を示すことが示唆された。前立腺肥大に伴う排尿障害患者において、健康食品に期待する傾向がみうけられた。（山田）

アミール S（錠菓）は、ARB に対して併用

摂取しても問題なく、抗動脈硬化作用が期待された。(白井)

両特保食品の併用は有用性の高いものと考えられ、組み合わせの普及が望まれる。(中村)

L-カルニチン摂取は脂質代謝亢進による体脂肪蓄積抑制の改善効果を示さなかった。L-カルニチン過剰摂取は今後も検討が必要と考えられる。(斎藤①)

今回の実験よりクルクミン過剰摂取による血清脂質濃度改善効果の可能性と病理組織学的安全性が確認されたが、糖代謝に関しては更に検討の必要がある。(斎藤②)

日常レベルのカフェイン、茶カテキン併用時でも、指示量に従って摂取する限り CA の安全性は高いが、有効性としての脂肪蓄積抑制作用は低いと考えられた。(斎藤③)

以上のように、いわゆる健康食品においても健康被害が発生する場合があること、薬物の効果に対して影響を与える健康食品もあり、医薬品との併用には注意が必要であること等を認識し、安易に健康食品に頼らぬよう、また、健康食品による健康被害の拡大を防ぐために広報誌等で情報提供し、注意を喚起しつつ一般に啓蒙してゆくことが大切である。一方で、原因の究明、健康被害の機序の解明等、残された課題も多い。

安全性が担保され、しかも有効な活用法が明らかとなった特定保健用食品及びその素材については、積極的に食生活の改善に利用できるよう情報提供してゆく必要がある。

こうした活動により、有害事象が未然に防止可能になるとともに、得られた成果を保健機能食品制度等の食品保健行政施策の遂行に生かすことで、食生活を通じて国民

の健康の保持・増進、QOL の向上、健康寿命の延伸等に寄与できると考えられる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表・著書

- (1) Uchida, S., Yamada, H., Dong, X., Maruyama, S., Ohmori, Y., Oki, Y., Watanabe, H., Umegaki, K., Ohashi K. and Yamada, S.: Effects of Ginkgo biloba extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, 46; 1290-1298, 2006.
- (2) Suzuki, M., Oki, T., Sugiyama, T., Umegaki, K., Uchida, S. and Yamada, S. : Effects of saw palmetto extract on autonomic receptors in rat lower urinary tract. *Urol.* (in press)
- (3) 隠岐知美、鈴木真由美、内田信也、山田静雄：健康食品・サプリメントの有効性と医薬品との相互作用－実験的検証と臨床評価へのアプローチ。 *ファームステージ*, 6, 70-74, 2006.
- (4) 内田信也、山田静雄：4 セントジョーンズワート、5 イチョウ葉エキス、7 エゾウコギ。抗ストレス食品の開発と展望 (横越英彦監修、シーエムシー出版), pp. 227-237、pp. 243-245, 2006.
- (5) 山田静雄、隠岐知美、鈴木真由美、平野和史、丸山修治、内田信也、山田 浩、梅垣敬三、大橋京一：メディカルハーブの薬効解析と臨床薬との相互作用. *臨床薬理* 37, 33S-34S, 2006.
- (6) 細合浩司、山下 毅、中村治雄：特定保

- 健用食品の組み合わせ摂取による有用性の検討—ジアシルグリセロール+植物ステロール添加油（エコナ油）と食物繊維（コレステア）の併用— Prog. Med., 26: 765-768, 2006.
- (7) 宮島恵美子、細合浩司、中村治雄ほか：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—植物ステロール添加マヨネーズと低分子化アルギン酸ナトリウム併用による有用性— Prog. Med. (in press)
- (8) Nagata, J., Saito, M.: Evaluation of the correlation between amount of curcumin intake and its physiological effects in rats. Food Sci. Technol. Res., 11; 157-160, 2005.
- (9) Sugiyama, T., Nagata, J., Yamagishi, A., Endoh, K., Saito, M., Yamada, K., Yamada, S., Umegaki, K.: Selective protection of curcumin against carbon tetrachloride-induced inactivation of hepatic cytochrome P450 isozymes in rats. Life Sci., 78; 2188-2193, 2006.
- (10) Kiyose, C., Ogino, S., Kubo, K., Takeuchi, M., Saito, M.: Relationship between *Garcinia cambogia*-induced impairment of spermatogenesis and meiosis-activating sterol production in rat testis. J.Clin. Biochem. Nutr., 38; 180-187, 2006.
- (11) Kiyose, C., Kubo, K., Saito, M.: Effect of *Garcinia cambogia* administration on female reproductive organs in rats production in rat testis. J.Clin. Biochem. Nutr., 38; 188-194, 2006.
- (12) Takebayashi, J. Kubo, K., Saeki, A., Saito, M.: Effect of *Citrus aurantium* combined with caffeine and/or tea catechins on body fat accumulation and its safety in rats. J.Clin. Biochem. Nutr., 39; 174-181, 2006.
- (13) Nagata, J., Morino, T., Saito, M.: Effects of dietary *Angelica keiskei* on serum and liver lipid profiles, and body fat accumulations in rats. J. Nutr. Sci. Vitaminol. (in press)
- (14) 永田純一：「いわゆる健康食品」の有効性と健康への影響②ウコン. 臨床栄養, 108, 182-185, 2006.
2. 学会発表
- (1) 山田静雄：メディカルハーブの薬効解析と臨床薬との相互作用. 第60回日本栄養・食糧学会大会シンポジウム、講演要旨集 p. 25、2006. 5. 20（静岡）
- (2) 平井啓太、内田信也、花登順子、新名由季子、山田静雄：ハーブ類の抗侵害作用およびモルヒネとの相互作用. 第8回応用薬理シンポジウム（千葉）、講演要旨集 p. 57、2006. 9. 13（千葉）
- (3) 隠岐知美、内田信也、丸山修治、平野和史、山田静雄：健康食品の効果と医薬品との相互作用. 第27回和漢医薬学総合研究所特別セミナー：「食品と薬のはざま—変貌する食と健康への影響—」講演要旨集 p. 15-16、2006. 10. 21（富山）
- (4) Hirai, K., Uchida, S., Taki, Y., Shinme, Y., Hanato, J., Watanabe, H., Yamada, S. : Relationship between the antinociceptive effect of *St. John's wort* and plasma and brain concentration of hyperforin. 日本薬物動態学会第21年会、Abstr. p.202、2006. 11. 29（東京）
- (5) 永田純一、斎藤衛郎：健常動物および肝機能障害モデル動物におけるクルクミン摂取の脂質代謝および肝機能指標に及ぼ

す影響. 第9回日本フードファクター学会、
2004.12.6 (兵庫)

- (6) 杉山朋美、永田純一、斎藤衛郎、呉堅、
山田和彦、梅垣敬三：四塩化炭素投与ラッ
トの肝障害と肝薬物代謝酵素チトクロ
ム P450 活性低下に対するクルクミンの改
善効果. 第 58 回日本栄養・食糧学会大会、
2004.5.22 (仙台)
- (7) 久保和弘、清瀬千佳子、荻野聡美、斎藤
衛郎：シトラスアウランチウムの肥満抑制、
体脂肪蓄積抑制効果と安全性の検討. 第 59
回日本栄養・食糧学会大会、2005.5.14 (東
京)
- (8) 清瀬千佳子、荻野聡美、久保和弘、斎藤
衛郎：ダイエット食品素材・ガルシニア摂
取によるラット精巣毒性発現の作用機序
(1). 第 59 回日本栄養・食糧学会大会、
2005.5.14 (東京)
- (9) 久保和弘、清瀬千佳子、佐伯明子、斎藤
衛郎：シトラスアウランチウムの肥満抑制、
体脂肪蓄積抑制効果と安全性の検討(2). 第
60 回日本栄養・食糧学会大会、2006.5.21
(静岡)
- (10) 清瀬千佳子、久保和弘、斎藤衛郎：幼若
並びに成熟ラットでのダイエット食品素
材ガルシニア摂取による精巣毒性発現の
相違. 第 60 回日本栄養・食糧学会大会、
2006.5.22 (静岡)
- (11) 清瀬千佳子、久保和弘、斎藤衛郎：雌ラ
ットにおけるダイエット食品素材ガルシ
ニア摂取による影響について. 第 60 回日
本栄養・食糧学会大会、2006.5.23 (静岡)
- (12) 永田純一、森野友子、斎藤衛郎：脂肪前
駆細胞における明日葉抽出物の脂肪蓄積
に対する影響と明日葉摂取によるラット
脂質濃度および体脂肪蓄積へ及ぼす影響.

第 11 回日本フードファクター学会、
2006.11.20-21 (愛知)

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

いわゆる健康食品による健康影響と健康被害に関する原因究明のための研究

分担研究者 各務伸一 愛知医科大学 消化器内科教授

研究要旨

いわゆる健康食品による肝障害事例の発生状況把握のため、研究協力施設（5施設）における平成16年～平成18年の発生事例についての調査を行った。健康食品によると考えられる肝障害事例は、21例報告された。原因として疑われた健康食品は31種類に及んでいた。ウコン、青汁が原因と疑われたものが各3例と最も多く報告されたが、それ以外の健康食品はいずれも単独の報告事例であった。21例中、何らかの基礎疾患を有するものは15例、肝疾患を基礎疾患として持つものは9例認めた。今回の調査での報告事例は、すべて寛解・軽快に至っており、重症化事例は認めなかった。原因と疑われた健康食品は多岐にわたっていることより、特定のもののみでなく、多くの健康食品が肝障害発症について一定の危険性を持つこと、安易に健康食品に頼らぬことなどについて、一般への啓蒙が必要と思われた。また、今までの調査で、肝障害の報告事例が最も多く、また基礎に肝疾患を持つものの割合が高かったウコンについて、肝障害発症機序の解析を試みた。まず、B型肝炎ウイルス遺伝子トランスジェニックマウスへの投与実験を行ったが、単独投与では肝障害を認めなかった。今後、同モデルを用いて、肝障害の重症化への関与について検討予定である。

研究協力者

井廻道夫	昭和大学 第二内科	教授
恩地森一	愛媛大学 第三内科	教授
佐田通夫	久留米大学 第二内科	教授
滝川 一	帝京大学 消化器内科	教授
石川哲也	愛知医科大学 消化器内科	助教授
伊藤弘康	岐阜大学病態情報解析医学	講師

A. 研究目的

いわゆる健康食品による肝障害発症事例についての調査を行い、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、背景因子、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。さらに、報告事例の多い健康食品については、肝障害の発症機序、発症のリスクについて解析する。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する。

B. 研究方法

研究協力施設（昭和大学第二内科、愛媛大学第三内科、久留米大学第二内科、帝京大学消化器内科、愛知医科大学消化器内科）における、平成16年～平成18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調査を行い、原因と考えられた健康食品の種類、患者の背景因子、肝障害のタイプと重症度、転帰、薬物性肝障害の診断基準を用いた診断の適否について検討した。また、今までの調査で、原因として多くあげられ、基礎疾患として肝疾患を持つものの割合が高かったウコンについては、B型肝炎ウイルス（HBV）遺伝子トランスジェニックマウス（Tg）に対する投与実験を行った。ウコンの主成分であるクルクミンを腹腔内に10日間連日投与（20, 100 µg/mouse）し、その間

の肝障害の程度について、野生型マウスと比較検討した。

C. 研究結果

いわゆる健康食品による肝障害は、研究協力5施設において、平成16年～平成18年の期間に21例報告された。単独の健康食品のみを摂取したものが12例、複数の健康食品を摂取していたものが9例であった。複数の健康食品を摂取していた事例については、直接の原因となった健康食品の特定は困難であった。原因別では、ウコン、青汁が各3例（ただし、1例は両食品を摂取）と最も多く報告されたが、他の16例はいずれも単独の報告事例であった。これまでにウコンについて多く報告されたアガリクスも、今回の報告事例は1例のみであった。原因と疑われた健康食品は多岐にわたっており、複数食品の摂取例でのものを全て含めると31種類に及んでいた（表1）。肝障害事例の平均年齢は55±14歳、男性7例、女性14例。比較的高齢で女性が多く、これまでの報告と同様の傾向を示した。21例中15例が何らかの基礎疾患を有しており、肝疾患を基礎疾患として持つものは9例に及んでいた。肝障害のタイプは、肝細胞障害型15例、胆汁うっ滞型4例、混合型2例であった。病型は、急性肝炎型が20例とほとんどを占め、慢性肝炎の急性増悪型を1例のみ認めた。肝障害タイプ、病型とも、それぞれ肝細胞障害型、急性肝炎型が多い傾向は、これまでと同様の傾向であった。薬物性肝障害の診断基準（DDW-J 2004 基準）を用いてのスコアは、5.7±1.8点（最低3点、最高10点）で、全事例が「可能性あり」から「可能性高い」と診断されており、今回は、同診断基準を用いることに関しての問題点は認めなかった。転帰

は寛解12例、軽快9例であり、今回の報告事例においては劇症肝炎などの重症事例は認めなかった。

HBV-Tg へのクルクミン投与実験では、10日間の投与期間中、ALT値の変動は認めなかった。投与10日目のALT値は、20μg/mouse 投与群で47±9 IU/l、100μg/mouse 投与群で43±6 IU/l と、いずれも非投与群の64±8 IU/l との間で差を認めなかった（各3匹/グループ）。野生型マウス（B10.D2）に投与した場合も、同様に肝障害は認めなかった。

D. 考察

いわゆる健康食品による肝障害は、多くの食品において発生し得ることが確認された。今回の調査は5施設と限られており、必ずしも全体の傾向を反映しているとは言えないが、比較的高齢の女性、基礎疾患を持つ事例が多いことなどは、これまでの調査結果と同様であった。肝障害タイプ、病型なども、これまでと同様の傾向を示した。診断については、既存の薬物性肝障害の診断基準を用いることに不都合は認めなかったが、これは肝疾患を専門に扱う施設での解析ということを反映した結果の可能性もある。一般施設、肝臓専門医以外でも、同基準の運用が可能であるかは、今後も検討が必要と考えられる。

今回の5施設における調査において、各施設間で、健康食品による肝障害事例の報告数は差を認め、通常薬物性肝障害に対する比率も異なっていた。各施設で、効率よく該当事例が拾い上げられているかどうかについても、今後の検討が必要と考えられた。

ウコンは、今回の調査結果でも頻度の高い健康食品であったが、これまでのような突出

した存在とはならなかった。これは、肝疾患を基礎に持つものに対するウコン投与が、時として肝障害の増悪をもたらすことの可能性について啓蒙が進んだ結果とも考えられる。ただし、これを検証するためには、より多施設での調査を継続する必要がある。

ウコンを含む食品の摂取事例では、基礎疾患として肝疾患を持つ者の割合が高いと報告してきたが、今回も、ウコンでの肝障害事例3例中2例は肝疾患を合併していた。この肝疾患患者での肝障害発症あるいは増悪の機序を解析するために、HBV キャリアのモデル動物である HBV-Tg において、ウコンの主成分であるクルクミン投与の影響を検討した。今回はクルクミン単独投与の影響の解析のみであり、肝障害など有意な影響は認めなかったが、今後は、同じ HBV-Tg を用いた CTL 投与肝障害モデル、あるいは他の肝障害モデルを用いて、肝障害発症時のクルクミン投与の影響などについて解析を行う予定である。

健康食品による肝障害発症を防ぐためには、原因、機序の究明を進めるとともに、様々な健康食品において肝障害などが発生する可能性があることを認識し、安易に健康食品に頼らぬよう、また、疾患の治療・予防に際しては、医師への相談を優先させるよう一般に啓蒙していくことが必要と考えられる。

E. 結論

平成 16 年～18 年における、研究協力施設での、いわゆる健康食品による肝障害事例の調査、解析を行った。原因と考えられる健康食品は多岐にわたっていた。国民の健康に関わる重要な問題であり、さらに詳細な調査、研究による原因、機序の解明、健康被害の拡大を防ぐための一般への啓蒙

が必要と考えられる。

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

今回の研究内容については特になし。

表 1

「いわゆる健康食品」による肝障害の報告事例

・平成 16 年～平成 18 年の研究協力 5 施設における発生状況・

健康食品	
ウコン	2 名
ウコン+青汁	1 名
青汁+漢方薬 (品名不明)	1 名
青汁+卵黄、玉葱エキス	1 名
アガリクス	1 名
スルピリナ	1 名
β -グルカン	1 名
熊笹抽出液	1 名
プルーン抽出エキス	1 名
ビタミン等含有加工食品	1 名
健康茶	1 名
外国製漢方薬	1 名
外国製健康食品 (脂肪吸収抑制剤)	1 名
外国製健康食品 (植物成分多種含有)	1 名
ビタミン含有保健薬+栄養ドリンク剤	1 名
りんご酢+プロテイン	1 名
サメ肝油+クロレラ	1 名
小麦胚芽油+ビタミン C	1 名
田七人參を含む 17 種	1 名
不明	1 名
	計 21 名

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

いわゆる健康食品の薬効解析と医薬品との相互作用

分担研究者 山田静雄 静岡県立大学・薬学部教授

研究要旨

ノコギリヤシ果実抽出液 (SPE) は、ラット及びヒト摘出前立腺並びに膀胱の α_1 受容体、ムスカリン性受容体及びカルシウム拮抗薬受容体に結合活性を示すことが明らかになった。また、SPE の反復経口投与によっても、ラット前立腺及び膀胱の自律神経受容体に結合活性を示すことが示唆された。これより SPE は下部尿路受容体に対する直接的作用により、前立腺肥大の機能的閉塞の解除や過活動膀胱の抑制などの排尿障害改善作用を示すことが示唆された。本研究結果は、SPE の下部尿路機能に対する新たな薬理作用を提示するもので、SPE の排尿障害に対する臨床作用を考える上で重要な知見になると考えられる。

A. 研究目的

前立腺肥大症 (BPH) は、前立腺組織の肥大による機械的閉塞や、前立腺平滑筋の α_1 受容体 (α_1R) 緊張亢進による機能的閉塞により排尿困難や残尿などが認められる疾患であり、その有病率は高く、加齢とともに増加する。BPH の薬物治療には、一般的に α_1R 遮断薬や抗アンドロゲン薬が使用されているが、患者は自己判断で治療手段を選択することも多い。ヤシ科シュロ属のノコギリヤシ果実抽出液 (Saw Palmetto Extract: SPE) は、欧州では BPH に対する治療薬として用いられ、本邦でも健康食品として注目されている。SPE の薬理作用として、 5α -reductase 阻害作用、アンドロゲン受容体遮断作用、抗炎症作用、細胞増殖抑制作用、 α_1R 遮断作用が *in vitro* 実験において報告されている。また、BPH 患者への SPE (320 mg/day) の 6 ヶ月投与により閉塞性並びに刺激性症状に対し、 α_1R 遮断薬と比べ同等かそれより高い有効性を示した報告もある。前年度において、SPE はラットにおける頻尿改善作用を示すことを明らかにし、これより、BPH 及び過活動膀胱などの薬物治療の

標的となる下部尿路受容体に対する作用が示唆された。本年度は、SPE の下部尿路各種受容体に対する作用を詳細に検討することにより、排尿障害に対する薬理作用機構を明らかにすることを目的とした。また、 α_1R 遮断薬の内服中前立腺肥大症患者を対象として、健康食品の使用と医薬品との併用状況、排尿状態、前立腺容量、残尿量、前立腺特異抗原 (PSA) 値を評価した

B. 研究方法

1) SPE の受容体結合親和性を調べるため、各受容体の標識リガンド (α_1 受容体: [3H]prazosin、ムスカリン性受容体: [3H]NMS、カルシウム拮抗薬受容体: (+)-[3H]PN 200-110、ATP 受容体: [3H] $\alpha\beta$ -methylene-ATP) を用いるラジオレセプターアッセイにより SPE 存在下におけるラット及びヒトの摘出前立腺と膀胱組織ホモジネートへの各リガンドの特異的結合を測定し、その抑制効力 (IC_{50}) を算出した。さらに、ラットにテストステロン及び SPE を 4 週間反復経口投与し、前立腺及び膀胱の受容体を測定した。

2) 泌尿器科専門クリニックで定期的な診察を受け、 α_1 R 遮断薬の内服中前立腺肥大症患者を対象として、健康食品の使用と医薬品との併用状況、排尿状態、前立腺容量、残尿量、PSA 値を評価した。

(倫理面への配慮)

ヒト組織の利用は静岡県立大学、山梨大学医学部および浜松医科大学の各倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) 排尿障害治療薬の作用部位となる下部尿路受容体をラジオレセプターアッセイ法により測定し SPE の作用を検討したところ、SPE は *in vitro* において、ラット前立腺 α_1 R への [3 H]prazosin、膀胱ムスカリン性受容体 (MR) への [3 H]NMS、膀胱 1,4-DHP 系 Ca 拮抗薬受容体 (CaR) への (+)-[3 H]PN 200-110 の特異的結合をいずれも濃度依存的に抑制した。この抑制はスキッチャード解析より各標識リガンドの最大結合部位数 (Bmax) の減少によることが示された。一方、膀胱 ATP 受容体への [3 H] $\alpha\beta$ -methyleneATP 結合には影響しなかった。IC₅₀ 値の比較より、SPE は α_1 R に比べ MR 及び CaR に 2~4 倍高い結合活性を示すことが明らかになった。また、SPE はヒト前立腺および膀胱の受容体に対しても結合活性を有することが示された (Fig. 1)。

SPE を有機溶媒により分画化した結果、ヘキサン及びジエチルエーテル分画において、SPE と同程度の前立腺 α_1 R、膀胱 MR 及び CaR の結合活性が認められた。

次に、ラットに SPE (0.6, 6 mg/kg) を 4 週間反復経口投与することにより、前立腺 [3 H]prazosin 結合の Bmax 値の有意な増加ならびに膀胱 [3 H]NMS 結合の Bmax 値の有意な減

少が認められたことから、SPE は *in vivo* において下部尿路組織の α_1 R および MR に結合することが示唆された。また、両受容体数の変動は前立腺及び膀胱以外の組織では高用量で発現したことから、SPE は下部尿路受容体に対し選択的に結合することが考えられた。ラットにテストステロンを 4 週間皮下投与することにより、前立腺の重量の約 2 倍の増加とともに、 α_1 R 数の有意な増加が観察された。SPE (6, 60 mg/kg) とテストステロンを 4 週間反復投与したラット前立腺重量は、テストステロン単独投与ラットの場合と比べ、前立腺腹葉部において若干減少傾向を示したものの、前葉、腹葉及び背側葉のいずれの部位でも有意な減少は認めなかった。テストステロンと SPE の両投与ラットの前立腺 α_1 R 数は、SPE 6 mg/kg 投与群ではテストステロン無投与群に比べ有意に (42%) 増加したものの、テストステロン単独投与群のそれ (62%) と比べ、増加率の減少が認められた。さらに、テストステロンと高用量 (60 mg/kg) SPE 投与群において前立腺 α_1 R 数の有意な増加がみられなかったことから、SPE の反復投与はテストステロン投与によるラット前立腺 α_1 R 数の増加を抑制することが示された。

2) 調査した α_1 R 遮断薬内服中の前立腺肥大症患者 81 例中 49 例 (64.2%) が健康食品を使用していた。排尿に関する健康食品であるノコギリヤシ、かぼちゃの種を 9 例 (11.7%) が使用しており、使用していない群 (72 例) に比べて、 α 遮断薬の服薬期間が有意に短く、PSA が高い傾向がみられた。PSA が高いという事実が排尿に関する健康食品の使用への動機付けとなることが示唆された。医薬品と健康食品の併用が多くみられ、健康食品に期待する傾向がみうけられた。

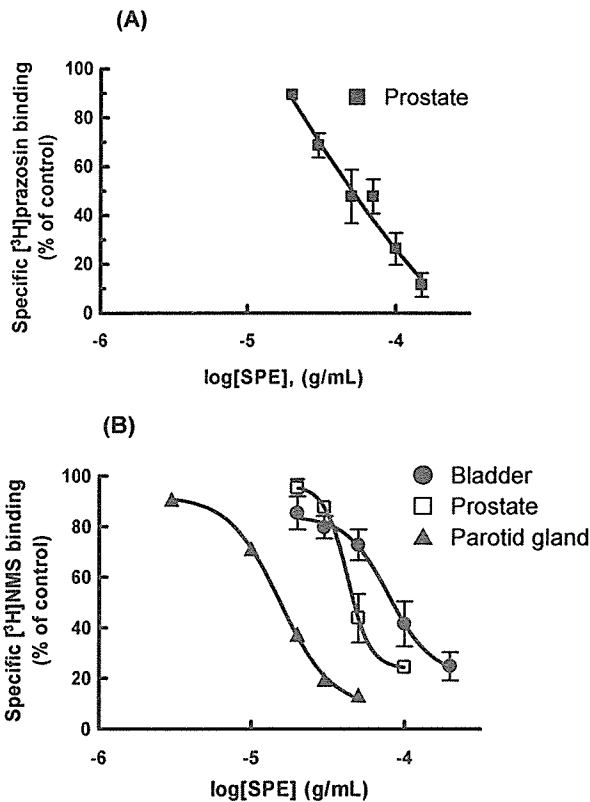


Fig. 1. Inhibition by SPE of specific binding of [³H]prazosin (A) and [³H]NMS (B) in human tissues. Specific binding of [³H]prazosin (520 pM) and [³H]NMS (540 pM) in human tissues was measured in the absence and presence of 4 or 6 different concentrations (3-200 μg/mL) of SPE. Each point represents the mean±S.E. of 2 to 5 ([³H]prazosin), 1 to 4 ([³H]NMS) determinations.

D. 考察

臨床薬の作用部位のヒト前立腺 α_1R 及び膀胱 MR に結合活性を示したことから、前立腺肥大症患者において臨床薬と同様な作用機構により排尿障害を改善することが示唆された。また、SPE は臨床量の 10 倍量の連続投与によってもラット血液検査値及び肝薬物代謝酵素活性に殆ど影響しなかったことから、安全性が高く、医薬品との相互作用を起こす可能性が少ないことが示唆さ

れた（前年度の研究成果）。本年度の研究結果から、SPE は下部尿路受容体に対する直接的作用により、前立腺肥大の機能的閉塞の解除や過活動膀胱の抑制などの薬理作用を示すことが示唆された。本研究結果は、SPE の下部尿路機能に対する新たな薬理作用を提示するもので、SPE の排尿障害における臨床作用を考える上で重要な知見になると考えられる。

α_1R 遮断薬内服中の前立腺肥大症患者の 64.2% が健康食品を使用していた。排尿に関する健康食品であるノコギリヤシ、かぼちの種を 11.7% が使用しており、使用していない群に比べて、 α_1 遮断薬の服薬期間が有意に短く、PSA が高い傾向がみられた。PSA が高いという事実が排尿に関する健康食品の使用への動機付けとなることが示唆された。医薬品と健康食品の併用が多くみられ、健康食品に期待する傾向がみうけられた。

E. 結論

SPE は下部尿路受容体に対する直接的作用により、前立腺肥大の機能的閉塞の解除や過活動膀胱の抑制などの薬理作用を示すことが示唆された。また、 α_1R 遮断薬内服前立腺肥大患者において、SPE などの健康食品に期待する傾向がみうけられた。

F. 研究発表

1. 論文発表・著書

- (1) 隠岐知美、鈴木真由美、内田信也、山田静雄：健康食品・サプリメントの有効性と医薬品との相互作用—実験的検証と臨床評価へのアプローチ。ファームステージ, 6, 70-74 (2006)

- (2) 内田信也、山田静雄： 4 セントジョーンズワート、5 イチョウ葉エキス、7 エゾウコギ. 抗ストレス食品の開発と展望 (横越英彦監修、シーエムシー出版), pp. 227-237、pp. 243-245 (2006)
- (3) 山田静雄、隠岐知美、鈴木真由美、平野和史、丸山修治、内田信也、山田 浩、梅垣敬三、大橋京一： メディカルハーブの薬効解析と臨床薬との相互作用. 臨床薬理 37, 33S-34S (2006)
- (4) Mayumi Suzuki, Tomomi Oki, Tomomi Sugiyama, Keizo Umegaki, Shinya Uchida and Shizuo Yamada: Effects of saw palmetto extract on autonomic receptors in rat lower urinary tract. Urol., in press.
- (4) Keita Hirai, Shinya Uchida, Yuko Taki, Yukiko Shinme, Junko Hanato, Hiroshi Watanabe, Shizuo Yamada: Relationship between the antinociceptive effect of St. John's wort and plasma and brain concentration of hyperforin. 日本薬物動態学会第 21 年会 (東京)、Abstr. p.202、2006 年 11 月 29 日

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

2. 学会発表

- (1) 山田静雄：メディカルハーブの薬効解析と臨床薬との相互作用. 第 60 回日本栄養・食糧学会大会シンポジウム (静岡)、講演要旨集 p.25、2006 年 5 月 20 日
- (2) 平井啓太、内田信也、花登順子、新名由季子、山田静雄：ハーブ類の抗侵害作用およびモルヒネとの相互作用. 第 8 回応用薬理シンポジウム (千葉)、講演要旨集 p.57、2006 年 9 月 13 日
- (3) 隠岐知美、内田信也、丸山修治、平野和史、山田静雄：健康食品の効果と医薬品との相互作用. 第 27 回和漢医薬学総合研究所特別セミナー (富山)：「食品と薬のはざまー変貌する食と健康への影響ー」講演要旨集 p. 15-16、2006 年 10 月 21 日