

## 指摘 - 13

血中脂肪酸濃度の上昇と、心臓突然死、およびインスリン抵抗性リスクとの関係が示唆されている。エコナクッキングオイル摂取時のこれらリスクに対する見解を示すこと。

## 回答 - 13

### 1. 血中遊離脂肪酸の上昇と心臓突然死との関係について

X.Jouvenらは、フランス人5250人の22年間経過観察を行ない、血中遊離脂肪酸濃度の高い人ほど心臓突然死が多く発生しているとの疫学調査結果を報告しています<sup>77)</sup>。

### 2. 血中遊離脂肪酸の上昇とインスリン抵抗性との関係について

高脂肪食摂取に伴う、急・慢性的な血中遊離脂肪酸の増加は、筋細胞中のジアシルグリセロールレベルの上昇を導き、プロテインキナーゼC(PKC)を活性化することでインスリンが介在するシグナル伝達を阻害すると考えられており、これがインスリン抵抗性発症のメカニズムであると推察されています<sup>78,79,80)</sup>。

### 3. エコナクッキングオイルの摂取と心臓突然死、およびインスリン抵抗性リスクとの関係について

花王では、10~44gのエコナクッキングオイルを単回負荷する試験<sup>32,52)</sup>、および10~44gのエコナクッキングオイルを12~16週間長期摂取する試験を行っておりますが、これらの試験においてエコナクッキングオイルを摂取した時の血中遊離脂肪酸の変動は、従来油(トリアシルグリセロール)と比較して有意な差がないことを認めています<sup>27,29,74,81)</sup>。これらの結果より、血中遊離脂肪酸の上昇が関係する心臓突然死、およびインスリン抵

抗性に対し、エコナクッキングオイルの摂取が影響を及ぼすことはないと考えられます。

さらに、前述の試験(10~44gのジアシルグリセロールの単回負荷<sup>32,52</sup>)、および10~44gのジアシルグリセロールの長期摂取試験<sup>27,29,74,81</sup>)の血糖値の変動において、エコナクッキングオイル摂取と従来油との群間差がないことから、インスリン抵抗性に対してエコナクッキングオイルは影響しないと考えられます。

なお、T.Muraseらは、マウスにおいてジアシルグリセロール投与後の小腸上皮細胞における遊離脂肪酸の上昇を報告していますが、血中の遊離脂肪酸濃度の上昇は認められておらず<sup>49</sup>)、心臓突然死、およびインスリン抵抗性リスクとの関連はないと考えられます。

また、ラットを用いた実験ではジアシルグリセロールの摂取により門脈血中の遊離脂肪酸の上昇と尿中ケトン体が認められていますが<sup>82</sup>)、糖尿病患者においてエコナクッキングオイル摂取後のケトン体の上昇は従来油と差がないことを確認しています<sup>83</sup>)。

## 指 摘 - 14

ジアシルグリセロール及び植物ステロール配合ジアシルグリセロール摂取試験における肝機能値の変動について説明すること。なお、相対値のデータを用いている試験については、実測値のデータも示すこと。

## 回 答 - 14

### 1. ジアシルグリセロールの摂取と肝機能値の変動について

これまでに行った従来油を対照としたジアシルグリセロールの摂取試験（以下の試験1～試験4）において、GOT、GPT、 $\gamma$ -GTPの変動に群間の有意差は認められていません。各試験のGOT、GPT、 $\gamma$ -GTPの変動を表15～表20に示します。

<試験1> ████████、花王社内報告書(1998)<sup>84)</sup>

(エコナクッキングオイル審査申請書 追加申請書類)

試験デザイン: ジアシルグリセロール(DAG)と脂肪酸組成を揃えたトリアシルグリセロール(TAG)を対照としたダブルブラインドパラレル試験

対象: DAG群 19名、TAG群 19名

摂取期間: 16週

摂取量: 10g/体重 60kg/日

表15 GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP (相対値)の変動(試験1)

	群	0週	4週	8週	12週	16週
GOT	DAG	100	107.4 ± 3.7	112.9 ± 4.4	121.1 ± 5.3	110.1 ± 4.8
	TAG	100	112.9 ± 7.0	106.0 ± 4.0	115.4 ± 5.0	117.7 ± 5.9
GPT	DAG	100	101.9 ± 4.4	108.8 ± 8.2	118.3 ± 8.1	106.1 ± 8.5
	TAG	100	107.2 ± 8.8	104.5 ± 8.4	113.5 ± 11.1	111.8 ± 12.8
$\gamma$ -GTP	DAG	100	95.8 ± 3.4	97.6 ± 3.4	102.8 ± 6.5	90.5 ± 5.6
	TAG	100	98.3 ± 7.1	109.9 ± 11.1	108.8 ± 8.7	116.3 ± 19.3

Mean ± SE

群間の有意差なし

試験1<sup>84)</sup>では相対値のデータを用いていたため、実測値のデータを表16に示します。

表16 GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP (実測値)の変動(試験1)

	群	0週	4週	8週	12週	16週
GOT	DAG	16.3 ± 0.9	17.5 ± 1.1	18.5 ± 1.3#	20.1 ± 2.0#	17.9 ± 1.3
	TAG	15.8 ± 0.6	17.6 ± 1.0	16.5 ± 0.7	17.9 ± 0.6##	18.3 ± 0.9#
GPT	DAG	20.9 ± 1.9	21.1 ± 2.0	21.8 ± 2.2	24.2 ± 2.7	21.0 ± 1.9
	TAG	20.3 ± 1.6	21.1 ± 2.2	20.0 ± 1.7	21.5 ± 1.9	20.6 ± 1.5
$\gamma$ -GTP	DAG	15.1 ± 1.3	14.6 ± 1.5	14.7 ± 1.3	15.3 ± 1.5	13.4 ± 1.3
	TAG	16.5 ± 1.8	15.1 ± 1.5	16.4 ± 1.5	17.0 ± 1.7	17.4 ± 2.7

Mean±SE

初期値からの有意差 # : p<0.05, ## : p<0.01

<試験2> ████████、花王社内報告書(1997)<sup>81)</sup>

(エコナヨネースタイプ審査申請書 資料 No. 2-12)

試験デザイン: ジアシルグリセロール(DAG)と脂肪酸組成を揃えたトリアシルグリセロール(TAG)を対照としたダブルブラインドパラレル試験

対象: DAG群 15名、TAG群 12名

摂取期間: 12週

摂取量: 20g/体重60kg/日

表17 GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP (実測値)の変動(試験2)

	群	0週	4週	8週	12週
GOT	DAG	19.1 ± 1.1	18.4 ± 1.1	18.3 ± 1.0	17.3 ± 0.6#
	TAG	18.0 ± 1.1	17.1 ± 1.5	18.5 ± 1.2	18.5 ± 2.0
GPT	DAG	21.1 ± 1.8	19.8 ± 1.6	18.1 ± 1.9	19.4 ± 1.7
	TAG	22.6 ± 2.1	22.8 ± 3.1	23.3 ± 2.9	24.9 ± 4.3
$\gamma$ -GTP	DAG	18.1 ± 2.4	15.9 ± 2.0#	17.3 ± 2.2	16.8 ± 1.8
	TAG	19.7 ± 5.4	17.8 ± 5.4	20.5 ± 6.4	19.6 ± 6.0

Mean±SE

初期値からの有意差 # : p<0.05

<試験3> ████████、花王社内報告書(2001)<sup>73)</sup>

エコナヨネース<sup>®</sup>タイプ<sup>®</sup>審査申請書 資料 No. 2-10

試験デザイン: ジアシルグリセロール(DAG)と脂肪酸組成を揃えたトリアシルグリセロール(TAG)を対照としたダブルブラインドパラレル試験

対象: DAG群 39名、TAG群 42名

摂取期間: 12週

摂取量: 30g/体重 60kg/日

表18 GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP (実測値)の変動(試験3)

	群	0週	4週	8週	12週
GOT	DAG	19.9 ± 0.8	18.2 ± 0.7##	18.8 ± 0.8	19.1 ± 0.8
	TAG	19.7 ± 0.9	18.0 ± 0.4#	18.3 ± 0.6#	18.7 ± 0.6
GPT	DAG	19.0 ± 1.2	16.5 ± 1.2##	18.0 ± 2.0	17.6 ± 1.3
	TAG	19.2 ± 1.5	16.2 ± 0.9#	17.3 ± 1.2	17.2 ± 1.4
$\gamma$ -GTP	DAG	27.3 ± 2.5	25.7 ± 2.6	28.7 ± 3.2	25.7 ± 2.5
	TAG	25.7 ± 2.7	25.5 ± 2.9	27.5 ± 3.7	26.1 ± 3.2

Mean ± SE

初期値からの有意差 #: p<0.05, ##: p<0.01

<試験4> ████████、花王社内報告書(1996)<sup>29)</sup>

エコナクッキングオイル審査申請書 資料 No.2-2

試験デザイン: ジアシルグリセロール(DAG)と脂肪酸組成を揃えたトリアシルグリセロール(TAG)を対照としたダブルブラインドクロスオーバー試験

対象: 8名

摂取期間: DAG摂取 4週、TAG摂取 4週

摂取量: 44g/体重 60kg/日

表19 GOT、GPT (相対値)の変動(試験4)

	群	0週	4週
GOT	DAG	100	91.6 ± 4.6
	TAG	100	102.7 ± 7.7
GPT	DAG	100	94.8 ± 11.3
	TAG	100	115.5 ± 19.8

Mean ± SE

( $\gamma$ -GTPは未測定)

試験4<sup>29)</sup>では相対値のデータを用いていたため、実測値のデータを表20に示します。

表20 GOT、GPT (実測値)の変動 (試験4)

	群	0週	4週
GOT	DAG	18.8 ± 1.5	17.1 ± 1.7
	TAG	17.6 ± 1.7	17.6 ± 1.4
GPT	DAG	21.8 ± 3.8	19.1 ± 3.2
	TAG	19.0 ± 3.0	20.8 ± 3.9

Mean ± SE

(γ-GTPは未測定)

以上のとおり、ジアシルグリセロールと従来油との比較試験において、いずれの試験でも GOT、GPT、γ-GTP の値に群間有意差がなかったことより、ジアシルグリセロールの摂取が肝機能に影響を及ぼすことはないと考えます。

## 2. 植物ステロール配合ジアシルグリセロールの摂取と肝機能値の変動について

ジアシルグリセロール(DAG)を対照として行った植物ステロール4%配合ジアシルグリセロール(PS4%DAG)の摂取試験(後藤ら,日本油化学会誌,48,235-240,1999)<sup>72)</sup>において、PS4%DAG摂取群の GOT、GPT 相対値に上昇傾向が見られましたが(試験5、表21)、表21からわかるように、群間の有意差はいずれにも認められておりません。

<試験5> 後藤ら,日本油化学会誌,48,235-240,1999<sup>72)</sup>

エコナヘルシー&ヘルシー審査申請書 資料 No. 1-1

試験デザイン:植物ステロールを4%含むジアシルグリセロール(PS4%DAG)と  
ジアシルグリセロール(DAG)を対照としたクロスオーバー試験

対象:45名

摂取期間:PS4%DAG摂取4週、DAG摂取4週

摂取量:10g/人/日

表21 GOT、GPT (相対値)の変動(試験5)

群		0週	2週	4週
GOT	PS4%DAG	100	105.4 ± 2.2	112.1 ± 9.3
	DAG	100	102.6 ± 3.7	103.1 ± 2.4
GPT	PS4%DAG	100	110.8 ± 4.0	124.8 ± 14.4
	DAG	100	103.0 ± 3.2	105.6 ± 3.1

Mean ± SE

群間の有意差なし

(γ-GTPは未測定)

表22には実測値を示しましたが、GOTには有意な上昇は観察されておらず、PS4%DAG摂取群のGPTにのみ2週目、4週目の両方に初期値からの有意な上昇が認められました。

絶対値においてもDAG摂取群とPS4%DAG摂取群との群間有意差は認められませんでした。

表22 GOT、GPT (実測値)の変動(試験5)

群		0週	2週	4週
GOT	PS4%DAG	25.8 ± 2.8	27.7 ± 3.6	28.7 ± 3.6
	DAG	25.3 ± 1.8	25.6 ± 1.7	26.2 ± 2.2
GPT	PS4%DAG	31.2 ± 3.6	35.1 ± 4.5#	37.0 ± 4.8#
	DAG	31.3 ± 2.9	31.8 ± 3.0	33.6 ± 3.7

Mean ± SE

初期値からの有意差 # : p < 0.05

(γ-GTPは未測定)

このように、試験5において、植物ステロール配合ジアシルグリセロール摂取群のGPTに初期値からの上昇が認められましたが、ジアシルグリセロールとの比較で群間の有意差は認められませんでした。その後、従来油を対照として植物ステロール配合ジアシルグリセロールを12週間摂取する以下の試験(試験6)を行い、GOT、GPT、γ-GTPの値に群間有意差がなく、初期値からの経時的な上昇もないことを確認しています(表23)<sup>85)</sup>。

<試験6> ████████ 花王社内報告書(2003)<sup>85)</sup>

(エコナヘルシー&ヘルシークッキングオイル審査申請書資料 No.3-10と同試験)

試験デザイン: 植物ステロールを5%含むジアシルグリセロール(PS5%DAG)と  
脂肪酸組成を揃えたトリアシルグリセロール(TAG)を対照とした  
パラレル試験

対象: PS5%DAG16名、TAG15名

摂取期間: 12週

摂取量: 10g/人/日

表23 GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP (実測値)の変動(試験6)

	群	0週	4週	8週	12週
GOT	PS5%DAG	25.3 ± 2.3	21.9 ± 2.6	22.6 ± 3.1	25.3 ± 1.9
	TAG	22.7 ± 1.8	19.2 ± 2.3#	20.2 ± 2.1#	22.1 ± 1.6
GPT	PS5%DAG	29.9 ± 6.5	30.1 ± 7.2	28.5 ± 6.6	34.3 ± 6.9
	TAG	23.2 ± 3.8	24.0 ± 5.7	23.7 ± 4.3	23.9 ± 4.3
$\gamma$ -GTP	PS5%DAG	27.3 ± 6.1	28.8 ± 5.8	28.9 ± 6.2	26.6 ± 6.2
	TAG	23.7 ± 6.0	29.9 ± 9.1	28.3 ± 9.0	21.7 ± 6.8

Mean ± SE

初期値からの有意差 #: p<0.05

以上のとおり、植物ステロール配合ジアシルグリセロールの摂取試験において GPT の値に初期値からの有意な上昇が認められましたが、ジアシルグリセロールと比較した群間有意差はなく、さらに、従来の油を対照としてより長期に摂取した試験において、群間有意差、および初期値からの有意な上昇は認められませんでした。これらの結果より、植物ステロール配合ジアシルグリセロールの摂取が肝機能に影響を及ぼすことはないと考えます。