

論文要旨

十文字学園女子大学大学院人間生活学研究科食物栄養学専攻

端田寛子

健康食品の科学的根拠に基づく利用に向けたレギュラトリーサイエンス研究
ー健康食品の安全性の調査研究とハーブサプリメントの安全性評価ー

【研究の背景・目的】

多彩な健康食品が国内外で流通している。国内には健康増進法等が定める保健機能食品と根拠法のない「いわゆる健康食品」がある。米国には **Dietary Supplement Health and Education Act of 1994 (DSHEA: 栄養補助食品健康教育法)** が規定する **dietary supplement (DS)** があり、日本で販売できない製品も、消費者はインターネット通販で入手できる。消費者が **DS** を含む健康食品を安全・安心に利用する基本は科学的根拠に基づく利用である。管理栄養士等の栄養の実践活動に携わる専門家は、消費者が健康被害や経済的損失を蒙らぬよう、健康食品の安全性や有効性に関する科学的根拠に基づく情報を公正公平に発信する役割がある。

著者はこれまで、管理栄養士養成に携わる立場として、食品の安全性を重視し、健康食品、とくに安全性・有効性の面で様々な問題を抱えるハーブサプリメント (**HS**) の安全・安心な利用に資するよう、資料調査研究また動物実験研究に関わってきた。著者の研究は、レギュラトリーサイエンス研究に位置づけられるが、本学位論文は、これまでの研究を発展させ、新たに下記研究 1・2 を実施し、成果をまとめた論文を支柱に構成されている。

【研究 1】資料調査研究ー日本で流通している健康食品の成分の安全性と有効性の科学的根拠に基づく評価は、健康食品のカテゴリーによって異なるー

日本で流通している健康食品は、保健機能食品と「いわゆる健康食品」に大別され、保健機能食品は、特定保健用食品（個別評価型）、栄養機能食品（規格基準型）、機能性表示食品（届出制）のカテゴリーからなる。各カテゴリーの健康食品成分の安全性・有効性は、カテゴリー間で異なると推測されるが、検証されていない。本研究では、日本で流通している健康食品の成分について、**Natural Medicines Comprehensive Database (NMCD)** 冊子体による科学的根拠に基づく評価を指標に、カテゴリー間での安全性・有効性の評価の差異を検証した。

NMCDによる安全性・有効性の評価（名義変数）を評点（順序変数）に割り当て、安全性評点と有効性評点、および合計点を有用性の指標として総合評点とし、ノンパラメトリック検定を実施した。

NMCD未記載成分の割合は、特定保健用食品で有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。Steel-Dwass法による群間比較における平均順位では、栄養機能食品成分は、安全性評点において特定保健用食品成分、栄養機能食品・特定保健用食品以外の「日本で人気の高い健康食品」成分よりも有意に高かった（ $p < 0.01$ 、 $p < 0.001$ ）。有効性評点、および総合評点でも、栄養機能食品成分は、特定保健用食品成分、栄養機能食品・特定保健用食品以外の「日本で人気の高い健康食品」成分よりも有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。しかし、特定保健用食品と、栄養機能食品・特定保健用食品以外の「日本で人気の高い健康食品」の間に有意差はなかった。また、「日本で人気の高い健康食品」に含まれる機能性表示食品成分の平均順位は、保健機能食品以外の「日本で人気の高い健康食品」よりも安全性評点（ $p < 0.01$ ）、有効性評点（ $p < 0.05$ ）、および総合評点（ $p < 0.01$ ）において有意に高かった。「日本で人気の高い健康食品」成分のうちの栄養機能食品・特定保健用食品の成分については、売上高と有効性評点（ $r_s = 0.73$ 、 $p < 0.01$ 、 $n = 15$ ）、総合評点（ $r_s = 0.77$ 、 $p < 0.001$ 、 $n = 15$ ）で正の相関が認められた。

日本で流通している健康食品の成分は、法規制の違いによるカテゴリ間で、NMCDによる安全性と有効性の評価に差が認められた。本研究では、国の基準を満たす栄養機能食品、また国が許可した特定保健用食品は、科学的根拠に基づく安全性・有効性評価が高いであろうという推測を客観的手法で検証できた。

本研究の知見は、栄養業務に携わる専門家が日本の健康食品の法制度を理解し、安全性と有効性に関する科学的根拠に基づく健康食品の利用を促進するための参考になりうる。さらに、アジアの国々が健康食品の制度を構築する上で、本研究の成果は役立つと考える。

【研究2】動物実験研究—肝臓シトクロム P450 mRNA 発現を主要指標とする、食品添加物の概念に基づくハーブサプリメント（HS）製品の安全性個別評価：バターバー（*Petasites hybridus*）製品への適用—

上記研究1より、日本における法的根拠をもたない、DSを含む「いわゆる健康食品」は、安全性や有効性に関する問題点が少なくないと推察される。この研究2は、これらの利用にともなう健康被害の未然防止のための情報提供に資するよう、安全性評価法を検討した。

本研究で対象とした健康食品素材は、「いわゆる健康食品」の中でも問題の多いHS素材とした。HSの品質は、同じ植物種由来であっても、製品間で大きく異なる可能性があり、肝臓を標的として健康被害を引き起こすことが多い。一方、使用基準を

遵守した食品添加物により生じる健康被害事例はほとんど見られない。これらを背景に、薬物代謝酵素シトクロム P450 (CYP) の遺伝子発現を主要な指標とし、食品添加物のリスク評価法を参照し、HS 製品の安全性を個別評価するための簡便な動物実験方法を設計した。本研究では、この方法をバターバー市販製品 3 種 (油性 : SGA, SGB. 粉末 : HC) に適用した。バターバーは片頭痛等に有効とされる。一方、重篤な肝障害への関与が疑われており、メカニズムは不明である。

各製品をラット胃内にそれぞれ 8 日間連日投与した。投与量は、食品添加物のリスク評価法を参照し、ヒトの単位体重当たりの一日摂取目安量 (SDI) の 100 倍とした。100 の係数は、動物実験で得られる無毒性量からヒトの一日摂取許容量を推定する際の不確実係数 (通常 100) に当たる。新規性ある下記の結果が得られた。

- (1) 油性製品 2 種は、体重 100 g あたりの肝臓相対重量を軽度増加させ、CYP2B の mRNA 発現を著しく (>10 倍)、CYP3A1 の mRNA 発現を中等度 (>3 倍) に増加させた。
- (2) 油性製品 2 種は、オスラットでのみ腎臓尿細管上皮細胞に $\alpha 2\mu$ -グロブリンの蓄積を生じた。
- (3) 油性製品と異なり、粉末製品は (1)・(2) の顕著な影響を示さなかった。
- (4) CYP2B・CYP3A1 の mRNA 発現に対する油性バターバー製品の投与の影響は、オスよりもメスラットで顕著であった。

バターバー油性製品の SDI の 100 倍量を投与したラットにおける事象 (1) をヒトに外挿すると、同製品を推奨目安量で摂取しているヒトに CYP 遺伝子発現の増大を生じる可能性を否定できない。ラットの CYP2B1/2 および CYP3A1 は、ヒトの CYP2B6 および CYP3A4 に対応する。CYP2B6、CYP3A4 は多数の医薬品の代謝に関与する。これらの遺伝子発現の亢進は、医薬品の薬効変調やハーブ成分その他の生体異物の代謝活性化による有害作用に関わる可能性もある。(2) のバターバー投与による腎臓尿細管の $\alpha 2\mu$ -グロブリンの蓄積は学問的に新規知見であるが、オスラットに限定され、ヒトへの外挿は考慮を要しない。また、粉末製品は CYP mRNA 発現への影響を示さなかった (3)。本研究で採用した、肝臓 CYP mRNA 発現を主要指標とし、食品添加物の概念に基づく HS 製品の安全性個別評価の実効性を検証できたと考える。(4) の知見は、バターバーの関与が疑われる重篤な肝障害の事例が女性に多いことと関わる可能性も推測される。CYP 遺伝子発現への影響の観点から、バターバー利用にともなう肝障害のメカニズム追及に資すると推察される。

【結語】

本研究では、食品安全分野のレギュラトリーサイエンス研究として、科学的根拠に基づく健康食品の利用に資することをめざした。

【研究 1】では、日本の現在の健康食品制度が科学的根拠に裏付けられた制度で

あることを、栄養の実践活動を担う専門家、延いては消費者に示すことができたと考える。また、日本の健康食品制度を海外、特に健康食品の需要が高まっているアジアの人々に発信することで、各国の健康食品の状況や制度を見直す契機となり、各国における健康食品制度の構築に本研究のような調査研究が活かせると思う。

【研究2】では、HSの安全性個別評価法を設計した。食品添加物のリスク評価法を参照し、一日摂取目安量の100倍量を8日間ラットに投与し、肝臓CYP分子種のmRNA発現への影響を評価指標とした。バターバー製品に適用したところ、製品ごとの個別評価法の実効性が示唆された。また、油性製品は多くの医薬品の代謝に関わるCYP分子種の遺伝子発現を強く促進することが初めて示された。注意喚起に有益な情報が得られ、バターバーの利用にともなう肝障害のメカニズム追及に資する可能性のある知見が得られた。

本研究を通じ、著者はこれまでの研究を発展させ、健康食品の科学的根拠に基づく利用に寄与する成果を得ることができたと思う。

Abstract

Division of Food and Nutritional Sciences,
Graduate School of Human Life Sciences, Jumonji University

Hiroko Hashida

Regulatory science research for the use of health foods based on scientific evidence
— Research on the safety of health foods and safety evaluation of herbal supplements

[Background and purpose]

Various health foods are distributed both domestically and internationally. In Japan, health foods are roughly divided into "Foods with Health Claims" defined by the Health Promotion Act (the former act: the Nutrition Improvement Act, 2001), etc. and "so-called health foods" without legal definition. In the United States, dietary supplements (DS) are regulated by the Dietary Supplement Health and Education Act of 1994 (DSHEA). Even DS products that are prohibited to be sold in Japan are available on the Internet. The basis to use health foods including DS safely and securely is consumer behavior based on scientific evidence. The professionals engaged in nutrition practice activities such as dietitians have a role to provide information based on scientific evidence concerning the safety and effectiveness of health foods so that consumers do not suffer from health hazards or economic losses.

The author has been engaged in education for dietitians and is strongly aware of the importance of ensuring the safety of foods, especially health foods. For this reason, the author have participated in data survey research and animal experiment research with the aim of contributing to the safe and secure use of health foods, in particular, herbal supplements (HS), which among health foods have had various problems. The author's research is positioned in regulatory science research. This doctoral dissertation is composed mainly of the content

presented in the following two research 1 and 2 which further develop the data survey research and the animal experiment research, respectively.

[Research 1] Data Survey Research - Science-based ratings of safety and effectiveness of ingredients of health foods distributed in Japan differ among health food categories –

Health foods in Japan are divided into “Foods with Health Claims” (FHC) as defined in the Health Promotion Act etc. and “so-called health foods” treated as general foods without legal definition. FHC are further categorized into “Foods with Nutrient Function Claims” (FNFC), “Foods for Specified Health Uses” (FOSHU), and “Foods with Function Claims” (FFC). There may be differences, as yet unknown, among categories in the safety and effectiveness evaluation of health food ingredients distributed in Japan. The verification of these differences was considered to be useful for nutrition practice activities in Asia and is the subject of the present study.

The safety and effectiveness evaluation of health food ingredients in each category, FNFC, FOSHU, and “Popular Health Foods in Japan” (PHFJ), were compared and examined based on the ratings in the book version of the Natural Medicine Comprehensive Database (NMCD). The author converted the language ratings (nominal variable) in the NMCD to rating scores (ordinal variable), and then performed for non-parametric statistical analysis.

The ratio of ingredients unlisted in the NMCD was significantly higher for FOSHU ($p < 0.001$). The average rank of FNFC ingredients was significantly higher in safety rating scores than those of FOSHU ($p < 0.01$) and "PHFJ without FNFC+FOSHU" ingredients ($p < 0.001$). The average rank of FNFC ingredients was significantly higher in effectiveness, and total rating scores than those of FOSHU and "PHFJ without FNFC+FOSHU" ingredients ($p < 0.001$), but there was no significant difference between FOSHU and "PHFJ without FNFC+FOSHU". The average rank of ingredients of “FFC in PHFJ” was significantly higher

in safety ($p < 0.01$), effectiveness ($p < 0.05$), and total rating scores ($p < 0.01$) than those of “non-FHC in PHFJ”. Ingredients of health foods distributed in Japan differed in their safety and effectiveness evaluation by the NMCD due to differences in legal regulations and systems. Also, the reliability of scientific evidence on effectiveness and total rating scores seemed to be related to sales.

Ingredients of Health foods distributed in Japan differed in their safety and effectiveness evaluation by the NMCD due to differences in legal regulations and systems. The author objectively demonstrated an intuitive prediction that health foods that comply with or are approved by government standards like FNFC or FOSHU are safer and more effective than those that do not.

The findings obtained in this study would serve as a reference for professionals to know the Japanese health food regulatory systems and promote the use of health foods based on scientific evidence regarding safety and effectiveness. In addition, the findings would be useful for Asian countries to develop health food systems.

[Research 2] Animal Experiment Research - A safety evaluation method for individual herbal supplement products based on the concept of food additives with hepatic cytochrome P450 mRNA expression as a major index: application to butterbur (*Petasites hybridus*) products –

In this research, the author has designed a safety evaluation method that contributes to providing information on preventing health hazards associated with the use of these health foods, especially HS, which have many problems. The method was then applied to butterbur products.

The safety of HS may vary greatly, even if the supplements originate from the same plant species. Occasionally, HS target the liver and cause health hazards involving the gene

expression of the drug metabolizing enzyme cytochrome P450 (CYP). However, there is little evidence of health hazards from food additives that are used in compliance with standards. Against this background, the author had designed a convenient animal experimental method to evaluate the safety of individual HS products using gene expression of CYP isoforms as a major index. In this method, with reference to the procedures for the safety evaluation of food additives, individual selected commercial products were administered to rats daily for eight days. The author applied this evaluation method to three commercial products (oily: SGA, SGB, and powdery: HC) of butterbur (*Petasites hybridus*), an herbal material suggested to be effective for migraine and other problems. Butterbur products have been reported to have liver damage, but the mechanism has not been clarified yet.

The author determined the dosage by multiplying the suggested daily intake for humans by the uncertainty factor, usually 100, used to estimate the acceptable daily intake for food additives from the no observed adverse effect level. Main results are as follows:

(1) The two oily products slightly increased the relative liver weights per 100 g of body weight, markedly (>10-fold) enhanced mRNA expression of CYP2B and moderately (>3-fold) that of CYP3A1.

(2) The two oily products caused accumulation of $\alpha_2\mu$ -globulin in the renal proximal tubular epithelia of male rats.

(3) Administration of the powdery butterbur product, HC, did not produce these effects.

(4) The impacts of administration of the oily butterbur products on mRNA expression of CYP2B and CYP3A1 were more pronounced in female rats than in male rats.

SGA and SGB increased gene expression of CYP2B and 3A in rat liver significantly ($p < 0.05$), and may cause similar events in humans; CYP enzyme induction may pose a health hazard via either metabolic activation of herbal ingredients per se or reduction in the

therapeutic effectiveness of drugs administered concomitantly. In conclusion, carrying out this type of individual evaluation helps those responsible for ensuring the safety of each HS product to provide consumers with accurate information.

[Conclusion]

The purpose of this study was to contribute to the use of health foods based on scientific evidence as a regulatory science study in the field of food safety.

[Research 1] The current health food system in Japan is a system based on scientific evidence, and it provides reliable information to professionals in charge of nutrition practice activities and consumers. In addition, disseminating the health food system of Japan overseas, especially to Asian people with a growing demand for health foods, provides an opportunity to review the health food status and systems in each country. And the author thinks that such Data Survey Research can be used to develop health food systems in each country.

[Research 2] The author designed an individual safety evaluation method for HS. With reference to the risk assessment method for food additives, 100 times the suggested daily intake amount was administered to rats for 8 days, and the effect of HS on mRNA expression of CYP isoforms in liver was used as an evaluation index. The effectiveness of individual safety evaluation method for each product was suggested by application to butterbur products. It was also demonstrated for the first time that oily products strongly promote gene expression of CYP isoforms involved in the metabolism of many pharmaceuticals. Information was provided to help with warnings, and knowledge was also obtained that would contribute to tracking the mechanisms of liver damage associated with the use of butterbur.

Through this research, the author believes that it has developed previous research and achieved results that contribute to the use of health foods based on scientific evidence.