【原 著】

黒ゴマエキス含有食品の過剰摂取による安全性確認試験

The Excessive Consumption Test for the Safety of Black Sesame Extract

松本祥幸, 阿部彰子, 小柳 智
Yoshiyuki MATSUMOTO, Shoko ABE, Satoshi KOYANAGI

えがお 健康研究所

【要 旨】

市販の黒ゴマエキス含有食品のヒトにおける過剰摂取安全性試験を実施した。インフォームドコンセントが得られた健康人11名（男性6名, 女性5名）に黒ゴマエキス含有食品を摂取目安量（1カプセル/日）の5倍量（5カプセル/日）を4週間摂取させ、有害事象発現の有無ならびに摂取前、摂取2週目、4週目と摂取終了2週目に血液一般検査、生化学的検査、尿検査を行った。試験の結果、摂取前と比較し、問題となるような有害事象や副作用は認められなかった。また、異常な変動を示す検査値は認められなかった。以上の結果により、健康人に対する黒ゴマ含有エキス食品の安全性が確認できた。

【キーワード】

食品, 黒ゴマエキス, 過剰摂取試験, 安全性, 臨床試験, セサミン, リグナン

はじめに

サプリメントは多種の有効性を目的として使用されている。その中で生活習慣病に適用されるものは数多い。セサミンはゴマに微量に含まれるリグナン化合物であり、抗酸化作用¹⁾、脂質代謝亢進作用^{2,3)}、コレステロール低下作用、肝臓保護作用および血圧降下作用⁴⁾などの生活習慣病の他、疲労、睡眠、美容に対しても改善効果⁵⁾が報告されている。ゴマは高カロリーなため一度に多量を摂取することは困難である。そのためゴマの有効成分であるセサミンをサプリメントとして摂取することは理にかなっている。今回は、ゴマの有用成分であるセサミンを含有する食品の安全性について健康人を対象とした過剰摂取試験（5倍量摂取試験）を行った。

材料・方法

1. 試験デザイン

オープン臨床試験（試験期間2018年6月～2018年9月）

2. 試験食品

試験食品は、黒ゴマエキス粉末と黒ゴマ油からなり、1カプセル当たりセサミンを30mg、アスタキサンチンを0.67mg含有した食品を用いた。

3. 被験者

20歳以上64歳以下の健康成人11名（男性6名, 女性5名）とし、下記の選択基準を満たした者とした。なお、試験責任医師が試験の続行が困難と判断した際は試験を中止することとした。

選択基準

① 医師の診察により健常と診断された成人。

受理日: 2020年1月17日

* 〒862-0901 熊本市東区東町4-10-1 Tel: 096-241-9080 Fax: 050-3737-7018

E-mail: matsumoto_yoshiyuki@egao-gr.co.jp

- ② 黒ゴマエキスを含む他の健康食品を摂取していない者.
- ③ 試験参加について被験者本人から文書で同意が得られている者.

除外基準

- ① 試験に際し、アレルギー発症の恐れのある者.
- ② 重篤な胃腸疾患、肝疾患、腎疾患、心疾患を有している者.
- ③ 試験期間中に妊娠、授乳の予定がある者.
- ④ 本試験開始時に他の臨床試験に参加している者.
- ⑤ その他、試験責任医師が試験参加が不適切と判断した者.

4. 摂取量、摂取期間

本試験食品の摂取目安量は1日当たり1カプセルであることから、5倍量の5カプセルを1日1回、水またはぬるま湯とともに4週間摂取させた。

5. 観察項目および検査項目

- ① 理学的検査として、まず摂取前に身長を測定した。また、体重、BMI、血圧、脈拍測定を摂取前、摂取2週目、摂取4週目、摂取終了2週目の計4回行った。さらに、被験者に日誌をつけさせ、体調、摂取状況、自覚症状、使用薬剤などを記録させた。
- ② 血液・生化学的検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP、 γ -GTP、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、総蛋白、アルブミン、クレアチニン、尿素窒素、尿酸、血糖、中性脂肪 (TG)、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、Na、K、Cl ならびに尿検査（蛋白定性、糖定性、潜血定性）は摂取前、摂取2週目、摂取4週目、摂取終了2週目の計4回測定した。
- ③ 有害事象の観察
有害事象が発現した場合、その程度が重症かどうか、試験食品との関連性、発現日、処置の有無、転帰などについてケースカードに記載した。有害事象については実施医療機関で定める基準値を基にして、日本化学療法学会が定める異常変動の判定基準を参考にして、実施医師責任者が判断した。有害事象の判定は軽度（日常生活に支障をきたさない）、中等度（日常生活に支障をきたす）、高度（日常生活をほとんど送れない）で評価した。
- ④ 試験実施医療機関
メディカルステーションクリニックと公益財団法人愛世会 愛誠病院 上野クリニックで実施した。
- ⑤ 倫理審査
上野クリニック倫理審査委員会が行い、ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省告示 平成 26 年 12 月）を遵守し、プライバシーや個人情報保護に留意した。
- ⑥ 統計解析
試験結果は平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。比較検定には paired t-test を用い、有意水準 5% 未満を有意差ありと

判定した。

結 果

1. 被験者の背景

本試験における被験者は男性 6 名、女性 5 名であった。中止や脱落例はみられなかった。被験者の摂取率（コンプライアンス）は 100% であった。被験者の年齢は 44.1 ± 13.5 歳（男性： 43.5 ± 13.5 歳、女性 44.8 ± 15.0 歳）、身長は 166.4 ± 7.5 cm（男性： 171.7 ± 5.4 cm、女性： 160.1 ± 3.4 cm）、体重は 57.7 ± 8.2 kg（男性： 62.6 ± 8.2 kg、女性： 51.8 ± 1.6 kg）、BMI は 20.7 ± 1.6 kg/m²（男性： 21.2 ± 2.0 kg/m²、女性： 20.2 ± 0.9 kg/m²）であった。また、収縮期血圧は 109.0 ± 14.8 mmHg（男性： 112.5 ± 9.6 mmHg、女性： 104.8 ± 19.7 mmHg）、拡張期血圧 65.2 ± 9.8 mmHg（男性： 67.8 ± 10.1 mmHg、女性： 62.0 ± 9.6 mmHg）、脈拍数 70.1 ± 8.3 / 分（男性： 76.0 ± 4.4 / 分、女性： 63.0 ± 5.8 / 分）であった。

2. 体重・血圧・脈拍数の変化

体重は、全例の摂取2週目で 0.71 ± 0.83 kg 減少し ($p < 0.05$)、男性において摂取2週目で 0.90 ± 0.45 kg 減少した ($p < 0.01$)。また、BMI は、全例の摂取2週目で 0.25 ± 0.35 kg/m² 減少し ($p < 0.05$)、男性において摂取2週目で 0.30 ± 0.18 kg/m² 減少した ($p < 0.01$)。なお、収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数に有意な変化はみられなかった。

(1) 血液学的検査

下記のごとく、ヘマトクリットと血小板数は有意な変動 ($p < 0.05$) を示したが、臨床で、問題となる変動ではなかった。

- ヘマトクリット：全例の摂取2週目で $0.89 \pm 1.25\%$ 増加し（摂取前 $44.15 \pm 2.93\%$ vs 摂取2週目 $45.05 \pm 3.14\%$ ）、全例の摂取終了2週目で $1.09 \pm 1.62\%$ 増加した（摂取前 $44.15 \pm 2.93\%$ vs 摂取終了2週目 $45.25 \pm 3.34\%$ ）。
- 血小板数：全例の摂取2週目で $1.54 \pm 1.74 \times 10^4/\mu\text{L}$ 増加し（摂取前 $24.52 \pm 4.40 \times 10^4/\mu\text{L}$ vs 摂取2週目 $26.05 \pm 5.08 \times 10^4/\mu\text{L}$ ）、女性の摂取2週目で $2.08 \pm 1.44 \times 10^4/\mu\text{L}$ 増加した（摂取前 $24.18 \pm 4.07 \times 10^4/\mu\text{L}$ vs 摂取2週目 $26.26 \pm 5.01 \times 10^4/\mu\text{L}$ ）。

なお、白血球数、赤血球数およびヘモグロビンは有意な変動を示さなかった。

(2) 血液生化学的検査

- AST: 全例の摂取2週目で 3.4 ± 4.1 U/L 減少し ($p < 0.05$)（摂取前 20.0 ± 4.9 U/L vs 摂取2週目 16.6 ± 2.7 U/L）、全例の摂取4週目で 2.9 ± 3.9 U/L 減少した ($p < 0.05$)（摂取前 20.0 ± 4.9 U/L vs 摂取4週目 17.1 ± 3.2 U/L）。
- ALT: 全例の摂取2週目で 7.5 ± 9.2 U/L 減少し ($p < 0.05$)（摂取前 19.8 ± 12.2 vs 摂取2週目 12.3 ± 4.9 U/L）、全例の摂取4週目で 6.6 ± 9.9 U/L 減少した ($p < 0.05$)（摂取前 19.8 ± 12.2 U/L vs 摂取4週目 13.2 ± 4.7 U/L）。

- 総蛋白：女性の摂取4週目で 0.46 ± 0.3 g/dL 増加した ($p < 0.05$) (摂取前 6.82 ± 0.33 g/dL vs 摂取4週目 7.28 ± 0.38 g/dL).
- クレアチニン：全例の摂取2週目で 0.055 ± 0.037 mg/dL 増加し ($p < 0.01$) (摂取前 0.705 ± 0.112 mg/dL vs 摂取2週目 0.759 ± 0.107 mg/dL), 男性の摂取2週目で 0.045 ± 0.030 mg/dL 増加 ($p < 0.05$) (摂取前 0.765 ± 0.089 mg/dL vs 摂取2週目 0.810 ± 0.101 mg/dL), 女性の摂取2週目で 0.066 ± 0.045 mg/dL 増加した ($p < 0.05$) (摂取前 0.632 ± 0.098 mg/dL vs 摂取2週目 0.698 ± 0.085 mg/dL).
- 尿酸：男性の摂取2週目で 0.30 ± 0.27 mg/dL 減少した ($p < 0.05$) (摂取前 5.72 ± 0.69 mg/dL vs 摂取2週目 5.42 ± 0.74 mg/dL).
- Na：全例の摂取終了2週目で 1.4 ± 1.1 mEq/L 減少し ($p < 0.01$) (摂取前 140.6 ± 1.7 mEq/L vs 摂取終了2週目 139.3 ± 1.6 mEq/L), 男性の摂取終了2週目で 1.2 ± 0.8 mEq/L 減少した ($p < 0.05$) (摂取前 140.5 ± 0.8 mEq/L vs 摂取終了2週目 139.3 ± 1.0 mEq/L).
- Cl：男性の摂取4週目で 1.8 ± 1.7 mEq/L 増加した ($p < 0.05$) (摂取前 103.7 ± 2.0 mEq/L vs 摂取4週目 105.5 ± 1.5 mEq/L).

なお, LDH, ALP, γ -GTP, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, 間接ビリルビン, アルブミン, 尿素窒素, 血糖, 中性脂肪, 総コレステロール, HDL-コレステロール, LDL-コレステロール, K は有意な変動を認めなかった. また, 尿検査は特記すべき変動は認めなかった.

3. 有害事象

有害事象は11名中3名でその症状は下痢1件, 腹痛1件, 嘔気1件であった. いずれの症状も程度は軽微であり, 下痢と腹痛は1日で消失したことから, 本食品との因果関係なしとした. また, 嘔気は摂取終了10日目から5日間続いたものの, 摂取終了9日目までは無症状であった点から, 本食品との関連性は無いと考えた.

考 察

ゴマは古くから滋養強壮, 抗老化作用などに有効性を求めた健康食品として世界的に広く使用されてきた. ゴマ種子にはリグナン類が0.8%以上含まれており, その内, セサミン, セサモリンが80%を占めている⁶⁾. これまでセサミンの機能性については, 血中中性脂肪低下作用^{2,3)}, コレステロール低下作用, 血圧降下作用⁴⁾, 抗酸化作用¹⁾, アポトーシス⁷⁾ やオートファジーの誘導作用⁸⁾ の他, ガン細胞に対する増殖抑制作用や血管新生阻害作用等も報告されている^{9,10)}. さらに, その作用を強めるビタミンCやEの代謝阻害による体内ビタミンC合成促進およびビタミンE濃度の上昇も報告されている¹¹⁾. このようにセサミンは多彩な有用性を有する食品成分である.

本試験結果のうち, いずれも正常値範囲内の変動では

あったものの, 摂取4週目に全例でAST, ALTが有意に減少していたが, セサミンが齧歯類において肝機能改善に有用であることは報告されている¹²⁻¹⁴⁾.

以上, 今回, 健康成人における過剰摂取試験により, 黒ゴマエキス含有食品の安全性を確認した.

結 論

健康成人男女11名(男性6名, 女性5名)を対象に黒ゴマエキス含有食品を1日摂取目安量1カプセルの5倍量(5カプセル)を4週間摂取する過剰摂取試験を実施し, 本食品の臨床安全性を確認することができた.

助成元

(株) えがお

謝 辞

本試験を実施するにあたり, ご協力いただいた(株)TTCに深謝いたします.

参考文献

- 1) Kiso Y. Antioxidative roles of sesamin, a functional lignin in sesamin seed, and its effect on lipid and alcohol metabolism in the liver: a DNA microarray study. *Biofactors*. 2004;21(1-4):191-196.
- 2) Lim JS, Adachi Y, Takahashi Y, et al. Comparative analysis of sesame lignans (sesamin and sesamol) in affecting hepatic fatty acid metabolism in rats. *Br J Nutr*. 2007;97(1):85-95.
- 3) Ide T, Lim JS, Odbayar TO, et al. Comparative study of sesame lignans (sesamin, episesamin and sesamol) affecting gene expression profile and fatty acid oxidation in rat liver. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2009;55(1):31-43.
- 4) 稗田螢火舞, 砂川陽一, 刀坂泰史ら. 降圧効果を持つ機能性食品の薬理作用〜血圧コントロールが期待される食品〜. *日本薬理学雑誌*. 2015;146(1):33-39.
- 5) 小野佳子. 企業におけるセサミンの開発研究. *Functional Food*. 2013;7(2):119-124.
- 6) 望月美佳. ゴマリグナンによる血管内皮機能改善効果. *Functional Food*. 2013;7(2):97-101.
- 7) Miyahara Y, Komiya T, Katsuzaki H, et al. Sesamin and episesamin induce apoptosis in human lymphoid leukemia Molt 4B cells. *Int J Mol Med*. 2000;6:43-46.
- 8) Tanabe H, Kuribayashi K, Tsuji N, et al. Sesamin induces autophagy in colon cancer cells by reducing tyrosine phosphorylation of EphA1 and EphB2. *Int J Oncol*. 2011;39(1):33-40.
- 9) Lee CC, Liu KJ, Wu YC, et al. Sesamin inhibits

- macrophage-induced vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 expression and proangiogenic activity in breast cancer cells. *Inflammation*. 2011;34(3):209-221.
- 10) 渡邊元樹, 酒井敏行. セサミンによるがん細胞増殖抑制効果. *Functional Food*. 2013;7(2):102-106.
- 11) 池田彩子. セサミンのビタミン代謝調節作用. *Functional Food*. 2013;7(2):107-111.
- 12) Zhang R, Yu Y, Hu S, et al. Sesamin ameliorates hepatic steatosis and inflammation in rats on a high-fat diet via LXR α and PPAR α . *Nutr Res*. 2016;36(9):1022-1030.
- 13) Ma L, Gong X, Kuang G, et al. Sesamin ameliorates lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced fulminant hepatic failure by suppression of Toll-like receptor 4 signaling in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;461(2):230-236.
- 14) Chen X, Ying X, Chen L, et al. Protective effects of sesamin on liver fibrosis through antioxidative and anti-inflammatory activities in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2015;37(5):465-472.

ABSTRACT

The Excessive Consumption Test for the Safety of Black Sesame Extract

Yoshiyuki MATSUMOTO, Shoko ABE, Satoshi KOYANAGI

EGAO Health Institute

The excessive consumption test for the safety of black sesame extract (BSE) was conducted. Eleven healthy adults (male 6, female 5) were orally administered 5 tablets/day of BSE for 4 weeks. There were no abnormal changes in blood and urinary analysis. In addition, no serious adverse effects were observed. These results indicate that the excessive dose of BSE is safe for healthy adults.

Key words: Food, Black sesame extract, Excessive consumption test, Safety, Clinical trial, Sesamin, Lignan