健康食品素材の有効性評価及び健康影響評価に関する研究

石見 佳子

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

【目的】健康食品は人びとの日常生活で利用されてきているが、その有効性と安全性について科学的根拠に乏しいものも市場に出回っている。筆者らは、食の安全確保を目的として、特に骨及び関節に関連する健康食品素材について、有効性評価及び健康影響評価を行った。

【方法】健康食品素材を骨粗鬆症または関節症モデル動物に混餌により摂取させ、28日間反復投与試験を実施した。一部の素材については、国立健康・栄養研究所倫理委員会の承認を得て、閉経後女性を対象に無作為割付比較試験を実施した。

【結果】大豆イソフラボンについては、動物試験において骨に対する作用と生殖器官に対する作用で用量依存性が異なること、ヒトを対象とした介入試験において、骨に対する作用の一部はその代謝産物であるエクオールの産生に依存することが明らかになった。一方、ビタミンKについては、健康な閉経後女性において、骨の健康維持の観点からは不足している可能性があること、さらにメナキノン-4の摂取により、骨代謝が改善される可能性が示唆された。コラーゲンペプチド、メチルスルホニルメタン、スピルリナ、レスベラトロールについては、過剰摂取は避けるべきであることが示された。

【結論】今般、新たな機能性表示食品制度が創設されたことを踏まえると、健康食品の有効性評価及び健康影響評価は、レギュラトリーサイエンスの領域の中で引き続き重要な課題であると考えられた。これらの研究は、消費者の食の安全確保につながるものである。

栄養学雑誌, Vol.74 No.5 117-127 (2016)

キーワード：健康食品、保健機能食品制度、有効性評価、健康影響評価、レギュラトリーサイエンス

I. はじめに

近年、人びとの健康意識の高まりと、食品の機能性研究の発展から、健康食品の利用が増えている。健康食品とは「健康に何らかの良い効果があると期待される様々な食品の総称」と理解されているが、その名称に法的根拠はない。健康食品の変遷としては、1984年、文部科学省の重点研究「食品の機能性研究」が開始され、食品の機能性に関する研究が進んだことに始まる（図1）。その後、高齢社会の到来による消費者の健康意識の高まり等からその利用が高まったが、こうした状況のなか、健康食品に関する不確かな情報が氾濫したことから、1991年、当時の厚生省は、消費者に正しい情報に基づき食品を選択できるよう、国の制度として、特定保健用食品制度を創設した。特定保健用食品は、健康増進法の下、当該食品の有効性と安全性を個別に評価し、ある特定の保健の用途を表示するものである。その後2001年、米国からの要請もあり、規制緩和の観点から、ビタミン・ミネラルを対象として栄養素の機能表示をする栄養機能食品が創設され、特定保健用食品と合わせて保健機能食品と位置付けられた。さらに2015年、政府の規制緩和政策の

「健康食品」とは、健康に何等かの良い効果があると期待される様々な食品の総称
(名称に法的根拠はない)

- ・ 1984年 文部科学省重点研究「食品の機能性研究」
消費者の健康意識の高まり、高齢化社会
→保健の作用を有する食品の活用→情報氾濫
- ・ 1991年 特定保健用食品の創設：厚生労働省
- ・ 2001年 保健機能食品制度の創設：厚生労働省
栄養機能食品の創設
- ・ 2015年 機能性表示食品の創設：消費者庁

いわゆる健康食品

図1 「健康食品」の変遷

下、食品表示法に基づき機能性表示食品制度が創設され現在に至っている。このような国による機能性を持つ食品の表示制度が創設されてきているが、これまでこれらの枠組みに当てはまらない「いわゆる健康食品」が存在してきている。本稿では、筆者が1995年より2015年にかけて実施した、科学的根拠が十分でない骨及び関節系に係る健康食品素材について、その有効性評価及び健康影響評価を行った成果について、特に大豆イソフラボンを中心に概説する。

本論文は、平成27年度学会賞対象論文である。

連絡先：石見佳子 〒162-8636 東京都新宿区戸山1-23-1 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
電話 03-3203-8063 FAX 03-3205-6549 E-mail ishimi@nih.go.jp

Ⅱ. 大豆イソフラボン

1. 社会的背景

1997年、シーア・コルボーン著の「奪われし未来」が出版され、ダイオキシン等の残留性化学物質等による世代を超えた健康影響が社会問題として大きく取り上げられた。また、同年、NHK 特集において環境汚染物質による魚のメス化が報道され、これらの化学物質は「内分泌かく乱物質」と命名され広く一般に知られるに至った。これらの物質のなかには植物由来のエストロゲン様作用を示す物質も含まれている。古くより、アルファルファを大量に摂取した羊が不妊を呈することが報告されており、植物由来のエストロゲン様物質の健康影響が報告されていたが、1994年、閉経前女性を対象とした大豆たんぱく質の介入試験が米国で実施され、卵胞期が延長することが報告された¹⁾。次いで、1996年には同様の介入試験が実施され、大豆たんぱく質の摂取により、閉経前女性の血中のエストラジオールが低下することが報告された²⁾。一方、同年、Arjmandi らは、大豆たんぱく質を骨粗鬆症モデルラットに摂取させると骨量減少が抑制されることを報告した(図1)³⁾。これらの作用は、大豆に含まれる弱いエストロゲン様作用を示すイソフラボンに起因するものではないかと考えられた。当時、筆者らは骨粗鬆症の予防を目的とした栄養学的研究を実施する中で、骨芽細胞を用いてビタミンA誘導体、n-3系脂肪酸、大豆イソフラボンをスクリーニングしていた。そこで大豆イソフラボンの女性ホルモン様作用に着目し、その有効性評価及び健康影響評価を実施した。図2に、これまでの大豆イソフラボン研究の経緯を示す。

2. 大豆イソフラボンの有効性評価及び健康影響評価

1) 動物試験

大豆イソフラボンは大豆の胚軸部分に多く含まれる成分で、配糖体のダイゼイン、ゲニスチン、グリシチン及びアグリコンのダイゼイン、ゲニステイン、グリシテインが存在する(図3)。また、配糖体には上記の他、マロニル配糖体、アセチル配糖体、サクシニル配糖体がある。イソフラボンは、大豆の種子には主に配糖体として存在しており、ヒトが摂取した場合は腸管内でアグリコンとなって吸収される。筆者らは、大豆イソフラボンが弱い女性ホルモン様作用を示すことから、骨粗鬆症モデルマウスを作製して、子宮と骨に対する影響を評価した。その結果、大豆イソフラボンは骨粗鬆症モデルマウスの骨量減少を抑制すること⁴⁾、骨に対する作用の10倍量で子宮重量を増加させることが明らかになった(図4)⁵⁾。子宮への影響は、病理組織学的解析によっても確認し、骨に作用する量では子宮に影響しないことを確認した⁵⁾。

- 1994年 閉経前女性卵胞期延長(大豆タンパク:介入試験)
Cassidy et al., Am. J. Clin. Nutr. 1994
- 1996年 血中エストラジオール低下(大豆タンパク:介入試験)
Lu et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996
- 1996年 骨代謝調節作用(大豆タンパク:動物試験)
Arjmandi et al., J. Nutr. 1996
- 1999年 大豆イソフラボンの骨代謝調節作用
Ishimi et al., Endocrinology 1999
- 2000年 大豆イソフラボン安全性評価
Ishimi et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000
- 2001年 大豆イソフラボンを関与成分とする特定保健用食品が許可される
- 2006年 大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の安全性評価報告書(食品安全委員会)
- 2011年 大豆イソフラボン代謝産物の評価
Fujioka et al., J. Nutr. 2004, Tensen et al., Menopause 2011

図2 大豆イソフラボン研究

図3 主な大豆イソフラボンとその代謝産物、エストロゲン、レスベラトロールの化学構造

イソフラボンの作用が組織によって異なるのは、おそらくエストロゲン受容体の多様性によるものと考えられる。すなわち、骨組織では主に β 受容体が、子宮では α 受容体が発現していることから、 β 受容体により親和性の強い大豆イソフラボンは、骨に対する作用がより低用量で発現するものと考えられた。

2) ヒトを対象とした試験

次に筆者らは、閉経後5年以内の健常な閉経後女性136名を対象に、1年間的大豆イソフラボン含有食品（フジフラボン P40, フジッコ社製）のプラセボ対象無作為割付比較試験（RCT）を実施した。その際、両群において運動負荷群を設定し、運動との併用効果についても検討した。その結果、大豆イソフラボン摂取単独（アグリコン換算 47 mg）では骨量減少に対する効果は軽微であっ

図4 大豆イソフラボンの骨粗鬆症モデルマウスの骨密度と子宮重量に対する影響：用量依存性試験

文献5)より改編

たが、週3回（1回45分）のウォーキングとの併用は、閉経後女性の骨量減少を抑制する可能性が示された。この際、血中エストロゲン濃度への影響は認められなかった。一方、ダイゼインは腸内細菌によって、よりエストロゲン活性の強いエクオールに代謝されることが報告されていたことから、対象者のエクオール産生能を指標に、イソフラボンの骨に対する効果を層別解析した。エクオール産生者は全体の55%であり、産生者においては、非産生者に比べてより効果的に骨量減少が緩和される作用が認められた（図5）⁶⁾。血中のイソフラボン濃度を評価したところ、ダイゼイン、ゲニステイン、グリシテインの血中濃度は、対照群及びイソフラボン摂取群ともにエクオール産生者と非産生者間で有意な差は認められなかったが、血中のエクオール濃度はエクオール産生者のみで検出され、イソフラボン摂取群における血中濃度は、対照群に比べて有意に高値を示した（図6）^{6,7)}。これらのことより、イソフラボンの骨への作用の一部は、エクオール産生能の有無に依存する可能性が示唆された。

3) 食品安全委員会による大豆イソフラボンの安全性評価

2001年、大豆イソフラボンは「骨の健康が気になる方」のための特定保健用食品の関与成分として許可されたが、アグリコン型イソフラボンからなる錠剤型の食品が申請されたことを受けて、食品安全委員会は、大豆イソフラボンの安全性について評価を行った。2006年に発出された食品安全委員会の報告書では、特定保健用食品として摂取する大豆イソフラボンアグリコンの安全な一日

図5 閉経後女性を対象とした1年間的大豆イソフラボン介入試験：エクオール産生能に着目した骨密度の年間変化率

文献6)より改編

上乗せ摂取量の上限として 30 mg、また、大豆イソフラボンアグリコンの安全な一日摂取目安量の上限は 75 mg とされた (図 7)⁸⁾。乳幼児や妊婦、授乳婦の摂取は推奨しないとされた。さらに今後の研究課題として、ダイゼインの代謝産物であるエクオールに関するデータは限られており、さらなる検討が必要であるとされた。なお、食品安全委員会の大豆イソフラボン評価報告書には、筆者らの骨と子宮への作用の用量依存性の違いに関する動物試験の報告⁵⁾ 及び大豆イソフラボン摂取時の血中エク

オール濃度に関するヒト試験の報告⁷⁾ が引用された。

4) エクオールの有効性評価及び健康影響評価

筆者らは、次にエクオールの有効性及び健康影響を評価するため、骨粗鬆症モデルマウスにエクオールを摂取させ、骨量と子宮重量に対する影響を評価したところ、他の大豆イソフラボンと同様に、エクオール摂取は子宮重量に影響することなく骨量減少を抑制することが明らかになった⁹⁾。また、大妻女子大学の池上幸江教授との共同研究で、妊娠期及び授乳期の母親ラットにダイゼイ

図 6 閉経後女性を対象とした 1 年間の大豆イソフラボン介入試験：エクオール産生能に着目したイソフラボンの血中濃度

文献 6) より改編

図 7 大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の安全性評価の基本的な考え方
文献 8) より

ンを摂取させると、乳仔ラットの胃内にエクオールが検出されたことから、エクオールは母親からの授乳を介して仔ラットに移行することが判明した(図8)¹⁰⁾。この時、ダイゼイン摂取群は対照群に比べて仔ラットの体重増加が有意に抑制された。この結果は、妊娠期及び授乳期に大豆イソフラボンを摂取することは推奨しないという食品安全委員会の報告を支持するものである。

次に、エクオールを産生しない閉経後5年以内で健常

な日本人女性120名を対象に、2～10 mgのエクオールを含有する大豆発酵食品の二重盲検プラセボ対象 RCT を実施した。その結果、エクオール 10 mg を含む大豆発酵食品を1年間摂取した群において、骨吸収の指標である尿中のデオキシピリジノリン濃度が対照群に比べて有意に低値を示し、摂取終了1か月後には対照群と同等のレベルに戻った(図9)¹¹⁾。このことから、エクオール含有大豆発酵食品の摂取により、閉経後女性の骨からのカル

乳仔ラット胃内容物中のイソフラボン濃度

仔ラット体重の経過変化

図8 妊娠期及び授乳期の母親ラットが摂取した大豆イソフラボンは授乳を介して仔ラットに移行する

文献10)より改編

図9 エクオール含有大豆発酵食品の摂取が閉経後女性の尿中骨吸収マーカーに及ぼす影響

文献11)より改編

図10 健康食品中の大豆イソフラボン（アグリコン）含有量：1日または1回摂取目安量に関する表示値との比較

文献13)より改編

シウムの溶出が抑えられたことが示唆された。なお、この際、血中エストロゲン、FSH、LHならびに甲状腺ホルモン（T3、T4、Free）の濃度に影響はなかった。また、対象者の24時間蓄尿中のエクオールを定量したところ平均 $20 \mu\text{M}$ であり、健康な日本人1,345名の尿中エクオール濃度 $28.9 \pm 42.1 \mu\text{M}$ の範囲内であったことから、閉経後女性においては 10 mg のエクオール摂取は、現時点ではおそらく安全であることが示唆された¹²⁾。

5) 健康食品中の大豆イソフラボンの定量分析

2006年、食品安全委員会の報告書を受けて、厚労省は特定保健用食品のみならず、大豆イソフラボンを濃縮・強化した錠剤、カプセル状、粉末剤、液剤の健康食品について、大豆イソフラボンアグリコンの1日摂取目安量の上限を 30 mg とする通知を発出したことは先にも述べた。そこで筆者らは、市場にある健康食品中の大豆イソフラボン含有量を把握するため、飲料、粉末状、錠剤型及びカプセル型の健康食品を市場から入手し、表示値と分析値を比較した（図10）。その結果、錠剤型の健康食品では、1日摂取目安量中のイソフラボンアグリコンの含有量が 30 mg を超えるものが散見された^{13,14)}。また、輸入の錠剤型の食品には15種類のイソフラボンのうち、ゲニステインのみで構成されているものが存在した¹⁵⁾。これらのことから、大豆イソフラボンを含む健康食品にはその構成成分が異なるものや含有量が多いものが存在することが明らかになった。このように、大豆イソフラボンを含む健康食品は、その含有量や組成について違いが

あることから、吸収性や生体利用性が製品によって異なる可能性が示唆された。

Ⅲ. 骨・関節を対象とした健康食品素材の有効性評価及び健康影響評価

筆者らは、以下に記載する骨・関節に関連する健康食品素材について、ヒトが健康食品から摂取する量の1～100倍量を体重または体表面積で換算して正常ラットまたは関連する疾病モデルマウスに混餌摂取させ、28日間の反復投与試験を実施した。

1. コラーゲンペプチドの安全性と骨代謝調節作用の評価

コラーゲンは皮膚、血管、骨に存在するたんぱく質で生体を構成するたんぱく質の30%を占めている。ゼラチンやにかわの原料であり、古くから食材として利用されている。コラーゲンが熱によって変性したものがゼラチンで、ゼラチンをさらに加水分解して分子量を数千程度まで小さくしたものがコラーゲンペプチドである。近年、様々な分子量のものが健康食品素材として利用されている。そこで筆者らは、予め低カルシウム食（0.2%）で9週間飼育した32週齢正常 Wistar 系雄性ラットに1～100倍量のコラーゲンペプチド（I型、新田ゼラチン社製 SCP-5000）を摂取させ、8週間の反復投与試験を実施した。その結果、摂取目安量 10 g/日 （ 0.16 g/kg BW/day ）の100倍量において腎臓の肥大が認められた。その他の臓

MSMの構造式

STR-Cont群: 関節症マウス普通食群
 MSM1群: 50 mg/kg BW/day MSM摂取群
 MSM10群: 500 mg/kg BW/day MSM摂取群
 CBA群: 対照群

関節炎スコアは、変形性膝関節症の特徴（滑膜肥厚、半月板損傷、関節軟骨表面損傷、骨棘形成）についてスコア化した（9点満点）。

図11 自然発症変形性膝関節症モデルマウスの後肢膝関節の関節炎スコアに対するメチルスルフォニルメタン（MSM）摂取の影響

文献17) より改編

器重量、肝機能マーカー、組織学的解析結果において異常は認められなかった。脂質代謝については、1～100倍量のコラーゲンペプチドの摂取により、血中トリグリセリドの有意な低下が認められた。骨代謝については、摂取目安量の10倍量のコラーゲンペプチドの摂取により、対照群に比べて大腿骨及び腰椎の骨密度が高値を示し、これはコラーゲン無添加正常カルシウム食（0.5%）で飼育したラットと同等であった。これらのことから、コラーゲンペプチドのNOAELは摂取目安量の10倍量（100 g/日）程度であり、過剰摂取は避けるべきであること、カルシウムが不足している状態では骨代謝を正に調節する可能性が示唆された¹⁶⁾。

2. メチルスルフォニルメタン摂取の安全性と骨・軟骨形成に対する有効性評価

メチルスルフォニルメタン（MSM）はジメチルスルホン（DMSO₂）としても知られる天然由来の有機イオウ化合物の一種であり、ジメチルスルフォキシド（DMSO）の酸化物である。食物では穀類、果物、野菜、牛乳などに含まれている。近年 MSM は関節炎や美容に対する効果を標榜したいわゆる健康食品素材として、単独もしくはグルコサミンやコンドロイチン硫酸塩などと混合した形で市販されている。しかし、その安全性や有効性については十分に検討されていない。筆者らは、成長期 Wistar 系雄性ラットを用いて MSM（Kirin Aspro 社製）の28日間反復投与試験を行ったところ、ヒトが通常、健康食品から摂取する最大量 3 g/day（60 mg/kg BW/day）では MSM 摂取による影響はみられなかったが、その10

倍及び100倍量では腎臓および骨組織に異常が認められた。また、自然発症変形性膝関節症モデルマウス（STR/Ort）を用いた28日間反復投与試験では、10倍量の MSM の摂取で脾臓重量の低下が認められた。骨および軟骨に及ぼす影響については10倍量の MSM 摂取により、関節炎スコアは用量依存的に低下し、10倍量では対照群（CBA マウス）と同程度であった（図11）。このことから MSM の摂取は、関節の炎症を緩和する可能性が示唆されるが、過剰摂取に留意する必要があることが明らかになった¹⁷⁾。

3. スピルリナの安全性と有効性評価

スピルリナは藻類の一種で、微細藻類藍菌門に属する。中米やアフリカのアルカリ塩水湖に広く自生し、クロロフィルを持ち光合成を行う。1970年代に紹介されて以来、その栄養の豊富さから「未来の食糧」などとして注目を浴びたが、近年では同じ微細藻類であるクロレラと並んでいわゆる健康食品として市販されているが、その安全性や有効性については十分に検討されていない。そこで18週齢 Wistar 系骨粗鬆症モデルラット及び8週齢 ddY 系後肢非荷重モデルマウスを用いて、スピルリナ（東洋酵素社製）の安全性評価及び骨代謝への影響について評価した。その結果、ヒトが通常、健康食品から摂取する最大量 4.8 g/day（80 mg/kg BW/day）からその100倍量のスピルリナ摂取により、両モデルとも摂取群において大腿骨の骨密度が対照群と比較して有意に低値を示した。骨粗鬆症モデルラットにおいては、スピルリナの過剰摂取により、血中カルシウムが低値を示したことが

対象: 年齢50~65歳の閉経後女性80名
介入: VK(MK-4) 1.5mg/日 4週間
評価: 血中オステオカルシン(OC)

平均値±SD, *** $p < 0.001$ (Repeated-measures ANOVA), † $p < 0.05$, †† $p < 0.01$, ††† $p < 0.001$ vs. Placebo (Unpaired t-test)

図12 閉経後女性を対象としたビタミン K2 (MK-4) の介入試験: 血清オステオカルシン濃度の変化

文献19) より改編

ら、腸管からのカルシウム吸収に影響を及ぼす可能性が示唆された¹⁸⁾。また、骨粗鬆症モデルラットでは、1~100倍量のスピリリナの摂取により血中トリグリセリドの低下が認められた。

4. ビタミン K2 (MK-4) 摂取が閉経後女性の骨代謝に及ぼす影響

ビタミン K は骨形成に寄与するオステオカルシンの活性化において重要な役割を果たす。オステオカルシンは骨基質たんぱく質の一つであり、ビタミン K によって分子内のグルタミン酸残基の γ 位がカルボキシル化 (Gla) されて活性型となり、カルシウムと結合することで骨形成に寄与する。一方、ビタミン K はコラーゲンの遺伝子発現を直接促進することで、骨基質たんぱく質の合成にも関与している。疫学研究では、ビタミン K の摂取量と骨折の発症率が負の相関を示すことが報告されていることから、ビタミン K は骨質により強く影響を及ぼすと考えられている。日本人の食事摂取基準 (2015年版) におけるビタミン K の目安量は、血液凝固に対する作用を維持する量として、国民健康・栄養調査の結果から納豆を摂取していない者の平均的な摂取量とされている (成人男女 150 μ g/日)。しかし、閉経後日本人女性の骨代謝におけるビタミン K の必要量は明確にされていない。筆者らは、80名の健常な閉経後日本人女性 (平均年齢59.5 $\pm$ 3.4歳) を対象として、ビタミン K₂ (メナキノン-4: MK-4) の二重盲検プラセボ対象無作為割付比較試験を実施したところ、ビタミン K の栄養状態を示す低カルボキシル化

ステオカルシン (ucOC) は、試験開始時において骨折発症のカットオフ値 (5.5 ng/ml) を上回っていた¹⁹⁾。MK-4 (1.5 mg/日) 錠薬 (協和発酵キリン社製) の4週間の介入により、ucOC は低下し、活性型のオステオカルシン (GlaOC) は増加した (図12)¹⁹⁾。次に、健常な閉経後日本人女性 (平均年齢58.4 $\pm$ 3.8歳) を対象に、1年間の MK-4 (1.5 mg/日) とカルシウム (200 mg/日) を含有する食品の介入試験を実施したところ、ucOC の低下と共に、対照群では前腕骨の骨密度が低下したが、MK-4 摂取群では変化はなかった²⁰⁾。なお、3日間の食事調査では、対象者のビタミン K の摂取量は 166~182 μ g/日であり、食事摂取基準の目安量 (150 μ g/日) からはビタミン K の摂取量は十分であると判断された。これらのことから、閉経後女性の骨代謝を正常に保つビタミン K の必要量は、食事摂取基準で設定されている目安量より高い可能性が示唆された。疫学研究では、高齢者は若年者に比べて、ビタミン K の必要量が高まっていると報告されている²¹⁾。以上より、健常な閉経後女性の骨代謝においては、ビタミン K が不足している可能性があることが示唆された。

5. レスベラトロールの安全性評価

レスベラトロールは抗加齢効果を示す健康食品素材として注目され、健康寿命やアンチエイジング志向の成分として飛躍的に注目が高まっている。レスベラトロールはふどうの皮等に含まれるポリフェノールの一種で、抗酸化作用、抗腫瘍作用等が報告されている。一方で、レ

スベラトロールを含むこれらの健康食品は、含有成分などの品質の規格基準はあるものの、その食品成分自体の安全性に関する科学的根拠は乏しい。また、エストロゲン欠乏時のレスベラトロール摂取の安全性に関する評価はほとんどされていない。そこで筆者らは、レスベラトロールの安全性に関して肝臓の薬物代謝酵素に着目し、閉経後骨粗鬆症モデル動物を用いて検討した。その結果、ヒトが健康食品から摂取する量 80 mg/日 (17 mg/kgBW/日) のレスベラトロール (Sigma 社製) 摂取は、骨粗鬆症モデルマウスの体重や肝臓重量に顕著な影響を与えなかったが、DNA マイクロアレイ解析の結果、肝臓の薬物代謝酵素である Cyp4a10, Cyp2d1, Cyp2b9, Cyp2e1 の遺伝子発現が対照群と比較し有意に低値を示した。大腿骨骨密度はすべての群間で有意な差は認められなかった。これらの結果より、エストロゲン欠乏状態において、レスベラトロールの摂取は肝臓の薬物代謝酵素の遺伝子発現に影響を及ぼすことが明らかになった²²⁾。

IV. 健康食品とレギュラトリーサイエンス

レギュラトリーサイエンスとは、「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会の調和のうえで最も望ましい姿に調整するための科学」と定義されている。筆者らは、これまでの研究により、健康食品素材の有効性評価及び健康影響評価に関する科学的根拠を蓄積してきた。今般、新たな機能性表示食品制度が創設され、人びとの健康食品への関心が益々高まってきた。こうした状況の中、健康食品の有効性評価及び健康影響評価に関する研究は、レギュラトリーサイエンスの領域の中で引き続き重要な課題であると考えられる。これらの研究は、消費者の食の安全確保につながるものである。

謝 辞

栄誉ある日本栄養改善学会賞の受賞に当たり、選考委員の先生方をはじめ、ご尽力いただきました学会関係者の皆様に心より御礼申し上げます。またご指導いただきました、池上幸江先生、斎藤衛郎先生、山田和彦先生 (当時、国立健康・栄養研究所) をはじめ、共同研究者の梅垣敬三先生、呉堅博士、食品保健機能研究部諸氏 (国立健康・栄養研究所)、上原万里子先生 (東京農業大学)、太田篤胤先生 (城西国際大学) 他、多くの共同研究者の皆様にも厚く御礼申し上げます。

利益相反

本研究の一部はフジッコ株式会社、大塚製薬佐賀栄養製品研究所及び協和発酵キリン株式会社との共同研究により実施されたものである。

文 献

- 1) Cassidy, A., Bingham, S., Setchell, K.D.: Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women, *Am. J. Clin. Nutr.*, **60**, 333–340 (1994)
- 2) Lu, L.J., Anderson, K.E., Grady, J.J., et al.: Effects of soya consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women: implications for breast cancer risk reduction, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, **5**, 63–70 (1996)
- 3) Arjmandi, B.H., Alekel, L., Hollis, B.W., et al.: Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis, *J. Nutr.*, **126**, 161–167 (1996)
- 4) Ishimi, Y., Miyaura, C., Ohmura, M., et al.: Selective effects of genistein, a soybean isoflavone, on B-lymphopoiesis and bone loss caused by estrogen deficiency, *Endocrinology*, **140**, 1893–1900 (1999)
- 5) Ishimi, Y., Arai, N., Wang, X.X., et al.: Difference in effective dosage of genistein on bone and uterus in ovariectomized mice, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **274**, 697–701 (2000)
- 6) Wu, J., Oka, J., Ezaki, J., et al.: Possible role of equol status in the effects of isoflavone on bone and fat mass in postmenopausal Japanese women: a double-blind randomized controlled trial, *Menopause*, **14**, 866–874 (2007)
- 7) Wu, J., Oka, J., Higuchi, M., et al.: Cooperative effects of isoflavone and exercise on bone and lipid metabolism in postmenopausal Japanese women: a randomized placebo-controlled trial, *Metabolism*, **55**, 423–433 (2006)
- 8) 内閣府食品安全委員会：大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の安全性評価の基本的な考え方、内閣府食品安全委員会報告書、https://www.fsc.go.jp/iken-bosyu/pc_isoflavone180309_4.pdf (2006年5月)
- 9) Fujioka, M., Uehara, M., Wu, J., et al.: Equol, a metabolite of daidzein, Inhibits bone loss in ovariectomized mice, *J. Nutr.*, **134**, 2623–2627 (2004)
- 10) 東泉裕子, 梅木美樹, 石見佳子, 他：妊娠期・授乳期の母親ラット、仔ラットに対するゲニステインとダイゼイン投与における生体影響の相違, 栄養学雑誌, **64**, 161–172 (2006)
- 11) Tousen, Y., Ezaki, J., Fujii, Y., et al.: Natural S-equol decreased bone resorption in postmenopausal, equol non-producing Japanese women: a pilot randomized placebo-controlled trial, *Menopause*, **18**, 563–574 (2011)
- 12) Ueno, T., Abiru, Y., Uchiyama, S., et al.: Distribution of 24-hour urinary equol excretion as an indicator of the physiological range in healthy Japanese equol excretors, *J. Funct. Food*, **7**, 129–135 (2014)

-
- 13) 石見佳子, 高野 史, 山内 淳, 他:「健康食品」中の大豆イソフラボンの定量と表示に関する調査研究, 栄養学雑誌, **67**, 49–57 (2009)
- 14) 谷中かおる, 東泉裕子, 松本輝樹, 他:「健康食品」中の大豆たんぱく質および大豆イソフラボンの定量と表示に関する調査研究, 栄養学雑誌, **68**, 234–241 (2010)
- 15) Yanaka, K., Takebayashi, J., Ishimi, Y., et al.: Determination of 15 isoflavone isomers in soy foods and supplements by high-performance liquid chromatography, *J. Agric. Food Chem.*, **60**, 4012–4016 (2012)
- 16) Wu, J., Fujioka, M., Sugimoto, K., et al.: Assessment of effectiveness of oral administration of collagen peptide on bone metabolism in growing and mature rats, *J. Bone Miner. Metab.*, **22**, 547–553 (2004)
- 17) Ezaki, J., Hashimoto, M., Hosokawa, Y., et al.: Assessment of safety and efficacy of methylsulfonylmethane on bone and knee joints in osteoarthritis animal model, *J. Bone Miner. Metab.*, **31**, 16–25 (2013)
- 18) Ishimi, Y., Sugiyama, F., Ezaki, J., et al.: The effects of spirulina, blue-green alga, on bone metabolism in ovariectomized rats and hindlimb unloading mice, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **70**, 363–368 (2006)
- 19) Koitaya, N., Ezaki, J., Nishimuta, M., et al.: Effect of low dose vitamin K₂ (MK-4) supplementation on bio-indices in postmenopausal Japanese women, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **55**, 15–21 (2009)
- 20) Koitaya, N., Sekiguchi, M., Tousen, Y., et al.: Low-dose of vitamin K₂ (MK-4) supplementation for 12 months improves bone metabolism and prevents forearm bone loss in postmenopausal Japanese women, *J. Bone Miner. Metab.*, **32**, 142–150 (2014)
- 21) Tsugawa, N., Shiraki, M., Suhara, Y., et al.: Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for gamma-carboxylation of osteocalcin, *Am. J. Clin. Nutr.*, **83**, 380–386 (2006)
- 22) 東泉裕子, 市田尚子, 西出依子, 他: レスベラトロールが閉経後早期モデルマウスの肝臓薬物代謝酵素遺伝子発現に及ぼす影響, 栄養学雑誌, **72**, 193–199 (2014)
- (受付: 平成28年 6 月 1 日, 受理: 平成28年 7 月19日)

A Study on the Assessment of the Efficacy and the Health Effect of Health Food Ingredients

Yoshiko Ishimi

Department of Food Function and Labeling, National Institute of Health and Nutrition,
National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

ABSTRACT

Purpose: Health foods have been used by consumers in their daily life. However, there are also products available on the market with poor scientific evidence for their efficacy and safety. From the point of view of food safety for consumers, we have evaluated the efficacy and safety of health food ingredients that are particularly relevant to the health of bones and knee joints.

Methods: Several health food ingredients were evaluated using an osteoporotic animal model. Some ingredients were evaluated in a randomized placebo-controlled trial in healthy postmenopausal Japanese women following approval by the institutional Research Ethics Committee.

Results: For soy isoflavones, it appeared that dose dependence differed in the effects on the reproductive organs from that of bone tissue in osteoporotic mice. Bone effects of isoflavones revealed a dependence on the production of equol, which is a gut bacterial metabolite of daidzein in healthy postmenopausal women. For vitamin K study, a suggested possibility was that vitamin K intake from daily meal was insufficient in healthy postmenopausal Japanese women in terms of preserving bone health; menaquinone-4 supplementation improved bone quality in these women. It was also demonstrated that excess intake of collagen peptide, methylsulfonylmethane, spirulina, and resveratrol should be avoided.

Discussion: Recently, a new food labeling system Foods with Function Claims has been established in Japan. Under these circumstances, research on the efficacy and health effects of health foods is yet considered to be important in terms of regulatory science. These studies would be on the leading edge with respect to consumer food safety.

Jpn. J. Nutr. Diet., **74** (5) 117~127 (2016)

Key words: Health foods, Food with Health Claims, efficacy assessment, health effect assessment, Regulatory science