

氏 名：山崎 優子

学位の種類：博士（栄養学）

学位記番号：博乙第1号

学位授与年月日：平成25年1月15日

学位授与の要件：学位規程第3条第4項該当

論文題目：**Studies on scientific evidence-based usefulness assessment of health food materials with special reference of their ingredient characteristics**

—Focusing on non-digestible and/or non-absorbable saccharides and on herbal supplements—

科学的根拠に基づく健康食品素材の成分特性に応じた有用性評価に関する研究

—とくに難消化吸収性糖質およびハーブサプリメントについて—

論文審査委員：主査 准教授 駿河 和仁

副査 教授 上田 成一

副査 教授 田中 一成

副査 教授 大曲 勝久

科学的根拠に基づく健康食品素材の成分特性に応じた
有用性評価に関する研究
—とくに難消化吸収性糖質およびハーブサプリメントについて—

Studies on scientific evidence-based usefulness assessment of health food materials with special reference of their ingredient characteristics
—Focusing on non-digestible and/or non-absorbable saccharides and on herbal supplements—

長崎県立大学大学院人間健康科学研究科栄養科学専攻
山崎 優子

健康食品は、健康の維持・増進における有用性を示唆・標榜する食品であり、特に生活習慣病が増加した近年では関心が高く、利用・開発も盛んである。しかし、品質、安全性、保健用途の有効性、消費者への情報提供等に関する問題も多い。著者は、健康食品の安全・安心な利用の原点は、安全性・有効性のバランスの上に成り立つ有用性の科学的根拠にあり、これらの阻害要因への対処が重要との観点から、健康食品素材の成分特性に応じた有用性評価に関する研究を行い、本学位論文にまとめた。本研究で対象とした健康食品素材は、「いわゆる健康食品」のなかでも問題の多いハーブサプリメント(HS)および特定保健用食品の関与成分の中でも許可品目数の多い難消化吸収性糖質とした。

5つの章の第1章では、文献や諸資料に基づいて論考し、健康食品の現状と課題を整理し、科学的根拠に基づく有用性評価に関する検討・実証、とくに成分の特性に応じた有用性評価の重要性を指摘した。これらを受けて、第2～4章の調査研究の位置づけや背景・目的を明確にするとともに、論文で用いる主な用語を定義した。

第2章では、日本で人気の高い健康食品素材の有効性や安全性の評価がどのような状況にあるのか、また、科学的根拠に基づく評価が、消費者に的確に伝えられているかどうかの側面から検討するために、データベー

ス資料に基づく調査研究を行った。定評ある情報源 Natural Medicines Comprehensive Database (NMCD) を評価指標として、第1部では人気が高い HS 素材、第2部では難消化吸収性糖質(特定保健用食品の関与成分等)を対象に、安全性・有効性の評価の状況を論究した。日本で人気の高い HS 素材は、統計的に米国よりも有効性の評価が低いこと、また日本特有の素材は、特定保健用食品の関与成分素材であっても、NMCD に未掲載、または信頼のおける情報なしという評価の素材が多いことが明らかになった。日本では、適正な情報提供によらずに HS 素材が利用されている可能性を示唆することができた。日本の現状に即したデータベースの構築、アドバイザースタッフの養成等の必要性を支持する結果となった。

第3章では、難消化吸収性糖質の成分特性(難吸収、親水性、主に消化管内腔で作用)に応じた有用性評価を実施した。難消化吸収性糖質素材は、第2章第2部から導かれるように NMCD には評価されていない素材が多かったが、日本では特定保健用食品として多数許可されている実績があり、その成分特性からも人体に重篤な有害作用を起しにくく、ヒトを対象とした試験に結びつきやすいと考えられる。そこで、食経験があり、動物試験でも安全性が確認され、ヒトにおいても保健の効果が期待される難吸収性単糖の D-タガトース (TAG) について、発酵・吸収の概念を用いた奥らの方法により、ヒトにおける一回摂取限界量の指標となる一過性下痢に対する最大無作用量、有効エネルギー量の推算ならびに生体における利用性(吸収・発酵・代謝)を明らかにすることを検討した。TAG の最大無作用量は 0.25 g/kg 体重で、D-ソルビトールと同程度であった。また、TAG は約 5 g が小腸から吸収され、摂取量の約 2% が代謝されずに尿中へ排泄されると推定され、残りは大腸で発酵を受けると示唆された。これらの結果より TAG の有効エネルギー量を推算し、そのエネルギー換算係数は 2 kcal/g に分類されることを示した。また、この評価方法は、他の難消化吸収性糖質にも有用であると考えられた。

一方、第1章での論考によると、HS に利用される植物の二次代謝産物の多くは、難消化吸収性糖質の成分特性とは明らかに異なり、人体にとっては脂溶性生体異物であり、HS の利用に伴う健康被害の多くは肝臓を標的とし、重篤事例もある。健康被害未然防止には適切なリスク評価が必要であるが、ヒト試験の実施は困難である。そこで、第4章では、HS の成分特性(易吸収、脂溶性生体異物、多成分系、生体内で作用)に応じた有用性評価として、食品添加物の安全性確保の考え方を参考にし、HS の有害作用を効果的に検出するための評価手法を検討・実証することを目的に、動物試験、*in vitro* 試験、細胞試験の 3 つの部分からなる実験研究を実施した。とくに、重篤な肝障害を発生させたカバ (*Piper methysticum*) に着目した。

動物試験では、食品添加物の安全性試験を参考に、ラットに HS 製品の一日摂取目安量の 100 倍量を投与し、肝臓薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) の遺伝子発現への影響を調べた。その結果、8 日間の短期ながら、カバ投与は著明な肝肥大とともに、発がん物質ベンゾ[a]ピレン (B[a]P) により誘導され、またこれを代謝活性化する CYP1A1 の遺伝子発現を強く促進することを、世界に先駆けて明らかにした。カバの一日摂取目安量は、食品添加物に設定されている ADI に相当する“ヒトが一生涯にわたり毎日摂取しても健康上悪影響がないと推定される最大摂取量”以上と判断された。

さらに、カバの有害成分の同定、有害作用の機序解明をめざす *in vitro* 試験では、デスメトキシヤンゴニン (DMY) がリコンビナントヒト CYP1A1 の酵素活性を強く競合阻害し、またその基質として水酸化された。加えて、培養肝細胞 HepG2 への DMY の単独添加により、CYP1A1 の遺伝子発現は軽度ではあるが有意な増加を示した。一方、B[a]P との共存下では、DMY は B[a]P の CYP1A1 誘導作用を増強した。

カバは CYP1A1 との相互作用に関して、B[a]P と類似の作用を有することが明らかになった。現時点での著者の実験的検討では、このような作用を示す HS 素材は見当たらない。HS 素材の有用性評価には、CYP1A1 を含む CYP を評価指標に取り入れた食品添加物の考え方に準じた安全性試験が有益と考える。

第5章では、健康食品素材の成分特性に応じた有用性評価を3つの側面から実施したことによる研究の意義をまとめ、その捉え方を記載した。健康食品素材を安全・安心に利用するためには、成分特性に応じた科学的根拠に基づく有用性の評価を的確に実施し、消費者へ公正・公平な情報提供をしていくことが重要である。本研究成果のいくつかは、その活用により、健康食品の安全・安心な利用に寄与できるものとする。