

図1 保健所情報、PIO-NET 情報、企業情報の報告者の内訳

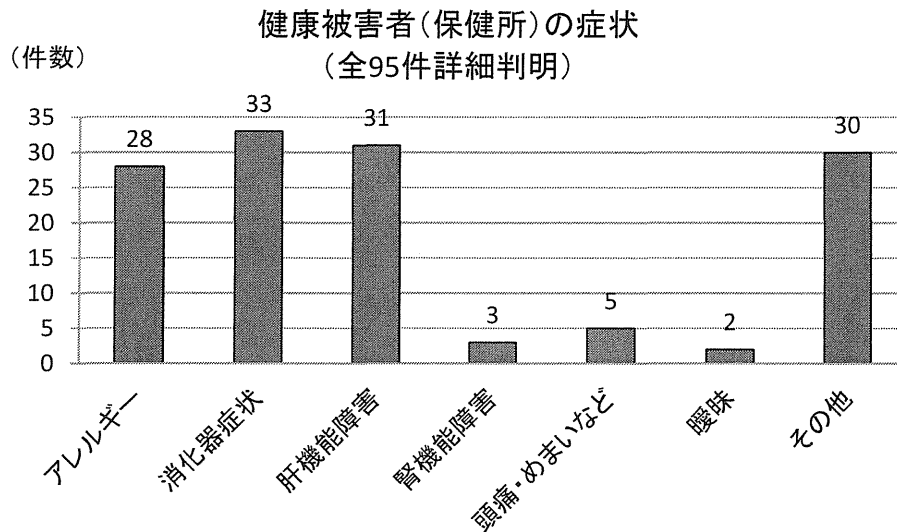
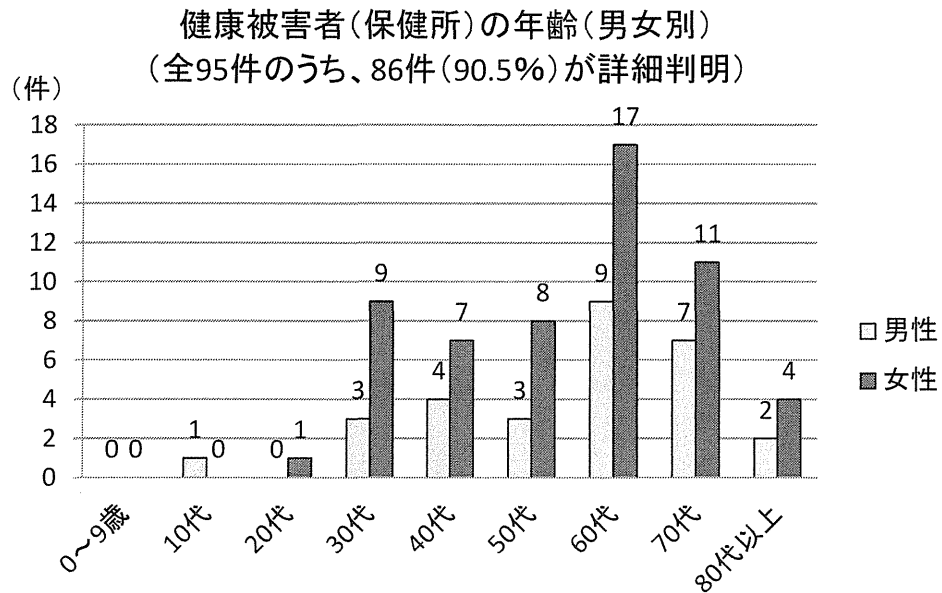


図2 保健所情報における被害者の性別・年代別ならびに症状の特徴

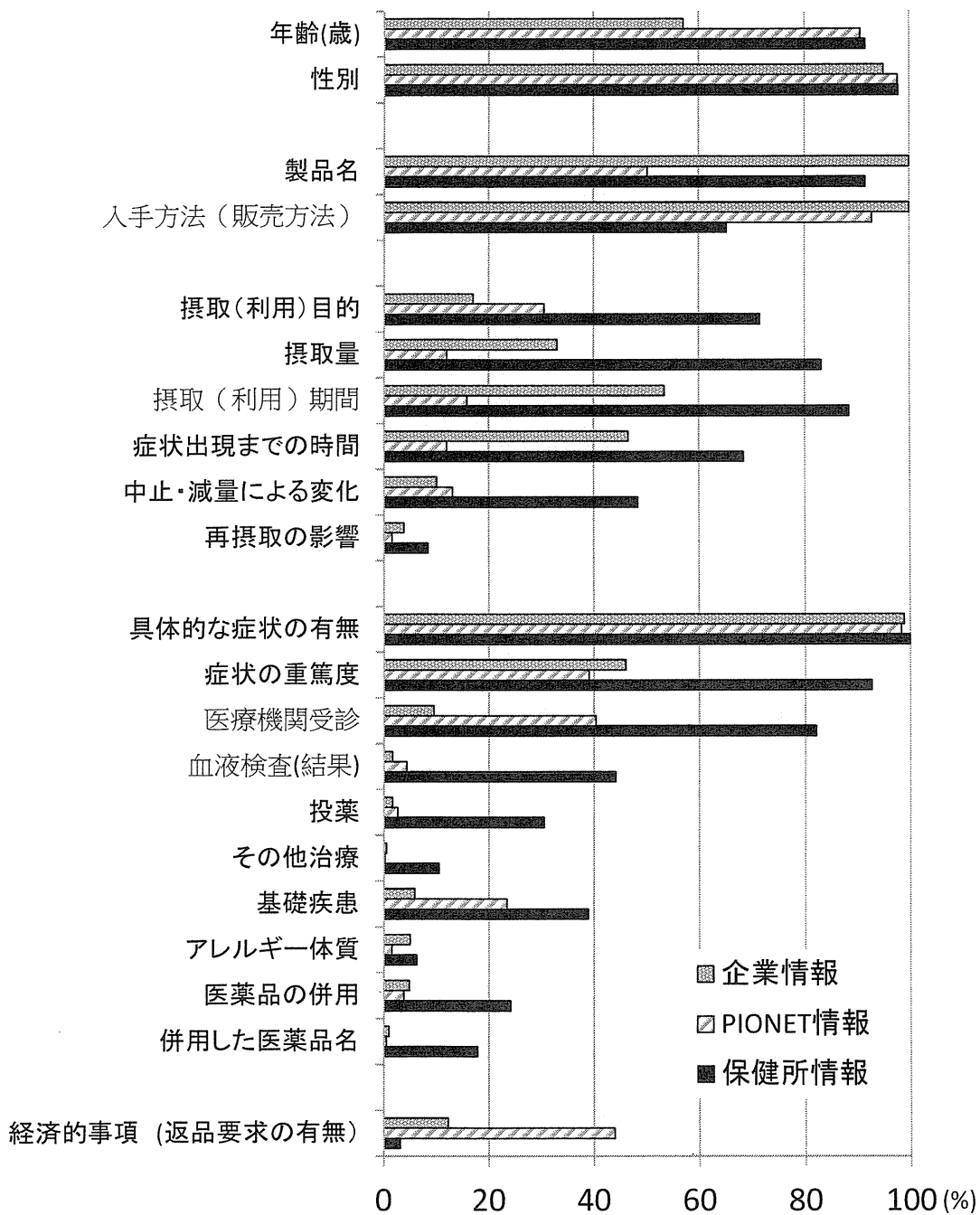


図3 保健所情報、PIO-NET 情報、企業情報の中で「有」と判断された内容

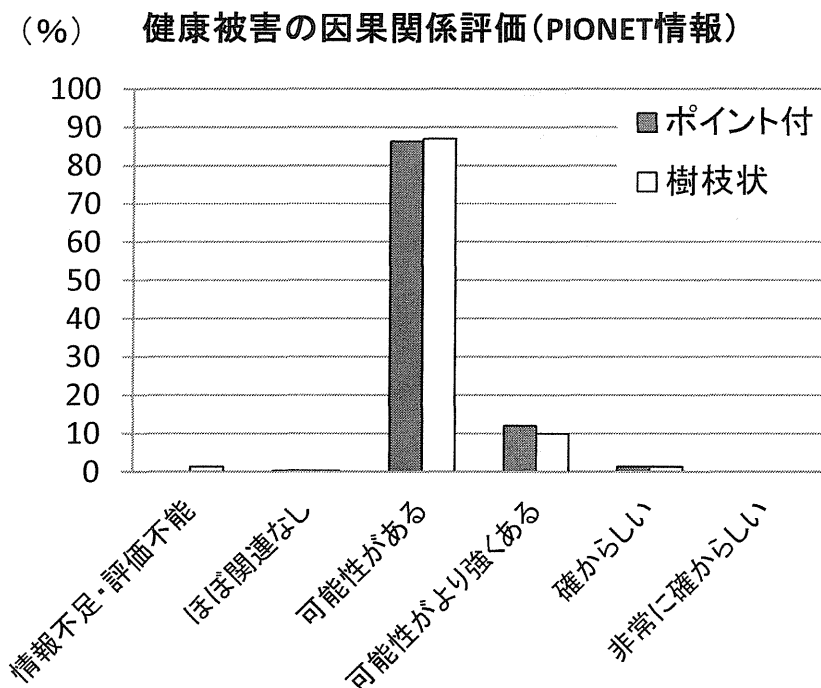
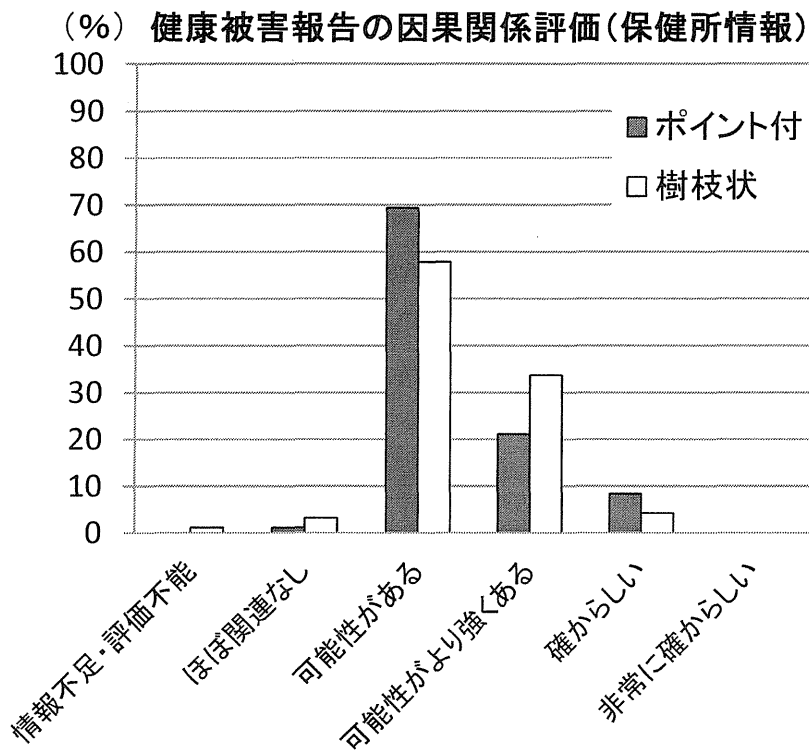


図4 保健所情報とPIO-NEt情報の2つの評価法による製品摂取と健康被害の因果関係評価結果情報の件数は保健所情報95件、PIO-NEt情報366件。ポイント付けの評価法では、情報不足・評価不能の項目はない。

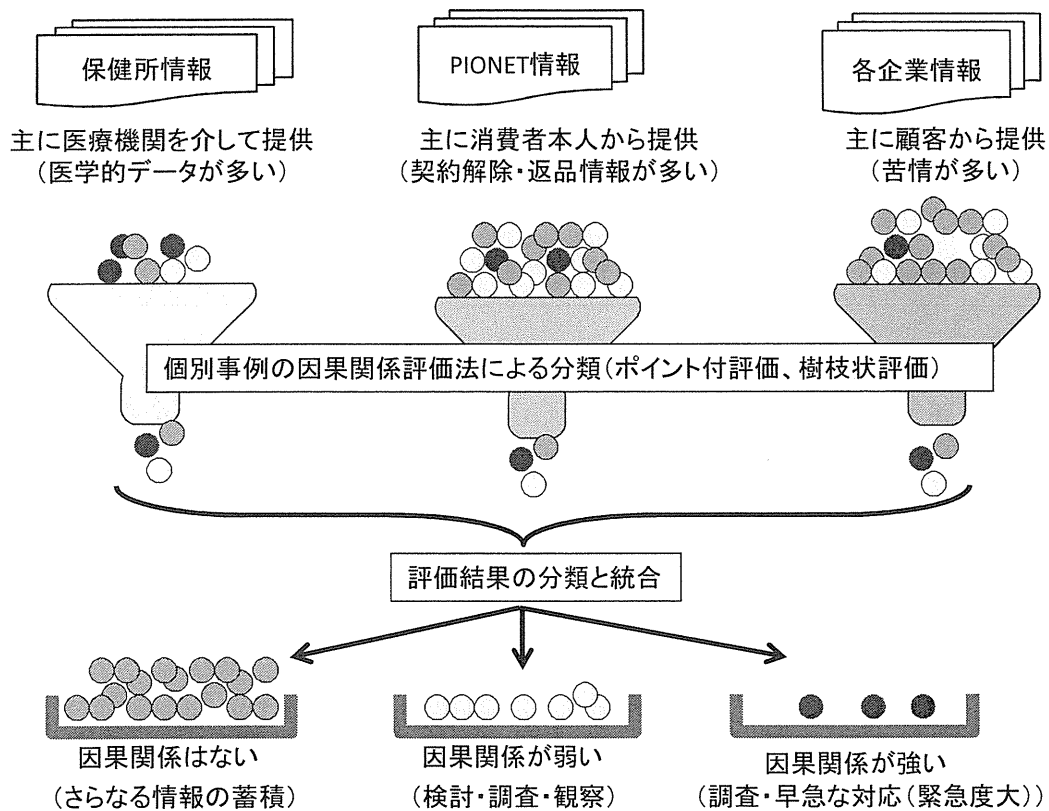


図5 異なる機関・組織で収集された情報の分析・整理による行政的な対応の概念図

厚生労働科学研究費補助金(食品の安全確保推進研究事業)
(分担)研究報告書

健康食品による健康被害事例の特徴

研究分担者	梅垣 敬三	(独)国立健康・栄養研究所情報センター
研究協力者	千葉 剛	(独)国立健康・栄養研究所情報センター
	中西 朋子	(独)国立健康・栄養研究所情報センター
	佐藤 陽子	(独)国立健康・栄養研究所情報センター
	狩野 照誉	(独)国立健康・栄養研究所情報センター
	亀本 佳世子	(独)国立健康・栄養研究所情報センター
	横谷 馨倫	(独)国立健康・栄養研究所情報センター

研究要旨

近年、健康食品市場は拡大し、利用者も増加している。保健機能食品は健康増進法によって定義されているが、それ以外の「いわゆる健康食品」は明確な法的定義がなく、その安全性や有効性が検証されずに一般食品として流通している。そのような状況の中で、健康食品による健康被害事例が報告されている。(独)国立健康・栄養研究所では、健康食品による健康被害の未然防止を目的として、2004年7月に「健康食品」の安全性・有効性情報データベース(<https://hfnet.nih.go.jp>、以下 HFNet)を構築し、現在まで運営を行っている。HFNetには健康食品に関する基礎知識や素材に関する情報などとともに、国内外から発信された健康食品に関する被害関連情報を掲載している。本研究では、健康食品による健康被害を未然に防止する資料とすることを目的として2008年1月から2012年12月までにHFNetに掲載した被害関連情報の特徴を調査した。その結果、収載したのべ製品数は2,470件で、公表された製品数が多かったのはカナダ、アメリカ、日本、中国、イギリスであった。情報種別では、買上調査情報が最も多く、他国で発信された情報を情報発信国が転載した情報(海外情報)、情報発信国で発生した健康被害情報と続いた。健康被害情報の発信国は中国が最も多かった。健康被害が報告された製品の入手先はインターネットが最も多く、混入物の8割以上が医薬品成分で、形状はカプセルが最も多く、標榜された効能効果は痩身および性機能改善が7割以上を占めていた。健康被害を受けた人は、性機能改善を標榜した製品は全て男性、痩身を標榜した製品は女性が多かった。これまでにHFNetに掲載した健康食品による健康被害の特徴を明確にすることで、国民に対して重点的な注意喚起を行うことができ、今後発生しうる健康被害を未然に防止することに役立つと考えられる。従って、健康食品に関連した被害情報をデータベースとして継続的に収集・公開していくことは、重要である。

A.目的

近年、健康食品市場は拡大し、利用者も増加している。保健機能食品は健康増進法によって定義されているが、それ以外の「いわゆる健康食品」は明確な法的定義がなく、その安全性や有効性が検証されずに一般食品として流通している。

原則として食品に医薬品成分を添加し

たり、医薬品と誤解させる病気の治療・治療効果を標榜することはできないが、実際にはそのような違法な製品(未承認無許可医薬品)の流通が見受けられる。また、その販路も多様化しており、インターネットの普及に伴って、インターネット通販を利用する者も多く、安易に海外から個人輸

入ることにより健康被害を受ける事例も散見される。

日本国内においては、2002年の中国製ダイエット用健康食品による健康被害が報告されて以来、現在までに多数の健康被害が報告されており、中には死亡事例も見受けられる。そこで、健康食品による健康被害を未然に防止することを目的に、独立行政法人国立健康・栄養研究所では、「健康食品」の安全性・有効性情報データベース (<https://hfnet.nih.go.jp>、以下HFNet)を構築し、2004年7月から現在まで運営を行っている。HFNetには健康食品に関する基礎的な情報や話題の食品成分に関する情報、健康食品素材に関する情報、そして、主に日本(厚生労働省、消費者庁、国立医薬品食品衛生研究所、国民生活センター)、アイルランド(FSAZ)、アメリカ(FDA、CDC、DOHMH、FTCなど)、イギリス(MHRA、FSA、NHS)、オーストラリア(TGA)、カナダ(カナダ保健省)、シンガポール(HSA)、中国(香港衛生署)、ニュージーランド(Medsafe)などの公的機関より報告された健康食品が関係した被害関連情報をデータベースに継続的に収載し、インターネット上で公開している。

本研究では、HFNetに収載した被害関連情報の特徴を把握し、健康食品が関係した健康被害を未然に防止するための資料とすることを目的に、収載情報の解析を行った。

B.研究方法

1.調査対象・調査項目

2008年1月～2012年12月にHFNetに掲載した健康食品が関係した被害関連情報について、情報発信国、情報種別、摘発製品の入手先(インターネット、店舗、インターネットまたは店舗、渡航先、友人、その他)、摘発製品の形状(カプセル、錠剤、カプセル・錠剤の混合、液体、粉末、ティーバッグ、その他)、製品に標榜された効能効果(痩身、性機能改善、疾病治療、筋肉増強、その他)を調査した。情報種別としては、情報発信国が買上調査を行った情報(以下、買上調査情報)、他国

で発信された情報を情報発信国が転載した情報(以下、海外情報)、情報発信国で発生した健康被害の情報(以下、健康被害情報)、その他の情報に分類した。情報は、のべ製品数でカウントし、健康被害情報については、情報発信国で発生した健康被害についてまとめた。ただし、被害者1名が複数の製品を摂取していた事例では、どの製品による健康被害であるかを明確にすることが困難であったため1事例として扱い、詳細が不明な健康被害情報については除外して解析を行った。製品に標榜された効能効果については公的機関の情報または検出された医薬品成分から判断した。

結果は統計解析ソフト(PASW Statistics 18.0 for Windows)を用い、度数分布にてまとめた。%は欠損値を除いて算出した。

C.研究結果

1.掲載した被害関連情報の特徴

2008年1月から2012年12月までに被害関連情報に掲載したのべ製品数は2,470件で、2008年446件、2009年654件、2010年608件、2011年395件、2012年367件であった(図1)。情報発信国はカナダが36.6%と最も多く、アメリカ24.0%、日本14.0%、中国11.0%、イギリス8.8%であった(図2)。情報種別は買上調査情報が55.3%と最も多く、海外情報35.6%、健康被害情報8.2%と続いた(図3)。製品の入手先は、インターネットが43.6%と最も多く、店舗(39.9%)、インターネットまたは店舗(11.5%)、友人(1.9%)、渡航先(1.2%)と続いた(図4)。製品の形状はカプセルが64.5%、錠剤が23.6%と、カプセルまたは錠剤が8割以上を占めた(図5)。標榜された効能効果は、性機能改善(40.9%)および痩身(38.7%)が大部分を占め、疾病治療は10.6%であった(図6)。混入物は医薬品成分が86.2%と大部分を占めた(図7)。

情報発信数が多い国における情報種別の内訳をみると、カナダで最も多いのは海外情報(72.2%)で、健康被害情報は

2.3%であった。アメリカで最も多いのは買上調査情報(93.9%)で、健康被害情報は2.5%、海外情報は見当たらなかった。日本で最も多いのは買上情報(79.8%)で、健康被害情報は7.2%であった。中国では買上調査情報が61.4%、健康被害情報38.6%で、海外情報は見当たらなかった。イギリスで最も多いのは海外情報(83.5%)で、健康被害情報は3.7%であった(図8)。

2. 実際に発生した健康被害の情報

実際に健康被害を起こした情報は202件であり、2008年62件、2009年33件、2010年30件、2011年37件、2012年40件であった(図9)。情報発信国は中国が52.0%と半数以上を占め、日本は12.4%であった(図10)。

製品の入手先はインターネットが48.4%と半数程度を占め、店舗(22.0%)、友人(11.0%)、渡航先(7.7%)と続いた(図11)。製品の形状はカプセルが67.3%、錠剤が21.6%とカプセルまたは錠剤が約95%を占めた(図12)。混入物は医薬品成分が87.3%と大部分を占め(図13)、標榜された効能効果については、痩身が46.7%、疾病治療29.9%、性機能改善18.6%であった(図14)。性機能改善を標榜した製品による健康被害は全て男性で発生し、痩身を標榜した製品による健康被害は女性に多かった(図15)。

3. 日本で発信された情報の特徴

3-1. 全体の特徴

日本で発信された情報は、買上調査情報が79.8%と大部分を占め、健康被害情報は7.2%であった。摘発された製品の入手先は店舗が69.2%、インターネットが28.9%であった(図16)。形状は58.0%がカプセル、29.3%が錠剤で(図17)、混入物は医薬品成分が92.8%と大部分を占めた(図18)。

3-2. 実際に発生した健康被害の情報

日本国内で報告された健康被害情報は、混入物が全て医薬品成分によるものであった。形状はカプセルが48.0%、カプセル・

錠剤の混合が32.0%であった(図19)。標榜されている効能効果は痩身が69.6%、性機能改善が30.4%であり、これ以外の効能効果を標榜した製品による健康被害情報は見当たらなかった(図20)。入手先はインターネットが84.2%と大部分を占めていた(図21)。

D. 考察

本研究では、2008年1月から2012年12月までにHFNetに掲載した被害関連情報について、情報発信国や情報種別、製品の形状、標榜されている効能効果、混入物などの特徴について解析を行った。

公的機関から出された情報の情報種別は、主に買上調査情報または海外情報が中心であったが、健康被害情報は半数以上が中国から発信された情報であった。他の国よりも健康被害情報が多かった理由としては、香港は中国本土から、製品名が不明であったり、パッケージがなかったりなど、出所が不明な製品を簡便に入手することができる環境にある可能性が一つの要因として考えられる。ただし、HFNetにおいて収集している中国の情報は、全て香港から出された情報であるため、中国全体の状況を把握できているとは言えないが、中国では健康食品の購入経験者の割合が日本と比較すると多いとの報告があるため、健康被害数自体が多い可能性も考えられる。また、香港においては、公的機関において、他の国よりも健康被害情報が積極的に出しやすい環境にある可能性も考えられることから、健康被害を未然に防止するためにも、今後も引き続き適切な情報が発信されることが望まれる。

健康被害情報の中で製品に標榜されている効能効果と性別との関係を見ると、性機能改善は全て男性、痩身効果は女性で多い傾向が認められた。健康被害情報として多いものは、製品の形状はカプセル、標榜している効能効果は痩身、混入物は医薬品成分、入手先はインターネットであった。日本国内に限定すると、健康被害が発生した情報の特徴は、他の国と同様の傾向を示したが、形状はカプセル・錠剤の混

合が多いという点で異なっていた。これは、「ホスピタルダイエット」などと称する製品による健康被害が多く発生していたことに起因すると思われる。「ホスピタルダイエット」と称される製品はカプセルと錠剤を数種類ずつ摂取するカプセル・錠剤の混合で、タイから個人輸入または代行輸入されて使用されていた。日本国内では2002年12月に厚生労働省より初めて健康被害事例が報告されてから、2012年末までに16事例報告されている(図 22)。健康被害は発汗や動悸、息切れ、嘔吐、腹痛、食欲不振などが挙げられており、また、因果関係は明確ではないものの、死亡事例が3例報告されている。そのため、厚生労働省は2011年7月に当該製品に関する注意喚起情報(リーフレット)を作成し、HPで公開している。

HFNetは2004年の開設から約10年経過しており、国内外から報告された情報を収集している。このようなデータベースは国内においては他に見当たらない。平成23年のインターネット人口普及率は79.1%で年々増加しており、健康食品関連の情報をインターネットで参照する人が多くなっている。この現状を鑑みると、健康食品に関連する情報を継続して収集し、インターネットを介していち早く多くの消費者に公開しているサイトの役割は大きいと考えられる。更に、情報をデータベース化して蓄積していることは、一定期間収集した情報を本研究で実施したように抽出、解析してその傾向を把握することができるなどのメリットもある。ただし、HFNetに掲載している被害関連情報は、国内外の公的機関が英語または日本語で発信した情報に限定され、その他の言語の情報については収集していない。また、英語で発信されていても、その存在が認識できないために収集できていない情報も存在すると考えられる。そのため、HFNetは国内外の全ての情報を網羅しているとは言えないのが現状である。しかし、カナダやイギリスなどの国外から発信されている情報、また、日本国内の厚生労働省や国立医薬品食品衛生研究所などから発信されている国外情報は収集できている。従って、主要な国内外情報は現在の情報収集の方

法でHFNetに掲載できていると言えるであろう。今後も積極的に国内外の情報を収集しHFNetに継続的に追加していくことは、健康食品が関係した健康被害を未然に防止するために重要である。更に、HFNetを消費者教育のためのツールとして活用すれば、健康食品に関連した健康被害の防止の一助になるであろう。

E. 結論

2008年1月から2012年12月までに、HFNetに掲載した国内外の公的機関が発信した健康食品が関係した被害関連情報を解析した結果、以下が明らかとなった。

1) 掲載情報は、主にカナダ、アメリカ、日本、中国、イギリスから発信された情報で、買上調査情報および他国で発信された情報を情報発信国が転載した情報(海外情報)が多かった。健康被害情報は中国から多く発信されていた。

2) 健康被害は痩身目的、カプセル状の形態、医薬品成分の混入、インターネットで入手した製品で多く発生しているという特徴が認められた。日本ではカプセル・錠剤混合型で健康被害が多かった。

3) HFNetを継続して運営していくことは、健康効果を標榜した製品が関係した消費者の健康被害を未然に防止するために役立つと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし
3. その他
なし

G. 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

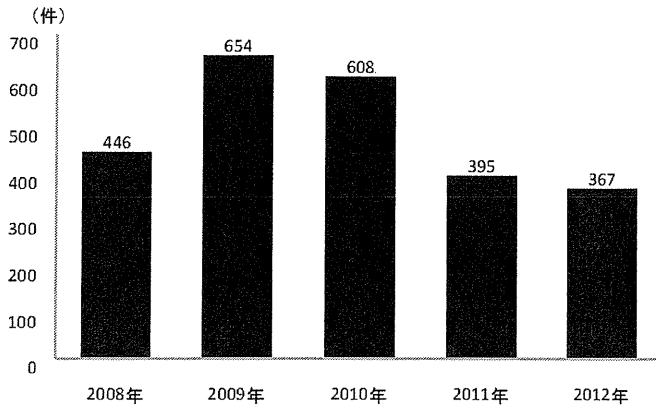


図1 掲載年ごとの掲載状況

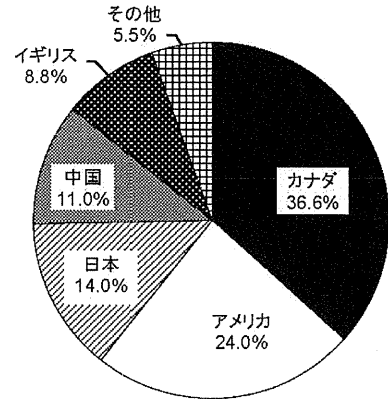


図2 情報発信国(総数 2,470 件)

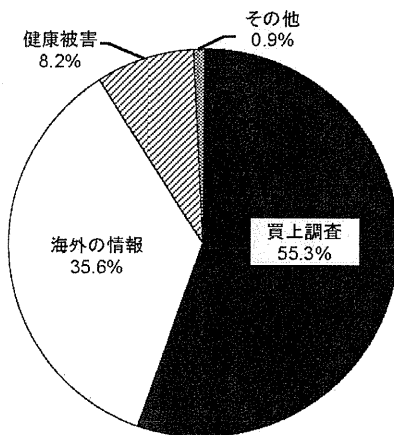


図3 情報種別(総数 2,470 件)

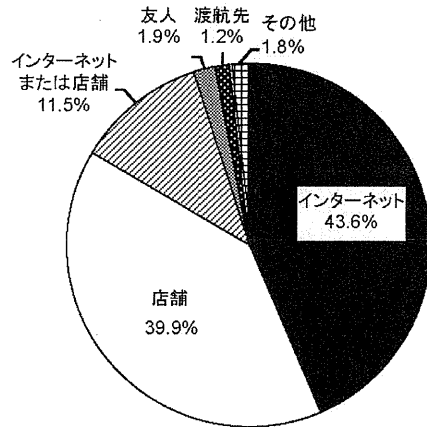


図4 製品の入手先(総数 823 件)

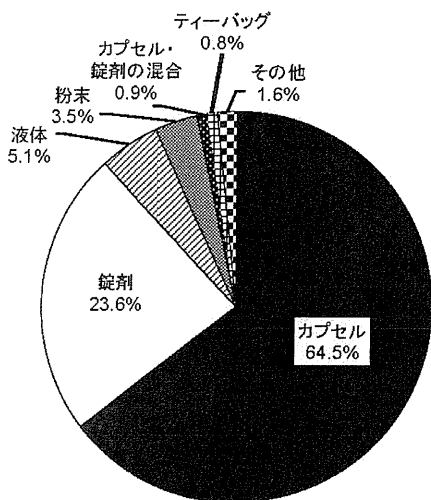


図5 製品の形状(総数 1,365 件)

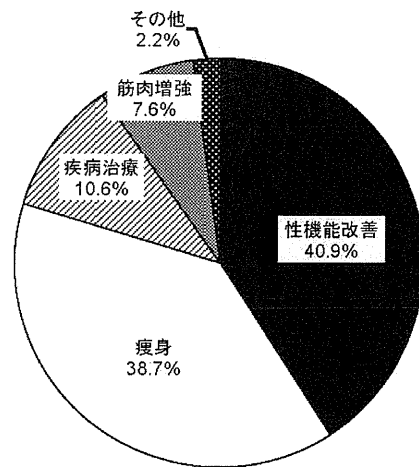


図6 標榜された効能効果(総数 2,063 件)

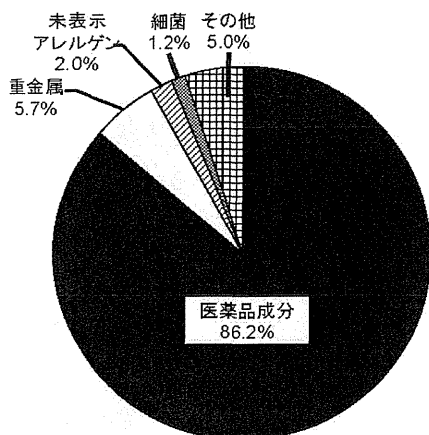


図7 混入物(総数 2,452 件)

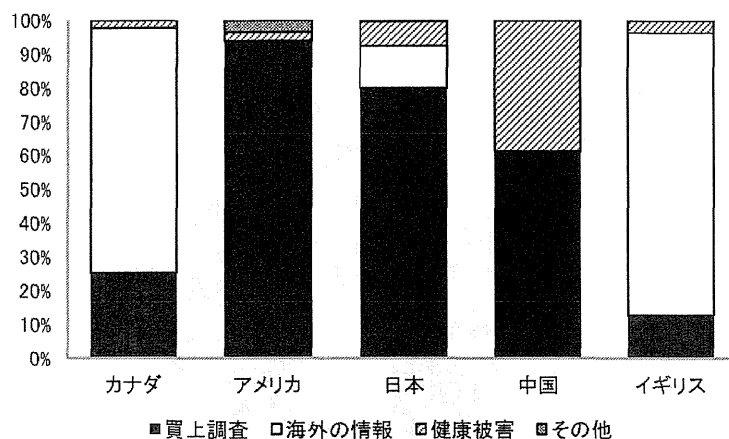


図8 発信国における製品種別の特徴

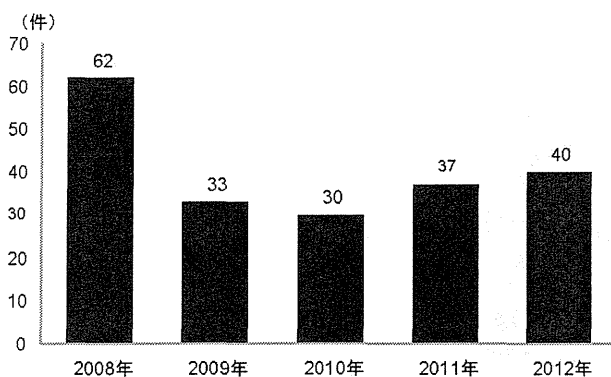


図9 健康被害情報の掲載年ごとの掲載状況(総数 202 件)

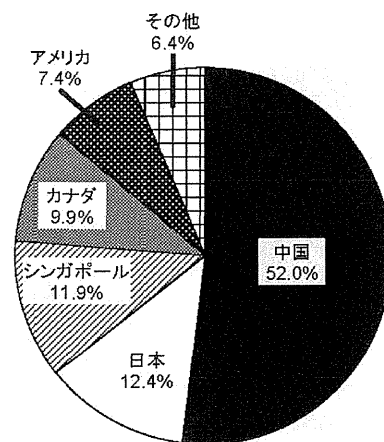


図10 健康被害情報発信国(総数 202 件)

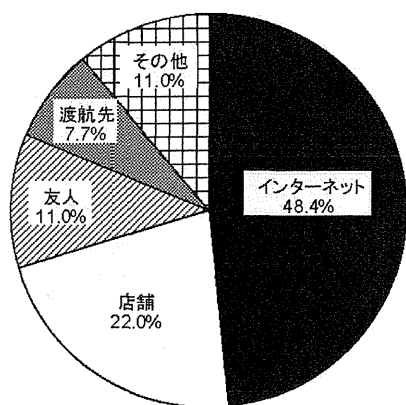


図11 健康被害が発生した製品の入手先(総数 202 件)

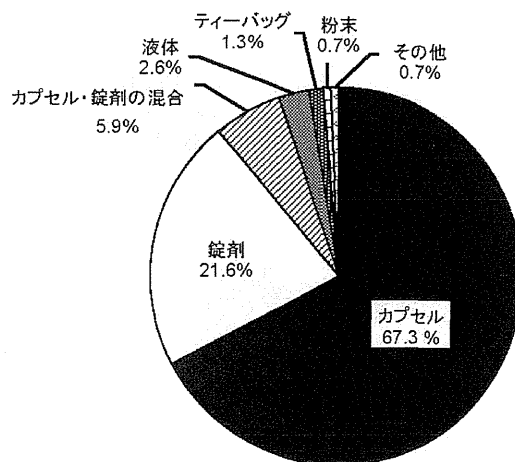


図12 健康被害が発生した製品の形状(総数 153 件)

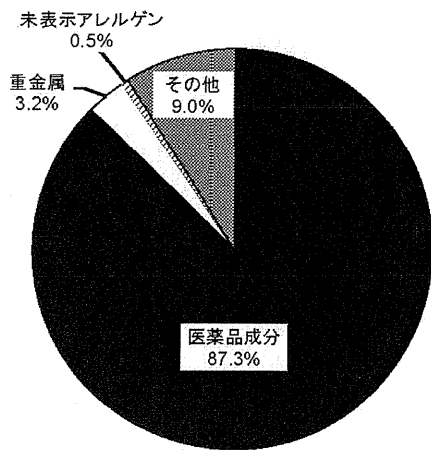


図 13 健康被害が発生した製品の混入物(総数 189 件)

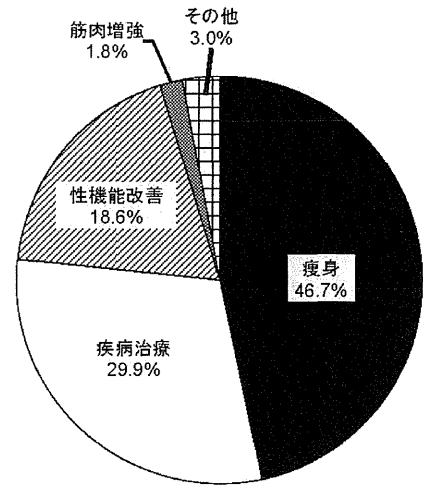


図 14 健康被害が発生した製品に標榜された効能効果 (総数 167 件)

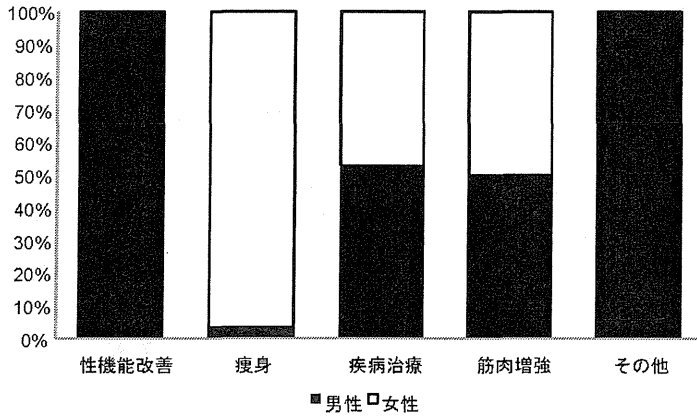


図 15 標榜された効能効果別の健康被害を受けた人の性別

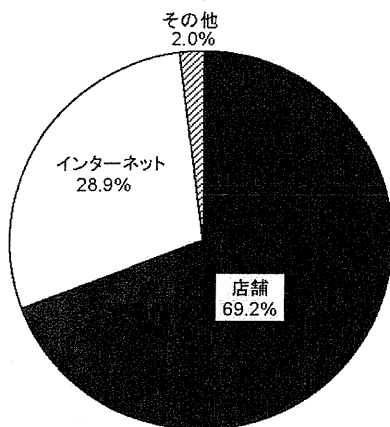


図 16 日本の情報における製品の入手先(総数 307 件)

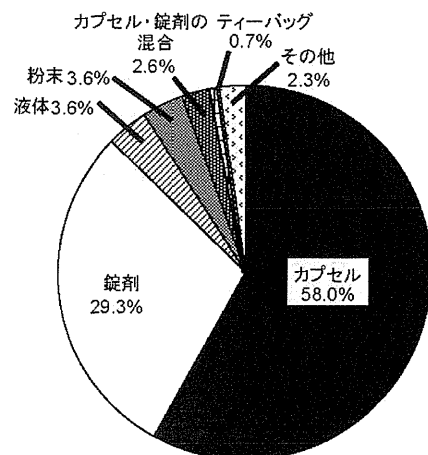


図 17 日本の情報における製品の形状(総数 307 件)

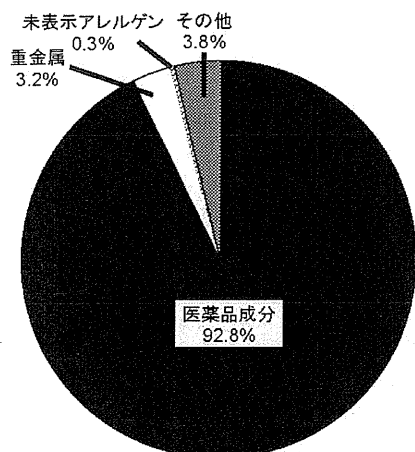


図 18 日本の情報における製品の混入物(総数 346 件)

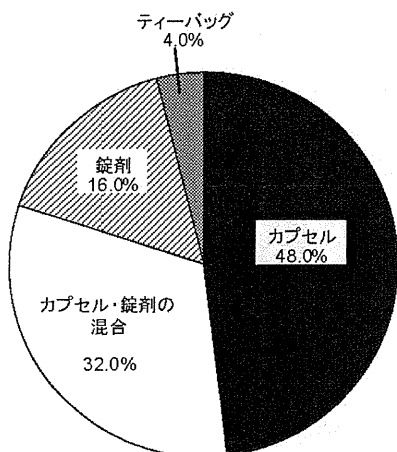


図 19 日本において健康被害が発生した製品の形状(総数 25 件)

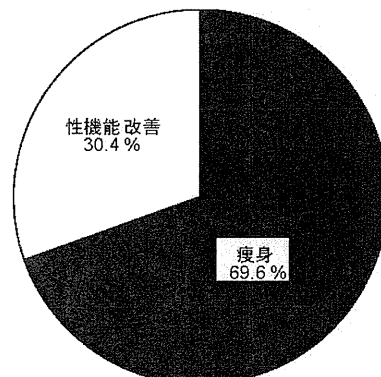


図 20 日本において健康被害が発生した製品に標榜された効能効果(総数 23 件)

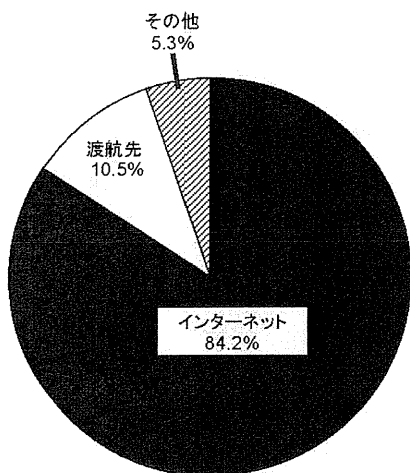


図 21 日本において健康被害が発生した製品の入手先(総数 19 件)

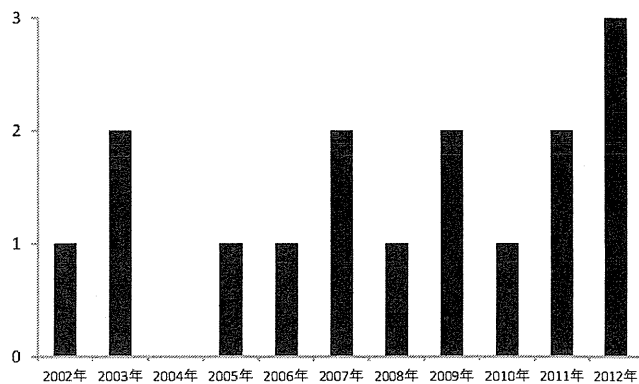


図 22 日本におけるホスピタルダイエットによる健康被害数の推移

厚生労働科学研究費補助金(食品の安全確保推進研究事業)
(分担)研究報告書

ハーブ素材の安全性に関する検討

研究分担者	梅垣 敬三	(独)国立健康・栄養研究所情報センター
	志村二三夫	十文字学園女子大学
研究協力者	山崎 優子	十文字学園女子大学
	千葉 剛	(独)国立健康・栄養研究所情報センター
	佐藤陽子	(独)国立健康・栄養研究所情報センター
	横谷 馨倫	(独)国立健康・栄養研究所情報センター
	中西 朋子	(独)国立健康・栄養研究所情報センター
	狩野 照誉	(独)国立健康・栄養研究所情報センター
	亀本佳世子	(独)国立健康・栄養研究所情報センター

研究要旨

健康食品で有害事象を起こしやすいのは、天然・自然を標榜したハーブを原材料とした製品ならびにダイエット関連の製品である。コレウス・フォルスコリエキスは、多くのダイエット用健康食品に利用されている人気の素材であるが、その安全性は十分に検証されていない。そこでコレウス・フォルスコリエキスの肝臓に対する影響をマウスにおいて検討した。コレウス・フォルスコリエキスはフォルスコリン含量が 10% (w/w) に調整した粉末を半精製飼料 (AIN93G) 食に添加してマウスに 1-3 週間経口摂取させた。その結果、コレウス・フォルスコリエキスは、0.05% (w/w) 飼料濃度から肝薬物代謝酵素のシトクロム P450 (特に CYP2C、CYP3A) を強く誘導し、0.5% (w/w) 飼料濃度以上では脂肪肝も惹起した。これらの作用に、既知の活性成分とされているフォルスコリンの関与はほとんどなく、未同定の成分の関与が想定された。コレウス・フォルスコリエキスの投与は CYP2C の誘導を介して、*in vivo* でワルファリンの抗凝固作用を減弱させた。また、コレウス・フォルスコリエキスによる CYP 誘導作用は、飼料中のスターチ含量が多い条件で起こりやすかった。以上のマウスで認めたコレウス・フォルスコリエキスによる有害影響は、今後のヒトにおける有害事象の検出やその原因究明において重要な資料になると考えられた。

A. 目的

健康食品の中で有害事象を起こしやすいのはダイエット関連の製品である。その原因として、シブトラミンなどの医薬品成分が違法に添加されていることが関係している。一方、健康食品をダイエット目的に利用する者が、製品の安全性を過信して過剰摂取したり乱用したりすることも、有害事象の発生に関係していると考えられる。健康食品の中でも、特にハーブが原材料となっている製品については、天然・自然で昔から利用されてきたという安心感から、乱用されやすい。しかし、ハーブ類は、天然・自然だからこそ産地や収穫時期、使用部位によって含有成分の含量を一定にすること

が難しく、原材料中で明らかになっている成分は一部にすぎず、未同定の成分が多く含まれているという特徴をもつ。健康食品の安全性を確保する上で、このようなハーブに着目し、その原材料レベルにおける安全性を検討することが重要である。

コレウス・フォルスコリ (*Coleus forskohlii*) はインドを中心とした亜熱帯地域原産のシソ科の多年草であり、その根は、食用のほか、伝統医学アーユルベーダーなどの民間療法で、心血管疾患や中枢神経系疾患などの治療に用いられてきた。根にはジテルペンのフォルスコリンが多く含まれており、フォルスコリンはアデニル酸シク

ラーゼを活性化してセカンドメッセンジャーである cAMP を生成し、その薬理作用を発現することが知られている。理論的にアデニル酸シクラーゼの活性化による cAMP の生成が脂肪分解を高める。したがって、フォルスコリンを含むコレウス・フォルスコリエキスの摂取によりダイエット効果が期待できると考えられ、市販のダイエット健康食品に添加されているコレウス・フォルスコリエキスの原材料は、フォルスコリン含有量を 10% (w/w) に調整したものが一般的である。

本研究では、マウスにおいてコレウス・フォルスコリエキスの摂取による肝薬物代謝酵素系ならびに脂肪肝に着目した検討を行った。

B. 研究方法

コレウス・フォルスコリエキスとしては、インドのバンガロールで採取した乾燥根を粉碎し、超臨界抽出法によりフォルスコリンが豊富に含まれる画分 (20-30% (w/w)) を調製し、その後デキストリンを添加してフォルスコリンが 10% (w/w) になるようにした原材料を使用した。その一般成分は、水分 5.6%、タンパク質 0.3%、脂質 22.7%、灰分 2.2%、炭水化物 69.2%であった。使用したコレウス・フォルスコリエキスの HPLC パターンを図1に示した。

コレウス・フォルスコリエキスまたはフォルスコリンは AIN93G 組成の半精製飼料(オリエンタル酵母工業 (株))に添加し、5 週齢の ICR 系雄性マウス (日本クレア (株)) に一定期間摂取させた。マウスは一夜絶食後、ペントバルビタール麻酔下で開腹し、後大静脈よりヘパリンを抗凝固剤として採血して屠殺した。肝臓は直ちに摘出し、生理食塩水で血液等の付着物を除去後、重量を測定し、薬物代謝酵素の測定試料とした。薬物代謝酵素としては、肝ミクロソーム画分におけるシトクロム P450 (CYP) の含量と各 CYP サブタイプの活性ならびに mRNA 発現、肝サイトゾール画分におけるグルタチオン S-トランスフェラーゼ活性をそれぞれ測定した。肝機能に対する影響は、血漿トランスアミナーゼ活性、肝臓中の脂肪含量と組織標本の作製、肝臓中の脂肪合成系

と転写因子の mRNA の発現により評価した。

ワルファリンの抗凝固作用に対するコレウス・フォルスコリエキス投与の影響については、マウスにコレウス・フォルスコリエキス添加飼料を 1 週間与え、実験最終日の 2 日前からワルファリン 1.0 mg/kg 体重を胃内投与した。血液凝固パラメータの測定は、3.2% クエン酸ナトリウム (1/10)を抗凝固剤として採取した血液から血漿を調製し、自動血液凝固測定装置 (Sysmex CA-50) によりプロトロンビン時間: PT、活性化部分トロンボプラスチン時間: APTT、複合凝固因子: TTO を測定した。

コレウス・フォルスコリエキス投与による肝 CYP 誘導に対する飼料中の主要栄養素の影響の検討は、AIN93G 組成を基本としたタンパク質含量、脂質含量等が異なる飼料 (表 1)を調製し、これにコレウス・フォルスコリエキスを添加して、マウスに摂取させた。

全ての動物実験は (独) 国立健康・栄養研究所実験動物倫理委員会の承認を得て、同委員会のガイドラインに準じて行った。

C. 研究結果

コレウス・フォルスコリエキスによる肝薬物代謝酵素誘導と脂肪肝の誘発

マウスにコレウス・フォルスコリエキス含有食を 3 週間摂取させたところ、投与量に依存した肝臓重量の増加が認められ、飼料中濃度が 0.05%-0.3% (w/w) から肝薬物代謝酵素 CYP の含量、CYP サブタイプ活性 (CYP2B, 2C, 3A) と mRNA (Cyp2b10、Cyp2c29、Cyp3a11) の有意な増加が認められた。また 0.5%-5% (w/w) の濃度では血漿トランスアミナーゼ活性と肝臓脂肪量の増加で示唆される脂肪肝が認められた (図 2)。コレウス・フォルスコリエキス中の有効成分はフォルスコリンとされている。そこでコレウス・フォルスコリエキス中と同量のフォルスコリンを同様に混餌投与した。その結果、フォルスコリンでは脂肪肝も肝薬物代謝酵素の誘導も惹起されなかった (図 3、4、5)。この結果は、コレウス・フォルスコリエキスによる肝薬物代謝酵素の誘導と脂肪肝の誘発には、フ

オルスコリン以外の成分が関与することを示唆した。

コレウス・フォルスコリエキスによる脂肪肝の発症メカニズムを検討するため、肝臓の脂肪合成系ならびに転写因子の mRNA 発現を検討した。その結果、脂肪合成系の ACC β と ELOVL6、転写因子 PPAR γ と FSP27/Cidec の有意な増加が認められた。

コレウス・フォルスコリとワルファリンの相互作用

コレウス・フォルスコリエキスは、多くの医薬品代謝に関与する CYP のサブタイプである CYP3A や CYP2C を強く誘導した。食品と相互作用を起こす医薬品のなかでワルファリンはその影響が出血や血栓という重篤な症状として現れることから注目されていること、また、コレウス・フォルスコリエキスが抗凝固活性を示す (S)-ワルファリンの代謝酵素 CYP2C を誘導することから、コレウス・フォルスコリエキスとワルファリンの相互作用をマウスの *in vivo* 実験において検証した。その結果、コレウス・フォルスコリエキスの前投与は、CYP2C 活性を誘導し、ワルファリンの抗凝固能を減弱させた (図 6)。

コレウス・フォルスコリの肝薬物代謝酵素誘導に及ぼす飼料中の主要栄養素の影響

コレウス・フォルスコリの肝臓への影響は、肝薬物代謝酵素では低用量で検出できる。そこで、肝薬物代謝酵素への作用を指標として、飼料中の主要栄養素 (タンパク質、脂質、炭水化物) レベルの肝薬物代謝酵素への影響を検討した。マウスに 0.3% (w/w) のコレウス・フォルスコリエキスを含む低タンパク質食 (7% (w/w) カゼイン)、高タンパク質食 (33% (w/w) カゼイン)、高脂肪食 (29.9% (w/w) 大豆油)、高スクロース (62.9% (w/w) スクロース) と標準食 (10% (w/w) スクロース、7% (w/w) 大豆油) を与えたところ、肝体重比は標準食で最も高かった。飼料中の一つの主要栄養素の増減は、他の主要栄養素量に影響する。今回作成した飼料はスターチによって全体量を調整しており、最も変動している飼料中の原材料であった。そこで、飼料中のスターチ含量と肝体重比、ならびに

肝 CYP の関係を調べたところ、いずれも正の相関関係を示した。すなわち飼料中のスターチ含量の増加に伴い、コレウス・フォルスコリエキスによる肝 CYP の誘導作用が起りやすいことが示唆された。

D. 考察

本研究では、多くのダイエット健康食品素材として利用されているコレウス・フォルスコリエキスが、マウスにおいて低用量 (飼料中の含有量 0.05% (w/w)) では肝薬物代謝酵素 (特に CYP) の誘導、また高用量 (飼料中の含有量 0.5% (w/w) 以上) では脂肪肝を起こすことを明らかにした。肝薬物代謝酵素の誘導が惹起されたマウスの飼料中の 0.05% (w/w) コレウス・フォルスコリエキスの投与量は、ヒトに換算 (Reagan-Shaw ら FASEB J 22 659-61 2008) すると、約 5 mg/kg 体重となる。ダイエットサプリメントで推奨されているコレウス・フォルスコリエキスの摂取量は、100-500 mg/日であることから、摂取量のみで判断すると、コレウス・フォルスコリエキスを含むダイエットサプリメントの摂取によりヒトでも CYP 誘導が起こる可能性が考えられる。

コレウス・フォルスコリエキスにより CYP2C や CYP3A の強い誘導作用は、医薬品との相互作用が起きる可能性を示した。そこで実際に医薬品のモデルとして CYP2C タイプで代謝を受けるワルファリンとコレウス・フォルスコリエキスの相互作用をマウスの *in vivo* 実験で検討した。その結果、コレウス・フォルスコリエキスは CYP2C 誘導を介してワルファリンの抗凝固作用を減弱させた。コレウス・フォルスコリエキスは CYP3A も誘導し、CYP3A は市販医薬品の約半分の代謝に関与することが知られている。したがって、コレウス・フォルスコリエキスを含むダイエタリーサプリメントの摂取は、多くの市販医薬品と相互作用し、その薬効に影響する可能性が考えられる。

本研究において、高投与量のコレウス・フォルスコリエキスは脂肪肝を惹起することが明らかとなった。また、肝薬物代謝酵素の誘導や脂肪肝の誘発には、有効成分と考えられているフォルスコリンはほとんど関与しないことも明らかとなった。肝薬物代謝酵素の

誘導や脂肪肝を誘発する成分がフォルスコリンでないことは、フォルスコリン以外の不純物をコレウス・フォルスコリエキスから除去あるいは低減することにより、コレウス・フォルスコリエキスの有害作用が軽減できることを示している。

ダイエット関連の健康食品やサプリメントの有害事象として、肝機能への影響が注目される。今回認めたコレウス・フォルスコリエキス投与による脂肪肝の発症機序は、現時点では明確でない。肝臓における脂肪合成系の ACC β と ELOVL6 と、転写因子 PPAR γ と FSP27/Cidec が有意に増加した結果から、脂肪組織からの脂肪酸の流入による肝臓の脂肪合成の増加が考えられる。薬物代謝酵素の誘導に関与する核内受容体のプレグナンX受容体 (PXR) や構成的アンドロスタン受容体 (CAR) は、同時にエネルギー代謝にも関与する。コレウス・フォルスコリエキスが CYP2C や CYP3A だけでなく多くの CYP サブタイプを誘導することを考えると、コレウス・フォルスコリエキス中の未同定の成分が RXR や CAR を介して、薬物代謝酵素誘導と脂肪肝を起こしている可能性が考えられる。

ダイエットサプリメントの利用者は極端な食事をしている場合がある。例えば、主要な減量食としては、アトキンス (超低炭水化物食)、ゾーン (低炭水化物食)、オーニッシュ (高炭水化物食)、LEARN (Life style, Exercise, Attitude, Relationships and Nutrition) がある。食事時の主要栄養素レベルの違いが、コレウス・フォルスコリエキスによる肝薬物代謝酵素誘導に如何に影響しているかについて、タンパク質、脂質等の含有量が異なる食餌をマウスに与えて検討した。その結果、飼料中のスターチ含量とコレウス・フォルスコリエキスによる肝薬物代謝酵素の誘導には強い正の相関が認められ、スターチ含量が多いほどコレウス・フォルスコリエキスによる肝薬物代謝酵素誘導が起こりやすいことが明らかとなった。この結果は、炭水化物含量の多い食事条件でコレウス・フォルスコリエキスを含むダイエタリーサプリメントを摂取すると、肝薬物代謝酵素誘導や脂肪肝が起こりやすいことを示唆している。

これまで摂取されてきた成分であっても、その安全性試験をヒトで実施することは難しい。そのため安全性の検討は通常は動物実験で行われているが、種差があるため動物で認められた現象がヒトでも起きるかどうかはわからない。一方、健康食品やサプリメントのヒトにおける有害事象については、利用者の体質や摂取条件が大きく影響しているため、その因果関係を証明することは難しい。以上のようなことから、動物で認められた現象がヒトでも認められるかどうか、またヒトで認められた有害事象が動物実験でも再現できるかどうかを検討することが必要となる。今回、コレウス・フォルスコリエキスで明らかとなった肝薬物代謝酵素誘導ならびに脂肪肝の誘発作用は、現時点ではヒトでの有害事象として報告されていない。この現象が医療の専門職に認識され、コレウス・フォルスコリエキス利用者に対する注意深い観察が行われれば、ヒトでも同様の現象起きているかどうかを明らかにできるであろう。本実験結果は、その参考情報になると考えられる。

E. 結論

コレウス・フォルスコリエキス (フォルスコリン 10% (w/w) 含有) の肝臓に対する影響をマウスにおいて検討した。その結果、0.05% (w/w) 飼料濃度から肝薬物代謝酵素 (特に CYP2C、CYP3A) の誘導が起こり、0.5% (w/w) 飼料濃度以上では脂肪肝が起きた。この作用には、活性成分のフォルスコリンではなく、未同定の成分が関与していると考えられた。コレウス・フォルスコリエキスによる CYP2C の誘導は、*in vivo* においてワルファリンとの相互作用を起こした。また、コレウス・フォルスコリエキスによる CYP 誘導は、飼料中のスターチ含量が多い条件で起こりやすかった。以上のマウスで認めたコレウス・フォルスコリエキスによる有害影響は、今後のヒトにおける有害事象の検出や有害事象の原因究明において重要な参考資料になると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nantiga Virgona, Yuko Taki, Shizuo Yamada, Keizo Umegaki: Dietary Coleus

forskohlii extract generates dose-related hepato-toxicity in mice. J Appl Toxicol. (in press)

2) 横谷馨倫, 千葉剛, 佐藤陽子, 窪田洋子, 渡邊泰雄, 村田容常, 梅垣敬三: *Coleus forskohlii* エキス中の肝シトクローム P450 誘導物質の推定. 応用薬理 82(5/6): 67-73, 2012

3) Kaori Yokotani Tsuyoshi Chiba, Yoko Sato, Yuko Taki, Shizuo Yamada, Kazumasa Shinozuka, Masatsune Murata, Keizo Umegaki: Hepatic cytochrome P450 mediates interaction between warfarin and *Coleus forskohlii* extract *in vivo* and *in vitro*. J Pharm Pharmacol. 64(12):1793-801. 2012.

4) Kaori Yokotani Tsuyoshi Chiba, Yoko Sato, Tomoko Nakanishi, Masatsune Murata, Keizo Umegaki: Influence of dietary macronutrients on induction of hepatic drug metabolizing enzymes by *Coleus forskohlii* extract in mice. J Nutr Sci Vitaminol 59, 37-44. 2013.

2.学会発表

1) 横谷馨倫、瀧優子、山崎優子、志村二三夫、村田容常、千葉剛、梅垣敬三: 「コレウス・フォルスコリはマウス肝脂肪変性を誘発する」第 66 回日本栄養・食糧学会大会、2012.5.20

2) 千葉剛、横谷馨倫、山崎優子、志村二三夫、村田容常、梅垣敬三. コレウス・フォルスコリによるマウス肝脂肪変性の機序の解明: 第 66 回日本栄養・食糧学会、2012 年 5 月 20 日

3) 横谷馨倫、千葉剛、佐藤陽子、中西朋子、梅垣敬三. 食餌条件の違いが *Coleus forskohlii* エキスによるマウス肝薬物代謝酵素誘導に与える影響: 第 59 回日本栄養改善学会学術総会、2012 年 9 月 13 日

3.その他

なし

G.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

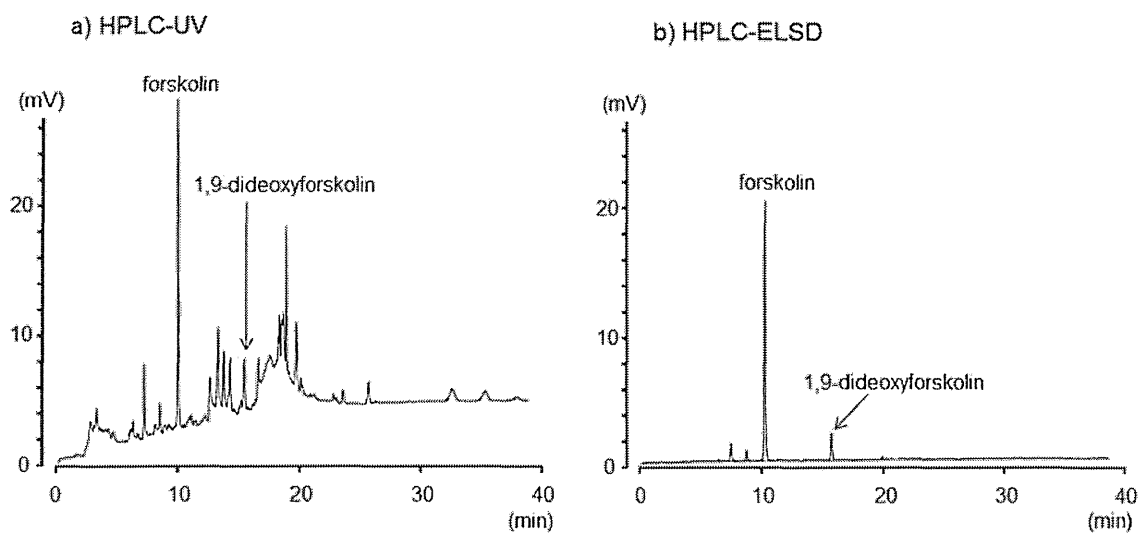


図1 利用したコレウスフォルスコリエキスの HPLC のクロマトグラム
 UV 検出器ならびに ELSD を装着した HPLC により分
 析した。分析は、Pharmazie 65:322-6(2010)の条件
 で行った。

表1 マウスの飼料組成 (g/kg diet).

Ingredient	Standard	High sucrose	High fat	Low protein	High protein
Cornstarch	529.486	0	205.082	641.436	417.536
Sucrose	100	629.486	126	120	80
Casein	200	200	250	70	330
Soybean oil	70	70	292	70	70
Cellulose	50	50	63	50	50
Vitamin mixture (AIN93G)	10	10	13	10	10
Mineral mixture (AIN93G)	35	35	44	35	35
L-Cystine	3	3	3.76	1.05	4.95
Choline hydrogen tartrate	2.5	2.5	3.14	2.5	2.5

Tertiary butylhydroquinone	0.014	0.014	0.018	0.014	0.014
----------------------------	-------	-------	-------	-------	-------

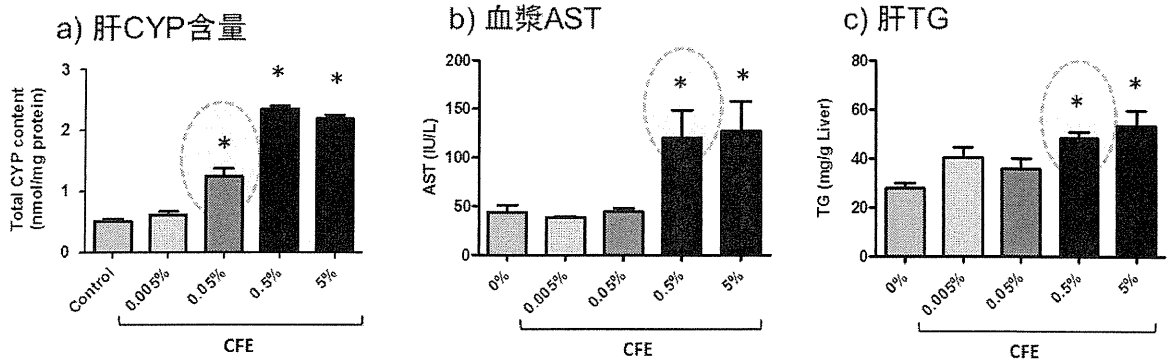


図2 コレウスフォルスコリエキスの投与量と肝 CYP 含量、血漿 AST 活性、肝 TG 含量の関係

コレウス・フォルスコリ(0.005、0.05、0.5、5% (w/w))はマウスに3週間混餌投与した。

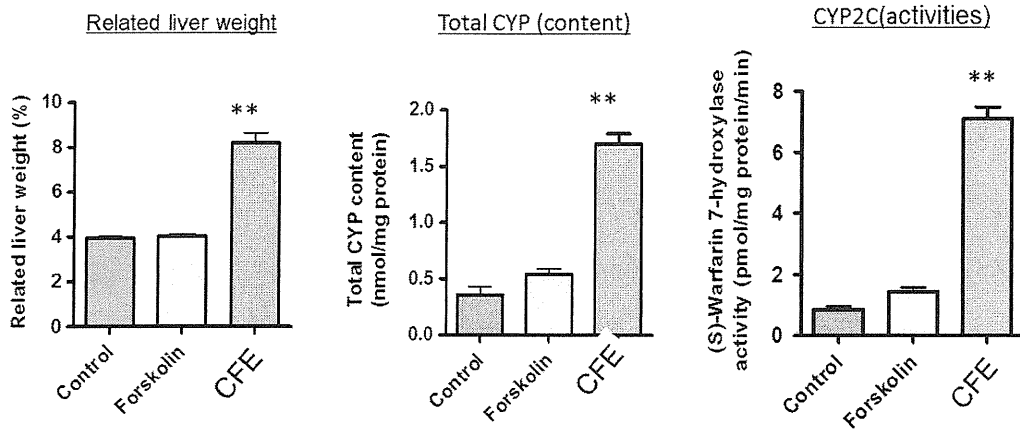


図3 コレウス・フォルスコリエキスならびに同量のフォルスコリン投与による肝臓重量、肝 CYP 含有量と CYP2C 活性

0.5%コレウス・フォルスコリエキス(10% (w/w) フォルスコリン含有)、0.05%フォルスコリンを3週間マウスに混餌投与した。