

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

特定保健用食品の薬効に及ぼす影響の検討
アミールSとアンギオテンシンIIレセプター拮抗剤の併用による安全性の検討

分担研究者 白井厚治 東邦大学医療センター佐倉病院 内科
研究協力者 小出信澄、宮下 洋 同上

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、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、血圧の気になる人にと推奨されている。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については、明らかでない。

そこで、今回、ARBを内服している患者に、アミールS（錠菓）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。全体の平均で見ると、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によりアンギオテンシン系が十分に抑制されており、もはやACE（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の改善が見られ、抗動脈硬化作用が期待された。

A. 研究目的

近年、肥満およびメタボリックシンドロームの病態を呈する患者数は増加の一途をたどっている。メタボリックシンドロームに伴う高血圧の成因の一つに、脂肪細胞由来のアンギオテンシノーゲンの分泌亢進を介することが明らかにされている。これがレニンによりアンギオテンシンIとなり、さらにアンギオテンシンI変換酵素（ACE）によって、アンギオテンシンIIとなり、これがアンギオテンシンレセプターを介して昇圧反応を引き起こす。これに対して臨床ではアンギオテンシンIIレセプター拮抗剤（ARB）が多用されている。一方、特定保健用食品の中には血圧降下作用があるとされているものがあり、その中で、このACE阻害作用を介するとされるも

のがある（アミールSを含むペプチド含有製品）。高血圧患者、特にARBを服用している患者で血圧降下に及ぼす影響を明らかにする必要がある。特に、血圧は日内変動があり、早朝高血圧あるいは日中の低血圧の実態が明らかでない。そこで、本研究では、高血圧患者で、ARBを服用している患者に、アミールS（錠菓）を摂取してもらい、自宅で早朝、夕食前、眠前の血圧を測り、血圧変動に及ぼす作用を検証する。加えて、糖代謝、脂質代謝、動脈硬化指標である血管弾性率を反映するCAVIへの影響を明らかにする。

B. 研究方法

対象者：対象者：当院通院中のARBを服用中の高血圧患者20名、平均年齢69.4±4.2

歳。

方法：ARB服用中の患者にアミールS（錠菓・カルピス）を1内服、投与前、1ヶ月、2ヶ月で観察した。

試験プロトコール：

2ヶ月間ARBの種類、投与量は変更せず、アミールSを1日2錠摂取。血圧は自宅で毎日、起床後30分、夕食前、眠前の1日3回、および脈拍を測定し、記録してもらった。投与前、1ヶ月後、2ヶ月後に採血を行い血糖、GOT、GPT、脂質値の変動をみた。また、近年開発された血管弾性能、CAVIの変動を投与前、2ヶ月後で測定した。同意は、文書を用いて説明をした後、意志を確認、文書にて承諾を確認した。また本試験は東邦大学医療センター佐倉病院の倫理委員会で承認を得た。

検査項目

検査項目

自宅での早朝、夕食前、眠前血圧

糖代謝：血糖 HbA1c

脂質関連：総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール

副作用検討項目：AST、ALT、 γ -GTP、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、K

C. 研究結果

血圧変動

血圧は早朝、夕食前、眠前とも投与前と比較し収縮期、拡張期血圧とも変化は認めなかった(図1、図2、図3)。収縮期血圧が120mmHg前後で血圧が低めにコントロールされている患者において、過度に血圧が下がることはなかった。

血糖、血清脂質

血糖および平均血糖を表すHbA1cは投与

前後で有意な変化は認めなかった(図4、図5)。

総コレステロール値(図6)、中性脂肪値(図7)は摂取前後で有意な変動を認めなかった。HDL-コレステロールは2ヶ月目では有意な上昇を認めた(図8)。

副作用関連

ALT(図9)、AST(図10)、 γ -GTP(図11)などの肝機能検査では、全体で異常変動を認めず、個々の例でも異常値を示した例は、一例も認められなかった。

腎機能BUN(図12)、クレアチニン(図13)、尿酸(図14)も異常を示さなかった。

ACE阻害剤、ARBでは電解質異常として高K血症を来すこともあるが、血清K(図15)に異常は認められなかった。

心血管系

心電図は投与前後で変化を認めなかった。有害事象の出現も認めなかった。血管弾性能の指標となるCAVI(図16)は投与前後で有意差は認めなかったが改善傾向を示した。

D. 考察

今回、高血圧患者で高血圧治療薬であるARBを内服している患者に、特定保健用食品であるアミールS(錠菓)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。

アミールSの摂取は、全体の平均でみると、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。HDL-コレステロールは投与後に有意に上昇した。

メタボリックシンドロームに伴う高血圧の成因の一つに、脂肪細胞由来のアンギオテンシノーゲンの分泌亢進を介したアンギオテンシ

ンⅡによる昇圧反応が考えられている。今回アミールS投与で血圧の改善はみられなかったが、これ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いる可能性が考えられる。

糖・脂質代謝に関しては、血糖およびHbA1cには変化は認めなかったが、HDL-コレステロールが上昇した。近年問題視されているメタボリックシンドロームの病態では耐糖能異常とともに低HDL-コレステロールを呈することがあり、メタボリックシンドロームの根幹にはインスリン抵抗性が考えられている。我々はアンギオテンシン変換酵素阻害剤やアンギオテンシンⅡレセプター拮抗剤でインスリン抵抗性が改善することを報告しており、HDL-コレステロールの上昇はインスリン抵抗性改善が関与していると考えられる。

血管弾性能の指標となるCAVIは血圧に変化が認められなかったにもかかわらず改善傾向を示した。小粒子のLDL-コレステロールは動脈硬化との関連があり、我々はアンギオテンシン系の抑制によりLDL-コレステロールのサイズが改善したことを報告している。血圧の変化に関係なくCAVIが改善した機序として、HDL-コレステロールの上昇や今回測定していないがLDL-コレステロールの粒子サイズの改善などが抗動脈硬化作用を呈した可能性が考えられる。

E. 結論

今回の検討ではアミールSは特定保健食品として、明らかな副作用は認めなかった。十分な血圧降下作用は認められなかったが、過度に血圧を降下させることもなかった。

HDL-コレステロールの有意な上昇およびCAVIの改善傾向を認め、血圧の降下に関わ

らない別の機序で動脈硬化を改善させる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1.論文発表

準備中

G. 知的財産権の出願、登録状況

なし

図1. 早朝血圧の変動

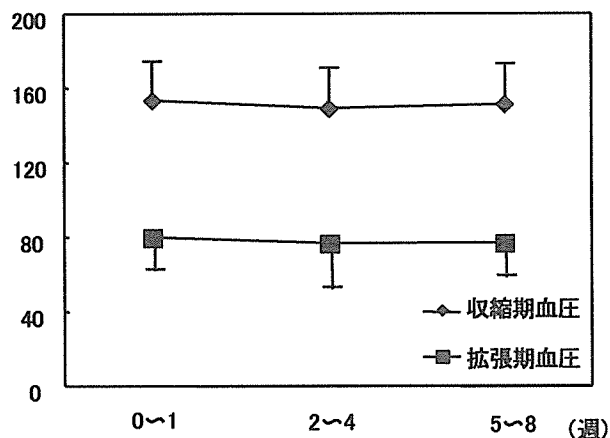


図4. 血糖の変動

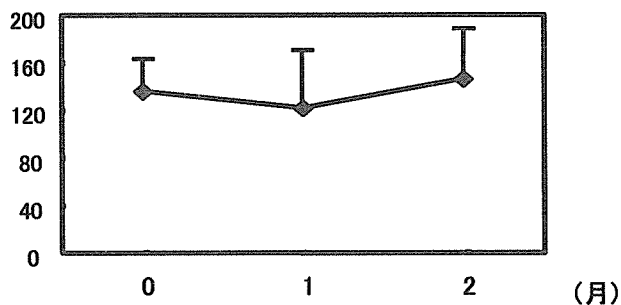


図2. 夕食前血圧の変動

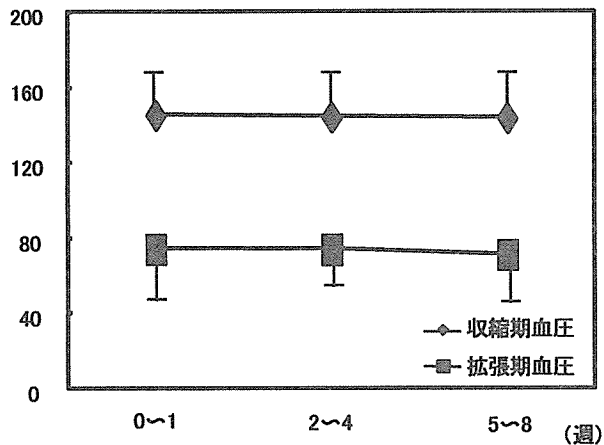


図5. HbA1cの変動

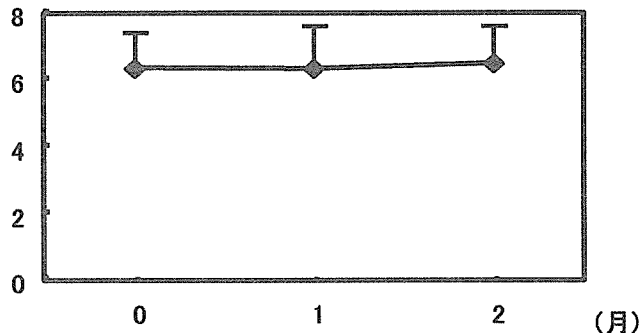


図3. 眠前血圧の変動

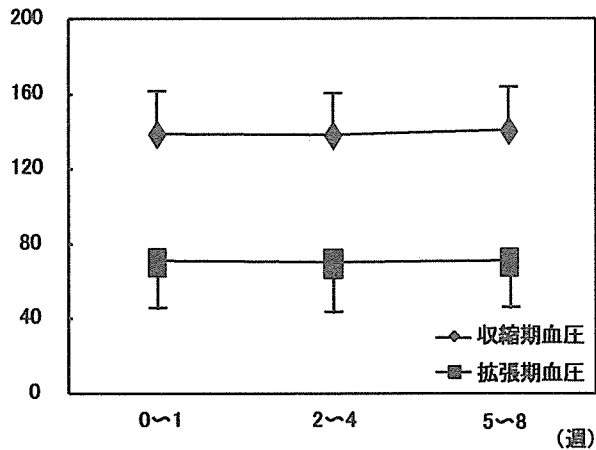
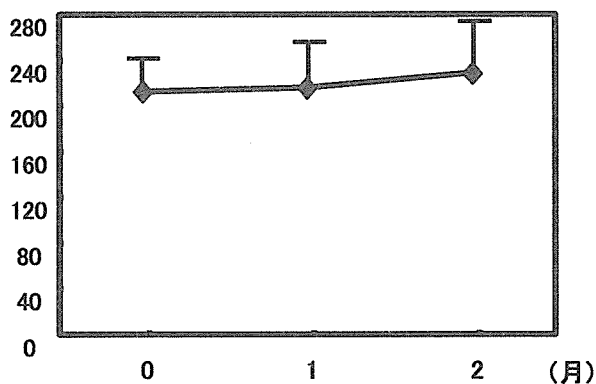
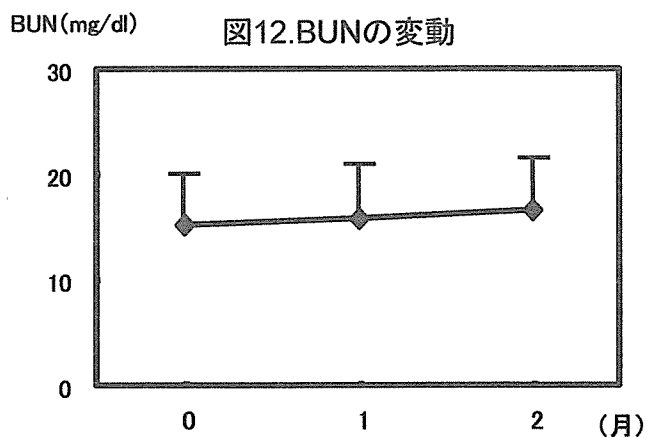
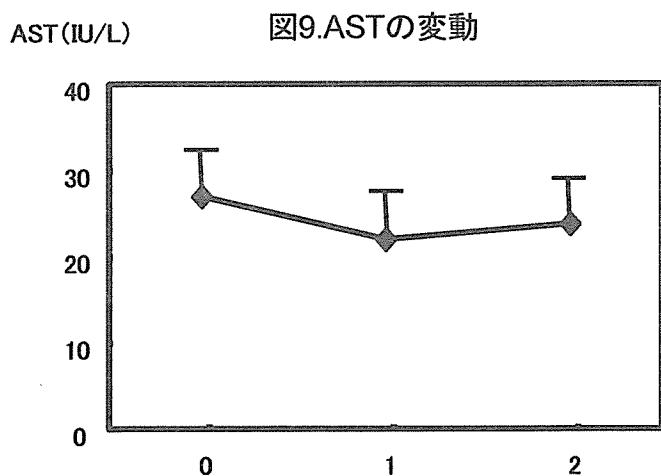
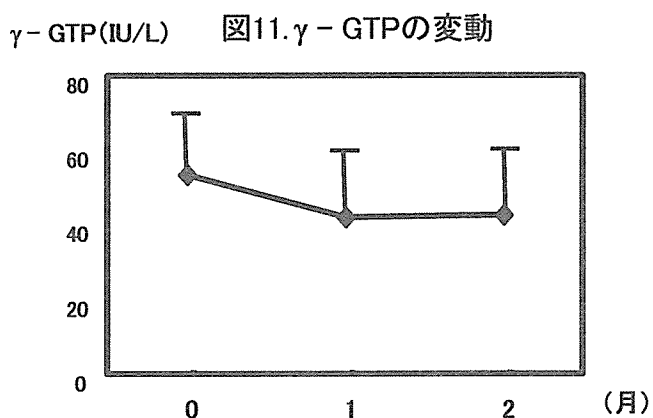
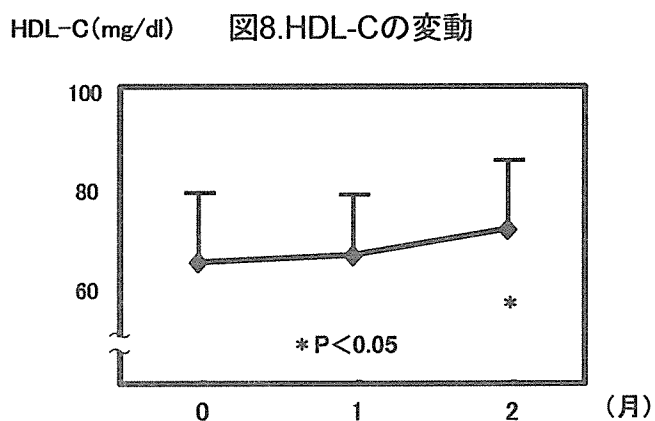
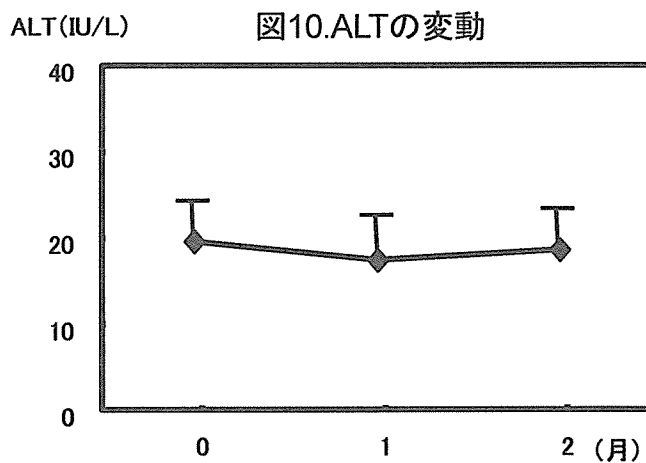
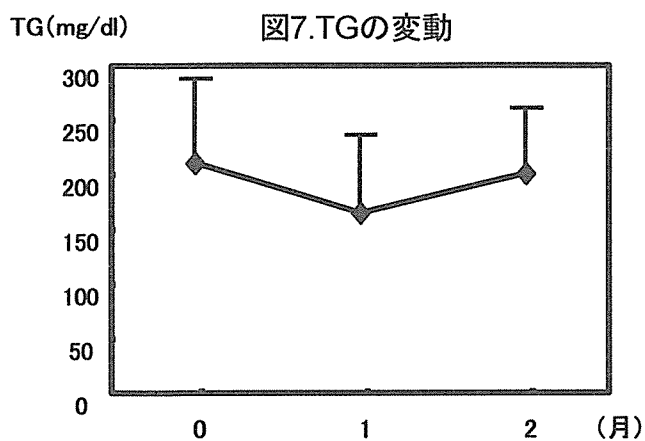
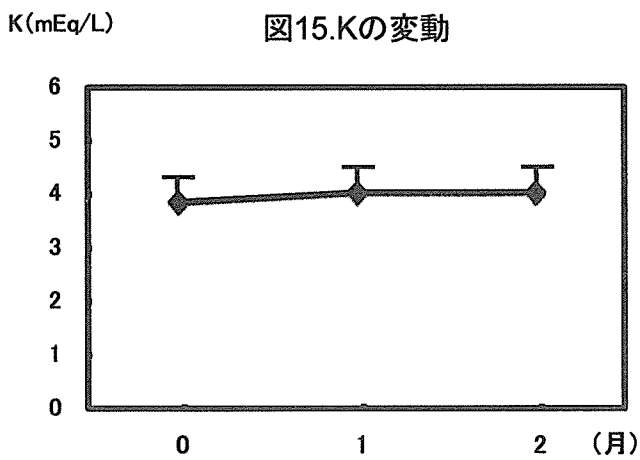
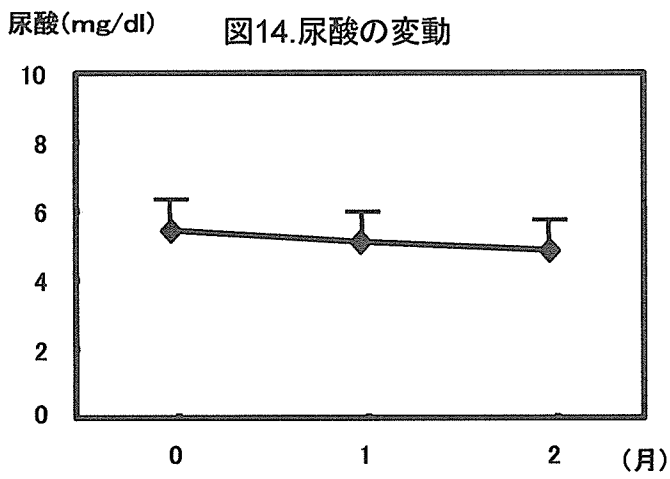
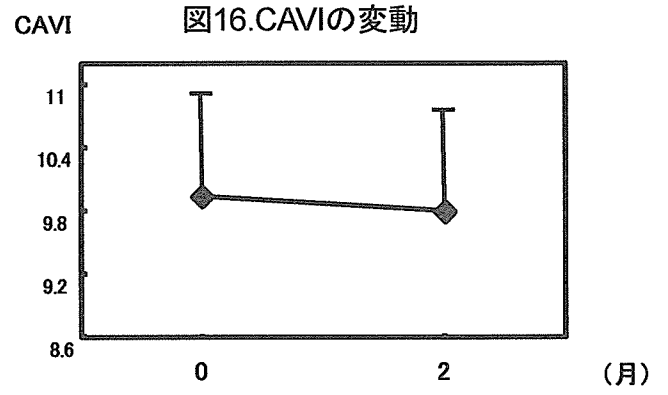
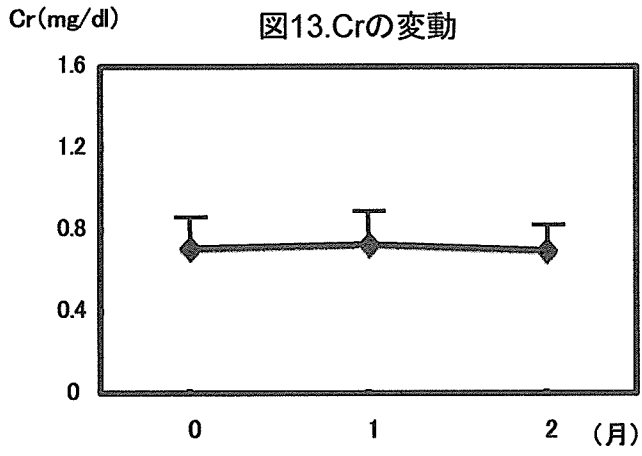


図6. TCの変動







厚生労働科学研究補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）
分担研究報告書

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併用による有用性—

分担研究者 中村治雄 三越厚生事業団常務理事

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。

A. 研究目的

生活習慣病およびその予備状態が増加しつつあり、メタボリックシンドロームを含めてその対策が重要とされている。その対応策の一環として、肥満、血清脂質、血糖、血圧などにたいする特定保健用食品（以下特保食品）が許可され流通しつつある。

また、これら特保食品を継続摂取している例で、同様の許可表示を持つ食品を一種類以上組み合わせで使用する場合も、次第に多くなっている。

これら特保食品は、その有効性、安全性について個々の品目については評価されているが併用された場合についてはその有用性・安全性の評価は十分とはいえない。

かかる観点より、我々はエコナ油と茶カテキンの併用について (1)、大豆蛋白と茶カテキンの併用 (2)、植物ステロール添加エコナ油とアルギン酸ナトリウムの併用 (3) などについて検討し報告してきた。そこで今回は、エコナ油（ジアシルグリセロール）と異なる通常植物性油脂に 6～8%の植物ステロールエステルを含むマヨネーズ（ピュアセレクト

サラリア）と食物繊維（低分子化アルギン酸ナトリウム（コレスケア）との併用について、その有効性と安全性を臨床的に検討した。

B. 研究方法

当財団における倫理委員会にて承認を得たプロトコルについて、十分理解し参加を文書にて申し出た 16 例を対象とした。比較的安定した軽症高コレステロール血症の女性 12 例、男性 4 例、計 16 例であり、平均年齢は 58.9 才である。スタチン系コレステロール低下薬を服用中であっても、総コレステロール値が 200mg/dL 以下でない場合は安定している限りエントリーされている。

各症例には、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、サラリア開始時、コレスケア併用開始時、コレスケア併用終了時、サラリア終

了時の計4回、早朝空腹時採血し、血清脂質、肝機能検査、BUN、クレアチニンの腎機能検査、さらに末梢血液について測定した。同時に自覚症状の問診、体重、血圧（収縮期、拡張期）測定、脈拍測定を行った。さらに、炎症マーカーとして高感度CRP（hs CRP）、動脈硬化のマーカーとしてアディポネクチンも測定した。

C. 研究結果

1. 有効性について

表1に16例の平均値±標準偏差を一括して、体重、体脂肪（%）、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍を示してある。体重は全般を通じ増加の傾向にあるが、特に有意な変化ではない。体脂肪（%）、BMIも有意な変化はみられず、収縮期、拡張期血圧、脈拍共に有意な変動は認められなかった。

表2に一括して脂質、血糖、アディポネクチン、hs CRPの推移をまとめて示してある（Mean±S.D.）。総コレステロール（TC）はサラリア摂取後250.6mg/dLより234.6mg/dL（-6.6%）へと有意に減少、以後持続して低下を維持している。同様に低比重リポ蛋白（LDL）コレステロールも161.9mg/dLより140.2mg/dLへと13.4%の減少を示し、コレステケア併用、サラリア単独摂取においてもそれぞれ有意に減少している。トリグリセライド（TG）はサラリア単独摂取時に増加する傾向はみられたが、コレステケア併用で減少し、サラリア単独に戻ってから17.7%と有意に減少している。高比重リポ蛋白（HDL）コレステロールはサラリア単独摂取で4.9%の上昇を認め、コレステケア併用によっても前値に比し高値を維持しており、最終的にも5.8%の増加を認めている。

血糖値は、試験期間中はやや減少の傾向を示しており、特にサラリアとコレステケア併用により3.6%（ $p < 0.05$ ）の減少を認めている。

アディポネクチンは、試験期間中上昇を認めている。サラリア単独摂取に比し、コレステケア併用で前値に比べ13.1%（ $p < 0.05$ ）の増加を示し、サラリア単独でも、上昇傾向を示している。

hs CRP値はコレステケア併用時に有意ではないが減少を示し、サラリア単独に戻って増加（ $p < 0.05$ ）を示している。

2. 安全性について

表3に肝機能、腎機能の指標、ならびに末梢血液の所見について一括して示してある。

GOT(AST)は試験期間中有意の変化は認められていない。GPT(ALT)についてはコレステケア併用で低下の傾向を示し、サラリア単独に戻ってからは前値に比し有意に減少している。LDH、CPKには期間中全く有意な変動は得られていない。

BUNは期間中減少傾向を示しており、サラリア単独、コレステケア併用時には前値に比し有意の減少がみられている。

クレアチニン(Cre)は僅かに上昇しており、コレステケア併用時、サラリア単独時、共に有意の上昇を示したが、正常範囲内での変動である。

末梢血液所見においては試験期間中、白血球、赤血球、Hb、MCV、MCH、MCHC、血小板数(PLT)には全く有意の変動は認められていない。Ht(%)が、前値に比し、最終のサラリア単独時に有意に上昇しているが、正常範囲内での変動である。

D. 考察

前回、ジアシルグリセロールに5%植物ステロール添加油脂とコレステア併用の結果を報告した(3)。この際、併用前に比し総コレステロールは5%、LDL-コレステロールは8%の低下を認め、コレステア併用により、ほぼ低下が維持されていた。今回、8%に植物ステロールエステルを含有する植物性油脂とコレステアとの併用であるが、単独で総コレステロール、LDL-コレステロールはそれぞれ約7%、13%減少し、併用によりそれぞれ6%、10%低下した。植物性油脂に添加された植物ステロールエステルのコレステロール低下作用は、やや著しいものと思われる。最近の7%に含有する植物スタノール、ステロールエステルの摂取試験(Hallikainen, M., et al., *Atherosclerosis*, 2006; 188: 425-432)では総コレステロールの低下はスタノールエステルで4.2%、ステロールエステルで6%であり、今回の我々の成績ときわめて近似している。しかし、ステロールエステル摂取後の上腕動脈径の減少が認められ、これがどの様な臨床的意味を持つのか不明である。

いずれにせよ、総コレステロール、LDL-コレステロールの低下はコレステア併用によりほぼ維持されている。さらに併用により、トリグリセライドの減少傾向、HDL-コレステロールの上昇傾向が認められると共に、アディポネクチンが有意($p < 0.05$)に13%上昇しており、hs CRPはむしろ減少の傾向が示されている。

つまり、併用により、有効性は高まっており、特に抗動脈硬化を示すと考えられるアディポネクチンの増加は、前回の観察とほぼ同様で注目に価する。

肝機能、腎機能、末梢血液所見にも全く全

試験期間を通じて問題はみられず、安全性も十分確認されたと言えよう。

以上より植物ステロールエステル添加油脂とコレステア併用はアディポネクチンを中心にその有効性は明らかで、安全性にも問題はみられなかった。

E. 結論

平均年齢59才の軽度高コレステロール血症を伴う16名について1日植物ステロール8%含有の植物性油脂を3ヶ月投与し、2ヶ月目において4g低分子化アルギン酸ナトリウムを毎日併用した上で、その間の血清脂質、アディポネクチン、hs CRPを測定、また安全性の評価として肝機能、腎機能、末梢血液所見を検討した。

その結果、総コレステロールは単独で約7%、併用で約6%の低下が有意に示され、LDL-コレステロールも単独で13%、併用で10%の減少が認められた。

特に併用によりアディポネクチンは有意に13.1%の増加を示し、トリグリセライドの減少傾向、HDL-コレステロールの上昇傾向が示された。

また、肝、腎機能、末梢血液所見には異常は認められず、安全性に問題はみられなかった。

以上のごとく、両特保食品の併用は有用性の高いものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 嘉津山ひとみ、山下 毅、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II—エコナ油とヘルシア緑茶の併用— Prog Med

2004; 24: 841-844

- (2) 宮島恵美子、山下 毅、中村治雄ほか：
特定保健用食品の組み合わせ摂取による有用性の検討—大豆蛋白と高濃度カテキン茶の併用— Prog Med 2005; 25: 831-835
- (3) 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（コレスケア）の併用— Prog Med 2006; 26: 765-768
- (4) 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 2007 投稿中

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1 植物ステロールエステル添加マヨネーズ（ピュアセレクト・サラリア）、
食物繊維（コレスケア）摂取の影響（n=16）

	前	サラリア	サラリア+コレスケア	サラリア
体重 (Kg)	60.8±9.2	61.1±9.1	61.1±9.3	62.1±9.2
体脂肪 (%)	28.2±6.8	28.6±7.2	28.4±8.1	29.2±7.0
BMI	24.3±2.8	24.3±2.8	24.2±2.8	24.7±2.9
血圧 収縮期 (mmHg)	127.5±12.4	123.9±10.9	123.3±8.9	127.4±9.5
血圧 拡張期 (mmHg)	79.1±9.7	78.5±8.8	76.5±9.1	79.5±7.6
脈拍 (拍/分)	67.3±5.7	65.8±5.3	67.8±6.0	65.7±7.3

男性：4例、女性：12例
平均年齢：58.9±11.8才

表2 血中脂質その他代謝物への影響

	前	サラリア	サラリア+コレスケア	サラリア
TC (mg/dL)	250.6±20.1	234.6±32.1 **	236.4±34.3 *	237.4±26.5 **
TG (mg/dL)	122.3±52.2	131.1±62.4	120.4±52.7	100.7±46.2 * **
LDL-C (mg/dL)	161.9±20.8	140.2±25.8 ***	145.3±31.9 *	148.6±26.0 **
HDL-C (mg/dL)	65.0±11.0	68.2±13.7 *	66.9±11.5	68.8±13.1 * *
Glu (mg/dL)	101.4±12.3	99.4±9.1	97.7±9.9 *	99.5±9.3
Adip (μg/dL)	8.14±3.0	9.62±5.0	9.21±4.3 *	9.84±5.6
hs CRP (mg/L)	0.93±1.03	0.67±0.65	0.58±0.62	0.88±0.73 *

*p<0.05, ***p<0.01, ****p<0.001

表3 肝、腎機能、末梢血液などに対する影響

	前	サラリア	サラリア+コレステア	サラリア
GOT (IU/L)	21.0±5.8	20.4±7.4	18.9±5.8	18.5±7.1
GPT (IU/L)	27.3±13.7	28.4±15.1	26.2±19.6	23.7±9.4 *
LDH (IU/L)	341.5±50.0	339.9±45.9	339.9±42.0	250.4±45.5
CPK (IU/L)	131.4±88.6	133.7±74.3	111.9±52.5	118.2±35.8
BUN (mg/dL)	13.8±2.3	12.1±1.8 ***	12.7±2.4 **	12.9±3.1
Cre. (mg/dL)	0.43±0.13	0.63±0.12	0.59±0.12 *	0.56±0.11 ***
UA (mg/dL)	4.74±1.23	4.61±1.16	4.51±1.15	4.60±1.26
WBC (10 ² /μL)	51.7±8.0	51.7±7.6	50.6±8.0	53.2±7.2
RBC (10 ⁴ /μL)	458.5±36.3	461.7±38.1	457.5±39.1	469.5±32.9
Hb (g/dL)	13.7±1.4	13.8±1.4	13.6±1.4	14.1±1.1
Ht (%)	41.4±3.4	41.7±3.6	41.5±3.8	42.7±2.8 *
MCV (fl)	90.4±2.9	90.3±2.6	90.7±2.8	90.9±2.3
MCH (pg)	29.9±1.3	29.9±1.2	29.8±1.2	30.0±1.2
MCHC (%)	33.1±1.1	33.1±0.9	32.8±0.7	33.0±0.8
PLT (10 ⁴ /μL)	22.4±4.0	22.6±4.0	22.9±4.3	22.5±4.6

*p<0.05, ***p<0.01, ****p<0.001

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—

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

研究協力者 永田純一 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 食品保健機能プログラム上級研究員

森野友子 独立行政法人 国立健康・栄養研究所

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ぼ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。

A. 研究目的

L-カルニチンはリジンとメチオニンから肝臓や腎臓において合成され、筋肉細胞へのブドウ糖や遊離脂肪酸の受け渡しに重要な働きをする生体成分である。体内では骨格筋や心筋などに多く存在している。肉などからも摂取することができるが、年齢とともにその生成量が落ち、加えて日常の生活でも不足がちになるとされている[1]。

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酸化に非常に重要な生体成分である。細胞質の内に取り込まれた遊離脂肪酸（アシル基）は補酵素A（CoA）と結びつ

いてアシルCoAになり、カルニチンアシルトランスフェラーゼIと言う酵素の働きによってL-カルニチンと結合しアシルL-カルニチンが生成される。このアシルL-カルニチン結合体はミトコンドリア内膜を通過することが可能であり、ミトコンドリア膜を通過した脂肪酸はミトコンドリア内部でβ酸化を受け脂肪が燃焼される[2]。

近年、この様な作用機序を根拠にβ酸化の亢進による体重減少効果を標榜したL-カルニチンを含むいわゆるダイエット食品が市場に出まわっている。しかし、これまでのところL-カルニチンの経口摂取による脂肪燃焼

効果や体重減少効果に関する十分な検討は行われていない。

今回我々は、高脂肪食餌条件において、L-カルニチン摂取がラット体重増加あるいは体脂肪重量や脂質代謝および β 酸化関連酵素の活性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L-カルニチン摂取目安量をラットへ体重換算した量(x1)からx10およびx100量のL-カルニチンを飼料に添加しラットに4週間与えたときの脂肪組織を含む臓器重量、肝機能、腎機能、糖代謝および肝臓ミトコンドリアの β 酸化に関する酵素活性へ及ぼす影響を調べると共に、組織標本を作成し病理組織学的安全性の検討を行った。

B. 研究方法

4週齢のWistar系雄ラットに市販固形飼料(CE-2、日本クレア、東京)を与え、1週間予備飼育を行った。エネルギー比40%の大豆油を含む基本食(AIN93G)にL-カルニチンを含まないコントロール食(対照群)あるいは人1日当たりの摂取目安量(600mg)をラットの体重に換算したL-カルニチン(1mg/100g B.W.) (ロンザジャパン)を含む食餌(x1)から、x10、x100量を含む食餌を5週齢雄性Wistar系ラット(日本SLC)に4週間与えた。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、腎および副腎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、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。ミトコンドリアの β 酸化に関する酵素活性は肝臓ホモジネートを酵素液として基質と反応させ、基質濃度の変化を分光光度計で測定した。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、ヘマトキシリン・エオジン染色により光学顕微鏡観察を行った。

C. 研究結果

4週間実験食を与えたラットの体重増加量、食餌摂取量、肝臓重量および脂肪組織重量に有意な差を認めなかった(Table 1)。血清総コレステロール、HDLコレステロール、TGおよびリン脂質濃度に対してL-カルニチンの摂取は、いずれも有意な差を示さなかった(Table 2)。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て有意に低い値($P<0.05$)を示した(Fig. 1)。肝臓脂質濃度は、L-カルニチン摂取量に依存的な低下傾向を示した。肝臓ミトコンドリアの β 酸化に関するカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT)活性に対しては有意な差を認めなかった(データは示していない)。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、尿酸値、尿素窒素およびクレアチニンなどの腎機能値および血糖値に有意な差を認めなかった(Table 3)。L-カルニチン過剰摂取(x100量)により、6例中2例に中程度(++)の尿管上皮内の好酸性物質を観察した。しかし、L-カルニチンを含まない対照群では、±(3例)あるいは+(3例)の軽度な変化であった。肝臓及び腎臓において他に顕著な組織変化は認めなかった。

D. 考察

経口摂取による L-カルニチン摂取は、ラットの体重増加量および体脂肪重量の減少を伴わず、血中脂質濃度に対しても顕著な低減効果を示さなかった。肝臓ミトコンドリアの β 酸化酵素である CPT 活性も摂取量に関係なく有意な活性亢進を示さなかった。

細胞内に取り込まれた遊離脂肪酸は、アシル CoA となり、ミトコンドリア膜上に存在する L-カルニチンと結合することで長鎖脂肪酸はミトコンドリア内膜へ移行し、 β 酸化を受けエネルギーへと転換される。従って、細胞内 L-カルニチン濃度は、長鎖脂肪酸 β 酸化の律速となり、脂肪酸の消費は L-カルニチン濃度に大きく依存する[3]。また、食事中的 L-カルニチン量は血中 L-カルニチン濃度に反映されることも知られている[4]。このような断片的な情報を組合せ、L-カルニチン摂取が脂質代謝系の亢進に作用して脂肪燃焼効果を高め痩身効果をもたらすという考え方が生じている。

しかし、これまでサプリメントなどによる L-カルニチンの経口摂取が体重減少に関与しないという報告も多くみられる。最近では Melton らが、卵巣摘出ラットにおける体重減少に L-カルニチンのサプリメントが効果的でないことを報告している[5]。このことは、経口で摂取される L-カルニチンは、細胞内ミトコンドリア L-カルニチン濃度に反映されないことを示唆するものと考えられる。また、Davis らは、L-カルニチンの欠乏あるいは添加に関わらずラットのカルニチン合成酵素遺伝子発現は影響を受けないことを報告しており、経口摂取により体内に取り込まれる L-カルニチンがミトコンドリアの β 酸化に関与

する可能性が低いことを示唆している[6]。これまでに報告された結果や我々が今回観察した結果などを考えあわせると、L-カルニチン経口摂取による脂肪燃焼を介した体重減少や体脂肪減少など痩身効果に直接つながる可能性は非常に低いと考えられる。

これらのことより、「いわゆる健康食品」に含まれる L-カルニチンの脂質代謝を介した痩身効果には疑問が残る結果となったが、その一方で肝臓脂質濃度の低下などの減少が L-カルニチン摂取量依存的であることから、肝臓脂質代謝に及ぼす L-カルニチン摂取の影響は今後さらに検討する必要があると思われる。

厚生労働省はこれまで医薬品として使用してきた経緯と諸外国の摂取目安量（アメリカ：体重（1kg）当たり 20mg/日、スイス：成人一人当たり 1000mg/日）を参考に、過度の L-カルニチン摂取を防ぐ目的で 1 日あたりの摂取上限の目安量を約 1000mg とし、L-カルニチンを供給する者は過剰摂取の防止に対する配慮や消費者への情報提供を行うように勧告している[7]。今回我々は、人摂取上限量の約 60 倍量をラットに与えたところ、血液生化学検査値には影響を認めないが、対照よりもやや強度に腎臓尿細管上皮内に好酸性物質の浸潤を観察しており、過度の摂取は注意を要するかもしれない。

E. 結論

L-カルニチン摂取による体重、脂肪組織重量の減少および血清脂質濃度の改善効果は認められず、脂質代謝亢進による痩身効果は認められなかった。一方、4 週間の継続的な過剰摂取（x100 量）は、肝臓および腎機能指標に対して有害事象を認めなかったが、病理組

織学的検査の結果を合わせて考えると、今後過剰摂取による影響を継続して観察する必要があるかもしれない。

<参考文献>

[1] Costell M. O'Connor J. E. Grisolia S. Age-dependent decrease of carnitine content in muscle of mice and humans. *Biochem Biophys Res Commun.* 161 (3): 1135-43 (1989).

[2] 生化学事典 東京化学同人

[3] 王堂 哲. L-カルニチンと脂肪燃焼, 食品工業 46: 1-5 (2003)

[4] Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicine Comprehensive Database, 5th ed. Stockton, CV: Therapeutic Research Faculty (2003)

[5] Melton S. A. Keenan M. J. Stanciu C. E. Hegsted M. Zablah-Pimentel E. M. O'Neil C. E. Gaynor P. Schaffhauser A. Owen K. Prisby R. D. LaMotte L. L. Fernandez J. M. L-carnitine supplementation does not promote weight loss in ovariectomized rats despite endurance exercise. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 75(2): 156-60 (2005)

[6] Davis A. T. Monroe T. J. Carnitine deficiency and supplementation do not affect the gene expression of carnitine biosynthetic enzymes in rats. *J. Nutr.* 135 (4): 761-4 (2005)

[7] 厚生労働省医薬局食品保健部基準課長食基発第 1225001 号 平成 14 年 12 月 15 日

F. 研究発表

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 gain, food intake and organ weights of rats.

L-Carnitine	x0	x1	x10	x100
Body weight gain (g)	102.5±2.74	102.8±2.60	99.3±3.57	100.2±3.93
Food intake (g/day)	12.33±0.17	12.44±0.21	12.48±0.34	12.63±0.29
Tissue weight (g/100g BW)				
Liver	2.81±0.02	2.79±0.04	2.77±0.05	2.80±0.03
Perirenal adipose tissue	1.61±0.07	1.82±0.11	1.66±0.08	1.69±0.10
Epididymal adipose tissue	1.89±0.12	1.99±0.11	1.80±0.04	1.96±0.18

Table 2 Serum lipid concentrations in rats

L-carnitine	x0	x1	x10	x100
(mmol/L)				
Total cholesterol	0.82 ± 0.03	0.84 ± 0.04	0.83 ± 0.04	0.87 ± 0.03
HDL cholesterol	0.43 ± 0.01	0.43 ± 0.01	0.44 ± 0.02	0.44 ± 0.01
Triglyceride	0.39 ± 0.02	0.37 ± 0.05	0.34 ± 0.04	0.38 ± 0.03
Phospholipids	0.84 ± 0.03	0.89 ± 0.02	0.87 ± 0.06	0.88 ± 0.03

Table 3 Serum biochemical parameters in rats.

L-carnitine	x0	x1	x10	x100
AST (IU/L)	94.5 ± 4.39	90.0 ± 2.35	102 ± 10.5	92.2 ± 5.49
ALT (IU/L)	47.5 ± 2.57a	42.0 ± 3.50ab	41.3 ± 3.54ab	36.2 ± 2.61b
LDH (IU/L)	829 ± 97.6	713 ± 82.1	1105 ± 313	904 ± 245
ALP (IU/L)	1074 ± 33.8a	989 ± 37.5ab	1077 ± 30.6a	961 ± 29.7b
Total bilirubin (mg/dl)	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00
Uric acid(mg/dl)	1.33 ± 0.28	1.25 ± 0.20	1.52 ± 0.17	1.18 ± 0.09
BUN (mg/dl)	11.5 ± 0.34	11.3 ± 0.42	11.5 ± 0.43	10.8 ± 0.31
Creatinine (mg/dl)	0.22 ± 0.01	0.21 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.21 ± 0.01
Total protein (g/dl)	5.97 ± 0.06a	6.13 ± 0.02b	6.02 ± 0.07ab	6.18 ± 0.04bc
Albumin (g/dl)	3.25 ± 0.02a	3.35 ± 0.02b	3.38 ± 0.05b	3.33 ± 0.02ab
Glucose (mmol/L)	5.75 ± 0.24	5.95 ± 0.62	5.02 ± 0.21	6.05 ± 0.37

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

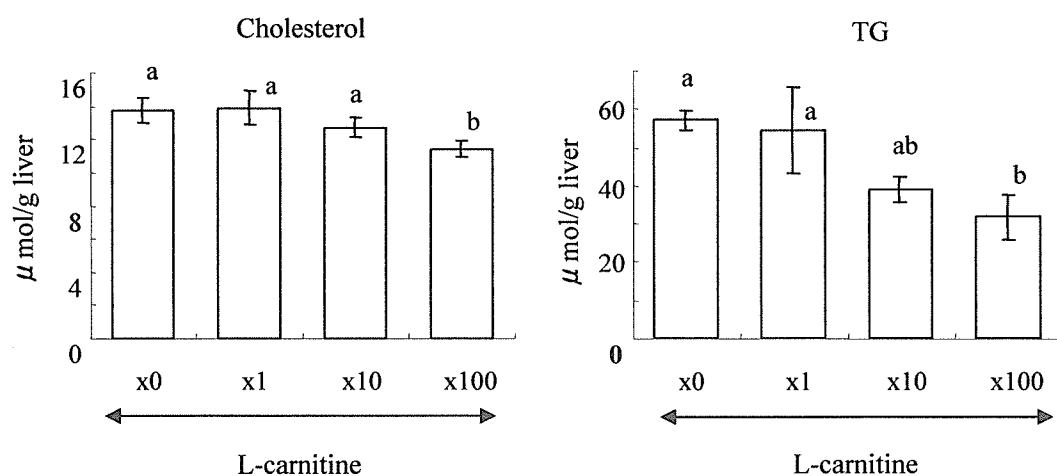


Fig.1 Liver lipid concentrations in rats fed graded levels of L-carnitine. values are means ± SEM, n=6. a,b: P<0.05

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）

—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—

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
研究協力者 永田純一 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 食品保健機能プログラム上級研究員
森野友子 独立行政法人 国立健康・栄養研究所

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。

A. 研究目的

ウコンは、食品系あるいは薬系いずれの健康食品市場においても販売上位を占める商品である[1]。その生理学的効用は肝機能改善[2]や循環器疾患の予防および改善[3, 4]の他にも抗炎症作用[5]、乳ガン[6]や大腸ガン[7]などの予防・抑制効果など生活習慣病のみに限らずその効果は広い範囲に及んでいる。

ウコンの主な生理活性成分はクルクミンと考えられ、秋ウコンには約3%含まれている。クルクミンは、天然抗酸化成分として知られており[8]、従って、抗酸化機能に関する報告は多いが、脂質代謝、肝機能、抗炎症および抗腫瘍に関する研究報告は非常に限られている。しかし、これまでの食経験による効用が標記され、販売されているのが現状であり、生理学的効果に関する科学的エビデンスが少ない健康食品と思われる。さらに市販商品中に含まれるクルクミン含量も非常に曖昧であ

ること、またクルクミンの含まれていない春ウコンや紫ウコンにも先に記載した効用が標記されていることなどから、クルクミンとその効用に関しては疑問が残る。

そこで今回、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精製試料に添加してラットに4週間与えたときの臓器重量、肝機能、糖代謝および脂質代謝に及ぼす影響を調べると共に、高濃度でクルクミンを摂取した際の安全性に関して組織標本を作成し病理組織学的安全性に関する検討を行った。

B. 研究方法

秋ウコン（クルクミン含量約3%）の1日摂取量を約10g（体重60kgの成人）としたときのクルクミン摂取量は、0.3gとなる。そこでラット体重換算で0.5mgを一日で摂取する群をx1とし、x10（5mg）およびx100（50mg）

クルクミン量になるよう AIN-93G 組成の食事に添加した飼料を 8 週令の Wistar 系雄ラットに 4 週間自由摂取させた。コントロール群はクルクミンを含まない AIN-93G 組成の食餌とした。エーテル麻酔下腹部大動脈より採血し屠殺を行い、肝臓、腎臓、脾臓および副睾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、リン脂質および遊離脂肪酸）濃度、肝機能指標値（AST、ALT、 γ -GTP、ALP および LDH）、タンパク質濃度および血糖値は、市販酵素試薬を用いて測定した。また、血中インスリン濃度は、市販 EIA キットを用いて測定した。病理標本作成のためにコントロール群と x100 量クルクミン摂取群の肝臓を採取してホルマリン固定を行い、ヘマトキシリン・エオジン染色により組織への影響を調べた。

C. 研究結果

体重増加および肝臓、腎臓、脾臓、辜丸および副辜丸脂肪組織重量にクルクミン摂取の影響を認めなかった（データは示していない）。血清脂質濃度に対してクルクミンの摂取は HDL-Chol 濃度の有意な ($p<0.05$) 増加と TG 濃度の有意な ($p<0.05$) 低下を観察した（図 1）。肝機能は γ -GTP および ALP 濃度に低下傾向が認められたが有意な変化ではなかった（表 1）。血糖値は、クルクミンの摂取により有意な上昇を示し、インスリン濃度も増加傾向を示した（図 2）。病理組織学的所見において x100 量クルクミン摂取群の肝臓で 1 例に脂肪空胞と髓外造血が観察され、2 例に小肉芽腫が認められた。その他の臓器には異常所見を認めなかった。

D. 考察

クルクミンの過剰摂取は、ラットの体重増加、食餌摂取量および食餌効率に影響を及ぼさないことから成長の阻害因子としては作用しない食品成分であると考えられる。また、ラットの体重当たりの臓器重量への影響を認めないこと、肝臓で観察された病理所見の結果がいずれも軽度の変化であり、特筆すべき所見ではないことから、安全性の高い食品成分と思われた。SD 系ラットを用いた急性毒性試験によると、5g/kg までの安全性が報告されている[9]。今回の実験結果から、4 週間、100 倍量のクルクミン摂取は、病理学的な安全性に問題はないと判断された。

クルクミンの血中脂質濃度低下作用は、胆汁酸生合成律速酵素の活性亢進により糞中コレステロールの排泄量が増加することにより生じると考えられている[10, 11]。しかし、今回の実験では、HDL コレステロールの濃度が上昇し、血中コレステロールの構成比率を改善すると共に、クルクミン摂取量の増加に伴うトリグリセリド濃度の有意な低下が観察されたが、総コレステロール濃度に対しては顕著な低下効果を観察しなかった。トリグリセリド濃度低下による HDL コレステロール濃度の上昇については良く知られている所であるが、その他の変化に関しては胆汁酸排泄亢進のみでは説明できない部分も多く、詳細な脂質代謝への影響の検討が必要と考えられた。肝機能に関して、今回の実験は正常動物を用いているため顕著な改善効果は認められなかった。今後、病態モデルを用いた実験系で検討し、改善効果を明確にする必要があると思われた。一方、クルクミン摂取量の増加に伴い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。これらに関する報告