

(様式 3-1)

平成 29 年度 プロジェクト研究費研究実績報告書

平成 30 年 5 月 9 日

代表者 山崎 優子

研究課題名	食品添加物のリスク評価の考え方に基づくハーブサプリメント製品のリスク評価法の提案
研究期間	平成 29 年 4 月 1 日 ~ 平成 30 年 3 月 31 日
共同研究者	佐々木菜穂・健康栄養学科・講師
1. 今年度の研究概要	
<p>本研究は、食品添加物のリスク評価の考え方“一日許容摂取量 (ADI) = 無毒性量 (NOAEL) /100 (不確実係数)”に基づくハーブサプリメント製品 (HS) の安全性確保のための新たな評価法の提案を目的とする。規格基準遵守の食品添加物は健康被害例がほとんどない。リスク評価・管理が適確なためと推定される。一方、植物の多彩な二次代謝産物を用いる HS は、利用に伴う健康被害例が少なくない。特に脂溶性生体異物の主要処理器官である肝臓の有害事象が多く、薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) の関与が推定される。HS の安全性確保には、これらを熟慮した適切なリスク評価手法の開発・確立が必要である。</p> <p>これまで検討してきた製品対象動物試験では諸 HS の影響は 4 区分される [(1)肝肥大+環境化学物質の曝露評価指標 CYP1A1 誘導 (2)肝肥大+医薬品代謝関連 CYP 誘導 (3)肝肥大なし+医薬品代謝関連 CYP 誘導 (4)肝肥大なし+CYP 誘導なし]。</p> <p>平成 28 年度は痩身効果による人気は高いが、ヒトや実験動物で肝臓への有害作用が報告されているコレウス・フォルスコリ (Virgona N et al.: Food. Chem. Toxicol., 2012) へと対象を拡張し、申請者らの手法による製品対象動物実験を実施して、4 製品とも上記区分(2)に該当することを示した。</p> <p>平成 29 年度は、論文作成に必要なデータを補強するために、1) コレウス・フォルスコリ製品投与による肝臓の病理組織学的検査を外部委託するとともに、製品の有効成分であるフォルスコリン含量を HPLC にて定量し、ラベルに記載含量との整合性を検討した。また、肝臓 CYP の誘導が腎障害発症要因となることが推定されるアンドログラホリドを有効成分とするセンシンレン製品の評価を実施予定であったが、予算不足のため、対象ハーブをバターバー製品に変えて研究することとした。6 年ほど前から、花粉症・片頭痛への効果を謳うバターバー製品投与による肝臓への影響を検討していたが、腎臓への作用に関する検討が中途になっていた。本製品対象動物試験が腎臓への有害作用を検出できるかを含め、バターバー製品投与による腎肥大を伴う尿細管上皮の硝子的沈着の実体解明に向けた検討を実施した。</p> <p>本結果と既存成果を統合し、HS の安全性確保には、食品添加物のリスク評価の考え方に基づき、肝 CYP 遺伝子発現を主な指標とする動物試験による評価法が妥当であることを堅実な科学的根拠をもって提案できるようめざす。</p>	

2. 研究の成果

【方法】

- 1) フォルスコリン (10~20%) で規格化されたコレウス・フォルスコリ抽出物の 4 製品は通販で購入した。SD 系雄ラットに、各製品の一日推奨目安量の 100 倍量となるように胃内投与 (8 日間) し、肝肥大を伴い CYP を誘導する製品があったため、肝臓の病理組織学的検査を外部委託した。また、4 製品のカプセル内容物を取り出し、エタノールで溶出された成分について、フォルスコリン含量を HPLC 分析にて定量した。
- 2) 3 製品のうち 2 製品 (A・B) で生じたバターバー投与による腎尿細管上皮細胞の硝子的沈着は、メスでは認められずオスのみに生じたため、 $\alpha 2$ -ミクログロブリンの蓄積であると推定しウエスタンブロッティングにより検証した。また、A・B・C 製品で CYP の誘導に製品差が認められたため、CYP を誘導する成分の探索に向けて、A・B 製品中に共通で C 製品には見られない成分を HPLC 分析により検討した。

【結果・考察】

- 1) これまで検討してきた製品対象動物試験による HS の影響は、4 つに区分している。4 つのコレウス・フォルスコリ製品 (A・B・C・D) は、肝肥大とともに CYP2B1・2B2・3A1・3A2 のいずれかの CYP を誘導し、評価区分(2) (肝肥大+医薬品代謝関連 CYP 誘導) に該当した。(2)は、医薬品との相互作用への留意、品質や用量等の検討が必要と考える。また、素材の投与では脂肪肝を生じたとの文献があったが、本研究では病理組織学的な変化はなかった。なお、有効成分フォルスコリン含量は 4 製品ともラベルに記載されている量とほぼ同量であった。
- 2) バターバー製品投与による腎臓への影響は、尿細管上皮の硝子的沈着が雄ラットに特有な $\alpha 2$ -ミクログロブリンの蓄積であることが判明したため、ヒトではこのたんぱく質はないため、ヒトへの健康影響に外挿する際には考慮しなくてよいことが判明した。

【結論】添加物の一日摂取許容量の無毒性量からの算出に通常用いる不確実係数 (100) を考慮すると、コレウス・フォルスコリ製品にはヒトにおいても(2)に区分される影響を生じるものがあると推定され、注意を要す。バターバー製品は製品差が認められ(2)と(4)に区分された。(2)に区分された製品の腎臓への影響はヒトへの健康影響に外挿する際には考慮しなくてよいという判断であった。HS のような健康食品の製品評価には、添加物の考え方を取り入れた本法のような安全性試験は有用である。

3. 研究成果の公表実績・予定 (年月日, 方法)

【学会発表】

1. 平成 29 年 5 月 日本栄養・食糧学会(沖縄) 一般演題 (ポスター発表)
食品添加物の安全性確保の考え方に基づいたハーブサプリメント製品 (HS) のリスク評価
: コレウス・フォルスコリ (CF) 製品の検討
○山崎優子, 館花春佳, 倉若美咲樹, 端田寛子, 有田安那, 佐々木菜穂, 梅垣敬三, 志村二三夫
2. 平成 29 年 9 月 日本栄養改善学会(徳島) 一般演題 (口頭発表)
ハーブサプリメント製品 (HS) のリスク評価法の検討 : コレウス・フォルスコリ (CF) 製品と素材の比較
○川崎奈緒, 田中友, 與子田恵梨, 倉若美咲樹, 端田寛子, 有田安那, 佐々木菜穂, 山崎優子, 梅垣敬三, 志村二三夫
3. 平成 30 年 5 月 日本栄養・食糧学会(岡山) 一般演題 (口頭発表)
ハーブサプリメントノ安全性評価 : バターバー製品のラット肝臓・腎臓への影響
○端田寛子, 館花春佳, 川崎奈緒, 有田安那, 佐々木菜穂, 山崎優子, 志村二三夫
4. 平成 31 年度 3 月までに英文論文投稿予定