

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

特定保健用食品の新たな審査基準に関する研究
(H17-食品-004)

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山田 和彦

平成20(2008)年 3月

目次

総括研究報告

特定保健用食品の新たな審査基準に関する研究

山田和彦	1
------	---

分担研究報告

1. 自覚可能な身体動態と有効性評価基準の検討

山田和彦	7
------	---

2. 遺伝子レベルの網羅的解析による評価基準の検討

阿部啓子	15
------	----

3. 健康食品成分体内動態解析による有効性評価基準の検討

梅垣敬三	19
------	----

4. 植物成分を中心とした多成分解析による有効性基準の検討

近藤 一成	27
-------	----

5. 複数の機能性食品成分が混在する食品モデルによる検討

合田敏尚	43
------	----

厚生科学研究費補助金(食品の安心・安全確保推進研究事業)

総括研究報告書

特定保健用食品の新たな審査基準に関する研究

主任研究者 山田和彦 独立行政法人国立健康・栄養研究所 プログラムリーダー

研究要旨

食品機能の表示の科学的根拠が現行の審査基準を完全には満たしていないものであっても、一定の科学的根拠が存在すれば、効果の根拠が確立されていない旨の表示を付けることを条件として、「身体の構造/機能表示」を広く許可すべきであるとの提言がなされ、特定保健用食品の枠組みが拡充されてきた。しかし、実際に効果があることが科学的に確認される食品について、食品中の複数成分の作用によると推定されるものの、必ずしも作用機序が明確化されないものもある。食品の表示許可及び審査のために、このような分野の研究が必要とされている。網羅的遺伝子解析による食品成分の生物影響の評価方法は、有効性と同時に安全性評価においても重要であることが明らかになった。しかしながら、実験動物を用いた結果の蓄積と人試験の比較検討が今後さらに必要と考えられる。また、指標についても、明らかな生物影響も重要であるが、特定の保健の影響に直接的に連結する指標とどのように関連しているかの検討が今後一層必要と考えられる。保健の用途の妥当性を、個別の食品について評価する場合には、保健の用途ごとに、標準的で鋭敏な中間バイオマーカーを選定し、それが保健の用途に連結することを確認したのちに、評価試験の測定項目に加えることによって、食品中の関与成分の有効性評価が標準化され、短期間でかつ客観的な評価が可能になると考えられた。

分担研究者

阿部啓子 (東京大学大学院農学生命科学研究科 教授)

梅垣敬三 (独立行政法人国立健康・栄養研究所 室長)

近藤一成 (国立医薬品食品衛生研究所)

合田敏尚 (静岡県立大学・食品栄養科学部 助教授)

協力研究者

志村二三夫 (十文字学園女子大学 教授)

井上 誠 (愛知学院大学薬学部医)

瀧 優子 (独立行政法人国立健康・栄養研究所)

手島玲子, (国立医薬品食品衛生研究所)

松田りえ子 (国立医薬品食品衛生研究所)

吉岡靖雄 (国立医薬品食品衛生研究所)

菱田敦之 ((独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター)

木内文之 ((独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター)

飯田 修 ((独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター),

靱島淳子 (財団法人残留農薬研究所神経毒性研究室)

首藤康文 (財団法人残留農薬研究所神経毒性研究室)

望月和樹 (静岡県立大学食品栄養科学部)

A.目的

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ことが必要であり、実際には効果があるものの作用機序や関与成分が特定できないものを科学的に評価できる研究の推進が求められている。食品の持つ健康への効果や効能は長期間の摂取が必要であり、一つの成分だけでなく、複数の成分が関与し、それらの相互作用が必要なことも推察される。現在行われている有効性判定基準(関与成分の同定、その作用機序)では補完できない、身体の状態が自覚でき、一時的であって継続的・慢性的でない生体調節作用あるいは体調変化等の科学的評価法の開発にむけての研究調査をおこなった。

B.研究方法

具体的な調査試験研究は各分担研究者が以下の事を行った。山田(分担研究者)は、自覚可能な身体動態と有効性評価基準の検討。阿部(分担研究者)は、遺伝子レベルの網羅的解析による評価基準の検討。梅垣(分担研究者)は、健康食品成分体内動態解析による有効性評価基準の検討。近藤(分担研究者)は、植物成分を中心とした多成分解析による有効性基準の検討。合田(分担研究者)は、複数の機能性食品成分が混在する食品モデルによる検討。等を中心に遂行した。文献調査、現状把握、国内外の医薬品ならびに食品の生態影響評価の現状調査を中心にして基礎的調査及び試験研究を行い、各自の結果から審査方法を改良した新たな有効性評価基準作成に資料を取得した。

(倫理面への配慮)

本研究を遂行するに当たり、対象者の臨床データの収集と採血に当たっては担当医師及び研究協力医師等から、この研究の不利益、危険性の排除に関する考慮、必要と有用性を、対象者に充分説明して同意を得た場合に限り研究を実施した。その後のデータはすべて連結不可能なID化を行い、匿名化した。遺伝子解析に当

たってはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針を遵守し、当該施設における倫理委員会での審査を受けた。動物実験を行う場合には、実験動物に関する動物愛護の配慮を行い、あわせて倫理委員会への審査を行った。

C.研究結果

“特定保健用食品の新たな審査基準に関する研究”の一環として、“自覚可能な身体動態と有効性評価基準の検討”に関する調査・研究を進めた。人対象試験で有効性がある程度実証されているが、作用機序の明確化には到達していない食品素材をインターネット上のデータベース等を利用して探索し、複数素材について標的作用部位(直接的・間接的を問わず)の特定等や評価マーカーの特定に結びつく可能性の高い、DNAマイクロアレイによる遺伝子発現応答の網羅的解析法を活用して検討した。

19年度の研究成果は以下のような点である。

1) 作用機序の明確化には至っていない食品素材を広く探索し、標的作用部位(直接的・間接的を問わず)の特定や評価マーカーの特定に結びつく可能性の高い、DNAマイクロアレイによる遺伝子発現応答の網羅的解析法を活用して、鎮静・抗不安作用が示唆されている多成分系素材としてセイヨウカノコソウ、視覚機能への有効性が示唆されている単品素材ルテイン、また中枢神経系への作用が推測されているγ-アミノ酪酸(GABA)について検討した。遺伝子発現応答の網羅的解析法は、“身体の状態が自覚でき、一時的であって継続的・慢性的ではない生体調節作用あるいは体調変化等”との関わり合いが深い脳や眼球における食品素材の作用を評価する上で有用であると結論された。

2) フラクトオリゴ糖(FOS)を摂取させたマウスの回腸では、腸内細菌叢のパターンが大きく変化し、回腸上皮における免疫関連遺伝子の発現が有意に上昇し報告されていたFOS摂

取による免疫賦活作用のメカニズムの一端を根元的に明らかにした。分離大豆たん白質 (SPI) の長期摂取が生体に与える影響を、DNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現の変化として網羅的に解析した結果、SPI を 8 週間摂食させると、血中脂質パラメーターである中性脂肪およびコレステロール値、そして肝臓重量が SPI 摂食ラットで有意に低下すると共に、遺伝子発現プロファイル解析結果は、SPI 摂取に伴い約 120 遺伝子が有意に変動をみせた。これらは、エネルギー代謝、抗酸化作用、転写制御因子、脂質代謝に関連する遺伝子であり、各代謝系の全体的な変化が関与していることが DNA マイクロアレイ解析により明らかとなった。さらに、マグネシウム欠乏食投与により発現が有意に変化した遺伝子として 734 遺伝子が抽出され、主要栄養素である糖質、脂質、タンパク質およびアミノ酸の代謝をはじめ、生体異物代謝、免疫応答、転写、輸送、細胞増殖など様々な機能に関係する遺伝子群が含まれていた。ニュートリゲノミクス解析からマグネシウム欠乏食投与により様々な代謝に関係する遺伝子の発現変動が生じ、その結果として生理生化学的变化が引き起こされていることが明らかになった。

3) 健康食品素材として利用実績があるイチヨウ葉エキスとウコンをモデルとして、含有成分の規格基準作成に必要な検討を実施した。また核内レセプターの調節に着目した素材の有効性評価手法に関する検討も行った。イチヨウ葉エキスは肝臓の薬物代謝酵素を強く誘導するが、その誘導にはテルペノイドの一つであるピロバライドが関与すること、またピロバライドの体内動態と薬物代謝酵素の誘導作用の詳細を明らかにした。さらにイチヨウ葉エキス中のピロバライド含量が、原末レベルでも一定していないことを明らかにした。ウコンの分析においても、有効成分であるクルクミノイドや各種ミネラルの含量が、原材料レベルでもかなり異なっていることを確認した。これらの結果は、新たな特

定保健用食品の基準作成には、重要な成分の特定とその規格基準作成が必要であることを示唆した。核内レセプターの調節に着目したカロテノイドの有効性評価法も利用できることを示した。

4) 抗アレルギー作用の有効性について、リンゴおよびブドウ由来プロシアニジンおよびブラジル産と中国産プロポリスを試料として、RBL2H3 細胞を用いた脱顆粒の測定、および、リンゴプロシアニジン並びにコンドロイチン硫酸については、マウスを用いて、血清 IgE、IgG、脾臓細胞中のサイトカインを測定して検討を行った。抗アレルギー作用の有効性について、リンゴプロシアニジン投与で、血清中特異的 IgE、IgG1 が有意に減少し、脾臓細胞による Th-1 型 IL-2, IL-12, IFN- γ が有意に増加した。リンゴ由来と部分的に異なる構成成分からなるブドウプロシアニジンについては、リンゴの場合同様強い脱顆粒抑制、及びマウス耳介肥厚抑制効果が認められ、プロシアニジン類の抗アレルギー作用は、構成単位のカテキンの重合度に由来していた。中国産プロポリスのエタノールエキスに強い脱顆粒抑制効果が認められ、ブラジル産との成分比較の結果、中国産にはカフェイン酸エステルが多く含まれおり、活性成分の主要因はカフェイン酸エステル類と考えられた。一方、ウコンの安全性について、毒性試験の最高用量である 5,000mg/kg をラットに単回および 14 日間反復経口投与しても、ウコン投与による毒性学的に意義のある変化は認められなかったが、14 日間反復経口投与毒性試験においては、総タンパク、アルブミン、総コレステロール値の上昇、肝臓の病理学的変化は用量相関的であり、ウコン投与による影響であると考えられた。

5) 種々の肥満/糖尿病発症モデルラットにおける血球遺伝子のマイクロアレイ解析により、血糖上昇に起因する独自の変化を示す血液指標として、S100 タンパク質、IL-1 β 、IL-6 などの炎症性サイトカインの血球における遺伝子発

現量が有用である可能性を明らかにした。一方、健診受診者の血液を用いて、血漿中の IL-1 β 濃度および IL-6 濃度とメタボリック症候群関連指標との関連性を検討し、これらの炎症性サイトカインの血漿濃度が、空腹時血糖および HbA1c、インスリン抵抗性指指標と有意な正の関連性を示すことを明らかにした。さらに、食後血糖をコントロールすることによりこれらの血液指標が変動するという仮説を検証するために、 α -グルコシダーゼ阻害剤（ミグリトール）を、2型糖尿病患者に服用させ、食後の血糖上昇の抑制とともに、血球における IL-1 β 、S100タンパク質の遺伝子発現が抑制されることを明らかにした。血球サイトカイン遺伝子の発現量は、血糖上昇に起因する炎症およびインスリン抵抗性のリスクを評価するための短期的な血液指標として有用であることが示唆された。

D. 考察

網羅的遺伝子解析による食品成分の生物影響の評価方法は、有効性と同時に安全性評価においても重要であることが明らかになった。しかしながら、実験動物を用いた結果の蓄積と人試験の比較検討が今後さらに必要と考えられる。また、指標についても、明らかな生物影響も重要であるが、特定の保健の影響に直接的に連結する指標とどのように関連しているかの検討が今後一層必要と考えられる。保健の用途の妥当性を、個別の食品について評価する場合には、保健の用途ごとに、標準的で鋭敏な中間バイオマーカーを選定し、それが保健の用途に連結することを確認したのちに、評価試験の測定項目に加えることによって、食品中の関与成分の有効性評価が標準化され、短期間でかつ客観的な評価が可能になると考えられた。

E. 結論

実際に効果があることが科学的に確認される

食品について、必ずしもその作用機序が明確化されなくても許可できる審査体制、審査基準の見直しと同時に、申請者側の負担、既許可品も含めた再評価や市販後調査の必要性等、健康増進へむけた食品制度の安全・信頼性向上にも貢献する。さらに、保健の用途ごとに、本研究で示したような標準的で鋭敏な中間バイオマーカーを選定し、評価試験の測定項目に加えるための基礎的な研究を蓄積することが必要であると考えられた。

F. 健康危機情報

特記事項なし。

G. 研究発表

(論文発表)

- 1) 濱口恵子, 志村二三夫: サプリメントの研究デザインとその評価. 臨床病理 レビュー特集 135, 29-37 (2006)
- 2) 山崎優子, 志村二三夫: 抗うつ作用を志向するハーブ類サプリメントのエビデンス. 日本抗加齢医学会雑誌 3, 33-41(2007)
- 3) 山崎道子, 志村二三夫: 第3章 機能性食品としてのハーブ・スパイス, 第1節 概論: 機能性食品素材としてのハーブやスパイスに関する基本的な理解のために, 第2節 旧大陸原産のハーブ (ギリシャ本草に該当するもの). 食品機能性の科学, 産業技術サービスセンター (印刷中)
- 4) 1. Nakai, Y., Hashida, H., Kadota, K., Minami, M., Shimizu, K., Matsumoto, I., Kato, H., and Abe, K. Up-regulation of Genes Related to the Ubiquitin-Proteasome System in the Brown Adipose Tissue of 24-h-fasted Rats. Biosci. Biotechnol. Biochem. 72, 139-148 (2008).
- 5) 2. Fukasawa, T., Murashima, K.,

- Matsumoto, I., Hosono, A., Ohara, H., Nojiri, C., Koga, J., Kubota, H., Kanegae, M., Kaminogawa, S., Abe, K., and Kono, T. Identification of marker genes for intestinal immunomodulating effect of a fructooligosaccharide by DNA microarray analysis. *J. Agric. Food Chem.*, 55, 3174-3179 (2007).
- 6) Umegaki K, Taki Y, Endoh K, Taku K, Tanabe H, Shinozuka K, Sugiyama T.: Bilobalide in Ginkgo biloba extract is a major substance inducing hepatic CYPs. *J Pharm Pharmacol*, 59:871-7(2007).
- 7) 梅垣敬三:健康食品素材の品質と製品の有効性・安全性. *薬学雑誌* 127(suppl.4); 89-92(2007).
- 8) Akiyama H, Kondo K. Agaritine and phenylhydrazine derivatives in *Agaricus bisporus* and *Agaricus blazei* Murrill. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*. 48, 397-401 (2007).
- 9) Kondo K, Watanabe A, Akiyama H, Maitani T. The metabolisms of agaritine, a mushroom hydrazine in mice. *Food Chem Toxicol.*, 46, 854-62. (2008).
- 10) 加瀬澤信彦、遠山和成、島田昌也、望月和樹、合田敏尚:人間ドック男性受診者におけるCTスキャン腹部皮下および内臓脂肪面積の増減と生活習慣の関連性。人間ドック 22 (3): 42-49 (2007)
- 11) 3. Murakami, K., Sasaki, S., Takahashi, Y., Uenishi, K., Yamasaki, M., Hayabuchi, H., Goda, T., Oka, J., Baba, K., Ohki, K., Kohri, T., Watanabe, R. and Sugiyama, Y.: Nutrient and food intake in relation to serum leptin concentration among young Japanese women. *Nutrition* 23: 461-468(2007)
- 12) 4. Murakami, K., Sasaki, S., Takahashi, Y., Uenishi, K., Yamasaki, M., Hayabuchi, H., Goda, T., Oka, J., Baba, K., Ohki, K., Kohri, T., Muramatsu, K., and Furuki, M.: Hardness of the habitual diet in relation to body mass index and waist circumference in free-living Japanese women aged 18-22 years. *Am. J. Clin. Nutr.* 86: 206-213. (2007)
- 13) Goda, T. Suruga, K., Komori, A., Kuranuki, S., Mochizuki, K., Makita, Y. And Kumazawa, T.: Effects of miglitol, an α -glucosidase inhibitor, on glycaemic status and histopathological changes in islets in non-obese, non-insulin-dependent diabetic Goto-Kakizaki rats. *Br. J. Nutr.* 98: 702-710(2007)

(学会発表)

- 1) 水落里奈, 森島絵美, 柳沢梢, 道川優子, 志村二三夫:ハーブサプリメント(HS)の有用性評価法の検討ーセイヨウカノコソウを例に, 第60回日本栄養・食糧学会大会, 平成18年5月.
- 2) 梅垣敬三:機能性食品の開発において留意すべき事項、第9回応用薬理シンポジウム、2007.9.11(東京)
- 3) 梅垣敬三:健康食品素材の品質と製品の有効性・安全性、第2回食品薬学シンポジウム(日本薬学会天然物部会)、2007.10.19(静岡市)
- 4) 梅垣敬三:健康食品・サプリメントの安全性と有用性ーその問題点と対応を考えるー健康食品・サプリメントの実態と問題点、第28回日本臨床薬理学会、2007.11.30(宇都宮市)
- 5) 近藤一成, 太田小夜香, 穂山 浩, 大野泰雄 “シャンプニオン中のアガリチンについて”第44回全国化学技術者協議会, 津, 2007,

- 6) Kondo K, Ohta, S, Amakura Y, Kasahara Y, Akiyama H, Ohno Y. "Analysis of cytotoxic conjugated-triene fatty acids in *Pleurocybella porrigens*" 3rd International Symposium on Recent Advances in Food Analysis, Prague Czech republic, 2007, 11

H.知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

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)
研究報告書

特定保健用食品の新たな審査基準に関する研究
—自覚可能な身体動態と有効性評価基準の検討—

分担研究者 山田和彦 (独)国立健康・栄養研究所 プログラムリーダー
研究協力者 志村二三夫 十文字学園女子大学教授

研究要旨

人対象試験で有効性がある程度実証されているが、作用機序の明確化には至っていない食品素材をインターネット上のデータベース等を利用して探索し、標的作用部位(直接的・間接的を問わず)の特定や評価マーカーの特定に結びつく可能性の高い、DNA マイクロアレイによる遺伝子発現応答の網羅的解析法を活用して検討した。すなわち、作用機序の明確化には至っていない食品素材を広く探索し、標的作用部位(直接的・間接的を問わず)の特定や評価マーカーの特定に結びつく可能性の高い、DNA マイクロアレイによる遺伝子発現応答の網羅的解析法を活用して検討した。対象素材には、鎮静・抗不安作用が示唆されている多成分系素材としてセイヨウカノコソウ、視覚機能への有効性が示唆されている単品素材ルテイン、また中枢神経系への作用が推測されている γ -アミノ酪酸(GABA)について検討し、セイヨウカノコソウは海馬を標的作用部位とし、ジアゼパムと類似の作用機序を示す可能性が推定された。ルテインは眼球を標的とし、遺伝子発現応答を変動させる可能性のあることが確認された。GABA は経口投与の場合でも、中枢神経系を標的作用部位とする可能性が推定された。

A. 研究目的

食品の保健用途における効果には、単一の関与成分が特定できる場合よりも、食品そのものや複数の成分が関わる場合が多いと考えられ、また関与成分の特定が困難な食品も多数あると考えられる。したがって、特定保健用食品の新たな審査基準の設定にあたっては、食品の特性を踏まえた有効性の評価方法等の研究を推進する必要がある。すなわち、平成16年6月にとりまとめられた「健康食品に係る今後の制度のあり方について(提言)」¹⁾が示しているように、健康の維持増進における効果がある程度実証されているが、作用機序や関与成分が特定できないものを科学的に評価するための研究を進める必要がある。

本分担研究課題は、これらの背景のもとに、現行の特定保健用食品の有効性判定基準(関与成分の同定、その作用機序の明確化)では補完できない、身体の状態が自覚でき、一時的であって継続的・慢性的でない体調変化等の科学的評価法の開発にむけての研究・調査をおこなうものである。昨年度は、そのための基礎的調査として、(1)自覚可能な身体

状況やこれに関わり深い疾病の改善効果を志向する健康食品の現状を把握し、(2)そうした特性をもつ食品の有効性や安全性の科学的根拠について調査し、(3)さらに自覚可能な身体状況の改善に関する有効性評価のための方法やバイオマーカーに関する調査をおこなった。

B. 研究方法

身体の状態が自覚でき、一時的であって継続的・慢性的でない生体調節作用あるいは体調変化等についての改善効果をねらった健康食品の実態を調査した上で、脳・神経系や視覚機能を標的とする食品素材の有効性の科学的根拠について調査検討を行った。その結果を踏まえ、人対象試験で有効性がある程度実証されているが、作用機序の明確化には至っていない食品素材を広く探索し、標的作用部位(直接的・間接的を問わず)の特定や評価マーカーの特定に結びつく可能性の高い、DNA マイクロアレイによる遺伝子発現応答の網羅的解析法を活用して検討した。対象素材には、鎮静・抗不安作用が示

唆されている多成分系素材としてセイヨウカノコソウ、視覚機能への有効性が示唆されている単品素材ルテイン、また中枢神経系への作用が推測されている γ -アミノ酪酸(GABA)について検討した。

C. 研究結果

セイヨウカノコソウは海馬を標的作用部位とし、ジアゼパムと類似の作用機序を示す可能性が推定された。ルテインは眼球を標的とし、遺伝子発現応答を変動させる可能性のあることが確認された。GABAは経口投与の場合でも、中枢神経系を標的作用部位とする可能性が推定された。遺伝子発現応答の網羅的解析法は、“身体の状態が自覚でき、一時的であって継続的・慢性的ではない生体調節作用あるいは体調変化等”との関わり合いが深い脳や眼球における食品素材の作用を評価する上で有用であると結論された。

D. 考察

本研究課題は、“特定保健用食品の新たな審査基準に関する研究”の一環として、現行の特定保健用食品の有効性判定基準(関与成分の同定、その作用機序の明確化)では補完できない、身体の状態が自覚でき、一時的であって継続的・慢性的でない体調変化等の科学的評価法の開発にむけての研究・調査をおこなうものである。

食品由来のルテインおよびその代謝産物のゼアキサントンは、黄斑と水晶体に特異的に濃縮されている。これに関連し、ヒト網膜黄斑にはゼアキサント結合タンパク質が存在し、そのものがグルタチオンS-トランスフェラーゼのアイソフォームの1つであることが示されている。こうした素子が見つかることは、ルテインやゼアキサントンが黄斑において重要な生理的役割を担っている可能性を示唆している。本研究では、DNAマイクロアレイを採用することにより、経口投与されたルテインが、直接ないし間接的な機構を介し、眼球の諸機能素子の遺伝子発現に影響をおよぼす可能性が示唆された。

以上より、DNAマイクロアレイによる遺伝子発現の網羅的解析は、自覚可能な身体状況の改善に関する有効性評価のための方法、また標的作用部位やバイオマーカーを確立する上で有用であると評価

される。

E. 結論

DNA マイクロアレイによる遺伝子発現応答の網羅的解析法は、標的作用部位の特定や標的機能素子の探索に有用であることが示唆された。よって、“身体の状態が自覚でき、一時的であって継続的・慢性的ではない生体調節作用あるいは体調変化等”との関わり合いが深い脳や眼球における食品素材の作用を評価する上で有用であると結論される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 濱口恵子, 志村二三夫: サプリメントの研究デザインとその評価. 臨床病理 レビュー特集 135, 29-37 (2006)
- 2) 山崎優子, 志村二三夫: 抗うつ作用を志向するハーブ類サプリメントのエビデンス. 日本抗加齢医学会雑誌 3, 33-41(2007)
- 3) 山崎道子, 志村二三夫: 第3章 機能性食品としてのハーブ・スパイス, 第1節 概論: 機能性食品素材としてのハーブやスパイスに関する基本的な理解のために, 第2節 旧大陸原産のハーブ(ギリシャ本草に該当するもの). 食品機能性の科学, 産業技術サービスセンター(印刷中)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

特定保健用食品の新たな審査基準に関する研究
 — 自覚可能な身体動態と有効性評価基準の検討 —
 安全性確保は最優先事項

RCT等により保健用途における有効性が実証されている素材:特保制度に馴染む標的機能とその評価指標の調査(DB検索等)⇒PASCLAIMでも検討・評価

上記素材が特保たり得るための要件:少なくとも下記①~③の基準のクリア

①関与成分の特定が困難な食品(典型はハーブ素材利用食品):
 ●公的規格・基準(WHO Monographs, ESCOP monographs等), 国内第三者機関の品質保証等
 ●ハーブ素材としての一括評価の可能性

②安全性確保:動物試験による一般試験は既にクリア
 ●DB等の安全性情報
 ●ハーブの有害作用の多くは,脂溶性生体異物の処理器官である肝臓を標的:動物試験⇒肝臓への有害作用を指標とする検討・評価

③作用機序の明確化・標的作用部位の特定(有効性の裏付け,安全性確保の有力情報):
 動物実験⇒網羅的解析法による検討

DNA μ アレイによる遺伝子発現の網羅的解析:高い有用性

セイヨウカノコソウ(鎮静・抗不安作用の示唆)⇒海馬においてジアゼパムと共通の作用
 GABA(リラックス・抗ストレス作用等の示唆)⇒経口投与GABAも中枢神経系に作用
 ルテイン(視覚機能への有効性の示唆)⇒眼球を標的部位として作用

表1 ラット肝臓における遺伝子発現へのハーブの影響
 (DNA μ アレイ:Up Regulated)

	カバ		セイヨウオトギリソウ		セイヨウカノコソウ	
	Ratio	Description	Ratio	Description	Ratio	Description
1	3.419	glutamate receptor, ionotropic, NMDA2C (Grin2c) [NM_012575]	11.481	cytochrome P450, subfamily 3A, polypeptide 3 (Cyp3a3) [NM_013105]	2.579	heat shock 70kD protein 1A (Hspa1a) [NM_031971]
2	3.210	PREDICTED:cytochrome P-450c-M (LOC361623) [XM_341808]	2.604	cytochrome P450, 3a18 (Cyp3a18) [NM_145782]	1.911	testis-specific serine protease-5 (Tessp5) [NM_001008864]
3	2.895	liver UDP-glucuronosyltransferase, phenobarbital-inducible form (Udpgtr2) [NM_173295]	2.571	aldehyde dehydrogenase family 1, member A1 (Aldh1a1) [NM_022407]	1.681	BI275187 UI-R-CX0-bxc-e-11-0-ULs1 UI-R-CX0 cDNA clone UI-R-CX0-bxc-e-11-0-UI 3' sequence [BI275187]
4	2.860	PREDICTED:protocadherin 9 (predicted) (Podh9_predicted) [XM_224429]	2.106	Macrophage stimulating 1 (hepatocyte growth factor-like) (Mst1) [NM_024352]	1.509	A1136420 UI-R-C2p-od-h-06-0-ULs1 UI-R-C2p cDNA clone UI-R-C2p-od-h-06-0-UI 3' sequence [A1136420]
5	2.473	cytochrome P450-like (LOC293989) [NM_001013904]	2.051	aldehyde dehydrogenase family 1, subfamily A4 (Aldh1a4) [NM_017272]	1.440	AAB19895 UI-R-A0-aq-c-08-0-ULs1 UI-R-A0 cDNA clone UI-R-A0-aq-c-08-0-UI 3' similar to cb
6	2.369	putative G-protein coupled receptor GPCR14 (Gpcr14) partial cds. [AF090348]	2.014	PREDICTED: similar to RIKEN cDNA 2010321J07 (predicted) (LOC249533) [XM_223289]	1.425	PREDICTED: similar to GTPase activating protein testicular GAP1 (LOC363393) [XM_347133]
7	2.360	aldo-keto reductase family 7, member A3 (afatoxin aldehyde reductase) (Akr7a3) [NM_013215]	1.970	CAS09907 UI-R-FS0-cqs-a-03-0-ULs1 NCLCGAP_FS0 cDNA clone [IMAGE:7357421 3' sequence [CAS09907]	1.420	MARRLC2A, partial cds. [AF010437]
8	2.353	cytochrome P450, subfamily 3A, polypeptide 3 (Cyp3a3) [NM_013105]	1.950	mitochondrial gene for cytochrome b, partial cds (AB033713)	1.416	homeo box, msh-like 1 (Mx1), [NM_031059]
9	2.318	carboxylesterase 2 (intestine, liver) (Ces2) [NM_133586]	1.904	UDP glycosyltransferase 1 family, polypeptide A3 (Ugt1a3) [NM_175846]	1.404	AJ059740 UI-R-C1-ik-f-10-0-ULs1 UI-R-C1 cDNA clone UI-R-C1-ik-f-10-0-UI 3' sequence [AJ059740]
10	2.063	cytochrome P450, family 1, subfamily a, polypeptide 1 (Cyp1a1) [NM_012540]	1.894	MARRLC2A, partial cds. [AF010437]	1.393	similar to B-cell CLL/lymphoma 11A isoform 1; ecotropic viral integration site 9 homolog; C2H2-type zinc finger protein (LOC305589), [XM_223693]

表2 ラット肝臓における遺伝子発現へのハーブの影響
(DNA μ アレイ: Down Regulated)

	カバ		セイヨウオトギリソウ		セイヨウカノコソウ	
	Ratio	Description	Ratio	Description	Ratio	Description
1	0.155	PREDICTED: seizure related 6 homolog (mouse) (Sez6)	0.098	alpha-2-macroglobulin (A2m) [NM_012488]	0.130	hepoidin antimicrobial peptide (Hamp) [NM_053469]
2	0.155	PREDICTED: SH3 and cysteine rich domain 3 (predicted) (Stac3 predicted) [XM_343222]	0.121	stearoyl-Coenzyme A desaturase 1 (Sod1) [NM_139192]	0.220	AA901299 UI-R-A1-dp-b-10-0-ULs1 UI-R-A1 cDNA clone UI-R-A1-dp-b-10-0-UI 3' similar to gi
3	0.188	ornithine aminotransferase (Oat) [NM_022521]	0.146	PREDICTED: SH3 and cysteine rich domain 3 (predicted) (Stac3 predicted) [XM_343222]	0.244	PREDICTED: growth arrest and DNA-damage-inducible 45 gamma (predicted) (Gadd45g predicted) [XM_237999]
4	0.206	PREDICTED: similar to hypothetical protein MGC42105 (predicted) (LOC310376) [XM_227081]	0.205	lipocalin 2 (Lcn2) [NM_130741]	0.268	ferritin, heavy polypeptide 1 (Fth1) [NM_012848]
5	0.210	hepcidin antimicrobial peptide (Hamp) [NM_053469]	0.250	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 9 (Hsd17b9) [NM_173305]	0.283	C-reactive protein, petaxin related (Crp) [NM_017096]
6	0.235	alpha-2-macroglobulin (A2m) [NM_012488]	0.252	carbonic anhydrase 3 (Ca3) [NM_019292]	0.307	PREDICTED: plasminogen (Pig) [XM_574314]
7	0.247	PREDICTED: solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 11 (predicted) (Slc16a11 predicted) [XM_213334]	0.274	procollagen C-proteinase enhancer protein (Pecpe) [NM_019237]	0.316	AA851185 EST103953 Normalized rat placenta, Bento Soares Rattus sp. cDNA clone RPLAD56 3' end, sequence [AA851185]
8	0.253	secretory leukocyte peptidase inhibitor (Slpi) [NM_053372]	0.300	WDNM1 homolog (LOC360226) [NM_001003706]	0.321	PREDICTED: cellular repressor of E1A-stimulated genes (predicted) (Creg predicted) [XM_213321]
9	0.255	3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A synthase 1 (Hmgcs1) [NM_017268]	0.301	similar to hypothetical protein FLJ13448 (MGC109115) [NM_001009671]	0.321	PREDICTED: SH3 and cysteine rich domain 3 (predicted) (Stac3 predicted) [XM_343222]
10	0.255	solute carrier family 13 (sodium-dependent dicarboxylate transporter), member 3 (Slc13a3) [NM_022866]	0.307	thyroid hormone responsive protein (Thrp) [NM_012703]	0.325	BF289858 EST454449 Rat Gene Index, normalized rat, cDNA clone RGIHL42, sequence [BF289858]

表3 視床下部における遺伝子発現へのセイヨウカノコソウの影響
(DNA μ アレイ: ジアゼパムとの比較)

Description	Valerian/Control		Diazepam/Control	
	No.	Ratio	No.	Ratio
leukotriene B4 12-hydroxydehydrogenase (Ltb4dh) [NM_138863]	1	9.105	11309	1.836
similar to ATP synthase lipid-binding protein, mitochondrial precursor (ATP synthase proteolipid P1) (ATPase protein 9) (ATPase subunit C) (LOC288738) [XM_222276]	2	8.817	1437	3.848
similar to zero beta-1 globin (MGC72973) [NM_198776]	3	6.533	8449	2.196
Q6I7T7 (Q6I7T7) NADH dehydrogenase subunit 6, partial (9%) [TC539069]	4	6.110	36472	1.104
echinoderm microtubule associated protein like 2 (Eml2) [NM_138921]	5	6.045	3483	3.140
splicing factor, arginine/serine-rich 5 (Sfrs5) [NM_019257]	6	5.894	3845	3.046
ATP synthase, H+ transporting, mitochondrial FO complex, subunit c (subunit 9), isoform 1 (Atp5g1) [NM_017311]	7	5.643	4244	2.950
PREDICTED: similar to Ac1147 (LOC310926) [XM_227769]	8	5.612	42517	1.025
PREDICTED: similar to cDNA sequence BC022133 (LOC362399) [XM_575607]	9	5.583	11643	1.799
similar to 1810034B16Rik protein (predicted) (RGD1306222 predicted) [NM_001009962]	10	5.370	9468	2.059
hemoglobin alpha, adult chain 1 (Hba-a1) [NM_013096]	11	5.342	4999	2.792
myelin basic protein (Mbp) [NM_017026]	12	5.340	74	5.810
aldolase A (Aldoa) [NM_012495]	13	5.237	4606	2.875
Unknown	14	5.101	2423	3.430
RAB15, member RAS oncogene family (Rab15) [NM_198749]	15	5.019	17121	1.467

表5 1 mg/kg ルテイン投与にともない眼球における
発現量増加(2倍以上)が観察された遺伝子(140個中のトップ20)

DESCRIPTION	EXPRESSION RATIO
Keratin complex 1, acidic, gene 12 (Krt1-12), mRNA [NM_001008761]	20.450
Aquaporin 5 (Aqp5), mRNA [NM_012779]	8.347
Desmoplakin, transcript variant 2 (Dsp), mRNA [XM_001058477]	7.457
mRNA for keratin 14, partial cds [D63774]	6.596
Aldehyde dehydrogenase family 3, member A1 (Aldh3a1), mRNA [NM_031972]	5.650
Ly6/Plaur domain containing 2 (predicted) (Lypd2_predicted), mRNA [XM_216960]	5.566
Desmoplakin, transcript variant 2 (Dsp), mRNA [XM_225259]	5.540
EPS8-like 2 (predicted) (Eps8l2_predicted), mRNA [XM_341958]	4.639
Cystatin E/M (Cst6), mRNA [NM_133566]	3.977
Transketolase (Tkt), mRNA [NM_022592]	3.945
Similar to RIKEN cDNA 1300017J02 (RGD1310507), mRNA [XM_236574]	3.834
Integrin beta 4 (Itgb4), mRNA [NM_013180]	3.564
Similar to chloride channel calcium activated 4 (LOC499721), mRNA [XM_001063517]	3.493
Alcohol dehydrogenase 7 (class IV), mu or sigma polypeptide (Adh7), mRNA [NM_134329]	3.464
Rattus norvegicus alpha-2-macroglobulin (A2m), mRNA [NM_012488]	3.434
Similar to keratin complex 2, basic, gene 6a, transcript variant 2 (LOC683313), mRNA [XM_001065178]	3.413
cDNA clone UI-R-E0-ct-f-03-0-UI 3' similar to gi [AA875633]	3.378
Syndecan 1 (Sdc1), mRNA [NM_013026]	3.293
Procollagen, type V, alpha 2 (Col5a2), mRNA [XM_343564]	3.268
Envoplakin (predicted) (Evpl_predicted), mRNA [XM_221129]	3.196

表5 1 mg/kg ルテイン投与にともない眼球における
発現量低下(1/2以下)が観察された遺伝子(112個中のトップ20)

DESCRIPTION	EXPRESSION RATIO
Tetraspanin 8 (Tspan8), mRNA [NM_133526]	0.194
NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1, subcomplex unknown, 2 (Ndufc2), mRNA [NM_001009290]	0.239
NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 beta subcomplex, 4, 15kDa (Ndufb4), mRNA [NM_001037338]	0.251
Crystallin, beta A1 (Cryba1), mRNA [XM_340846]	0.257
Similar to Acyl-CoA-binding protein (ACBP) (Diazepam binding inhibitor) (predicted) (RGD1564184_predicted), mRNA [XM_341582]	0.259
3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase isomerase type II.2 [rats, liver, mRNA, 2675 nt]. [S63187]	0.263
LRRG00134 mRNA, complete cds. [AY539885]	0.266
rRNA promoter binding protein (LOC257642), mRNA [NM_147136]	0.280
Similar to general transcription factor IIH, polypeptide 5 (predicted) (RGD1560991_predicted), mRNA [XM_577689]	0.282
Similar to 60S ribosomal protein L34 (predicted) (RGD1564055_predicted), mRNA [XM_344177]	0.286
Naprylsin-like peptidase gamma, partial (3%) [TC518066]	0.287
Proteasome (prosome, macropain) subunit, alpha type 3 (Psm3), mRNA [NM_017280]	0.295
cDNA clone RGIAB40 3' end similar to ribosomal RNA, mRNA sequence [BM986231]	0.298
Similar to chromosome 13 open reading frame 12 (predicted) (RGD1305831_predicted), mRNA [XM_213700]	0.298
Similar to 40S ribosomal protein S16 (predicted) (RGD1559743_predicted), mRNA [XM_236683]	0.299
Ubiquitin protein ligase E3A (predicted) (Uba3a_predicted), mRNA [XM_341867]	0.301
Bento Soares Rattus sp. cDNA clone REMAZ30 3' end, mRNA sequence [AJ008579]	0.304
Similar to 40S ribosomal protein S16 (predicted) (RGD1561137_predicted), mRNA [XM_345346]	0.313
Similar to 40S ribosomal protein S16 (LOC686806), mRNA [XM_001074571]	0.314

表7 ルテイン投与の全群において発現量の2倍以上の亢進または1/2以下の低下が観察された遺伝子

UP REGULATED
Rattus norvegicus keratin complex 1, acidic, gene 12 (Krt1-12), mRNA [NM_001008761]
Rattus norvegicus aquaporin 5 (Aqp5), mRNA [NM_012779]
PREDICTED: Rattus norvegicus desmoplakin, transcript variant 2 (Dsp), mRNA [XM_001058477]
RATRETK Rattus norvegicus mRNA for keratin 14, partial cds [D63774]
Rattus norvegicus aldehyde dehydrogenase family 3, member A1 (Aldh3a1), mRNA [NM_031972]
PREDICTED: Rattus norvegicus similar to keratin complex 2, basic, gene 6a, transcript variant 2 (LOC683313), mRNA [XM_001065178]
DOWN REGULATED
Q9ERK2 (Q9ERK2) Neprilysin-like peptidase gamma, partial (3%) [TC518066]

図1 セイヨウカノコソウによる発現の増大がトップ15位の遺伝子 (ジアゼパムによる発現の増大との相関)

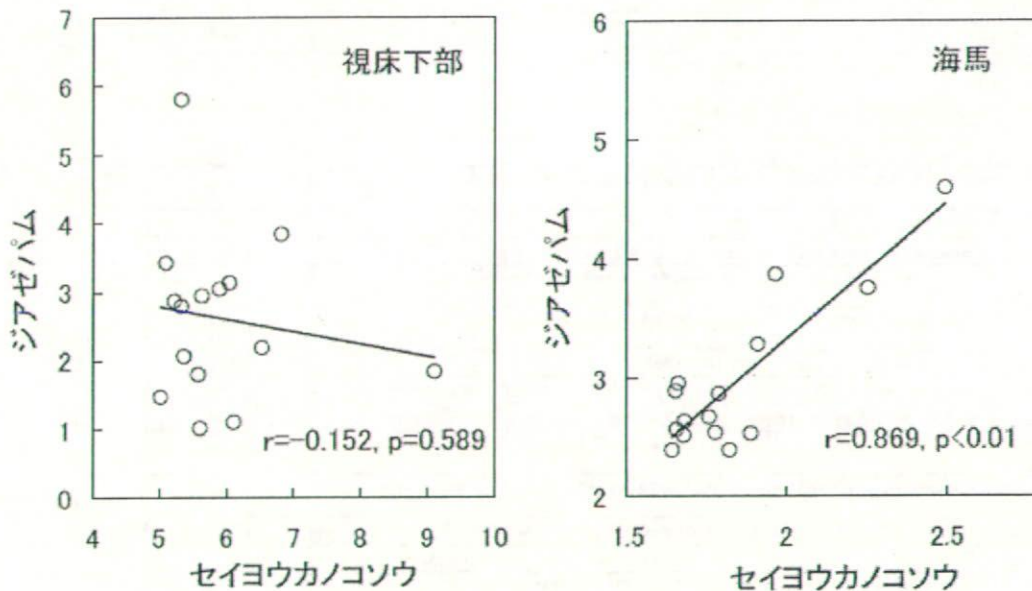
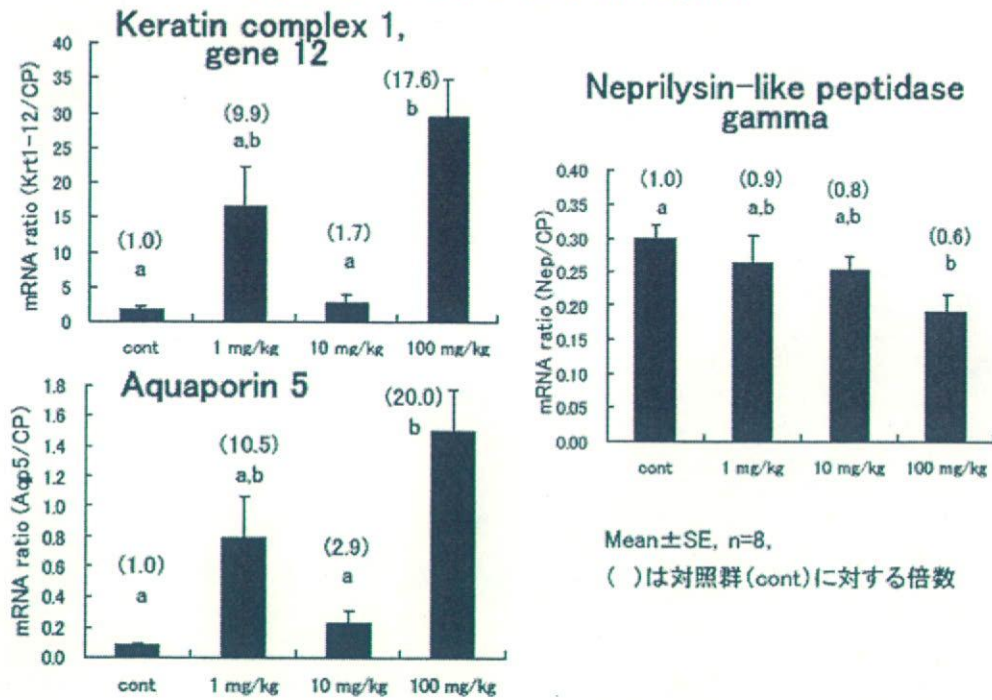


図2 DNA μ アレイで発現量の変化が認められた遺伝子
 — リアルタイムRT-PCRによる解析 —



特定保健用食品の新たな真摯基準に関する研究 H17-食品-004

分担研究者 阿部啓子 東京大学大学院農学生命科学研究科

研究要旨:機能性食品の効果を評価する技術として遺伝子発現変動解析(ニュートリゲノミクス)が有効であることを、食品成分摂取研究から解析した。機能性食品は21世紀最大の社会問題の1つである生活習慣病(糖尿病・高血圧・動脈硬化・肥満症・大腸がん・食物アレルギーなど)を日常生活の中で未然に防ぐべく研究され、一部は厚生労働省認可の特定保健用食品として実用化され始めた新食品である。その機能性を、安全性を考慮に入れつつ、より高度化するためには、これらを根源的に(すなわち遺伝子レベルで)検証する新しい評価法の活用が不可欠である。そのために本研究ではニュートリゲノミクスの活用を図る。ある食品またはその成分をヒト(また実験動物)が摂取した結果、例えば肝臓、腎臓、筋肉、血液、脳などの3万種類の遺伝子のうちのどれに、どのような変化(発現の上向き調節・下向き調節)が起こるかを、DNAマイクロアレイ解析で網羅的に、しかも半定量的に(発現倍率で)求めることにより、良い変化(つまり効能効果)と良くない変化(つまり副作用・毒性)を一挙に予測し、評価する系の確立をめざすした。

A. 研究目的

食品またはその成分をヒト(また実験動物)が摂取した結果、例えば肝臓、腎臓、筋肉、血液、脳などの3万種類の遺伝子のうちのどれに、どのような変化(発現の上向き調節・下向き調節)が起こるかを、DNAマイクロアレイ解析で網羅的に、しかも半定量的に(発現倍率で)求めることにより、良い変化(つまり効能効果)と良くない変化(つまり副作用・毒性)を一挙に予測し、評価する系の確立をめざす。

B. 研究方法

1) フラクトオリゴ糖(FOS)の腸管の免疫賦活作用

フラクトオリゴ糖(FOS)は食物繊維の一種である。これまでにFOSの投与で免疫賦活効果が報告されている。そこで本研究はニュートリゲノミクスによる評価法の事例研究としてFOSの機能性について解析した。

2) 大豆タンパク質の血中脂肪改善効果

5週齢のSPF・S.D.系雄ラットを1週間予備飼育後、8週間の試験食(大豆タンパク質)

およびコントロール食(カゼイン)飼育を行った。肝臓から得たmRNAを用いてDNAマイクロアレイ解析を行った。

3) ミネラルの生理効果の解析

MG添加食および欠乏食を28日間投与した。ラットの肝臓における遺伝子発現を解析した。

飼育条件

全ての動物は、the Japanese Society of Nutrition and Food Science (Law No.105 and Notification No.6 of the Japanese Government)より構成されたガイドラインに基づいて取り扱った。各ラットは温度 $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm 5\%$ 、明暗サイクル(light 0700-1900h)の管理環境下、ステンレスケージで個別飼育した。5日間の市販ペレット(CRF-1, Oriental Yeast Co., Tokyo, Japan)による予備飼育後、群間の平均体重がほぼ同等になるように群分け(1群あたり6匹)を行い、8週間の試験食飼育を行った。

血液および肝臓における生化学データ

試験食飼育後、朝0800より6時間絶食の後にネンプタール麻酔下で開腹し、腹部大動脈より採血した。血液はヘパリン処理後、 5°C 、 $1900\times\text{g}$ で15分間遠心分離し、得られた血漿はただちに凍結して血液サンプルとした。

肝臓は解剖後ただちに摘出し、各分析に供するまで-80℃で凍結保存した。血液成分はグルコース、中性脂肪、総コレステロールはドライケム 5500 (富士フィルム (株) 製) により分析を行った。肝脂質は Folch *et al* の方法により抽出し、コレステロール、トリグリセリドおよびリン脂質は Sperry & Webb、Fletcher および Feldman & Feldman の方法により測定した。

各測定値は統計ソフトの t 検定を用いて行った (SPSS 10.0J for Windows, SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan) ($p < 0.05$)。

C. 研究成果

1) フラクトオリゴ糖 (FOS) の腸管の免疫賦活作用

フラクトオリゴ糖 (FOS) を摂取させたマウスの回腸では、コントロール (非摂取) に比べ、腸内細菌叢のパターンが大きく変化した。その結果、回腸上皮における免疫関連遺伝子の発現が有意に上昇することを見出した。今までに報告されていた FOS 摂取による免疫賦活作用のメカニズムの一端を根元的に明らかにした。

2) 大豆タンパク質の血中脂肪改善効果

分離大豆たん白質 (SPI) の長期摂取が生体に与える影響を、DNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現の変化として網羅的に解析した。SPI と Casein を 8 週間摂食させると、血中脂質パラメーターである中性脂肪およびコレステロール値、そして肝臓重量が SPI 摂食ラットで有意に低下した。遺伝子発現プロファイルを解析したところ、SPI 摂取に伴い、約 120 遺伝子が有意に変動した。これらは、エネルギー代謝、抗酸化作用、転写制御因子、脂質代謝に関連する遺伝子であり、特に、脂質代謝に関しては、SPI 群で脂肪酸合成系遺伝子の発現抑制と、ステロイド合成系遺伝子の発現亢進が多数の遺伝子で観察された。これらのことから、大豆タンパク質摂取による血中脂質含量の低下などを含むホメオスタシスの変動には、各代謝系の全体的な変化が関与していることが DNA マイクロアレイ解析により明らかとなった。

3) ミネラルの生理効果の解析

マグネシウム欠乏食投与により発現が有意に変化した遺伝子として 734 遺伝子が抽出された。これらは、主要栄養素である糖質、脂質、タンパク質およびアミノ酸の代謝をはじめ、生体異物代謝、免疫応答、転写、輸送、細胞増殖など様々な機能に係る遺伝子群が含まれていた。

D. 考察

網羅的遺伝子発現解析手法である DNA microarray technology によって、これまでほとんど行われてこなかった異なる栄養成分の違いを網羅的に捕らえる研究が可能となり、Nutrigenomics という新しい栄養・食品機能解析分野が開拓しつつある。本研究では、SPI 食とカゼイン食に対する nutrigenomics を行うことにより、これらタンパク源の長期摂取 (8 週間) における生体への影響を global に観察することに成功した。

本研究の結果は、key enzymes に加えて、それら以外の酵素の遺伝子発現も大きく影響され、また、血中成分濃度を変動させることが明らかになった。

E. 結論

ニュートリゲノミクス解析からマグネシウム欠乏食投与により様々な代謝に係る遺伝子の発現変動が生じ、その結果として生理生化学的变化が引き起こされていることが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakai, Y., Hashida, H., Kadota, K., Minami, M., Shimizu, K., Matsumoto, I., Kato, H., and Abe, K. Up-regulation of Genes Related to the Ubiquitin-Proteasome System in the Brown Adipose Tissue of 24-h-fasted Rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 72, 139-148 (2008).
2. Fukasawa, T., Murashima, K., Matsumoto, I., Hosono, A., Ohara, H., Nojiri, C., Koga, J., Kubota, H., Kanegae, M., Kaminogawa, S., Abe, K., and Kono, T. Identification of marker genes for intestinal immunomodulating effect of a fructooligosaccharide by DNA microarray analysis. *J. Agric.*

事例研究3

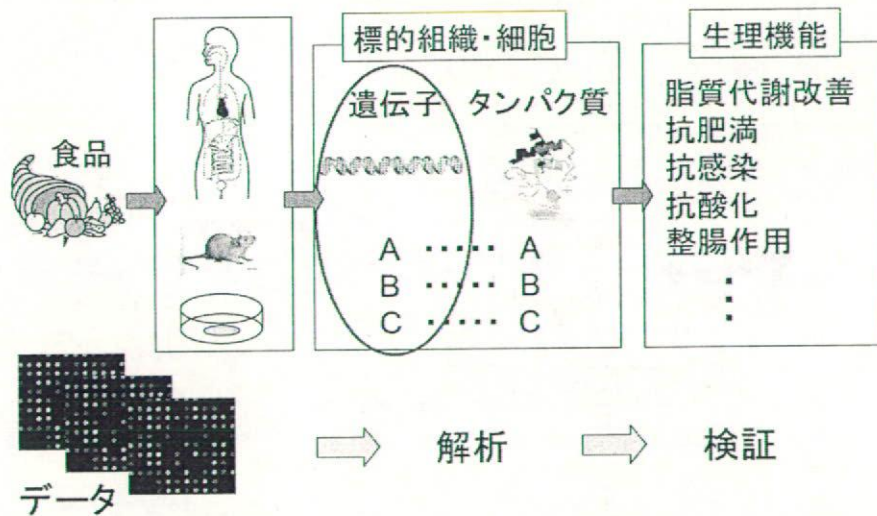
ラット肝臓での発現がMg欠乏食投与によって有意に変化した遺伝子の機能分類

	Up	Down	Total
糖代謝	4	7	11
脂質代謝	17	16	33
タンパク質代謝・アミノ酸代謝	4	18	22
イオン輸送	2	8	10
炎症応答・免疫応答	14	4	18
抗酸化	3	5	8
生体異物代謝・解毒	0	10	10
神経系発達・神経機能	10	11	21
細胞増殖・細胞分化	11	22	33
その他	25	39	64
EST	33	67	100
Total	123	207	330

マグネシウム欠乏食を摂取したラット肝臓では、タンパク質、糖、脂質などの栄養代謝全般に関わる遺伝子群の発現低下が見られた。ニュートリゲノミクスによるミネラルのトータルな生理機能を評価した。

特定保健用食品の新たな審査基準に関する研究

研究目的: 食品に含まれる成分の機能性および安全性の評価解析



厚生科学研究費補助金（食品安全確保研究事業）
（分担）研究報告書
特定保健用食品の新たな審査基準に関する研究

健康食品成分体内動態解析による有効性評価基準の検討

分担研究者 梅垣敬三 独立行政法人国立健康・栄養研究所
研究協力者 井上 誠 愛知学院大学薬学部医療薬学科
瀧 優子 独立行政法人国立健康・栄養研究所

研究要旨

いわゆる健康食品の中で多成分から構成され利用実績があるイチヨウ葉エキスをモデル素材として取り上げ、新しい特定保健用食品の規格基準を作成するための方向性を考える基礎的検討を実施した。イチヨウ葉エキスは医薬品の服用率が高い高齢者において摂取される可能性が高く、医薬品との相互作用が危惧される。実際、イチヨウ葉エキスには強い肝臓薬物代謝酵素の誘導作用があり、摂取量によっては幾つかの医薬品との相互作用が認められている。本実験ではイチヨウ葉エキス中の肝臓薬物代謝酵素の誘導作用にテルペノイド中のピロバライドが関与し、ギンコライドA, B, Cには誘導作用がほとんどないこと、ピロバライドによる肝臓薬物代謝酵素誘導は mRNA の発現と酵素活性の時間経過から推察して速やかに回復することを示した。この結果より、イチヨウ葉エキスと医薬品との相互作用は、イチヨウ葉エキスの素材中のピロバライドの含有量を明確に限定し、また製品の摂取を中断することにより回避できると考えられた。核内受容体転写因子 PPAR α と PPAR γ に対するピロバライド、ギンコライドA, B, C のリガンド活性を検討したが、いずれも活性は検出できなかった。以上の研究結果から、多成分から構成される食品素材を特定保健用食品として許可するためには、少なくとも素材中で生理作用の強い成分を同定し、その体内動態を含めた生体影響を明確にし、その結果を踏まえた素材レベルならびに製品レベルでの成分の規格基準作成が必要と考えられた。

A. 目的

いわゆる健康食品は、多成分から構成されるものが多い。そのような素材を特定保健用食品として許可するには、少なくとも素材レベルにおいて、有効性や安全性に影響を与える成分を同定し、その体内動態を明らかにしておくことが必要である。そしてその結果に基づき、素材レベルならびに製品レベルで有効性や安全性に影響する成分の含有量を明確に規定して表

示することが、製品の安全で効果的な利用につながる。

これまで多成分から構成される素材のモデルとして、人気のあるイチヨウ葉エキスを取り上げ、医薬品との相互作用に焦点を当てた検討を行ってきた。その結果、イチヨウ葉エキスは、投与量によっては肝臓の薬物代謝酵素を誘導し、経口血糖降下薬、降圧薬などと相互作用を起こす可能性を示した。昨年度はその詳細を検