

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）

（総括）研究報告書

健康食品による健康被害情報を踏まえた安全性評価系の開発に関する研究

研究代表者 近藤 位旨

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所 食品保健機能研究部 研究員

研究要旨

食品衛生法が改正され、「特別の注意を必要とする成分等を含む食品による健康被害情報の収集」が定められた。しかし、健康食品に関する被害情報の収集、並びにその被害事象と健康食品との因果関係の評価を含めた安全性を確保する国の仕組みは整っていない。本研究は、健康食品による健康被害情報を踏まえた安全性評価系の開発を最終目的とし、「健康被害（肝機能指標および肝臓薬物代謝に関する）の情報収集」「原因の科学的解明」「情報発信」の一連の体系構築を検討する。本年度は肝機能指標および肝臓薬物代謝に影響する健康食品および健康食品素材をデータベースから調査し、肝機能指標および肝臓薬物代謝に影響する健康食品中成分として18成分を抽出した。また、これらの内10成分を対象に市販の健康食品の成分分析を液体クロマトグラフィー質量分析計により行い、各成分が市販品に含まれている事実を明らかにした。今後は、調査から抽出した18成分の肝臓への影響を細胞および動物実験から検討し、一連の研究から安全性評価系の開発を試みる。

研究分担者

鈴木 一平

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所 食品保健機能研究部
研究員

東泉 裕子

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所 食品保健機能研究部、
室長

は整っていない。そのため、健康食品による健康被害情報を踏まえた安全性評価系の開発は、行政上、早急に対応すべき課題であると考えられる。申請者が所属する医薬基盤・健康・栄養研究所では、健康食品の安全性確保に関する研究を行っており（厚生労働科学研究：平成27 - 29年度、代表 梅垣；平成30年度開始、代表 千葉）、健康食品の安全性・有効性情報データベースを中心とした情報の収集と蓄積、並びに被害情報収集体制の構築に取り組んでいる。これまでの調査・研究において、健康食品の重篤な被害事例として肝機能指標の悪化が最も多く、それを惹起した健康食品の多くは抽出物を主成分とする製品であることが報告されている。また、永田らも健康食品と医薬品の併用は肝臓薬物代謝を介した医薬品の重篤な副作用を引き起こす可能性を示唆している（厚生労働科学研究：平成22 - 24年度）。これらのことから、肝臓機能、並びに肝臓薬物代謝に着目した健康食品の安全性

A．研究目的

2018年6月に食品衛生法が改正され、「特別の注意を必要とする成分等を含む食品による健康被害情報の収集」が定められた。しかし、健康食品に関する被害情報の収集、並びにその被害事象と健康食品との因果関係の評価を含めた安全性を確保する国の仕組み

評価は急務と言える。そこで、本研究では健康食品による肝臓への影響を有害性情報も含めた被害情報をもとに細胞実験ならびに動物実験から検証し、健康食品と被害情報の因果関係を科学的に解析する。この研究の最終目的は、一連の研究から健康食品による健康被害情報を踏まえた安全性評価系の開発することである。

B . 研究方法

本研究は健康食品による健康被害情報を踏まえた安全性評価系の開発を目的とし、「健康被害(肝機能指標および肝臓薬物代謝に関する)の情報収集」「原因の科学的解明」「情報発信」の一連の体系の構築を目的としている。本年度は肝機能指標および肝臓薬物代謝に影響する健康食品および健康食品素材をデータベースから調査し、肝機能指標および肝臓薬物代謝に影響する成分を抽出する。また、実態調査として、市販の健康食品に含まれる先の成分を分析した。

1. 肝機能指標ならびに肝臓薬物代謝に影響する健康食品および健康食品素材のデータベース調査

健康食品に関するデータベースとして現在利用可能な機能性食品便覧、「健康食品」の安全性・有効性情報データベースおよびナチュラルメディスン・データベースから肝機能指標および肝臓薬物代謝への影響が報告されている健康食品および健康食品中成分について調査を行った。データの抽出方法は以下の通りである。

データの抽出方法

スクリーニング

データベースから、健康食品および健康食品素材の名前(和名、英名)、含有成分および肝機能指標ならびに肝臓薬物代謝への影響の有無を抽出した。

スクリーニング

和名および英名をもとに重複しているデータの除去を行った。

スクリーニング

肝機能指標ならびに肝臓薬物代謝への影響に関する情報を含む健康食品および健康食品から含有成分を抽出した。なお、アルカロイドなどの毒性が明らかにされている成分は試験対象外とした。

スクリーニング

抽出された成分を含む健康食品および健康食品素材の数をカウントし、有害成分のランク付けを行った。カウント数が3以上の成分を肝機能指標および肝臓薬物代謝に影響する可能性のある化学物質とし、試験対象成分とした。健康食品に含まれる成分は様々な総称(ポリフェール、タンニンなど)があり、これらは複数の成分を指すため、対象成分は化学的に同定できるものに限定した。また、成分の試薬が非常に高価な場合、細胞および動物実験が実行不可能なため除外した。

2. 実態調査(健康食品の買い上げおよび成分分析)

試験対象18成分のいずれかを含み、単一素材から製造され、市販されていることを条件に、先のデータベース調査から抽出された健康食品および健康食品素材を買い上げ、対象成分の分析を行った。分析は液体クロマトグラフィー質量分析計(LCMS)を用いて、LCMSで同時分析が可能な10成分を対象とした(カフェ酸、クロロゲン酸、クマリン、クルクミン、エモジン、ケンフェロール、ルテオリン、ケルセチン、ロスマリン酸、ルチン)。

分析の方法

成分の抽出

ポリプロピレンチューブ(15 mL容)にサンプル0.5 gをはかり取り、ここに抽出溶媒(メタノール:ジメチルスルホキシド=9:1=v:v)10 mL

を加え、超音波洗浄機を用いて30分の抽出を行った。次いで、遠心分離（25、2000 x g、5 min）を行い、上澄を回収し、ここに抽出溶媒を10 mL加え先と同様に抽出を行った。同様の操作を計4回行った後、回収した抽出液を50 mLに定容し、フィルタ 濾過後（DISMIC13HP®、東洋濾紙株式会社）、LCMS分析サンプルとした。

標準試料

10成分（カフェ酸、クロロゲン酸、クマリン、クルクミン、エモジン、ケンフェロール、ルテオリン、ケルセチン、ロスマリン酸、ルチン）すべてを先の抽出溶媒に溶かし、各成分を1-3ug/mL含む混合溶液を調製し、これを用いた10-3000 µg/mLの希釈系列から検量線を作成した。

LCMS分析

LCMSの分析条件は以下に示した通りである。

1. 装置

高速液体クロマトグラフ

Prominence(株)島津)

質量分析計

LCMS-2020(株)島津)

カラム

InertSustain®C18、3 µm、2.1x100mm
(ジーエルサイエンス(株))

2. 測定条件

移動相 A ; 0.01%ギ酸、

B ; メタノール (0.01%ギ酸含)

流速 0.2mL/min

カラム温度 40 °C

グラジエント条件

B 20% (0 min) 20% 55% (0 3 min)

B 55% 100% (3 7 min)

B 100% 100% (10 12 min)

B 100% 20% (12 12.1 min)

MSインターフェイス

エレクトロスプレーイオン化 (+、-)

ネブライザーガス ; 1.5 L/min

ヒートブロック温度 ; 450

DL温度 ; 300

ドライガス ; 15 L/min

m/z (+) ; クマリン (147)

m/z (-) ; カフェ酸 (179)、クロロゲン酸

(353)、クルクミン (367)、エモジン

(269)、ケンフェロール (285)、

ルテオリン (285)、ケルセチン (301)、

ロスマリン酸 (359)、ルチン (609)

C . 研究結果

1. 肝機能指標ならびに肝臓薬物代謝に影響する健康食品および健康食品素材のデータベース調査

健康食品に関するデータベース（機能性食品便覧、「健康食品」の安全性・有効性情報データベース、ナチュラルメディシン・データベース）から1316の健康食品および健康食品素材が抽出された（データ省略）。これら1316素材のうち211素材で肝機能への影響が報告されていた。これら211素材には302種類の成分が含まれていた（データ省略）。表1に示したように、これら成分のランキング（含有成分を含む素材数から集計）からカウント数が3以上であり、成分が同定可能な物を、健康食品の肝機能指標および肝臓薬物代謝に影響をおよぼす原因物質として選定した（18成分；アントラキノン、カフェ酸、 β -カロテン、クロロゲン酸、クマリン、クルクミン、エモジン、ケンフェロール、リナロール、リモネン、ルテオリン、ケルセチン、ロスマリン酸、ルチン、 α -ピネン、 β -シトステロール、シネオール、セスキテルペン）。なお、ポリフェノール類のカウント数は総数で示している

が、個々のカウントは3以上である。表1のリストから採用されていない成分(ジンゲロールやパナキシノールなど)は、試験に必要な量の購入価格が単品で本研究の総予算を上回るため除外した。

本研究では食品成分であり毒性が知られていない物を試験対象としているが、データベースの成分情報から、健康食品にはカフェイン以外のアルカロイドが含まれていることが明らかとなった。

2. 実態調査(健康食品の買い上げおよび成分分析)

買い上げを行った健康食品の成分分析の結果を表2に示した。分析の結果、カフェ酸、クロロゲン酸、ケルセチン、ロスマリン酸およびルチンが種類に関係なく検出頻度が高いことが明らかとなった。これら成分は、ケルセチンと同様に植物に基本的に含まれている成分であることが考えられる。一方、検出された成分の含量は1%(10mg/g)以下が多く、すべて成分の含量を合わせた場合でも健康食品として摂取する量は少ない。

D. 考察

1. 肝機能指標ならびに肝臓薬物代謝に影響する健康食品および健康食品素材のデータベース調査

データベースの調査から健康食品および健康食品素材は、1000種を超え、その10%以上が肝臓へ影響を及ぼすことが報告されている。しかし、データベースの情報は、基本的な安全性情報が欠落していることが多い。これに加えて、健康食品は毒性成分であるアルカロイドを含む場合があることがデータベースから明らかとなった。本研究は肝臓への毒性にのみ着目しているが、基本的な毒性(臓器重量への影響や致死量LD50など)についても検討が必要であることを示す結果であった。つまり、天然物の食品であることは安全性を担保することに繋がらない。

2. 実態調査(健康食品の買い上げおよび成分分析)

成分分析の結果、カフェ酸、クロロゲン酸、ケルセチン、ロスマリン酸およびルチンなどが検出された。また、植物由来成分の多くは配糖体であるが、アグリコンであるケルセチンも検出されている。本研究では、ケルセチン配糖体であるルチンが測定対象の一つであるため、酸処理によるアグリコン化を行っていない。そのため、対象成分の配糖体は測定していない。

天然物を用いた大半の健康食品では、配糖体により分析対象が多くなるため、それらすべてを定量するためには複雑な分析システムが必要となる。また、近年では健康食品中のポリフェール類などが腸内細菌により複数の化合物へと変換されることが明らかになっている。つまり、腸内細菌による分解から生じた化合物も健康食品に由来すると考えられる。腸内細菌の観点からも安全性を検討するには、嫌気培養技術を用いた消化管内変換化合物も含めた成分分析が、次世代の健康食品の安全性評価においては必要になると考えられる。

E. 結論

データベース調査から、肝機能指標ならびに肝臓薬物代謝に影響をおよぼす可能性のある健康食品および健康食品素材中成分として18成分が抽出された。そのうち10成分を対象に、上市されている健康食品の成分分析を行ったところ、いずれかの成分を含んでいることが明らかとなった。今後は、選定された成分の肝臓への影響を細胞および動物実験から検討し、一連の成果から、健康食品による健康被害情報を踏まえた安全性評価系を開発する予定である。

F. 健康危険情報

本研究から、健康食品中のポリフェールなどの成分に関する危険情報は発信することはできない。なぜなら、これら成分については細胞および動物実験による生体位への影響を検討する必要があるためである。本

研究は食品中のポリフェールなどの成分を対象としているが、データベースの調査から健康食品には毒性成分であるアルカロイドが含まれることが明らかとなった。このことは健康食品によっては過剰摂取により毒性を呈する可能性を示唆している。

G . 研究発表

1. 論文発表
該当なし。
2. 学会発表
該当なし。

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
- 3.その他
該当なし。

Table 1 Ranking list of component in health foods

Target	Count
Polyphenols	97
anthocyanins, anthraquinones, caffeic acid, catechin, chlorogenic acid, curcumin, emodin, flavonoid, kaempferol, luteolin, quercetin, rosmarinic acid, rutin, tannin	
Alkaloid	31
berberine, caffeine, pyrrolizidine alkaloid	
Saponin	20
ginsenoside, triterpene	
Monoterpen	12
limonene, linanol, pinenes	
β -Sitosterol	10
Coumarin	9
Cineol	6
Gingerol, sesquiterpene	4
β -Carotene, glucosinolates, panaxynol	3

Table 2 Component analysis in health foods

ID	Product name	Caffeic acid	Chlorogenic acid	Coumarin	Curcumin	Emodin	Kaempferol	Luteolin	Quercetin	Rosmarinic acid	Rutin
mg/g sample											
1	Alfalfa							<0.01			
2	Artichoke		23.66								
3	Artichoke extract	0.01	15.81					0.02			
4	Bitter orange		0.12								
5	Butcher's broom	<0.01							0.01		<0.01
6	Butcher's broom								<0.01	<0.01	<0.01
7	Butterbur	0.06	1.24			0.01		0.02	0.02	0.00	
8	Cascara sagrada					0.47					2.18
9	Cordyceps										
10	Elenthero	<0.01	0.86								<0.01
11	Eyebright herb	0.02	1.70	0.01			< 0.01	0.04	0.02	0.08	0.51
12	Eyebright herb		3.00								1.11
13	Fenugreek										
14	Ginko Biloba						0.23		0.42		5.98
15	Ginko Biloba								0.35		2.84
16	Goji berry extract		0.02	0.02					<0.01	<0.01	0.01
17	Hawthorn berries		0.14						0.04		0.02
18	Hawthorn berry		1.87						0.81	<0.01	0.02
19	Horse chestnut			0.01			0.09		5.34		331.58
20	Horse chestnut		0.01	0.01		0.00			0.06	0.04	0.06
21	Horsetail grass	0.04	0.06						<0.01	0.02	0.02
22	Japanese tumeric				1.01						
23	Lutein										
24	Moringa leaf	<0.01	0.87				0.01		0.02		
25	Moringa supplement		0.20				0.03		0.02	<0.01	0.03
26	Neem leaf										6.01
27	Noni								<0.01		0.13
28	Noni	0.01							0.01		0.65
29	Panax ginseng		0.04	0.04							
30	Panax ginseng		0.01	0.02						<0.01	
31	Passion flower							0.06			0.01
32	Passion flower		0.01					<0.01		<0.01	<0.01
33	Pure melilot		0.02	0.08							<0.01
34	Red yeast rice										
35	Red yeast rice										
36	Shatavari					0.00				0.01	
37	Shatavari	<0.01	0.06								
38	Siberian ginseng	0.01	1.68								
39	Stinging nettle root extract	<0.01	0.10			0.00				0.08	0.01
40	Ultra cordyceps							<0.01			
41	Valerian root	<0.01	0.32								
42	Valerian root	0.02	1.90							0.01	
43	Yellow dock					1.04					
44	Yellow dock		0.02			0.84	0.06		<0.01		0.01
Detect number		13/44	24/44	7/44	1/44	7/44	6/44	7/44	17/44	13/44	23/44