

農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業
「緊急対応課題」

「農産物の有する機能性やその関与成分
に関する知見の収集・評価」結果報告

平成 27 年 3 月 23 日

公益財団法人 日本健康・栄養食品協会

本報告書における研究レビューは、農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業「緊急対応課題」において、消費者庁「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン(案)」(2015年3月2日)の公開以前に開始されたものであることにご留意下さい。

機能性表示食品の届出を行う際の基礎情報として活用される際には、今後、消費者庁より公開される「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」の内容を十分に理解した上で、届出事業者の責任において、報告書本文、添付資料、別添資料の内容及びその引用元データを確認し、別添資料(P63～P64)をご参照下さい。

尚、本報告書に記載される個人情報につきましては、本人の許可のない一切の利用を禁止致します。また、引用元の情報に関しましては、届出事業者が、著作権法を十分に理解した上で、許諾を得る等、適切な処置を行った上で届出資料の作成にご活用下さい。

目次

I.	はじめに	1
1.	コメ(γ -アミノ酪酸)	1
2.	ウンシュウミカン(β -クリプトキサンチン)	1
3.	緑茶(メチル化カテキン)	1
4.	鶏肉(イミダゾールジペプチド)	1
II.	調査方法	2
1.	対象品目(機能性関与成分)の機能性に関する研究レビューの実施可否の調査及び可能な対象品目(機能性関与成分)に係る研究レビューの実施方法について	2
1.1	文献検索	2
1.2	論文の採択基準及び除外基準	2
1.3	評価対象機能の選定	2
1.4	「研究の質」の評価	2
1.5	各論文からのデータの抽出	3
1.6	エビデンスの総合評価	3
2.	対象品目の機能性関与成分のバラツキに関する知見の収集	3
2.1	文献調査	3
2.2	研究者へのヒアリング	3
3.	対象品目(機能性関与成分)の安全性に関する知見の収集	3
3.1	知見の収集の手法	3
3.2	食経験に係る情報	3
III.	対象品目(機能性関与成分)の機能性に関する研究レビューの結果	4
III-1.	コメ(γ -アミノ酪酸)の機能性評価について	4
1.	データベース検索結果	4
1.1	検索フロー	4
1.1.1	PubMed 検索	4
1.1.2	JDreamIII 検索	5
1.1.3	医中誌検索	5
1.2	除外情報のまとめ	6
1.2.1	PubMed 検索	6
1.2.2	JDreamIII 検索	7
1.2.3	医中誌検索	7
1.3	検索結果(評価対象論文の選定結果と得られた評価対象機能)	8
2.	機能性評価対象論文における機能性情報と評価結果	8
2.1	対象機能① 血圧の上昇抑制	8
2.1.1	ヒト介入試験のまとめ	8
2.1.2	参考情報	9
2.1.3	作用機序に関する論文の概要とまとめ	9

2.1.4 評価対象論文から得られた機能性関与成分の摂取量と期間	10
2.2 対象機能② 空腹時血糖値の抑制	10
2.2.1 ヒト介入試験のまとめ	10
2.2.2 参考情報.....	11
2.2.3 作用機序に関する論文の概要とまとめ.....	11
2.3 対象機能③ 食後血糖値の上昇抑制	12
2.3.1 ヒト介入試験のまとめ	12
2.3.2 参考情報.....	12
2.3.3 作用機序に関する論文の概要とまとめ	13
3. 評価対象論文から得られたその他の事項	14
3.1 有害事象報告.....	14
3.2 製法・加工・調理に関する情報等	14
4. 引用文献.....	14
III-2. ウンシュウミカン(β-クリプトキサンチン)の機能性評価について.....	15
1. データベース検索結果	15
1.1 検索フロー	15
1.1.1 PubMed 検索.....	15
1.1.2 JDreamⅢ検索.....	16
1.1.3 医中誌検索	17
1.2 除外情報のまとめ.....	18
1.2.1 PubMed 検索.....	18
1.2.2 JDreamⅢ検索.....	22
1.2.3 医中誌 検索	22
1.3 検索結果(評価対象論文の選定結果と得られた評価対象機能)	23
2. 機能性評価対象論文における機能性情報と評価結果	24
2.1 対象機能: 骨代謝マーカーを指標とする骨の維持	24
2.1.1 ヒト介入試験のまとめ	24
2.1.2 参考情報.....	26
2.1.3 作用機序に関する論文の概要とまとめ	27
2.1.4 評価対象論文から得られた機能性関与成分の摂取量と期間.....	28
2.1.5 機能性評価結果.....	28
3. 評価対象論文から得られたその他の事項.....	29
3.1 有害事象報告.....	29
3.2 製法・加工・調理に関する情報等.....	29
4. 引用文献.....	29
III-3. 緑茶(メチル化カテキン) の機能性評価について.....	30
1. データベース検索結果	30
1.1 検索フロー	30
1.1.1 PubMed 検索.....	30

1.1.2 JDreamⅢ検索.....	30
1.1.3 医中誌検索.....	31
1.2 除外情報のまとめ.....	32
1.2.1 PubMed 検索.....	32
1.2.2 JDreamⅢ検索.....	33
1.2.3 医中誌検索.....	35
1.3 検索結果(評価対象論文の選定結果と得られた評価対象機能).....	35
2. 機能性評価対象論文における機能性情報と評価結果.....	36
2.1 対象機能:アレルギー体質による目・鼻の不快感の軽減.....	36
2.1.1 ヒト介入試験のまとめ.....	36
2.1.2 参考情報.....	37
2.1.3 作用機序に関する論文の概要とまとめ.....	38
2.1.4 評価対象論文から得られた機能性関与成分の摂取量と期間.....	39
2.1.5 機能性評価結果.....	39
3. 評価対象論文から得られたその他の事項.....	40
3.1 有害事象報告.....	40
3.2 製法・加工・調理に関する情報等.....	40
4. 引用文献.....	40
III-4. 鶏肉(イミダゾールジペプチド)の機能性評価について.....	41
1. データベース検索結果.....	41
1.1 検索フロー.....	41
1.1.1 PubMed 検索.....	41
1.1.2 JDreamⅢ検索.....	42
1.1.3 医中誌検索.....	42
1.2 除外情報のまとめ.....	43
1.2.1 PubMed 検索.....	43
1.2.2 JDreamⅢ検索.....	44
1.2.3 医中誌 検索.....	44
1.3 検索結果(評価対象論文の選定結果と得られた評価対象機能).....	44
2. 機能性評価対象論文における機能性情報と評価結果.....	45
2.1 対象機能: 運動による疲労の改善(身体的パフォーマンス・疲労感).....	45
2.1.1 ヒト介入試験のまとめ.....	45
2.1.2 作用機序に関する論文の概要とまとめ.....	46
2.1.3 評価対象論文から得られた機能性関与成分の摂取量と期間.....	47
2.1.4 機能性評価結果.....	47
3. 評価対象論文から得られたその他の事項.....	47
3.1 有害事象報告.....	47
3.2 製法・加工・調理に関する情報等.....	47
4. 引用文献.....	48

IV. 対象品目の機能性関与成分のバラツキに関する知見	49
IV-1. コメの機能性関与成分(γ -アミノ酪酸)とバラツキに関する知見	49
1. γ -アミノ酪酸の概要	49
2. γ -アミノ酪酸の定量試験方法.....	49
3. コメに含まれる栄養素、成分.....	49
4. 白米と γ -アミノ酪酸富化胚芽米の成分比較.....	49
5. コメの品種による γ -アミノ酪酸富化胚芽米の成分・栄養素のバラツキについて.....	50
6. 発芽処理条件(加圧、時間)の違いによる γ -アミノ酪酸含有量のバラツキ.....	50
7. 品種と発芽処理条件等による γ -アミノ酪酸含有量のバラツキ	50
8. 引用文献.....	51
IV-2. ウンシュウミカンの機能性関与成分(β -クリプトキサンチン)とバラツキに関する知見	52
1. ウンシュウミカン(β -クリプトキサンチン)の概要(構造式と成分組成)	52
1.1 ウンシュウミカンの栽培地と面積.....	52
1.2 ウンシュウミカンの地域別の生産量	52
1.3 ウンシュウミカンの地域別の品種と収穫期	52
1.4 ウンシュウミカンに含まれる栄養素、成分.....	52
1.5 ウンシュウミカンの部位における栄養素、成分の構成.....	53
1.6 β -クリプトキサンチンの構造式	53
2. β -クリプトキサンチンの分析方法.....	54
3. ウンシュウミカンの品種による β -クリプトキサンチンの含有量のバラツキ	54
3.1 ウンシュウミカンの品種と収穫期における β -クリプトキサンチンの含有量のバラツキ	54
3.2 ウンシュウミカンの部位によるカロテノイド中の β -クリプトキサンチンの構成	54
4. 引用文献.....	54
IV-3. 緑茶の機能性関与成分(メチル化カテキン)とバラツキに関する知見	55
1. 緑茶(メチル化カテキン)の概要(構造式と成分組成).....	55
1.1 緑茶の産地と品種、生産量	55
1.2 緑茶に含まれる栄養素、成分.....	55
1.3 メチル化カテキンの構造式と成分組成.....	56
2. メチル化カテキンの分析方法.....	56
3. 品種による成分・栄養素のバラツキについて.....	56
3.1 品種と収穫期と産地と部位によるメチル化カテキンのバラツキ	56
3.2 品種によるメチル化カテキンの含有量	57
3.3 産地、収穫時期によるメチル化カテキンのバラツキ.....	57
4. その他.....	58
4.1 べにふうきの特性.....	58
4.2 製造条件とメチル化カテキン含有量	58
5. 引用文献.....	58
IV-4. 鶏肉の機能性関与成分(イミダゾールジペプチド)とバラツキに関する知見	59
1. イミダゾールジペプチドの概要.....	59

2. 食肉中のイミダゾールジペプチドの含有量.....	59
3. イミダゾールジペプチド(カルノシン、アンセリン)の分析方法.....	59
4. 品種による成分・栄養素のバラツキ	60
4.1 鶏肉に含まれる栄養素、成分.....	60
4.2 品種による栄養素、成分のバラツキ	60
4.3 品種によるイミダゾールジペプチドのバラツキ.....	60
4.4 加熱処理によるアミノ酸及びイミダゾールジペプチドのバラツキ	60
4.5 給餌等によるイミダゾールジペプチドのバラツキ.....	61
5. 引用文献.....	61
V. 対象品目及び機能性関与成分の安全性について.....	62
V-1. コメ(γ -アミノ酪酸)の安全性について.....	62
1. 食経験の評価.....	62
1.1 喫食実績による食経験の評価	62
1.2 既存情報(2次情報)による食経験の評価	62
1.3 機能性評価の論文からの情報.....	63
2. 安全性試験に関する評価	63
2.1 既存情報(2次情報)による安全性試験.....	63
2.2 既存情報(1次情報)による安全性試験.....	64
V-2. ウンシュウミカン(β -クリプトキサンチン)の安全性について	65
1. 食経験の評価.....	65
1.1 喫食実績による食経験の評価	65
1.2 既存情報(2次情報)による食経験の評価	65
1.3 機能性評価の論文からの有害情報.....	66
2. 安全性試験に関する評価	66
2.1 既存情報(2次情報)による安全性試験.....	66
2.2 既存情報(1次情報)による安全性試験.....	67
V-3. 緑茶(メチル化カテキン)の安全性について.....	68
1. 食経験の評価.....	68
1.1 喫食実績による食経験の評価	68
1.2 既存情報(2次情報)による食経験の評価	68
1.3 機能性評価の論文からの情報(機能性評価では除外論文として取り扱い).....	70
2. 安全性試験に関する評価	70
2.1 既存情報(2次情報)による安全性試験.....	70
2.2 既存情報(1次情報)による安全性試験.....	71
V-4. 鶏肉(イミダゾールジペプチド)の安全性について.....	73
1. 食経験の評価.....	73
1.1 喫食実績による食経験の評価	73
1.2 既存情報(2次情報)による食経験の評価	73
1.3 機能性評価の論文からの有害情報.....	74

2. 安全性試験に関する評価	74
2.1 既存情報(2次情報)による安全性試験.....	74
2.2 既存情報(1次情報)による安全性試験.....	74
V-5 引用文献	76
VI. まとめ.....	77
VI-1. コメ(γ -アミノ酪酸)のまとめ	77
1. 機能性評価(研究レビュー)について.....	77
2. 機能性関与成分のバラツキに関する知見の収集について	77
3. 安全性に関する知見の収集について.....	78
VI-2. ウンシュウミカン(β -クリプトキサンチン)のまとめ	78
1. 機能性評価(研究レビュー)について.....	78
2. 機能性関与成分のバラツキに関する知見の収集について	79
3. 安全性に関する知見の収集について.....	79
VI-3. 緑茶(メチル化カテキン)のまとめ.....	79
1. 機能性評価(研究レビュー)について.....	79
2. 機能性関与成分のバラツキに関する知見の収集について	80
3. 安全性に関する知見の収集について.....	80
VI-4. 鶏肉(イミダゾールジペプチド)のまとめ.....	80
1. 機能性評価(研究レビュー)について.....	80
2. 機能性関与成分のバラツキに関する知見の収集について	81
3. 安全性に関する知見の収集について.....	81
VII. 添付資料.....	83

I. はじめに

2015 年4月より実施される機能性表示食品制度は、農林水産物の高付加価値化の観点からもその普及が大いに期待されるが、その要件である研究レビューは専門的な知見が必要とされている。また、研究レビュー以外にも、その要件として、機能性関与成分の成分含有量や安全性の評価等が求められており、それらの知見の収集も必須となっている。そこで、本研究では、機能性表示実施の要望の多い農産物である、コメ(γ -アミノ酪酸)、ウンシュウミカン(β -クリプトキサンチン)、緑茶(メチル化カテキン)、鶏肉(イミダゾールジペプチド)について、研究レビューによる機能性評価、選別した機能性関与成分(括弧内に記載)の成分含有量のバラツキに関する調査及び安全性に関する調査を実施した。

1. コメ(γ -アミノ酪酸)

稲作の歴史は古く、縄文時代中期から行われてきたといわれており、日本人の主食として、重要な農産物の一つである。近年、コメの胚芽に多く含まれるアミノ酸の一種である γ -アミノ酪酸の様々な生理機能が注目されている。特に血圧に対する作用は、特定保健用食品の関与成分としても認められている。そこで、血圧に対する機能を中心に、健常者から境界域までに該当する者に対するコメ由来 γ -アミノ酪酸の機能の評価した。

2. ウンシュウミカン(β -クリプトキサンチン)

ウンシュウミカンは、日本原産の常緑の低木または小高木であり、原産地は鹿児島県の長島といわれている。ウンシュウミカンの果肉には、 β -クリプトキサンチン(黄色い色素)が多く含まれており、近年、骨の維持に対する作用が注目されている。そこで、骨の維持に対する機能を中心に、健常者から境界域までに該当する者に対するウンシュウミカン由来 β -クリプトキサンチンの機能の評価した。

3. 緑茶(メチル化カテキン)

茶は、中国では 2000 年以上、日本でも 1000 年以上飲用されてきた農産物である。世界では年間 300 万トンの茶が生産され消費されている。日本では、明治時代から茶の育成が盛んに行われ、これまでに多くの品種が育成されている。その中でも、「べにふうき」は、メチル化カテキンを多く含む品種であり、その抗アレルギー作用が注目されている。そこで、アレルギーに対する機能を中心に、健常者から境界域までに該当する者に対する緑茶由来メチル化カテキンの機能の評価した。

4. 鶏肉(イミダゾールジペプチド)

鶏肉は日本だけでなく、世界各国でも広く食されており、食経験が豊富な食品の一つである。厚生労働省による国民健康・栄養調査(平成 24 年)によると、肉類として1人当たり1日平均 25.3 g の鶏肉を摂取している。近年、鶏胸肉に多く含まれているイミダゾールジペプチド(アンセリン、カルノシン)の運動機能に対する作用が注目されている。そこで、健常者の運動に対する機能を中心に、鶏肉由来イミダゾールジペプチドの機能の評価した。

II. 調査方法

1. 対象品目(機能性関与成分)の機能性に関する研究レビューの実施可否の調査及び可能な対象品目(機能性関与成分)に係る研究レビューの実施方法について

1.1 文献検索

コメ(γ -アミノ酪酸)、ウンシュウミカン(β -クリプトキサンチン)、緑茶(メチル化カテキン)、鶏肉(イミダゾールジペプチド)について、PubMed、JDreamIII、医中誌の3種類のデータベースを用いて、英語及び日本語文献の検索を実施した。検索式は、対象品目名と選定した機能性関与成分名から作成し、PubMedでは、「Clinical Trial」、「Humans」、「Observational Study」でさらなる絞り込みを、JDreamIII、医中誌では、「原著論文」、「ヒト試験」でさらなる絞り込みを行った。

1.2 論文の採択基準及び除外基準

対象品目に由来する、食品又は選別した機能性関与成分を経口摂取しているヒト臨床試験又は観察試験(縦断試験)であり、かつ査読があること、選別した機能性関与成分の成分量が規定されていること、疾病に罹患していない者(但し、「特定保健用食品の表示許可等について」(平成26年10月30日消食表第259号)の別添2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に準拠した試験については、軽症域の疾病者を対象としている論文についても例外的に採択する)を対象としていることを論文の採択基準とした。また、上記論文のうち、評価対象機能に影響を及ぼす他のサプリメント等を摂取している者、未成年者、妊産婦、授乳婦を対象としている論文は除外し、その理由を記録した。尚、論文上の記載から判別できないものについては、著者確認を取った上で、採否を決定した。

1.3 評価対象機能の選定

採択した論文中に記載されている機能のうち、2報以上の論文で報告されている機能については、研究レビューが実施可能な機能と判断し、該当論文の「研究の質」の評価を実施した。

1.4 「研究の質」の評価

採択された個々の論文について、選択バイアス、盲検バイアス等の各種バイアスリスクの有無や試験デザイン、介入方法、対象者、例数設計、摂取形態、時期、方法、量、期間、評価メーカー等の適切性を「研究の質」の評価採点表(添付資料1)に基づいて、各項目毎に3段階で評価した。評価結果から、RCT論文とRCT以外の論文に分類した上で、「研究の質」をQL1からQL4までの4段階に分類した。最高得点は15点、最低得点は-8点であり、評価の区分は、QL1が10点以上、QL2が5~9点、QL3が4点以下である。また、QL4に該当した論文は著しく質が低いとして評価対象から除外した。

研究の質のレベル

QL1:質が高い(いずれの評価視点においても適切)

QL2:質は中程度(一部の評価視点において不十分な点はあるものの、概ね適切)

QL3:質が低い(多くの評価視点において要件を満たさない項目が見受けられる)

QL4:著しく質が低い(評価対象から除外する)

1.5 各論文からのデータの抽出

評価対象機能毎に個々の論文について、効果の有無や「研究の質」により仕分けを行い、試験デザイン、対象者の特性、機能性関与成分の摂取量や摂取期間等に関する情報を抽出し、研究内容情報集計表(添付資料2)のフォーマットに基づき取り纏めた。

さらに利益相反、作用機序に関する考察を加味した上で、評価対象機能に対する科学的根拠の全体像を取り纏めた。

1.6 エビデンスの総合評価

5名の有識者からなる農産物の機能性評価委員会(添付資料3)にて、総合評価表(添付資料4)に従い、A~Eの5段階評価にて、「研究のタイプ、質、数」、「一貫性」をそれぞれ評価した上で、科学的根拠レベルの総合評価を行った。

2. 対象品目の機能性関与成分のバラツキに関する知見の収集

2.1 文献調査

国内外の文献を検索して情報収集を行った。

2.2 研究者へのヒアリング

独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構の持つ研究ネットワークを活かして研究者に対するヒアリングを行い、品種、産地、栽培方法、季節等による機能性関与成分のバラツキについて情報収集を行った。

3. 対象品目(機能性関与成分)の安全性に関する知見の収集

3.1 知見の収集の手法

当協会が平成22年度より運用する、厚生労働省のガイドラインに基づく健康食品の安全性自主点検認証制度を活かして安全性に係る情報収集を行った。

3.2 食経験に係る情報

対象4品目とこれに含まれる4つの機能性関与成分について、安全性に係る文献調査を行い、知見を収集した。本研究では、食経験に係る情報を確認し、且つ安全性試験に関する論文の検索・収集を行った。

III. 対象品目(機能性関与成分)の機能性に関する研究レビューの結果

III-1. コメ(γ-アミノ酪酸)の機能性評価について

1. データベース検索結果

PubMed、JDreamⅢ、医中誌を用いて米に含まれるγ-アミノ酪酸の機能性に関する文献検索を行った。

1.1 検索フロー

1.1.1 PubMed 検索

PubMedでは対象品目名(コメ)から検索を行い(検索式は下記を参照)、232報がヒットした。次に介入試験で絞り込み2報を得たが、抄録及び本文確認によりいずれも除外となった。一方、232報に対し、システマティックレビューで絞り込んだところ1報¹⁾がヒットした。これは糖尿病改善に関する発芽玄米の効果に関するシステマティックレビューであり、健常者のデータや前臨床試験結果なども評価されていることからその引用論文の一部を参考とした(米 08, 09, 11, 13)。さらに、232報の標題のみを確認し、ヒト試験研究として1報(米 28)を得たが、本文確認後いずれも評価対象論文ではなく参考として採用した。また、232報の標題確認から2報の総説を得たので内容を確認し、1報の総説²⁾からヒト試験研究1報(米 16)を得たが本文確認後、評価対象論文ではなく、参考として採用した。

<PubMed 検索結果まとめ①>				
食品(成分)名:	コメ (γ-アミノ酪酸)	検索日(年/月/日):	2015/2/16	
【一次検索】	食品(成分)、学名、素材名など	232	報	
検索式				
(germinated rice) OR (pre-germinated rice)				
基本絞り込み条件			不要情報の除外作業	
			前	後
1	AND Clinical Trial[ptyp]		2	⇒ 0
以下参考情報				
2	AND Meta-Analysis[ptyp]		0	/
3	AND systematic[sb]		1	/
4	AND "animals"[MeSH Terms:noexp]		40	/

機能性関与成分名(γ-アミノ酪酸)から PubMed 検索を行ったところ(検索式は下記を参照)43,932報がヒットし、介入試験で絞り込み1,420報を得た。さらに対象品目名で絞り込み4報を得たが、抄録確認により除外した。

＜PubMed 検索結果まとめ②＞

食品(成分)名:	コメ (γ-アミノ酪酸)	検索日(年/月/日):	2015/2/16	
【一次検索】	食品(成分)、学名、素材名など	43,932	報	
検索式				
"gamma aminobutyric acid"				
基本絞り込み条件		不要情報の除外作業		
		前		後
1	AND Clinical Trial[ptyp]	1,420		
2	1 AND "rice"	4	⇒	0
以下参考情報				
3	AND Meta-Analysis[ptyp]	93		
4	AND systematic[sb]	290		
5	AND "animals"[MeSH Terms:noexp]	33,967		

以上、PubMed では評価対象候補論文は見当たらなかった。

1.1.2 JDreamⅢ検索

JDreamⅢでは対象品目名(コメ)で検索を行い 79,063 報がヒットした。これらを機能性関与成分名(γ-アミノ酪酸)とヒト介入試験で絞り込み(検索式は下記を参照)4報を抽出したが、抄録及び本文確認後すべて除外となった。但し本文を確認した1報(米 01)は参考とした。従って JDreamⅢでは評価対象候補論文は見当たらなかった。

＜JDreamⅢ 検索結果まとめ＞

食品(成分)名:	コメ (γ-アミノ酪酸)	検索日(年/月/日):	2015/1/26	
【一次検索】	食品(成分)、学名、素材名など	79,063	報	
検索式				
米/CT + rice/ALE				
基本絞り込み条件		不要情報の除外作業		
		前		後
1	AND (γ-アミノ酪酸 OR "gamma-aminobutyric acid" OR "GABA")/ALE AND (ヒト/CT) AND a1/dT (γ-アミノ酪酸、ヒト介入試験、原著論文で絞り込み)	4	⇒	0

1.1.3 医中誌検索

医中誌では対象品目名(コメ)の検索により(検索式は下記を参照)、それぞれ 2,024 報がヒット

した。機能性関与成分名(γ-アミノ酪酸)で絞り込み14報、さらに介入試験で絞り込み3報を抽出した。これらは抄録及び本文確認後すべて除外となった。但し本文を確認した1報(米 01)は参考とした。従って医中誌では評価対象候補論文は見当たらなかった。

＜医中誌 検索結果まとめ＞

食品(成分)名:	コメ (γ-アミノ酪酸)	検索日(年/月/日):	2015/1/25
【一次検索】	食品(成分)名、学名、素材名など	2,024	報
検索式	米/TH		
基本絞り込み条件		不要情報の除外作業	
		前	後
1	AND "Gamma-Aminobutyric Acid"/TH	14	
2	1 AND (PT=原著論文 CK=ヒト)	3	⇒ 0

1.2 除外情報のまとめ

上記の検索結果から、抄録・本文確認による内容精査で除外された論文の書誌事項と除外理由について、データベース別に以下にまとめる。

1.2.1 PubMed 検索

PubMed 検索①で除外された2報及び PubMed 検索②で除外された4報は以下の通り。

除外情報集計表

食品(成分)名: コメ (γ-アミノ酪酸)				
検索DB名	件数	ID番号	書誌事項	除外理由
PubMed 検索①	1	18490847	Journal of Nutritional Science and Vitaminology. 2008;54(2):163-168.	病者を対象とした論文 (発芽玄米の食後血糖値上昇抑制機能)
	2	17885721	Eur J Nutr. 2007; 46(7):391-6.	授乳婦を対象とした論文 (発芽玄米の抗うつ・免疫機能)
PubMed 検索②	1	23860021	Forsch Komplementmed. 2013;20(3):197-203	評価対象食品と直接的関連性がない (紅麴米に関する論文)
	2	18519829	Arch Gen Psychiatry. 2008; 65(6):713-21	評価対象食品と直接的関連性がない (ニコチン中毒と染色体に関する論文)
	3	18482426	Addiction. 2008; 103(6):1027-38	評価対象食品と直接的関連性がない (γ-アミノ酪酸受容体遺伝子に関する論文)
	4	11690735	Pain. 2001; 94(2):215-24	評価対象食品の機能性に関する論文でない (痙攣治療薬gabapentinに関する論文)

1.2.2 JDreamⅢ検索

JDreamⅢの検索で除外された4報は以下の通り。

除外情報集計表

食品(成分)名: コメ(γ-アミノ酪酸)				
検索DB名	件数	ID番号	書誌事項	除外理由
J Dream Ⅲ	1	10A0381975	九州保健福祉大学研究紀要 2010; 11: 159-167	ヒト試験ではない (<i>in vitro</i> 試験)
	2	08A0567892	薬理と治療 2008; 36(5): 429-444	評価対象食品と直接的関連性がない (γ-アミノ酪酸高含有黒酢に関する論文)
	3	04A0348650	日本老年医学会雑誌 2004; 41(2): 211-6	γ-アミノ酪酸量が不明 (発芽玄米の血圧抑制機能) ⇒参考として研究内容情報をとりまとめ
	4	00A0794713	日本食品科学工学会誌 2000; 47(8): 596-603	病者を対象とした論文 (米ぬか抽出物の初老期認知機能)

1.2.3 医中誌検索

医中誌の検索で除外された3報は以下の通り。

除外情報集計表

食品(成分)名: コメ(γ-アミノ酪酸)				
検索DB名	件数	ID番号	書誌事項	除外理由
医中誌	1	2010165220	九州保健福祉大学研究紀要 2010; 11: 159-67	ヒト試験ではない (<i>in vitro</i> 試験)
	2	2013208327	九州保健福祉大学研究紀要 2013; 14: 177-82	ヒト試験ではない (<i>in vitro</i> 試験)
	3	2004199254	日本老年医学会雑誌 2004; 41(2): 211-6	γ-アミノ酪酸量が不明 (発芽玄米の血圧抑制機能) ⇒参考として研究内容情報をとりまとめ

文献検索に加え、発芽玄米のシステマティックレビュー¹⁾及び総説²⁾の引用文献からヒト試験5報を抽出し、さらに PubMed 検索①の標題確認から1報を抽出したが、内容確認の結果、除外となった。これらのγ-アミノ酪酸量が不明のため除外された血糖値及び血圧上昇抑制機能に係る文献内容を、参考情報として別表にとりまとめる。

	件数	出典	書誌事項	除外理由
Systematic Review・総説引用文献	1	Imm MU et al. 2012 ¹⁾	Int J Food Sci Nutr. 2006;57(3-4):151-8.	γ-アミノ酪酸量が不明 (玄米の食後血糖値上昇抑制機能) ⇒参考として研究内容情報をとりまとめ
	2	Imm MU et al. 2012 ¹⁾	Diab Nutr Metab. 1993;6(4):215-21.	γ-アミノ酪酸量が不明 (発芽玄米の食後血糖値上昇抑制機能) ⇒参考として研究内容情報をとりまとめ
	3	Imm MU et al. 2012 ¹⁾	J Med Invest. 2005;52(3-4):159-64.	γ-アミノ酪酸量が不明 (玄米の食後血糖値上昇抑制機能) ⇒参考として研究内容情報をとりまとめ
	4	Imm MU et al. 2012 ¹⁾	J Nutr Sci Vitaminol. 2008;54(2):163-8.	病人を対象とした論文 (発芽玄米の食後血糖値上昇抑制機能)
	5	Patil SB & Kahn MK 2011 ²⁾	Jpn J Food Chem. 2005;12:80-4.	γ-アミノ酪酸量が不明、被験者に軽度糖尿病患者が含まれる (発芽玄米の食後血糖値上昇抑制機能) ⇒参考として研究内容情報をとりまとめ

検索DB名	件数	ID番号	書誌事項	除外理由
PubMed検索① 232報から表題確認により抽出	1	25078374	J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2014;60(3):183-7.	γ-アミノ酪酸量が不明 (発芽玄米の食後血糖値上昇抑制機能) ⇒参考として研究内容情報をとりまとめ

1.3 検索結果(評価対象論文の選定結果と得られた評価対象機能)

文献検索の結果、評価対象論文は0報であったが、関係者からのヒアリングで血圧に関する論文を1報(米 50)入手した。これは in press 状態であるが、掲載は許可されたことから本文内容を確認し、評価対象論文として採用した。

文献番号	書誌事項	機能
米 50	J Trad Complem Med (in press, accepted Sep. 2014)	血圧の上昇抑制

しかし、他に評価対象論文が見当たらなかったことから、「血圧の上昇抑制」、「食後血糖値の上昇抑制」、「空腹時血糖値の抑制」については総合評価を行わず、参考として採用した以下の論文の内容を取りまとめることにした。

文献番号	書誌事項	機能
米 01	日本老年医学会雑誌 2004;41(2):211-216	血圧の上昇抑制 空腹時血糖値の抑制
米 08	Int J Food Sci Nutr. 2006; 57(3-4):151-158	血圧の上昇抑制 空腹時血糖値の抑制
米 09	Diab Nutr Metab. 1993;6(4):215-221	食後血糖値の上昇抑制
米 11	J Med Invest. 2005;52(3-4):159-164	食後血糖値の上昇抑制
米 16	日本食品化学学会誌 Jpn J Food Chem. 2005;12:80-84	食後血糖値の上昇抑制
米 28	J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2014;60(3):183-7	食後血糖値の上昇抑制

2. 機能性評価対象論文における機能性情報と評価結果

2.1 対象機能① 血圧の上昇抑制

2.1.1 ヒト介入試験のまとめ

論文報数のまとめ

		効果あり		判定保留		効果なし		負の効果あり	
ヒト介入試験	合計	1 報		0 報		0 報		0 報	
		RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外
総計: 1 報	QL1 :	1 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報
	QL2 :	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報
	QL3 :	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報

効果ありとした論文は1報(米 50:QL1)、判定保留、効果なし、負の効果ありとした論文は0報であった。

効果あり(米 50) は、正常高値血圧領域にある成人男女を対象に、1日当たり γ -アミノ酪酸として 16.8mg を含む発芽玄米を8週間摂取させ、同量の白米摂取群と比較した。4及び8週間後の血圧は院内測定では群間に有意差を認めなかったが、在宅の早朝時測定6及び8週目の収縮期血圧変化量で群間に有意差を認めた。

以上の結果から、 γ -アミノ酪酸を含む発芽玄米の継続的摂取（1日 16.8 mg、6～8週程度）により、正常高値血圧者の血圧を改善する可能性が示唆されたが、評価対象論文が1報のみであったため、農産物の機能性評価委員会における評価基準に沿って総合評価は行わなかった。

- 評価対象論文

- ヒト介入試験(効果あり):1報

- QL1 米 50 J Trad Complem Med (in press, accepted Sep 2014)

- ヒト介入試験(効果の判定保留):該当なし

- ヒト介入試験(効果なし):該当なし

- ヒト介入試験(負の効果あり):該当なし

2.1.2 参考情報

γ -アミノ酪酸の摂取量の記載がないなどを理由に評価対象外とした以下の2報についても参考情報としてまとめた。尚、2報中1報は効果があり、1報は効果がなかった。

(米 28) 糖負荷試験で境界領域にあり、ほぼ正常血圧のベトナム成人女性を対象に、主食として発芽玄米を4か月間摂取させ、白米摂取群と比較した。その結果、白米食群では試験開始時に比較して試験終了時の血圧の低下を認めなかったが、玄米食群では収縮期血圧と拡張期血圧のいずれも有意に低値を示した。

(米 01) 軽症高血圧の成人男女を対象に白米と発芽玄米を等量混合した飯を1日2ないし3食で11～13か月間摂取させて白米食群と比較をした。その結果、院内測定と在宅測定のいずれにおいても終了時点における血圧変化量に有意差を認めず、開始時からの変化も認めなかった。

2.1.3 作用機序に関する論文の概要とまとめ

(米 51) 麻酔下の SHR (Spontaneously Hypertensive Rat : 自然発症高血圧ラットの十二指腸に γ -アミノ酪酸を投与し、用量依存性に血圧が低下することを示した。 γ -アミノ酪酸の静脈注射によっても同様の効果を確認し、この系を用いていくつかの薬理的試験を行った結果、 γ -アミノ酪酸の降圧作用はシナプス前細胞または神経節にある γ -アミノ酪酸 B 受容体の活性化を介する、交感神経伝達の減弱化の結果であることが示唆された³⁾。

(米 52) γ -アミノ酪酸を富化させたトランスジェニック米を SHR 及び SHR/cp(メタボ

リックシンドロームモデル)に6週間経口投与した。γ-アミノ酪酸富化米はいずれの高血圧ラットにおいても有意に収縮期血圧上昇を抑制したが、同量のγ-アミノ酪酸のみを与えた場合よりも効果は顕著であり、γ-アミノ酪酸以外のアミノ酸の関与が示唆された。対照動物である正常血圧のWKY (Wister Kyoto) ラットでは血圧低下作用を認めなかった。血漿中のACE (angiotensin-converting enzyme : アンジオテンシン変換酵素) 活性、NO (一酸化窒素)、アルドステロンに有意な変化を認めなかった⁴⁾。

以上より、経口投与したγ-アミノ酪酸による血圧低下作用の機序としては末梢の交感神経神経伝達に抑制性に働くことによると推察され、このことは血圧に係る指標であるACE活性やNO、アルドステロンに影響を与えないとの報告⁴⁾(米52)とも矛盾しない。発芽玄米摂取によるヒトの血圧低下が報告されているが、γ-アミノ酪酸が血圧低下作用の主成分であるとの直接的証拠はない。γ-アミノ酪酸以外の成分、特にアミノ酸との相加効果もあるかもしれない。

2.1.4 評価対象論文から得られた機能性関与成分の摂取量と期間

γ-アミノ酪酸を 11.2 mg/100g 含む米を毎日 150g、8週間継続摂取した。

1日摂取量 (γ-アミノ酪酸として)	16.8mg
摂取期間	8週間

2.2 対象機能② 空腹時血糖値の抑制

2.2.1 ヒト介入試験のまとめ

論文報数のまとめ

		効果あり		判定保留		効果なし		負の効果あり	
ヒト介入試験	合計	0 報		0 報		1 報		0 報	
		RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外
総計: 1 報	QL1 :	0 報	0 報	0 報	0 報	1 報	0 報	0 報	0 報
	QL2 :	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報
	QL3 :	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報

効果ありとした論文は0報、判定保留は0報、効果なしは1報 (米50 : QL1)、負の効果ありとした論文は0報であった。

(米50) 正常高値血圧領域にあるが空腹時血糖値は正常である成人男女を対象に、1日当たりγ-アミノ酪酸として 16.8mg を含む発芽玄米を8週間摂取させ、同量の白米摂取群と比較した。その結果、試験4週、8週めにおける空腹時血糖値と血清 HbA1c 値に有意な変化を認めず、群間の差も認められなかった。

- 評価対象論文

ヒト介入試験(効果あり):該当なし

ヒト介入試験(効果の判定保留):該当なし

ヒト介入試験(効果なし):1報

QL1 米 50 J Trad Complem Med (in press, accepted Sep 2014)

ヒト介入試験(負の効果あり):該当なし

2.2.2 参考情報

γ -アミノ酪酸の摂取量の記載がないなどを理由に評価対象外とした以下の2報についても参考情報としてまとめた。尚、2報中1報は効果があり、1報は効果がなかった。

(米 28)糖負荷試験で境界領域にあるベトナム成人女性を対象に、主食として発芽玄米を4ヶ月間摂取させ、白米摂取群と比較した。その結果、試験終了時の空腹時血糖値は発芽玄米摂取群では有意に低下したのに対し、白米摂取群では低下を認めなかった。同様に発芽玄米食群の血清 HbA1c 値は有意に低下したのに対し、白米摂取群では低下を認めなかった。発芽玄米食群の γ -アミノ酪酸摂取量の記載はなかった。

(米 01)正常空腹時血糖値の成人男女を対象に白米と発芽玄米を等量混合した飯を1日に2または3食で 11~13 か月摂取させて白米食群と比較をした。その結果、開始時からの変動量をみると、両群とも空腹時血糖値の低下を認めず、群間の差も認めなかった。発芽玄米食群の血清 HbA1c 値はわずかに上昇し、白米食群よりも有意に高値であった。発芽玄米食群の γ -アミノ酪酸摂取量の記載はなかった。

以上の報告において結果は一致しておらず、さらに γ -アミノ酪酸の摂取量が一部不明であることから結果の比較考察ができない。従って、発芽玄米食摂取がヒトの空腹時血糖値に及ぼす影響と γ -アミノ酪酸の関与については結論することができない。

2.2.3 作用機序に関する論文の概要とまとめ

前述のとおり γ -アミノ酪酸を含む発芽玄米の摂取による空腹時血糖値低下作用について明確な証拠は見当たらなかったが、血糖値の調節に関する γ -アミノ酪酸単独での作用機序についての研究例を以下に示す。

健常男子に5あるいは10gの γ -アミノ酪酸を経口投与した結果、血漿中のインスリン、Cペプチド、グルカゴンが用量依存性に有意に増加した。 γ -アミノ酪酸受容体の特異的アゴニストである muscimol を5mg 経口投与したがこのような一定の影響を認めなかった。従って、 γ -アミノ酪酸の作用は特異的受容体を介するものではないが、膵臓内分泌機能の制御に特異的役割を果たすことが示唆される⁵⁾。

γ -アミノ酪酸アナログであるバクロフェンを成人男子に対する糖負荷試験前後で経口投与した。

最大用量(20mg)ではブドウ糖に対するインスリン反応が有意に増加し、グルカゴンレベルのベースラインも上昇した。バクロフェンは平常時の成長ホルモンを用量依存性に増加させた。しかしブドウ糖に誘発されたグルカゴンと成長ホルモン抑制に対してはバクロフェンによる影響がなかった。ホルモン分泌増加にもかかわらず、バクロフェン投与後の糖負荷試験結果は変化しなかった。以上のことから γ -アミノ酪酸は膵島の内分泌制御に重要な役割を果たしている⁶⁾。

膵 β 細胞におけるアミノ酸の関与と代謝に関する総説⁷⁾によると、L-グルタミンは β 細胞においてミトコンドリアの機能に重要であり、酸化のみならずグルタチオン産生に利用される。しかしL-グルタミン単独ではインスリン分泌や血糖上昇によるインスリン分泌を増強せず、L-グルタミンが γ -アミノ酪酸に変換されることによりこのような作用が現れると説明している。

以上より、膵 β 細胞において γ -アミノ酪酸が一定の役割を果たす可能性があり、インスリンだけでなくグルカゴンに及ぼす影響も示唆されることから、経口摂取した γ -アミノ酪酸が血糖値の調節に関与する可能性が示唆される。

2.3 対象機能③ 食後血糖値の上昇抑制

2.3.1 ヒト介入試験のまとめ

評価対象となる論文は見当たらなかった。

2.3.2 参考情報

γ -アミノ酪酸の摂取量の記載がないなどを理由に評価対象外とした以下の4報についても参考情報としてまとめた。尚、4報中2報は効果があり、2報は効果がなかった。

(米 08) 健常成人のカナダ人男女を対象に 50g の糖質に相当する白米または玄米(発芽処理はしていない)を摂取させ経時的に血糖値を追跡した。その結果、玄米食摂取 60 分後の血糖値は白米摂取に比較して有意に低値を示した。論文に γ -アミノ酪酸摂取量の記載はなかった。

(米 16) 境界型及び軽度糖尿病の成人男女を対象に 50g 糖質に相当する白米または発芽玄米を摂取させ経時的に血糖値を追跡した。その結果、発芽玄米摂取時の血糖値は白米食摂取に比較して有意に低値に推移し、曲線下面積でも有意に低値であった。この時血清インスリンも低値で推移したが群間に有意差を認めず、曲線下面積でも同様であった。論文に γ -アミノ酪酸摂取量の記載はなかった。

(米 09) 健常成人のフランス人男女 7 名を対象に 50g の糖質に相当する白米、玄米、発芽玄米、小麦パンを摂取させ経時的に血糖値を追跡した。その結果、血糖値及び血糖値の 60 分間と 210 分間の曲線下面積に群間での有意差を認めなかった。血清インスリンはパン食群において有意に高値で推移したが、他の群間には有意差を認めなかった。論文に γ -アミノ酪酸摂取量の記載はなかった。

(米 11) 健常成人男女を対象に 50g の糖質に相当する白米飯、玄米飯、発芽玄米飯、ブドウ糖を摂取させ経時的に血糖値を追跡した。その結果、ブドウ糖摂取に比較して、白米飯、玄米飯、発芽玄米飯摂取時の血糖値は有意に低値で推移した。120 分間の血糖値曲線下面積で見ると、玄米及び発芽玄米では白米よりも有意に低値であったが、玄米飯と発芽玄米飯摂取では差がなかった。論文に γ -アミノ酪酸摂取量の記載はなかった。

以上の報告から、玄米あるいは発芽玄米を摂取後の血糖値は、白米に比較して低値で推移することが示唆されるが、いずれの報告においても γ -アミノ酪酸含有量の記載がないことから、食後血糖値に及ぼす γ -アミノ酪酸の影響については評価することができない。

2.3.3 作用機序に関する論文の概要とまとめ

(米 11) 試験1: 50g 糖質を含む白米飯、玄米飯、発芽玄米飯、ブドウ糖のいずれかを摂取した。その結果、玄米飯と発芽玄米飯摂取群の食後血糖値は白米飯に比較して有意に低値であったが両者の間には差を認めなかった。インスリン値は3種類の米飯摂取による有意な差を認めなかった。試験2: 発芽玄米と白米の混合米飯(発芽玄米 1/3 及び 2/3)を摂取したときの同様の試験の結果、発芽玄米の比率が高いほど血糖値が低い傾向があったが有意な差ではなかった。以上の結果から、食後血糖低下作用に関する玄米と発芽玄米の影響には差を認めなかった。

ミールフィーディングに馴化させた雄性 Wistar ラットを3群に分け、1.5g 糖質を含む PB 食(発芽玄米糠抽出物を添加した白米)、DB 食(デンプンと脂肪を除去した発芽玄米糠を添加した白米)及び対照として WR 食(白米)をそれぞれ与えて血糖値とインスリン値を観察した。その結果、WR 食に比較して DB 食と PB 食を与えた時の食後血糖値変化と IAUC は有意に低値であったが、DB 食と PB 食には差を認めなかった。血中インスリン値についても同様の結果であった。PB 食は他に比較して7倍量の γ -アミノ酪酸を含み、DB 食と PB 食は同量の不溶性食物繊維を含むが WR 食は含まない。従って血糖値及びインスリン低下作用は主として不溶性食物繊維によるものであり、 γ -アミノ酪酸は影響していないと考察した。⁸⁾

高脂肪食を6週間与えた肥満 SD ラットにストレプトゾトシンを投与して作成した糖尿病モデルラットに対し、高脂肪食の 50%をそれぞれ発芽玄米、玄米、白米に置換した試験食を与え、対照には高脂肪食を与えた。4週間後の発芽玄米または玄米食群の血糖値 AUC は対照群より有意に低値であり、白米食群は有意に高値を示した。また、発芽玄米食群は玄米食群よりも有意に低値であった。4週間後の発芽玄米食群または玄米食群の血漿総抗酸化指標はほとんど変化せず、対照群や白米食群より有意に高値であった。4週間後の発芽玄米食群の肝臓ヒドロキシラジカル消去活性は対照群と同等、腎臓では有意に高値であった⁹⁾。

ストレプトゾトシン投与によって作製した糖尿病モデルラット及び正常 Wistar ラットに対し、発芽玄米または白米粉 53%を含む試験飼料を7週間自由摂取させた。正常ラットの血糖値は安定し、試験食の影響を認めなかった。糖尿病ラットの血糖値は正常動物に比較して3倍と高かったが、発芽玄米を与えた群では白米群よりも低値で推移した。白米を与えた糖尿病ラットの PAI-

I は発芽玄米を与えた糖尿病ラットよりも有意に高く、正常ラットの2群よりも有意に高値であった。発芽玄米を与えた糖尿病ラットの PAI- I は正常ラットの2群と有意な差を認めなかった。血漿脂質過酸化指標(TBA 値)も PAI- I とほぼ同様の結果を示した。血漿 PAI- I は血糖や高脂血症に影響されるが、発芽玄米はこれを抑制した。また、高脂血症による酸化ストレスは糖尿病の病態で主要な役割を果たすが、発芽玄米による改善効果が示唆された。発芽玄米に含まれる食物繊維、 γ -アミノ酪酸、その他の成分の作用が示唆される¹⁰⁾。

以上をまとめると、発芽玄米を摂取することによるII型糖尿病患者の病態改善成績は2012年のシステマティックレビュー¹⁾で評価されており、長期試験によるさらなる確認を要するものの、概ね有効性が認められるとの結論であった。一方、発芽玄米による食後血糖値低下作用に関する境界領域を含む健常者についての成績では、 γ -アミノ酪酸含有量の高い発芽玄米と玄米摂取による食後血糖の影響については差を認めなかった⁸⁾(米12)。

*In vivo*試験の結果によれば発芽玄米によるII型糖尿病の改善は複数の代謝指標(血糖値、インスリン、高脂血症、酸化ストレス、HbA1c、PAI- I など)で認められている^{10), 11)}(米30, 40)。その作用機序としては、食物繊維と低グリセミックインデックスであることその他、 γ -アミノ酪酸や γ -オリザノールのような機能性物質の関与が示唆されている。また、血糖値低下の作用機序としての γ -アミノ酪酸の関与については否定的であり、主として食物繊維による作用と推察されている⁹⁾。

3. 評価対象論文から得られたその他の事項

3.1 有害事象報告

評価対象論文において、被験食に起因する有害な影響は見出されなかった。

3.2 製法・加工・調理に関する情報等

評価対象論文において、製法・加工・調理に関する情報は特に見いだされなかった。

4. 引用文献

- 1) Evid Based Complement Alternat Med. 2012;816501
- 2) J Food Sci Technol. 2011;48(6):661-7
- 3) Japanese Journal of Pharmacology. 2002;89:388-94
- 4) Transgenic Research. 2009;18(6):865-75
- 5) Metabolism. 1982;31(1):73-7
- 6) J Clin Endocrinol Metab. 1982;54(6):1145-9
- 7) Clinical Science. 2005;108:185-94
- 8) Biol Pharm Bull. 2005;28(8)1539-41
- 9) Int J Mol Sci. 2012;13(10):12952-69
- 10) Bioscience Biotechnology Biochemistry. 2004;68(2):444-7

III-2. ウンシュウミカン(β-クリプトキサンチン)の機能性評価について

1. データベース検索結果

1.1 検索フロー

PubMed、JDreamⅢ、医中誌を用いてウンシュウミカンに含まれるβ-クリプトキサンチンの機能性に関する文献検索を行った。その結果は以下の通り。

1.1.1 PubMed 検索

ア. PubMed 検索①(対象品目名からの絞り込みによる検索)

PubMed では、まず対象品目名(ウンシュウミカン)から検索を行い(検索式は下表を参照)、198 報がヒットした。次に介入試験で絞り込んだ結果、3報が選出されたが(基本絞り込み条件1)、抄録や本文確認の結果、全て除外となった。そこで、介入試験で絞り込む代わりに機能性関与成分名(β-クリプトキサンチン)で絞り込むと20 報が抽出されたが(基本絞り込み条件2)、抄録や本文確認の結果、全て除外となり、評価対象候補として残った論文は見当たらなかった。また、観察研究についても絞り込みを行ったが1報も選出されなかった(基本絞り込み条件3)。

尚、メタ解析やシステマティックレビューなどでも絞り込みをしたが、ヒットした文献はなかった。

<PubMed① 検索結果まとめ>

食品(成分)名:	ウンシュウミカン	検索日(年/月/日):	2015/2/19	
【一次検索】	食品(成分)、学名、素材名など	198	報	
検索式	(("citrous"[All Fields] OR "citrus"[MeSH Terms] OR "citrus"[All Fields]) AND unshiu[All Fields]) OR (satsuma[All Fields] AND mandarin[All Fields])			
基本絞り込み条件		不要情報の除外作業		
		前		後
1	AND Clinical Trial[ptyp]	3	⇒	0
2	AND ("cryptoxanthins"[MeSH Terms] OR "cryptoxanthins"[All Fields] OR "cryptoxanthin"[All Fields])	20	⇒	0
3	AND Observational Study[ptyp]	0		
以下参考情報				
4	AND Meta-Analysis[ptyp]	0		
5	AND systematic[sb]	0		
6	AND "animals"[MeSH Terms:noexp]	54		

イ. PubMed 検索②(機能性関与成分名(β-クリプトキサンチン)からの絞り込みによる観察試験の検索)

ウンシュウミカンについては、国内静岡県三ヶ日町において観察研究が行われている。上記 ア.における品目名から絞り込む検索でこれらの観察研究が抽出されなかったため、日本の観察研究を抽出する目的で、別途、機能性関与成分名(β-クリプトキサンチン)から絞り込む検索を

行い(検索式は下表を参照)、まず 1,086 報が抽出された。次に、アジア・日本人集団で絞り込んで 49 報を抽出(基本絞り込み条件1)、更に観察研究で絞り込んだところ、1報も抽出されなかった(基本絞り込み条件2)。そこで、観察研究で絞り込む代わりにヒト試験で絞り込むと 43 報が抽出された(基本絞り込み条件3)。これら 43 報の全てについて、抄録及び本文から内容を確認したが、最終的に評価対象となりうる観察研究論文は1報も見いだされなかった(詳細は後述の 1.2.1 を参照)。

＜PubMed② 観察研究検索結果まとめ＞

食品(成分)名:	β-クリプトキサンチン	検索日(年/月/日):	2015/2/19	
【一次検索】	食品(成分)、学名、素材名など	1086	報	
検索式	"cryptoxanthins"[MeSH Terms] OR "cryptoxanthins"[All Fields] OR "cryptoxanthin"[All Fields]			
基本絞り込み条件		不要情報の除外作業		
		前		後
1	AND ("asian continental ancestry group"[MeSH Terms] OR ("asian"[All Fields] AND "continental"[All Fields] AND "ancestry"[All Fields] AND "group"[All Fields]) OR "asian continental ancestry group"[All Fields] OR "japanese"[All Fields]) → 日本の観察研究を抽出するためアジア・日本人で絞り込み	49		
2	1 AND Observational Study[ptyp]	0		
3	1 AND "humans"[MeSH Terms]	43	⇒	0

1.1.2 JDreamⅢ検索

JDreamⅢでは、対象品目名(ウンシュウミカン)から検索を行い(検索式は下表を参照)、9,131 報がヒットした。次に「ヒト試験」及び「原著論文」で絞り込んだ結果 13 報が選出され(基本絞り込み条件1)、抄録や本文確認により除外すべき論文を絞り込んだ結果、2報のヒト介入試験が評価対象候補として選出された。

＜JDreamⅢ 検索結果まとめ＞

食品(成分)名:	ウンシュウミカン	検索日(年/月/日):	2015/1/20
【一次検索】	食品(成分)、学名、素材名など	9,131	報
検索式	L1 うんしゅうみかん/AL 43 L2 ウンシュウミカン/AL 9,052 L3 温州みかん/AL 9,052 L4 温州ミカン/AL 9,052 L5 温州蜜柑/AL 9,052 L6 (citrus unshiu)/AL 333 L7 (satsuma mandarin)/AL 5 L8 L1 OR L2 OR L3 OR L4 OR L5 OR L6 OR L7 9,131		
基本絞り込み条件		不要情報の除外作業	
		前	後
1	ヒト/CT*(a1/dT)	13	⇒ 2
不要情報除外作業後の集計			
機能		ヒト介入試験	
		RCT	RCT以外
骨代謝マーカーを指標とする骨の維持		1	1
		総報数	
		1	1
総報数		1	1
		2	2

1.1.3 医中誌検索

医中誌では、対象品目名(ウンシュウミカン)から検索を行い(検索式は下表を参照)、130 報がヒットした。次に「ヒト」及び「原著論文」で絞り込んだ結果 17 報が抽出され(基本絞り込み条件 1)、抄録や本文確認により除外すべき論文を絞り込んだ結果、3報のヒト介入試験が評価対象候補として選出された。

尚、このうちの2報は JDreamⅢ検索において選出された2報と重複している。

＜医中誌 検索結果まとめ＞

食品(成分)名:	ウンシュウミカン	検索日(年/月/日):	2015/1/23
【一次検索】	食品(成分)名、学名、素材名など	130	報
検索式	#1 ウンシュウミカン/AL [25件] #2 うんしゅうみかん/AL [26件] #3 温州ミカン/AL [19件] #4 温州みかん/AL [45件] #5 温州蜜柑/AL [4件] #6 "citrus unshiu"/AL [27件] #7 "satsuma mandarin"/AL [5件] #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7L [130件]		
基本絞り込み条件		不要情報の除外作業	
		前	後
1	"ヒト"×"原著論文"	17	⇒ 3
不要情報除外作業後の集計			
機能		ヒト介入試験	
		RCT	RCT以外
骨代謝マーカーを指標とする骨の維持		2	1
		総報数	
		2	1
総報数		2	1
		3	3

1.2 除外情報のまとめ

上述の検索結果から、抄録・本文確認による内容精査で除外された論文の書誌事項と除外理由について、データベース別に以下にまとめる。論文の選定結果に基づく機能選定の経緯は、次項で詳述する。

1.2.1 PubMed 検索

ア. PubMed 検索①(品目名からの絞り込み)

ウンシュウミカンと介入試験での絞り込みから除外された3報、またウンシュウミカンとβ-クリプトキサンチンでの絞り込みから除外された20報は以下の通り。

除外情報集計表

食品(成分)名: ウンシュウミカン				
検索DB名	件数	ID番号	書誌事項	除外理由
PubMed① (AND Clinical Trial)				
	1	23132588	Biosci Biotechnol Biochem. 2012; 76(11):2124-8.	ヒト試験ではない(<i>in vitro</i> ・ <i>in vivo</i> 試験)
	2	17524940	Transplant Proc. 2007; 39(4):1228-30.	評価対象機能との直接的関連性がない
	3	22580434	Lipids Health Dis. 2012;11:52.	被験者が軽度肥満女性
PubMed① (AND cryptoxanthin)				
	1	23966550	Plant Physiol. 2013; 163(2):682-95.	評価対象機能との直接的関連性がない
	2	23302648	Biol Pharm Bull. 2013; 36(1):147-51.	ヒト試験ではない(<i>in vitro</i> 試験)
	3	23132588	Biosci Biotechnol Biochem. 2012; 76(11):2124-8.	ヒト試験ではない(<i>in vitro</i> ・ <i>in vivo</i> 試験)
	4	22471523	J Biomed Sci. 2012; 19:36.	総説(骨関係)
	5	22174562	J Biomed Biotechnol. 2012; 516981.	総説(Cancer関係)
	6	22131983	Front Neurol. 2011; 2:67.	ヒト試験ではない(<i>in vivo</i> 試験)
	7	22085304	J Agric Food Chem. 2011; 59(23): 12342-51.	ヒト試験ではない(<i>in vivo</i> 試験)
	8	22038763	J Sep Sci. 2011; 34(24):3546-52.	評価対象機能との直接的関連性がない
	9	22026557	J Agric Food Chem. 2012; 60(1):197-201.	評価対象機能との直接的関連性がない
	10	21372377	Biol Pharm Bull. 2011; 34(3): 311-7.	ヒト試験ではない(<i>in vivo</i> 試験)
	11	17077614	Yakugaku Zasshi. 2006; 126(11):1117-37.	総説(骨関係)
	12	16714310	J Exp Bot. 2006; 57(10):2153-64.	評価対象機能との直接的関連性がない
	13	16328006	Int J Mol Med. 2006; 17(1):15-20.	ヒト試験ではない(<i>in vivo</i> 試験)
	14	15895516	J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2004; 50(6):410-5.	総説(血中β-クリプトキサンチン濃度)
	15	15386932	J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2004;50(3):196-202.	血中β-クリプトキサンチン濃度の季節変化に関する横断研究 ⇒参考として研究内容情報をとりまとめ

16	14758041	Biol Pharm Bull. 2004; 27(2):232-5.	ヒト試験ではない(<i>in vivo</i> 試験)
17	14739348	Plant Physiol. 2004; Feb;134(2):824-37.	評価対象機能との直接的関連性がない
18	11689289	Cancer Lett. 2001; 28;174(2):141-50.	ヒト試験ではない(<i>in vivo</i> 試験)
19	10962453	Int J Cancer. 2000; 88(1):146-50.	ヒト試験ではない(<i>in vivo</i> 試験)
20	22580434	Lipids Health Dis. 2012;11:52.	被験者が軽度肥満女性

尚、除外した文献中には、ウンシュウミカンより調整した β -クリプトキサンチン強化飲料摂取による肥満日本人女性でのアディポサイトカインのプロフィール改善に関する介入試験報告 (PMID:22580434, *Lipids Health Dis.* 2012;11:52)があったが、被験者が軽度肥満女性 (BMIは最小 23.1 kg/m²、最大 32.1 kg/m²)であり、肥満症に当たらないことの記述が論文に見受けられなかったことから、病者域の可能性があるとみなして評価対象論文から除外した。

また、1報 (PMID:15386932, *J Nutr Sci Vitaminol.* 2004;50:196-202)については、ウンシュウミカン摂取と血中 β -クリプトキサンチン濃度の相関に関するものであり、機能性に関するものではなかったため評価対象論文から除外したが、血中 β -クリプトキサンチン濃度とアウトカムの因果関係を推察する上での参考情報の位置づけとして、後段で研究内容を取り纏めた。

イ. PubMed 検索②(機能性関与成分名(β -クリプトキサンチン)からの絞り込みによる観察試験の検索)

日本の観察研究報告を抽出する目的で、 β -クリプトキサンチンをベースとした検索を行った。

観察研究以外では介入試験が1報あったが、PubMed 検索①でヒットしたもの (PMID:15386932, *Lipids Health Dis.* 2012;11:52)と同じ論文であり、病者域の可能性があるとみなして除外とした。

観察研究のうち、縦断研究(前向きコホート研究や症例対照研究)に該当するものについての文献選定を行ったが、いずれの縦断研究もウンシュウミカン摂取との因果関係が不明確であり除外した。尚、1報 (PMID:23285126, *PLoS One.* 2012;7(12):e52643)については、骨の維持に関する前向きコホート研究であり、ウンシュウミカン摂取との因果関係は不明であったものの、アウトカムとして骨粗鬆症及び骨低下症発症率を縦断的に調査しているものであり、参考の位置づけとして研究内容情報を後段で取り纏めた。

観察研究のうち、横断研究については因果の逆転が生じやすいため、介入試験との組み合わせによる評価が可能となるよう、ウンシュウミカンの β -クリプトキサンチンによる介入試験報告がある骨関連の機能に関するものに絞り、それ以外は除外した。その結果、骨の維持に係る横断研究は1報が見いだされたが、ビタミン C 等との組み合わせによる解析であったため、除外とし

た。尚、今回の調査で除外とした骨関連以外の観察研究の中には、各種の疾病とβ-クリプトキサンチンの関係に関する報告も多数認められた。

以上の結果、ヒットした 43 報全てを除外とした。除外された 43 報は以下の通り。

除外情報集計表

食品(成分)名: β-クリプトキサンチン				
検索DB名	件数	ID番号	書誌事項	除外理由
PubMed②				
観察研究以外				
	1	23842458	Am J Clin Nutr. 2013; 98(3):778-86.	観察研究(白内障)のメタアナリシス
	2	23665556	Nihon Yakurigaku Zasshi. 2013;141(5):256-61.	総説
	3	15630203	Biofactors. 2004;21(1-4):241-5.	ヒト試験に関するものではない (<i>in vivo</i> 試験内容)
	4	22584034	Lipids Health Dis. 2012;11:52	体脂肪に関する介入試験だが、被験者が軽度肥満女性(PubMed検索①でもヒット)
縦断研究(コホート・症例対照研究)				
	5	21530173	Nutrition. 2011;27(11-12):1156-60.	肺がんとの関係についての症例対照研究
	6	21508112	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52(7):4338-44.	ウンシュウミカン摂取との因果関係が不明 (血中カロテノイド濃度と加齢黄斑変性症の 関係についての症例対照研究)
	7	20227258	Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011;21(9):685-90.	ウンシュウミカン摂取との関連性が不明 (血中カロテノイド濃度と急性心筋梗塞リスクの 関係)
	8	19265269	J Epidemiol. 2009;19(2):63-71.	大腸がんとの関係についてのコホート研究
	9	16127226	J Epidemiol. 2005;15 Suppl 2:S140-9.	肺がんとの関係についての症例対照研究
	10	15780024	Asian Pac J Cancer Prev. 2005;Jan-Mar;6(1):10-5.	がん死亡率との関係についてのコホート研究 のフォローアップ
	11	14501712	J Urol. 2003;170 (4 Pt 1) 1146-50.	膀胱がんとの関係についてのコホート研究
	12	12708475	Cancer Sci. 2003;94(1):57-63.	大腸がんとの関係についての症例対照研究
	13	12214561	Int J Vitam Nutr Res. 2002;72(4):237-50.	がん死亡率との関係についてのコホート研究
	14	10964055	Oral Oncol. 2000;36(5):466-70.	口腔白板症との関係についての症例対照研究
	15	9232334	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997;6(7):487-91.	微量栄養素と前立腺ガンとの関係についての症 例対照研究
	16	9184773	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997;6(6):407-12.	上気道消化管癌との関係についての症例対照 研究
	17	23285126	PLoS One. 2012;7(12):e52643.	骨の維持に関する前向きコホート研究だが、 ウンシュウミカン摂取との因果関係が不明 ⇒参考として研究内容情報をとりまとめ

横断研究・その他疫学的研究

18	25345663	Br J Nutr. 2014;112(12):2041-8.	ウンシュウミカン摂取との因果関係が不明 (血中カロテノイド濃度とメタボリックシンドロームの関係についての横断研究)
19	24885190	Nutr J. 2014 May 31;13:51.	評価対象機能に関わる評価項目が測定されていない(食事調査表のValidation Study)
20	24727752	J Epidemiol. 2014;24(3):250-7.	β -クリプトキサンチンとADMAレベルとの関係についての横断研究
21	23474820	J Epidemiol. 2013;23(3):163-8.	N-terminal pro-brain-type natriuretic peptideとの関係についての横断研究
22	21964760	Clin Exp Nephrol. 2012;16(1):147-55.	アルブミン尿との関係についての横断研究
23	21216053	Clin Nutr. 2011;30(3):369-75.	メタボリックシンドロームと血中カロテノイド濃度 の関係についての横断研究
24	20721715	J Orthop Sci. 2010 ;15(4):477-84.	knee osteoarthritis(病態)との関係についての 横断研究
25	20553078	Asian Pac J Cancer Prev. 2009; Suppl:29-35.	insulin-like growth factorsとの関係についての 横断研究
26	19602831	J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2009;55(3):231-41.	評価対象機能に関わる評価項目が測定されて いない(食事調査とバイオマーカー)
27	19450371	Br J Nutr. 2009;102(8):1211-9.	喫煙と飲酒に関しての横断研究
28	19349590	J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009;64(8):910-5.	聴覚障害との関係に関しての横断研究
29	19329388	Asia Pac J Clin Nutr. 2009;18(1):1-7.	加齢性黄斑症との関係についての横断研究
30	18990012	Asian Pac J Cancer Prev. 2008;9(3):413-6.	血中抗酸化物質濃度と性別・季節の関係につ いて
31	17874824	J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2007;53(3):207-12.	評価対象機能に関わる評価項目が測定されて いない(野菜摂取との関係について)
32	17135019	Int J Food Sci Nutr. 2006;57(5-6):279-91.	評価対象機能に関わる評価項目が測定されて いない(VA摂取量の変化について)
33	16195638	J Epidemiol. 2005;15(5):180-6.	血中 β -クリプトキサンチン濃度と γ -GTPIに関 する横断研究だが、 β -クリプトキサンチン及び ウンシュウミカンの摂取量が不明
34	16005096	Diabetes Res Clin Pract. 2006 Jan;71(1):82-91.	高血糖者のamino-transferasesとの関係につ いての横断研究
35	14507248	Cancer Prev. 2003;4(3):259-66.	肥満と酸化ストレス、炎症マーカーとの関係に ついてのもの
36	12811470	Eur J Nutr. 2003;42(3):133-41.	評価対象成分との直接的関連性がない比較研 究(母乳中のカロテノイド濃度)
37	12587611	J Epidemiol. 2003;13(1):29-37.	喫煙と8-OHdG, oxidized LDL antibodies, Mn- SODとの関係についてのもの
38	10981181	Nihon Eiseigaku Zasshi. 2000;55(2):481-8.	高血糖との関係についてのもの
39	9753849	Indian Heart J. 1998;50(3):285-91.	冠動脈性心疾患、リポタンパク、脂溶性ビタミ ンの関係についてのもの
40	9169165	J Epidemiol. 1997;26(2):307-14.	喫煙者でのアルコール摂取との関係について のもの
41	8899455	Int J Vitam Nutr Res. 1996;66(3):222-6.	臍帯血と初乳中の脂溶性ビタミンに関する中 国人と日本人の比較研究
42	1955244	Int J Epidemiol. 1991; (3):615-20.	喫煙者でのアルコール摂取との関係について のもの
43	20480147	Osteoporos Int. 2011;22(1):143-52.	骨の維持に関する横断研究だが、ウンシュウミ カン摂取との因果関係不明、VC等との組合せ による解析

1.2.2 JDreamⅢ検索

JDreamⅢの検索で除外された 11 報は以下の通り。

除外情報集計表

食品(成分)名： ウンシュウミカン				
検索DB名	件数	ID番号	書誌事項	除外理由
JDreamⅢ	1	14A0231261	Biol Pharm Bull.2014;37(1):158-163	ヒト試験ではない(<i>in vitro</i> 試験)
	2	13A0527891	Biol Pharm Bull.2013;36(1):147-15	ヒト試験ではない(<i>in vitro</i> 試験)
	3	11A1033371	化学工学論文集 2011;37(3):271-276	ヒト試験ではない(<i>in vitro</i> 試験)
	4	11A0991805	果汁協会報 2011;633:1-13	査読論文ではない(ウンシュウミカン摂取と生活習慣病の疫学的検討)
	5	11A0883988	日本歯科保存学雑誌 2011;54(2):88-96	ヒト試験ではない(<i>in vitro</i> 試験)
	6	09A0304098	アロマテラピー学雑誌 2009;9(1):30-37	評価対象機能との直接的関連性がない
	7	08A0466269	Biol Pharm Bull.2008;31(5):925-930	ヒト試験ではない(<i>in vitro</i> 試験)
	8	07A1062192	Mol Cell Biochem.2007;305(1-2):153-161	ヒト試験ではない(<i>in vitro</i> 試験)
	9	07A0952785	野菜等健康食生活協議会野菜等健康機能調査部会報告書 平成17年度Page.178P (2006)	査読論文ではない(疫学調査結果に関する総括)
	10	05A0584170	果汁協会報 2005;562:1-12	査読論文ではない(ウンシュウミカン摂取と血中 β -クリプトキサンチン濃度)
	11	05A0478395	Osteoporosis Jpn. 2005;13(2):351-354	査読論文ではない(学会発表、ウンシュウミカンの骨効果)

1.2.3 医中誌 検索

医中誌の検索で除外された 14 報は以下の通り。

除外した文献中には、ウンシュウミカン由来 β -クリプトキサンチン含有飲料摂取による軽度~中度肥満男性での体脂肪低減に関する介入試験報告(ID 番号:2008181005、薬理と治療 2008;36(3):247-253)があったが、被験者が肥満症の基準に該当することから(BMI:27.86 \pm 1.53 kg/m²、腹腔内脂肪面積:130.541 \pm 54.582cm²)、病者域とみなして評価対象論文から除外した。

尚、1報(ID 番号:2006294977、J Health Science. 2005;51(6):738-743)については、評価対象論文として選定した「み 03」のフォロー解析論文であったため、参考の位置づけとして研究内容情報を後段で取り纏めた。

除外情報集計表

食品(成分)名: ウンシュウミカン				
検索DB名	件数	ID番号	書誌事項	除外理由
医中誌	1	2003300897	長野県衛生公署研究所研究報告 2003;25:25-27	評価対象成分(β-クリプトキサンチン)に関わる研究ではない
	2	2011214856	日本歯科保存学雑誌 2011;54(2):88-96	ヒト試験ではない(<i>in vitro</i> 試験)
	3	2009271700	機能性食品と薬理栄養 2009;5(5):317-320	評価対象食品に関わる研究ではない(基原の部位が果皮)
	4	2007287102	FOOD Style 21 2007;11(6):35-37	査読論文ではない
	5	2008052612	FOOD Style 21 2007;11(10):27-30	査読論文ではない
	6	2008067598	Biosci Biotech Biochem. 2007;71(8):1911-1919	評価対象との直接的関連性がない
	7	2008090556	Biosci Biotech Biochem. 2007;71(11):2852-2855	ヒト試験ではない(<i>in vitro</i> 試験)
	8	2013228309	Biosci Biotech Biochem. 2012;76(11):2124-2128	成分の吸収に関するもので、機能とは直接的関連性がない
	9	2008295422	Biol Pharma Bull. 2008;31(5):925-930	ヒト試験ではない(<i>in vitro</i> 試験)
	10	2014281189	Biol Pharma Bull. 2014;37(1):158-163	ヒト試験ではない(<i>in vitro</i> 試験)
	11	2003028203	J Health Sci. 2002;48(4):350-353	評価対象機能に関わる評価項目が測定されていない
	12	2014224422	甲子園大学紀要 2014;41:17-20	評価対象との直接的関連性がない (爪甲剥離症2例の症例報告)
	13	2006294977	J Health Sci. 2005;51(6):738-743	評価対象論文み03のフォロー解析論文 (み03と同じ試験) ⇒参考として研究内容情報をとりまとめ
	14	2008181005	薬理と治療 2008;36(3):247-253	被験者が軽～中度肥満男性 (肥満症の基準に該当)

1.3 検索結果(評価対象論文の選定結果と得られた評価対象機能)

ア. ヒト介入試験

各データベース間の重複を整理し、評価対象論文として最終的に抽出された3報のヒト介入試験論文を機能別に振り分けた結果は以下の通り。

文献番号	書誌情報	機能
み02	薬理と治療 2006;34(12): 1343-1347	骨の維持
み03	J Health Sci. 2004;50(6):619-624	骨の維持
み05	J Health Sci. 2006;52(6):758-768	骨の維持

イ. 観察研究(縦断研究・横断研究)

農産物の機能性表示において、縦断研究は評価対象とすることができる。今回の検索では、骨の維持に関する三ヶ日町の前向きコホート試験が1報のみ見出されたが、ウンシュウミカン摂取との因果関係が不明であるため、除外した。

横断研究については、単独では評価対象にはできないが、ヒト介入試験をサポートする位置づけで利用することができる。今回、ヒト介入試験論文が見いだされた骨の維持に係る横断研究は1報が見いだされたが、ビタミン C 等との組み合わせによる解析であるため、除外とした。

ウ. 評価対象機能の選定

評価対象となりうるヒト介入試験論文が2報以上あることを総合評価の目安とするとの農産物の機能性評価委員会の評価基準に従い、研究レビューの実施可否を判断した。その結果、評価対象論文が2報以上抽出された「骨の維持」に関する機能について評価を実施することとした。

尚、 β -クリプトキサンチンと骨の維持に関する研究の参考情報として、評価対象論文「み 03」と同じ試験についてフォロー解析を行った論文（み 04、J Health Science. 2005;51(6):738-743）、骨の維持に関する三ヶ日町の前向きコホート研究だが、ウンシュウミカン摂取との因果関係が不明として除外となった論文（み 25、PLoS One. 2012;7(12):e52643）、同じく三ヶ日町の研究で、血中 β -クリプトキサンチン濃度の季節変化とウンシュウミカン摂取量との関係をみた横断研究論文（み 17、J Nutr Sci Vitaminol. 2004;50,196-202）の3報について研究内容をまとめることとした。

2. 機能性評価対象論文における機能性情報と評価結果

2.1 対象機能：骨代謝マーカーを指標とする骨の維持

2.1.1 ヒト介入試験のまとめ

論文報数のまとめ

		効果あり		判定保留		効果なし		負の効果あり	
ヒト介入試験	合計	3 報		0 報		0 報		0 報	
		RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外
総計： 3 報	QL1：	1 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報
	QL2：	1 報	1 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報
	QL3：	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報

ウンシュウミカン（ β -クリプトキサンチン）の調査結果は、効果あり3報（QL1：RCT 1 報、QL2：RCT 1 報、RCT 以外 1 報）であった。いずれも健常成人を対象とした査読あり論文であり（ただし、薬物治療を行っていない旨の論文中記載はいずれもなし）、ウンシュウミカン由来の β -クリプトキサンチンを摂取させ（摂取量も明確に記載）、骨代謝マーカーの変化を測定したものであった。

- ①（み 02、QL2）二重盲検群間比較試験（RCT）。閉経後日本人女性 21 名において、プラセボ、0.3mg/日及び 1.2mg/日の β -クリプトキサンチン（ウンシュウミカンより分離した β -クリプトキサンチンを含むカプセルとして）の 12 週間摂取試験で各種骨代謝マーカーと

して血清骨型 ALP (アルカリフォスファターゼ)、尿中 NTX (I型コラーゲン N-テロペプチド)、尿中 DPD (デオキシピリジノリン)、尿中 CTX (β クロスプラス) を測定。前後比較及びプラセボ比較で、血清中の骨型 ALP (アルカリフォスファターゼ) の有意な増加が認められたため、効果ありとした。

- ② (み 03、QL2) 非盲検群間比較試験 (RCT 以外)。日本人健常者 21 名 (男性 10 名、女性 11 名、年齢 23-47 歳、標準生化学データから肝臓や腎臓に機能異常が認められないと評価された人) において、1.54mg/日 (市販ウンシュウミカンジュースとして) 及び 2.88mg/日 (ウンシュウミカンより分離した β -クリプトキサンチン強化飲料として) の β -クリプトキサンチンの 56 日間反復摂取試験で各種骨代謝マーカーを測定。市販ジュースでは摂取前と比較して、28 日及び 56 日間摂取で血清 GCO (γ -カルボキシル化オステオカルシン) 濃度の有意な上昇、56 日間の摂取で血清骨型 TRAP (酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ) 活性の有意な低下が認められた。また、強化飲料では、血清 GCO 濃度の上昇、血清骨型 TRAP 活性の低下が 28 日目、56 日間のいずれの摂取でも摂取前と比較して有意となり、血清骨型 TRAP 活性及び血清 NTX (I型コラーゲン N-テロペプチド) 濃度は、市販ジュース群と比較しても有意に低下した。プラセボ水準設定はないものの、水準間の用量相関が認められることから効果ありとした。
- ③ (み 05、QL1) 二重盲検群間比較試験 (RCT)。日本人健常者 90 名 (男性 19 名、女性 71 名、年齢 27-65 歳。女性のうち閉経前 35 名、閉経後 36 名。標準生化学データから肝臓や腎臓に機能異常が認められないと評価された人) において、プラセボ、1.5mg/日、3.0mg/日及び 6.0mg/日 (ウンシュウミカンより分離した β -クリプトキサンチン強化飲料として) の β -クリプトキサンチンの 56 日間反復摂取試験で各種骨代謝マーカーを測定。いずれの骨代謝マーカー (血清骨型 ALP 活性、血清 GCO 濃度、血清骨型 TRAP 活性、血清 NTX 濃度) においても、56 日の 3.0mg、6.0mg 摂取群では前後比較、プラセボ群間比較ともに有意となった。また、閉経後女性に絞った層別解析でも、56 日の 6.0mg 摂取群ではいずれの骨代謝マーカーも有意となった。また 3.0mg 摂取群では血清 NTX を除き、有意となった。これらの結果をもとに、効果ありとした。

上記より、ウンシュウミカン由来の β -クリプトキサンチン摂取により、骨吸収マーカーの低下及び骨形成マーカーの上昇が報告されている。

● 評価対象論文

ヒト介入試験 (効果あり) : 3報

QL1 み 05 J Health Sci. 2006;52(6):758-768

QL2 み 02 薬理と治療 2006;34(12):1343-1347

QL2 み 03 J Health Sci. 2004;50(6):619-624

ヒト介入試験 (効果の判定保留) : 該当なし

ヒト介入試験 (効果なし) : 該当なし

ヒト介入試験 (負の効果あり) : 該当なし

2.1.2 参考情報

β -クリプトキサンチンと骨の維持に関する研究の参考情報として、以下の3報についてまとめた。

- (み 04) 評価対象論文「み 03」と同じ試験についてフォロー解析を行った結果、摂取する β -クリプトキサンチン濃度と、血清中の β -クリプトキサンチン濃度の間に相関が確認された。また、血清中 β -クリプトキサンチン濃度と骨代謝マーカーとの相関をみたところ、通常群と強化群のいずれにおいても血清中 β -クリプトキサンチン濃度と骨形成マーカーである血清 GCO 濃度との間に正の相関性を認め、骨吸収マーカーである血清骨型 TRAP 活性との間に負の相関性を認めた。
- (み 25) 骨の維持に関する静岡県三ヶ日町での前向きコホート研究。2003 年から開始された三ヶ日町研究からのフォローアップとして、457 名(男性 146 名、閉経前女性 99 名、閉経後女性 212 名)について 2005 年から4年間かけて追跡調査を実施した。閉経後女性 212 名のうち、新たに 15 名が骨粗鬆症を発症していた。閉経女性のうち調査開始時に既に骨粗鬆症を発症していた被験者を除いて、血中の β -クリプトキサンチン濃度を低・中・高の3グループに分け、各グループの骨粗鬆症発症率を調査した結果、血中の β -クリプトキサンチンが高濃度のグループの骨粗鬆症発症リスクは、低濃度のグループの骨粗鬆症発症率を 1.0 とした場合、0.08 となり、統計学的に有意に低かった(P=0.021)。調査開始から4年後の追跡調査で新たに骨低下症及び骨粗鬆症を発症していた閉経女性では、調査開始時における血中 β -クリプトキサンチン濃度が、発症しなかった健康な被験者(平均値 $1.94 \mu\text{M}$)に対して、骨低下症では $1.59 \mu\text{M}$ 、骨粗鬆症では $1.16 \mu\text{M}$ であった。4年間で骨密度が低下した被験者ほど、調査開始時の血中 β -クリプトキサンチン濃度が統計的に有意に低かった(P<0.001)。
- (み 17) 静岡県三ヶ日町で、血中 β -クリプトキサンチン濃度の季節変化とウンシュウミカン摂取量との関係をみた横断研究。健常人 27 名(男性 15 名、女性 12 名)に 2002 年9月から翌年7月まで計6回(9月、11月、1月、3月、5月、7月)の採血と問診(検査前3日間で摂取したウンシュウミカンの個数調査を含む)による調査を実施し、血清中 β -クリプトキサンチン濃度の季節変化を調べた結果、血清 β -クリプトキサンチンレベルが最も低くなる時期は男性では7月、女性では9月で、逆に最も高くなるのは、男女とも1月であった。それぞれの検査月における3日間でのウンシュウミカン摂取量は5月に少なくなり、11月に顕著に増加していた。血清 β -クリプトキサンチン濃度は、男女いずれにおいても検査時におけるウンシュウミカン摂取量と強く相関し、顕著な季節変化が観察された。重回帰分析の結果から、血清 β -クリプトキサンチンレベルは、検査時期におけるミカン摂取量、検査2か月前のミカン摂取量と有意に相関していた。

2.1.3 作用機序に関する論文の概要とまとめ

閉経後女性では、生理的老化によるエストロゲンなどの減少で、骨芽細胞と破骨細胞のバランスが崩れ、骨量の減少が加速する¹⁾。

β -クリプトキサンチンは、骨芽細胞培養系において骨芽細胞増殖因子(Runx2、 α (1) I型コラーゲン、IGF-I及びTGF β 1)のmRNA発現を増加させて、骨芽細胞の増殖と分化を促進させ、石灰化を増進させ²⁾、また、骨組織培養系において各種骨吸収促進因子(副甲状腺ホルモン、プロスタグランジンE₂、RANKL)による破骨細胞への分化、形成を抑制し、骨塩溶解(骨吸収)を抑制することが確認されている³⁾。

ラットにおいては、 β -クリプトキサンチンは8週間の慢性的給餌で容易に体内に吸収されいくつかの臓器に蓄積されることが示された⁴⁾。また、卵巣摘出ラットにおける3ヶ月間経口投与(5、10 μ g/100g体重)で、骨幹組織におけるカルシウム濃度とALP活性の減少や骨幹端組織の極性強度歪み指数減少、大腿骨幹と骨幹組織のDNA含有量の減少を顕著に回避するとともに⁵⁾、ラットでの7日間経口投与(10、25、50 μ g/100g体重)で大腿骨幹と骨幹組織中のカルシウム含有量及びALP活性の増加などが確認されている⁶⁾。

ヒトにおいては、健常女性に対する観察研究で、ウンシュウミカンをよく食べる人はそうでない人よりも血中 β -クリプトキサンチン濃度が高く、また、シーズンである1月に β -クリプトキサンチンの血清濃度がウンシュウミカン摂取量に依存して顕著に高くなることが確認されており⁷⁾、ウンシュウミカンの健康機能性をヒトレベルで評価する上で、血清 β -クリプトキサンチン濃度が有益なバイオマーカーであることが示唆されている。

骨形成マーカー(骨型ALPやオステオカルシンなど)は骨芽細胞分化の各段階において骨芽細胞から直接または間接的に産生される物質である⁸⁾。また、骨吸収マーカーのうち、デオキシピリジリンやNTXは、破骨細胞による成熟コラーゲン分解の際に放出される物質である⁸⁾。よって、これらの骨代謝マーカー(※)の変化は、骨強度の変化に関連していることが示唆される。

以上の知見から、ウンシュウミカン摂取によりヒトの体内に取り込まれた β -クリプトキサンチンは、骨芽細胞増殖因子を刺激し骨芽細胞の増殖と分化を促進して石灰化を増進させ、また、骨吸収促進因子による破骨細胞への分化、形成を抑制させることにより、骨代謝マーカーを変化(骨形成マーカーの上昇と骨吸収マーカーの低下)させ、その結果として、骨量の減少を抑えると考えられる。

※骨代謝マーカーについて

現在、骨粗鬆症患者の骨代謝状態の評価や治療効果の判定において、骨代謝マーカー(骨吸収マーカーと骨形成マーカー)が測定手段として用いられている⁸⁾。骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義されており(米

国立衛生研究所、2000年コンセンサス会議)、「骨強度」の要因はそのほぼ70%が「骨密度」、残りの30%が「骨質」によるものとされている⁹⁾。「骨密度」は単位面積または単位体積当たりのミネラル量で表現されるが、「骨質」は骨の微細構造、骨代謝回転、微小ダメージの蓄積、石灰化の程度及びコラーゲンなどの骨基質の特性により規定され、現時点では骨質の問題は生化学的骨代謝マーカーによる骨代謝回転の評価以外に臨床的には評価手段がないとされている⁸⁾。また、骨粗鬆症診療においては、骨代謝マーカーは、骨密度、骨折、QOLに比べて、早期に変化し、変化の程度も大きいという特徴をもち、治療初期の骨吸収マーカーの減少は長期の骨疾患リスクの低下を反映していることが報告されている⁸⁾。

2.1.4 評価対象論文から得られた機能性関与成分の摂取量と期間

効果ありとする論文3報における、β-クリプトキサンチンの摂取量と期間は以下の通り。

1日摂取量 (β-クリプトキサンチンとして)	0.3mg~6mg
摂取期間	8~12週間

2.1.5 機能性評価結果

農産物の機能性評価委員会における審議の結果は以下の通り。

(2.1.1 ヒト介入試験のまとめ及び添付資料4の総合評価表に基づき評価)

評価項目	骨代謝マーカーを指標とする骨の維持
総合評価	B
研究のタイプ・質・数	C
一貫性の目安	B

今回の調査で得られた知見は、いずれも骨粗鬆症を発症していない健常者に対する骨代謝マーカーの動きを調べたものであるが、骨粗鬆症を発症していない段階においても骨代謝マーカーの動きは骨強度の変化と関連していると考えられる。2.1.1 ヒト介入試験のまとめに示したように、ウンシュウミカンに由来するβ-クリプトキサンチンの摂取で、骨代謝マーカー(骨形成マーカーの上昇と骨吸収マーカーの低下)を指標として、効果があるとされる RCT 論文が2報以上ある一方、効果がないとされる論文が0報であったことから、「研究のタイプ・質・数」はC評価、一貫性の目安はB評価となった。以上の内容を総合的に評価した結果、β-クリプトキサンチンの摂取は、骨代謝マーカーを指標とする骨の維持に対して、肯定的な根拠があると判断された(総合評価B)。

尚、農産物の機能性評価委員会の審議において、委員から今後の研究の展開について以下の指摘があった。

- ・ 骨粗鬆症の発症をエンドポイントとする縦断研究は、骨密度の低下から判定されるが、長年ミカンを食べれば骨密度は低下せず因果関係が曖昧になるため、骨折をエンドポイントとした血中 β -クリプトキサンチン及びビタミンD濃度との相関を、コホートあるいは症例対照研究でみるのが有用ではないか。
- ・ 県別1人当たりのミカン摂取量とHip fracture等、骨関係との相関も有用である。
- ・ 骨粗鬆症の治療薬の評価手法においては、骨量は真のサロゲートエンドポイントたりうるかが議論されてきている。骨塩量が増えたとしても骨質悪化による骨折の問題があり、骨密度よりもむしろバイオマーカーで見るとの議論もある。
- ・ β -クリプトキサンチン摂取量が不明でも、ある時点の血中濃度とレスポンスの関係を見る解析が重要である。食事は血中濃度を変えるトリガーでその効果は薄まるものであり、結果に一貫性があることが重要である。

3. 評価対象論文から得られたその他の事項

3.1 有害事象報告

評価対象論文において、被験食に起因する有害な影響は見出されなかった。

3.2 製法・加工・調理に関する情報等

評価対象論文において、製法・加工・調理に関する情報は特に見いだされなかった。

尚、調査の過程でえられた情報として、5°Cで3週間貯蔵した場合には、果肉部分の β -クリプトキサンチンは徐々に減少する。同じ5°Cに貯蔵する場合でも、1,000ppmのエチレン存在下では、16日間の貯蔵で、果肉、果皮共に β -クリプトキサンチンは若干の減少を示す。

Matsumoto H. et al. (2009) Effect of Postharvest temperature and ethylene on carotenoid accumulation in the flavedo and juice sacs of Satsuma mandarin (Citrus unshiu Marc.) fruit. J. Agric. Food Chem. 57:4724-4732.

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf9005998?journalCode=jafcau>

4. 引用文献

- 1) 薬理と治療 2006;34(12):1343-1347
- 2) Int J Mol Med. 2005;15:675-681
- 3) Biochem Pharmacol. 2004;67:1297-1305
- 4) Biol Pharm. Bull. 2013;36(1):147-151
- 5) Int J Mol Med. 2006;17:15-20
- 6) Biol Pharm Bull. 2004;27(2):232-235
- 7) J Health Sci. 2002;48(4):350-353

「骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適性使用ガイドライン(2004年度版)」、日本骨粗鬆症学会)

http://www.josteo.com/ja/guideline/doc/1_1.pdf

- 8) 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(2011年版)」、日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、骨粗鬆症財団)

http://www.josteo.com/ja/guideline/doc/11_2.pdf

III-3. 緑茶(メチル化カテキン) の機能性評価について

1. データベース検索結果

1.1 検索フロー

PubMed、JDreamⅢ、医中誌を用いて緑茶(メチル化カテキン)の機能性に関する文献検索を行った。その結果は以下の通り。

1.1.1 PubMed 検索

PubMedでは、対象品目名(緑茶)及び機能性関与成分名(メチル化カテキン)から検索を行った(検索式は下表を参照)。緑茶関連のキーワードによるヒット件数は 6,580 件であったが、「methylated AND catechin」で限定した結果 43 件となった。

次に介入試験で絞り込んだ結果、6報を抽出した。しかし抄録や本文を確認した結果全て除外条件に該当し、評価対象候補として残った論文はなかった。尚、観察研究やメタ解析などで限定した結果、ヒットした文献はなかった。

＜PubMed 検索結果まとめ＞				
食品(成分)名:	緑茶(メチル化カテキン)	検索日(年/月/日):	2015/2/18	
【一次検索】	食品(成分)、学名、素材名など	43	報	
検索式				
① "green tea" OR ryokucha OR (Camellia AND sinensis) OR benifuuki OR benihomeare : 6,580報				
② ① AND methylated AND catechin : 43報				
基本絞り込み条件			不要情報の除外作業	
			前	後
1	AND Clinical Trial[ptyp]	6	⇒	0
2	AND Observational Study[ptyp]	0		
以下参考情報				
3	AND Meta-Analysis[ptyp]	0		/
4	AND systematic[sb]	0		/
5	AND "animals"[MeSH Terms:noexp]	10		/

1.1.2 JDreamⅢ検索

JDreamⅢでは、対象品目名(緑茶)及び機能性関与成分名(メチル化カテキン)から検索を行い(検索式は下表を参照)、108 報がヒットした。次に原著論文で絞り込み 27 報を抽出した。抄録や本文確認により除外すべき論文を仕分けした結果、4報が評価対象候補として抽出された。

評価対象候補とした上記4報は、季節性アレルギー性鼻炎(スギ花粉症)や通年性アレルギー性鼻炎を有する者を対象としたものであるが、被験者は日本アレルギー学会アレルギー性鼻炎診療ガイドラインの資料において、軽～中症度(境界域)であり、倫理的観点から試験期間中のレスキュー薬の使用を認めたものの、連続した2日以上レスキュー薬の服用は許していないこと、また試験開始時に服薬している方を除いていることが著者から確認できたため採用とした。

<JDreamⅢ 検索結果まとめ>

食品(成分)名:	緑茶(メチル化カテキン)	検索日(年/月/日):	2015/2/18
【一次検索】	食品(成分)、学名、素材名など	10,768	報
検索式	L1 (緑茶 + "green tea" + ベにふうき + ベニフウキ + 紅富貴 + benifuuki)/ALE 10768 L2 (メチル化カテキン + "methylated catechin")/ALE 138		
基本絞込み条件		不要情報の除外作業	
		前	後
1	L1 AND L2	108	
2	1 AND *(a1/dT) (原著論文で絞込み)	27	⇒ 4

不要情報除外作業後の集計			
機能	ヒト介入試験		総報数
	RCT	RCT以外	
アレルギー体質による目・鼻の不快感の軽減	4	0	4
総報数	4	0	4

1.1.3 医中誌検索

医中誌では、対象品目名(緑茶)及び機能性関与成分名(メチル化カテキン)から検索を行い(検索式は下表を参照)、25報がヒットした。次に原著論文及びヒト試験で絞り込み6報を抽出した。抄録や本文確認により除外すべき論文を仕分けした結果、2報が評価対象候補として抽出された。尚、これら2報は JDreamⅢで評価対象候補として抽出した4報中の2報と同一論文であった。

＜医中誌 検索結果まとめ＞

食品(成分)名:	緑茶(メチル化カテキン)	検索日(年/月/日):	2015/1/15
----------	--------------	-------------	-----------

【一次検索】	食品(成分)名、学名、素材名など	3,763	報
検索式	茶/TH or べにふうき/AL or 紅富貴/AL or ペニフウキ/AL or benifuuki/AL		

基本絞り込み条件		不要情報の除外作業		
		前		後
1	and (メチル化カテキン/AL or "methylated catechin"/AL)	25	⇒	
2	1 and (PT=原著論文 CK=ヒト)	6	⇒	2

不要情報除外作業後の集計			
機能	ヒト介入試験		総報数
	RCT	RCT以外	
アレルギー体質による目・鼻の不快感の軽減	2	0	2
総報数	2	0	2

1.2 除外情報のまとめ

上記の検索結果から、抄録・本文確認による内容精査で除外された論文の書誌事項と除外理由について、データベース別に以下にまとめる。論文の選定結果に基づく機能選定の経緯は、次項で詳述する。

尚、被験者の中に重度のアレルギー性鼻炎患者や抗アレルギー薬を常用する者、未成年が含まれる介入試験論文が4報あり除外としたが、これらについても参考情報として研究内容を整理することとした(表中にその旨明記、のべ7件あるのはデータベース間で重複しているため)。

1.2.1 PubMed 検索

対象品目名(緑茶)及び機能性関与成分名(メチル化カテキン)、さらに介入試験で6報絞り込んだが、以下の通りすべて除外条件に該当した。尚、2報(No. 5、No. 6)については参考として研究内容情報を取り纏めた。

除外情報集計表

食品(成分)名：緑茶(メチル化カテキン)				
検索DB名	件数	ID番号	書誌事項	除外理由
PubMed	1	23351338	Br J Nutr. 2013; 110(5): 891-900.	評価対象食品と直接的関連性がない (メチル化カテキンが豊富な緑茶の効能評価ではない)
	2	18641203	J Nutr. 2008; 138(8): 1535S-1542S.	回腸に人工肛門造設手術を受けた患者が被験者
	3	22707271	Mol Nutr Food Res. 2012; 56(6): 966-75.	メチル化カテキンの含量が不明 (血管・血圧機能の研究)
	4	20078079	J Agric Food Chem. 2010; 58(3): 1903-8.	被験者が1度高血圧患者 (血圧に係る研究)
	5	19542766	Allergol Int. 2009; 58(3): 437-44.	スギ花粉症症状改善の研究だが 被験者が重度のニホンスキ花粉症患者 ⇒参考として研究内容情報をとりまとめ
	6	24561771	Allergol Int. 2014; 63(2): 211-7.	スギ花粉症症状改善の研究だが 被験者が重度のニホンスキ花粉症患者 ⇒参考として研究内容情報をとりまとめ

1.2.2 JDreamⅢ検索

対象品目名(緑茶)及び機能性関与成分名(メチル化カテキン)、更に原著論文で絞り込んだ27報から以下の23報を除外した。尚、この内3報(No. 19、No. 21、No. 22)については参考として研究内容情報を取り纏めた。

除外情報集計表

食品(成分)名：緑茶(メチル化カテキン)				
検索DB名	件数	ID番号	書誌事項	除外理由
JDreamⅢ	1	10A0186169	医学検査 2010; 59(2): 131-6.	症例報告(n=1)
	2	13A1121400	薬理と治療 2013; 6: 577-85.	ヒト介入試験ではない(動物試験)
	3	13A0614274	同志社女子大学生生活科学 2013; 46: 58-64.	ヒト介入試験ではない(<i>in vitro</i> 試験)
	4	08A0119301	茶業研究報告 2007; 104: 43-50.	安全性試験
	5	09A0765915	日本食品科学工学会誌 2009; 56(7): 412-8.	ヒト介入試験ではない(動物試験)
	6	15A0118668	日本食品科学工学会誌 2014; 61(12): 586-91.	評価対象食品の機能性に関する論文ではない(緑茶の抽出に関する論文)
	7	14A0546682	JATAFFジャーナル 2014; 2(5): 46-52.	査読論文ではない
	8	13A1296306	耳鼻咽喉科臨床 補冊 2013; 136: 162-7.	経口摂取した論文ではない(べにふうきエキス含有ティッシュ)
	9	09A0765914	日本食品科学工学会誌 2009; 56(7): 403-11.	ヒト介入試験ではない(動物試験)
	10	09A0292119	J Chromatogr 2009; 1216(15): 3223-31.	ヒト介入試験ではない(動物試験)
	11	08A0825825	食品新素材研究会講演資料 2008; 46: 31-7.	査読論文ではない(講演資料)
	12	07A0943783	日本食品工学会誌 2007; 8(3): 109-16.	評価対象食品の機能性に関する論文ではない(緑茶の抽出に関する論文)
	13	06A0227074	Food Sci Technol Res. 2005; 11(3): 248-53.	評価対象食品の機能性に関する論文ではない(緑茶の抽出に関する論文)
	14	05A0868480	J Agric Food Chem. 2005; 53(18):7035-42.	評価対象食品の機能性に関する論文ではない(成分含量に関する論文)
	15	04A0640847	日本食品科学工学会誌 2004; 51(8): 435-39.	評価対象食品の機能性に関する論文ではない(緑茶の抽出に関する論文)
	16	04A0329982	J Am Oil Chem Soc. 2004; 81(3): 269-74.	評価対象食品と直接的関連性がない(カノーラ油に関する論文)
	17	03A0215101	Nahrung. 2003; 47(1):21-3.	評価対象食品と直接的関連性がない(メチル化エピガロカテキンガレートの構造に関する論文)
	18	03A0107878	J Agric Food Chem. 2003; 51(2): 510-4.	評価対象食品と直接的関連性がない(メチル化エピガロカテキンガレートの構造に関する論文)
	19	13A1296305	耳鼻咽喉科臨床 補冊 2013; 136: 155-161.	スギ花粉症症状改善の研究だが被験者に未成年者が含まれている ⇒参考として研究内容情報をとりまとめ
	20	12A1194017	Mol Nutr Food Res. 2012; 56(6): 966-75.	血管・血圧機能の研究 メチル化カテキンの含量が不明
	21	09A0978504	Allergol Int. 2009; 58(3): 437-44.	スギ花粉症症状改善の研究だが被験者が重度のノホスキ花粉症患者 ⇒参考として研究内容情報をとりまとめ
	22	07A1052174	日本補完代替医療学会誌 2007; 4(3): 127-36.	スギ花粉症症状改善の研究だが薬を常用する被験者が含まれている ⇒参考として研究内容情報をとりまとめ
	23	06A0023592	日本食品科学工学会誌 2005; 52(12): 584-93.	評価対象文献「茶09」と同じ研究

1.2.3 医中誌検索

対象品目名(緑茶)及び機能性関与成分名(メチル化カテキン)、更に原著論文及びヒト試験で絞り込んだ6報中除外となった4報は以下の通り。尚、この内2報(No. 3、No. 4)については参考として研究内容情報を取り纏めた。

除外情報集計表				
食品(成分)名: 緑茶(メチル化カテキン)				
検索DB名	件数	ID番号	書誌事項	除外理由
医中誌	1	2010131590	医学検査 2010; 59(2): 131-6.	症例報告(n=1)
	2	2000163435	Biosci Biotech Biochem 2000; 64(2): 452-4.	ヒト介入試験ではない(<i>in vitro</i> 試験)
	3	2001057458	Allergol Int. 2009; 58(3): 437-44.	スギ花粉症症状改善の研究だが被験者が重度の「ホスキ」花粉症患者 ⇒参考として研究内容情報をとりまとめ
	4	2008084403	日本補完代替医療学会誌 2007; 4(3): 127-36.	スギ花粉症症状改善の研究だが薬を常用する被験者が含まれている ⇒参考として研究内容情報をとりまとめ

1.3 検索結果(評価対象論文の選定結果と得られた評価対象機能)

最終的に評価対象論文として選別された4報のヒト介入試験論文を機能別に振り分けた結果は以下の通り。

文献番号	書誌情報	機能
茶 45	日本食品新素材研究会誌 2005; 8(2): 65-80.	通年性アレルギー性鼻炎の症状軽減
茶 10	日本臨床栄養学会雑誌 2005; 27(1): 33-51.	通年性アレルギー性鼻炎の症状軽減
茶 09	Cytotechnology. 2007; 55(2/3): 135-142.	季節性アレルギー性鼻炎の症状軽減
茶 11	健康・栄養食品研究 2004; 7(2): 15-30.	季節性アレルギー性鼻炎の症状軽減

評価対象となりうるヒト介入試験論文が2報以上あることを総合評価の目安とする、農産物の機能性評価委員会の評価基準に従い、研究レビューの実施可否を判断した。その結果、季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎の症状軽減についてそれぞれ2報選出されたが、両者は症状と作用機序の観点からも同等に扱えると判断し、評価機能を「アレルギー体質による目・鼻の不快感の軽減」とした。

尚、除外論文の中から参考として研究情報を取り纏めることとなった4報は以下の通り。

文献番号	書誌情報	機能
茶 01	Allergol Int. 2014; 63(2): 211-7.	季節性アレルギー性鼻炎の症状軽減
茶 02	耳鼻咽喉科臨床 補冊 2013; 136: 155-161.	季節性アレルギー性鼻炎の症状軽減
茶 07	Allergol Int. 2009; 58(3): 437-444.	季節性アレルギー性鼻炎の症状軽減
茶 08	日本補完代替医療学会誌 2007; 4(3): 127-136.	季節性アレルギー性鼻炎の症状軽減

2. 機能性評価対象論文における機能性情報と評価結果

2.1 対象機能:アレルギー体質による目・鼻の不快感の軽減

2.1.1 ヒト介入試験のまとめ

論文報数のまとめ

		効果あり		判定保留		効果なし		負の効果あり	
ヒト介入試験	合計	4 報		0 報		0 報		0 報	
		RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外
総計: 4 報	QL1:	2 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報
	QL2:	2 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報
	QL3:	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報

評価対象論文はすべて「効果あり」であった(QL1:RCT2報、QL2:RCT2報)。

「効果あり」論文の内容は以下の通り。

- ① (茶 45、QL1) 通年性アレルギー性鼻炎の日本人成人男女(軽症～中等症)に、べにふうき緑茶(メチル化カテキンとして 34mg/日摂取)、対照としてやぶきた緑茶(メチル化カテキンを含まない)を毎日 12 週間飲用させた結果、べにふうき群(38 名)では、飲用7～12 週の鼻症状スコア、飲用4～12 週目の目症状スコアで、やぶきた群(37 名)に比べて有意な改善がみられた。
- ② (茶 10、QL1) 通年性アレルギー性鼻炎の日本人成人男女(症状スコアから軽症～中等症と考えられる)に、べにふうき緑茶(メチル化カテキン 34mg/日または 17mg/日摂取)、対照としてやぶきた緑茶(メチル化カテキンを含まない)を毎日 12 週間飲用させた結果、べにふうき(34mg)群(23 名)では、前観察期間と比較して鼻症状スコアの有意な低下が見られたが、べにふうき(17mg)群(23 名)とやぶきた群(22 名)では有意な改善は見られなかった。目の症状スコアに関しては、全群で前観察期間に比べて有意な改善が見られた。
- ③ (茶 09、QL2) スギ花粉飛散時期に目・鼻の不快感を呈する日本人成人男女に対し、スギ花粉飛散時期開始の約2か月前から、べにふうき緑茶(メチル化カテキン推定摂取量: 31.3mg/日)、対照としてやぶきた緑茶(メチル化カテキンを含まない)を毎日飲用させた結果、飲用開始から 11 週経過時の症状スコア(日誌記載)について、べにふうき群(9名)ではやぶきた群(9名)に比べて 10 項目中、鼻水と目の痒みの2項目で有意な改善が見られた。
- ④ (茶 11、QL2) スギ花粉症を有すると申告した日本人成人男女に対し、メチル化カテキンを含むべにふうき緑茶(メチル化カテキンの推定摂取量:34.9mg/日)または対照として、やぶきた緑茶(メチル化カテキンを含まず)を 52 日間飲用させた結果、べにふうき群(9名)では、花粉飛散ピーク直前(摂取開始から 25 日経過)の IgE 値の摂取前値に対する増加率

がやぶきた群(9名)に比べて有意に低かった。またその後の期間も低い傾向が見られた。尚、ヒスタミン量についても抑制傾向が見られた。花粉症状スコア(日誌)についても、目の痒み、鼻づまり、咽頭痛、生活への支障度などで有意な改善が見られた

以上のことから、メチル化カテキンを含む緑茶の継続的飲用(1日 34mg 程度、1~2か月程度以上)は、アレルギー体質の者の目・鼻の不快感の軽減に有効と考えられる。

● 評価対象論文

ヒト介入試験(効果あり):4報

QL1 茶 45 日本食品新素材研究会誌 2005; 8(2): 65-80.

茶 10 日本臨床栄養学会雑誌 2005; 27(1): 33-51.

QL2 茶 09 Cytotechnology. 2007; 55(2/3): 135-142.

茶 11 健康・栄養食品研究 2004; 7(2): 15-30.

ヒト介入試験(効果の判定保留):該当なし

ヒト介入試験(効果なし):該当なし

ヒト介入試験(負の効果あり):該当なし

2.1.2 参考情報

被験者に重度のアレルギー性鼻炎患者を含むことなどを理由に評価対象外とした以下の4報についても参考情報としてまとめた。尚、4報中3報が効果あり、1報が判定保留であった。

- ・(茶 01) 花粉飛散時期の約 10 週間前から、べにふうき緑茶を飲用した群(メチル化カテキン 40.8mg/日)と対照群(やぶきた茶:メチル化カテキンを含まない)を比較した。花粉飛散のピーク時の症状スコア(日誌)の AUC について、目の総合的症狀スコア、鼻の総合的症狀スコアなど 10 項目中7項目で、べにふうき緑茶群で有意な改善が見られた。また、VAS による生活上の支障度においても有意な改善が見られた。また、スギ花粉曝露による血中の好酸球の増加がべにふうき緑茶では対照群に比べて抑えられた(各群内での前後比較)。これらの事から、べにふうき緑茶(メチル化カテキンを豊富に含む)のスギ花粉症の症状軽減作用、季節性アレルギー性鼻炎の補完/代替治療手段としての可能性が示された。(効果あり)
- ・(茶 02) メチル化カテキンを含むべにふうき緑茶(メチル化カテキンの推定摂取量:34mg/日)または対照としてやぶきた緑茶(メチル化カテキンを含まず)を飲用させて、呼吸時の鼻腔抵抗値を比較した。その結果、飲用開始前と比較して飲用開始後1・2・3・4ヶ月を通じてべにふうき緑茶群では有意な改善が見られた(対照群でも改善は見られたが有意差なし)。以上のことから、べにふうき緑茶の継続的飲用はスギ花粉症の鼻閉改善に有効と考えられる。(効果あり)
- ・(茶 07) 1日当たり 34mg のメチル化カテキンを含有するべにふうき緑茶の飲用によるスギ花粉症状の軽減作用を、長期間群(花粉曝露の 1.5 か月前である 2006 年 12 月 27 日から 2007 年4月8日まで)または短期間群(スギ花粉飛散後の 2007 年2月 15 日から 2007

年4月8日まで)で比較した。その結果、長期間摂取群の症状治療スコア(AUC)は花粉飛散のピークでは短期間摂取群より著しく低かった。喉頭痛、鼻汁、涙及び日常生活活動の障害についての症状スコアは短期間群に比べて長期間群で有意に良好であった。このことから、スギ花粉飛散の1.5か月前からのべにふうき緑茶の継続的飲用はスギ花粉症の症状スコアの減少に有効であると結論する。(効果あり)

- ・(茶08) メチル化カテキンを含むべにふうき緑茶(メチル化カテキンの摂取量:34mg/日)または対照としてやぶきた緑茶(メチル化カテキン含まず)を約2か月間飲用させ、花粉症状スコア(日誌)を比較した。その結果、目・鼻の症状の日毎推移に対照群との有意差は見られなかった。また、QOLの障害度についても有意差は見られなかった。一方、合計薬剤スコア(花粉飛散ピーク時期以降)は、改善傾向($p<0.1$)が見られた。スギ花粉症状の増悪時に薬剤使用量が少なくなる可能性があり、補完的対策の選択肢となる可能性が示唆された。(判定保留)

2.1.3 作用機序に関する論文の概要とまとめ

主要なメチル化カテキンである、エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート(EGCG3"Me)について、ヒト好塩基球株KU812表面の茶カテキン受容体67kDaラミニンレセプター(67LR)への結合により、ミオシンII調節軽鎖(MRLC)のリン酸化を阻害すること、またERK1/2リン酸化の抑制により高親和性IgEレセプター($Fc\epsilon RI$)の発現を抑制することが示唆された¹⁾。

またEGCG3"Meなどのメチル化カテキンは、マスト細胞を用いた試験でもIgEとアレルゲンの結合による細胞の活性化(ヒスタミン、ロイコトリエン、サイトカインの生成及び分泌)を抑制した。マスト細胞活性化の初期の伝達系への影響をみたところ、メチル化カテキンはマスト細胞の活性化に重要な役割を持つチロシンキナーゼ(Lynなど)を阻害した²⁾。

マスト細胞などの $Fc\epsilon RI$ にIgE抗体が結合し、アレルゲンで架橋されると細胞が活性化し、ヒスタミンなどの炎症性メディエーターの放出が促されることから、メチル化カテキンの抗アレルギー効果の作用機序の一つとして、 $Fc\epsilon RI$ の発現抑制を通じたマスト細胞や好塩基球の活性化抑制が考えられる。また、チロシンキナーゼ(Lynなど)阻害によるマスト細胞内の情報伝達系の阻害も見られたことから、メチル化カテキンはマスト細胞や好塩基球の活性化の初期及び後期のプロセスを阻害するものと考えられる¹⁾。

以上のことから、メチル化カテキンはマスト細胞や好塩基球の活性化(脱顆粒⇒ヒスタミン放出)を抑制し、アレルギー体質によるアレルギー症状を抑制し目・鼻の不快感を軽減すると考えられる。

尚、緑茶中の主要なカテキンであるエピガロカテキンガレート(EGCG)にも、 $Fc\epsilon RI$ の発現抑制を通じたヒスタミンの放出抑制が報告されている³⁾。しかし、EGCG3"Meなどのメチル化カテキン類はマスト細胞のヒスタミン放出をEGCGより強く阻害することが示されている⁴⁾。また、メチ

ル化カテキン類は、マウスへの経口投与で EGCG に対して有意に高い吸収率を示し、血漿中でより高い安定性を示すと共に吸収後の消失も緩慢であった⁵⁾。更にヒト試験においても投与量が 5.1 倍の EGCG に対して大きな AUC を示し、代謝も緩やかであった⁶⁾。こうしたメチル化カテキンの良好な安定性と優れた吸収率により、メチル化カテキン含有緑茶がメチル化カテキンを含まない通常の緑茶に比べて強い抗アレルギー性を有する可能性がある。

2.1.4 評価対象論文から得られた機能性関与成分の摂取量と期間

メチル化カテキンの摂取は、ペットボトル飲料として摂取させた場合(茶 45、茶 10)と、ティーバッグを煮出して摂取させた場合(茶 09、茶 11)の2形態であった。ペットボトルの場合は1日 34mg 摂取の条件で実施された。一方、ティーバッグ形態(茶葉中のメチル化カテキン含有量約 45mg または約 50mg)では抽出率 70%(未発表データ)として、1日 31.3~34.9mg と推定される。尚、1日 17mg の摂取では効果が確認出来なかった(茶 10)。

1日摂取量 (メチル化カテキンとして)	31.3~34.9mg
摂取期間	4~12 週間

尚、スギ花粉症を有する者を対象とした試験(茶 09、茶 11)では、スギ花粉飛散のピーク時期の1~2か月前から飲用開始された。

2.1.5 機能性評価結果

農産物の機能性評価委員会における審議の結果は以下の通り。

(2.1.1 ヒト介入試験のまとめ及び添付資料4の総合評価表に基づき評価)

評価項目	アレルギー体質による 目・鼻の不快感の軽減
総合評価	A
研究のタイプ・質・数	B
一貫性の目安	A

今回の調査では、対象者が、境界域に該当するか、疾病者に該当するかの判断は、すべて試験実施者に事前に確認し、境界域に該当するとの回答を得られた論文のみを評価対象論文として採択した。2.1.1 ヒト介入試験のまとめに示したように、緑茶(メチル化カテキン)の摂取でアレルギー症状の改善に対して、効果があるとされる質のレベルが中程度以上の RCT 論文が 4 報以上ある一方、効果がないとされる論文が 0 報であったことから、「研究のタイプ・質・数」は B 評価、一貫性の目安は A 評価となった。以上の内容を総合的に評価した結果、緑茶(メチル化カテキン)はアレルギー体質による目・鼻の不快感の軽減に対して、明確で十分な根拠があるとの判断になった(総合評価 A)。

尚、農産物の機能性評価委員会の審議において、委員から以下のような指摘があった。

- ・ 今回、重度のスギ花粉症患者が被験者として含まれる試験を評価対象除外としているが、アレルギー性鼻炎のような場合にこうした線引きが適切か、服薬状況の取扱いも含めて今後議論する必要があるのではないか。
- ・ 季節により、症状の重度は変動するものである。普段メチル化カテキンを一定量含む緑茶を飲んでいれば、薬を使わずに済むという予防的投与の観点からいうと、食品の機能としてはむしろ望ましい。
- ・ そもそも病者の定義は、通院している人なのか。OTC服用者はどうなるのか。ある一部の期間のみ処方薬が必要になるような人も病者なのか、といった問題もある。こうした被験者のデータをすべて除外としてしまうと、正しい結果が出ないのではないか。
- ・ 病者を除外する意味について、その背景にある考え方が明確であれば境界域の線引きも判断できるが、これをはっきりさせずに単に病者を除いてしまうと、評価は難しくなる。

3. 評価対象論文から得られたその他の事項

3.1 有害事象報告

評価対象論文において、被験食に起因する有害な影響は見出されなかった。

3.2 製法・加工・調理に関する情報等

評価対象論文において、製法・加工・調理に関する情報は特に見いだされなかった。

4. 引用文献

- 1) Biochem Biophys Res Commun. 2007;364 (1):79-85
- 2) J Immunol. 2004;172:4486-92
- 3) J Agric Food Chem. 2007;55(17):7144-8
- 4) J Agric Food Chem. 2012;60(9):2165-70
- 5) Fragrance J. 2000;28:46-52
- 6) Cytotechnology. 2007;55(2-3):135-42

III-4. 鶏肉(イミダゾールジペプチド)の機能性評価について

1. データベース検索結果

1.1 検索フロー

PubMed、JDreamⅢ、医中誌を用いて鶏肉に含まれるイミダゾールジペプチドの機能性に関する文献検索を行った。その結果は以下の通り。

1.1.1 PubMed 検索

PubMed では、対象品目名(鶏肉)と機能性関与成分名(イミダゾールジペプチド(その成分名である「アンセリン」、「カルノシン」、「バレニン」も含む))で検索を行い(検索式は下表を参照)、383 報がヒットした。次に「ヒト」と「介入試験」で絞り込みを行った結果4報が選出された(基本絞り込み条件1)が、抄録や本文確認により除外すべき論文を精査した結果、1報のヒト介入試験が評価対象候補として選出された。また、観察研究についても絞り込みを行ったが1報も選出されなかった(基本絞り込み条件2)。

<PubMed 検索結果まとめ>

食品(成分)名:	鶏肉(イミダゾールジペプチド)	検索日(年/月/日):	2015/2/19
----------	-----------------	-------------	-----------

【一次検索】	食品(成分)、学名、素材名など	383	報
検索式	(poultry OR chicken OR duck) AND (imidazole AND peptide) OR anserine OR carnosine OR balenine)		

基本絞り込み条件		不要情報の除外作業		
		前	⇒	後
1	AND Clinical Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms]	4		1
2	AND Observational Study[ptyp]	0		
以下参考情報				
3	AND Meta-Analysis[ptyp]	0		
4	AND systematic[sb]	0		

不要情報除外作業後の集計			
機能	ヒト介入試験		総報数
	RCT	RCT以外	
運動による疲労の改善(身体的パフォーマンス・疲労感)	0	1	1
総報数	0	1	1

1.1.2 JDreamIII検索

JDreamIIIでは、対象品目名(鶏肉)から検索を行い(検索式は下表を参照)、23,419 報がヒットした。次に、機能性関与成分名(イミダゾールジペプチド(その成分名である「アンセリン」、「カルノシン」、「バレニン」も含む))、「ヒト試験」及び「原著論文」で絞り込みを行った結果3報が選出され(基本絞り込み条件1)、抄録や本文確認により除外すべき論文を精査した結果、2報のヒト介入試験が評価対象候補として選出された。

<JDreamIII 検索結果まとめ>			
食品(成分)名:	鶏肉(イミダゾールジペプチド)	検索日(年/月/日):	2015/2/19
【一次検索】	食品(成分)、学名、素材名など	23419	報
検索式	(食肉/CT AND ニワトリ/CT) OR 鶏肉/CT OR (鳥 AND 肉)		
基本絞り込み条件		不要情報の除外作業	
		前	後
1	AND (((イミダゾール AND ペプチド) OR (imidazole AND peptide))/ALE OR (アンセリン OR カルノシン OR バレニン OR anserine OR carnosine OR balenine)/ALE) AND (ヒト/CT) AND ei/dT	3	⇒ 2
不要情報除外作業後の集計			
機能		ヒト介入試験	
		RCT	RCT以外
運動による疲労の改善(身体的パフォーマンス・疲労感)		0	2
総報数		0	2

1.1.3 医中誌検索

医中誌では、対象品目名(鶏肉)から検索を行い(検索式は下表を参照)、3,846 報がヒットした。次に、機能性関与成分名(イミダゾールジペプチド(その成分名である「アンセリン」、「カルノシン」、「バレニン」も含む))で絞り込みを行ったところ 16 報が選出された(基本絞り込み条件1)。さらに、「ヒト」及び「原著論文」で絞り込みを行った結果、6報が選出され(基本絞り込み条件2)、抄録や本文確認により除外すべき論文を精査した結果、2報のヒト介入試験が評価対象候補として選出された。

＜医中誌 検索結果まとめ＞

食品(成分)名:	鶏肉(イミダゾールジペプチド)	検索日(年/月/日):	2015/2/19
【一次検索】	食品(成分)名、学名、素材名など	3846	報
検索式 (食肉/TH AND ニワトリ/TH) OR 鶏肉/AL OR (鳥/AL AND 肉/AL)			
基本絞り込み条件		不要情報の除外作業	
		前	後
1	AND (イミダゾールジペプチド/AL OR imidazole dipeptide/AL) OR (anserine/TH OR アンセリン/AL) OR (carnosine/TH OR カルノシン/AL) OR (balenine OR バレニン/AL)	16	
2	1 AND (PT=原著論文 CK=ヒト)	6	⇒ 2

不要情報除外作業後の集計			
機能	ヒト介入試験		総報数
	RCT	RCT以外	
運動による疲労の改善(身体的パフォーマンス・疲労感)	2	0	2
総報数	2	0	2

1.2 除外情報のまとめ

上述の検索結果から、抄録・本文確認による内容精査で除外された論文の書誌事項と除外理由について、データベース別に以下にまとめる。論文の選定結果に基づく機能選定の経緯は、次項で詳述する。

1.2.1 PubMed 検索

PubMed の検索で除外された3報は以下の通り。

除外情報集計表

食品(成分)名: 鶏肉(イミダゾールジペプチド)				
検索DB名	件数	ID番号	書誌事項	除外理由
PubMed	1	23831862	Med Sci Monit. 2013;19:540-7	イミダゾールジペプチドの関与が不明 (プランズチキンエッセンスの精神疲労回復効果に関する論文)
	2	16554972	Amino Acids. 2006;30(3):279-89	関与成分の機能に関する論文でない (βアラニンの筋中カルノシン合成に関する論文)
	3	16531904	Med Sci Sports Exerc. 2006;38(2):334-8	未成年を対象とした論文 (カルノシン及びアンセリンの緩衝作用に関する論文)

1.2.2 JDreamⅢ検索

JDreamⅢの検索で除外された1報は以下の通り。

除外情報集計表				
食品(成分)名:鶏肉(イミダゾールジペプチド)				
検索DB名	件数	ID番号	書誌事項	除外理由
JDreamⅢ	1	89A0048368	九州神経精神医学 1987;33(3-4):333-338	評価対象食品と直接的関連性がない (抗うつ薬ミアンセリンの症例報告)

1.2.3 医中誌 検索

医中誌の検索で除外された4報は以下の通り。

除外情報集計表				
食品(成分)名:鶏肉(イミダゾールジペプチド)				
検索DB名	件数	ID番号	書誌事項	除外理由
医中誌	1	2008181003	薬理と治療 2008;36(3):225-235	評価対象食品の機能性に関する論文でない (CBEXの安全性試験に関する論文)
	2	2008181002	薬理と治療 2008;36(3):213-224	評価対象食品の機能性に関する論文でない (CBEXの安全性試験に関する論文)
	3	2010288802	環太平洋大学研究紀要 2008;1:83-87	査読付き論文ではない (CBEXの遅発性筋肉痛および筋疲労に関する論文)
	4	1989072979	九州神経精神医学 1987;33(3-4):333-338	評価対象食品と直接的関連性がない (抗うつ薬ミアンセリンの症例報告論文)

1.3 検索結果(評価対象論文の選定結果と得られた評価対象機能)

ア. ヒト介入試験

各データベース間の重複を整理し、評価対象論文として最終的に選出された5報のヒト介入試験論文を機能別に振り分けた結果は以下の通り。

文献番号	書誌情報	機能
鶏 01	Int J Sport Health Sci. 2006; 4:86-94	運動による疲労の改善
鶏 02	体力科学 2003;52(3):255-263	運動による疲労の改善
鶏 03	薬理と治療 2008;36(3):199-212	運動による疲労の改善
鶏 06	薬理と治療 2009;37(3):255-263	運動による疲労の改善
鶏 09	J Strength Cond Res. 2011;25(2):398-405	運動による疲労の改善

イ. 観察研究(縦断研究・横断研究)

農産物の機能性表示において、縦断研究は評価対象とすることができる。今回の検索では、縦断研究、横断研究共に見出せなかった。

ウ. 評価対象機能の選定

評価対象となりうるヒト介入試験論文が2報以上あることとした農産物の機能性評価委員会の評価基準に従い、研究レビューの実施可否を判断した。その結果、評価対象論文が2報以上選出された「運動による疲労の改善」に関する機能について評価を実施した。

2. 機能性評価対象論文における機能性情報と評価結果

2.1 対象機能: 運動による疲労の改善(身体的パフォーマンス・疲労感)

2.1.1 ヒト介入試験のまとめ

論文報数のまとめ

		効果あり		判定保留		効果なし		負の効果あり	
ヒト介入試験	合計	3 報		0 報		2 報		0 報	
		RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外
総計: 5 報	QL1:	2 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報
	QL2:	0 報	1 報	0 報	0 報	0 報	1 報	0 報	0 報
	QL3:	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	1 報	0 報	0 報

鶏肉(イミダゾールジペプチド)の調査結果は、効果ありの論文3報(QL1:RCT2報、QL2:RCT以外1報)、効果なしの論文2報(QL2:RCT以外1報、QL3:RCT以外1報)であり、すべて健康な日本人を対象とした論文であった。

①(鶏 03、QL1) 健常男女 20 名(解析は 17 名)において、0mg/日及び 400mg/日(鶏肉より抽出したイミダゾールジペプチドを 60mL の飲料として)の 29 日間摂取試験で、10 秒間ハイパワーテストの回復時 3.5 時間後の最大回転数の低下(変化量)を有意に抑制していた。さらに、負荷4時間後及び回復4時間後の主観的評価である疲労感(VAS の変化量)が有意に低下していることが認められたため、効果ありとした。

②(鶏 06、QL1) 日常的な作業の中で疲労を自覚している健常男女 207 名において、プラセボ、200mg/日及び 400mg/日(鶏肉より抽出したイミダゾールジペプチドを 60mL の飲料として)のイミダゾールジペプチドの8週間摂取試験で、身体的パフォーマンスの評価においては、有意な変化が認められなかった。しかし、主観的評価である疲労感(非運動時の VAS)において 200mg/日摂取群で、摂取3、4及び6週目に、400mg/日摂取群で摂取2週目以降に、プラセボ群に対して有意な抑制が認められたため、効果ありとした。

③(鶏 01、QL2) 健常男性 16 名において、0g/日及び4g/日のイミダゾールジペプチド(鶏肉より

抽出したイミダゾールジペプチドを 100mL 中に2g 含む飲料として1日2回)の 30 日間摂取試験で、前後比較ではあるが、運動時間の延長及び自覚的運動強度の有意な低下が認められたため、効果ありとした。

④(鶏 09、QL2) 健常男性 22 名において、0g/日及び4g/日(鶏肉より抽出したイミダゾールジペプチドを 100mL 中に2g 含む飲料として1日2回)の 30 日間摂取試験で、等速性最大筋力、疲労度において、有意な変化が認められなかったため、効果なしとした。

⑤(鶏 02、QL3) 健常男性 13 名において、1.52g/日及び 4.56g/日(鶏肉より抽出したイミダゾールジペプチドを含むスープとして)の 37 日間摂取試験で、筋中カルノシン濃度から、低カルノシン群と高カルノシン群に分けて解析したところ、最高パワー、平均パワー、区間パワーにおいて、有意な変化が認められなかったため、効果なしとした。

上記の知見から、健康な人の運動による疲労感の改善を助ける可能性が示唆されている。

・評価対象論文

ヒト介入試験(効果あり):3報

QL1 (鶏 03) 薬理と治療 2008;36(3):199-212

(鶏 06) 薬理と治療 2009;37(3):255-263

QL2 (鶏 01) Int J Sport Health Sci. 2006;4:86-94

ヒト介入試験(効果の判定保留):該当なし

ヒト介入試験(効果なし):2報

QL2 (鶏 09) J Strength Cond Res. 2011;25(2):398-405

QL3 (鶏 02) 体力科学 2003;52(3):255-263

ヒト介入試験(負の効果あり):該当なし

2.1.2 作用機序に関する論文の概要とまとめ

高強度運動時には、筋肉と血液中で高い乳酸濃度が観察され、pH の低下をもたらすとともに活性酸素が増大することが報告されている。活性酸素や筋 pH の低下は、エネルギー産生を抑制し、筋収縮の反応性を低下させると考えられている¹⁻²⁾。

詳細なメカニズムは明らかとなっていないが、イミダゾールジペプチドは、高い抗酸化作用³⁻⁵⁾と pH 緩衝能を有していることから、それらの作用を介して、高強度運動時の筋肉の疲労及びそれに伴う疲労感の改善に寄与しているものと推察される⁶⁻⁷⁾。

2.1.3 評価対象論文から得られた機能性関与成分の摂取量と期間

効果ありとする論文3報におけるイミダゾールジペプチドの摂取量と期間は以下の通り。

1日摂取量 (イミダゾールジペプチドとして)	0.4 ~ 4 g
摂取期間	約 4~8週間

2.1.4 機能性評価結果

農産物の機能性評価委員会における審議の結果は以下の通り。

(2.1.1 ヒト介入試験のまとめ及び添付資料4の総合評価表に基づき評価)

評価項目	運動による疲労感の改善 (イミダゾールジペプチドを含む 鶏肉抽出物として評価)
総合評価	C
研究のタイプ・質・数	C
一貫性の目安	C

今回の調査では、評価対象論文において、鶏肉を摂取した試験が見つからず、すべてイミダゾールジペプチドを含有する鶏肉抽出物を使用した試験であったことから、鶏肉への外挿性に問題があるため「イミダゾールジペプチドを含む鶏肉抽出物」として評価を実施した。2.1.1 ヒト介入試験のまとめに示したように、運動による疲労感の改善に関しては、効果があるとされる論文が2報あり、効果がないとされる論文が0報であったことから、「研究のタイプ・質・数」はC評価、一貫性の目安はC評価となった。以上の内容を総合的に評価した結果、鶏肉抽出物(イミダゾールジペプチド)は運動による疲労感の改善に対して、示唆的な根拠があるとの判断になった(総合評価 C)。尚、鶏肉抽出物(イミダゾールジペプチド)摂取時の運動による身体的パフォーマンスの改善に関しては、有意な改善が認められない論文の方が多く存在した。

尚、農産物の機能性評価委員会の審議において、委員から今後の研究の展開について以下の指摘があった。

- ・ 鶏肉抽出物中の他の成分の関与が否定できない。
- ・ イミダゾールジペプチドの運動による疲労感の改善メカニズムに関する詳細な解析が必要。

3. 評価対象論文から得られたその他の事項

3.1 有害事象報告

評価対象論文において、試験食に起因する有害な影響は見出されなかった。

3.2 製法・加工・調理に関する情報等

評価対象論文において、製法・加工・調理に関する情報は特に見いだされなかった。

4. 引用文献

- 1) Int J Sport Health Sci. 2006;4:86-94
- 2) 日本栄養・食糧学会誌 2002;55(2):73-8
- 3) Biochem Int. 1987;15(6):1105-13
- 4) Comp Biochem Physiol B. 1988;89(2):245-50
- 5) Biosci Biotechnol Biochem. 2008;72(12):3100-6
- 6) Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2005;5(5):493-514
- 7) 日本補完代替医療学会誌 2009;6(3):123-129

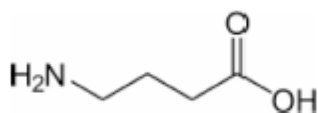
IV. 対象品目の機能性関与成分のバラツキに関する知見

IV-1. コメの機能性関与成分(γ -アミノ酪酸)とバラツキに関する知見

1. γ -アミノ酪酸の概要

γ -アミノ酪酸はアミノ酸の一種で動植物に広く存在する。1950年に哺乳動物の脳から抽出されて以来、甲殻類の神経筋接合部、哺乳類の小脳、脊髄、大脳などに多く存在する抑制系の神経伝達物質であることが明らかにされ、多くの研究が行われてきた。神経伝達物質としての作用以外の生理作用や類似化合物についての研究、医薬品としての研究なども行われている。玄米には γ -アミノ酪酸が多く含まれ、さらに発芽することによって増加し、発芽玄米には白米の約10倍の γ -アミノ酪酸が含まれるともいわれている。 γ -アミノ酪酸を関与成分とする特定保健用食品が許可されている。以下に構造式(分子量)を示す。

γ -アミノ酪酸



分子量: $C_4H_9NO_2 = 103.12$ ¹⁾

2. γ -アミノ酪酸の定量試験方法

γ -アミノ酪酸をオルトフタルアルデヒド (o-phthalaldehyde) で誘導化し、逆相カラムと蛍光検出器 (FLD) (励起波長 340~350 nm、蛍光波長 450~455 nm) を装着した HPLC 法で分析した報告がある ²⁾。

3. コメに含まれる栄養素、成分

白米の成分組成は、炭水化物 75.6 g/100g、水分 15.5 g/100g、蛋白質 6.8 g/100g、脂質 1.3 g/100g となる ³⁾。

発芽玄米においては、下記の通り精米、玄米と比べフェルラ酸と食物繊維の含有量が高いことが報告されている ³⁾。

総フェルラ酸は、精米 11 mg/100g、玄米 34 mg/100g、

発芽玄米(72時間処理) 43 mg/100g、発芽玄米(96時間処理) 50 mg/100g

不溶性食物繊維は、精米 0.6 mg/100g、玄米 2.4 mg/100g、

発芽玄米(72時間処理) 3.6 mg/100g、発芽玄米(96時間処理) 4.9 mg/100g

4. 白米と γ -アミノ酪酸富化胚芽米の成分比較

白米と γ -アミノ酪酸富化胚芽米に含まれる栄養素、成分を比較した報告によると、下記の通り白米に比べ γ -アミノ酪酸富化胚芽米はそれぞれ含有量が多くなる ⁴⁾。

	白米	γ -アミノ酪酸富化胚芽米
γ -オリザノール	検出されず	30 mg/100g
フィチン酸	検出されず	400 mg/100g
イノシトール	検出されず	170 mg/100g
マグネシウム	20 mg/100g	80 mg/100g
亜鉛	4 mg/100g	16 mg/100g
ビタミンB1	0.12 mg/100g	0.54 mg/100g
ビタミンE	0.40mg/100g	3.70 mg/100g
γ -アミノ酪酸	2 mg/100g	12 mg/100g

5. コメの品種による γ -アミノ酪酸富化胚芽米の成分・栄養素のバラツキについて

コメの品種による、栄養素、成分のバラツキに関するデータは、文献検索の結果、見当たらなかった。また関連研究機関とのヒアリングにおいても、該当する資料は入手できなかった。

6. 発芽処理条件(加圧、時間)の違いによる γ -アミノ酪酸含有量のバラツキ

加圧無し:	6.4 mg/100g(0 時間)	8.7 mg/100g(10 時間)	10.8 mg/100g(18 時間)
200 Mpa:	6.4 mg/100g(0 時間)	12.0 mg/100g(10 時間)	16.2 mg/100g(18 時間)
400 Mpa:	6.4 mg/100g(0 時間)	13.0 mg/100g(10 時間)	18.3 mg/100g(18 時間)
700 Mpa:	6.4 mg/100g(0 時間)	11.5 mg/100g(10 時間)	15.9 mg/100g(18 時間)

となり、400 Mpa、10 時間及び 18 時間処理において、 γ -アミノ酪酸の含有量の増加が顕著であった⁵⁾。

7. 品種と発芽処理条件等による γ -アミノ酪酸含有量のバラツキ

発芽処理時間に応じて、玄米中の γ -アミノ酪酸の含有量は増加する。

玄米中の γ -アミノ酪酸含有量 6.04 ± 0.20 mg/100g が、

24 時間発芽処理で 11.02 ± 0.25 mg/100g、48 時間発芽処理で 27.73 ± 0.46 mg/100g、

72 時間発芽処理で 69.21 ± 0.14 mg/100g、96 時間発芽処理で 149.03 ± 5.16 mg/100g

と発芽処理時間とともに増加する報告がある⁶⁾。

外国(タイ)でも γ -アミノ酪酸含有量が頭打ちになる時間が異なるものの、発芽させることで γ -アミノ酪酸含有量が増加することを報告している。

KDML105 という粳(インディカ)米の品種(1978)においては、

玄米中で γ -アミノ酪酸含有量 4.04 mg/100g が、

12 時間発芽処理で 14.6 mg/100g、24 時間発芽処理で 23.48 mg/100g、

36 時間発芽処理で 6.2 mg/100g、48 時間発芽処理で 2.16 mg/100g

また、RD10という糯米の品種(1969)においては、
玄米中で γ -アミノ酪酸含有量 4.56 mg/100g が、

12 時間発芽処理で 14.76 mg/100g、24 時間発芽処理で 20.36 mg/100g、
36 時間発芽処理で 7.15 mg/100g、48 時間発芽処理で 1.51 mg/100g
となる報告がある⁷⁾。

さらに、玄米の浸漬条件(pH、時間)保存時間などによっても発芽玄米の γ -アミノ酪酸の含有量が
変化する。

	γ -アミノ酪酸含有量
6ヶ月保存、pH3 浸漬	83.8±1.8 mg/100g
8ヶ月保存、pH3 浸漬	99.8±0.4 mg/100g
10ヶ月保存、pH3 浸漬	86.3±3.3 mg/100g
8ヶ月保存、pH6.8 浸漬	54.2±3.0 mg/100g

となる報告がある⁸⁾。

以上の通り、玄米の発芽条件の違いにより γ -アミノ酪酸の含有量は大きく影響を受けるため、機能
性関与成分(γ -アミノ酪酸)の成分含有量の表示する場合は注意が必要となる。

8. 引用文献

- 1) BIO INDUSTRY 2010;27(4)
- 2) J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1999;723(1-2):47-59
- 3) Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi 2003;50(10):474-82
- 4) 日本老年医学会雑誌 2004;41(2):211-6
- 5) Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi 1999;46(5):323-8
- 6) Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi 2003;50(10):474-82
- 7) ScienceAsia 2012;38:13-7
- 8) International Journal of Food Science and Technology 2012;47:682-8

IV-2. ウンシュウミカンの機能性関与成分(β-クリプトキサンチン)とバラツキに関する知見

1. ウンシュウミカン(β-クリプトキサンチン)の概要(構造式と成分組成)

1.1 ウンシュウミカンの栽培地と面積

国内のウンシュウミカン栽培は、茨城県、栃木県以南の暖地で栽培され、その栽培面積は、全国で計 37,091.6 ha であり、主要産地は県別で多い順に和歌山 6,857.2 ha、愛媛 5,414.6 ha、静岡 4,360.16 ha、熊本 3,956.8 ha、長崎 2,399.9 ha、広島 1,934.2 ha、佐賀 1,677.0 ha、香川 1,249.7 ha、福岡 1,037.5 ha、鹿児島 965.9 ha、の順になる¹⁾。

1.2 ウンシュウミカンの地域別の生産量

国内のウンシュウミカンの年間出荷量は約 80 万 4,400 トンである。九州・沖縄地方のウンシュウミカンの主産県は、熊本県、長崎県、佐賀県で、熊本県の出荷量は9万 1,600 トン(約 10%)で全国第4位である。四国地方では、愛媛県が突出して多く、出荷量は 13 万 7,800 トン(約 15%)で全国第2位である。関東・北陸・東海地方の主産県は静岡県、神奈川県で、静岡県の出荷量は 12 万 1,800 トン(約 14%)で全国第3位である。近畿地方では、和歌山県が突出して多く、出荷量は 16 万 8,900 トン(約 19%)で全国第1位である。中国地方では、広島県での出荷量が多い²⁾。

1.3 ウンシュウミカンの地域別の品種と収穫期

ウンシュウミカンを熟期別に、9月から10月に掛けて収穫される「極早生」、10月から12月に掛けて収穫される「早生」、11月から12月頃に収穫される「中生」、11月下旬から12月に収穫される「普通」、これら以降特に遅く出荷される「晩生」に分類しているため、ここでも、その分類に従った。最も栽培面積の広い九州・沖縄地方では、極早生、早生品種の栽培面積が広く、全国的に見た場合、極早生の主産地域といえる。近畿や四国地域は、早生・中生品種の主産地である。関東・北陸・東海地方では、晩生品種の栽培面積が広く、晩生品種の主産地である。九州地方では、温暖な気候を生かして、出荷時期の最も早い極早生が普及しているのに対して、静岡県では貯蔵に適した晩生のウンシュウミカンを活用し、1~3月頃まで貯蔵した後販売する体制が整っている。このようにウンシュウミカンには、成熟期を異にする多くの品種があるが、地域の気象条件に応じて、極早生品種の栽培(九州地方)や貯蔵性の高い晩生品種の栽培(静岡県等)が行われており、地域別に特徴のあるウンシュウミカンの栽培・出荷体系が確立されている¹⁾。

1.4 ウンシュウミカンに含まれる栄養素、成分

ウンシュウミカン(じょうのう/早生、生では、エネルギー45 Kcal、炭水化物 11.9 g、たんぱく質 0.5 g、不溶性食物繊維 0.4 g、水溶性食物繊維 0.3 g、脂質 0.1 g、ビタミンC35 mg、1,900 μg、β-カロテン 89 μg となる。

ウンシュウミカン/じょうのう/普通、生では、エネルギー46 Kcal、炭水化物 12.0 g、たんぱく質 0.7 g、不溶性食物繊維 0.5 g、水溶性食物繊維 0.5 g、脂質 0.1 g、ビタミンC32 mg、β-クリプトキサンチン 1,700 μg、β-カロテン 180 μg となる。

ウンシュウミカン/砂じょう/早生、生では、エネルギー43 Kcal、炭水化物 11.3 g、たんぱく質 0.5 g、不溶性食物繊維 0.2 g、水溶性食物繊維 0.2 g、脂質 0.1 g、ビタミンC35 mg、β-クリプトキサンチン 2,000 μg、β-カロテン 94 μg となる。

ウンシュウミカン/砂じょう/普通、生では、エネルギー45 Kcal、炭水化物 11.5 g、たんぱく質 0.7 g、不溶性食物繊維 0.2 g、水溶性食物繊維 0.2 g、脂質 0.1 g、ビタミンC33 mg、β-クリプトキサンチン 1,800 μg、β-カロテン 190 μg となる³⁾。

1.5 ウンシュウミカンの部位における栄養素、成分の構成

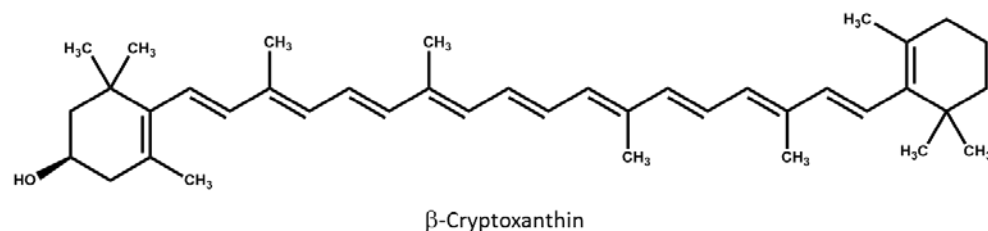
ウンシュウミカンの果肉の構成成分は、炭水化物 20.1 %、ステロールエステル 5.9 %、ワックスエステル 0.6 %、脂肪酸エステル 2.5 %、トコフェロール 0.2 %、遊離脂肪酸 31.9 %、脂肪アルコール 8.3 %、遊離ステロール 6.6 %、ジアシルグリセロール 5.6 %、ヒドロキシ酸 1.5 %、モノアシルグリセロール 1.2 % である。

ウンシュウミカンのじょうのう膜(内果皮)の構成成分は、炭水化物 26.3 %、ステロールエステル 5.6 %、ワックスエステル 1.5 %、脂肪酸エステル 8.0 %、トコフェロール 0.1 %、遊離脂肪酸 20.8 %、脂肪アルコール 8.5 %、遊離ステロール 4.7 %、ジアシルグリセロール 9.9 %、ヒドロキシ酸 1.9 %、モノアシルグリセロール 6.1 % である。

ウンシュウミカンのアルベド(果皮の内側の白い部分)の構成成分は、炭水化物 27.9 %、ステロールエステル 3.2 %、ワックスエステル 2.4 %、脂肪酸エステル 9.9 %、トコフェロール 0.2 %、遊離脂肪酸 30.3 %、脂肪アルコール 2.4 %、遊離ステロール 6.2 %、ジアシルグリセロール 3.8 %、ヒドロキシ酸 0.6 %、モノアシルグリセロール 5.6 % である。

ウンシュウミカンのフラベド(外側の果皮)の構成成分は、炭水化物 35.3 %、ステロールエステル 2.7 %、ワックスエステル 3.5 %、脂肪酸エステル 8.8 %、トコフェロール 0.4 %、遊離脂肪酸 21.9 %、脂肪アルコール 8.4 %、遊離ステロール 5.8 %、ジアシルグリセロール 4.0 %、ヒドロキシ酸 2.0 %、モノアシルグリセロール 2.0 % であり、炭水化物、脂肪酸の割合が多く占める⁴⁾。

1.6 β-クリプトキサンチンの構造式



2. β -クリプトキサンチンの分析方法

ウンシュウミカンに含まれている β -クリプトキサンチンの測定方法として、試料のケン化処理を行った後に液体クロマトグラフィー/紫外吸光光度法による分析方法がある⁵⁾。

また、超臨界流体クロマトグラフィー/質量分析法による β -クリプトキサンチンの分析方法も報告されている⁶⁾。

3. ウンシュウミカンの品種による β -クリプトキサンチンの含有量のバラツキ

3.1 ウンシュウミカンの品種と収穫期における β -クリプトキサンチンの含有量のバラツキ 季節や交配による品種間においても β -クリプトキサンチンの含有量は変化する⁷⁾。

2.954 mg/100g: ウンシュウミカン温室栽培 (7月)

2.986 mg/100g: ウンシュウミカン温室栽培 (8月)

2.156 mg/100g: ウンシュウミカン温室栽培 (9月)

1.057 mg/100g: ウンシュウミカン温室栽培 (熟していない青いもの)

1.462 mg/100g: ウンシュウミカン「宮川早生」(11月)

1.348 mg/100g: ウンシュウミカン「太幸早生」

1.947 mg/100g: ウンシュウミカン「山下紅」

1.154 mg/100g: ウンシュウミカンの100%瓶詰ジュース (参考)

3.2 ウンシュウミカンの部位によるカロテノイド中の β -クリプトキサンチンの構成

ウンシュウミカンの果肉、膜、アルベド、フラベドのそれぞれの部位に含まれている β -クリプトキサンチンの測定では、果肉に多く含まれていることが明らかとなっている⁴⁾。

β -クリプトキサンチンの構成

果肉中のカロテノイド中	26.7%
膜中のカロテノイド中	11.2%
アルベド中のカロテノイド中	9.4%
フラベド中のカロテノイド中	16.0%

4. 引用文献

- 1) 農林水産省生産局生産流通振興課「平成24年産特産果樹生産動態等調査」果樹品種別生産動向調査
- 2) 農林水産省 平成25年産果樹生産出荷統計
- 3) 食品成分データベース(文部科学省)
- 4) Chemistry of Natural Compounds 1989;25(3):293-9
- 5) Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi 1999;46(7):467-72
- 6) Journal of Separation Science 2011;34(24):3546-52
- 7) Food Sci. Technol. Res. 2005;11(1):13-8

IV-3. 緑茶の機能性関与成分(メチル化カテキン)とバラツキに関する知見

1. 緑茶(メチル化カテキン)の概要(構造式と成分組成)

1.1 緑茶の産地と品種、生産量

日本の茶栽培面積は、1980年頃の61,000 haをピークに漸減傾向が続き、2010年には46,800 haとピーク時の77%に低下した。荒茶生産量でも1975年の105,499 tから、2010年には約85,000 tと約81%に減少している¹⁾。

荒茶の生産量が多い順に、静岡県(40,100 t)、鹿児島県(26,000 t)、三重県(7,490 t)、宮崎県(3,215 t)、兵庫県(2,704 t)、京都府(2,704 t)、福岡県(2,312 t)、奈良県(2,266 t)、佐賀県(1,776 t)、熊本県(1,668 t)、埼玉県(1,060 t)となっている。平成20年度統計では、全県で94,330 tの生産があった²⁾。

品種別栽培面積(平成20年)については、多い順に、やぶきた(37,161 ha、76.7%)、ゆたかみどり(2,424 ha、5%)、おくみどり(930 ha、1.92%)、さやまかおり(756 ha、1.56%)、さえみどり(734 ha、1.52%)、かなやみどり(669 ha、1.38%)、あさつゆ(490 ha、1%)、べにふうき(100 ha、0.21%)となっている³⁾。

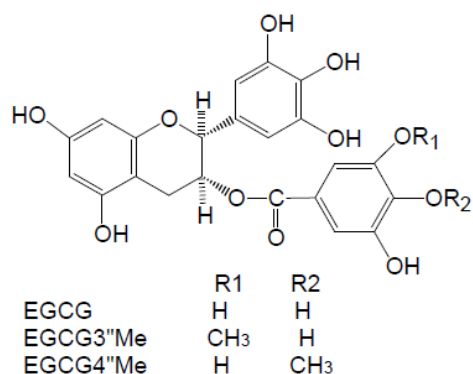
メチル化カテキン含有量が多いとされるべにふうきの栽培面積は、平成20年で鹿児島64.0 ha、静岡29.0 ha、大分9.0 ha、沖縄3.2 ha、熊本3.0 ha、長崎1.9 ha、岐阜0.3 ha、宮崎0.2 haであった。

1.2 緑茶に含まれる栄養素、成分

茶の葉には、ポリフェノールの一種であるカテキン類(渋味)、カフェイン(苦味)、テアニン、グルタミン酸等のアミノ酸(旨味)、各種ビタミン(B、C、D、E)、フラボノール、クロロフィル・カロチン(ビタミンA)・アントシアンなどの色素類、亜鉛・フッ素・セレンなどの微量金属類、遊離糖類、多糖類、サポニンなどが含まれている。茶は、一般にコーヒーよりもポリフェノール、カフェインがわずかに多い。茶に含まれるポリフェノール(タンニンともいう)としては、代表的なカテキン、フラボノール、ロイコアントシアンなどがある。カテキン類としては、エピガロカテキン-3-O-ガレート(EGCG)、エピガロカテキン(EGC)、エピカテキン-3-O-ガレート(ECG)、エピカテキン(EC)等が緑茶中10~20%を占め、渋味や苦味を形成する。

一般にカテキン類は被覆茶葉より露天茶葉の方が多く、夏茶で多くなる。紅茶は揉捻、発酵過程中酸化酵素によりカテキンの大部分がテアフラビン(カテキンの二量体で橙色の色素)やテアルビジン(さらに高度重合した赤色ないし褐色色素)に変化する。

1.3 メチル化カテキンの構造式と成分組成



水の中に溶けた状態で加熱されると異性化体の GCG3 が増加する。

細胞実験では、抗アレルギー作用の強さは、GCG3 > GCG > EGCG の順となっている⁴⁾。

2. メチル化カテキンの分析方法

水による茶抽出物に含まれているメチル化カテキン(カテキン類)の測定方法として、液体クロマトグラフィー/電気化学検出法による分析方法がある⁵⁾。

また、液体クロマトグラフィー/フォトダイオードアレイ検出法もある⁶⁾。

3. 品種による成分・栄養素のバラツキについて

3.1 品種と収穫期と産地と部位によるメチル化カテキンのバラツキ

メチル化カテキンは、EGCG3''Me は「べにほまれ」とその後代(「べにふじ(茶農林 22 号)」、「べにふうき(茶農林 44 号)」)に多く含まれている⁷⁾。

「べにふうき」のメチル化カテキン含有量は2、3番茶で多くなる。

静岡(金谷)では1～3番茶よりも、秋冬番茶が最も多く、鹿児島(枕崎)では1番茶、3番茶、秋冬番茶よりも、2番茶が最も多い。沖縄(名護)では2～4番茶、秋冬番茶よりも、1番茶が最も多く、2.5 %を超える含有量になる⁸⁾。

メチル化カテキンは紅茶にすると消失するので、緑茶に製造しないと利用できない。葉位では成熟葉に多く含まれ、茎にはほとんど含有されていなかった⁹⁾。

3.2 品種によるメチル化カテキンの含有量

メチル化カテキンは、べにふじ 1.52 %、べにふうき 1.50 %、べにほまれ 1.24 %に多く含まれる¹⁰⁾。
やぶきたには、エピガロカテキングレートが 134.2 mg/g、ガロカテキングレートが 21.4 mg/g 含まれるがメチル化カテキンは含まれない。

べにふうきには、エピガロカテキングレートが 108.5 mg/g、ガロカテキングレートが 19.1 mg/g 含まれ、メチル化カテキンは 26.3 mg/g 含まれる¹¹⁾。

3.3 産地、収穫時期によるメチル化カテキンのバラツキ

季節や交配による品種間においてもメチル化カテキンの含有量は変化する。

べにほまれ	1番茶	5/11 摘	メチル化カテキン	0.596 %
べにほまれ	2番茶	7/1 摘	メチル化カテキン	0.704 %
べにほまれ	3番茶	7/30 摘	メチル化カテキン	0.714 %
べにほまれ	4番茶	9/27 摘	メチル化カテキン	0.725 %
べにふうき	1番茶	5/6 摘	メチル化カテキン	0.851 %
べにふうき	2番茶	7/1 摘	メチル化カテキン	1.497 %
べにふうき	3番茶	8/5 摘	メチル化カテキン	0.811 %
べにふうき	4番茶	9/27 摘	メチル化カテキン	1.299 %

上記の報告によると、べにふうき2番茶がメチル化カテキンを最も多く含む¹²⁾。

別の報告では

べにふうき	1番茶	ECG3"Me	0.38±0.00 %	EGCG3"Me	0.74±0.01 %
べにふうき	2番茶	ECG3"Me	0.65±0.01 %	EGCG3"Me	1.90±0.01 %
べにふうき	3番茶	ECG3"Me	1.05±0.01 %	EGCG3"Me	3.16±0.03 %
べにふじ	1番茶	ECG3"Me	0.20±0.00 %	EGCG3"Me	0.83±0.01 %
べにふじ	2番茶	ECG3"Me	0.36±0.01 %	EGCG3"Me	1.84±0.04 %
べにふじ	3番茶	ECG3"Me	0.68±0.03 %	EGCG3"Me	3.07±0.15 %
べにほまれ	1番茶	ECG3"Me	0.27±0.01 %	EGCG3"Me	0.62±0.01 %
べにほまれ	2番茶	ECG3"Me	0.44±0.01 %	EGCG3"Me	1.13±0.01 %
べにほまれ	3番茶	ECG3"Me	0.35±0.00 %	EGCG3"Me	1.04±0.01 %
べにひかり	1番茶	ECG3"Me	0.24±0.01 %	EGCG3"Me	0.30±0.01 %
べにひかり	2番茶	ECG3"Me	0.26±0.01 %	EGCG3"Me	0.66±0.06 %
べにひかり	3番茶	ECG3"Me	0.31±0.01 %	EGCG3"Me	1.20±0.03 %

この報告ではべにふうき3番茶がメチル化カテキンを最も多く含む¹³⁾。

しかし、2～3日の細かい周期間では大きな変化は認められなかった¹³⁾。

また 2006 年2番茶(金谷)で比較した品種の違いによる EGCG3"Me 含有量の差異は、べにふうき(約 2.2 %) > べにふじ(約 1.9 %) > べにほまれ(約 1.15 %) > 大葉烏龍(約 0.95 %) > べにひかり(約 0.65 %)となっている¹⁴⁾。

4. その他

4.1 ベにふうきの特性

ベにふうきのメチル化カテキン含有量は、硬葉で多く(約 2.2%) 茎にはほとんどなく(約 0.1%) 新芽にも少ない(約 0.5%)⁸⁾。

4.2 製造条件とメチル化カテキン含有量

長時間の殺青と高い温度での火入れによりメチル化カテキンは減少する。

蒸熱時間では、蒸 30 秒(約 1.04%)に比べ、蒸 180 秒(約 0.83%)では約8割に減少する。

火入れでは、100°C30 分(約 1.8%)に比べ、180°C25 分では(約 0.95%)では約5割に減少する⁸⁾。

5. 引用文献

- 1) 平成 23 年度革新的農業技術習得支援事業「茶の高品質・安定栽培技術」報告書より
- 2) 平成 20 年全国茶生産団体連合会調査
- 3) 平成 22 年度農林水産省補助事業「農水産物機能性活用推進事業」報告書
- 4) Journal of the Science of Food and Agriculture85:1606-1612(2005)
- 5) J. Agric. Food Chem. 2005;53(18):7035-42
- 6) J. Chromatogr. 2009;A1216:3223-31
- 7) Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi 2001;48 (1):64-68
- 8) (独)農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所 資料
- 9) M. Maeda-Yamamoto et al., Food Science and Technology Research 2004;10(2):186
- 10) Analyst 2001;126:816-20
- 11) Sci. Rep. 2013;25:2749
- 12) J. Agric. Food Chem. 2012;60:2165-70
- 13) Food Sci. Technol. Res. 2014;10(2):186-90

IV-4. 鶏肉の機能性関与成分(イミダゾールジペプチド)とバラツキに関する知見

1. イミダゾールジペプチドの概要

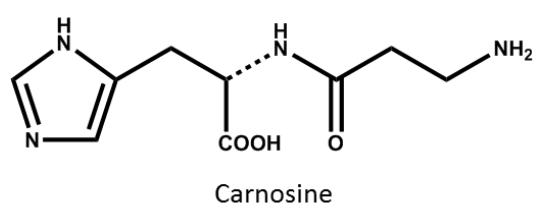
イミダゾールジペプチドは、ヒトを含め動物中の各組織、特に骨格筋中に高濃度に存在し、その含有量・存在比は、動物種、筋の種類により大きく異なる。

鶏肉はイミダゾールジペプチドである「カルノシン」及び「アンセリン」を豊富に含む。

(イミダゾールジペプチドは、β-アラニンとイミダゾール環を含むヒスチジンのふたつのアミノ酸からなるジペプチド骨格を有する成分)

カルノシン(carnosine)

$C_9H_{14}N_4O_3$ Mw=226.23

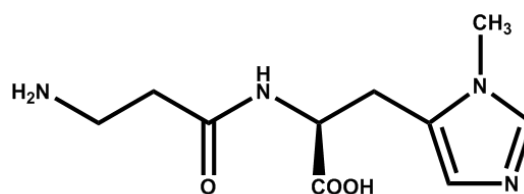


Carnosine

β-alanyl-L-histidine

アンセリン(anserine)

$C_{10}H_{16}N_4O_3$ Mw=240.26



Anserine

β-alanyl-N-methylhistidine

2. 食肉中のイミダゾールジペプチドの含有量

食肉中にイミダゾールジペプチド(カルノシン、アンセリン)は含まれている。その中でも鶏肉にはアンセリンが多く含まれている¹⁾。

	アンセリン	カルノシン	アンセリン/カルノシン
牛	11~46 mg/100g	152~365 mg/100g	0.06~0.2
豚	7~16 mg/100g	104~338 mg/100g	0.02~0.1
馬	3 mg/100g	382 mg/100g	0.01
鶏肉(骨抜き)	55~238 mg/100g	10~90 mg/100g	2.37~5.45
鶏肉	271~335 mg/100g	70~117 mg/100g	2.32~4.07
七面鳥	615 mg/100g	160 mg/100g	3.84
羊(仔羊の肩混)	43 mg/100g	67 mg/100g	0.64
山羊	75 mg/100g	103 mg/100g	0.73

3. イミダゾールジペプチド(カルノシン、アンセリン)の分析方法

①カルノシン、アンセリンの個別定量はできないが、GPC-HPLC-UVによる報告がある²⁾。

②ダンシルクロライドで誘導体化を行った後に、LC/MS/MSで分析する報告がある³⁾。

③HILICによる分析法も報告されつつある⁴⁾。

④食品中で、カルノシン・アンセリンは遊離のジペプチド体で存在する。カルノシン・アンセリンを水抽出し、アミノ酸分析機により分析する。

4. 品種による成分・栄養素のバラツキ

4.1 鶏肉に含まれる栄養素、成分

成鶏肉と若鶏肉の部位ごとの成分を以下に示す。成鶏肉と若鶏肉の成分に大きな違いはないが、例えば部位においては、もも肉と胸肉とでカロリーはそう変わらないが、胸肉の方がタンパク質は多い。脂質は皮に多く含まれるので、皮なしであれば鶏肉は高たんぱく低脂肪である⁵⁾。

食品名	エネルギー kcal	水分 g	たんぱく質 g	脂質 g	炭水化物 g	灰分 g	アミノ酸		
							ナトリウム mg	ヒスチジン mg	アラニン mg
にわとり(成鶏肉)									
手羽(皮付 生)	195	66	23	10.4	0	0.6	44		
むね(皮付 生)	244	62.6	19.5	17.2	0	0.7	31		
むね(皮無 生)	121	72.8	24.4	1.9	0	0.9	34		
もも(皮付 生)	253	62.9	17.3	19.1	0	0.7	42		
もも(皮無 生)	138	72.3	22	4.8	0	0.9	50		
ささ身(生)	114	73.2	24.6	1.1	0	1.1	40		
にわとり(若鶏肉)									
手羽(皮付 生)	211	47.2	17.5	14.6	0	0.7	76		
むね(皮付 生)	191	68	19.5	11.6	0	0.9	38	1000	1200
むね(皮無 生)	108	75.2	22.3	1.5	0	1	42	1200	1300
もも(皮付 生)	200	69	16.2	14	0	0.8	59	630	980
もも(皮無 生)	116	76.3	18.8	3.9	0	1	69	750	1100
ささ身(生)	105	75	23	0.8	0	1.2	33		

(可食部100g中)

4.2 品種による栄養素、成分のバラツキ

国内のプロイラーのほとんどを占める、チャンキー種とコップ種のデータについては、英国スコットランドのエビアジェン社(チャンキー種)と、米国のコップ・バントレス社(コップ種)という海外育種会社が、種の管理を独占的に支配しているため、該当する資料は入手できなかった。

4.3 品種によるイミダゾールジペプチドのバラツキ

英国スコットランドのエビアジェン社(チャンキー種)と、米国のコップ・バントレス社(コップ種)の成分・栄養素のバラツキに関するデータは、文献検索の結果見当たらなかった。また関連研究機関とのヒアリングの結果においても、該当する資料は入手できなかった。

4.4 加熱処理によるアミノ酸及びイミダゾールジペプチドのバラツキ

鶏肉に含まれているアミノ酸及びイミダゾールジペプチド(カルノシン、アンセリン)が熱抽出によって変動するかについて検討したところ、大きな変動は認められていない。

鶏肉を 95℃で加熱抽出した際の経過時間別含有量の変化⁶⁻⁷⁾

カルノシン	0 h	110.0±5.5 μmol/g	10 h	117.6±6.3 μmol/g
	20 h	116.5±6.2 μmol/g	40 h	111.8±5.1 μmol/g
アンセリン	0 h	355.3±12.7 μmol/g	10 h	382.7±21.1 μmol/g
	20 h	384.3±23.4 μmol/g	40 h	372.8±21.3 μmol/g

4.5 給餌等によるイミダゾールジペプチドのバラツキ

餌の影響により成分濃度に大きく開きがある。

鶏の胸筋におけるジペプチド及び遊離アミノ酸濃度に及ぼすβアラニン投与の影響⁸⁾

カルノシン濃度	5459±608 nmol/g
同上	8774±679 nmol/g (βアラニン投与)
アンセリン濃度	10341±320 nmol/g
同上	8268±635 nmol/g (βアラニン投与)

鶏肉に含まれているイミダゾールジペプチド(カルノシン、アンセリン)の含有量に関する知見として、生育中の飼料によってアミノ酸などの含有量に違いが生じることが知られている¹⁰⁾。

鶏肉からイミダゾールジペプチドを摂取する場合、これを考慮する必要がある。

また、評価対象論文中にて試験に供された「鶏胸肉抽出物(CBEX)」は、日本ハム株式会社により開発された食品素材であり、鶏胸肉より温水～熱水で抽出し、珪藻土濾過、限外濾過などで精製して得られる。

5. 引用文献

- 1) Z. Lebensm. Unters.-Forsch. 1976;161(1):7-11
- 2) Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi 2004;51(2):87-91
- 3) International Journal of Food Science and Technology 2007;42:593-600
- 4) J. Agric. Food Chem. 2007;55:4664-9
- 5) 「文部科学省日本食品標準成分表」より
- 6) Poultry Science 2002;81:590-594
- 7) Chicken extracts were obtained from United States and France.
- 8) Animal Science Journal 2005;76:249-54

V. 対象品目及び機能性関与成分の安全性について

V-1. コメ(γ -アミノ酪酸)の安全性について

1. 食経験の評価

1.1 喫食実績による食経験の評価

イネ(*Oryza sativa* L.)はイネ科イネ属の単子葉植物であり、中国南部からラオス、タイ、ミャンマーの北部にかけての地域が原産地とされている。イネの種子である米は、熱帯アジアを中心に、世界各地の高温多湿地帯で栽培され、世界の過半数の人口を養っているともいわれている。イネの品種数は10万以上といわれているが、栽培イネにはアフリカイネとアジアイネがあり、後者はインディカとジャポニカに大別される。ジャポニカは日本を始め、中国北部、韓国、北朝鮮、カリフォルニア、ブラジル、オーストラリア、熱帯の山岳地帯等で栽培され食べられている¹⁾。

日本において稲作は縄文時代中期から行われたといわれている。江戸時代あたりから、精米させた白米を食べる習慣が広まった。当時の食事バランスが悪かったため、玄米食から白米食に変わったことで脚気が流行した歴史がある(江戸患い)。このような歴史背景のもと、米類(白米、玄米)は日本のみならず世界各国で十分な食経験がある。

農林水産統計によると平成26年産水陸稲の収穫量は、全国の10a当たり収量は536kg(作況指数101)、収穫量(子実用)は843万5,000トン(前年産対比98%)と見込まれる。水陸稲の作付面積は1,575,000haである。

実際に厚生労働省による国民健康・栄養調査(平成24年)²⁾によると、穀類の米として1人当たり1日平均325.1gの米を消費している。特に消費量が多い地域である東北地域や北陸地域では、1人当たり平均356.7g及び348.7gの米を1日に消費していることになる。

米は昔から日本のみならず世界各地で長い間、食されているため十分な食経験があり、安全な食品であると考えられる。

1.2 既存情報(2次情報)による食経験の評価

ア. 国立健康・栄養研究所「健康食品」の素材情報データベースの情報

<一般>

- ・ γ -アミノ酪酸の通常の食品に含まれる摂取量を超えた場合の安全性については信頼できるデータが十分でない³⁾。
- ・ 静脈内投与により、不安を増強したり、血圧を上昇させる可能性がある³⁾。

<妊婦・授乳婦>

- ・ 妊娠中・授乳中の安全性については十分なデータがないので、使用を避ける³⁾。

<被害事例>

- ・ 高血圧症で活性型ビタミン D₃ 製剤、カルシウム拮抗薬、抗血小板薬を服用していた 68 歳男性（日本）が、 γ -アミノ酪酸含有乳酸菌飲料を1日1本（ γ -アミノ酪酸 10 mg 含有）摂取し（摂取期間は不明）、薬物性肝障害と診断され、摂取中止により回復したという報告がある⁴⁾。

<理論的に考えられる相互作用>

- ・ 降圧薬や降圧作用を有するハーブとの併用により、低血圧を起こす可能性がある³⁾。
- ・ 臨床検査値や疾病などの健康状態に対する影響は知られていない³⁾。

イ. ナチュラルメディスン・データベース日本語版の情報

特になし

ウ. その他のデータベースの情報

玄米に含まれている γ -アミノ酪酸については、アミノ酸の一種であるが、身体の構造たんぱく質を構成するアミノ酸ではない。他にキノコ類、果実類、茶、漬物など多くの食品に含まれている。発芽玄米には白米の約 10 倍含まれているといわれており、含有量を高めた茶などの飲料も利用されている。その他に、緑茶葉を窒素ガス下で処理したギャバロン茶や、ぬか漬けなどにも含まれているが、重篤な有害事例は報告されていない⁵⁾。

1.3 機能性評価の論文からの情報

（機能性評価では除外論文として取り扱い）

岐阜県吉城郡国府町の住民 67 名（男性 26 名、女性 41 名：平均年齢 71 ± 8 歳）を対象とした γ -アミノ酪酸富化胚芽米摂取群（男性 19 名、女性 28 名）と非摂取群（男性 7 名、女性 13 名）の臨床値については、摂取群の方が、体脂肪率、HbA1c、HCV が増加していた。著者らは、 γ -アミノ酪酸富化発芽玄米は糖代謝に必ずしも良い影響を与えないことを示唆している⁶⁾。

2. 安全性試験に関する評価

2.1 既存情報（2次情報）による安全性試験

ア. 国立健康・栄養研究所「健康食品」の素材情報データベースの情報

急性毒性： γ -アミノ酪酸をマウスに経口投与したときの 50%致死量（LD₅₀）は 12,680 mg/kg である⁷⁾。

イ. ナチュラルメディスン・データベース日本語版の情報

γ -アミノ酪酸はさまざまな食品、サプリメントなどと相互作用を引き起こす可能性がある。しかし、12 週間までの短期間経口摂取においては安全といわれている。

ウ. その他のデータベースの情報

12 週間の γ -アミノ酪酸摂取試験において、血液検査値、尿検査値の異常変動や重篤な有害事象は報告されていない。さらに、医薬品や機能性関与成分同士による相互作用についても報告されていない⁵⁾。

また、 γ -アミノ酪酸含有の発酵乳製品(1本 100 mLあたり γ -アミノ酪酸を 12.3 mg 含有)を用いた研究によると、12 週間の摂取期間中、血液や尿検査値に大きな異常は認められなかったとされている⁸⁾。

2.2 既存情報(1次情報)による安全性試験

医中誌による検索

- ・調査時期 平成 27 年1月 30 日
- ・検索条件

玄米		
	検索条件	件数
#1	(米/TH or 玄米/AL)	2,177
#2	食経験/AL	45
#3	(安全性/TH or 安全性/AL)	97,500
#4	#1 and #2	0
#5	#1 and #3	48

γ -アミノ酪酸		
	検索条件	件数
#1	("Gamma-Aminobutyric Acid"/TH or γ -アミノ酪酸/AL)	11,609
#2	(安全性/TH or 安全性/AL)	97,500
#3	#1 and #2	140
#4	(米/TH or 玄米/AL)	2,177
#5	#3 and #4	0

・除外理由

米(#5:48 件)については、重金属の残留や遺伝子組換え食品などに関する報告であったため、除外。

・対象論文による安全性評価

なし

V-2. ウンシュウミカン(β-クリプトキサンチン)の安全性について

1. 食経験の評価

1.1 喫食実績による食経験の評価

ウンシュウミカン(学名: *Citrus unshiu*)は英語で **Satsuma mandarins** ともいわれ、日本原産の常緑の低木または小高木であり、原産地は鹿児島県の長島といわれている。日本国内でみかんと呼ばれている果物の正式名称となる。ウンシュウミカンは江戸時代初期の頃に柑橘類から偶発実生した品種と考えられている。

葉は互生、葉柄は短くて翼があり、葉身は卵状楕円形で長さ約 10 cm、葉先は尖り、葉脚は広く楔形、鈍鋸歯縁、革質である。花は通例単生し、頂生または腋生、白色で径約4 cm、芳香を放つ。液果は扁球型で果頂は平坦、長径は約8cm、橙黄色に熟す。果皮は薄くて容易に剥離できる。内部は概ね 10 室。外果皮に油胞点が密に分布する。果肉は柔軟多汁で鮮橙色、甘味と適度な酸味がある。花期は初夏。ウンシュウミカンは果肉を可食部とし、β-クリプトキサンチンは果肉に多く含まれていることが明らかとなっている。

総務省統計局の家計調査年報(家計収支編)平成 25 年(2013 年)平均によると総世帯の購入金額平均は 3,932 円⁹⁾である。二人以上の世帯においては、みかんの支払金額として年間 4,484 円消費している。平均価格 36.48 円で割ると購入個数として一世帯当たり年間約 123 個のみかんを購入していることになる¹⁰⁾。

これらのことから、ウンシュウミカンは昔から食されているが、主だった健康被害は報告されておらず、安全であると考えられる。

1.2 既存情報(2次情報)による食経験の評価

ア. 国立健康・栄養研究所「健康食品」の素材情報データベースの情報

ウンシュウミカン、β-クリプトキサンチンに関する情報はない

イ. ナチュラルメディスン・データベース日本語版の情報

ウンシュウミカンに関する情報はない

ウ. その他のデータベースの情報

特になし

1.3 機能性評価の論文からの有害情報

静岡県在住 94 名の女性被験者(平均年齢 56 ± 6.81 歳、範囲 41~69 歳)に対して、ウンシュウミカンの摂取量及び血中 β -クリプトキサンチン濃度、血中コレステロール等の変化について調査した結果、1週間で平均 54.1 ± 13.8 個のウンシュウミカンを食べているグループについては HDL コレステロールが上昇傾向にあることが明らかとなっている¹¹⁾。

2. 安全性試験に関する評価

2.1 既存情報(2次情報)による安全性試験

ア. 国立健康・栄養研究所「健康食品」の素材情報データベースの情報

ウンシュウミカン、 β -クリプトキサンチンに関する情報は無い

イ. ナチュラルメディシン・データベース日本語版の情報

柑橘類である Sweet orange(別名:オレンジ、ネーブルオレンジ、バレンシアオレンジ)については、たいていの成人では安全とされている。

ウ. その他のデータベースの情報

ウンシュウミカンを多く食べる静岡県在住の女性被験者 94 名(平均年齢 56 ± 6.8 歳、範囲 41~69 歳)の血中 β -クリプトキサンチンの濃度は食べた個数に応じて増加している¹⁰⁾。また、同様に静岡県在住の被験者 27 名(男性 15 名 女性 12 名、平均年齢 57 ± 8.37 歳、範囲 36 歳~67 歳)について季節間におけるウンシュウミカンの摂取量と β -クリプトキサンチン血中濃度の間に同様の傾向があることが報告されている¹¹⁾。さらに、静岡県在住 94 名の女性被験者(平均年齢 56 ± 6.81 歳、範囲 41~69 歳)に対して、ウンシュウミカンの摂取量及び血中 β -クリプトキサンチン濃度、血中コレステロール等の変化について調査した結果、1週間で平均 25.4 ± 6.3 個のウンシュウミカンを食べているグループについては問題なかったことが報告されている⁹⁾。

さらに、「三ヶ日町研究」では、平成 15 年度から静岡県三ヶ日町の住人 1073 人を対象とした栄養疫学調査を継続的に実施されている¹⁴⁾。みかんのシーズンには、1日にみかんを4個以上食べるひとが 14%ほどおり¹⁵⁾、いろいろな効果が認められているとの結果がある。みかんを食べたことによる重篤な症状についての記載はなく、1日3~4個程度であれば、十分に安全であると考えられる。また、医薬品や機能性関与成分同士による相互作用についても報告されていない。

2.2 既存情報(1次情報)による安全性試験

医中誌による検索

- ・調査時期 平成 27 年1月 30 日
- ・検索条件

ウンシュウミカン		
	検索条件	件数
#1	ウンシュウミカン/AL	2,177
#2	食経験/AL	45
#3	(安全性/TH or 安全性/AL)	97,500
#4	#1 and #2	0
#5	#1 and #3	0

β-クリプトキサンチン		
	検索条件	件数
#1	(Cryptoxanthin/TH or クリプトキサンチン/AL)	248
#2	(安全性/TH or 安全性/AL)	97,500
#3	#1 and #2	0

- ・除外理由

ウンシュウミカン、β-クリプトキサンチンともに、該当する論文はない。

- ・対象論文による安全性評価

なし

V-3. 緑茶(メチル化カテキン)の安全性について

1. 食経験の評価

1.1 喫食実績による食経験の評価

茶の飲用は中国では2000年以上、日本でも1000年以上の歴史を持つ。現在、世界では年間300万トンの茶が生産され、消費されている。日本では、茶樹の植栽できる北限の地である。もともと野生茶はあったが中国小葉樹の移植は、中国江南地方からである。

805年に比叡山の最澄らが唐から茶樹を持ち帰って畿内に植えたとされている。当時、茶は中国、日本ともに茶葉といった。嗜好性食品になるのは、1191年に明庵栄西が宋から茶の小葉樹茶を九州山地に植栽したのが始まりで、その後、明恵が山城梅尾に移植し、同じ山城醍醐、宇治に広がり、更に駿河、武蔵にまで達したといわれている。

日本では、明治時代から茶の育成が盛んに行われ、これまでに多くの品種が育成されている。その中でも、「べにふうき」は昭和40年に農林省茶業試験場枕崎支場においてべにほまれを母親、枕Cd86を父親とした交配組合せで得られた実生群の中から選抜・育成された品種であり、メチル化カテキンが多く含まれる。

厚生労働省による国民健康・栄養調査(平成24年)²⁾によると、嗜好飲料類として1人当たり1日平均261.2 mlの茶を消費している。特に多い地域として東海地域や南九州地域で1人当たり平均312.2 ml及び318.5 mlの茶を嗜好飲料類として1日に消費している²⁾。これらのことから、茶は昔から飲まれているが、主だった健康被害は報告されておらず、安全であると考えられる。

1.2 既存情報(2次情報)による食経験の評価

ア. 国立健康・栄養研究所「健康食品」の素材情報データベースの情報

<一般>

- ・緑茶は適量であれば経口摂取でおそらく安全と思われるが、多量の経口摂取によってカフェインの副作用が出やすくなるため、危険性が示唆されている¹⁶⁾。
- ・医薬品との相互作用として去痰目的に市販の総合感冒薬(カフェイン75 mg/日含有)を10年間服用していた49歳男性(日本)が、これに加えて肥満解消目的に緑茶抽出物入り飲料を2~4 l/日(カフェイン460~920 mg/日含有)、2週間摂取したところ、四肢の筋力低下を呈し、カフェインの大量摂取による低カリウム血症ミオパチーと診断されたという報告¹⁷⁾がある。

<妊婦・授乳婦>

- ・妊娠中においては、適量であれば緑茶の経口摂取は安全性が示唆されているが、緑茶カフェインは胎盤を通過し、早産や出産時の体重低下などを起こすという報告もあるため、カフェインとして300 mg/日以上摂取しない方が良いとされている¹⁶⁾。

<被害事例>

- ・37歳のヒスパニック系女性が、緑茶を主成分とした抽出物 383.3 mg を含有するサプリメントを4ヶ月間摂取したところ、腹痛、吐き気、黄疸などの症状を呈し、血中肝障害マーカーの上昇、肝細胞壊死、炎症がみられたという報告がある¹⁸⁾。
- ・1999年から2008年10月までを対象に1つのデータベースで検索できた、緑茶製品の摂取による肝障害の症例報告は34例、イタリア保健省 (Italian National Institute of Health) 監視システムからの報告が2例あり、摂取中止後の経過が報告されている29例では、全て摂取中止により症状が回復したという報告がある¹⁹⁾。
- ・アレルギー性鼻炎の既往歴がある緑茶製造工場勤務の21歳男性が緑茶を摂取したところ、全身の紅斑、呼吸困難、膨疹、意識消失を引き起こし、緑茶アレルギーを合併した緑茶喘息と診断された報告がある²⁰⁾。この他にも、茶工場における茶の吸入によって、喘息や過敏性肺炎を引き起こしたといった報告もある²¹⁾。

<理論的に考えられる相互作用>

- ・カフェイン含有のハーブやサプリメント、エフェドラ、アルコールとの併用はカフェインの副作用を増強することがあるので注意する必要がある²²⁾。
- ・これまで茶に含まれるタンニンが鉄と結合して吸収を抑える可能性が指摘されていたが、緑茶による鉄吸収への影響は、問題にならないとする報告もある²³⁾。
- ・アデノシン、抗凝固薬、向精神薬、アスピリン、アセトアミノフェン、バルビツール系、ベンゾジアゼピン類、βアドレナリン作用薬、クロルプロマジン、シメチジン、クロザピン、ジスルフィラム、エフェドリン、エルゴタミン、リチウム、MAO阻害薬、メキシレチン、経口避妊薬、フェニルプロパノールアミン、フェニトイン、キノロン類、テオフィリン、ベラパミル、ワルファリンといった医薬品との相互作用が報告されている¹⁶⁾。
- ・シメチジン、経口避妊薬、フルコナゾール、キノロン系抗菌薬、テオフィリン、ジスルフィラムとの併用により、カフェインのクリアランスを低下させ、カフェインの作用/副作用を増強させる恐れがある。
- ・健康成人10名(20~30歳、日本)を対象とした無作為化クロスオーバー試験において、緑茶700 ml/日を14日間摂取させた後、ナドロール(β遮断薬)を緑茶で服用させたところ、ナドロールの血中濃度(Cmax、AUC)の低下及びナドロールの降圧作用の減弱が認められたという報告²²⁾がある。

イ. ナチュラルメディシン・データベース日本語版の情報

ほとんどの成人に対して安全といわれている。また、緑茶抽出物についても短期間の使用においては安全とされている。

ウ. その他のデータベースの情報

茶の飲用は中国では2000年以上、日本でも1000年以上の歴史を持つ。現在、世界では年

間 300 万トンの茶が生産され、消費されている。疫学調査の結果、緑茶産地の住民の多くは、1日当たり1~1.5 g の茶カテキンを摂取している可能性も示唆されている⁵⁾。緑茶の熱水抽出物がラット精巣上体脂肪細胞のインスリン活性を増強させ、活性増強成分はエピガロカテキンガレートであることが報告されている²⁵⁾。

1.3 機能性評価の論文からの情報(機能性評価では除外論文として取り扱い) 特になし

2. 安全性試験に関する評価

2.1 既存情報(2次情報)による安全性試験

ア. 国立健康・栄養研究所「健康食品」の素材情報データベースの情報
メチル化カテキンに関する情報はない。

イ. ナチュラルメディシン・データベース日本語版の情報

茶に含まれているカフェインの過剰摂取によって頭痛や睡眠障害を引き起こす可能性が示唆されている。

ウ. その他のデータベースの情報

静岡県島田市在住 27 名の被験者(範囲 23~59 歳、男性 18 名:平均年齢 40.4 歳、女性 9 名:平均年齢 37.8 歳)に対して、ベにふうき群、ベにふうき+ショウガ群、対照群の 3 群に分け、「ベにふうき」緑茶粉末、30 mg ショウガエキス配合「ベにふうき」緑茶粉末及びメチル化カテキンが含まれていない「やぶきた」緑茶粉末を使用し、抗アレルギー作用について評価した。その結果、ベにふうき群については、摂取後 86 日後において基準値の範囲内で好酸球の微増が認められたが、他の血液検査値には影響が認められなかった²⁶⁾。尚、ショウガエキスとベにふうき粉末群ほどの血液検査値においても変化は認められていない。ベにふうき粉末(被験者 9 名)、緑茶粉末(メチル化カテキン配合なし)(被験者 10 名)及びプラセボ(被験者 10 名)に対して行われた血圧に対する影響を評価したところ、拡張期及び収縮期血圧については影響がないことが示されている²⁷⁾。その他、血液検査項目については、メチル化カテキンが含有されていない「やぶきた」と比較しても、常用量において影響はないことが示唆されている²⁸⁾。

2.2 既存情報(1次情報)による安全性試験

医中誌による検索

- ・調査時期 平成 27 年1月 30 日
- ・検索条件

べにふうき		
	検索条件	件数
#1	べにふうき/AL	38
#2	食経験/AL	45
#3	(安全性/TH or 安全性/AL)	97,500
#4	#1 and #2	0
#5	#1 and #3	2

・除外理由

#5 の 1 件についてはべにふうき茶エキスクリームの有効性と安全性に関する報告であり食品を対象としていないため、除外。

・対象論文による安全性評価

医中誌によって、べにふうき、安全性で検索を行ったところ、2件が抽出された。その内訳としては、会議録としてアトピー性皮膚炎に対するメチル化カテキン含有べにふうき茶エキスクリームの有効性と安全性に関する内容が1件であり、食品を対象としていないため除外となった。また、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたべにふうき緑茶の抗アレルギー作用及び安全性評価に関する原著論文が1件あった。検索された原著論文によると、べにふうき緑茶の4週間過剰摂取(1日当たり 1,500 ml、メチル化カテキン量として 102 mg/日)においても有害事象は確認されなかったとされている。

メチル化カテキン		
	検索条件	件数
#1	メチル化カテキン/AL	30
#2	(安全性/TH or 安全性/AL)	97,500
#3	#1 and #2	4

・除外理由

#3 の2件についてはべにふうき茶エキスクリームの有効性と安全性に関する報告であり食品を対象としていないため、除外。

・対象論文による安全性評価

医中誌によってメチル化カテキン、安全性で検索を行ったところ、4件が抽出された。その内訳としては、会議録としてアトピー性皮膚炎に対するメチル化カテキン含有べにふうき茶エキスクリームの有効性と安全性に関する内容が2件であり、食品を対象としていないため

除外となった。原著論文2報については、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたべにふうき緑茶の抗アレルギー作用及び安全性評価並びにべにふじの連続摂取によるスギ花粉患者への有効性と安全性に関する内容であった。それぞれの原著論文によると、べにふうき緑茶の4週間過剰摂取(1日当たり 1,500 ml、メチル化カテキン量として 102 mg/日)においても有害事象は確認されなかったとされている。また、1袋当たりメチル化カテキン 24.94 mgを含むべにふじ緑茶ティーバッグを1日2袋ずつ52日間飲用させた研究においても、有害事象は確認されなかった。

V-4. 鶏肉(イミダゾールジペプチド)の安全性について

1. 食経験の評価

1.1 喫食実績による食経験の評価

鶏肉を国内で食用としてきた歴史は長く、世界各国でも食されており、食経験が豊富な食品である。日本で歴史的に鶏肉が食べられていたとされる記述として、日本書紀に天武天皇の治世に最初の肉食禁止令が公布されたこととされている。これによると、農耕期間である4月から9月の間、牛、馬を始め、鶏を食することが禁じられていた。特に 1950 年代以降、日本に「ブロイラー」が導入され、鶏肉の消費が増大した。

食肉用の鶏は、「ブロイラー」、「銘柄鶏」、「地鶏」の3つに分けることができるが、国内市場に出回る鶏肉のうち、約9割がブロイラーである。

ブロイラーは、白色コーニッシュ種、プリマスロック種、ロードアイランドレッド種などを元に品種改良を進めた成長が早く肉づきのよい「食肉専用鶏」である。

その鶏種は日本の場合、エビアジェン社のチャンキー種が約 64%、コップ・バントレス社のコップ種が約 34%と、ブロイラーの 98 %がこの2つの鶏種で占められている²⁹⁾。

その他のブロイラーには、アーバーエーカー種、インディアンリバー種、エビアン種、ハーバード種、ビブロ種等があるが、世界的に見てもチャンキー種が約 40%、コップ種が約 40 %と、市場の8割がこの2つの鶏種となっている。

また、近年、外来種でない「はりま」という国産鶏種の開発も取り組まれている。

平成 26 年度の鶏肉の国内生産量は骨付き肉ベースで、1,134,472トンである³⁰⁾。同じく平成 26 年度の鶏肉の輸入量は骨付き肉ベースで、379,854 トンで、その国別は、米国からが 5.5 %、タイが 11.5 %、ブラジルが 82.0 %と、圧倒的にブラジルからの鶏肉が多い³¹⁾。世界的な鶏肉の輸出量を見ても、米国とブラジルからの輸出量が合わせて約7割を占めている³²⁾。

尚、国内のブロイラー用雛の餌付け羽数は、平成 26 年度で 508,441,000 羽である³³⁾。

厚生労働省による国民健康・栄養調査(平成 24 年)によると、肉類として1人当たり1日平均 25.3 g の鶏肉を摂取している²⁾。特に消費量が多い地域として北九州地域や南九州地域で1人当たり平均 30.5 g 及び 28.3 g の鶏肉を1日に摂取していることになる。

日々、日本人は常用的に鶏肉を摂取しているが、重篤な作用を示した報告はなく、安全な食品であると考えられる。

1.2 既存情報(2次情報)による食経験の評価

ア. 国立健康・栄養研究所「健康食品」の素材情報データベースの情報

鶏肉、イミダゾールジペプチド(アンセリン、カルノシン含む)に関するものはない。

イ. ナチュラルメディスン・データベース日本語版の情報

鶏肉、イミダゾールジペプチド(アンセリン、カルノシン含む)に関するものはない。

ウ. その他のデータベースの情報

特になし

1.3 機能性評価の論文からの有害情報

なし

2. 安全性試験に関する評価

2.1 既存情報(2次情報)による安全性試験

ア. 国立健康・栄養研究所「健康食品」の素材情報データベースの情報

鶏肉、イミダゾールジペプチド(アンセリン、カルノシン含む)に関するものはない。

イ. ナチュラルメディスン・データベース日本語版の情報

鶏肉、イミダゾールジペプチド(アンセリン、カルノシン含む)に関するものはない。

ウ. その他のデータベースの情報

鶏肉に含まれているイミダゾールジペプチドとして、カルノシン及びアンセリンがある。カルノシン及びアンセリンは食薬区分として「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」及び「医薬品的効能評価を標ぼうしない限り食品として認められる成分本質(原材料)リスト」への掲載はない。また、FDA 及び JECFA においても採択されておらず、ADI の設定もない。また、医薬品や機能性関与成分同士による相互作用についても報告されていない。

2.2 既存情報(1次情報)による安全性試験

医中誌による検索

・調査時期 平成 27 年1月 30 日

・検索条件・検索した件数

鶏肉		
	検索条件	件数
#1	(chicken or fowl/AL)	2,544
#2	食経験/AL	45
#3	(安全性/TH or 安全性/AL)	97,500
#4	#1 and #2	0
#5	#1 and #3	30

カルノシン、アンセリン		
	検索条件	件数
#1	(カルノシン/TH or アンセリン/AL)	1,132
#2	(安全性/TH or 安全性/AL)	97,500
#3	#1 and #2	21

・除外理由

鶏肉#5の28件については、食中毒や食肉中に残留する抗菌剤に関する論文のため、除外。

カルノシン、アンセリン#3の19件については、胃潰瘍治療薬であるポラプレジック(カルノシンと亜鉛からなる錯体化合物)に関する安全性試験のため、除外。

・対象論文による安全性評価

20歳以上60歳未満の健常成人48名(男性24名、女性24名)の被験者において、過剰摂取を想定して1200 mg/日(鶏肉より抽出したイミダゾールジペプチドを180 ml中に1200 mg含む飲料として)の飲料を摂取期間4週間及び後期観察期間2週間とした安全性試験においては生化学的及び生理学的項目への有害な影響は認められなかった。また、長期摂取を想定して、400 mg/日(鶏肉より抽出したイミダゾールジペプチドを60 ml中に400 mg含む飲料として)の飲料を摂取期間12週間及び後期観察期間2週間とした安全性試験においても生化学的及び生理学的項目への有害な影響は認められなかった。

V-5 引用文献

- 1) 食品機能性の科学 発行 2008年4月20日 発行 (株)産業技術サービスセンター
- 2) 厚生労働省 平成24年国民健康・栄養調査報告
- 3) 健康食品データベース 第一出版 Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter エディターズ編 (独)国立健康・栄養研究所 監訳
- 4) 内科 2007;99(1):170-2
- 5) 特定保健用食品(トクホ)成分データベース
- 6) 日本老年医学会雑誌 2004;41(2):211-6
- 7) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)
- 8) 日本食品科学工学会誌 2004;51(2):79-86
- 9) (品目分類)第10表 年間収入五分位階級別1世帯当たり(2013年)(2014年2月18日公表)
- 10) 第4-1表 都市階級・地方・都道府県庁所在市別1世帯当たり支出金額, 購入数量及び平均価格(2013年)(2014年2月18日公表)
- 11) Journal of Nutritional Science and Vitaminology 2004;50:410-5
- 12) Journal of Health Science 2002;48(4):350-3
- 13) Journal of Nutritional Science and Vitaminology 2004;50:196-202
- 14) Yakugaku Zasshi 2015;135(1):67-76
- 15) Journal of Health Sciences 2002;48(4):366-9
- 16) Pharmacist's Letter/Prescriber's letter Natural Medicine Comprehensive Database (2006)
- 17) Rinsho Shinkeigaku 2013;53(3):239-42
- 18) Annals of Internal Medicine 2006;144(1):68-71
- 19) European Journal of Clinical Pharmacology 2009;65(4):331-41
- 20) Nihon Naika Gakkai Zasshi 2009;98(4):866-7
- 21) Chest 1994;106(6):1801-5
- 22) Pharmacotherapy 2001;21(5):647-51
- 23) Nihon Ronen Igakkai Zasshi 1990;27(5):555-8
- 24) Clinical Pharmacology and Therapeutics 2014;95(4):432-8
- 25) Journal of Agricultural and Food Chemistry 2002;50(24):7182-6
- 26) Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi 2005;52(12):584-93
- 27) Journal of Agricultural and Food Chemistry 2010;58(3):1903-8
- 28) Allergology International 2014;63:211-7
- 29) (一社)農協協会 HP <http://www.jacom.or.jp/>
- 30) (独)農畜産業振興機構推計
- 31) 財務省「貿易統計」
- 32) FAO「Food Outlook」2011年6月号「世界の鶏肉生産量と輸出量(2010年)」
- 33) (一社)日本種鶏孵卵協会「鶏ひなふ化羽数」

VI. まとめ

VI-1. コメ(γ -アミノ酪酸)のまとめ

1. 機能性評価(研究レビュー)について

検索作業において、「 γ -アミノ酪酸富化米」よりも「発芽玄米」が一般的名称として用いられていることが明らかになった。そこで、その他の関連情報も加味して整理をし、「 γ -アミノ酪酸富化米」即ち「 γ -アミノ酪酸を多く含む米」とは以下のいずれかであるとの前提で検索を進めた。

- ① 玄米(精白米に比較して γ -アミノ酪酸含有量が高い)
- ② 特定の品種の玄米(通常よりも γ -アミノ酪酸含有量が高い玄米)
- ③ 発芽玄米(発芽により γ -アミノ酪酸を生成させ含有量を高める)
- ④ 特定の発芽処理により③よりもさらに γ -アミノ酪酸含有量を高めた発芽玄米
- ⑤ 発芽玄米にさらに特定の加工を加え胚乳部分に γ -アミノ酪酸を移行させた精白米
- ⑥ 以上の組み合わせ

従って、研究論文に γ -アミノ酪酸の含有量が明記され、米飯として摂取した場合を含めてその摂取量が記載されていない限り、有効性の評価をすることは困難である。結果的には γ -アミノ酪酸富化米に関する機能性検索の結果、 γ -アミノ酪酸含有量とその摂取量の明確な記述がなかったことにより、多数の論文が除外となった。

「 γ -アミノ酪酸富化米」の機能性を検証するに当たっては、米の品種や加工法も重要な関心事であるが、 γ -アミノ酪酸含有量の規定あるいは一定量の γ -アミノ酪酸摂取量を想定して実施することが望まれる。

白米との比較において、発芽玄米には食物繊維が多く含まれる他、 γ -アミノ酪酸以外にも γ -オリザノール等の成分が含まれることが報告されている。コメの評価をする場合、米飯としての摂取量は少なくないため、これら他の成分の影響も考慮する必要がある。従って、機能性関与成分として γ -アミノ酪酸の効果を評価する場合、これら他の物質の関与を考察できるような試験をする必要がある。例えば発芽玄米の対照として、精白米だけでなく、 γ -アミノ酪酸を添加した白米のような対照を用いてRCT試験を行い、その結果を解析することが望まれる。今回、評価対象論文が1報しか、見いだされなかったため、農産物の機能性評価委員会での総合評価には至らなかったが、今後、新たな査読付き論文が投稿され、評価対象論文が2報以上となれば、農産物の機能性評価委員会での総合評価の実施も可能となる。尚、in press 状態の該当論文1報を用いて、機能性表示食品の届出を行う場合においても、正式に論文に掲載され、データベースに登録された後に文献検索を行い、届出事業者の責任の元、再度、研究レビューを実施することが必要である。

2. 機能性関与成分のバラツキに関する知見の収集について

コメの栄養成分は、うるち米ともち米とでアミロースとアミロペクチンの含有量の違いの他はほとんど差異がない。

γ -アミノ酪酸の含有量は、白米よりも玄米に多く含まれる。また発芽することによって、 γ -アミノ酪酸の含有量が増加し、発芽処理時間に応じて、玄米中の γ -アミノ酪酸の含有量は増加する。玄米の浸漬条件、保存時間などによっても γ -アミノ酪酸の含有量が変化する。

コメの品種による、成分・栄養素のバラツキに関するデータや、コメの産地、品種、収穫時期によるメチル化カテキンのバラツキに関するデータは、文献検索の結果見当たらなかった。また関連研究機関とのヒアリングの結果においても、該当する資料は入手できなかった。

3. 安全性に関する知見の収集について

コメは昔から日本のみならず世界各国で長い間、食されているため十分な食経験がある。しかし、コメを摂取したことによる重篤な有害事例は報告されていない。さらに、医薬品や機能性食品との相互作用による重篤な有害事例も報告されていないことから、安全な食品であると考えられる。

VI-2. ウンシュウミカン(β -クリプトキサンチン)のまとめ

1. 機能性評価(研究レビュー)について

ウンシュウミカンは、日本人にとって非常にポピュラーな果実であるが、 β -クリプトキサンチンは、このウンシュウミカンに特異的に多く含まれる黄色い色素で、 β -カロテンに水酸基がひとつ付いた構造であり、ヒト血液中に存在する主要カロテノイド類の一つである。普通サイズのウンシュウミカン1個には、およそ1~2mgの β -クリプトキサンチンが含まれている。

閉経後女性では、生理的老化によるエストロゲンなどの減少で、骨芽細胞と破骨細胞のバランスが崩れ、骨量の減少が加速する。骨量減少の予防に特に重要なものは食生活といわれているが、単にカルシウム摂取を増やすだけでは骨代謝の十分な改善は望めず、骨代謝機能の調節に着目した食習慣の改善が求められる。 β -クリプトキサンチンは、近年その生理機能として骨粗鬆症予防が注目されており、今回の調査では、健常者にウンシュウミカン由来の β -クリプトキサンチンを投与した介入試験報告をもとに、その骨代謝への有効性を調査した。

健常者を対象とした評価対象論文3報(RCT 群間比較試験が2報、RCT 以外の群間比較試験が1報)の内容を確認した結果、いずれも肯定的な効果が確認されていた。研究のタイプ、質、数、一貫性及び作用機序を考慮した上で評価を行った結果、健常者が β -クリプトキサンチンとして1日に0.3~6mg(ウンシュウミカンとしておよそ1~6個)を8~12週間摂取することで、骨代謝マーカーの変化(骨形成マーカーの上昇と骨吸収マーカーの低下)が確認されていることから、骨代謝を指標として骨の維持についての肯定的な根拠があるとの結論に至った。但し、最も低い用量で有効性が認められた試験(β -クリプトキサンチンを0.3 mg/日を12週間摂取)では、閉経後女性のみを対象に、複数の骨代謝マーカーを測定していたが、そのうち1つのマーカーにおいてのみ有意な変化を示していたこと、さらに症例減少バイアス(試験開始時24名で、脱落者3名を除く21名について解析)の観点からも、その効果は限定的なものといえる。尚、いずれの試験においても有害事象は報告されていない。

得られた知見より、ウンシュウミカンは骨の維持に有用な食品である可能性が考えられる。今後、より質の高い科学的根拠を得るためには、骨粗鬆症発症とウンシュウミカンの摂取量、血中 β -クリプトキサンチン濃度及びビタミン D 濃度との相関を、骨折をエンドポイントとしてコホートあるいは症例対照研究で縦断的にみていくことが望まれる。

2. 機能性関与成分のバラツキに関する知見の収集について

普通サイズのウンシュウミカン1個(約 100 g)には β -クリプトキサンチンがおよそ1~2mg 含まれている。 β -クリプトキサンチンが含まれるウンシュウミカンの部位は、果肉が 26.7 %、じょうのう膜が 11.2 %、アルベドが 9.4 %、フラベドが 16.0 %である。

産地、品種、収穫時期による β -クリプトキサンチンのバラツキについては、ウンシュウミカンの収穫時期や熟度において、 β -クリプトキサンチンの含有量が、100 g 中、約1mg から3mg の間で変化する。未熟のものにも β -クリプトキサンチンは含まれているが、熟しているものに比べ低い値である。また、「宮川早生」、「太幸早生」、「山下紅」などウンシュウミカンの交配による品種間においても β -クリプトキサンチンの含有量に若干違いがある。

ウンシュウミカンの品種による、成分・栄養素のバラツキに関するデータは、文献検索の結果見当たらなかった。また関連研究機関とのヒアリングの結果においても、該当する資料は入手できなかった。

3. 安全性に関する知見の収集について

ウンシュウミカンは日本で昔から食されているため、十分な食経験がある。さらに、ウンシュウミカン摂取したことによる重篤な有害事例は報告されていない。また、医薬品や機能性食品との相互作用による重篤な有害事例も報告されていないことから、安全な食品であると考えられる。

VI-3. 緑茶(メチル化カテキン)のまとめ

1. 機能性評価(研究レビュー)について

緑茶の機能性に関しては、主要成分であるカテキン類に様々な生理機能があり、これまで多くの報告がある。本評価では「べにふうき」など一部の品種のみに含まれるメチル化カテキンに限定して作業を進めることとした。

文献検索の結果、介入試験の論文8報を選定したが、そのうち4報は被験者の中に重度のアレルギー性鼻炎患者や抗アレルギー薬を常用する者、未成年が含まれていたため除外とした(これらについても別途参考情報として研究内容を整理)。

評価対象とした論文4報(RCT 二重盲検群間比較試験)は、通年性アレルギー性鼻炎を有する者を対象にしたもの2報、季節性アレルギー性鼻炎(スギ花粉症)を有する者を対象にしたもの2報であり、いずれも肯定的結果(3報は群間で有意差あり、1報は群間で有意差は得られなかったが摂取前後の比較で有意差あり)であった。(いずれもアレルギー性鼻炎症状を有するが、通院投薬治療はしていない境界域までの有症者を対象とした論文)

これら4報の結果をまとめると、通年性アレルギー性鼻炎、スギ花粉症などの季節性アレルギー性鼻炎を有する者において、メチル化カテキン(1日 34 mg 程度)含有緑茶の4週間以上の継続的飲用で目や鼻の不快症状の軽減が期待される。また、スギ花粉症においては、スギ花粉飛散のピーク時期1~2ヶ月前からの飲用が効果的と考えられる。全体的に症状の軽減幅はわずかと思われるが、抗アレルギー薬の服用機会の低減も期待され、QOLの向上につながるものと考えられる。

尚、評価対象論文4報中2報ではメチル化カテキンを1日 34 mg 摂取出来るよう調製した緑茶飲料が用いられたが、他の2報ではティーバッグを熱湯で抽出する形で飲用されている。消費者が効果の期待される 34 mg を十分な期間確実に摂取するために、摂取形態に応じた飲用方法、更に飲用期間などに関する適切な説明が必要と考えられる。

今回の評価では重度の症状を有する被験者が含まれるヒト試験論文を評価対象外としたが、アレルギー性鼻炎という状態においてこうした線引きが妥当かどうか、服薬状況の取扱いも含めて今後の議論が望まれる。

2. 機能性関与成分のバラツキに関する知見の収集について

茶品種をみると、メチル化カテキンは「べにほまれ」とその後代「べにふじ(茶農林 22 号)」、「べにふうき(茶農林 44 号)」及び「べにひかり(アッサム系紅茶用品種)」に多く含まれている。

その中でも「べにふうき」のメチル化カテキン含有量が多いが、その含有量は産地によって異なり、同じ産地でも収穫期によってその含有量が変化する。

また、茶葉の加工(発酵の程度)、保管、飲用方法によっては、含有するメチル化カテキンが減少する。尚、品種による成分・栄養素のバラツキについては、日本食品標準成分表に、緑茶(玉露)、抹茶、せん茶、かまいたち茶、番茶、ほうじ茶、玄米茶の茶葉もしくは抽出液の栄養成分データが記されているほか、文献検索の結果見当たらなかった。また関連研究機関とのヒアリングの結果においても、該当する資料は入手できなかった。

3. 安全性に関する知見の収集について

緑茶は昔から日本で食されており十分な食経験がある。しかし、緑茶を摂取したことによる重篤な有害事例は報告されていない。また、機能性関与成分であるメチル化カテキンについても報告されていない。緑茶に含まれているカフェインについては医薬品との相互作用があるため、注意が必要であるが、一般的な摂取量においては安全な食品であると考えられる。

VI-4. 鶏肉(イミダゾールジペプチド)のまとめ

1. 機能性評価(研究レビュー)について

鶏肉抽出物(イミダゾールジペプチド)の運動による疲労の改善(身体的パフォーマンス・疲労感)に関するエビデンスの強さを評価した。研究のタイプ、質、数、一貫性及び作用機序を考慮した上で評価を行った結果、運動による疲労感の改善に対しては、示唆的な根拠があるとの結論に至った。し

かし、今回、評価対象となった5報の論文すべてにおいて、試験に供された被験物質は、すべて同一の企業が開発した鶏肉抽出物(イミダゾールジペプチド含有量:10%以下)であった。そのため、生鮮食品としての鶏肉への外挿性は低く、出版・報告バイアスが存在する可能性も否定できない。さらに、効果が認められた試験における機能性関与成分の摂取量の幅が広い上(0.4~4g/日)、摂取量と効果の強さの間に相関性が認められていない。特に機能性関与成分の摂取量が少ない試験(0.4 g/日)においては、症例減少バイアス(脱落者あり)があることも考慮すると一貫性も低いといえ、その効果は、かなり限定的なものといえる。尚、いずれの試験においても有害事象は報告されていない。

今後、運動による疲労感の改善メカニズムを明確にするとともに、高純度のイミダゾールジペプチドや鶏肉そのものを利用して、臨床試験もしくは観察研究を実施することで機能性を実証することが望まれる。

2. 機能性関与成分のバラツキに関する知見の収集について

食肉用の鶏は、「ブロイラー」、「銘柄鶏」、「地鶏」の3つに分けることができるが、国内市場に出回る鶏肉のうち、約9割がブロイラーである。

その鶏種は日本の場合、エビアジェン社のチャンキー種が約 64 %、コップ・バントレス社のコップ種が約 34 %と、ブロイラーの 98 %がこの2つの鶏種で占められている。

国内のブロイラーのほとんどを占める、チャンキー種とコップ種のデータについては、英国スコットランドのエビアジェン社(チャンキー種)と、米国のコップ・バントレス社(コップ種)という海外育種会社が、種の管理を独占的に支配しているため、文献検索の結果見当たらなかった。また関連研究機関とのヒアリングの結果においても、該当する資料は入手できなかった。

3. 安全性に関する知見の収集について

鶏肉は日本のみならず、世界各国で昔から食されており、十分な食経験がある。そして、鶏肉を摂取したことによる重篤な有害事例は報告されていない。さらに、医薬品や機能性食品との相互作用による重篤な有害事例も報告されていないことから、安全な食品であると考えられる。

VII. 添付資料

「研究の質」の評価採点表(添付資料1)

ヒト介入試験の「研究の質」の評価採点表

文献番号	食品(成分)名	評価対象機能	雑誌名、Vol.、Page、発表年(西暦)	PMD番号
「研究の質」の評価				
評価視点		★印項目	加点項目	減点項目
各設問への回答の選択肢(ドロップダウンメニューより選択)：当てはまる⇒「○」、当てはまらない⇒「×」、判断できない⇒「-」		「○」以外はQL4	「○」は1点 それ以外は0点	「○」は0点 それ以外は-1点
得点とQL区分				
当該研究の位置づけ				
★ 含みあり論文か				
試験デザインは適切か				
★ ①試験目的は説明されているか				
★ ②試験デザインについて説明されているか				
③対照群が設定されているか(プラセボまたは比較対象物質を置いているか)				
④無作為化試験か				
⑤無作為化試験の場合、無作為化が適切にされているか(乱数表、コンピューター処理など)				
⑥盲検試験か				
⑦盲検試験の場合、二重盲検か				
⑧盲検試験の場合、盲検化の方法が具体的に記載されているか(リクルーティング方法、プラセボ形態や摂取方法などで、方法に違いがないか)				
対象者は適切か				
★ ①試験目的に照らして対象者の選定理由が明記されているか				
②対象者の除外基準が明記されているか				
③脱落者数や割合が記載され、脱落理由が示されているか				
n数は適切か				
★ ①統計解析をする上で十分な対象者数が確保されているか(群間比較試験では、個人差のパラッキを解消するために十分な数であるか)				
試験物質は適切か				
①試験物質の起源(使用部位)、製法についての記述があるか				
②試験物質の規格(機能成分含量他)について説明されているか				
③試験物質の分析方法は説明されているか				
④対照群が設定されている場合、比較対象物質の選定理由が明記されているか				
採取形態、採取時期、採取方法、採取量、採取期間は適切か				
①採取形態が明記されているか				
②採取時期、採取方法は明記されているか				
③採取量は揮数の水準が設けられているか				
④試験結果を観察するのに十分な期間が設けられているか				
介入の方法は適切か				
①食事コントロールの有無について明記されているか				
②医薬品についての摂取制限が明記されているか				
③プロトコル上の重大な変更はなかったか				
マーカーは適切か				
①生物学的、方法的に検証されているマーカーが用いられているか				
統計処理は適切か				
★ ①結果は統計解析されているか				
②統計解析の方法は適切か(例：多重性が考慮されているか)				
考察の妥当性				
①得られた結果は統計学的に十分な有意差があり、かつ医学的にも意味のある差である旨の記述があるかを確認できるものであったか				
②統計結果が適切に解釈されたか				
合計				
論文の評価 QL1: 質が高い(いずれの評価視点においても適切) QL2: 質は中程度(一部の評価視点において不十分な点はあるものの、概ね適切) QL3: 質が低い(多くの視点において不適切) QL4: 著しく質が低い(総合評価においては考慮しない)				QL0
				※1つでもQL4がある場合は、自動的にQL4となる。 ※最高得点は15点、最低得点は-8点。 ※評価の目安は、QL1は10点以上、QL2は5~9点、QL3は4点以下。

研究内容情報集計表 (添付資料2)

研究内容情報集計表										
品目(成分)名:					機能:					
【評価項目の記号】 ○有意差あり(p<0.05) △傾向(0.05≤p<0.1) ×有意差なし ー記載無し										
文献番号	研究の質	書誌事項	表題	論文の主要評価項目			対象	方法	用量	期間
				糖代謝関連の評価項目						
○効果あり										
△判定保留										
×効果なし: 該当無し										

農林水産物の機能性評価委員会 委員名簿

(50音順・敬称略)

氏名	所属・役職
入村 達郎	聖路加国際大学 研究センター 特別顧問 医療イノベーション部 部長 東京大学名誉教授
大橋 靖雄	中央大学 工学部 人間総合理工学科 生物統計学 教授 一般社団法人日本臨床試験学会代表理事 東京大学名誉教授
◎ 清水 誠	東京農業大学 応用生物科学部 栄養科学科 食品科学研究室 教授 東京大学名誉教授
林 清	東洋大学 食環境科学部 学部長 健康栄養学科 教授
三浦 理代	女子栄養大学 栄養学部 教授

◎は座長

農林水産物の機能性総合評価（総数 2 報以上を目安とする）

品目(成分)名:

評価対象機能:

科学的根拠レベル 総合評価		「研究タイプ、質、数」の目安	一貫性の目安
A	機能性について 明確で十分な根拠がある (High)	A 効果があるとされる質が高い RCT 論文が 5 報以上	A 効果がある とされる結果で ほぼ一貫している
B	機能性について 肯定的な根拠がある (Moderate)	B 効果があるとされる質が中程 度以上の RCT 論文が 4 報以上 (効果があるとされる RCT 以 外の介入試験および質が高 い前向きコホート試験*があ ればこれも考慮する) * 質の高い前向きコホート研究 とは、n 数 10,000 以上、追跡 期間 5 年以上のものをいう	B 効果がある とされる結果が 効果がない とされる結果に 大きく優る
C	機能性について 示唆的な根拠がある (Low)	C 効果があるとされる RCT 論文 が 2 報以上 (効果があるとされる RCT 以外 の介入試験および質が中程 度以上の前向きコホート試験* があればこれも考慮する) * 質が中程度の前向きコホート 研究とは、n 数 1,000 以上、 追跡期間 5 年以上のものをい う	C 効果がある とされる結果が 効果がない とされる結果に 優る
D	機能性について 根拠が不十分	D 効果があるとされる介入試験 あるいは質が低い前向きコホ ート試験*がある * 質が低い前向きコホート研究 とは、n 数 1,000 未満、追跡 期間 5 年未満のものをいう	D 結果に一貫性が みられない
E	機能性について 否定的な根拠がある	E 効果がないとされる 論文しかない	E 効果がない とされる結果で ほぼ一貫している

その他評価に影響を与える考慮すべき項目

- 人種や食事などの文化的背景の違いにより、結果に差異を生むとのエビデンスが存在するか？
該当項目に○を記入 ⇒ [] あり [] なし
- 作用機序を説明する論文があるか？
該当項目に○を記入 ⇒ [] あり [] 一部あり [] なし
- 判定保留、あるいは負の効果があるとされる論文は、内容を精査の上、総合評価に反映させる。

評価をしない	食品の機能性評価の対象とすべきヒト試験論文が不足、或いはない
--------	--------------------------------