

(7)

健康食品素材の安全性・有効性の評価に関する研究

I. 食品添加物のリスク評価手法に基づく butterbur の安全性評価

II. 非放射性標識 2-deoxyglucose の細胞内取り込みに関する基礎的検討

次山 直美

近年、日本では健康食品の人气が高く、利用に伴う健康被害が少なくない。健康被害未然防止を含む適切な利用には、科学的根拠に基づく品質、安全性、有効性等の検証、また消費者への公正・公平な情報提供が求められる。

本論文は、これらを背景に、2つの課題の実験研究をまとめたもので、第1章序論、第4章総括とし、第2章では、食品添加物のリスク評価手法を取入れた butterbur (BB: 西洋フキ、*Petasites hybridus*) の安全性評価試験の結果を述べた。BB は、システマティックレビューで片頭痛に有効とされているが、重篤な肝障害を生じる可能性が英国より注意喚起されている。ハーブ素材の適切な安全性評価方法は未確立で、これがハーブ利用に伴う健康被害の多発に関わると推定される。そこで、BB 製品をヒトの一日摂取目安量(SDI)の100倍量でラットに8日間投与(BB(100)群)し、脂溶性生体異物の標的となり易い肝での cytochrome P450(CYP)の遺伝子発現の誘導作用を指標に検討した。BB(100)群では、肝重量増大とともに、CYP2B1/2ならびにCYP3A1発現が強く誘導された。環境化学物質曝露の指標とされるCYP1A1発現の誘導は認められなかった。肝組織病理学検査所見には有意な影響はなかった。BB群では腎尿細管上皮に硝子滴沈着が認められたが、ヒトへの外挿には問題とならない雄ラット特有の $\alpha 2\mu$ -グロブリンの蓄積によると推定している。肝CYP分子種の強い発現誘導は医薬品との相互作用を生じる可能性があり、肝重量増大も安全面では懸念される。よって、ヒトの一日摂取目安量の100倍量のBBは、ラットにとって無毒性量(NOEL)以上と考えられた。一日摂取許容量(ADI)算出の際の不確実係数(通常100)を考慮すると、BB製品の一日摂取目安量は、ADI以上と判断された。ラット肝で生じた変化がヒト肝でも生じる可能性があり、BBの安全性確保に有益な科学的根拠といえる。」また、今回の安全性評価法は他のハーブ素材にも広く適用可能と考える。

第3章では、培養細胞の細胞内へのグルコース取り込みを非放射性標識2-deoxyglucose(2-DG)を用いて評価する方法の基礎的検討を行った。文献で報告されている方法を採用したが、原法のとおりではばらつきが大きくまた安定性が乏しかった。その原因を探り、強酸・強アルカリ処理の際の反応液の緩衝作用が弱いことを突き止め、その改良策を確立した。」この改良方法に基づきマウス筋芽細胞から分化させた筋管細胞について検討した結果、2-DG取り込みにインスリン応答性のあることが確認できた。今後、健康食品素材の有効性を評価する上で、この改良法を活用できる可能性が開かれた。

本論文の成果は、健康食品素材の安全性・有効性の評価に役立つと考える。

(7)

Assessment of the safety and effectiveness of health food ingredients

I . Safety assessment of Butterbur based on risk assessment methodologies for food additives

II . A basic study of intracellular uptake of non-radiolabeled 2-deoxyglucose

Naomi Tsugiyama

Health foods have become popular in Japan in recent years but are occasionally associated with health hazards. The appropriate use of health foods, including health hazard prevention, requires verification of quality, safety and effectiveness based on scientific evidence. It is also important to provide fair and unbiased information to consumers.

With these considerations in mind, experiments on two issues were performed and are described in the main chapters 2 and 3 of this thesis. In Chapter 2, to determine the proper methods for preventing herbal supplement-associated health hazards, a safety assessment of butterbur (*Petasites hybridus*: BB) was undertaken on the basis of animal tests for safety evaluation of food additives. A BB product, when gavaged for 8 days to male SD rats at a dose of 100 times of the suggested daily intake for human (SDI), induced liver enlargement and hepatic gene expression of CYP3A1 and CYP2B1/2. The BB product showed no effect on the expression of CYP1A1, a CYP subfamily strongly induced by environmental chemicals. Although no significant change was shown in the histopathology of the liver, hyaline droplet depositions were found in the renal tubular epithelium of all BB-dosed rats. This change is likely due to accumulation of $\alpha_2\mu$ -globulin, a phenomenon specific to male rats. Induction of hepatic CYP molecular species may cause interactions between medical drugs and BB. Liver enlargement is also a safety problem. Therefore, a dose of 100 times of SDI probably exceeds the no-observed adverse effect level (NOAEL) for rats. Considering the uncertainty factor of 100 usually used for estimation of the acceptable daily intake (ADI) from NOAEL, the SDI of the BB product was concluded to be greater than the ADI. The BB-induced adverse effects might also occur in humans. The safety assessment approach here described is probably applicable widely to other herbal materials.

In Chapter 3, a basic condition for glucose uptake by cultured cells was examined, using non-radioactive labeled 2-deoxyglucose (2DG). The original method previously reported by others gave considerably varied and poorly reproducible results which might be caused during treatment of the reaction mixture with a strong acid or a strong alkali. The improved method, with enhanced buffering action, showed insulin-responsive 2DG uptake by mouse myotube cells and therefore would be applicable for evaluating the effectiveness of health food materials which intend glucose uptake stimulation.

These results will help to assess the safety and effectiveness of health foods.