

(案)

特定保健用食品評価書

蹴脂茶

2015年2月

食品安全委員会新開発食品専門調査会

目 次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>	2
要 約	3
I. 評価対象品目の概要	4
1. 製品	4
2. 関与成分	4
3. 作用機序等	4
II. 安全性に係る試験等の概要	4
1. 食経験	4
2. <i>in vitro</i> 及び動物を用いた <i>in vivo</i> 試験	4
(1) 復帰突然変異試験	4
(2) 単回強制経口投与試験 (ラット)	5
(3) 90 日間反復強制経口投与試験 (マウス)	5
3. ヒト試験	6
(1) 12 週間連続摂取試験 (対象者: BMI が 25 以上かつ体重が 95 kg 以下 の人)	6
(2) 4 週間連続 2.85 倍過剰摂取試験	6
4. その他	6
III. 食品健康影響評価	7
<別紙: 検査値等略称>	8
<参照>	9

<審議の経緯>

2013年 11月 25日 内閣総理大臣から特定保健用食品の安全性の審査に係る食品健康影響評価について要請（消食表第330号）、関係書類の接受
2013年 12月 2日 第496回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年 12月 19日 第93回新開発食品専門調査会
2014年 10月 27日 第101回新開発食品専門調査会
2014年 11月 21日 第102回新開発食品専門調査会
2015年 2月 3日 第547回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>

清水 誠（座長）
尾崎 博（座長代理）
石見佳子 酒々井眞澄
磯 博康 林 道夫
梅垣敬三 平井みどり
漆谷徹郎 本間正充
奥田裕計 山本精一郎
小堀真珠子 脇 昌子
佐藤恭子

要 約

エノキタケ抽出物を関与成分とし、「体脂肪が気になる方や肥満気味の方に適する」旨を特定の保健の用途とする清涼飲料水である「蹴脂茶」について、申請者作成の資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

本食品一日当たりの摂取目安量 350 mL 中に含まれる関与成分は、エノキタケ抽出物（エノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物として）2.4 mg である。

本食品の評価では、食経験、細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験、ヒト試験（12 週間連続摂取試験及び 4 週間連続 2.85 倍過剰摂取試験）等を用いた。

作用機序については、*in vitro* では脂肪細胞に対する β_3 アドレナリン受容体刺激作用として説明がされているが、生体内において実際にその機序で作用していると判断するには十分なデータが示されていない。本食品の関与成分が β_3 アドレナリン受容体刺激作用により有効性を示し、さらに β アドレナリン受容体に対する非特異的的刺激作用を有するという申請者の説明を前提とすれば、提出された資料からは本食品の安全性が確認できない。そのため、作用機序及び安全性について科学的に適切な根拠が示されない限りにおいては、本食品の安全性を評価することはできないと判断した。

I. 評価対象品目の概要

1. 製品

- (1) 商 品 名：蹴脂茶（申請者：株式会社リコム）
- (2) 食 品 の 種 類：清涼飲料水
- (3) 関 与 成 分：エノキタケ抽出物
(エノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物として) 2.4 mg¹
- (4) 一日摂取目安量：1本（350 mL）
- (5) 特定の保健の用途：体脂肪が気になる方や肥満気味の方に適する

2. 関与成分

本食品の関与成分であるエノキタケ抽出物は、食用エノキタケ（*Flammulina velutipes* (Curt. :Fr.) Sing.）子実体の熱水抽出物と、抽出残渣をアルカリ処理して得られた成分からなり、エノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物、 β -グルカン、植物性キトサン、複合糖質等が含まれている（参照 1、2）。

エノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物は、リノール酸、 α -リノレン酸、ペンタデカン酸、パルミチン酸等で構成されている（参照 3）。

3. 作用機序等

エノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物は腸管から吸収された後、血液循環により、脂肪細胞の表面に存在する β_3 アドレナリン受容体への結合を介して脂肪の低減作用を発現している可能性が示唆された（参照 3～13）。

II. 安全性に係る試験等の概要

1. 食経験

エノキタケの年間生産量は、平成 7 年以降で 10 万トンを超えている。エノキタケの平均消費量は、主要特用林産物需給総括表（農林水産省）及び人口推計（総務省統計局）を基に推計すると、平成 7 年以降で 1 人当たり一日約 2.5 g となる（参照 14）。

エノキタケ抽出物²は、サプリメントを中心に、チョコレート、クッキー、スープ等に配合されたものが流通しており（参照 15）、これまでに問題となる健康被害は報告されていない。

2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

(1) 復帰突然変異試験

エノキタケ抽出物について、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株並びに *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、5,000 μ g/plate を最高用量とする復帰突然変異試験が実施されており、結果は全て陰性であった（参照 16）。

¹ 1本（350 mL）あたりにエノキタケ抽出物を 420 mg 加えており、その中に遊離脂肪酸混合物が 2.4 mg 含まれている。

² 本食品の関与成分と製法が異なるものを含む。

(2) 単回強制経口投与試験 (ラット)

Wistar ラット (雌雄各 5 匹) を用いた強制経口投与 (エノキタケ抽出物³: 2,000 mg/kg 体重) による単回投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、一般状態、体重推移及び剖検所見に異常は認められなかった (参照 17)。

(3) 90 日間反復強制経口投与試験 (マウス)

4 週齢の CrIj:CD1 (ICR) マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口投与 (エノキタケ抽出物: 0、100、350、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日) による 90 日間反復投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、一般状態、体重増加量、摂餌量、飲水量及び尿検査に異常は認められなかった。血液検査において、2,000 mg/kg 投与群の雌雄では対照群と比較して AST の有意な上昇が認められたが、組織所見や血液検査において関連する項目に異常が認められないことから、エノキタケ抽出物が肝機能障害を引き起こす可能性は低いとしている。また、正常動物の血液検査値の適正範囲内ではあるが、総コレステロール、中性脂肪等で投与量に依存した低下傾向が認められ、特に、雄性マウスにおいてその傾向は顕著であった。さらに、2,000 mg/kg 投与群において血液検査の多くのパラメーターで有意な低下が認められたが、体重減少や摂餌量等の変化が認められず病理学的にも異常所見が認められないことから、毒性学的に意義のある変動ではないとしている。臓器重量において、2,000 mg/kg 投与群では対照群及び他の群と比較して肝臓重量 (絶対重量) の有意な低値が認められた。その原因について、病理組織学的所見における 1,000 及び 2,000 mg/kg 投与群での肝臓の小葉中心静脈周囲の脂肪滴数の減少としているが、統計学的処理が行われていないため、有意に脂肪滴数が減少したかは明らかではない。その他にも所見が散見されたが、病変を呈する組織変化ではないこと、軽微であること、対照群でも観察されたこと等から、毒性学的意義は低いものとしている (参照 16)。

また、血液検査において、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 投与群の雄の CK 値で、対照群と比較して有意な高値が認められた。また、その実測値は、雄よりも雌の方が高値であり、CrIj:CD1 (ICR) マウスの背景データと比較すると平均値で約 3~17 倍の値であったことから、被験物質投与に起因する可能性のみならず、飼育環境が不適切であった可能性も否定できなかった。

以上のことから、本試験結果を安全性評価に用いることはできないと判断した。なお、エノキタケ抽出物が有するとされるβアドレナリン受容体刺激作用は、近年、急性心筋障害を起こす可能性が報告されており (参照 18)、本試験で認められた CK 値の上昇が心筋への影響を示唆する可能性を否定できない。しかし、本試験は心筋への影響を評価するために必要なデータを提供するものとなっていない。

³ 本試験においては、熱水抽出工程がなく、エノキタケをアルカリ処理して得られた成分からなるものである。

3. ヒト試験

(1) 12 週間連続摂取試験 (対象者 : BMI が 25 以上かつ体重が 95 kg 以下の人)

BMI が 25 以上かつ体重が 95 kg 以下である成人男女 86 名を対象に、エノキタケ抽出物が 400 mg 配合された茶飲料 (以下「試験食」という。) 又は対照食を一日 1 本 (350 mL)、12 週間連続摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

その結果、体重は、試験食群で経時的な減少が認められた。血圧は、試験食群では収縮期血圧及び拡張期血圧で、対照食群では拡張期血圧で、試験前と比較して摂取 12 週後に有意な低下が認められた。血液検査において、各群とも摂取前と比較して有意な変動が散見されたが、異常変動とは認められず、健康への影響はないとしている。尿検査において、有意な変動あるいは正常範囲からの逸脱は認められなかった。

試験期間中の有害事象として、試験食との因果関係が不明とされた頭痛 (2 例)、かゆみ (湿疹)、イライラ感及び不眠 (各 1 例) が認められたが、いずれの事象も短期間で消滅したため、本食品を摂取する上で問題にならないものとしている。その他散見された事象については、医師所見により試験食との因果関係はないとしている (参照 1)。

(2) 4 週間連続 2.85 倍過剰摂取試験

成人男女計 24 名 (BMI : 25 以上 12 名、25 未満 12 名) を対象に、エノキタケ抽出物が 1,200 mg (本食品一日摂取目安量の 2.85 倍) 配合された茶飲料を一日 1 本 (350 mL) 4 週間摂取させるオープン試験が実施された。

その結果、体重等の体構造、血圧、心拍数及び血液検査において、摂取前と比較して有意な変動は認められなかった。

試験期間中の有害事象として、試験食との因果関係を否定できないとされた軟便 (1 例) が認められたが、軽度で一過性のものであったため臨床的には問題ないとしている。また、試験食との因果関係が不明とされたかゆみ (湿疹)、めまい、軟便、意欲減退及び倦怠感 (各 1 例) が認められたが、いずれの事象も症状が軽微であり一過性のものであったため、本食品を摂取する上で問題にならないものとしている。その他散見された事象については、医師所見により試験食との因果関係はないとしている (参照 2)。

4. その他

βアドレナリン受容体への作用について

申請者からの提出資料によれば、本食品の作用機序は、β₃アドレナリン受容体刺激作用によるものであることが示唆されたとしている。また、βアドレナリン受容体には、β₁、β₂及びβ₃のサブタイプが存在するが、本食品の関与成分はそれらのサブタイプに対する結合親和性に有意差がないことから選択性は低く (参照 5)、非特異的に全てのサブタイプに対してアゴニストとして働くとされている。

本食品の関与成分が非特異的なβアドレナリン受容体刺激作用を有するとすれば、薬理的にみて、特にβ₁アドレナリン受容体刺激作用による、動悸、頻脈、不整脈、

血圧上昇等の循環器系への影響等多岐にわたる作用が生じる可能性がある。さらに、 β_2 アドレナリン受容体刺激作用に関しても、呼吸器系や生殖器系（子宮）への影響が懸念され、選択的 β_2 アドレナリン受容体作用薬（医薬品）において精神神経系や循環器系等に関係する副作用等の報告がある（参照19）。また、 β_3 アドレナリン受容体は脂肪細胞や膀胱筋のみに局在するものではなく、近年では心血管系にも広く分布することが知られるようになっており（参照20、21）、選択的 β_3 アドレナリン受容体作用薬（医薬品）においても心臓に関係する副作用等の報告がある（参照22）。ヒト試験の結果においては因果関係のある有害事象は認められていない（参照 1、2）ものの、本食品の関与成分が β アドレナリン受容体に対して非特異的的刺激作用を有するとすれば、その作用によって心血管系、泌尿器系、呼吸器系、生殖器系など、多岐にわたる臓器に影響を及ぼすことは否定できない。

作用機序については、*in vitro*では脂肪細胞に対する β_3 アドレナリン受容体刺激作用として説明がされている（参照 3、5、6）が、生体内において実際にその機序で作用していると判断するには十分なデータが示されていない。仮に、本食品の関与成分が β_3 アドレナリン受容体刺激作用により有効性を示し、さらに β アドレナリン受容体に対する非特異的的刺激作用を有するというのであれば、上記のことから、提出された資料からは本食品の安全性が確認できない。そのため、作用機序及び安全性について科学的に適切な根拠が示されない限りにおいては、本食品の安全性を評価することはできないと判断した。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「蹴脂茶」の食品健康影響評価を実施した。

本食品の関与成分であるエノキタケ抽出物は、食用エノキタケ（*Flammulina velutipes* (Curt. :Fr.) Sing.）子実体由来のものである。

細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験及びヒト試験（BMIが25以上かつ体重が95 kg以下の人を対象とした12週間連続摂取試験及び4週間連続2.85倍過剰摂取試験）において、問題となる結果は認められなかった。しかし、マウスを用いた90日間反復強制経口投与試験については、飼育環境が不適切であった可能性が否定できなかったことから、この試験結果を安全性評価に用いることはできないと判断した。

作用機序については、*in vitro*では脂肪細胞に対する β_3 アドレナリン受容体刺激作用として説明がされているが、生体内において実際にその機序で作用していると判断するには十分なデータが示されていない。本食品の関与成分が β_3 アドレナリン受容体刺激作用により有効性を示し、さらに β アドレナリン受容体に対する非特異的的刺激作用を有するという申請者の説明を前提とすれば、提出された資料からは本食品の安全性が確認できない。そのため、作用機序及び安全性について科学的に適切な根拠が示されない限りにおいては、本食品の安全性を評価することはできないと判断した。

<別紙：検査値等略称>

AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body Mass Index（肥満指数）：体重(kg) ÷ 身長(m) ²
CK	クレアチンキナーゼ

<参照>

1. 堀祐輔, 清水隆磨, 小池田崇史, 渡邊泰雄: エノキタケ抽出物(キトグルカン)含有茶飲料の連続摂取による内臓脂肪減少効果の検討 応用薬理 2008; 74(5/6): 121-129
2. 堀祐輔, 宮澤啓介, 清水隆磨, 佐野元春, 渡邊泰雄: エノキタケ抽出物(キトグルカン)含有茶飲料の健常人に対する過剰摂取による安全性の検討 東医大誌 2009; 67(1): 52-59
3. 久保光志, 藤本康雄, 牧野三津子, 佐武紀子, 山田静雄, 渡邊泰雄: エノキタケ抽出物の脂肪酸を含む成分のアドレナリン β_3 受容体結合: 分析化学ならびに酵素活性・受容体結合研究 応用薬理 2009; 76(1/2): 7-13
4. 古谷泰治: β_3 アドレナリン受容体作用薬—生活習慣病とその予防・治療薬開発に向けて 日薬理誌 2001; 118(補 1): 26-28
5. 吉田徳, 萩原えり, 伊藤由彦, 渡邊泰雄, 山田静雄: エノキタケ抽出成分の β アドレナリン受容体結合活性の評価 応用薬理 2009; 76(5/6): 85-90
6. エノキタケ抽出物成分の β 受容体活性化(cyclic AMP生成促進)作用の検討 2010 (試験報告書)
7. エノキタケ抽出物脂溶性成分のラット初代前駆脂肪細胞に対する脂肪蓄積抑制効果および脂肪放出効果の検討 2008 (社内報告書)
8. 平敏夫, 山口昭博, 牧野三津子, 佐武紀子, 藤本康雄: エノキタケ抽出物中の脂肪酸複合体は内臓脂肪細胞の脂肪蓄積を抑制する Food Function 2011; 7: 13-18
9. 吉田徳, 大古田真輝, 伊藤由彦, 山田静雄, 久保光志, 茅野大介, 他: エノキタケ抽出物含有成分である複合脂肪酸のメタボリック症候群モデルマウス(TSOD)ならびに対照マウス(TSNO)における体内動態の比較 応用薬理 2010; 78(1/2): 21-26
10. 齋藤博, 荒井健介, 久保光志, 溝口将也, 山田静雄, 渡邊泰雄: エノキタケ抽出物含有脂肪酸混合物の生物学的利用能: ラットおよびヒトでの吸収性ならびに血清中の安定性の検討 応用薬理 2010; 79(3/4): 49-54
11. 齋藤博, 荒井健介, 久保光志, 溝口将也, 山田静雄, 渡邊泰雄: エノキタケ抽出物含有脂肪酸混合物の生物学的利用能(第2報)—ヒトでの吸収ならびに血中動態の検討— 応用薬理 2011; 81(1/2): 5-10
12. 中野佑香, 川瀬咲, 山藤歩, 常盤広明: 遊離脂肪酸混合物による β アドレナリン受容体の活性化 Comput Chem Jpn 2012; 11(2): 121-124
13. 久保光志, 堀祐輔, 茅野大介, 今利宗雅, 浦丸直人, 脇能広, 他: エノキタケ抽出物および含有脂肪酸複合体の内臓脂肪減少作用: Tsumura-Suzuki Obese Diabetes (TSOD)マウスを用いて 応用薬理 2009; 77(3/4):101-106
14. エノキタケ抽出物としての食経験(1) 2008 (社内報告書)
15. エノキタケ抽出物としての食経験(2)—エノキタケ抽出物の市場における実績— 2008 (社内報告書)
16. 江口文陽, 松岡寛樹, 菊川忠裕, 渡邊泰雄, 松田隆秀: 90日間亜慢性投与毒性試験及び遺伝毒性試験によるエノキタケ抽出物(キトグルカン)の安全性解析 応用薬理 2008; 75(1/2): 25-31

17. キトグルカンのラットを用いた急性経口投与毒性試験 2003 (試験報告書)
18. Garg M and Khanna D: Exploration of pharmacological interventions to prevent isoproterenol-induced myocardial infarction in experimental models. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2014; 8(4): 155-169
19. 添付文書「ホクナリン®錠 1mg、ホクナリン®ドライシロップ 0.1%小児用」 2010年3月改訂 (第5版)
20. Dessy C and Balligand JL: Beta3-adrenergic receptors in cardiac and vascular tissues emerging concepts and therapeutic perspectives. *Adv Pharmacol.* 2010; 59: 135-163
21. Michel MC, Harding SE and Bond RA: Are there functional β_3 -adrenoceptors in the human heart? *Br J Pharmacol.* 2011; 162(4): 817-822
22. 添付文書「ベタニス®錠 25mg・50mg」 2014年4月改訂 (第7版)