

(案)

## 添加物評価書

$\beta$ -apo-8'-カロテナール

2012年3月

食品安全委員会添加物専門調査会

## 目次

	頁
○審議の経緯.....	6
○食品安全委員会委員名簿.....	6
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	6
○要約.....	7
I. 評価対象品目の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 主成分の名称.....	8
3. 分子式及び構造式.....	8
4. 分子量.....	8
5. 性状等.....	8
6. 評価要請の経緯.....	10
7. 添加物指定及び規格基準設定の概要.....	11
II. 安全性に係る知見の概要.....	12
1. 食品中での安定性.....	12
2. 栄養成分に及ぼす影響.....	12
3. 体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）.....	13
(1) ヒトでのベースライン濃度.....	13
① ヒトでのβ-アポ-8'-カロテナールのベースライン濃度.....	13
② ヒトでのβ-カロテンのベースライン濃度.....	13
(2) 吸収及び排泄.....	14
① β-アポ-8'-カロテナールの吸収及び排泄.....	14
a. ヒトでのβ-アポ-8'-カロテナールの吸収及び排泄.....	14
b. ラットでのβ-アポ-8'-カロテナールの吸収及び排泄.....	15
c. イヌでのβ-アポ-8'-カロテナールの吸収及び排泄.....	15
② β-カロテンの吸収及び排泄.....	15
a. β-カロテンの吸収：ビードレット製剤化の影響.....	16
b. ヒトでのβ-カロテンの吸収及び排泄.....	17
c. ラットでのβ-カロテンの吸収及び排泄.....	24
d. フェレットでのβ-カロテンの吸収及び排泄.....	24
e. モルモットでのβ-カロテンの吸収及び排泄.....	27
f. サルでのβ-カロテンの吸収及び排泄.....	27
g. ウサギでのβ-カロテンの吸収及び排泄.....	28
(3) 分布.....	28
① β-アポ-8'-カロテナールの分布.....	28

a.	ラットでの $\beta$ -アポ <sup>8'</sup> -カロテナールの分布	28
b.	サルでの $\beta$ -アポ <sup>8'</sup> -カロテナールの分布	28
②	$\beta$ -カロテンの分布	28
a.	$\beta$ -カロテンの分布：煙草煙の影響	28
b.	ヒトでの $\beta$ -カロテンの分布	29
c.	ラットでの $\beta$ -カロテンの分布	30
d.	フェレットでの $\beta$ -カロテンの分布	31
(4)	生体内変換	31
①	$\beta$ -アポ <sup>8'</sup> -カロテナールの生体内変換	32
a.	ヒトでの $\beta$ -アポ <sup>8'</sup> -カロテナールの生体内変換	32
b.	ラットでの $\beta$ -アポ <sup>8'</sup> -カロテナールの生体内変換	33
c.	フェレットでの $\beta$ -アポ <sup>8'</sup> -カロテナールの生体内変換	36
d.	ウサギ及びモルモットでの $\beta$ -アポ <sup>8'</sup> -カロテナールの生体内変換	37
e.	ブタでの $\beta$ -アポ <sup>8'</sup> -カロテナールの生体内変換	37
f.	その他	37
②	$\beta$ -カロテンの生体内変換	37
a.	ヒトでの $\beta$ -カロテン生体内変換に係る試験成績等	38
b.	ラットでの $\beta$ -カロテン生体内変換に係る試験成績等	41
c.	フェレットでの $\beta$ -カロテン生体内変換に係る試験成績等	43
d.	モルモットでの $\beta$ -カロテン生体内変換に係る試験成績等	44
e.	ウサギでの $\beta$ -カロテン生体内変換に係る試験成績等	44
f.	ブタでの $\beta$ -カロテン生体内変換に係る試験成績等	44
③	カロテノイド類のビタミン A への変換と過剰症の可能性について	45
(5)	幾何異性体の体内動態等	45
4.	その他の生化学的知見	47
(1)	肝臓及び肺における CYP への影響	47
(2)	レチノイドシグナルへの影響	50
①	Wang ら (1999) の煙草煙暴露フェレット 6 か月間試験 (再掲)	51
②	Kuntz ら (2007) の煙草煙暴露 A/J マウス 6 週間試験	51
(3)	酸化阻害・促進作用	52
(4)	免疫応答への作用	52
①	Watson ら (1991) の無作為割付臨床試験	52
②	Ringer ら (1991) の無作為割付臨床試験	53
5.	毒性等	53
(1)	遺伝毒性	53
①	$\beta$ -アポ <sup>8'</sup> -カロテナール	53
a.	DNA 損傷を指標とする試験	53
(a)	コメット試験	53

(b) DNA 損傷を指標とするその他の試験 .....	53
b. 遺伝子突然変異を指標とする試験 .....	54
(a) 微生物を用いる復帰突然変異試験 .....	54
c. 染色体異常を指標とする試験 .....	54
(a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 .....	54
② β-カロテン .....	54
a. DNA 損傷を指標とする試験 .....	54
(a) 微生物を用いる DNA 修復試験 .....	54
(b) コメット試験 .....	55
(c) <i>in vitro</i> SCE 試験 .....	55
(d) <i>in vivo</i> SCE 試験 .....	55
(e) DNA 損傷を指標とするその他の試験 .....	56
b. 遺伝子突然変異を指標とする試験 .....	56
(a) 微生物を用いる復帰突然変異試験 .....	56
(b) その他の遺伝子突然変異を指標とする試験 .....	58
c. 染色体異常を指標とする試験 .....	58
(a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 .....	58
(b) <i>in vivo</i> 染色体異常試験 .....	59
(c) <i>in vitro</i> 小核試験 .....	60
(d) げっ歯類を用いる小核試験 .....	60
(2) 急性毒性等 .....	61
① β-アポ-8'-カロテナール .....	61
② β-カロテン .....	62
(3) 刺激性 .....	62
(4) 短期反復投与毒性 .....	62
① β-アポ-8'-カロテナール .....	62
a. ラット .....	62
b. イヌ .....	63
② β-カロテン .....	64
a. ラット .....	64
b. イヌ .....	65
c. フェレット .....	65
(5) 長期又は多世代にわたる反復投与毒性 .....	66
① β-アポ-8'-カロテナール .....	66
a. ラット .....	66
② β-カロテン .....	66
a. ラット .....	66
b. マウス .....	68

c. イヌ .....	68
(6) 発がん性 .....	69
① $\beta$ -アポ-8'-カロテナール .....	69
a. ラット .....	69
② $\beta$ -カロテン .....	69
a. ラット .....	69
b. マウス .....	70
c. イヌ .....	70
(7) 発がん抑制作用 .....	70
① $\beta$ -アポ-8'-カロテナール .....	70
a. マウス .....	70
② $\beta$ -カロテン .....	71
a. ラット .....	71
b. マウス .....	72
c. ハムスター .....	74
(8) 生殖発生毒性 .....	76
① $\beta$ -アポ-8'-カロテナール .....	76
a. ラット .....	76
② $\beta$ -カロテン .....	76
a. ラット .....	76
b. ウサギ .....	78
(9) アレルゲン性 .....	78
6. ヒトにおける知見 .....	78
(1) $\beta$ -アポ-8'-カロテナール .....	78
① アレルゲン性 .....	78
(2) $\beta$ -カロテン .....	79
① 疫学研究の全容 .....	79
② 疫学研究：介入研究 .....	81
③ 疫学研究：食事由来摂取と発がん・死亡に関する観察研究 .....	90
④ 疫学研究：血中濃度等と発がん・死亡に関する観察研究 .....	103
⑤ 疫学研究：食事由来摂取・血中濃度と心血管疾患に関する観察研究 ...	111
⑥ その他 .....	115
(3) 野菜類及び果実類（参考） .....	117
III. 一日摂取量の推計等 .....	121
1. 米国における摂取量 .....	121
2. 欧州における摂取量 .....	121
3. 我が国における摂取量 .....	122

IV. 国際機関等における評価.....	123
1. JECFA における評価.....	123
2. 米国における評価.....	124
3. 欧州における評価.....	124
4. 我が国における評価.....	127
V. 食品健康影響評価.....	127
別紙 1 : 略称.....	128
別紙 2 : 関連化合物の概要.....	130
別紙 3 : 毒性試験成績.....	131
参照.....	132

1 <審議の経緯>

- 2 2011年 4月19日 厚生労働大臣から添加物の指定及び規格基準の設定に係る  
3 食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0419 第  
4 1号）  
5 2011年 4月21日 第379回食品安全委員会（要請事項説明）  
6 2012年 2月 8日 関係書類の接受  
7 2012年 3月27日 第104回添加物専門調査会

8

9 <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月13日から)

小泉 直子 (委員長)  
熊谷 進 (委員長代理)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

10

11 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2011年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
井上 和秀  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
林 眞  
三森 国敏  
森田 明美  
山添 康  
山田 雅巳

(2011年10月25日から)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
三森 国敏  
森田 明美  
山添 康  
山田 雅巳

12

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10

## 要 約

着色料として使用される添加物「 $\beta$ -apo-8'-カロテナール」(CAS 登録番号:1107-26-2 ( $\beta$ -アポ-8'-カロテナールとして)) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナール、 $\beta$ -カロテン等を被験物質とした遺伝毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等に関するものである。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 着色料（参照 1、2）

5 2. 主成分の名称

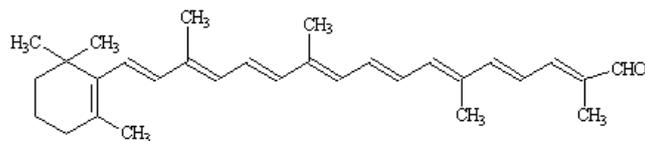
6 和名：β-アポ-8'-カロテナール

7 英名：β-apo-8'-carotenal

8 CAS 登録番号：1107-26-2（参照 1、2）

10 3. 分子式及び構造式

11 C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>O



12 (参照 1、2)

15 4. 分子量

16 416.64（参照 2）

18 5. 性状等

19 評価要請者によれば、評価対象品目の成分規格（案）の概要は、表 1 のとおり  
20 であるとされている。（参照 2）

22 表 1 成分規格（案）の概要

品目	含量	性状
β-apo-8'-カロテナール	β-apo-8'-カロテナール (C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> O=416.64) 96%以上を含む。	金属光沢のある深紫色の結晶又は結晶性粉末である。

23  
24 評価要請者によれば、β-アポ-8'-カロテナールはアルデヒド基を有するので、そ  
25 のままでは酸化されやすく、変色することがあるとされている。添加物「β-apo-8'-  
26 カロテナール」の市販製品については、油脂に溶解・懸濁させ、酸化防止剤の添  
27 加等により色調の安定が図られているとされている。（参照 2）

28  
29 SCF2000a<sup>(1)</sup>においても引用されている Rock (1997) のレビューによれば、β-  
30 カロテンをはじめとするカロテノイド類は、動物の生体内では生合成されず、植  
31 物及び微生物の生体内で生合成される。自然界で見出されたカロテノイド類約  
32 700 物質のうち、約 10%が食事中に、約 20 物質がほ乳類の血漿及び組織中に認  
33 められている（参照 3、4）。

34 Bieri ら (1985) の報告によれば、血漿中のカロテノイド類の約 90%以上が β-  
35 カロテン、リコピン、ルテイン、β-クリプトキサンチン、α-カロテン等 7 種のカ  
36 ロテノイドであるとされている（参照 5）。これらのうちビタミン A に変換され  
37 るカロテノイド類は β-カロテン、β-クリプトキサンチン及び α-カロテンであり、  
38 プロビタミン A と呼ばれる。

<sup>1</sup> 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

1 Woutersen ら (1999) のレビューによれば、既成ビタミン A は動物性食品 (レ  
2 バー、鶏卵、乳製品等) に多く含まれており、動物性食品の摂取量が少ないアジア・アフリカ地域ではビタミン A 所要量の 80~85% をプロビタミン A カロテノ  
3 イド類から摂取しているとされている。(参照 6)  
4

5  
6 SCF2000a においても引用されている Takagi ら (1990) の報告によれば、植  
7 物中のカロテノイド類含量は環境要因、特に温度によって変化し、カロテノイド  
8 類に占める  $\beta$ -カロテンの割合は夏季に増加し、秋季~春季に減少する一方、ルテ  
9 インは逆に夏季に減少し、秋季~春季に増加するとされている。(参照 3、7)  
10

11 SCF2000a においても引用されている Heinonen (1991) の報告によれば、フ  
12 インランドにおいて、1987 年の政府食事摂取量調査及び個別食品中カロテノイ  
13 ド類分析結果等を基に、フィンランド人の食事由来カロテノイド類等の平均摂取  
14 量についてマーケットバスケット方式による調査が実施されている。その結果、  
15 ヘルシンキ周辺におけるフィンランド人の食事由来  $\beta$ -カロテンの平均一日摂取  
16 量は、春季 (4~5 月) で 1.7 mg/人/日、秋季 (8 月) で 2.1 mg/人/日と季節変動  
17 が見られたとされている。(参照 3、8)  
18

19 SCF2000a においても引用されている Chug-Ahuja ら (1993) の報告によれ  
20 ば、米国において、野菜・果実類及びそれらを原料とした加工食品 2,458 品目中  
21 の主たるカロテノイド類 5 物質 ( $\beta$ -カロテン、リコピン、ルテイン、 $\beta$ -クリプト  
22 キサンチン及び  $\alpha$ -カロテン) 含有量に係るデータベース並びに 19~50 歳の女性  
23 1,102 例を対象とした後向き (4 日間の思い出し) 食事摂取量調査 (米国農務省  
24 (1986)) を基に、食事由来カロテノイド類摂取量の推計が実施されている。そ  
25 の結果、各カロテノイド類の主たる摂取源は、(i)  $\beta$ -カロテンでにんじん (摂取量  
26 の 25%)、カンタロープ (同 6%)、ブロッコリー (同 5%)、スープ類、ほう  
27 れんそう及びトマト (同 4%) 等、(ii) リコピンでトマト及びその加工品、(iii) ル  
28 テイン及びゼアキサンチンでアブラナ科野菜及びほうれんそう、(iv)  $\beta$ -クリプト  
29 キサンチンでオレンジジュース、オレンジ及びタンジェリン、(v)  $\alpha$ -カロテンで  
30 にんじん及びその加工品であったとされている。当該人口集団の食事由来カロテ  
31 ノイド類 5 物質の一日摂取量合計は約 6 mg/人/日、 $\beta$ -カロテンの平均一日摂取量  
32 は 1.8 mg/人/日と推定されている。(参照 3、9)  
33

34 SCF2000a においても引用されている Rautalahti ら (1993) の報告によれば、  
35 1985~1987 年にフィンランドにおいて ATBC 研究 (後述) に参加した男性喫煙  
36 者 17,247 例のエントリー時点の血清中  $\beta$ -カロテン濃度を比較し、季節変動を見  
37 る研究が実施されている。その結果、回帰モデル (年齢、BMI、飲酒量、脂肪摂  
38 取量、血清中コレステロール濃度、1 日喫煙本数等で調整) で解析を行ったと  
39 ころ、血清中  $\beta$ -カロテン濃度は、採血時期によって有意に変動し、4、5 及び 6 月  
40 で  $0.35 \pm 0.30$ 、 $0.35 \pm 0.33$ 、 $0.33 \pm 0.30 \mu\text{M}$  と最も低く、10 及び 11 月で  $0.46$   
41  $\pm 0.34$  及び  $0.45 \pm 0.45 \mu\text{M}$  と最も高く、食事由来摂取源の季節性を反映してい  
42 たとされている。Rautalahti らは、血中  $\beta$ -カロテン濃度に基づく比較研究を行  
43 う際には季節変動を考慮する必要があることを指摘している。(参照 3、10)  
44

45 SCF2000a においても引用されている Olmedilla ら (1994) の報告によれば、

1 スペインのマドリッド地域に居住する、前夜絶食した 25～59 歳の健康な者 111  
2 例（男性 57 例及び女性 54 例）について 1991 年の様々な季節に採血が実施され  
3 ている。その結果、血清中  $\beta$ -カロテン濃度は女性 ( $0.37 \pm 0.23 \mu\text{M}$ ) に比べて男  
4 性 ( $0.22 \pm 0.14 \mu\text{M}$ ) で有意に低かった ( $p < 0.001$ ) とされている。一方血清中  
5 レチノール濃度は女性 ( $1.71 \pm 0.39 \mu\text{M}$ ) に比べて男性 ( $1.99 \pm 0.54 \mu\text{M}$ ) で有  
6 意に高かった ( $p = 0.002$ ) とされている。別途 25～59 歳の男性 8 例及び女性 10  
7 例について春季、夏季、秋季及び冬季に採血を行ったところ、各季節の血清中  $\beta$ -  
8 カロテン濃度（中央値）は男性で 0.21、0.34、0.18 及び 0.16  $\mu\text{M}$  と夏季にほか  
9 の季節よりも有意に高く ( $p < 0.05$ )、女性で 0.34、0.37、0.30 及び 0.26  $\mu\text{M}$  と  
10 夏季に冬季よりも有意に高かった ( $p < 0.05$ ) とされている。（参照 3、1 1）  
11

12 SCF2000a においても引用されている Scott ら（1996）の報告によれば、英国  
13 ケンブリッジ地域に在住する 50～65 歳の女性 162 例の  $\beta$ -カロテン、リコピン及  
14 びルテインの連続 4 日間摂取量と血漿中濃度を四半期ごとに把握する調査研究  
15 が実施されている。その結果、野菜・果実類由来  $\beta$ -カロテンの摂取量と血漿中濃  
16 度との相関係数は平均 0.45 であり、いずれの四半期においても有意な相関関係  
17 は認められなかったとされている。リコピンの摂取量は夏季及び秋季で、ルテイン  
18 の摂取量は春季で有意に高かったが、野菜・果実類由来  $\beta$ -カロテン摂取量は春  
19 季、夏季、秋季及び冬季で 10.16、10.46、8.32 及び 8.09 mg/人/4 日と季節間で  
20 有意な変動は認められなかったとされている。血漿中カロテノイド類濃度は、季  
21 節によって有意に変動し、5～10 月の期間中最も高かったとされている。しかし  
22 ながら同一個人での変動及び個人差は季節変動を更に上回っていたとされてい  
23 る。Scott らは、血漿中カロテノイド類濃度は同一個人でも大きく変動すること  
24 から、ある一時点での濃度で長期間摂取について評価を行う場合には注意を要す  
25 ると指摘している。（参照 3、1 2）  
26

27 SCF2000a においても引用されている Goldbohm ら（1998）の報告によれば、  
28 オランダにおいて、食品中カロテノイド類含量データベース及び 1986 年に実施  
29 された食事及び発がんに関する Dutch Cohort Study への参加者（55～69 歳）  
30 のデータを用いて食事由来カロテノイド類摂取量調査が実施されている。食事由  
31 来  $\beta$ -カロテン、ルテイン+ゼアキササンチン及び  $\alpha$ -カロテンの平均一日摂取量は男  
32 女ともに 3.0、2.5 及び 0.7 mg/人/日、食事由来リコピンの平均一日摂取量は男性  
33 1.0、女性 1.3 mg/人/日であったとされている。 $\beta$ -カロテンの主たる摂取源は野菜  
34 類（70%）、スープ類（17%）であり、野菜類のうち最も寄与していたのは調理  
35 済にんじん（約 0.7 mg/人/日）、ほうれんそう（約 0.3 mg/人/日）、エンダイブ  
36 （約 0.3 mg/人/日）及びケール（約 0.2 mg/人/日）であったとされている。（参  
37 照 3、1 3）  
38

39 EFSA（2009）の飼料添加物評価書における引用によれば、Schweigert（2007）  
40 は、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナールが様々な野菜・果実類中に天然に痕跡量存在し、ヒト  
41 は主にかんきつ類からそれを摂取していることを報告している。（参照 1 4）  
42

## 43 6. 評価要請の経緯

44 評価要請者によれば、添加物「 $\beta$ -apo-8'-カロテナール」は着色料として広く欧  
45 米諸国等で使用されている添加物であるとされている。（参照 2）

1  
2 米国では、添加物「β-apo-8'-カロテナール」は製造バッチごとの検定証明書の  
3 取得が不要な着色料（食品用）として指定されており、それを固形食品若しくは  
4 半固形食品に1ポンド（0.45 kg）当たり又は液状食品に1ポイント（0.47 L）  
5 当たり15 mgを超えない範囲で使用することが認められている。（参照2、15）  
6

7 EUでは、添加物「β-apo-8'-カロテナール」（E160e）について、着色料として  
8 チーズ外皮の可食部及びケーシング類の可食部に添加目的を達成するために必  
9 要な量をGMPに従って使用すること、及び特定の食品に50～500 mg/kg 又は  
10 100～200 mg/Lを上限として使用することが認められている。添加物「カロテン  
11 類」（E160a）（カロテン類混合物又はβ-カロテン）については、広範囲の食品に  
12 添加目的を達成するために必要な量をGMPに従って使用することが認められて  
13 いる。（参照2、16）  
14

15 我が国では、添加物「β-apo-8'-カロテナール」は未指定である。類似の添加物  
16 としては、1960年に添加物（着色料及び強化剤）「β-カロテン」が指定されてい  
17 る。また、既存添加物名簿に名称が収載されている添加物のうち、「イモカロテ  
18 ン」、「デュナリエラカロテン」、「ニンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」  
19 がβ-カロテンを成分として含有するものであるとされている（参照2）。  
20

21 厚生労働省は、2002年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承  
22 事項に従い、(i) JECFAで国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性  
23 が確認されており、かつ、(ii) 米国及びEU諸国等で使用が広く認められていて  
24 国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要  
25 請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今  
26 般、厚生労働省において添加物「β-apo-8'-カロテナール」についての評価資料が  
27 取りまとめられたことから、食品安全基本法第24条第1項第1号の規定に基づ  
28 き、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。  
29 （参照1、2）  
30

31 なお、厚生労働省は、JECFAが本品目についてβ-カロテン等と合わせてグル  
32 ープADIの特定を行っていること、β-カロテンがβ-アポ-8'-カロテナールと同様  
33 にレチナールを経てビタミンAに変換されうるプロビタミンAであること及び  
34 β-アポ-8'-カロテナールがβ-カロテンのマイナーな代謝物であることから、β-カ  
35 ロテンについての試験成績も含めて評価資料を取りまとめている。（参照2）  
36

## 37 7. 添加物指定及び規格基準設定の概要

38 厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、  
39 添加物「β-apo-8'-カロテナール」について、添加物「β-カロテン」と同様に、「こ  
40 んぶ類、食肉、鮮魚介類（鯨肉を含む。）、茶、のり類、豆類、野菜及びわかめ類  
41 に使用してはならない。」旨の使用基準並びに「遮光した密封容器に入れ、空気  
42 を不活性ガスで置換して保存する。」旨の保存基準を設定し、JECFA等を参考に  
43 成分規格を定めた上で新たに添加物として指定しようとするものであるとして  
44 いる。（参照1、2）  
45

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 食品中での安定性

評価要請者によれば、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナールは、酸化を受けやすい物質であるため、添加食品中での変質を防止するためには真空包装、不活性ガス置換、遮光等が必要であるとされている。(参照 2、17)

### 2. 栄養成分に及ぼす影響

評価要請者は、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナールの化学的反応性は少なく、食品中のたんぱく質、油脂、糖類、ビタミン類、ミネラル類への影響はないとしている。(参照 2)

Xu ら (1992) の報告によれば、米国において、50~65 歳のビタミン類サプリメント等を服用していない健康なヒト 45 例 (男女比 1:1.1) (各群 8~10 例) について、3 か月間のプラセボ摂取期間 (ベースライン値を測定) の後、プラセボ摂取群又は  $\beta$ -カロテン (15、30、45 若しくは 60 mg/人/日) ( $\beta$ -カロテン含有水溶性ビードレット入りカプセル (Hoffmann-La Roche 社製) として) 摂取群へ二重盲検法により無作為に割り付け、226~270 日間反復経口摂取させた後に 3 か月間の休薬期間を置く無作為割付臨床試験が実施されている。その結果、血漿中  $\beta$ -カロテン濃度は、いずれの  $\beta$ -カロテン摂取群でも摂取開始後 1 か月間以内に定常状態に達し、摂取開始 1 か月後にはプラセボ摂取群で 0.24 mg/L であったのに対し、 $\beta$ -カロテン 15、30、45、60 mg/人/日摂取群では 1.12、1.30、1.24、1.46 mg/L と増加したとされている。一方、血漿中  $\alpha$ -トコフェロール濃度は、全ての  $\beta$ -カロテン摂取群で、摂取開始後 6 か月間においては有意ではないが緩やかな低下傾向にあったが、摂取開始 6~9 か月後においてはベースライン値に比べて 38~44%減少し ( $p<0.0001$ )、その後の 3 か月間の休薬期間においてもベースライン値の 67~81%までの回復にとどまったとされている。Xu らは、血漿中  $\alpha$ -トコフェロール濃度の減少に  $\beta$ -カロテン摂取量との相関性が見られなかったことについて、血漿中  $\beta$ -カロテン濃度応答の差が小さかったことによるものであると推定している。(参照 18)

他方、Willett ら (1983) の報告によれば、23~57 歳の健康でビタミン類サプリメントを摂取していないヒト 63 例のうち 59 例について、プラセボ摂取群へ 16 例、 $\beta$ -カロテン (30 mg/人/日) 摂取群へ 16 例を二重盲検法により無作為に割り付け、8 週間反復経口摂取させた後に、血漿中総カロテノイド類、レチノール及び  $\alpha$ -トコフェロール濃度を測定する無作為割付臨床試験が実施されている。その結果、血漿中総カロテノイド類濃度はベースライン値 1.7 mg/L から 5.6 mg/L へ約 3 倍増加したが、血漿中のレチノール濃度及び  $\alpha$ -トコフェロール濃度に影響は認められなかったとされている。(参照 19)

Nierenberg ら (1994) の報告によれば、米国の医療機関 6 施設において 3 か月以上前に大腸腺腫を切除された症例 505 例について、プラセボ摂取群、 $\beta$ -カロテン (25 mg/人/日) 摂取群、アスコルビン酸 (1 g/人/日) +  $\alpha$ -トコフェロール (400 mg/人/日) 摂取群又は  $\beta$ -カロテン + アスコルビン酸 +  $\alpha$ -トコフェロール (同上) 摂取群へ無作為に割り付け、9 か月間反復経口摂取させ、その摂取前後の血清中  $\beta$ -カロテン及びビタミン E 濃度を測定する無作為割付臨床試験が実施されてい

1 る。その結果、摂取前後の血清中  $\alpha$ -トコフェロール濃度は、プラセボ摂取群で  
2 12.6 mg/L から 12.5 mg/L、 $\beta$ -カロテン摂取群で 12.9 mg/L から 13.2 mg/L とほ  
3 ほとんど変化しなかったとされている。また、アスコルビン酸+ $\alpha$ -トコフェロール  
4 摂取群で 13.1 mg/L から 20.3 mg/L へ、 $\beta$ -カロテン+アスコルビン酸+ $\alpha$ -トコフ  
5 ェロール摂取群で 13.2 mg/L から 20.6 mg/L へ増加したが、各増加量に有意差は  
6 認められなかった ( $p=0.80$ ) とされている。以上より Nierenberg らは、 $\beta$ -カロ  
7 テンのサプリメント摂取による血清中  $\alpha$ -トコフェロール濃度への影響は認めら  
8 れなかったとしている。(参照 2 0)

9  
10 Canfield ら (1990) の報告によれば、米国アリゾナ州において、 $56 \pm 4$  歳の  
11 健康な非喫煙成人 26 例 (男性 14 例及び女性 12 例) について、3 か月間のプラ  
12 セボ摂取の後、プラセボ摂取群又は  $\beta$ -カロテン (水溶性ビードレット  
13 (Hoffmann-La Roche 社製) として) 摂取群 (15、30 若しくは 60 mg/人/日)  
14 に無作為に割り付け、6 か月間反復経口摂取させる無作為割付臨床試験が実施さ  
15 れている。その結果、いずれの  $\beta$ -カロテン摂取群においても血漿中ビタミン K  
16 濃度及び血液凝固能に有意な減少は認められなかったとされている。以上より  
17 Canfield らは、 $\beta$ -カロテンについてビタミン K 欠乏を引き起こすことなく高用  
18 量を長期間投与することが可能であると結論している。(参照 2 1)

### 29 3. 体内動態 (吸収、分布、代謝及び排泄)

21 上述のとおり、評価要請者は、JECFA が本品目について  $\beta$ -カロテン等と合わ  
22 せてグループ ADI の特定を行っていること、 $\beta$ -カロテンが  $\beta$ -アポ-8'-カロテナール  
23 と同様にレチナールを経てビタミン A に変換されうるプロビタミン A である  
24 こと及び  $\beta$ -アポ-8'-カロテナールが  $\beta$ -カロテンのマイナーな代謝物であることか  
25 ら、 $\beta$ -カロテンについての試験成績も含めて評価資料を取りまとめている。した  
26 がって、本評価対象品目の使用における体内動態については、 $\beta$ -カロテン及びそ  
27 の他関連物質に係る体内動態に関する試験成績を用いて検討を行うこととした。

#### 29 (1) ヒトでのベースライン濃度

##### 30 ① ヒトでの $\beta$ -アポ-8'-カロテナールのベースライン濃度

31 Zeng ら (1992) の報告によれば、ビタミン類のサプリメント又は医薬品  
32 を服用していない、バランスのよい食事を心がけていると自己申告した健康  
33 なヒト男性 11 例 (平均年齢 25 歳) のうち 6 例に、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナール  
34 ( $100 \mu\text{mol}/\text{人}$ ;  $41.6 \text{ mg}/\text{人}$ ) をピーナッツ油に溶かしたものを軽朝食とと  
35 もに単回経口摂取させ、摂取時、摂取 2、5、8、11.5、15.5、24 及び 32 時  
36 間後並びに 2、4、6、8 及び 17 日後に採血し、血清中の関連カロテノイド  
37 類濃度を測定する *in vivo* 試験が実施されている。その結果、 $\beta$ -アポ-8'-カロ  
38 テナールは摂取後も検出されなかったとされている。(参照 2 2)

##### 40 ② ヒトでの $\beta$ -カロテンのベースライン濃度

41 Parker (1988) の報告によれば、矯正外科手術を受けた成人 19 例の腹部  
42 脂肪組織中のカロテノイド類を測定する試験が実施されている。その結果、  
43 脂肪組織中総カロテノイド類濃度は  $0.34 \sim 13.51 \mu\text{g}/\text{g}$  と約 40 倍の開きがあ  
44 ったとされている。そのうち  $\beta$ -カロテンは平均  $0.62 \mu\text{g}/\text{g}$  で約 39 倍開きが  
45 あったとされている。総カロテノイド類に占める構成比については、 $\beta$ -カロ

1 テンが平均 20.2%と最も高かったが、19 例中 10 例ではリコピン濃度が β-  
2 カロテン濃度を上回っていたとされている。(参照 2 3)

3  
4 SCF2000a においても引用されている Redlich ら(1996)の報告によれば、  
5 米国コネチカット州において、1993 年 10 月～1994 年 5 月に肺切除術で開  
6 胸肺生検を受けた 67±9.1 歳の症例 21 例(男性 12 例及び女性 9 例)につい  
7 て、手術直前の食事摂取状況を調査し、手術時に血清、肺組織及び BALF(気  
8 管支肺胞洗浄液)試料を採取し、これら試料中 β-カロテン、レチノール及び  
9 α-トコフェロール濃度を測定する試験が実施されている。その結果、当該症  
10 例の食事及びサプリメント由来 β-カロテン一日摂取量は 5.20±4.28 mg/人/  
11 日であり、その血清、肺組織及び BALF 中濃度は、248±656 µg/L、0.13±  
12 0.27 µg/g 及び検出下限値未満であったとされている。また、肺組織中 β-カ  
13 ロテン、総カロテノイド類及び α-トコフェロール濃度と血清中濃度との相関  
14 関係が見られたとされている。(参照 3、2 4)

15  
16 Canfield ら(2003)の報告によれば、我が国のほかオーストラリア、カ  
17 ナダ、チリ、中国、メキシコ、フィリピン、英国及び米国の合計 9 か国にお  
18 いて、経産児数 4 人以下で、妊娠満期分娩 1～12 か月後の単生児に授乳中の  
19 18～40 歳の非喫煙女性各国約 50 例から得られた母乳中の β-カロテン濃度  
20 は、我が国 0.062±0.005、オーストラリア 0.060±0.007、カナダ 0.036±  
21 0.003、チリ 0.044±0.004、中国 0.048±0.005、メキシコ 0.051±0.005、フ  
22 ィリピン 0.022±0.002、英国 0.048±0.003 及び米国 0.037±0.004 µM であ  
23 り、我が国で米国よりも有意な高値(p≤0.05)、その米国よりもフィリピ  
24 ンで有意な低値(p≤0.05)が認められたとされている。(参照 2 5)

25  
26 Kamao ら(2007)の報告によれば、我が国において、2005 年 3 月～2006  
27 年 10 月に、分娩 3～265 日(平均 49.1 日)後で授乳中の 18～39 歳(平均  
28 30.8 歳)の母親 82 例から得られた母乳中の β-カロテン及びレチノール濃度  
29 は、全平均で 62 及び 455 µg/L、分娩 0～10 日後群(8 例)で 188 及び 1,026  
30 µg/L、11～30 日後群(43 例)で 59 及び 418 µg/L、31～90 日後群(18 例)  
31 で 33 及び 384 µg/L、91～180 日後群(8 例)で 33 及び 359 µg/L、181～270  
32 日後群(5 例)で 43 及び 267 µg/L であったとされている。このうち分娩 0  
33 ～10 日後群の母乳中 β-カロテン及びレチノール濃度が有意に高かった  
34 (p<0.05)とされている。(参照 2 6)

## 35 36 (2) 吸収及び排泄

### 37 ① β-アポ-8'-カロテナールの吸収及び排泄

#### 38 a. ヒトでの β-アポ-8'-カロテナールの吸収及び排泄

39 上述の Zeng ら(1992)の報告によれば、ビタミン類のサプリメント又  
40 は医薬品を服用していない、バランスのよい食事を心がけていると自己申  
41 告した健康なヒト男性 11 例(平均年齢 25 歳)のうち 6 例に、β-アポ-8'-  
42 カロテナール(100 µmol/人; 41.6 mg/人)をピーナッツ油に溶かしたも  
43 のを軽朝食とともに単回経口摂取させ、摂取時、摂取 2、5、8、11.5、15.5、  
44 24 及び 32 時間後並びに 2、4、6、8 及び 17 日後に採血し、血清中の関  
45 連カロテノイド類濃度を測定する *in vivo* 試験が実施されている。その結

1 果、β-アポ-8'-カロテナールは摂取後も検出されなかった一方、β-アポ-8'-  
2 カロテン酸並びに β-アポ-8'-カロテノール及びそのパルミチン酸エステル  
3 は全例で検出されている。うち、β-アポ-8'-カロテノールパルミチン酸エス  
4 テルは摂取 6 時間後に最高濃度 0.23 μM に到達し、β-アポ-8'-カロテノール  
5 は摂取 11 時間後に最高濃度 0.29 μM に到達したとされている。Zeng  
6 らは、経口摂取された β-アポ-8'-カロテナールはそれに対応する酸、アル  
7 コール及び脂肪酸エステルに速やかに変換されると考察している。そのほ  
8 か、レチノールパルミチン酸エステル、β-アポ-10'-カロテナール及びβ-ア  
9 ポ-12'-カロテナールが低濃度ながら検出されている。なお、β-カロテン、  
10 リコピン等生体内にもともと見られるその他のカロテノイド類の濃度に  
11 変化は見い出されなかったとされている。（参照 2 2）  
12

#### 13 b. ラットでの β-アポ-8'-カロテナールの吸収及び排泄

14 Sharma ら（1976）の報告によれば、ビタミン A 抜き飼料を 3 週間与  
15 えて貯蔵ビタミン A を涸渇させた上で 24 時間絶食させた雄自家繁殖ラッ  
16 トに β-アポ-8'-カロテナール（10 μmol/ラット；11 mg/kg 体重<sup>2</sup>）を単回  
17 強制経口投与（胃内挿管）したところ、血中の総カロテノイド類<sup>3</sup>濃度は  
18 投与 2～3 時間後に最高に達し、投与 24 時間後にはほぼ消失したとされて  
19 いる。（参照 2 7）  
20

#### 21 c. イヌでの β-アポ-8'-カロテナールの吸収及び排泄

22 FAS6 における引用によれば、Bagdon ら（1960）の報告において、イ  
23 ヌに経口投与された β-アポ-8'-カロテナールは消化管でわずかに吸収さ  
24 れ、尿中に β-アポ-8'-カロテン酸とともに排泄されたとされている。（参  
25 照 2 8）  
26

#### 27 ② β-カロテンの吸収及び排泄

28 Parker（1996）のレビューにおいて、後述の El-Gorab ら（1975）によ  
29 るラット外転腸膜を用いた *in vitro* 試験や、Hollander & Ruble（1978）に  
30 よるラット小腸に係る *in situ* 試験の成績から、カロテノイド類の生体内へ  
31 の取込は脂質ミセルから十二指腸粘膜細胞内への受動拡散により行われ、後  
32 述の Rock & Swendseid（1992）によるペクチン（食物繊維）存在下での血  
33 中 β-カロテン濃度増加抑制の報告から、カロテノイド類の生体内吸収は脂質  
34 ミセルの十二指腸粘膜への接触等を阻害する要因によって影響を受けると  
35 推定されている。（参照 2 9）  
36

37 FAS6 における引用によれば、Wagner（1962）の報告において β-カロテ

<sup>2</sup> JECFA で用いられている換算値（IPCS: EHC70）を用いて摂取量を推定。

動物種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット（若）	0.10	10	100
ラット（老）	0.40	20	50
イヌ	10.0	250	25

<sup>3</sup> 濃度が低値であったことを理由として総カロテノイド類として報告されているが、そのほとんどがエステル体であり、遊離酸として存在したものはわずかであったとされている。

1           ンの吸収には胆汁酸が必要であるとされている。（参照 3 4）  
2

3           SCF2000a においても引用されている Woutersen ら（1999）のレビュー  
4           によれば、ヒトにおける  $\beta$ -カロテンの生体内吸収の全般を総合的に捉えた定  
5           量的データはほぼ存在せず、特殊条件下で得られた断片的なデータが得られ  
6           ているのみであるとされている。既存の報告を総合すると、食品から又はサ  
7           プリメントとして経口摂取された  $\beta$ -カロテンの吸収率は 10~90%と大きな  
8           バラツキが認められるとされている。（参照 3、6）  
9

10          van het Hof ら（2000）のレビューによれば、 $\beta$ -カロテンの吸収は、食品  
11          マトリックスの種類、加熱等調理方法、脂溶性の食品の存在、ほかのカロテ  
12          ノイド類との相互作用等により大きく影響を受け、中でも食品マトリックス  
13          による影響が最も大きく、最も吸収率の低いもの（ほうれんそう全葉）から  
14          高いもの（食用油）まで約 30 倍の開きがあったと報告されている（参照  
15          3 0）。

16          日本人の食事摂取基準（2010 年版）では、食事由来  $\beta$ -カロテンの吸収率  
17          はサプリメントとしての  $\beta$ -カロテンの 1/6 としている。（参照 3 1）  
18

19          Wang ら（1992）は、後述の Huang & Goodman（1965）の報告等を根  
20          拠に、フェレットを除いてほとんどの実験動物（ラット、ウサギ、ニワトリ、  
21          ブタ及びヒツジ）は腸管で  $\beta$ -カロテンを分解してしまうので、 $\beta$ -カロテンと  
22          しての生体内吸収は実質ないとしている（参照 3 2）。また、Rock（1997）  
23          のレビューにおいては、げっ歯類はプロビタミン A カロテノイド類を腸管粘  
24          膜上皮細胞中で代謝し、又は非生理学的な高用量投与の場合を除き基本的に  
25          吸収しないため、その血漿中濃度は非常に低く、組織・器官分布はヒトと異  
26          なると指摘されている（参照 4）。  
27

28          SCF2000a においても引用されている Woutersen ら（1999）のレビュー  
29          によれば、 $\beta$ -カロテンは経口摂取され腸管粘膜上皮細胞に吸収されると、そ  
30          の一部がレチニルエステル類に変換され、未変化体とともにカイロミクロン  
31          に取り込まれ、リンパ管を通じて血流に入るとされている。カイロミクロン  
32          は血流に入ると血管内皮細胞表面のリポたん白リパーゼ（LPL）の作用によ  
33          って脱脂質されてレムナントとなり、レムナントは肝臓に取り込まれるが、  
34           $\beta$ -カロテンはレムナント粒子の疎水性コアに残るとされている。（参照 3、  
35          6）  
36

#### 37          a. $\beta$ -カロテンの吸収：ビードレット製剤化の影響

38          White ら（1993a）の報告によれば、フェレット（各群雄 7~8 匹）に  
39          全トランス- $\beta$ -カロテン（18  $\mu$ M）をにんじんジュース又はフルーツジュ  
40          ース（天然品）若しくは水に溶解した水溶性ビードレット（Hoffmann-La  
41          Roch 社製）（合成品）として 10 日間反復経口投与する試験が実施されて  
42          いる。その結果、各群の血清中  $\beta$ -カロテン濃度は 0.31、0.97 及び 1.08  $\mu$ M、  
43          肝臓中濃度は 2.0、10.3 及び 9.4 nmol/g、副腎中濃度は 0.8、6.5 及び 4.6  
44          nmol/g であり、各濃度ともに合成品投与群に比べて天然品投与群で有意  
45          に低かった（ $p < 0.02$ ）とされている。以上より、フェレットを用いた試験

1 において全トランス- $\beta$ -カロテンの生物学的利用率はビードレットとして  
2 摂取するよりもにんじんジュースから摂取する方が低くなることが指摘  
3 されている。（参照 3 3）

4  
5 Woutersen ら（1999）のレビューによれば、 $\beta$ -カロテンについての毒  
6 性試験で被験物質として汎用されているビードレット製剤は、でんぷんで  
7 コーティングされたゼラチンマトリックス、ショ糖及び植物油中に合成  $\beta$ -  
8 カロテンを分散させ、 $\beta$ -トコフェロール及びアスコルビン酸パルミテート  
9 が酸化防止剤として添加されたものであり、天然に存在する結晶体よりも  
10 体内に非常によく吸収されることが指摘されている。（参照 6）

11  
12 SCF2000a では、被験物質として汎用されている  $\beta$ -カロテン水溶化製剤  
13 について、通常の摂取形態と大きく異なる点を指摘している。（参照 3）

#### 14 15 b. ヒトでの $\beta$ -カロテンの吸収及び排泄

16 FAS6 における引用によれば、Fraps & Meinke（1945）の報告におい  
17 て、ヒトに  $\beta$ -カロテンを経口摂取させたところ、その摂取量の 30～90%  
18 が糞便中に排泄されたとされている。また、油脂とともに  $\beta$ -カロテンを摂  
19 取させても、 $\beta$ -カロテンの吸収に変化は見られず、そのごく少量が血清中  
20 から検出されている。食用油に溶かした  $\beta$ -カロテンの吸収率は、成人で  
21 10～41%、小児で 50～80%であったとされている。（参照 3 4）

22  
23 FAS6 における引用によれば、Zbinden & Studer（1958）の報告にお  
24 いて、生体内に吸収される  $\beta$ -カロテンについて、そのほとんどが腸管壁を  
25 未変化体のまま通過して門脈系を經由し肝臓に到達するほか、ごく一部が  
26 腸管からリンパ系に入るとされている。（参照 3 4）

27  
28 FAS6 における引用によれば、Kübler（1963）の報告において、カロテ  
29 ン類（20 mg/人）を単回経口摂取させたとき、吸収率は成人で 11%、乳児  
30 で 2.6%であったとされている。（参照 3 4）

31  
32 Brown ら（1989）によれば、男性 30 例に  $\beta$ -カロテン（12、30 mg/人）  
33 カプセル又は  $\beta$ -カロテン高含有食品（にんじん 270 g、ブロッコリー 600 g  
34 若しくはトマトジュース 180 g）を単回摂取させ、摂取後 11 日間の血漿  
35 中カロテノイド類を測定する試験が実施されている。その結果、 $\beta$ -カロテ  
36 ンをカプセルとして摂取したとき、摂取 24～48 時間後に血漿中  $\beta$ -カロテ  
37 ン濃度が最高に達したこと、にんじんの摂取では血漿中  $\beta$ -カロテン濃度が  
38 やや増加したが、ブロッコリー又はトマトジュースの摂取では血漿中  $\beta$ -  
39 カロテン濃度は変化しなかったこと、 $\beta$ -カロテンをカプセルとして摂取し  
40 た場合の血漿中  $\beta$ -カロテン濃度の応答は、同量をの  $\beta$ -カロテンをにんじん  
41 から摂取した場合よりも大きかったことが報告されている。（参照 3 5）

42  
43 Henderson ら（1989）の報告によれば、米国において 26～51 歳の男性  
44 18 例及び女性 7 例について、数時間絶食後採血し、朝食（ $\beta$ -カロテン抜き  
45 液状食品）とともに  $\beta$ -カロテン（0、15、30、60、90、120、180 mg/人）

1 (β-カロテン 10%含有水溶性ビードレット (Hoffmann-La Roche 社製)  
2 として) を単回経口摂取させ、摂取 4 時間後に昼食 (β-カロテン抜き液状  
3 食品) を一部の者を除き摂取させ、摂取 24 時間後に再び採血を行う臨床  
4 試験が実施されている。その結果、血清中 β-カロテン濃度は、朝食を摂っ  
5 た群で摂取 5 時間後に最高に達し、β-カロテン摂取量にかかわらず摂取 24  
6 時間後でもベースライン値より有意に高かった ( $p<0.001$ ) とされている。  
7  $AUC_{8hr}$  (摂取後 8 時間血清中 β-カロテン濃度時間曲線下面積) は、β-カ  
8 ロテン摂取量に比例して増加し、食事後血清中トリグリセリド濃度最高値  
9 と相関関係 ( $r=0.56$ ) ( $p<0.003$ ) にあったとされている。昼食を摂らな  
10 かった群では血清中 β-カロテンの最高濃度到達時間が 7 時間と有意に遅延  
11 した ( $p<0.0004$ ) が、レチノール及びほかのカロテノイド類 (リコピン、  
12 ルテイン、クリプトキサンチン及び α-カロテン) の血清中濃度は変化しな  
13 かったとされている。以上より Henderson らは、(i) 血清中 β-カロテン最  
14 高濃度到達時間は摂取量にかかわらず一定であること、(ii) 血清中 β-カ  
15 ロテン濃度応答は食後血清中トリグリセリド濃度応答に関連していること、  
16 (iii) 本試験用量の β-カロテン単回経口摂取はその他のカロテノイド類の  
17 血清中濃度を変化させないこと等を結論としている。(参照 3 6)

18  
19 Greenberg ら (1990) の報告によれば、米国において、1980 年 1 月以  
20 降に非メラノーマ皮膚癌 (基底膜細胞癌又は扁平上皮癌) を発症した症例  
21 1,805 例について、1983 年 2 月からエントリーを開始し、プラセボ摂取群  
22 又は β-カロテン (50 mg/人/日) 摂取群へ二重盲検法により無作為に割り  
23 付け、1989 年 9 月までフォローアップを行う無作為割付臨床試験が実施  
24 されている。その結果、試験開始 1 年後の β-カロテン摂取群の血漿中 β-  
25 カロテン濃度の中央値 (3.021 μM) はプラセボ摂取群のそれ (0.354 μM)  
26 よりも約 8 倍高かったとされている。(参照 3 7)

27  
28 Sugerman ら (1991) の報告によれば、10 時間以上絶食した若年者男  
29 性 6 例 (24±1 歳) 及び高齢者男性 7 例 (73±4 歳) に等張液の食事を 1  
30 日目 (ベースライン日) に 3 回摂取させ、2 日目に朝食とともに β-カロテ  
31 ン (15 mg/人) (β-カロテン 10%含有水溶性ビードレット (Hoffmann-La  
32 Roche 社製) として) を単回経口摂取させ、当該 2 日間にわたり空腹時及  
33 び 8 時間ごと並びに β-カロテン摂取 24 及び 48 時間後に採血を行う試験  
34 が実施されている。その結果、各人の血清中 β-カロテン濃度時間曲線を空  
35 腹時レベルで控除して比較したところ、最高血清中濃度到達時間は若年者  
36 群で 5.3 時間、高齢者群で 5.9 時間と有意差は認められなかったとされて  
37 いる。一方、最高血清中濃度増分は若年者群で 146 μg/L、高齢者群で 292  
38 μg/L ( $p=0.02$ )、空腹時と比較したときの最高血清中濃度増加率は若年者  
39 群で 190%、高齢者群で 71% ( $p=0.04$ )、血清中濃度  $AUC_{0-8hr}$  は若年者  
40 群で 340 μg/L/hr、高齢者群で 811 μg/L/hr ( $p=0.02$ ) であり、若年者群で  
41 の応答は高齢者群の 2~3 倍大きかったとされている。(参照 3 8)

42  
43 Johnson & Russell (1992) の報告によれば、事前に低カロテン食を約  
44 4 週間摂取した米国在住の 24~71 歳の健康なヒト男性 (対照群 5 例、摂  
45 取群 11 例) に β-カロテン (120 mg) をカプセルに入れて単回経口摂取さ

1 せ、摂取後 10 日間の血漿中及び各血漿リポたん白画分中の  $\beta$ -カロテン濃  
2 度を測定する試験が実施されている。その結果、摂取群の血漿中  $\beta$ -カロテ  
3 ン濃度は、ベースラインで平均  $0.104 \mu\text{M}$  であったのが、摂取  $23 \pm 4$  時間  
4 後でベースラインよりも  $0.11 \mu\text{M}$  増加して最高に達し、摂取 7 日後までに  
5 ベースラインに戻ったとされている。最高血漿中濃度又は血漿中濃度に係  
6 る AUC が対照群の平均+2SD を上回る者をレスポンドー、下回る者をノ  
7 ンレスポンドーと分類したところ、摂取群の 4/11 例がレスポンドーに該  
8 当したとされている。レスポンドーのカイロミクロン及び VLDL 画分中  
9 の  $\beta$ -カロテン濃度は摂取 9 時間後に最高に達した後に低下したのに対し、  
10 LDL 及び HDL 画分中の  $\beta$ -カロテン濃度は摂取後 6 時間で一旦低下した後  
11 に摂取 2~4 日後までゆっくりと大きく増加し、摂取 10 日後でもノンレス  
12 ポンドーのそれを上回っていたとされている。Johnson & Russell は、カ  
13 イロミクロン及び VLDL 画分での増加は腸管で新たに吸収された  $\beta$ -カロ  
14 テンを含むカイロミクロン（レムナント）の産生を、LDL 画分での増加  
15 は肝臓での  $\beta$ -カロテン含有 LDL の産生を、HDL 画分での増加は腸管若し  
16 くは肝臓からの  $\beta$ -カロテン含有 HDL の産生又はその他のリポたん白から  
17 HDL への  $\beta$ -カロテンの移動を反映したものと推定している（参照 3 9）。  
18 本試験においてノンレスポンドーではカイロミクロン中  $\beta$ -カロテン濃度  
19 が低かったことから、血漿中  $\beta$ -カロテン濃度の応答の個人差の要因の一つ  
20 として、腸管上皮粘膜での  $\beta$ -カロテンの取込の差が考えられる。

21  
22 Rock & Swendseid (1992) の報告によれば、あらかじめ  $\beta$ -カロテンの  
23 投与により血漿中  $\beta$ -カロテン濃度が上昇することが確認された 23~31 歳  
24 の健康な非喫煙者女性 7 例に、7 日間低  $\beta$ -カロテン食 ( $5 \text{ mg}/\text{人}/\text{日}$ 未満)  
25 を摂取させた後、かんきつ類由来ペクチン<sup>4</sup> ( $0, 12 \text{ g}$ ) を添加した制限  
26 食 ( $500 \text{ kcal}$ 。脂肪含量  $26 \text{ g}$  (総エネルギー量の 47%)) とともに  $\beta$ -カ  
27 ロテン ( $25 \text{ mg}$ ) ( $\beta$ -カロテン含有水溶性ビードレット入りカプセル  
28 (Hoffmann-La Roche 製) として) を監視下で摂取させ、摂取直前並び  
29 に摂取 8、30、48 及び 192 時間後に血清を採取し、血清中  $\beta$ -カロテン応  
30 答へのペクチンの影響を見る試験が実施されている。その結果、摂取 30  
31 時間後の血清中  $\beta$ -カロテン濃度は、ペクチン無添加食摂取群で  $1.638 \pm$   
32  $0.468 \mu\text{M}$ 、ペクチン添加食摂取群で  $1.120 \pm 0.283 \mu\text{M}$  であり、ペクチン  
33 の添加によって有意な抑制 ( $p < 0.01$ ) が認められたとされている。Rock &  
34 Swendseid は、これについて  $\beta$ -カロテン摂取後の血中濃度増加における個  
35 人差の一因であると推定している。（参照 4 0）

36  
37 Micozzi ら (1992) の報告によれば、あらかじめビタミン類サプリメントの自己服用を 4 週間以上やめた 20~45 歳の健康な非喫煙男性 30 例(各  
38 群 5 例) について、プラセボ摂取群、精製  $\beta$ -カロテン ( $12$  若しくは  $30 \text{ mg}/$   
39  $\text{人}/\text{日}$ ) ( $\beta$ -カロテン 10%含有水溶性ビードレット入りカプセル  
40 (Hoffmann-La Roche 社製) として) 摂取群、にんじん ( $272 \text{ g}/\text{人}/\text{日}$ ;  $\beta$ -  
41  $\beta$ -カロテン  $29 \text{ mg}/\text{人}/\text{日}$ 相当) 摂取群、トマトジュース ( $180 \text{ g}/\text{人}/\text{日}$ ;  $\beta$ -カ  
42  $\beta$ -カロテン痕跡量/ $\text{人}/\text{日}$ 相当) 摂取群又はブロッコリー ( $300 \text{ g}/\text{人}/\text{日}$ ;  $\beta$ -カ  
43

<sup>4</sup> にんじんに含まれる繊維分を代表するものとして選定されている。

1 テン 3 mg/人/日相当) 摂取群へ無作為に割り付け、カロテノイド類制限食  
2 とともに 6 週間反復経口摂取させ、血清中  $\beta$ -カロテン、リコピン、ルテイン  
3 及び  $\alpha$ -カロテン濃度を測定する無作為割付臨床試験が実施されている。  
4 その結果、血清中  $\beta$ -カロテン濃度は、精製  $\beta$ -カロテン (12 及び 30 mg/人  
5 /日) 摂取群並びににんじん摂取群でベースライン値 0.303  $\mu\text{M}$  から最大  
6 3.589  $\mu\text{M}$  及び 7.901  $\mu\text{M}$  並びに 1.438  $\mu\text{M}$  増加したとされている。なお、  
7 プラセボ摂取群での増加は 0.021  $\mu\text{M}$  であったとされている。精製  $\beta$ -カロ  
8 テン摂取群の血清中  $\beta$ -カロテン濃度は試験期間中プラトーに到達するこ  
9 となく増加し続けていたとされている。精製  $\beta$ -カロテン摂取群では、食事  
10 (にんじん) 由来等量  $\beta$ -カロテン摂取群よりも血漿中  $\beta$ -カロテン濃度応答  
11 が大きかったとされている。(参照 4 1)

12  
13 White ら (1994) の報告によれば、米国において、6 か月間ビタミン・  
14 ミネラル類サプリメントを摂取していない 33 歳及び 50 歳の非喫煙女性に  
15 前夜絶食させた上で、プラセボ、 $\beta$ -カロテン (25 mg)、カンタキサンチン  
16 (25 mg) 又は  $\beta$ -カロテン (同上) +カンタキサンチン (同上) (いずれ  
17 も水溶性ビードレット (Hoffmann-La Roche 社製) として) を一定の間  
18 隔を空けて、高脂肪の朝食とともに単回経口摂取させ、5 日間血清中濃度  
19 を測定する試験が実施されている。その結果、血清中カンタキサンチン最  
20 高濃度は  $\beta$ -カロテンの併用によって 38.8 $\pm$ 6.5%減少し、血清中カンタキ  
21 サンチン濃度に係る  $\text{AUC}_{24\text{hr}}$  及び  $\text{AUC}_{72\text{hr}}$  は  $\beta$ -カロテンの併用によって  
22 38.1 $\pm$ 6.4%及び 34.4 $\pm$ 7.4%減少したとされている。しかしながら、カン  
23 タキサンチンの摂取による血清中  $\beta$ -カロテン濃度への影響は認められな  
24 かったとされている。 $\beta$ -カロテン単独 (25 mg) の摂取において、血清中  
25  $\beta$ -カロテン濃度は摂取 6 時間後に最初のピーク (ベースライン値からの増  
26 分約 0.35  $\mu\text{M}$ ) に達し、摂取 8 時間後に一時低下し (同 0.30  $\mu\text{M}$  弱)、摂  
27 取 24~48 時間後に 2 回目のより大きなピーク (約 0.55  $\mu\text{M}$ ) に達し、摂  
28 取 72 時間後までに緩やかに減少したとされている。1 回目のピークは  $\beta$ -  
29 カロテンの血中カイロミクロン中へ急速な流入、2 回目のピークは LDL  
30 中での持続的な増加によるものと推定されている。(参照 4 2)

31  
32 Doering ら (1995) の報告によれば 9-*cis* 体、13-*cis* 体及び 15-*cis* 体は  
33 全 *trans* 体よりも熱力学的に安定であるとされており (参照 4 3)、生体  
34 内で自然に異性化が起こったとは考えにくいことから、ヒトに経口摂取さ  
35 れた 9-*cis*- $\beta$ -カロテンは、生体内で何らかの異性化を受け、血中に全  
36 *trans*- $\beta$ -カロテンとして移行するものと推定される。

37  
38 van Vliet ら (1995) の報告によれば、事前の 1 週間に高ビタミン A・  
39 プロビタミン A カロテノイド類含有食品を摂取しないよう指導されたオ  
40 ランダ在住の健康なヒト男性 10 例に、前夜 12 時間絶食の後、 $\beta$ -カロテン・  
41 ビタミン A 抜き食品とともに  $\beta$ -カロテン (15 mg) ( $\beta$ -カロテン含有水溶  
42 性ビードレット (Hoffmann-La Roche 社製) として) を単回経口摂取さ  
43 せ、その 8 時間後に  $\beta$ -カロテン・ビタミン A 抜き食品をもう一度摂取さ  
44 せ、血漿及び血漿 TRL (高トリグリセリドリポたん白) 画分 (密度 $<$ 1.006  
45 kg/L) 中の  $\beta$ -カロテン、パルミチン酸レチニル及びトリグリセリド濃度を

1 測定する試験が実施されている。その結果、 $\beta$ -カロテン濃度は、TRL 画分  
2 中では摂取 5~6 時間後に約 20 nM で最高に達した後に低下した一方、血  
3 漿中では約 150 nM のベースラインから摂取 16 時間後に約 200 nM まで  
4 緩やかに増加したとされている。(参照 4 4)

5  
6 Gaziano ら (1995) の報告によれば、ヒト 24 例に合成  $\beta$ -カロテン (全  
7 *trans* 体) 又は *Dunaliella salina* 由来天然  $\beta$ -カロテン (全 *trans* 体 : 9-*cis*  
8 体=50 : 50) を当初負荷量として 100 mg/人/日、6 日間反復経口摂取させ、  
9 その後維持量として合成  $\beta$ -カロテン 50 mg 又は天然由来  $\beta$ -カロテン 66  
10 mg/人/日若しくは 100 mg/人/日を 23 日間摂取させる試験が実施されてい  
11 る。その結果、当初の 6 日間摂取後 (摂取 8 日) の血漿中濃度については、  
12 合成  $\beta$ -カロテン投与群では総  $\beta$ -カロテンが 0.271  $\mu$ M から 1.889  $\mu$ M に増  
13 加し、その増分 1.618  $\mu$ M のうち 93.8%が全 *trans* 体に係るものであり、  
14 9-*cis*体を半分含む天然  $\beta$ -カロテン投与群でも総  $\beta$ -カロテンが 0.294  $\mu$ M か  
15 ら 1.161  $\mu$ M に増加し、その増分 0.867  $\mu$ M のうち 93%が全 *trans* 体に係  
16 るものであったとされている。なお、その後の 23 日間の維持量の投与に  
17 よる血中濃度の有意な変化は認められなかったとされている (参照 4 5)。

18 Stahl ら (1995) の報告によれば、ヒト 7 例 (24~52 歳) に *D. salina*  
19 抽出物大豆油溶液 ( $\beta$ -カロテン (全 *trans* 体 54%、9-*cis*体 37%、その他  
20 の *cis* 異性体類 8%) として 5.6  $\mu$ mol/kg 体重) をゼラチンカプセルに封入  
21 して単回経口摂取させたところ、摂取 6~8 時間後までに、4 例の血清カ  
22 イロミクロン画分中の  $\beta$ -カロテンの全 *trans* 体濃度は 9-*cis* 体濃度よりも  
23 大きく増加し、摂取量を勘案すると全 *trans* 体の血清カイロミクロン画分  
24 分布量は 9-*cis* 体のその 10~50 倍と算出されている。同様の増加傾向  
25 が同一の 4 例の血清 VLDL 画分においても見られたが統計学的有意差は  
26 認められなかったとされている。一方、他の 3 例では、 $\beta$ -カロテン摂取に  
27 よる変化は認められなかったとされている (参照 4 6)。

28 ヒト血漿中の 9-*cis* 体濃度レベルはきわめて低く、高用量の 9-*cis* 体の反  
29 復投与によっても、その血漿中及びカイロミクロン中の濃度レベルはわず  
30 かに変化するのみであると推定される。

31  
32 Johnson ら (1995) の報告によれば、(i) 米国マサチューセッツ州ボス  
33 トン地域においてリクルートされた 60 歳以上の健康女性 15 例について、  
34 1 か月間以上禁酒禁煙させ、プラセボ摂取群へ 8 例、 $\beta$ -カロテン (90 mg/  
35 人/日) ( $\beta$ -カロテン含有水溶性ビードレット入りカプセル (Hoffmann-La  
36 Roche 社製) として) 摂取群へ 7 例を無作為に割り付け、3 週間反復経口  
37 摂取させたところ、血漿中  $\beta$ -カロテン濃度は、 $\beta$ -カロテン摂取群でベー  
38 スライン値 0.62  $\mu$ M に対し、摂取開始 1 週間後に 3.30  $\mu$ M、2 週間後に 4.61  
39  $\mu$ M、3 週間後に 5.36  $\mu$ M と有意に増加した ( $p < 0.001$ ) とされている。一  
40 方、血漿中レチノール及びレチノイン酸濃度は、 $\beta$ -カロテン摂取群でベー  
41 スライン値 1.64  $\mu$ M 及び 0.07  $\mu$ M に対し、摂取開始 1 週間後に 1.50  $\mu$ M  
42 及び 0.08  $\mu$ M、2 週間後に 1.43 及び 0.06  $\mu$ M、3 週間後に 1.50  $\mu$ M 及び  
43 0.07  $\mu$ M と変化しなかったとされている。(ii) 直前 2 週間低カロテン食を  
44 摂取するよう指導された健康男性 16 例について、代謝研究棟に宿泊させ、  
45 プラセボ摂取群へ 5 例、 $\beta$ -カロテン (120 mg/人/日) ( $\beta$ -カロテン含有水

1 溶性ビードレット入りカプセル (Hoffmann-La Roche 社製) として) 摂  
2 取群へ 11 例を無作為に割り付け、既成ビタミン A 抜きの低β-カロテン(25  
3 μg/人/日以下) 食とともに 12 日間反復経口摂取させたところ、血漿中 β-  
4 カロテン濃度は、ベースライン値 0.19 μM に対し、摂取 5 日で 0.22 μM、  
5 摂取 10 日で 0.20 μM とほとんど変化しなかったとされている。血漿中レ  
6 チノール、レチニルエステル及びレチノイン酸もベースライン値 1.89  
7 μM、0.11 μM 及び 0.09 μM に対し、摂取 5 日で 1.71 μM、0.10 μM 及び  
8 0.09 μM、摂取 10 日で 1.64 μM、0.04 μM 及び 0.09 μM とほとんど変化  
9 しなかったとされている。脂肪組織中 β-カロテン濃度は摂取 5 日及び 10  
10 日でベースライン値よりも増加したが、脂肪組織中レチノイド類濃度に有  
11 意な変化は見られなかったとされている。Johnson らは、β-カロテンを食  
12 事又はサプリメントから摂取するといずれの場合にも血漿中 β-カロテン  
13 濃度は増加するが、血漿中レチノイド類は変化しないことから、いったん  
14 脂肪組織に分布した β-カロテンはレチノイドにほとんど変換されないと  
15 推定している。(参照 4 7)

16  
17 Hininger ら (1997) の報告によれば、血清コレステロール濃度が 6.22  
18 mM (約 240 mg/dL) 未満の健康な 25~45 歳の男性 11 例及び女性 11 例  
19 について、現喫煙者 (喫煙本数 10 本/日以上、喫煙期間 5 年超) 群 11 例  
20 及び喫煙未経験者群 11 例に分け、特定の野菜・果実類 (β-カロテンを通  
21 常より 10 mg/人/日多く摂取するよう設定。β-カロテンの主たる摂取源は  
22 にんじん (150 g/人/日) 。) を 1 日おき、2 週間反復経口摂取させ、その  
23 前後に採血を行う試験が実施されている。その結果、血漿中 β-カロテン濃  
24 度ベースライン値は、喫煙未経験者群で  $0.95 \pm 0.29 \mu\text{M}$  であったのに対  
25 し、現喫煙者群で  $0.58 \pm 0.41 \mu\text{M}$  と有意に低かった ( $p \leq 0.01$ ) とされて  
26 いる。特定野菜・果実類 2 週間摂取後の血漿中 β-カロテン濃度は、喫煙未  
27 経験者群で  $1.13 \pm 0.41 \mu\text{M}$ 、現喫煙者群で  $0.82 \pm 0.50 \mu\text{M}$  であり、いずれ  
28 の群でもベースライン値よりも有意な増加 ( $p \leq 0.05$ ) が認められたとさ  
29 れている。また、血漿中から抽出した LDL を *in vitro* 条件下で酸化させ  
30 たところ、lag time のベースライン値は喫煙未経験者群で  $49.25 \pm 7.04$  分  
31 間、現喫煙者群で  $49.86 \pm 6.95$  分間であったが、特定野菜・果実類 2 週間  
32 摂取後の lag time は喫煙未経験者群で  $62.43 \pm 8.79$  分間、現喫煙者群で  
33  $57.03 \pm 10.98$  分間と、両群ともに特定野菜・果実類の摂取により lag time  
34 が有意に延長した ( $p \leq 0.05$ ) とされている。(参照 4 8)

35

1

2

表2 ヒト血漿中β-カロテンのベースライン濃度及び摂取後濃度の例

国/地域	対象者	ベースライン濃度	欠乏時濃度	摂取量	摂取期間	摂取後濃度	参照
南アフリカ	喫煙健康男女 14~16 例、平均 33 歳	0.50 μM	—	40 mgR/人/日	6 週間	2.06 μM	Richards ら (1990) (参照 4 9)
米国	健康男性 15 例、18~30 歳	0.28 μM	0.09 μM (低減食 2W)	15 mgR/人/日	4 週間	3.35 μM	Mobarhan ら (1990)、 Gottlieb ら (1993) (参照 5 0、5 1)
	健康男性 8 例、18~30 歳	0.24 μM	0.11 μM (低減食 2W)	120 mgR/人/日	4 週間	8.85 μM	
米国	健康男性 4 例、女性 1 例、 25~61 歳のうち 4 例	0.63 μM	—	—	—	—	Krinsky ら (1990) (参照 5 2)
	うち 1 例	—	—	15 mg/人/日	>60 週間	2.08 μM	
オランダ	喫煙男性 70 例、平均 39 歳	0.33 μM	—	当初 40 mg/人/日、 その後 20 mg/人/日	当初 2 週間、 その後 12 週間	4.36 μM	van Poppel ら (1992a、 1992b、1995)  (参照 5 3、5 4、5 5)
	喫煙男性 80 例、平均 39 歳	0.31 μM	—	20 mg/人/日	14 週間	4.25 μM	
カナダ	非喫煙男性 18 例、40±3 歳	非喫煙 0.41 μM	—	20 mgR/人/日	4 週間	非喫煙 3.50 μM	Allard ら (1994) (参照 5 6)
	喫煙男性 14 例、43±3 歳	喫煙 0.29 μM	—	—	—	喫煙 3.38 μM	
米国	非喫煙健康男性 5 例、女性 4 例、 37.2±9.6 歳	0.87 μM	—	15 mgR/人/日	8 週間	3.07 μM	Calzada ら (1995) (参照 5 7)
米国	健康男性 4 例、女性 12 例、 24~47 歳	0.25 μM	—	100 mg/人/日	当初 1 週間	1.39 μM	Gaziano ら (1995) (参照 5 8)
				66 mgN/人/2 日 100 mgN/人/2 日 50 mgS/人/2 日	その後 3 週間		
フランス	非喫煙/喫煙健康男性 11 例、 女性 11 例、25~45 歳	非喫煙 0.95 μM 喫煙 0.58 μM	—	10 mgF/人/日	2 週間	非喫煙 1.13 μM 喫煙 0.82 μM	Hininger ら (1997) (参照 4 8)
日本	非喫煙/喫煙健康男性 192 例、 18~58 歳	非喫煙 0.57 μM 喫煙 0.51 μM	—	—	—	—	Wang ら (1997) (参照 5 9)
米国	喫煙男性 8 例、女性 12 例、 29.8±2.6 歳	2.3 μM	—	30 mgVJ/人/日	4 週間	12.1 μM	Steinberg & Chait (1998) (参照 6 0)

3

R: Hoffmann-La Roche 社製剤として摂取。S: その他の合成品。N: 天然品。F: 全食品として摂取。CJ: にんじんジュースとして摂取。VJ: 野菜ジュースとして摂取。

4

1  
2 c. ラットでのβ-カロテンの吸収及び排泄

3 Huang & Goodman (1965) の報告によれば、雄 SD ラット (2 匹) の  
4 横隔膜より下の胸管にカニューレを装着し、精製<sup>14</sup>Cβ-カロテン (100 μg/  
5 ラット) を α-トコフェロールとともにオリーブ油 0.3 mL に溶解して単回  
6 強制経口投与 (胃内挿管) し、リンパ液が肉眼的に透明になるまで (投与  
7 後 8~28 時間) カニューレから乳糜を全て回収し、その後に再び同様の投  
8 与及び回収を繰り返す試験が実施されている。その結果、乳糜中の放射能  
9 は投与量の 3%であったとされている。(参照 6 1)

10  
11 El-Gorab ら (1975) の報告によれば、雄 Wistar ラットの小腸上部 1/3  
12 と β-カロテンの胆汁酸ミセル溶液をインキュベートし、β-カロテンの吸収  
13 等を見る *in vitro* 試験が実施されている。その結果、β-カロテンの吸収量  
14 は、その濃度及びインキュベート時間 (0~60 分間) のいずれに対しても  
15 一次式で増加したこと、2,4-ジニトロフェノール存在下で変化しなかった  
16 ことから、ラット腸管粘膜細胞内への β-カロテンの取込は受動拡散により  
17 行われるとされている。(参照 6 2)

18  
19 Hollander & Ruble (1978) の報告によれば、体重 200~250 g の雄 SD  
20 ラットの空腸前から回腸後部までをループとしてカニューレを装着し、β-  
21 カロテン水溶液を灌流する *in situ* 試験が実施されている。その結果、灌  
22 流液中濃度 0.5~11 μM の範囲において、β-カロテンの灌流液中濃度と吸  
23 収率との間に一次式の関係が認められたとされている。また、灌流速度の  
24 増加に応じて β-カロテン吸収率の上昇が認められたとされている。以上よ  
25 り Hollander & Ruble は、腸管における β-カロテンの吸収は受動拡散に  
26 より行われていることが示唆されたとしている。(参照 6 3)

27  
28 Krinsky ら (1990) の報告によれば、4 か月齢の SD ラット (各群雌雄  
29 各 3 匹) に、β-カロテン (0 (プラセボ)、0.1、1%) を 8 週間混餌投与し  
30 た後、<sup>15,15-<sup>14</sup>C</sup>β-カロテン (20 μCi) (オリーブ油溶液 1 mL として)  
31 を単回強制経口投与 (胃内挿管) し、投与前並びに投与 4、8、24、48 及  
32 び 72 時間後に採血し、と殺する試験が実施されている。その結果、プラ  
33 セボ対照群での血清中放射能濃度は、投与 4 時間後に最高に達し、その後  
34 速やかに低下したとされている。事前の β-カロテン混餌投与の有無及び用  
35 量にかかわらず、投与 4 時間後で血清 (加水分解後) 中放射能の 95%超は  
36 レチノール画分に移行し、β-カロテン画分中から放射能は検出されず、投  
37 与 48 時間後までには血清中から放射能が実質的に消失したとされている  
38 (参照 6 4)。ラットでは β-カロテン摂取が充足していても経口投与され  
39 た β-カロテンのほとんどは対称開裂を受けると推定される。

40  
41 d. フェレットでのβ-カロテンの吸収及び排泄

42 過去には多くの実験動物は β-カロテンをはじめとするカロテノイド類  
43 をあまり吸収せず、ヒトでの β-カロテンの体内動態を再現することが困難  
44 であるとされていたが、その後、フェレットが β-カロテンをよく吸収する  
45 ことが明らかにされている。フェレットの血清中 β-カロテン濃度は平常時

1 ではヒトよりも非常に低いが、サプリメント摂取によりヒトと同程度にま  
2 で増加する。肝臓、脂肪組織等の組織・器官中濃度も同様である。一方で  
3 Woutersen ら (1999) は、フェレットについて、実験動物モデルとして  
4 バリデートされていないこと及びリポたん白代謝や  $\beta$ -カロテンのリポたん  
5 白輸送といった点でヒトとは異なることを指摘している (参照 6)。

6  
7 Ribaya-Mercado ら (1989) の報告によれば、6~12 週齢のフェレット  
8 (各群雌 2~4 匹) 又は 10 週齢の SD ラット (各群雄 2~4 匹) に  $\beta$ -カロ  
9 テン (Sigma 社製) (0、4、20 mg/kg 体重/日) を 2 週間混餌投与する試  
10 験が実施されている。その結果、血清中  $\beta$ -カロテン濃度は、フェレットの  
11 対照群で 6  $\mu\text{g/L}$ 、20 mg/kg 体重/日投与群で 415  $\mu\text{g/L}$  であったのに対し、  
12 ラットの対照群で 0  $\mu\text{g/L}$ 、20 mg/kg 体重/日投与群で 5  $\mu\text{g/L}$  であったとさ  
13 れている。肝臓中  $\beta$ -カロテン濃度は、フェレットの対照群で 0  $\mu\text{g/L}$ 、20  
14 mg/kg 体重/日投与群で 4.1  $\mu\text{g/g}$  であったのに対し、ラットの対照群及び  
15 20 mg/kg 体重/日投与群で 0  $\mu\text{g/L}$  であったとされている。脂肪組織中  $\beta$ -  
16 カロテン濃度は、フェレットの対照群で 0  $\mu\text{g/L}$ 、20 mg/kg 体重/日投与群  
17 で 0.2  $\mu\text{g/g}$  であったのに対し、ラットの対照群及び 20 mg/kg 体重/日投与  
18 群で 0  $\mu\text{g/g}$  であったとされている。(参照 6 5)

19  
20 Ribaya-Mercado ら (1992) の報告によれば、8 か月齢のフェレット (対  
21 照群雄 4 匹、投与群雄 3 匹) に  $\beta$ -カロテン (ビードレット (Hoffmann-La  
22 Roche 社製) として) (0、80ppm ; 0、12.5 mg/kg 体重/日相当) を 3 週  
23 間混餌投与し、血清及び組織・器官中  $\beta$ -カロテン、レチノール及びレチニ  
24 ルエステル濃度を測定する試験が実施されている。その結果、血清中  $\beta$ -  
25 カロテン濃度は対照群で 0.022  $\mu\text{M}$ 、投与群で 5.75  $\mu\text{M}$  と有意に増加した  
26 とされている。一方、血清中レチノール濃度は対照群で 2.23  $\mu\text{M}$ 、投与群  
27 で 2.43  $\mu\text{M}$ 、総レチニルエステル類 (ステアリン酸エステル 53%、パルミ  
28 チン酸エステル 35%等) 濃度は対照群で 36.84  $\mu\text{M}$ 、投与群で 27.84  $\mu\text{M}$   
29 と有意差は認められなかったとされている。組織・器官中  $\beta$ -カロテン濃度  
30 は、投与群の肝臓で 78.8 nmol/g、副腎、小腸、胃及び結腸で 17~20 nmol/g、  
31 腎臓で 6.9 nmol/g、筋肉、膀胱、脂肪組織、肺及び皮膚で 1.2~2.3 nmol/g、  
32 脳で 0.37 nmol/g、眼球で 0.34 nmol/g であり、結腸及び膀胱を除く全ての  
33 の組織・器官で対照群よりも有意に増加したとされている。一方、組織・  
34 器官中レチノール及び総レチニルエステル類濃度については、ほぼ全ての  
35 組織・器官において対照群及び投与群の間で有意差は認められなかったと  
36 されている。以上より Ribaya-Mercado らは、フェレットは経口投与され  
37 た  $\beta$ -カロテンをそのまま生体内に吸収し、組織・器官 (特に肝臓) 中に貯  
38 蔵する能力を有しているが、一方、フェレットのレチニルエステル類濃度  
39 は血清 (ヒトでのベースライン値 0.34  $\mu\text{M}$ 、薬理学的用量のビタミン A 投  
40 与後でも最高 8.0  $\mu\text{M}$  程度)、肝臓 (ベースライン値でヒトの 24 倍) 並び  
41 に副腎、脂肪組織、腎臓、肺及び筋肉 (ベースライン値でヒトの 2~38 倍)  
42 でヒトよりも高いことを指摘している。(参照 6 6)

43  
44 Ribaya-Mercado ら (1993) の報告によれば、8 週齢のフェレット (各  
45 群雄 3 匹) に  $\beta$ -カロテン (ビードレット (Hoffmann-La Roche 社製) と

1 して) (0, 80ppm) を 3 週間混餌投与し、血清リポたん白画分及びリポ  
2 たん白除去血清画分 (LPDS) 中  $\beta$ -カロテン濃度を測定し、一夜絶食した  
3 ヒトの同濃度と比較する試験が実施されている。その結果、ヒトでは  $\beta$ -  
4 カロテン、パルミチン酸レチニル及びオレイン酸レチニルのベースライン  
5 値は主に LDL 画分に分布していた (0.54  $\mu\text{M}$  (69.4%)、0.09  $\mu\text{M}$  (64.3%)  
6 及び 0.07  $\mu\text{M}$  (50.0%) ) のに対し、フェレットではベースライン値及び  
7 3 週間投与後のいずれも概ね HDL 画分 (0.003  $\mu\text{M}$  (100%)  $\rightarrow$  1.73  $\mu\text{M}$   
8 (86.8%)、3.3  $\mu\text{M}$  (72.7%)  $\rightarrow$  2.1  $\mu\text{M}$  (28.3%) 及び 0.4  $\mu\text{M}$  (74.2%)  
9  $\rightarrow$  0.4  $\mu\text{M}$  (36.4%) ) に分布していた ( $\beta$ -カロテン) とされている。(参  
10 照 6 7)

11  
12 Gugger ら (1992) の報告によれば、16 時間絶食した 12~15 週齢のフ  
13 ェレット (各群雄 3 匹) に  $\beta$ -カロテン (0, 10 mg/kg 体重) ( $\beta$ -カロテン  
14 10%含有ビードレット (Hoffmann-La Roche 社製) ) を食餌とともに単  
15 回経口投与し、投与 8 時間後、16 時間後、3 日後又は 11 日後に経時的に  
16 と殺を行い、血中及び組織・器官中の  $\beta$ -カロテン濃度を測定する試験が実  
17 施されている。その結果、血清中  $\beta$ -カロテンは投与 8 時間後に 0.68  $\mu\text{M}$  で  
18 最高に達し、投与 76 時間後までに実質的に消失したとされている。各組  
19 織・器官中  $\beta$ -カロテン濃度は、投与 8~16 時間後に、肝臓で 1.20 nmol/g、  
20 肺で 0.042 nmol/g、腎臓で 0.090 nmol/g 及び脾臓で 0.076 nmol/g で最高  
21 に達したとされている。一方、末梢脂肪組織及び筋肉 (大腿) 中  $\beta$ -カロテ  
22 ン濃度に有意な増加は認められなかったとされている。Gugger らは、フ  
23 ェレットについて、食餌中から  $\beta$ -カロテンが吸収され、血清中  $\beta$ -カロテン  
24 濃度応答が一貫しており、吸収された  $\beta$ -カロテンが様々な組織・器官に分  
25 布することから、 $\beta$ -カロテン動態試験モデルとしての有用性を指摘してい  
26 る。(参照 6 8)

27  
28 Wang ら (1992) の報告によれば、フェレット (各群 3~5 匹) の空腸  
29 上部 (30 cm) を [ $^{15}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ]  $\beta$ -カロテン又は未標識  $\beta$ -カロテン (純度 98%  
30 超) (0.22 mg) のミセル溶液で 1 又は 4 時間灌流し、腸間膜リンパ管及び  
31 総胆管カニューレ溶出液試料並びに門脈留置カテーテル採血試料を測定  
32 する試験が実施されている。その結果、灌流開始 4 時間後までに、灌流液  
33 中放射能の 7.5%が腸管上皮粘膜に取り込まれ、取込速度は  $12.9 \pm 6.8$   
34 nmol/hr/30 cm 腸管であったとされている。灌流開始 4 時間後までに、腸  
35 管上皮粘膜に取り込まれた放射能のうち、約 2/3 ( $68.6 \pm 6.5\%$ ) が腸管上  
36 皮粘膜に留まり、 $3.2 \pm 0.2\%$ が腸間膜リンパ管に、 $28.2 \pm 6.5\%$ が門脈に入  
37 ったとされている。それぞれの内訳は、腸管上皮粘膜で  $\beta$ -カロテン 23%、  
38 レチノイン酸及びそのグルクロン酸抱合体 30%、レチノール及びレチニル  
39 エステル類 21%、 $\beta$ -アポ-カロテナール類 11%、腸間膜リンパ管でレチノ  
40 ール及びレチニルエステル類 72%、 $\beta$ -カロテン 10%、 $\beta$ -アポ-カロテナ  
41 ール類 4%、門脈でレチノール及びレチニルエステル類 44%、 $\beta$ -アポ-カロテ  
42 ナール類 16%、レチノイン酸及びそのグルクロン酸抱合体 11%、 $\beta$ -カロテ  
43 ン 0%であったとされている。Wang らは、フェレットは経口投与された  $\beta$ -  
44 カロテンをそのままリンパ管に取り込む点及び腸管粘膜で一部非対称開  
45 裂させる点でヒトに類似しているとしている (参照 3 2、6 9)。

1 Wang ら (1993) の報告によれば、別途上記と同様の試験が実施された  
2 結果、 $\beta$ -カロテン灌流中に、門脈血中のレチノイン酸濃度はベースライン  
3 値の 3 倍に増加し、レチニルエステル濃度は不変であり、レチノール濃度  
4 は有意に減少したとされている。Wang らはレチノイン酸による血中レチ  
5 ノールレベルの調整機能の存在が示唆されたとしている (参照 7 0)。本  
6 報告では、門脈血で回収された放射能の約 1/3 がレチニルエステルに係る  
7 ものであったとされているが、他の報告ではレチニルエステルは専らリン  
8 パ管を通じて生体内に吸収されるといわれている。

9  
10 White ら (1993b) の報告によれば、13 日間低カロテノイド飼料を摂取  
11 させ、前夜絶食させた自家繁殖フェレット (各群雄 6 匹) に、(i)  $\beta$ -カロテ  
12 ン (10 mg/kg 体重) ( $\beta$ -カロテン 10%含有水溶性ビードレット  
13 (Hoffmann-La Roche 社製) として) 若しくは  $\beta$ -カロテン (同上) +カ  
14 ンタキサンチン (10 mg/kg 体重) を (試験 1)、又は(ii) 全 *trans*- $\beta$ -カロ  
15 テン (10 mg/kg 体重) +リコピン (10 mg/kg 体重) をそれらの結晶のま  
16 ま (試験 2)、単回強制経口投与する試験が実施されている。その結果、  
17 試験 1 では、投与 8、12 及び 24 時間後血清中  $\beta$ -カロテン濃度は、単独投  
18 与群に比べてカンタキサンチンとの併用投与群で有意に減少したとされ  
19 ている。いずれのカロテノイド類も  $\beta$ -カロテンと競合的に体内吸収される  
20 と考えられている。一方試験 2 では、血清中  $\beta$ -カロテン濃度は単独投与群  
21 に比べてリコピンとの併用投与群で減少傾向であったが、投与 24 時間後  
22 を除き有意差は認められなかったとされている。White らは、フェレット  
23 の  $\beta$ -カロテンの生物学的利用においてカンタキサンチンが特異的なアン  
24 タゴニスト様作用を及ぼすと推定している。(参照 7 1)

#### 25 26 e. モルモットでの $\beta$ -カロテンの吸収及び排泄

27 上述の Ribaya-Mercado ら (1989) の報告によれば、モルモットに  $\beta$ -  
28 カロテン 4mg kg 体重/日を 4 週間反復投与しても、血清中に  $\beta$ -カロテン  
29 は検出されなかったとされている。(参照 6 5)

#### 30 31 f. サルでの $\beta$ -カロテンの吸収及び排泄

32 Krinsky ら (1990) の報告によれば、雌アカゲザル成獣 5 匹に  
33 [15,15'-<sup>14</sup>C] $\beta$ -カロテン (50  $\mu$ Ci) をオリーブ油溶液 2.5 mL として単回強  
34 制経口投与 (胃内挿管) し、投与前並びに投与 1、2、4、8、24、48 及び  
35 72 時間後に採血し、と殺する試験が実施されている。その結果、血清中  
36 放射能は、個体によって大きくばらついていたが、投与 4 時間後から検出  
37 され始め、投与 8 時間後から 24 時間後にかけて最高に達し、投与 72 時間  
38 後でも検出されている。血中濃度を測定した 4 匹のうち 1 匹の投与 4 時間  
39 後の血清 (加水分解後) 中放射能については、その多くがレチノールとし  
40 て存在し、その約 40%に相当する量が  $\beta$ -カロテンとして存在し、約 8%に  
41 相当する量が  $\beta$ -アポ-8'-カロテナール標準品の溶出時間に近接した画分に  
42 存在していたとされている。同じ動物の投与 24 時間後の血清 (加水分解  
43 後) 中放射能については、レチノールとしての存在量は減少したが、 $\beta$ -カ  
44 ロテナールとしての存在量は投与 4 時間後からあまり変化しなかったと  
45 されている。投与 72 時間後の各群肝臓プール (加水分解後) 中の放射能

1 の85~95%はレチノールとして存在し、8%はβ-カロテンとして存在して  
2 いたとされている。肝臓以外のいくつかの組織・器官において放射能が検  
3 出されたが、いくつかの例外を除き、どのような物質として存在している  
4 のかを特定できるほどの量は存在していなかったとされている。(参照6  
5 4)

#### 7 g. ウサギでのβ-カロテンの吸収及び排泄

8 IARC98 では、ウサギにカロテノイド類の豊富な食餌を与えても、血中  
9 でカロテノイド類は検出されず、肝臓中ビタミンA濃度のわずかな増加が  
10 見られるのみであったとされている。(参照72)

11 上述の Ribaya-Mercado ら (1989) の報告によれば、ウサギにβ-カロ  
12 テン4mg/kg体重/日を10週間反復投与しても、血清中にβ-カロテンは検  
13 出されなかったとされている。(参照65)

### 15 (3) 分布

#### 16 ① β-アポ-8'-カロテナールの分布

##### 17 a. ラットでのβ-アポ-8'-カロテナールの分布

18 FAS6 における引用によれば、Thommen (1962) 及び Brubacher ら  
19 (1960) の報告において、ラットに食餌由来のカロテノイド類を経口投与  
20 したところ、β-アポ-8'-カロテナールの一部はビタミンA及びβ-アポ-8'-カ  
21 ロテン酸とともに肝臓に分布したとされている。(参照28)

##### 22 b. サルでのβ-アポ-8'-カロテナールの分布

23 FAS6 における引用によれば、Tiews (1963) 及び Thommen (1962)  
24 の報告において、サルにβ-アポ-8'-カロテナールを経口投与したところ、  
25 その脂肪組織及び肝臓に橙色の色素沈着が認められ、肝臓においてβ-アポ  
26 -8'-カロテナールのほかカロテン酸類の蓄積が認められたとされている。  
27 (参照28)

##### 28 c. その他

29 FAS6 における引用によれば、Tiews (1963) 及び Thommen (1962)  
30 の報告において、採卵鶏にβ-アポ-8'-カロテナールを経口投与したところ、  
31 その卵黄中に投与したβ-アポ-8'-カロテナールの一部が分泌され、分泌さ  
32 れたものの90%はβ-アポ-8'-カロテン酸エステル、10%は遊離β-アポ-8'-カ  
33 ロテン酸として存在していたとされている。(参照28)

#### 34 ② β-カロテンの分布

35 Woutersen ら (1999) のレビューによれば、ヒトの体内においてβ-カロ  
36 テンの主たる貯蔵部位は肝臓及び脂肪組織であるが、副腎及び精巣でも見ら  
37 れるとされている。(参照6)

##### 38 a. β-カロテンの分布：煙草煙の影響

39 SCF2000b においても引用されている Handelman ら (1996) の報告に  
40 よれば、米国において脂質異常のない男性4例及び女性1例(22~58歳)  
41 から採取した血漿試料を煙草煙の存在下で9時間インキュベートする ex  
42

1 vivo 試験が実施されている。その結果、血漿試料中  $\beta$ -カロテン濃度は、煙  
2 草煙非存在下では 9 時間後においてもほとんど変化しなかったのに対し、  
3 煙草煙存在下では暴露 9 時間後に 40%以上減少した ( $p<0.001$ ) とされて  
4 いる。(参照 7 3、7 4)

#### 6 b. ヒトでの $\beta$ -カロテンの分布

7 FAS6 における引用によれば、Zbinden & Studer (1958) の報告にお  
8 いて、腸管から門脈系を通過して肝臓に到達した  $\beta$ -カロテンは、その一部が  
9 肝臓に蓄えられるが、肝臓からそのまま放出されることはないとされてい  
10 る。(参照 3 4)

11  
12 FAS6 における引用によれば、Auckland (1952) の報告において、 $\beta$ -  
13 カロテンは乳汁中に分泌されるとされている。また、幼児に  $\beta$ -カロテン  
14 20 mg を乳汁とともに単回経口摂取させたところ、血中  $\beta$ -カロテン濃度が  
15 上昇して摂取 24 時間以内に最高に達するとともに、血中ビタミン A エス  
16 テル濃度も上昇したが、血中レチノール濃度は実質的に変化しなかったと  
17 されている。(参照 3 4)

18  
19 Mathews-Roth & Gulbrandsen (1974) の報告によれば、25~45 歳の  
20 健康な男性 10 例について、プラセボ摂取群に 5 例及び  $\beta$ -カロテン摂取群  
21 (180 mg/人/日) に割り付け、10 週間反復経口摂取させる試験が実施され  
22 ている。その結果、血清 VLDL、LDL 及び HDL 画分中  $\beta$ -カロテン濃度  
23 は、プラセボ摂取群で 130、740 及び 67  $\mu\text{g/L}$  (0.31、1.8 及び 0.16  $\mu\text{M}$  ;  
24 12、79 及び 8%)、 $\beta$ -カロテン摂取群で 1,270、12,440 及び 280  $\mu\text{g/L}$  (3.05、  
25 29.86 及び 0.67  $\mu\text{M}$  ; 9、89 及び 2%) であり、摂取群で LDL 及び HDL  
26 画分中濃度の相対比の増加傾向が見られたとされている。(参照 7 5)

27  
28 Reddy ら (1989) の報告及び Clevidence & Bieri (1993) のレビュー  
29 によれば、制限食 (総エネルギー量の 40%を脂肪分から摂取するよう調製  
30 され、繊維分 12 g を含む。) を 10 週間摂取したヒト男性 22 例の血中の  $\beta$ -  
31 カロテンは、VLDL 画分に 11%、LDL 画分に 67%、HDL 画分に 22%分  
32 布していたとされている。LDL 画分に多く分布する傾向はその他の炭化  
33 水素カロテノイド類 (リコピン及び  $\alpha$ -カロテン) と共通しており、ヒドロ  
34 キシカロテノイド類 (ルテイン/ゼアキサンチン及び  $\beta$ -クリプトキサンチ  
35 ン) は HDL 画分により多く分布していたとされている。別途、脂肪分含  
36 量を下げ、繊維分含量を上げた食事に変更しても、血中  $\beta$ -カロテンの各リ  
37 ポたん白画分分配比は不変であったとされている。(参照 7 6、7 7)

38  
39 Prince & Frisoli (1993) の報告によれば、ヒトに  $\beta$ -カロテン (51 mg/  
40 人) を食事由来脂肪摂取を制限した上で単回経口摂取させたところ、血清  
41 中  $\beta$ -カロテン濃度に変化は認められなかったが、同用量の  $\beta$ -カロテンを食  
42 事由来脂肪 200 g とともに摂取させたところ、摂取 40 時間後に血清中  $\beta$ -  
43 カロテン濃度の増加 (2.5 倍) が認められたとされている。 $\beta$ -カロテン (51  
44 mg/人/日) を 1 日 3 回に分けて食事とともに摂取させた場合の血清中  $\beta$ -  
45 カロテン定常状態濃度 (3.42 mg/L) は、同用量を 1 日 1 回で摂取させた

1 場合の血清中定常状態濃度 (1.14 mg/L) の 3 倍高かったが、いずれのレ  
2 ジメンにおいても rise time は 9 日と一定であったとされている。一方、  
3 皮膚中  $\beta$ -カロテン濃度の定常状態への到達に要した時間は、血清中のそれ  
4 と比較して最長で 2 週間遅かったが個人差が非常に大きかったとされて  
5 いる。(参照 7 8)

6  
7 Traber ら (1994) の報告によれば、1 週間前からにんじん、かぼちゃ、  
8 ブロッコリー及びほうれんそうの摂取を控え、前夜絶食したヒト 9 例 (男  
9 性 9 例及び女性 5 例) に  $\beta$ -カロテン (60 mg/人/回) ( $\beta$ -カロテン含有ビ  
10 ドレット入りゼラチンカプセル (Hoffmann-La Roche 社製) として)  
11 を朝食とともに単回経口摂取させ、摂取 76 時間後まで経時的に採血し、  
12 そのリポたん白画分中の  $\beta$ -カロテン濃度を測定する臨床試験が実施され  
13 ている。その結果、血漿中  $\beta$ -カロテン濃度は摂取 27 時間後まで増加し、  
14 その後は摂取 76 時間後まで一定であったとされている。血漿中  $\beta$ -カロテ  
15 ン濃度に係る  $AUC_{0-76hr}$  は  $51 \pm 33 \mu\text{mol/L}\cdot\text{hr}$  であったとされている。全  
16 例でまずカイロミクロン画分中濃度が摂取 6 時間後で最高に達し、その後  
17 VLDL 画分中濃度が摂取 9 時間後で最高に達したとされている。HDL 画  
18 分中濃度は、摂取 11 時間後まで増加し平坦になり、LDL 画分中濃度は摂  
19 取 48 時間後まで緩やかに増加し続けたとされている。いずれの時点にお  
20 いても、 $\beta$ -カロテンが最も多く含まれていたのは LDL 画分、次いで HDL  
21 画分であったとされている (摂取 24 時間後で LDL 画分に  $73 \pm 8\%$ 、HDL  
22 画分に  $23 \pm 5\%$ )。Traber らは、経口摂取された  $\beta$ -カロテンはまず腸管に  
23 おいてカイロミクロン画分中に分泌され、少し遅れて肝臓において VLDL  
24 画分中に分泌され、これらトリグリセリドの豊富なりポたん白画分で異化  
25 される間に HDL 画分中で増加し、VLDL が LDL に変換されることによ  
26 り LDL 画分中濃度が摂取 48 時間後まで増加し続けるものと推定してい  
27 る。(参照 7 9)

### 28 29 c. ラットでの $\beta$ -カロテンの分布

30 Shapiro ら (1984) の報告によれば、SD ラット (各群雌 6 匹) に  $\beta$ -カ  
31 ロテン (0、0.002、0.02、0.2%) を 21 週間混餌投与し、その後 5 週間  $\beta$ -  
32 カロテン欠乏飼料を 5 週間与え、肝臓、副腎、卵巣、肺、腎臓、血漿、皮  
33 膚、脳及び筋肉中  $\beta$ -カロテン濃度を経時的に測定する試験が実施されてい  
34 る。その結果、組織・器官中  $\beta$ -カロテン飽和濃度 (飽和に要した投与期間)  
35 は、肝臓で  $50 \mu\text{g/g}$  (14.0 日間) と最も高く、筋肉で  $0.029 \mu\text{g/g}$  (70.0 日  
36 間) と最も低く、肺で  $0.350 \mu\text{g/g}$  (70.0 日間)、血漿で  $0.250 \mu\text{g/g}$  (3.0  
37 日間) であったとされている。肝臓、副腎及び卵巣中濃度は投与 147 日  
38 でも飽和に達しなかったとされている。組織・器官中濃度の半減期は血漿中  
39 濃度で 3 日未満であったのに対し、筋肉中濃度で 18 日間と様々であった。  
40 (参照 8 0)

41  
42 Krinsky ら (1990) の報告によれば、4 か月齢の SD ラット (各群雌雄  
43 各 3 匹) に、 $\beta$ -カロテン (0 (プラセボ)、0.1、1%) 混餌飼料を 8 週間与  
44 えた後、 $[15,15\text{-}^{14}\text{C}]\beta$ -カロテン ( $20 \mu\text{Ci}$ ) をオリーブ油溶液 1 mL とし  
45 て単回強制経口投与 (胃内挿管) し、投与前並びに投与 4、8、24、48 及び

72 時間後に採血し、と殺する試験が実施されている。その結果、投与 72 時間後の各群肝臓プール（加水分解後）中の放射能の 88~94%はレチノールとして存在していたが、肝臓中の<sup>14</sup>Cレチノール貯蔵量は事前のβ-カロテン混餌摂取に関連して低下したとされている。Krinsky らは、食事 中のβ-カロテンによって、β-カロテンそのものの貯蔵量は影響を受けないが、そのレチノールへの変換及び貯蔵は負の影響を受けると推察している。肝臓以外の組織・器官としては、結腸、小腸、肺及び卵巣に比較的高い放射能の分布が認められ、うち結腸及び小腸における放射能はβ-カロテンとして存在していた一方、膀胱及び脳への分布は認められなかったとされている。（参照 6 4）

#### d. フェレットでのβ-カロテンの分布

SCF2000a においても引用されている Wang ら（1999）の報告によれば、体重 1.0~1.2 kg のフェレット成獣（各群雄 6 匹）に、煙草煙の存在下又は非存在下で全 *trans*-β-カロテン（0.16、2.4 mg/kg 体重/日）を 6 か月間、胃内挿管によらずに反復経口投与する試験が実施されている。その結果、反復経口投与終了後の血漿中β-カロテン濃度は、煙草煙非存在下の対照群で 5±2 nM、投与群で 109±21 nM と約 22 倍増加したが、煙草煙存在下においては対照群で 4±2 nM、投与群で 40±12 nM であり、煙草煙の存在により投与群で有意に低下（63%）したとされている。肺組織中β-カロテン濃度についても、煙草煙非存在下の対照群で 0.09±0.01 nmol/g、投与群で 26.18±1.71 nmol/g、煙草煙存在下の対照群で trace、投与群で 1.71±0.22 nmol/g と、煙草煙の存在により投与群で有意に低下したとされている。

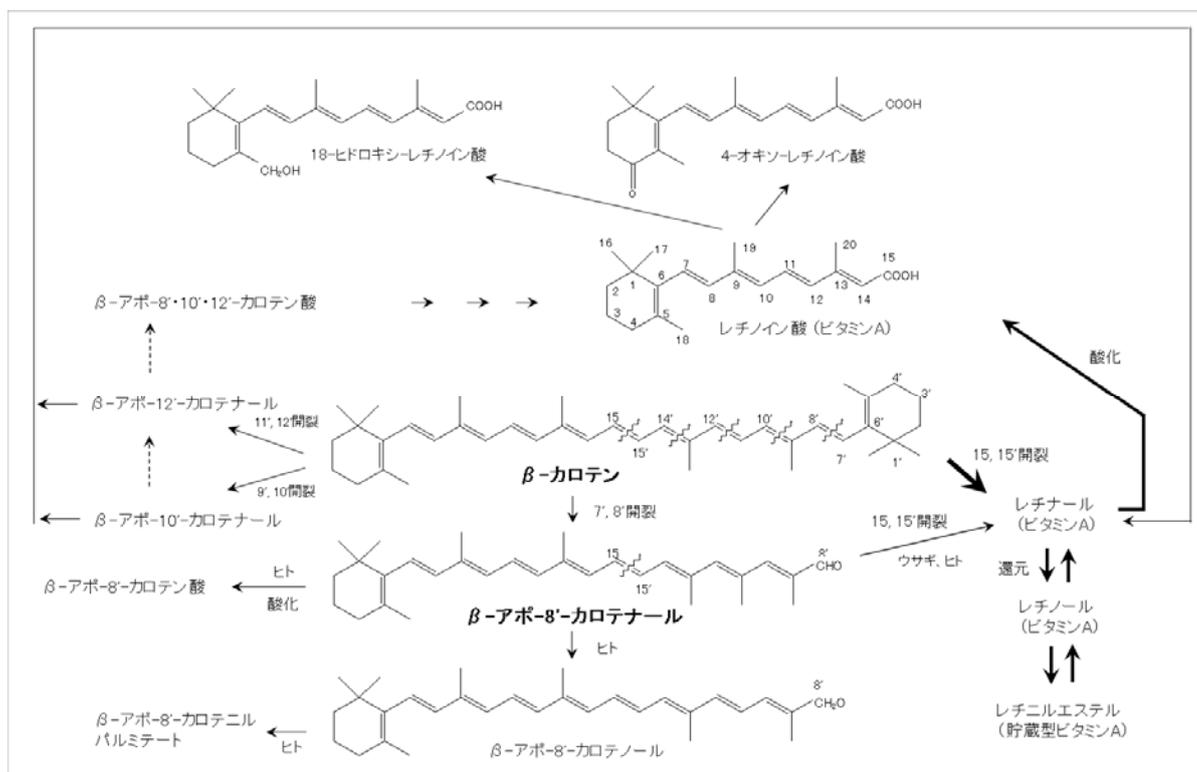
レチノール、レチノールパルミチン酸エステル及びレチノイン酸の血漿中濃度については、対照群及び投与群との間で差が認められなかったが、レチノイン酸の肺組織中濃度は、煙草煙非存在下の対照群で 0.017 nmol/g に対し投与群で 0.004 nmol/g と減少し、煙草煙存在下の対照群及び投与群ではいずれも検出下限未満であったとされている。この減少の原因を究明するため、別途煙草煙存在下及び非存在下対照群の肺組織の粗核除去後上清画分と全-*trans*-β-カロテンをインキュベートする *in vitro* 試験が実施されている。その結果、肺組織中β-アポ-8'-、10'-、12'-及び 14'-カロテナール濃度は、煙草煙非存在下対照群で 22、69、102 及び 30 pmol/mg たん白であったのに対し、煙草煙存在下対照群では 50、196、354 及び 93 pmol/mg たん白と約 3 倍に増加した（ $p<0.05$ ）とされている。以上より Wang らは、煙草煙存在下で血漿及び肺組織中β-カロテン濃度が減少したのは、β-カロテンの酸化的代謝亢進が一因であると推定している。（参照 3、8 1）

#### （4）生体内変換

評価要請者は、ヒトや各種実験動物での試験成績等を総合し、ほ乳類におけるβ-アポ-8'-カロテナール及びβ-カロテンの生体内変換経路を図 1 のように推定している。β-カロテンの生体内変換としては、15-15'結合の開裂（対称開裂）を触媒する酵素β,β-カロテン 15,15'-モノオキシゲナーゼ（β-CMOOX）によって 2 分子のレチナールを生じる経路が主であるとされている。これが還元され

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12

るとレチノールとなり、さらにパルミチン酸等の脂肪酸と結合してレチニルエステルに変換され、貯蔵型ビタミンAとなる。レチノールが酸化されるとレチノイン酸、すなわち活性型ビタミンAとなる。一方、 $\beta$ -カロテンが非対称開裂を受け、7'-8'結合で開裂すると $\beta$ -アポ-8'-カロテナール、9'-10'結合で開裂すると $\beta$ -アポ-10'-カロテナール、11'-12'結合で開裂すると $\beta$ -アポ-12'-カロテナールを生ずるマイナーな経路もあるとされている。 $\beta$ -アポ-8'-カロテナールは還元されて $\beta$ -アポ-8'-カロテノール及び同脂肪酸エステル、酸化されて $\beta$ -アポ-8'-カロテン酸へ変換される。また、 $\beta$ -apo-8'-カロテナールからレチノールを経由せずに直接レチニルエステルに変換される経路の存在の可能性が報告されている。ただし、アポカロテノイド類の代謝に係る知見は、*in vitro* 試験成績によるものが多いことに留意する必要がある。(参照2)



13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27

図1 ほ乳類における $\beta$ -アポ-8'-カロテナール及び $\beta$ -カロテンの生体内変換経路(推定)(参照2)

①  $\beta$ -アポ-8'-カロテナールの生体内変換

a. ヒトでの $\beta$ -アポ-8'-カロテナールの生体内変換

上述の Zeng ら (1992) の報告によれば、ビタミン類のサプリメント又は医薬品を服用していない、バランスのよい食事を心がけていると自己申告した健康なヒト男性 11 例 (平均年齢 25 歳) のうち 6 例に、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナール (100  $\mu\text{mol}/\text{人}$ ; 41.6  $\text{mg}/\text{人}$ ) (ピーナッツ油に溶かしたものとして) を軽朝食とともに単回経口摂取させ、摂取時、摂取 2、5、8、11.5、15.5、24 及び 32 時間後並びに 2、4、6、8 及び 17 日後に採血し、血清中の関連カロテノイド類濃度を測定する試験が実施されている。その結果、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナールは摂取後も検出されなかった一方、 $\beta$ -アポ-8'-カロテン酸並びに  $\beta$ -アポ-8'-カロテノール及びそのパルミチン酸エステル

1 は全例で検出されている。うち、β-アポ-8'-カロテノールパルミチン酸エス  
2 テルは摂取 6 時間後に最高濃度 0.23 μM に到達し、β-アポ-8'-カロテノ  
3 ルは摂取 11 時間後に最高濃度 0.29 μM に到達したとされている。Zeng  
4 らは、経口摂取された β-アポ-8'-カロテナールはそれに対応する酸、アル  
5 コール及び脂肪酸エステルに速やかに変換されると考察している。そのほ  
6 か、レチノールパルミチン酸エステル、β-アポ-10'-カロテナール及び β-ア  
7 ポ-12'-カロテナールが低濃度ながら検出されている。なお、β-カロテン、  
8 リコピン等生体内にもともと見られるその他のカロテノイド類の濃度に  
9 変化は見い出されなかったとされている。（参照 2 2）

#### 10 b. ラットでの β-アポ-8'-カロテナールの生体内変換

11 Glover & Redfearn (1954) によれば、ビタミン A 欠乏ラットに β-アポ  
12 -8'-カロテナール、β-アポ-10'-カロテナール又は β-アポ-12'-カロテナール  
13 を投与したところいずれもビタミン A に変換され、また、β-アポ-10'-カロ  
14 テナールは β 酸化を受けて β-アポ-12'-カロテナールに変換されたと報告さ  
15 れている。以上より Glover & Redfearn は、β-カロテンが段階的な β 酸化  
16 を経て最終的にレチナールに変換されると推定している。（参照 8 2）

17  
18 FAS6 における引用によれば、Wiss & Thommen (1963) 及び Glover  
19 (1960) の報告において、ビタミン A が不足したラットの消化管内にお  
20 いて、食餌中のカロテナール類からはその 4%のみがビタミン A に転換さ  
21 れたのに対し、食餌中の β-カロテンからはその 10%がビタミン A に転換  
22 されている。（参照 2 8）

23  
24 Sharma ら (1976) の報告によれば、自家繁殖ラット（対照群雄 14 匹、  
25 各投与群雄 10 匹）について、ビタミン A 抜き飼料を与え、体重増加が 4  
26 日間見られなかった時点を貯蔵ビタミン A が涸渇した時点（通例ビタミン  
27 A 抜き飼料摂取開始後 4 週間以内）とみなし、対照群のほか、それ以降に  
28 β-カロテン（1、2、3 nmol/ラット/日）、β-アポ-8'-カロテナール、β-アポ  
29 -10'-カロテナール、β-アポ-12'-カロテナール又は β-アポ-8'-カロテン酸メ  
30 チルエステル（2、4、6 nmol/ラット/日）を経口投与する群を設定し、28  
31 日間反復投与する試験が実施されている。その結果、28 日間の用量（モ  
32 ルベース）当たりの体重増加率は、β-カロテン投与群を 100%とすると、β-  
33 アポ-8'-カロテナール、β-アポ-10'-カロテナール、β-アポ-12'-カロテナール  
34 及び β-アポ-8'-カロテン酸メチルエステル投与群で 72±3.3、78±2.8、72  
35 ±5.1 及び 53±4.8%であったとされている。

36  
37 また別途ビタミン A 抜き飼料を 3 週間与えて貯蔵ビタミン A をほぼ涸  
38 渇させた自家繁殖ラット（各群雄 6 匹）について、対照群のほか、β-カロ  
39 テン（1、2、3 μmol/ラット/週）β-アポ-8'-カロテナール、β-アポ-10'-カロ  
40 テナール、β-アポ-12'-カロテナール又は β-アポ-8'-カロテン酸メチルエス  
41 テル（2、4、6 μmol/ラット/週）を経口投与する群を設定して、1 週間に  
42 3 回に分けて投与し、最終投与 72 時間後にと殺して肝臓を摘出する試験  
43 が実施されている。その結果、用量（モルベース）当たりの肝臓中ビタミ  
44 ン A 量は、β-カロテン投与群でのそれを 100%とすると、β-アポ-8'-カロテ  
45 ナール、β-アポ-10'-カロテナール、β-アポ-12'-カロテナール及び β-アポ-8'-

1 カロテン酸メチルエステル投与群で 46、20、15 及び 8%であったとされ  
2 ている。以上より Sharma らは、 $\beta$ -アポ-カロテナール類について、主に  
3 その 15-15'二重結合がジオキシゲナーゼによって開裂されるが、それ以外  
4 の二重結合も開裂されると推定している。

5 別途ビタミン A 抜き飼料を 3 週間与えて貯蔵ビタミン A をほぼ涸渇さ  
6 せた自家繁殖ラット（各群各時点雄 3 匹）について、対照群のほか、 $\beta$ -ア  
7 ポ-8'-カロテナール、 $\beta$ -アポ-8'-カロテノール、 $\beta$ -アポ-8'-カロテン酸又は  $\beta$ -  
8 アポ-8'-カロテン酸メチルエステル（10  $\mu\text{mol}$ /ラット<sup>(2)</sup>）を単回強制経口投  
9 与（胃内挿管）する群を設定して、投与 1、2、3、4、6、8、24、48 又は  
10 72 時間後にと殺し、腸管内容物、腸管上皮粘膜、血液及び肝臓中の濃度  
11 測定を行う試験が実施されている。その結果、腸管内容物及び腸管上皮粘  
12 膜においては、酸及びエステル投与群では被験物質以外の代謝物が検出さ  
13 れなかったが、 $\beta$ -アポ-8'-カロテノール投与群では被験物質に対応する脂肪  
14 酸エステルが、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナール投与群では被験物質に対応する酸が  
15 特に粘膜で多く検出され、少量ながら  $\beta$ -アポ-8'-カロテノールも検出され  
16 ている。肝臓においては、 $\beta$ -アポ-8'-カロテン酸メチルエステル投与群で、  
17 被験物質濃度が投与 3 時間後から上昇しはじめ、投与 8 時間後に最高に到  
18 達して以降試験終了時（投与 72 時間後）まで低下しなかったほか、被験  
19 物質以外の代謝物は検出されていない。 $\beta$ -アポ-8'-カロテノール投与群では  
20 被験物質のほかそれを上回るエステルが検出され、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナール  
21 投与群では被験物質とそれに対応する酸及び少量ながら  $\beta$ -アポ-8'-カロテ  
22 ノールが検出されている。 $\beta$ -アポ-8'-カロテン酸投与群では被験物質が少量  
23 検出され、投与 6 時間後には実質的に消失したとされている。また、投与  
24 4 時間後の腸管組織中のビタミン A 量を測定したところ、 $\beta$ -アポ-8'-カロ  
25 テノール及び  $\beta$ -アポ-8'-カロテナール投与群ではビタミン A が検出された  
26 が、 $\beta$ -アポ-8'-カロテン酸及び  $\beta$ -アポ-8'-カロテン酸メチルエステル投与群  
27 では検出されていない。以上より、Sharma は、他に報告されている知見  
28 も踏まえ、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナールは一部還元されて  $\beta$ -アポ-8'-カロテノール  
29 となるが、ほとんどは酸化されて  $\beta$ -アポ-8'-カロテン酸となり、生じた  $\beta$ -  
30 アポ-8'-カロテン酸はより低級の酸に酸化され速やかに消失すると推定し  
31 ている。（参照 27）

32  
33 Sharma ら（1977）の報告によれば、48 時間絶食した雄ラット（体重  
34 約 120 g）に  $\beta$ -アポ-8'-カロテナール（10  $\mu\text{mol}$ ）を単回強制経口投与（胃  
35 内挿管）したところ、投与 3.5~4 時間後の小腸粘膜から、 $\beta$ -アポ-8'-カロ  
36 テナール、 $\beta$ -アポ-8'-カロテン酸、 $\beta$ -アポ-8'-カロテノール及び  $\beta$ -アポ-8'-  
37 カロテニルエステルのほか、 $\beta$ -アポ-10'-カロテン酸及び  $\beta$ -アポ-12'-カロテ  
38 ン酸が検出されたと報告されている（参照 83）。対照群は設定されてい  
39 ない。

40  
41 Wang ら（1991）の報告によれば、1 晩絶食した雄 SD ラット（体重約  
42 300~500 g）の腸管上皮粘膜ホモジネート 800 g 上清にジチオトレイノー  
43 ル（SH 基保護剤）、NAD<sup>+</sup>及び  $\beta$ -カロテン（2  $\mu\text{M}$ ）を加えて 37°C で 60  
44 分間インキュベートしたところ、 $\beta$ -アポ-カロテナール類（ $\beta$ -アポ-12'-カロ  
45 テナール、 $\beta$ -アポ-10'-カロテナール及び  $\beta$ -アポ-8'-カロテナール）並びに

レチノイド類（レチナール及びレチノイン酸）が検出されている（参照 8 4）。別途 Krinsky ら（1993）は、これらのほかに見られた 2 本の顕著なピークが  $\beta$ -アポ-14'-カロテナール及び  $\beta$ -アポ-13'-カロテノンであることを GC/MS で確認し、 $\beta$ -カロテンの 13,14-位開裂産物であるとしている（参照 6 9）。一方、 $\beta$ -カロテン若しくはホモジネート上清を加えなかった検体又は煮沸処理ホモジネート上清を用いた検体からは  $\beta$ -アポ-カロテナール類及びレチノイド類は検出されず、ジチオトレイノール及び NAD<sup>+</sup>を加えなかった検体からもレチノイド類は検出されていない。インキュベーション時間を変えたところ、 $\beta$ -アポ-カロテナール類の生成はインキュベーション開始 30 分後まで直線的に増加したが、2 時間後以降は減少したのに対し、レチノイド類の生成は 30 分後以降に増加したとされている。 $\beta$ -カロテン（2  $\mu$ M）をラットのほかヒト、サル（ワタボウシタマリン）及びフェレットの腸管上皮粘膜、肺、腎臓、肝臓及び脂肪組織<sup>5)</sup>ホモジネート 800 g 上清とインキュベートしたところ、いずれの種の組織・器官でもレチノイド類（レチノイン酸及びレチナール）を上回る量の  $\beta$ -アポ-カロテナール類（ $\beta$ -アポ-12'-カロテナール、 $\beta$ -アポ-10'-カロテナール及び  $\beta$ -アポ-8'-カロテナール）が生成されている。ヒト及びサルの小腸粘膜での  $\beta$ -アポ-12'-カロテナール、 $\beta$ -アポ-10'-カロテナール、レチナール及びレチノイン酸の生成量は、ラット及びフェレットのそれを有意に ( $p < 0.05$ ) 上回ったとされている。以上より Wang らは、 $\beta$ -カロテンについては、その様々な部位の二重結合が SH 基を有する酵素により酸化され開裂し、 $\beta$ -アポ-カロテナール類を経てレチノイド類に代謝されるものと推定している（参照 8 4）。Wang ら（1992）及び Krinsky ら（1993）によれば、全-*trans*- $\beta$ -カロテン又は  $\beta$ -アポ-8'、10'若しくは 12'カロテナールをヒト腸管上皮粘膜ホモジネート 800 g 上清画分とともに 37°C で 60 分間インキュベートしたところ、用量及び時間依存的にレチノイン酸が生成され、シトラル<sup>6)</sup>（レチナールからレチノイン酸への酸化阻害剤）を添加したヒト腸管上皮粘膜ホモジネートでは、レチナールからレチノイン酸への変換が阻害されたが、 $\beta$ -カロテン及び  $\beta$ -アポ-8'-カロテナールからレチノイン酸への変換は阻害されなかったと報告されている。以上より Wang らは、ヒト腸管上皮粘膜には  $\beta$ -カロテンがレチナールを経由することなく  $\beta$ -アポ-カロテナール類を経由してレチノイド類に変換される非対称開裂経路が存在すると考察している（参照 8 5）。

Bachmann ら（2002）の報告によれば、体重 280~300 g の雌 Ibm:RORO ラット又は体重 180~200 g の雌 Wistar ラットに、ビタミン A 抜き飼料を最長 3 週間与え、肝レチノールが枯渇したことを中間と殺個体から採取した肝臓試料の HPLC 測定により確認した上で、対照群のほか、レチノール酢酸エステル（合計 2.1、4.2  $\mu$ mol/ラット；0.43、0.86 mg/kg 体重/

<sup>5</sup> ヒトについては脂肪組織のみ。サルについては脂肪組織を除く。

<sup>6</sup> 3,7-ジメチル-2,6-オクタジエナール。

1 日<sup>(7)</sup>、 $\beta$ -カロテン (合計 4.2、8.4、16.8  $\mu\text{mol}$ /ラット ; 1.4、2.8、5.6 mg/kg  
 2 体重/日<sup>(7)</sup>)、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナール (合計 4.2、8.4、16.8  $\mu\text{mol}$ /ラット ;  
 3 1.1、2.2、4.4 mg/kg 体重/日<sup>(7)</sup>)、 $\beta$ -アポ-12'-カロテナール (合計 4.2、8.4、  
 4 16.8  $\mu\text{mol}$ /ラット ; 0.9、1.8、3.7 mg/kg 体重/日<sup>(7)</sup>) 又はレチノイン酸 (全  
 5 *trans* 体) (合計 16.8、33.6  $\mu\text{mol}$ /ラット ; 3.2、6.3 mg/kg 体重/日<sup>(7)</sup>) を  
 6 投与する群を設定し、3~4 日間反復強制経口投与 (胃内挿管) し、最終  
 7 投与 16~24 時間後にと殺する試験が実施されている。その結果、レチノ  
 8 ール酢酸エステル、 $\beta$ -カロテン及びレチノイン酸 (全 *trans* 体) の全投与  
 9 群並びに  $\beta$ -アポ-8'-カロテナールの合計 8.4  $\mu\text{mol}$ /ラット以下の投与群の腸  
 10 管上皮粘膜  $\beta$ , $\beta$ -カロテン 15,15'-モノオキシゲナーゼ活性の有意な低下が、  
 11  $\beta$ -アポ-12'-カロテナールの合計 16.8  $\mu\text{mol}$ /ラット投与群では同活性の上昇  
 12 が認められたとされている。他方、上記 *in vivo* 試験での最大 5 倍相当量  
 13 のレチノイン酸を別途 *in vitro* 条件下で腸管上皮粘膜ホモジネートのミト  
 14 コンドリア画分に添加しても、 $\beta$ , $\beta$ -カロテン 15,15'-モノオキシゲナーゼ活  
 15 性は低下しなかったことから、Bachmann らは、当該活性が *in vivo* にあ  
 16 って *in vitro* にはない何らかの機構によって調節を受けていると推察して  
 17 いる。なお、別途 RAR $\alpha$  アンタゴニストを投与した群では、 $\beta$ , $\beta$ -カロテン  
 18 15,15'-モノオキシゲナーゼ活性が上昇したとされている。肝臓中レチノ  
 19 ール量及び血清中レチノール濃度は、レチノイン酸投与群を除き、レチノ  
 20 ール酢酸エステル、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナール及び  $\beta$ -アポ-12'-カ  
 21 ロテナール投与群の全てで有意な増加が認められたとされている。 $\beta$ -アポ-8'-  
 22 カロテナール投与群 (合計 4.2、8.4、16.8  $\mu\text{mol}$ /ラット) では各群投与量  
 23 の 3.7、2.4、1.3%がレチノールとして肝臓に貯蔵されている。また、別途  
 24 両ラットにレチノイン酸 (全 *trans* 体) を単回経口投与し、投与 0、2、4、  
 25 8、24 又は 48 時間後にと殺する経時試験が実施されており、その結果、  
 26 ラットの系統にかかわらず、腸管上皮粘膜  $\beta$ , $\beta$ -カロテン 15,15'-モノオキシ  
 27 ゲナーゼ活性は投与 24 及び 48 時間後に最も大きく低下したとされている  
 28 (参照 8 6)。本試験成績から評価要請者は、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナールは  $\beta$ -  
 29 カロテンよりは劣るもののプロビタミン A としての機能を有するとして  
 30 いる (参照 2)。本試験成績は  $\beta$ -カロテンを多量摂取してもビタミン A 過  
 31 剰とはならないことを支持する証拠の一つと考えられる。  
 32

### 33 c. フェレットでの $\beta$ -アポ-8'-カロテナールの生体内変換

34 Wang ら (1996) の報告によれば、ウサギ肝臓のミトコンドリア画分と  
 35  $\beta$ -アポ-14'-、12'又は 8'-カロテン酸 (各 10  $\mu\text{M}$ ) をインキュベートする *in*  
 36 *vitro* 試験を実施したところ、短鎖  $\beta$ -アポカロテン酸及びレチノイン酸が  
 37 生成され、レチノイン酸生成速度はそれぞれ 11、18 及び 30 pmol/hr/mg  
 38 たん白であったとされている。この段階的な  $\beta$  酸化の速度は肝臓たん白濃

<sup>7</sup> JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC70) を用いて摂取量を推定。

動物種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット (若)	0.10	10	100
ラット (老)	0.40	20	50
イヌ	10.0	250	25

1 度及び基質濃度のいずれに対しても用量相関的であったとされている。別  
2 途フェレットの肝臓にβ-アポ-8'-カロテン酸を灌流する *in vivo* 試験を実施  
3 したところ、胆汁中レチノイン酸濃度の増加が一次式で認められ、3-メル  
4 カプトプロピオン酸（長鎖アセチル-CoA デヒドロゲナーゼ阻害剤）で完  
5 全に阻害されたとされている。しかしながら、上記 *in vitro* 及び *in vivo*  
6 試験のいずれにおいても β-アポカロテン酸類からレチノイン酸の生成は  
7 シトラル（レチナールからレチノイン酸への酸化阻害剤）によって阻害さ  
8 れなかったとされている。以上より Wang らは、β-アポカロテン酸類が β  
9 酸化様の変換を受けることが示唆されたとしている。（参照 8 7）

#### 10 11 d. ウサギ及びモルモットでの β-アポ-8'-カロテナールの生体内変換

12 Lakshmanan ら（1968）の報告によれば、48 時間絶食したウサギの十  
13 二指腸粘膜ホモジネートの 43,500 g 上清を硫酸で塩析して得られた沈降  
14 物に、基質として β-カロテン、β-アポ-10'-カロテナール、β-アポ-8'-カロテ  
15 ナール又は β-アポ-4'-カロテナール（50 μmol）を加え、暗所において 37°C  
16 で 1 時間インキュベートする *in vitro* 試験が実施されている。その結果、  
17 いずれの基質を用いてもレチナールの生成が認められ、β-カロテンからの  
18 レチナール生成速度を 1 とすると、β-アポ-10'-カロテナール、β-アポ-8'-  
19 カロテナール及び β-アポ-4'-カロテナールからのレチナール生成速度は、  
20 それぞれ 10.7 倍、10.2 倍及び 2.5 倍であったとされている。（参照 8 8）

21  
22 Singh & Cama（1974）の報告によれば、モルモット又はウサギの腸管  
23 上皮粘膜 20,000 g 上清画分から得られた 15,15'-ジオキシゲナーゼの *in*  
24 *vitro* 条件下での活性（レチナールの生成）は、β-カロテンを基質としたと  
25 きを 1.00 とすると、β-アポ-8'-カロテナール、β-アポ-10'-カロテナール及  
26 び β-アポ-12'-カロテナールを基質としたとき 0.09 及び 0.03、0.57 及び  
27 0.55 並びに 0.12 及び 0.07 であったとされている。（参照 8 9）

#### 28 29 e. ブタでの β-アポ-8'-カロテナールの生体内変換

30 Nagao ら（1996）の報告によれば、非酵素反応を最小化する方法を用  
31 いて、18 か月齢の雌ブタ腸管（ヒト腸管の生理学的モデルとして最適で  
32 あることからブタ腸管を選定したとされている。）上皮粘膜ホモジネート  
33 10,000 g 上清（ミクロソーム画分）の存在下で β-カロテン（0.87 μM）を  
34 60 分間インキュベートしたところ、モル比で β-カロテン 1 に対しレチナ  
35 ール 1.88 が生成し、理論値 2 に近かったとされている。さらに β-アポカ  
36 ロテナール類も検出されている。（参照 9 0）

#### 37 38 f. その他

39 FAS6 における引用によれば、Wiss & Thommen（1963）及び Glover  
40（1960）の報告において、*in vivo* でカロテナール類は容易に酸化されて  
41 カロテン酸となるがアルコール類に還元されることはほとんどないとさ  
42 れ、β 酸化以外にカロテナール類の代謝経路が存在すると考えられている。  
43（参照 2 8）

#### 44 45 ② β-カロテンの生体内変換

1 Wang (1994) 及び Parker (1996) のレビューによれば、1960 年代前半  
2 には Goodman らや Olson らのグループにより、 $\beta$ -カロテンが腸管上皮粘膜  
3 中の水溶性酵素である  $\beta$ -カロテン 15,15'-ジオキシゲナーゼによって対称開  
4 裂を受けることが明らかにされていたといわれている（参照 29、91）。  
5 IARC98 によれば、ヒト生体内における  $\beta$ -カロテンの生体内変換は対称開裂  
6 によるものが主であること、ヒトの生理機能における非対称開裂の役割はい  
7 まだによく明らかにされていないことが指摘されている（参照 72）。

8  
9  $\beta$ -カロテンの生体内開裂の程度については、*in vivo* でのデータは限定的で  
10 あるが、ラットを用いた試験成績では 20~70%と幅が見られ、用量に応じて  
11 開裂効率が低下する傾向が見られると指摘されている。（参照 6）

12  
13 FAS6 における引用によれば、Zbinden & Studer (1958) の報告におい  
14 て、 $\beta$ -カロテンは、空腸のほか肝臓、肺、筋肉及び血清中でビタミン A に転  
15 換され、ビタミン A として肝臓に蓄えられるとされている。また、 $\beta$ -カロテ  
16 ンを大量投与すると、血清中  $\beta$ -カロテン濃度が上昇し、各器官及び皮膚角化  
17 層で  $\beta$ -カロテンが蓄積されるが、血清中でビタミン A 濃度は必ずしも上昇  
18 しないとされている。（参照 34）

19  
20 SCF2000a においても引用されている Woutersen ら (1999) のレビュー  
21 によれば、平常時肝臓（伊東細胞）に貯蔵されているビタミン A がレチノール  
22 として RBP と結合した上で血中に移行し、血漿中でレチノール-RBP 複  
23 合体はトランスレチンとの関係で平衡に保たれることから、血漿中レチノ  
24 ール濃度は  $\beta$ -カロテンの吸収及び生体内変換の指標とはならないとされて  
25 いる。（参照 3、6）

26  
27 Handelman ら (1991) の報告によれば、 $\beta$ -カロテンを自己酸化条件（100%  
28 酸素下 60°C120 分間）下又はラジカル酸化条件（右条件にラジカル開始剤を  
29 添加）下に置いたところ、 $\beta$ -アポ-13'-カロテノン、レチナール、 $\beta$ -アポ-14'-  
30 カロテナール、 $\beta$ -アポ-12'-カロテナール、 $\beta$ -アポ-10'-カロテナール、 $\beta$ -カロ  
31 テン-5,6-エポキシド等が生成されているが、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナールは検出  
32 されなかったとされている。（参照 92）

#### 33 34 a. ヒトでの $\beta$ -カロテン生体内変換に係る試験成績等

35 FAS6 における引用によれば、Wagner (1962) の報告において、幼児  
36 及び低年齢の小児では、 $\beta$ -カロテンからビタミン A への変換に係るキャパ  
37 シティが小さいとされている。（参照 34）

38  
39 Goodman ら (1966) の報告によれば、ヒト 2 例（両側鎖骨腫脹の 61  
40 歳男性及び左胸部にしこりを訴えた 58 歳女性）の頸部の胸管にカニュー  
41 レを装着し、 $[15,15\text{-}^3\text{H}]\beta$ -カロテン 46~47  $\mu\text{g}$  を食用油に溶かして食事と  
42 ともに摂取させ、食事後、1~2 時間ごと、合計 22~44 時間リンパ液を採  
43 取し、放射能を測定する試験が実施されている。その結果、胸管への放射  
44 能の取込は、食事 3~10 時間後に行われ、食事 12 時間後までには実質的  
45 に完了したとされている。胸管に取り込まれた放射能は、摂取量の 8.7%

1 及び 17%であり、うち 70%及び 80%がカイロミクロンに含まれていたと  
2 されている。カイロミクロンに含まれていた放射能の 23%及び 30%が  $\beta$ -  
3 カロテン、67%及び 61%がレチニルエステル類、各 3%がレチナール並び  
4 に各 3%がレチノールに係るものであったとされている。このカイロミク  
5 ロン中のレチニルエステル類を構成する脂肪酸の組成は、82%及び 80%が  
6 飽和脂肪酸（パルミチン酸：ステアリン酸=2.3：1 及び 2.0：1）であり、  
7 食事の脂肪酸組成とは大きく異なっていたとされている。以上より  
8 Goodman らは、ヒトでは食事由来  $\beta$ -カロテンをリンパ管に取り込む能力  
9 は限定的であると考察している。（参照 9 3）

10  
11 Blomstrand & Werner (1967) の報告によれば、前夜絶食した後、頸  
12 部に胸管カニューレを装着した 39～58 歳のヒト 4 例に $[15,15\text{-}^{14}\text{C}]\beta$ -カロ  
13 テン又は $[15,15\text{-}^3\text{H}]\beta$ -カロテン (Hoffmann-La Roche 社製) を単回経口摂  
14 取させ、摂取後 18～22 時間胸管リンパ液から回収された放射能は投与量  
15 の 8.7～52.3%であり、1 例を除き当該放射能のほとんど (68.2～87.9%)  
16 がレチニルエステル類（主にレチノールパルミチン酸エステル）、1.7～  
17 27.9%が未変化体 ( $\beta$ -カロテン) に係るものであったとされている。一方、  
18 52～72 歳のヒト 4 例に $[15\text{-}^{14}\text{C}]\text{レチノール}$ 又は $[15\text{-}^3\text{H}]\text{レチノール酢酸エ}$   
19  $\text{ステル}$ を単回経口摂取させ、摂取後 18～26 時間胸管リンパ液から回収さ  
20 れた放射能は投与量の 6.7～66.9%であり、当該放射能の 82.6～92.3%が  
21 レチニルエステル（主にレチノールパルミチン酸エステル）に係るもので  
22 あったとされている。以上より Blomstrand & Werner は、 $\beta$ -カロテンが  
23 ヒト腸管上皮粘膜で対称開裂を受けると結論している。（参照 9 4）

24  
25 Sauberlich ら (1974) のレビューで引用されている試験成績によれば、  
26 ビタミン A 欠乏食を摂取させたヒトに  $\beta$ -カロテン又はレチノールを摂取  
27 させ、暗所適応障害及び網膜電図反応の回復を見る試験が実施されてお  
28 り、暗所適応障害回復に要した用量は  $\beta$ -カロテンで 300  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、レチノ  
29 ールで 150  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、網膜電図反応回復に要した用量は  $\beta$ -カロテンで 600  
30  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、レチノールで概ね 300  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ であったことから、Sauberlich  
31 らは、 $\beta$ -カロテンの網膜への作用はレチノールの半分であると結論してい  
32 る（参照 9 5）。

33  
34 上述の Wang ら (1991) の報告によれば、 $\beta$ -カロテン (2  $\mu\text{M}$ ) をヒト、  
35 ラット、サル (ワタボウシタマリン) 及びフェレットの小腸粘膜、肺、腎  
36 臓、肝臓及び脂肪組織のホモジネート 800 g 上清とともにジチオトレイノ  
37 ール (SH 基保護剤) 存在下で 60 分間インキュベートする *in vitro* 試験が  
38 実施されている。その結果、いずれの種の組織・器官においてもレチノイ  
39 ド類 (レチノイン酸及びレチナール) を上回る速度で  $\beta$ -アポ-カロテナール  
40 類 (量は  $\beta$ -アポ-12'-カロテナール、 $\beta$ -アポ-10'-カロテナール及び  $\beta$ -アポ  
41 -8'-カロテナールの順に多かったとされている。) が生成されたとされてい  
42 る。ヒト、サル、フェレット及びラットの腸粘膜での  $\beta$ -アポ-カロテナ  
43 ール類/レチノイド類生成速度 (pmol/mg たん白/hr) はそれぞれ 19.0/1.3、  
44 12.0/1.9、3.0/0.4 及び 3.3/0.5 であり、ヒト及びサルでの  $\beta$ -アポ-12'-カロ  
45 テナール、 $\beta$ -アポ-10'-カロテナール、レチナール及びレチノイン酸の生成

1 速度は、ラット及びフェレットのそれを有意に上回った ( $p<0.05$ ) とされ  
2 ている。(参照 8 4)

3  
4 Wang ら (1992) の報告によれば、全 *trans*- $\beta$ -カロテン (type IV (Sigma  
5 社製)) 又は  $\beta$ -アポカロテナール類をヒト腸管上皮粘膜ホモジネート 800 g  
6 上清とともに 37°C で 60 分間赤色灯下においてインキュベートしたところ、  
7 いずれからもレチノイン酸が用量及び時間依存的に生成されたとされて  
8 いる。一方、シトラル (レチナールからレチノイン酸への酸化阻害剤)  
9 の存在下において、全 *trans*- $\beta$ -カロテンから  $\beta$ -アポカロテナール類及びレ  
10 チノイン酸の生成並びに  $\beta$ -アポ-8'-カロテナール及び  $\beta$ -アポ-12'-カロテナ  
11 ールからレチノイン酸の生成が阻害されなかったとされている。以上より  
12 Wang らは、 $\beta$ -カロテンが  $\beta$ -アポカロテナール類を経由してレチノイド類  
13 に変換される非対称開裂経路が存在すると考察している。(参照 8 5)

14  
15 Dueker ら (1994) の報告によれば、体重 94 kg の 53 歳男性 1 例に  
16 [10,10',19,19,19,19',19',19'-d<sub>8</sub>]全 *trans*- $\beta$ -カロテン (73  $\mu$ mol) (オリーブ  
17 油 2 g に溶解したものを封入したゼラチンカプセルとして) を単回経口摂  
18 取させ、摂取後 24 日間にわたって採血し、血漿中濃度を測定する試験が  
19 実施されている。その結果、血漿中[d<sub>8</sub>] $\beta$ -カロテン/ $\beta$ -カロテン濃度比は、  
20 摂取 7 時間後に最高 (約 70%) に達し、摂取 12 時間後に一度約 60% まで  
21 減少し、摂取 1~2 日後に 65% 前後でブロードなピークとなり、続く 5 日  
22 間急速に減少した後、摂取 24 日後に約 10% 弱になるまで緩やかに減少し  
23 たとされている。Dueker らは、摂取 7 時間後の上昇についてはカイロミ  
24 クロン及び VLDL 画分での増加、摂取 1~2 日後のブロードなピークにつ  
25 いては LDL 画分での増加を反映したものと推定している。一方、血漿中  
26 [d<sub>4</sub>]レチノール/レチノール濃度比は摂取 12~24 時間後に最高 (約 9%) に  
27 達した後、摂取 1 日後~2 日後に急速に減少し、摂取 8 日後までにほぼ消  
28 失したとされている。(参照 9 6)

29  
30 上述の van Vliet ら (1995) の報告によれば、ヒト生体内に吸収された  
31  $\beta$ -カロテンの 35~71% がレチニルエステルに変換されたと推定されてい  
32 る。(参照 4 4)

33  
34 Novotny ら (1995) の報告によれば、成人男性 1 例に[d<sub>8</sub>] $\beta$ -カロテン (73  
35  $\mu$ mol) をオリーブ油溶液として単回経口摂取させ、血漿中[d<sub>8</sub>] $\beta$ -カロテン  
36 及び[d<sub>4</sub>]レチノール濃度を測定し、その結果に基づくコンパートメントモ  
37 デルを用いると、 $\beta$ -カロテンの吸収率は 22% (うち 17.8 ポイントは  $\beta$ -カ  
38 ロテンとして、4.2 ポイントはレチノイド類として) と算出されている。  
39 また、 $\beta$ -カロテンのレチノイド類への変換については、その 43% が肝臓で、  
40 残り 57% が腸管粘膜上皮細胞で行われると算出されている。(参照 9 7)

41  
42 Parker (1996) のレビューによれば、 $\beta$ -カロテンを経口摂取したヒトの  
43 血中において  $\beta$ -アポ-カロテナール類が検出されたとの報告はないとされ  
44 ている。(参照 2 9)

1           b. ラットでのβ-カロテン生体内変換に係る試験成績等

2           Glover (1960) の報告によれば、ビタミン A 欠乏ラットにβ-カロテン  
3           (1~4 mg/ラット)、β-アポ-12'-カロテナール (0.9 mg/ラット)、β-アポ  
4           -10'-カロテナール (1.5 mg/ラット) 又はβ-アポ-8'-カロテナール (0.6 mg/  
5           ラット) を単回経口投与し、ビタミン A の腸管・肝臓での産生量を測定す  
6           る試験が実施されている。その結果、ビタミン A 産生量は、β-カロテン投  
7           与群で投与量の 10~15%、β-アポ-カロテナール類投与群で 4%未満であ  
8           り、Glover は、β-アポ-カロテナール類がβ-カロテンからビタミン A への  
9           変換における中間代謝物である可能性が示唆されたとしている。ビタミン  
10          A の収率が低いことについて、本試験で用いられた抽出・分析方法ではレ  
11          チノイン酸を検出しにくいこと、別途ビタミン A 欠乏ラットの体重増加を  
12          指標とした試験ではβ-アポ-12'-カロテナールに全 *trans*-β-カロテンと同等  
13          以上の活性が認められていることから、β-カロテンが主にβ酸化によって  
14          β-アポ-カロテン酸を経由してレチノイン酸に変換されるとする仮説が考  
15          えられた。しかしながら、β-アポ-12'-カロテン酸エステルを同様に投与す  
16          る試験が実施されたところ、そのビタミン A への変換は非常に遅かった  
17          (投与 24 時間後で 0.5%、60 時間後で 7.0%) とされている。ビタミン A  
18          欠乏ラット (各群 2 匹) に[15,15'-<sup>14</sup>C]β-カロテンとβ-アポ-12'-カロテナール  
19          との混合物を単回経口投与し、投与 5 時間後にと殺する試験では、  
20          [15,15'-<sup>14</sup>C]β-アポ-12'-カロテナール、[15,15'-<sup>14</sup>C]β-アポ-12'-カロテン酸及  
21          び[15,15'-<sup>14</sup>C]β-アポ-12'-カロテノールが腸管でわずかに検出され、β-カロ  
22          テンの約 1~3%がβ-アポ-12'-カロテナールを経由して変換されたと推定  
23          されている。以上より Glover は、ラット生体内においてはβ-カロテン分  
24          子は 1 箇所以上の二重結合の酸化的開裂を受け、当該酸化はβ酸化ではな  
25          く何らかのオキシダーゼにより行われると推定している。(参照 9 8)

26  
27          上述の Huang & Goodman (1965) の報告によれば、雄 SD ラット (2  
28          匹) の横隔膜より下の胸管にカニューレを装着し、精製[<sup>14</sup>C]β-カロテン  
29          (100 μg/ラット) をα-トコフェロールとともにオリーブ油 0.3 mL に溶解  
30          して単回強制経口投与 (胃内挿管) し、リンパ液が肉眼的に透明になるま  
31          で (投与後 8~28 時間) カニューレから乳糜を全て回収し、その後再び  
32          同様の投与及び回収を繰り返す試験が実施されている。その結果、乳糜中  
33          の放射能は投与量の 3%であり、当該乳糜中放射能については、その 89%  
34          がレチニルエステル画分に分配されたのに対し、β-カロテン等炭化水素類  
35          画分に分配されたのは 2%であったとされている (参照 6 1)。このこと  
36          から、ラットでは、経口摂取したβ-カロテンのほとんどは腸管においてレ  
37          チニルエステルに変換されリンパ管に入るものと推定される。

38  
39          Olson & Hayaishi (1965) の報告によれば、β-カロテンを Tween40 で  
40          ミセル化したものを Wistar ラット肝ホモジネートの各種画分とともにイン  
41          キュベートしたところ、レチナール及びレチノールの生成量はサイトゾ  
42          ルで最大であったとされている。当該β-カロテンをサイトゾルとともにイン  
43          キュベートしたところ、主な生成物はレチナール、次いでレチノールで  
44          あり、β-アポ-カロテナール類及びβ-アポ-カロテノール類は検出されてい  
45          ない。また、当該サイトゾルから NAD 及びアルコールデヒドロゲナーゼ

1 を除去した場合には、生成レチナール量/レチノール量の比が顕著に増大し  
2 たとされている。レチナール及びレチノールの生成量は無酸素条件下又は  
3 システイン若しくはキレート剤の共存下で低下したとされている。一定濃  
4 度のβ-カロテンと、腸管、肝臓又は腎臓のサイトゾルとをインキュベート  
5 したところ、レチナール及びレチノールの生成量は腸管及び肝臓由来サイ  
6 トゾルで同程度であり、腎臓由来サイトゾルではそれらを下回ったとされ  
7 ている。（参照 9 9）  
8

9 Goodman & Huang (1965) の報告によれば、β-カロテンをラット十二  
10 指腸・空腸腸管上皮粘膜ホモジネートとインキュベートする *in vitro* 試験  
11 が実施されている。その結果、104,000 g 上清（サイトゾル画分）又はペ  
12 レット（ミクロソーム画分）のいずれか一方のみではβ-カロテンはレチナ  
13 ールに変換されなかったが、両者を合わせたものでは変換されている。上  
14 清の加熱によって当該変換活性が完全に失われたことから、Goodman &  
15 Huang は、β-カロテンをレチナールに変換する酵素系はサイトゾル画分に  
16 存在し、それが活性を発揮するための何らかの因子がミクロソーム画分に  
17 存在するとしている。次に<sup>14</sup>Cβ-カロテンを等量のサイトゾル画分及びミ  
18 クロソーム画分とともに 75 分間インキュベートし、β-カロテン、レチ  
19 ニルエステル、レチナール、レチノール、レチノイン酸又はその他の極性物  
20 質画分への放射能の分配を見る *in vitro* 試験が実施されている。その結果、  
21 酸素又は胆汁酸塩の非存在下では、レチナールへの変換が認められなくな  
22 ったとされている。一方、グルタチオンの非存在下、EDTA 及びアスコル  
23 ビン酸の存在下で当該変換が促進されたとされている。（参照 1 0 0）  
24

25 上述の Huang & Goodman (1965) の報告から（参照 6 1）、ラット  
26 では、経口投与され、腸管から吸収されたβ-カロテンは、リンパ管で運搬  
27 される時点でその約 9 割がレチニルエステルに変換されており、腸管から  
28 吸収されβ-カロテンのまま組織・器官に分布する割合は約 2%程度と推定  
29 される。  
30

31 Gronowska-Senger & Wolf (1970) の報告によれば、たん白質 5~40%  
32 含有飼料をペアフィードされた SD ラット雌雄の小腸粘膜ホモジネート  
33 96,000 g 上清のカロテンジオキシングナーゼ活性を *in vitro* で測定する試験  
34 が実施されている。その結果、飼料中たん白質含量が 10%で活性が最高と  
35 なり、それより低くても高くても活性が低下したとされている。一方、た  
36 ん白質抜きを 8~9 日間摂取した若年男性の十二指腸粘膜について  
37 同様の測定がなされたところ、活性に、通常時との差は認められなかった  
38 とされている。（参照 1 0 1）  
39

40 Brubacher & Weiser (1985) の報告によれば、ラットを用いて、体重  
41 増加、上皮保護及び肝貯蔵をパラメータとしたβ-カロテンのビタミン A  
42 への変換についての試験が実施されている。その結果、所要一日摂取量の  
43 1~2 倍よりも上回る用量を投与したときは、β-カロテンの用量に応じて当  
44 該変換が減少したとされている。Brubacher & Weiser は、β-カロテンを  
45 1.5~4.0 mg/日の用量で投与したときのビタミン A 当量について、油に溶

1 かして摂取した場合にはレチノール 1  $\mu\text{g}$ = $\beta$ -カロテン 3.3  $\mu\text{g}$ 、野菜として  
2 摂取した場合にはレチノール 1  $\mu\text{g}$ = $\beta$ -カロテン 6.0  $\mu\text{g}$  とすることを提案し  
3 ている。(参照 1 0 2)

4  
5 Napoli & Race (1988) の報告によれば、雄 SD ラットの各種組織・器  
6 官のサイトゾル画分を用いて  $\beta$ -カロテン (10  $\mu\text{M}$ ) のレチノイン酸への変  
7 換を見る *in vitro* 試験が実施されている。その結果、当該変換速度は、腸  
8 管上皮粘膜サイトゾル画分で 120~224 pmol/hr/mg たん白、腎臓、肺、  
9 精巣及び肝臓サイトゾル画分で 344~488 pmol/hr/mg たん白であったと  
10 されている。別途レチノール又は  $\beta$ -カロテン (10  $\mu\text{M}$ ) を腸管上皮粘膜サ  
11 イトゾル画分とともにインキュベートする試験が実施され、それぞれにお  
12 けるレチノール/レチノイン酸生成比に差が見られている。以上より  
13 Napoli & Race は、 $\beta$ -カロテンが 15,15'-対称開裂によりレチノールを經由  
14 してレチノール又はレチノイン酸に変換されるほかに、 $\beta$ -カロテンから直  
15 接レチノール又はレチノイン酸に変換される可能性を指摘している。(参  
16 照 1 0 3)

17  
18 Hansen & Maret (1988) の報告によれば、通常飼育ラット又はビタミン  
19 A 欠乏食飼育ラットの腸管上皮粘膜たん白 (硫安 20~45%塩析画分)  
20 とともに  $\beta$ -カロテンをインキュベートする *in vitro* 試験が実施されてい  
21 る。その結果、レチノイド類は検出されなかったとされている。一方、通  
22 常飼育ラット腸管上皮粘膜たん白の存在下及び非存在下で  $\beta$ -カロテンを  
23 インキュベートしたところ、いずれにおいても同程度の  $\beta$ -アポ-8'-、10'-  
24 及び 12'-カロテナールがわずかに検出されており、Hansen & Maret はこ  
25 れら  $\beta$ -アポカロテナイド類は非酵素反応により生成されたものであると  
26 している。(参照 1 0 4)

27  
28 上述の Krinsky ら (1990) の報告によれば、[15,15'-<sup>14</sup>C] $\beta$ -カロテンの  
29 単回経口投与 4 時間後において、ラットでは血中放射能ほとんどがレチノ  
30 ールとして存在していたのに対し、アカゲザルでは血中放射能の約 40%が  
31  $\beta$ -カロテンとして存在していたとされており (参照 6 4)、 $\beta$ -カロテンの  
32 生体内変換においては、種差が存在すると考えられる。

### 33 34 c. フェレットでの $\beta$ -カロテン生体内変換に係る試験成績等

35 Hébuterne ら (1996) の報告によれば、フェレットの小腸上部にレチ  
36 ナール (1  $\mu\text{M}$ ) のミセル溶液を 2 時間灌流したところ、レチノイン酸が  
37 腸管上皮粘膜中で検出 (30 $\pm$ 2 pmol/g) され、門脈血中レチノイン酸濃度  
38 は 3.5 $\pm$ 1.3 nM に増加したが、シトラル (レチノールからレチノイン酸へ  
39 の酸化阻害剤) とともに灌流するとレチノイン酸は腸管上皮粘膜中で検出  
40 されず、門脈血中レチノイン酸濃度は減少したとされている。一方、 $\beta$ -カ  
41 ロテン (10  $\mu\text{M}$ ) のミセル溶液を同様に灌流したところ、門脈血中レチノ  
42 イン酸濃度はシトラル存在下で 2.6 $\pm$ 0.6 nM、シトラル非存在下で 4.1 $\pm$   
43 0.6 nM に有意に増加し、腸管上皮粘膜中においてレチノイン酸がシトラ  
44 ル存在下で 19 $\pm$ 3 pmol、シトラル非存在下で 36 $\pm$ 3 pmol 検出されている。  
45 以上より Hébuterne らは、フェレット腸管において *in vivo* で灌流させた

1  $\beta$ -カロテンからのレチノイン酸の生成には非対称開裂が関与すると考察  
2 している。(参照105)

3  
4 Lederman ら (1998) の報告によれば、離乳フェレット (各群雄 5~7  
5 匹) をビタミン A 含有又は欠乏飼料で 33 日間飼育した後、ビタミン A 含  
6 有飼料飼育群及び欠乏飼料飼育群の各一群をと殺し、残りの群については  
7 ビタミン A (28.9 nmol/g ; 8.3ppm) 又は  $\beta$ -カロテン (79.5 nmol/g ;  
8 42.7ppm) を 21 日間混餌投与した後にと殺し、それぞれの肝臓中ビタミン  
9 A 濃度等を測定する試験が実施されている。その結果、全肝臓中ビタミン  
10 A 貯蔵量については、ビタミン A 欠乏飼料飼育群のうち、ビタミン A  
11 + $\beta$ -カロテン投与群で 10.79  $\mu$ mol、ビタミン A 投与群で 8.87  $\mu$ mol と両  
12 群間に有意差は認められなかったが、ビタミン A + $\beta$ -カロテン投与群対  
13 して  $\beta$ -カロテン投与群で 2.69  $\mu$ mol と有意な減少が認められたとされてい  
14 る。また、フェレットの血清中ビタミン A の大部分はレチニルエステルと  
15 して存在しており、ビタミン A 欠乏飼料の給餌により血清中レチニルエス  
16 テル濃度は有意に減少したとされている。以上より Lederman らは、フェ  
17 レットは体内で  $\beta$ -カロテンをビタミン A に変換できるが、そのプロセス  
18 は効率的なものではないと結論している。(参照106)

#### 20 d. モルモットでの $\beta$ -カロテン生体内変換に係る試験成績等

21 Devery & Milborrow (1994) の報告によれば、[15,15'-<sup>14</sup>C] $\beta$ -カロテン  
22 又は [15,15'-<sup>3</sup>H] $\beta$ -カロテンをモルモット腸管上皮粘膜ホモジネート  
23 104,000 g 上清とともにインキュベートする *in vitro* 試験が実施されてい  
24 る。その結果、最適化した条件下で  $\beta$ -カロテン 1 モル当たり 1.5~2 モル  
25 のレチナールが生成されたが、 $\beta$ -アポ-カロテノイド類は検出されなかつた  
26 とされている。また、 $\beta$ -カロテンジオキシゲナーゼは可溶性たん白質とし  
27 て抽出され、その活性は 0.6 nmol レチナール/hr/mg たん白であったとさ  
28 れている。(参照107)

#### 30 e. ウサギでの $\beta$ -カロテン生体内変換に係る試験成績等

31 Lakshmanan ら (1972) の報告によれば、 $\beta$ -アポ-10'-カロテノールを  
32 レチナールに変換する酵素がウサギ腸管上皮粘膜 44,000 g 上清画分から  
33 得られており、当該酵素は鉄イオンキレート化剤及び SH 基結合剤により  
34 阻害されること、及び SH 基結合剤による阻害は還元型グルタチオンによ  
35 り阻害されることが確認されている。また、当該酵素の活性は、ウサギの  
36 ほかモルモット及びサル腸管上皮粘膜で認められたが、ネコの腸管上皮  
37 粘膜では認められなかったとされている(参照108)。ネコは既成ビタ  
38 ミン A を豊富に含む食餌(肉類)を摂取していることがその一因であると  
39 推定される。

#### 41 f. ブタでの $\beta$ -カロテン生体内変換に係る試験成績等

42 Nagao ら (1996) の報告によれば、18 か月齢の雌ブタ腸管(ヒト腸管  
43 の生理学的モデルとして最適であることからブタ腸管を選定したとされ  
44 ている。)上皮粘膜ホモジネート 10,000 g 上清(ミクロソーム画分)の  
45 存在下で  $\beta$ -カロテン (0.87  $\mu$ M) を 60 分間インキュベートしたところ、 $\beta$ -

1 カロテン消費量 (137.9 pmol) に対するレチナール生成量 (258.7 pmol)  
2 の比は 1.88 であったとされている。また、β-アポカロテナール類、レチノ  
3 ール及びレチノイン酸については痕跡量が検出されたと報告されている。  
4 (参照 9 0)

### 6 ③ カロテノイド類のビタミン A への変換と過剰症の可能性について

7 自然界で発見された約 600 種類のカロテノイド類のうち、約 50 種類が生  
8 体内でビタミン A へ変換されるプロビタミン A であることが明らかにされ  
9 ている。食品に天然に含まれるプロビタミン A として β-カロテン、α-カロテ  
10 ン、γ-カロテン、β-クリプトキサンチン等があるが、β-カロテンがその大部  
11 分を占めるとされている。(参照：3、1 0 9)

12  
13 FAS6 における引用によれば、Greenberg ら (1959) の報告において、ヒ  
14 ト 15 例に β-カロテン (60 mg/人/日) を 3 か月間経口摂取させる臨床試験が  
15 実施されている。その結果、血清中カロテン濃度は 1.28 µg/mL から摂取開  
16 始 1 か月後には 3.08 µg/mL に上昇したが、血清中ビタミン A 濃度は不変で  
17 あり、ビタミン A 過剰症の臨床兆候は認められなかったとされている。また、  
18 Bagdon ら (1960) の報告において、β-カロテンを摂取させたヒトにおいて  
19 ビタミン A 過剰症は認められなかったとされている。(参照 3 4)

20  
21 SCF2000a においても引用されている Omenn (1998) のレビューによれ  
22 ば、栄養状態のよくないヒトの腸管上皮粘膜において β-カロテンが開裂しレ  
23 チナールに変換される割合は約 15% であるが、食事時の β-カロテン量が増加  
24 するにしたがってこの割合は低下することから、大量の β-カロテンを摂取し  
25 てもビタミン A 過剰症を引き起こすような量のレチノールは腸管で産生さ  
26 れないことが指摘されている。(参照 3、1 1 0)

27  
28 β-カロテン等のプロビタミン A カロテノイド類からビタミン A への生体内  
29 変換は厳密に調節されており、摂取された β-カロテンは必要に応じて体内で  
30 ビタミン A に変換されることから、一般に β-カロテンを多量摂取しても血  
31 中ビタミン A 濃度を増加させることはないとされている。日本人の食事摂取  
32 基準 (2010 年版) においては、β-カロテンの過剰摂取によるビタミン A 過  
33 剰障害は胎児奇形や骨折も含めて知られていないとして、耐容上限量を考慮  
34 したビタミン A 摂取量の算出においてプロビタミン A カロテノイド類摂取  
35 量は含まれていない。(参照 3 1)

### 37 (5) 幾何異性体の体内動態等

38 評価要請者は、欧州においては添加物「β-apo-8'-カロテナール」はその成分  
39 規格上全 *trans* 体として規定されているところ、ビタミン A についてはその機  
40 能の一つである視覚に *cis-trans* 異性化が関係するといわれているが、β-カロ  
41 テン異性化の生物学的意義に関する報告を見出すことはできなかったとして  
42 いる。(参照 2)

43  
44 Clinton ら (1996) の報告によれば、ヒト血清中リコピン濃度 (0.60~1.9 µM)  
45 については全 *trans* 体が 27~42%、*cis* 体が 58~73% であるのに対し、ヒトの

1 リコピンの主たる摂取源であるトマト及びその加工品中では全 *trans* 体が 79  
2 ~91%、*cis* 体が 9~21%であったとされており（参照 1 1 1）、ヒト生体内で  
3 は、摂取されたカロテノイド類及びその代謝物の一部が異性化されると推定さ  
4 れる。

5  
6 Stahl ら（1992）の報告によれば、ドイツにおいて、7~88 歳のヒト剖検例  
7 （主たる死因は虚血性心疾患とされている。）9 例（男性 5 例及び女性 4 例）  
8 の死後 24 時間以内に採取された組織・器官中カロテノイド類濃度並びに健康  
9 なヒトから採取された血清中カロテノイド類濃度を測定する試験が実施され  
10 ている。その結果、血清中では、13-*cis*- $\beta$ -カロテン及び 15-*cis*- $\beta$ -カロテン濃度  
11 合計値は、全-*trans*- $\beta$ -カロテン濃度の 5%未満であり、9-*cis*- $\beta$ -カロテン及びそ  
12 の他の幾何異性体は検出されなかったとされている。一方、肝臓、腎臓、副腎、  
13 前立腺等の組織・器官中では、9-*cis*- $\beta$ -カロテンが検出され、全-*trans*- $\beta$ -カロテ  
14 ン濃度が 60%以上、9-*cis*- $\beta$ -カロテン濃度が 10~20%、13-*cis*- $\beta$ -カロテン及び  
15 15-*cis*- $\beta$ -カロテン濃度合計値が 10~20%であったとされている。脳幹からはカ  
16 ロテノイド類は検出されなかった（参照 1 1 2）。Stahl ら（1993）の報告に  
17 よれば、23~37 歳の健康な男性 3 例及び女性 2 例のうち 4 例に *D. salina* 由  
18 来  $\beta$ -カロテン（全 *trans*- $\beta$ -カロテン 54%、9-*cis*- $\beta$ -カロテン 37%、13-*cis*- $\beta$ -カ  
19 ロテン及びその他 9%）（5.6  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  体重；約 3 mg/kg 体重）を牛乳 500 mL  
20 とともに単回経口摂取させたところ、摂取前（ベースライン）のみならず摂取  
21 48 時間後の血清中からも 9-*cis*- $\beta$ -カロテンは検出されず、残る 1 例に 2.8  
22  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  体重/日（約 1.5 mg/kg 体重/日）を 3 日間反復経口摂取させても検出  
23 されなかったとされている（参照 1 1 3）。

24  
25 上述の White ら（1993a）の報告によれば、フェレット（各群雄 7~8 匹）  
26 に全トランス- $\beta$ -カロテン（18  $\mu\text{M}$ ）をにんじんジュース又はフルーツジュース  
27 （天然品）若しくは水に溶解した水溶性ビードレット（Hoffmann-La Roch 社  
28 製）（合成品）として 10 日間反復経口投与する試験が実施されている。その結  
29 果、各群の血清中  $\beta$ -カロテン濃度は 0.31、0.97 及び 1.08  $\mu\text{M}$ 、肝臓中濃度は  
30 2.0、10.3 及び 9.4 nmol/g、副腎中濃度は 0.8、6.5 及び 4.6 nmol/g であり、各  
31 濃度ともに合成品投与群に比べて天然品投与群で有意に低かった（ $p < 0.02$ ）と  
32 されている。*cis* 体はいずれの群の血清中でも検出されなかったが、肝臓及び  
33 副腎中の全 *trans* 体に占める *cis* 体比率は天然品投与群よりも合成品投与群で  
34 高かったとされている。以上より、フェレットを用いた試験において  $\beta$ -カロテ  
35 ンの生物学的利用率は異性体によって異なることが指摘されている。（参照 3  
36 3）

37  
38 Nagao & Olson（1994）の報告によれば、雄 SD ラットの肝サイトゾル又は  
39 腸管上皮粘膜ホモジネート 10,000 g 上清に全 *trans*- $\beta$ -カロテン、9-*cis*- $\beta$  カロ  
40 テン又は 13-*cis*- $\beta$ -カロテン（各 15  $\mu\text{M}$ ）を添加し 37°C で 1 時間インキュベ  
41 ートする *in vitro* 試験が実施されている。その結果、全 *trans*- $\beta$ -カロテンにつ  
42 いてはその 72~77%が全 *trans* レチナール、0.3~3%が 9-*cis* レチナール、23~  
43 25%が 13-*cis*- $\beta$ -カロテンに変換され、9-*cis*- $\beta$ -カロテンについては 50~64%が  
44 全 *trans* レチナール、22~31%が 9-*cis* レチナール、14~19%が 13-*cis* レチナ  
45 ールに変換されている。しかしながら、9-*cis*- $\beta$ -カロテンのレチナールへの開裂

1 速度は、全 *trans*-β-カロテンのその 6.2~6.8%にすぎなかったとされている  
2 (参照 1 1 4)。

3  
4 Ben-Atomz & Levy (1996) の報告によれば、ヒト (各群 20~30 歳男性 15  
5 例) に合成全 *trans*-β-カロテン (純度 97%) (0 (プラセボ)、40 mg/人/日) (β-  
6 カロテン 10%含有水溶性ビードレット入りカプセル (Hoffmann-La Roche 社  
7 製) として) 又は *Dunaliella bardawil*<sup>8)</sup> (乾燥粉末 (β-カロテン約 8% (全 *trans*  
8 体 42%、9-*cis* 体 43%等) 含有。) を賦形剤とともに封入したカプセルとして)  
9 (0 (プラセボ)、40 mg/人/日 ; β-カロテンとして 0、約 3.2 mg/人/日) を 14  
10 日間反復経口摂取させる試験が実施されている。血清中レチノール濃度は、全  
11 *trans*-β-カロテン摂取群でプラセボ 0.43 mg/L に対し 0.81 mg/L と増加したが、  
12 *D. bardawil* 由来 β-カロテン摂取群ではプラセボと同様 0.45 mg/L であったと  
13 されている。脂質酸化物によるものとして知られる 232 nm 紫外線吸収は、全  
14 *trans*-β-カロテン摂取群でプラセボ 1.00 に対し 1.13 と増加したが、*D.*  
15 *bardawil* 由来 β-カロテン摂取群ではプラセボ 1.00 に対し 0.24 と有意に  
16 (p<0.05) 減少したとされている。Ben-Atomz & Levy は、*trans*-β-カロテン  
17 は 9-*cis*-β-カロテンよりもよく吸収されること、全 *trans*-β-カロテン摂取群で  
18 は血漿中により高濃度の脂質酸化物が見られたことから、9-*cis*-β-カロテンは  
19 *in vivo* で全 *trans*-β-カロテンよりも効率的な抗酸化剤であると推定している。  
20 (参照 1 1 5)

21  
22 Khachik ら (1997) の報告によれば、米国アリゾナ州ツーソン都市部に居  
23 住する、1 か月間以上授乳中の非喫煙女性 3 例の血清中及び母乳中カロテノイ  
24 ド類が測定されている。その結果、13 種類の幾何異性体及び 8 種類の代謝物  
25 を含むカロテノイド類 34 物質が検出され、いずれの血清中濃度も母乳中濃度  
26 を上回ったとされている。全 *trans*-β-カロテン、9-*cis*-β-カロテン及び 13-*cis*-β-  
27 カロテンの血清中濃度合計値は各例 0.455、0.412 及び 0.233 μM、母乳中濃度  
28 合計値は各例 0.045、0.019 及び 0.011 μM であったとされている。(参照 1 1 6)

#### 29 30 4. その他の生化学的知見

31 β-カロテンは赤血球プロトポルフィリン症患者の光過敏性の緩和を目的とし  
32 て医薬品として用いられている。欧州での経口投与量は最大で 300 mg/人/日であ  
33 るとされている。(参照 3)

34  
35 FAS6 における引用によれば、Brubacher ら (1965) の報告において、高用量  
36 の β-カロテンの投与により、DL-γ-トコフェロール酢酸塩の肝臓蓄積が 70%に減  
37 少したとされている。(参照 3 4)

#### 38 39 (1) 肝臓及び肺における CYP への影響

40 SCF2000a においても引用されている Basu ら (1987) の報告によれば、6  
41 ~10 週齢の雄 ICR マウスに β-カロテン (Sigma 社製) (0、20、100、500ppm ;  
42 0、2.5、12.5、62.5 mg/kg 体重/日相当) を 14 日間混餌投与する試験が実施さ  
43 れている。その結果、体重、摂餌量及び肝重量に明らかな影響は認められなか

<sup>8</sup> 全 *trans*-β-カロテン及び 9-*cis*-β-カロテンがそれぞれほぼ等量含まれるとされている。

1 ったとされている。一方、投与終了後に摘出された肝臓のミクロソーム中 CYP  
2 濃度は、対照群で 28.4 nmol/g であったのに対し、20、100 及び 500ppm 投与  
3 群で 22.5、19.3 及び 15.4 nmol/g と 100ppm 以上の投与群で有意な減少  
4 ( $p<0.05$ ) が認められたとされている (参照 3、117)。SCF2000a では、  
5 肺ではなく肝臓についての試験成績であることが指摘されている (参照 3)。  
6

7 SCF2000b においても引用されている Astorg ら (1994) の報告によれば、  
8 5~6 週齢の Wistar ラット (各群雄 30 匹) に  $\beta$ -カロテン (0.03%; 約 37.5 mg/kg  
9 体重/日相当) ( $\beta$ -カロテン 10%含有水溶性ビードレット (Hoffmann-La Roche  
10 社製) として) を 15 日間混餌投与し、又は  $\beta$ -カロテン (10 mg/kg 体重/回)  
11 を 15 日間に 7 回腹腔内投与し、肝臓のフェーズ I (ミクロソーム画分 CYP  
12 ファミリー 1A1、1A2、2B1/2、1A/2B/3A、2E1 及び 3A) 及びフェーズ II (ミ  
13 クロソーム画分 UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ及びサイトゾル画分  
14 グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ) 生体異物代謝酵素群の活性測定を行う  
15 試験が実施されている。その結果、 $\beta$ -カロテンの経口投与及び腹腔内投与のい  
16 ずれも測定対象とした肝臓中酵素活性を有意に誘導しなかったとされている  
17 (参照 73、118)。SCF2000b では、肺ではなく肝臓についての試験成績  
18 であることが指摘されている (参照 73)。  
19

20 Gradelet ら (1996) の報告によれば、24~27 日齢の Wistar ラット (各群  
21 雄 25 匹) に  $\beta$ -アポ-8'-カロテナール (0、300ppm) を 15 日間混餌投与し、投  
22 与終了後摘出した肝臓のミクロソーム及びサイトゾル画分のフェーズ I 及び  
23 II 生体異物代謝酵素群の活性変化を見る試験が実施されている。その結果、投  
24 与群の肝ミクロソーム画分中 CYP 量は対照群 ( $0.39 \pm 0.03$  nmol/mg たん白)  
25 に比べて投与群 ( $0.60 \pm 0.05$  nmol/mg たん白) と有意に増加した ( $p<0.05$ )  
26 とされている。また、フェーズ I 酵素群のうち、EROD (CYP1A1 マーカー)、  
27 MROD (CYP1A2 マーカー)、PROD (CYP2B1 及び 2B2 マーカー) 及び  
28 BROD (CYP2B、1A 及び 3A により非特異的に代謝される。) に係る活性は  
29 対照群に比べて投与群でそれぞれ 158 倍、22.3 倍、8.9 倍及び 13.7 倍に増加  
30 し、フェーズ II 酵素群のうち 4NP-UGT 及び 4-HPB-UGT 活性は対照群に比  
31 べて 2 倍及び 1.4 倍に増加したとされている。Gradelet らは、 $\beta$ -アポ-8'-カロ  
32 テナールが肝 CYP1A1 及び CYP1A2 を強力に誘導する物質 (inducer) であ  
33 ると結論している (参照 119)。SCF2000b では、肺ではなく肝臓について  
34 の試験成績であることが指摘されている (参照 73)。  
35

36 SCF2000b においても引用されている Astorg ら (1997) の報告によれば、  
37 Swiss マウス (各群雄 6 匹) に  $\beta$ -アポ-8'-カロテナール (20%懸濁油溶液とし  
38 て) 又は  $\beta$ -カロテン ( $\beta$ -カロテン 10%含有水溶性ビードレット (Hoffmann-La  
39 Roche 社製) として) (0.03%) を 2 週間混餌投与し、と殺前 3 日間に 3-メチ  
40 ルコラントレン (0、50 mg/kg 体重/日) を腹腔内投与し、投与終了後摘出し  
41 た肝臓のミクロソーム及びサイトゾル画分のフェーズ I 及び II 生体異物代謝  
42 酵素群の活性変化を見る試験が実施されている。その結果、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナ  
43 ール及び  $\beta$ -カロテンは肝臓フェーズ I 酵素群にほとんど作用しなかったとさ  
44 れている。肝臓フェーズ II 酵素群のうち NADPH-キノリダクターゼのみ  $\beta$ -  
45 アポ-8'-カロテナールでわずかに活性が上昇したが、 $\beta$ -カロテンでは活性は上昇

1 しなかったとされている。Gradelet ら (1996) の報告では  $\beta$ -アポ-8'-カロテナ  
2 ールはラット肝 CYP1A を強力に誘導したとされたが、本試験においては、3-  
3 メチルコラントレンで誘導された Swiss マウス肝 CYP1A が  $\beta$ -アポ-8'-カロテ  
4 ナールでは誘導されなかったとされている (参照 7 3、1 2 0)。SCF2000b  
5 では、肺ではなく肝臓についての試験成績であることが指摘されている (参照  
6 7 3)。

7  
8 SCF2000a においても引用されている Perocco ら (1999) の報告によれば、  
9 全 *trans*- $\beta$ -カロテン (純度 95%) の存在下又は非存在下で、3-メチルコラント  
10 レン、BP 又は煙草煙濃縮物を、短時間 (72 時間) 又は長時間 (約 8 週間) 暴  
11 露させ、BALB/c 3T3 (マウス線維芽細胞株) の形質転換誘発性を見る *in vitro*  
12 試験が実施されている。その結果、BP の短時間暴露及び長時間暴露による細  
13 胞形質転換誘発のいずれも  $\beta$ -カロテンの存在下で顕著に促進されている。煙草  
14 煙濃縮物は  $\beta$ -カロテン存在下の長時間暴露でのみ細胞形質転換を有意に誘発  
15 したとされている。一方、3-メチルコラントレンによる細胞形質転換誘発に  $\beta$ -  
16 カロテンの影響は認められなかったとされている。Perocco らは、本試験成績  
17 について、 $\beta$ -カロテンをサプリメント摂取した喫煙者の肺癌リスク増加の一説  
18 明となりうるとしている (参照 3、1 2 1)。BP と同様に CYP1A1 が関与す  
19 る 3-メチルコラントレンの細胞形質転換能は  $\beta$ -カロテンの影響を受けていな  
20 いことから、BP 及び煙草煙の細胞形質転換能の変化は  $\beta$ -カロテンの CYP 誘  
21 導以外のメカニズムによる可能性も考えられる。

22  
23 SCF2000b においても引用されている Paolini ら (1999) の報告によれば、  
24 5 週齢の SD ラット (各群雄 10 匹) に  $\beta$ -カロテン (0、500 mg/kg 体重/日) を  
25 5 日間反復経口投与したところ、投与群の肺ミクロソーム画分の EROD 活性  
26 (CYP1A1 関連)、テストステロンの 7 $\alpha$  位水酸化 (CYP2A1/2 及び 2A1 関連)、  
27 6 $\beta$  位水酸化 (CYP1A1/2 及び 3A 関連)、2 $\beta$  位水酸化 (CYP1A1 及び 3A1 関  
28 連)、17-テストステロン水酸化 (CYP2B1 及び 3A1 関連) の活性が約 200~  
29 1,400%に増加したとされている。Paolini らは、 $\beta$ -カロテンの経口摂取による  
30 多環芳香族等発がん物質活性化に関わるフェーズ I 酵素群の誘導が、 $\beta$ -カロテ  
31 ンの発がん補助作用及び酸化ストレスの誘発作用とも相まって、喫煙者の肺癌  
32 リスクを増加させる要因となっているのではないかと推定している。(参照 7  
33 3、1 2 2)

34  
35 Liu ら (2000) の報告によれば、フェレット (各群雄 6 匹) に  $\beta$ -カロテン (0、  
36 0.43、2.4 mg/kg 体重/日) を煙草煙の存在下又は非存在下で 6 か月間経口投与  
37 し、肺のレチノイド類濃度、RAR 類の発現、AP-1 (c-Jun 及び c-Fos) の発現、  
38 cyclin D1 の発現、PCNA の発現及び病理組織学的変化を見る試験が実施され  
39 ている。その結果、肺中レチノイン酸濃度の減少及び RAR $\beta$  発現の減少が煙草  
40 の煙存在下対照群、煙草の煙存在下 0.43 mg/kg 体重/日投与群並びに煙草の煙  
41 存在下及び非存在下 2.4 mg/kg 体重/日投与群で認められたが、煙草煙非存在下  
42 0.43 mg/kg 体重/日投与群では認められなかったとされている。なお、RAR $\alpha$   
43 及び  $\gamma$  の発現はいずれの群でも変化しなかったとされている。また、肺中 cyclin  
44 D1 発現量の増加及び肺組織における扁平上皮異形成の増加が煙草煙存在下対  
45 照群並びに煙草の煙存在下及び非存在下 2.4 mg/kg 体重/日投与群で認められ

1 たが、対照群並びに煙草煙存在下及び非存在下 0.43 mg/kg 体重/日投与群では  
2 認められなかったとされている。以上より Liu らは、β-カロテンは、薬理学的  
3 用量での場合とは対照的に、生理学的用量では煙草煙存在下で有害作用はな  
4 く、むしろ喫煙による肺傷害に対し弱いながら保護作用を有することが示唆さ  
5 れたと考察している。（参照 1 2 3）  
6

7 Liu ら (2003) の報告によれば、フェレット (各群雄 6 匹) に β-カロテン (Sigma  
8 社製) (0 (飼料由来天然 β-カロテン 0.16 mg/kg 体重/日)、2.4 mg/kg 体重/  
9 日) を煙草煙の存在下又は非存在下で 6 か月間経口投与し、投与終了後に採取  
10 した肺のミクロソーム画分を、レチノイン酸と CYP 阻害剤又は抗 CYP 抗体の  
11 存在下又は非存在下でインキュベートして生成された物を HPLC で測定する  
12 ほか、採取した肺に発現した CYP (1A1、1A2、2E1 及び 3A1) についてウ  
13 ェスタブロットティングにより測定する *ex vivo* 試験が実施されている。その  
14 結果、煙草煙吸入暴露群、β-カロテン投与群及びこれらの複合投与群の肺ミク  
15 ロソーム画分では、対照群の同画分と比較して、レチノイン酸の用量に関連し  
16 た極性代謝物 (4-オキソレチノイン酸及び 18-ヒドロキシレチノイン酸) の生  
17 成量の増加が認められ、複合投与群での増加が最大であったとされている。こ  
18 れらレチノイン酸異化作用の促進は、非特異的 CYP 阻害剤 (ジスルフィラム  
19 及びリアロゾール) の添加で約 80% 阻害され、レスベラトロール (CYP1A1  
20 阻害剤)、α-ナフトフラボン (CYP1A2 阻害剤) 又は抗 CYP1A1 抗体若しく  
21 は抗 CYP1A2 抗体の添加では約 50% 阻害されたが、クロルメチアゾール  
22 (CYP2E1 阻害剤) 又は抗 CYP2E1 抗体若しくは抗 CYP3A1 抗体の添加では  
23 阻害が認められなかったとされている。ウェスタブロットティングにおいて煙  
24 草煙吸入暴露群又は β-カロテン投与群では、肺 CYP1A1 及び 1A2 レベルの有  
25 意な増加 (3~6 倍) が認められたが、肺 CYP2E1 及び 3A1 レベルの増加は見  
26 られなかったとされている。以上より Liu らは、煙草の煙又は高用量 β-カロテ  
27 ンに暴露したフェレットの肺におけるレチノイン酸濃度の低値は、CYP、特に  
28 CYP1A1 及び 1A2 の誘導によるレチノイン酸異化の促進によるものであるこ  
29 とが示唆され、このことは喫煙者に β-カロテンをサプリメントとして摂取させ  
30 たときの肺癌発生率増加についての一つの説明となりうるものであるとして  
31 いる。（参照 1 2 4）  
32

## 33 (2) レチノイドシグナルへの影響

34 Kim ら (2004) の報告によれば、非小細胞肺癌症例 342 例を中央値 4.1 年  
35 間フォローし、喫煙状態と RARβ2 プロモーターメチル化及び原発性肺癌再発  
36 率との関係を見る後ろ向き研究が実施されている。その結果、原発性肺癌再発  
37 率は、元喫煙者では RARβ メチル化群は非メチル化群よりも約 2.87  
38 (95%CI=0.92~13.64) 倍高かったのに対し、現喫煙者では 0.23 (95%CI=0.11  
39 ~0.87) 倍であったことから、Kim らは、RARβ2 プロモーターのメチル化に  
40 による原発性肺癌再発率の変化は喫煙状態によって異なると結論している。（参  
41 照 1 2 5）  
42

43 Houle ら (1993) の報告によれば、RARβ を発現しない類表皮腫瘍由来培養  
44 細胞株である CALU-1 に RARβ 遺伝子を形質移入したものをヌードマウスに  
45 移植したときの腫瘍発生率は 95% から 50% に減少したとされている。また、

1 形質移入された細胞株から発生した腫瘍については、増殖速度が遅く、RAR $\beta$   
2 発現レベルが低かったとされている。以上より Houle らは RAR $\beta$  が類表皮腫  
3 瘍発生におけるサプレッサーとしての機能を有することが示唆されたとして  
4 いる。(参照 1 2 6)

5  
6 ① Wang ら (1999) の煙草煙暴露フェレット 6 か月間試験 (再掲)

7 SCF2000a においても引用されている Wang ら (1999) の報告によれば、  
8 体重 1.0~1.2 kg のフェレット成獣 (各群雄 6 匹) に、煙草煙の存在下又は  
9 非存在下で全 *trans*- $\beta$ -カロテン (0 (飼料由来天然  $\beta$ -カロテン 0.16 mg/kg 体  
10 重/日)、2.4 mg/kg 体重/日) を 6 か月間反復経口投与する試験が実施され  
11 ている。肺組織の粗核除去後上清画分について、RAR $\alpha$ 、 $\beta$  及び  $\gamma$  並びに AP-1  
12 (c-Jun 及び c-Fos) 抗体を用いたウェスタンブロッティングを行ったところ、  
13 RAR $\alpha$  及び  $\gamma$  遺伝子発現に変化は認められなかったが、RAR $\beta$  遺伝子発  
14 現が煙草煙非存在下対照群に比べて煙草煙非存在下投与群で-62%、存在下投  
15 与群で-73%と下方制御された一方、転写因子 c-Jun 及び c-Fos の発現が煙草  
16 煙非存在下対照群に比べて存在下投与群で 3~4 倍に上方制御されていたと  
17 されている。Wang らは、肺組織中レチノイン酸濃度の低下がレチノイン酸  
18 のシグナルを減じ、肺細胞増殖の亢進及び腫瘍形成につながった可能性を指  
19 摘している (参照 3、8 1)。SCF2000a では、本試験の投与群で  $\beta$ -アポカ  
20 ロテノイド類が増加していたことから、それらが RAR のリガンドとなって  
21 レチノイン酸の要求を遮断した可能性、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナルの CYP 誘導  
22 による可能性も考えられるが、これらについては更なる調査研究が必要であ  
23 るとされている。SCF は、AP-1 が関与したレチノイドシグナルの変化と肺  
24 癌発生との間には関連性があること、AP-1 は成長因子、炎症性ペプチド、  
25 がん遺伝子及び発がんプロモーターからのシグナルを媒介して細胞増殖を  
26 もたらすこと、AP-1 転写活性はレチノイン酸投与により阻害されることか  
27 ら、Wang らの指摘を一部肯定しつつも、Wang らの試験においては、その  
28 エンドポイント (扁平上皮化生) と肺癌発生との関係及び用量反応関係が明  
29 らかにされていない点が問題であると指摘されている。一方、カロテノイド  
30 を豊富に含む食品を摂取する程度の低用量の  $\beta$ -カロテン摂取においては、レ  
31 チノイン酸濃度の上昇をもたらす、有益であるとされている (参照 3)。  
32

33 ② Kuntz ら (2007) の煙草煙暴露 A/J マウス 6 週間試験

34 Kuntz ら (2007) の報告によれば、A/J マウス (各群雄 60 匹) に  $\beta$ -カロ  
35 テン (0、120、600ppm) (アスコルビン酸及び  $\alpha$ -トコフェロールで安定化  
36 されたビードレットとして) を 6 週間混餌投与するとともに、煙草煙 (0、  
37 140 mg 総浮遊粒子/m<sup>3</sup>) に最後の 2 週間、4 時間/日、週 7 日、鼻からのみ  
38 暴露させ、肺のトランスクリプトームを見る試験が実施されている。その結  
39 果、煙草煙の暴露によって CYP、酸化的ストレス、ECM (細胞外マトリッ  
40 クス) 変性、炎症マーカー群及びアポトーシスの誘導が見られたが、 $\beta$ -カロ  
41 テンの投与によって炎症マーカー群及び ECM 変性の誘導が減少したとされ  
42 ている。アポカロテナル類の生成増加は認められなかったとされてい  
43 る??煙草煙により誘導されたアポトーシスは  $\beta$ -カロテンの投与によって  
44 変化した、亢進又は阻害の傾向に一貫性が認められなかったとされてい  
45 る。煙草煙非存在下では  $\beta$ -カロテンの投与は遺伝子発現にマイナーな変化を

1 与えたのみであったとされている。以上より Kuntz らは、β-カロテンが煙草  
2 煙による作用を悪化させることを示唆するような遺伝子発現は認められな  
3 かったと結論している。（参照 1 2 7）

### 4 5 (3) 酸化阻害・促進作用

6 Jialal ら (1991) の報告によれば、LDL を β-カロテンの存在下 (0.5~2.0 μM)  
7 又は非存在下で(i) 2.5 μM 硫酸銅生理食塩水溶液中又は(ii) ハム F-10 培地中ヒ  
8 ト単球由来マクロファージとともにインキュベートすることにより酸化させ  
9 る *in vitro* 試験が実施されている。その結果、いずれの酸化条件においても β-  
10 カロテンの存在下で LDL の過酸化が減少したこと及び LDL の負の帯電が減少  
11 したことから、β-カロテンによる LDL 酸化阻害作用が認められたとされてい  
12 る。また、当該作用は α-トコフェロール (40 μM) よりも強力であったとされ  
13 ている。以上より Jialal らは、β-カロテンはアスコルビン酸塩や α-トコフェ  
14 ロールのように LDL 酸化を阻害し、アテローム性動脈硬化の防止に重要な役割  
15 を有する可能性があるとしている。（参照 1 2 8）

16  
17 SCF2000a においても引用されている Everett ら (1996) の報告によれば、  
18 脂質過酸化反応の開始剤となりうる二酸化窒素ラジカル、チールラジカル、ス  
19 ルホニルラジカル等のフリーラジカルが β-カロテンによって速やかに捕捉さ  
20 れることがパルスラジオリシス分析により確認されている。（参照 3、1 2 9）

21  
22 SCF2000a においても引用されている Palozza (1998) のレビューによれば、  
23 カロテノイド類の抗酸化作用は当該分子の酸化還元能及びそれが作用する生  
24 体内環境条件（酸素分圧、カロテノイド類濃度、その他の抗酸化物質との相互  
25 作用等）によっては酸化促進作用にシフトする可能性があることが指摘されて  
26 いる（参照 3、1 3 0）。この指摘の根拠の多くは *in vitro* 試験成績であり、  
27 例えば酸素分圧が 760 mmHg になった場合に β-カロテンに酸化促進作用が見  
28 られたとするもの等であるが、生物学的に意義のある知見に関する指摘である  
29 と断定することは困難である。

### 30 31 (4) 免疫応答への作用

32 IARC98 では、いくつかの実験モデルで β-カロテンは免疫応答に関与し、腫  
33 瘍に特異的な抗体産生を促進し、発がん予防効果があるとする報告が紹介され  
34 ている。（参照 7 2）

#### 35 36 ① Watson ら (1991) の無作為割付臨床試験

37 IARC98 においても引用されている Watson ら (1991) の報告によれば、  
38 健康な平均年齢 56 歳の非喫煙者（各群男女各 2 例）に β-カロテン (0、15、  
39 30、45、60 mg/人/日) (Hoffmann-La Roch 社製カプセルとして) を 3 か  
40 月間摂取させる無作為割付臨床試験が実施されている。その結果、末梢血単  
41 核球中のヘルパー T 細胞マーカー (CD4+) 及び NK 細胞マーカーを発現し  
42 たリンパ球並びに IL-2 及びトランスフェリン受容体を有するリンパ球の比  
43 率が、30 mg/人/日以上摂取群で摂取開始前に比べて摂取後に有意に増加  
44 した (p<0.05) とされている (参照 7 2、1 3 1)。本試験成績について IARC  
45 ワーキンググループは、各群 4 例のみの群設定であること、プラセボ摂取群

1 との比較による増加ではなく  $\beta$ -カロテン摂取前後の比較による増加である  
2 ことを指摘している（参照 7 2）。

### 3 4 ② Ringer ら（1991）の無作為割付臨床試験

5 IARC98 においても引用されている Ringer ら（1991）の報告によれば、  
6 平均年齢 34 歳の非喫煙者（各群 10 例）に  $\beta$ -カロテン（0、15、45、180、  
7 300 mg/人/日）（Upjohn Research Clinic 薬局による調製されたカプセルと  
8 して）を 4 週間摂取させたところ、末梢血単核球中の B 細胞マーカー、T 細  
9 胞マーカー、NK 細胞マーカー、HLA-DR 及び IL-2R を発現したリンパ球  
10 の比率に有意な変化は認められず、OKT3 抗原刺激に対する増殖応答及び末  
11 梢血単核球刺激による IL-2 産生にも変化は認められなかったとされている。

12 （参照 7 2、1 3 2）。本試験成績について IARC ワーキンググループは、  
13 摂取期間が短いことを指摘している（参照 7 2）。

## 14 15 5. 毒性等

16 以上より  $\beta$ -アポ-8'-カロテナールはプロビタミン A であり、かつ、 $\beta$ -カロテン  
17 のマイナーな代謝物の一つと考えられることから、本評価対象品目の毒性等につ  
18 いては、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナールを被験物質とした試験成績のほか、 $\beta$ -カロテン及  
19 びその他の  $\beta$ -アポカロテノイド類を被験物質とした試験成績も用いて総合的に  
20 検討を行うこととした。

21 なお、ラット、マウス、ハムスター等の実験動物については、経口投与された  
22  $\beta$ -カロテンがほぼ全てビタミン A に効率的に変換されるため、血中  $\beta$ -カロテン濃  
23 度応答がほとんど見られない点でヒトと体内動態が大きく異なることに留意す  
24 る必要があると考える。

25 また、 $\beta$ -カロテンについての毒性試験等において被験物質としてよく用いら  
26 れているビードレット製剤については、体内に非常によく吸収されることが指摘さ  
27 れていることから、当該製剤を用いたことが報告されている試験成績について  
28 は、その旨を付記することとした。

### 29 30 (1) 遺伝毒性

31  $\beta$ -アポ-8'-カロテナール又は  $\beta$ -カロテンを被験物質とした遺伝毒性に関する  
32 試験成績として以下のような報告がある。

#### 33 34 ① $\beta$ -アポ-8'-カロテナール

##### 35 a. DNA 損傷を指標とする試験

###### 36 (a) コメット試験

37 Yeh & Wu（2006）の報告によれば、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナールについて  
38 の A549 を用いたコメット試験（0、0.2、2、5、20  $\mu$ M）が実施されて  
39 おり、2  $\mu$ M 以上の濃度で tail DNA（%）が被験物質の濃度に関連して  
40 増加したとされている（参照 1 3 3）。EFSA（2009）は本試験成績で  
41 見られた変化の遺伝毒性における意義は立証されていないとしている  
42 （参照 1 4）。

###### 43 44 (b) DNA 損傷を指標とするその他の試験

45 Marques ら（2004）の報告によれば、子牛胸腺由来 DNA に  $\beta$ -アポ-8'-

1 カロテナールを加えて 37°C で 72 時間反応させたところ、2'-デオキシグ  
2 アノシンにエテンが付加した 1,N<sup>2</sup>-エテノ-2'-デオキシグアノシン（別  
3 途微生物を用いる復帰突然変異試験等で陽性の結果であったとされて  
4 いる。）や、8-オキソ-7,8-ジヒドロ-2'-デオキシグアノシンの生成が有意  
5 に増加したとされている。（参照 1 3 4）  
6

## 7 b. 遺伝子突然変異を指標とする試験

### 8 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

9 Azuine ら（1992）の報告によれば、β-アポ-8'-カロテナールについて  
10 の細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100）を用いた復帰突然  
11 変異試験（最高用量 0.8 μmol/plate）が実施されており、代謝活性化系  
12 の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照 1 3 5）  
13

14 Rauscher ら（1998）の報告によれば、β-アポ-8'-カロテナールについ  
15 ての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA98NR<sup>(9)</sup>、TA100）を用いた復帰  
16 突然変異試験（用量不詳）が実施されており、代謝活性化系の有無にか  
17 かわらず陰性であったとされている。（参照 1 3 6）  
18

## 19 c. 染色体異常を指標とする試験

### 20 (a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

21 林及び松岡（1998）の報告によれば、β-アポ-8'-カロテナール 10%水  
22 溶液についての CHL/IU を用いた染色体異常試験（代謝活性化系非存在  
23 下での 24 時間及び 48 時間連続処理）（最高濃度 1.0 mg/mL）が実施さ  
24 れており、陰性であったとされている。また、β-アポ-8'-カロテナール  
25 20%DMSO 懸濁液についての CHL/IU を用いた染色体異常試験（代謝  
26 活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理）（最高濃度 0.25  
27 mg/mL）が実施されており、陰性であったとされている。（参照 1 3 7）  
28

## 29 ② β-カロテン

### 30 a. DNA 損傷を指標とする試験

#### 31 (a) 微生物を用いる DNA 修復試験

32 Kada ら（1972）の報告によれば、β-カロテンについての細菌（*Bacillus*  
33 *subtilis* 17A (*rec*<sup>+</sup>) 及び 45T (*rec*<sup>-</sup>)) を用いた DNA 修復試験（孢子  
34 寒天法）（濃度約 1 mg/mL）が実施されており、代謝活性化系非存在下  
35 で 17A 及び 45T の阻止帯はいずれも 5 mm 未満であったとされている。  
36 （参照 1 3 8）  
37

38 Haveland-Smith（1981）の報告によれば、β-カロテンについての細  
39 菌（*B. subtilis* H17 (*rec*<sup>+</sup>) 及び M45 (*rec*<sup>-</sup>)) を用いた DNA 修復試  
40 験（濃度 0、0.1 mg/mL）が実施されており、代謝活性化系（ラット肝  
41 ミクロソーム又はラット盲腸内容物）存在下で陰性であったとされてい  
42 る。（参照 1 3 9）  
43

<sup>9</sup> ニトリリダクターゼ発現遺伝子を欠損した TA98 であるとされている。

1 (b) コメット試験

2 Lowe ら (1999) の報告によれば、HT29 に  $\beta$ -カロテン (濃度 0、2、  
3 5  $\mu\text{M}$ ) を添加し、キサンチン/キサンチンオキシダーゼから産生された  
4 活性酸素種を暴露させた上で、当該細胞株の DNA テイルモーメントを  
5 測定するコメット試験が実施されている。その結果、DNA 傷害は、低  
6 濃度 (2  $\mu\text{M}$ ) 群で低下したが、高濃度 (5  $\mu\text{M}$ ) 群では増加したとされ  
7 ている。(参照 1 4 0)

8  
9 Yeh & Wu (2006) の報告によれば、 $\beta$ -カロテンについての A549 を  
10 用いたコメット試験 (0、0.2、2、5、20  $\mu\text{M}$ ) が実施されており、コメ  
11 ット形成の有意な増加は認められなかったとされている。(参照 1 3 3)

12  
13 (c) *in vitro* SCE 試験

14 Manoharan & Banerjee (1985) の報告によれば、 $\beta$ -カロテンについ  
15 ての BALB/c マウス乳腺培養組織を用いた *in vitro* SCE 試験 (代謝活  
16 性化系非存在下での 24 時間処理) (0、0.001 mM) が実施されており、  
17 染色体当たりの SCE は、対照群で 0.238、投与群で 0.249 であったと  
18 されている。(参照 1 4 1)

19  
20 Cozzi ら (1997) の報告によれば、 $\beta$ -カロテンについての CHO を用  
21 いた *in vitro* SCE 試験 (代謝活性化系非存在下での 26 時間又は 30 時  
22 間処理) (最高濃度 0.01 mM) が実施されており、SCE の誘発は認めら  
23 れなかったとされている。(参照 2、1 4 2)

24  
25 (d) *in vivo* SCE 試験

26 Richards ら (1990) の報告によれば、健康な喫煙者男性 19 例及び女  
27 性 41 例 (33 $\pm$ 4 歳) を  $\beta$ -カロテン (40 mg/人/日) (Hoffmann-La Roche  
28 社製錠剤として) 摂取群又はプラセボ群に無作為に割り付け、6 週間反  
29 復摂取させ、リンパ球の SCE を見る *in vivo* SCE 試験が実施されてい  
30 る。その結果、リンパ球 1 個当たり SCE 数は、 $\beta$ -カロテン摂取群の摂  
31 取開始前で 8.5、摂取 4 週で 9.9 及び摂取終了後で 10.2、プラセボ群の  
32 摂取開始前で 7.7、摂取 4 週で 10 及び摂取終了後で 9 と、被験物質の  
33 摂取に関連した SCE の誘発は認められなかったとされている。(参照 4  
34 9)

35  
36 van Poppel ら (1992a) の報告によれば、ユトレヒトの AMEV 保険  
37 会社に勤務する健康なヒト (15 本/日、2 年間以上の喫煙経験あり) 143  
38 例について、年齢及び喫煙期間・程度で層化を行った上で、プラセボ摂  
39 取群又は  $\beta$ -カロテン (20 mg/カプセル (Hoffmann-La Roche 社製) と  
40 して) 摂取群へ無作為に割り付け、当初 2 週間 1 日 2 カプセル、続く  
41 12 週間 1 日 1 カプセル反復摂取させる無作為割付臨床試験が実施され  
42 ている。その結果、血漿中  $\beta$ -カロテン濃度は、摂取開始前のプラセボ摂  
43 取群及び  $\beta$ -カロテン摂取群で 0.30  $\mu\text{M}$  及び 0.28  $\mu\text{M}$  であったのが、摂  
44 取終了後のプラセボ摂取群及び  $\beta$ -カロテン摂取群で 0.33  $\mu\text{M}$  及び 4.36  
45  $\mu\text{M}$  と、 $\beta$ -カロテン摂取群で有意な増加 ( $p<0.0001$ ) が認められたとき

1 れている。リンパ球 1 個当たり SCE 数は、摂取開始前のプラセボ摂取  
2 群及びβ-カロテン摂取群で 5.00 及び 5.10 であったのが、摂取終了後の  
3 プラセボ摂取群及びβ-カロテン摂取群で 4.24 及び 4.37 とともに減少し、  
4 両群間で差は認められなかったとされている。(参照 5 3)

#### 6 (e) DNA 損傷を指標とするその他の試験

7 Wang ら (1997) の報告によれば、日本において食品工場に勤務する  
8 健康な男性 192 例 (18~58 歳) の血漿中 β-カロテン濃度及びそのうち  
9 104 例のリンパ球における PAH 付加体を測定する断面研究が実施され  
10 ている。その結果、リンパ球ヌクレオチド 10<sup>8</sup> 個当たり PAH 付加数は  
11 血漿中 β-カロテン濃度高値群 (28 µg/dL (0.52 µM) 以上) で 0.99±0.36、  
12 低値群 (同未満) で 1.07±0.70 であり、両群間で有意差は認められな  
13 かったとされている。(参照 5 9)

#### 14 b. 遺伝子突然変異を指標とする試験

##### 15 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

16 Haveland-Smith (1981) の報告によれば、β-カロテンについての細  
17 菌 (*S. typhimurium* TA1538 及び *E. coli* WP2uvrA) を用いた復帰突  
18 然変異試験 (フラクチュエーションテスト) (最高濃度 0.1 mg/mL) が  
19 実施されており、代謝活性化系 (ラットの肝ミクロソーム又は盲腸内容  
20 抽出物) の有無にかかわらず遺伝毒性は検出されなかったとされている。  
21 (参照 1 3 9)

22  
23  
24 Heywood ら (1985) の報告によれば、β-カロテン (純度不詳) につ  
25 いての細菌 (Ames ら (1975) が提唱した *S. typhimurium* ヒスチジン  
26 要求株 5 種 (TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538)) を用い  
27 た復帰突然変異試験 (最高用量 4.151 mg/plate) が実施されており、代  
28 謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 2、  
29 1 4 3)

30  
31 Belisario ら (1985) の報告によれば、シクロホスファミドについて  
32 β-カロテン (0、0.1、0.2 mg/plate) の存在下で細菌 (*S. typhimurium*  
33 TA1535) を用いた復帰突然変異試験 (プレート法) (最高用量 0.3  
34 mg/plate) が代謝活性化系存在下で実施されており、シクロホスファミ  
35 ドによる変異源性は β-カロテンの用量に応じて減少したとされている。  
36 また、あらかじめインキュベートした代謝活性化系を添加した場合、β-  
37 カロテンによるシクロホスファミド変異原性の抑制効果は増大したと  
38 されている。さらに体重 200~250 g の SD ラットにフェノバルビター  
39 ル (80 mg/kg 体重/日) を 3 日間腹腔内投与した上で、4 日目にシクロ  
40 ホスファミド (0、50、100、200 mg/kg 体重/日) の単回腹腔内投与及  
41 びβ-カロテン (0、250、500 mg/kg 体重/日) の単回強制経口投与 (胃  
42 内挿管) を行い、投与後 24 時間尿を用いて細菌 (*S. typhimurium*  
43 TA1535) を用いた復帰突然変異試験が実施されている。その結果、β-  
44 カロテンの単独投与群では復帰突然変異誘発性は認められなかったと  
45 されている。一方、シクロホスファミドによる変異原性はβ-カロテンの

1 用量に応じて減少したとされている。Belisario らは、肝酸化酵素群によるシクロホスファミドの代謝活性化が *in vitro* 及び *in vivo* で  $\beta$ -カロテンにより阻害された結論している。(参照 1 4 4)

2  
3  
4  
5 Terwel & van der Hoeven (1985) の報告によれば、 $\beta$ -カロテン (Merck 社製) についての細菌 (*S. typhimurium* TA98) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 0.5 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系存在下において陰性であったとされている。(参照 1 4 5)

6  
7  
8  
9  
10 Whong ら (1988) の報告によれば、 $\beta$ -カロテン (type III (Sigma 社製)) についての細菌 (*S. typhimurium* TA98) を用いた復帰突然変異試験 (用量 0、0.86  $\mu$ mol/plate) が実施されている。その結果、代謝活性化系存在下において復帰突然変異コロニー数は対照群で 29/plate、投与群で 40/plate であったとされている。(参照 1 4 6)

11  
12  
13  
14  
15  
16 He & Campbell (1990) の報告によれば、AFB<sub>1</sub> による細菌 (*S. typhimurium* TA98 及び TA100) の復帰突然変異頻度の阻害に関する試験が代謝活性化系存在下で実施されている。その結果、市販  $\beta$ -カロテン (Sigma 社製) (純度不詳) の 0.045~0.1 mg/plate の添加により TA98 で最大 85%、TA100 で約 80%の阻害が認められたとされている。AFB<sub>1</sub> による TA98 及び TA100 の復帰突然変異頻度の 65%阻害に必要な用量は、市販  $\beta$ -カロテンで 0.022 及び 0.042 mg/plate であったのに対し、にんじんクロロホルム抽出物 ( $\beta$ -カロテン 51%含有) で 16 及び 23 mg/plate で足りたとされている。(参照 1 4 7)

17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26 能美及び松井 (1991) の報告によれば、 $\beta$ -カロテン (純度 99.9%) についての細菌 (*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5.0 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 1 4 8)

27  
28  
29  
30  
31  
32 Azuine ら (1992) の報告によれば、 $\beta$ -カロテンについての細菌 (*S. typhimurium* TA98 及び TA100) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 0.8  $\mu$ mol/plate) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 1 3 5)

33  
34  
35  
36  
37 Han (1992) の報告によれば、 $\beta$ -カロテン (95%エタノール溶液として) についての細菌 (*S. typhimurium* TA104) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 10.0  $\mu$ mol/plate) が実施されており、代謝活性化系非存在下において投与群での復帰突然変異コロニーは対照群でのそれに比べて約 2 倍弱に増加し、当該増加は統計学的に有意であったとされている。(参照 1 4 9)

38  
39  
40  
41  
42  
43  
44 FAS48 における引用によれば、Kluifthoof (2001) は *Blakeslea trispora* 由来の  $\beta$ -カロテンについての細菌 (*S. typhimurium* TA98、100、

1 1535 及び 1537) を用いた復帰突然変異試験 (用量不詳) を実施しており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとしている。(参照  
2 150)

#### 5 (b) その他の遺伝子突然変異を指標とする試験

6 Aidoo ら (1995) の報告によれば、3 か月齢の F344 ラット (各群雄  
7 2 匹) に  $\beta$ -カロテン (0、0.15%) ( $\beta$ -カロテン含有水溶性ビードレット  
8 又は当該ビードレット入りカプセル (Hoffmann-La Roche 社製)<sup>10</sup>と  
9 して) を 1 週間飲水投与 (自由摂取) し、投与 2、4、6 又は 8 週にと殺  
10 して、摘出した脾臓から採取した T-リンパ球について 6-チオグアニン  
11 抵抗性への変異頻度を見る遺伝子突然変異試験が実施されている。その  
12 結果、投与 2、4、6 及び 8 週の変異頻度 ( $10^6$  個当たり) は、対照群で  
13 2.4、0.6、7.1 及び 5.0 であったのに対し、投与群では 11.0、4.2、4.8  
14 及び 8.5 であり、変異頻度のわずかな増加傾向が見られたとされている。  
15 (参照 151)

#### 16 c. 染色体異常を指標とする試験

##### 17 (a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

18 Stich & Dunn (1986) の報告によれば、合成  $\beta$ -カロテンについての  
19 CHO を用いた染色体異常試験 (代謝活性化系非存在下での 48 時間処  
20 理) (濃度 0、 $3.5 \times 10^{-5}$  mM) が実施されており、その結果、染色体異  
21 常誘発率は、対照群で 0.5%、投与群で 0.6%であったとされている。(参  
22 照 152)

23  
24  
25 Cozzi ら (1997) の報告によれば、 $\beta$ -カロテンについての CHO を用  
26 いた染色体異常試験 (代謝活性化系非存在下での 16 時間処理) (最高濃  
27 度 1.0  $\mu$ M) が実施されており、染色体異常の誘発は認められなかった  
28 とされている。(参照 2、142)

29  
30 林及び松岡 (1998) の報告によれば、 $\beta$ -カロテン (純度 99.9%) に  
31 ついての CHL/IU を用いた染色体異常試験 (代謝活性化系非存在下での  
32 24 時間及び 48 時間連続処理) (最高濃度 10.0 mg/mL) が実施されてお  
33 り、陰性であったとされている。また、 $\beta$ -カロテン 20%DMSO 懸濁液  
34 についての CHL/IU を用いた染色体異常試験 (代謝活性化系非存在下  
35 の 24 時間及び 48 時間連続処理) (最高濃度 10.0 mg/mL) が実施され  
36 ており、構造異常誘発性については陰性、数的異常誘発性については倍  
37 数体 48 時間処理の最高濃度群で対照群に比べて 7%増加したことから  
38 擬陽性であったとされている。(参照 137)

39  
40 Xue ら (1998) の報告によれば、天然由来 (*D. salina* 由来)  $\beta$ -カ  
41 ロテン油製剤 (全 *trans* 体約 40%、9-*cis* 体約 38%) 又は天然・合成  $\beta$ -カ  
42 ロテン混合物 (全 *trans* 体約 82%、9-*cis* 体約 10%) についてのヒト初  
43 代培養リンパ球を用いた染色体異常試験 (代謝活性化系非存在下での

<sup>10</sup> ビードレットとすることによって  $\beta$ -カロテンの吸収は向上したとされている。

1 48時間連続処理) (最高濃度 0.03 mg/mL) が実施されており、その結  
2 果、染色体異常誘発率については、天然由来油製剤及び天然・合成混合  
3 物ともに対照群及び投与群との間で差が認められなかったとされてい  
4 る。(参照 1 5 3)

5  
6 FAS48 における引用によれば、Kluifthoof (2001) は *B. trispora* 由  
7 来の  $\beta$ -カロテンについてのチャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞  
8 株を用いた染色体異常試験 (最高濃度 25 mg/mL) を実施しており、代  
9 謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとしている。(参照 1 5 0)

#### 10 (b) *in vivo* 染色体異常試験

11  
12 Heywood ら (1985) の報告によれば、マウス (各群雌雄各 3 匹) に  
13  $\beta$ -カロテン (純度不詳) (0、58.8、117、243 mg/kg 体重) ( $\beta$ -カロテ  
14 ン 11.5%含有水溶性ビードレット (メーカー不詳) として) を 24 時間  
15 間隔で 2 回強制経口投与し、投与 6 又は 30 時間後にと殺する *in vivo*  
16 骨髄染色体異常試験が実施されている。その結果、骨髄細胞の染色体分  
17 裂及び有糸分裂時の不分離の誘発は認められなかったとされている。  
18 (参照 1 4 3)

19  
20 Mukherjee ら (1991) の報告によれば、8~10 週齢の Swiss マウス  
21 (各群雄 4 匹) に合成  $\beta$ -カロテン (0、2.7、27 mg/kg 体重/日) を 7 日  
22 間経口投与する *in vivo* 骨髄染色体異常試験が実施されている。その結  
23 果、染色体異常誘発の有意な増加が 2.7 mg/kg 体重/日投与群では認めら  
24 れなかったが、27 mg/kg 体重/日投与群では認められたとされている (参  
25 照 1 5 4)。SCF2000a では、本試験成績について、 $\beta$ -カロテンの酸化  
26 促進作用による間接的メカニズムによるものではないかと推定されて  
27 いる (参照 3)。一方、同じ研究グループ (Agarwal ら (1993)) の報  
28 告によれば、8~10 週齢の Swiss マウス (各群雄 4 匹) に  $\beta$ -カロテン (0、  
29 0.27、2.7、27 mg/kg 体重) を単回腹腔内投与し、投与 24 時間後にと  
30 殺する *in vivo* 骨髄染色体異常試験が実施されている。その結果、M 期  
31 細胞一個当たりの異常染色体数及び染色体異常を有する M 期細胞発生  
32 率ともに傾向検定で有意な用量相関性が認められたが、対照群と各投与  
33 群との間に有意差は認められなかったとされている (参照 1 5 5)。  
34

35 Salvadori ら (1992a、1992b) の報告によれば、8~10 週齢の BALB/c  
36 マウス (各群雄 10 匹) に  $\beta$ -カロテン水溶液 (0、200 ppm) 5 mL/kg  
37 体重/日を 5 日間強制経口投与 (胃内挿管) する *in vivo* 骨髄染色体異常  
38 試験が実施されている。その結果、対照群と投与群との間で染色体異常  
39 の誘発に有意差は認められなかったとされている。(参照 1 5 6、  
40 1 5 7)

41  
42 van Poppel ら (1992b) の報告によれば、ヒト (喫煙者) (プラセボ  
43 群 61 例、投与群 53 例) に  $\beta$ -カロテン (20 mg/人/日) を 14 週間反復  
44 摂取させる二重盲検法による介入試験が実施されている。その結果、喀  
45 痰中の細胞 3,000 個当たりの小核数は、摂取群でプラセボ群よりも 27%

1 低かったとされている。(参照 5 4)

2  
3 (c) *in vitro* 小核試験

4 Stich & Dunn (1986) の報告によれば、β-カロテン (合成品) につ  
5 いての CHO を用いた *in vitro* 小核試験 (代謝活性化系非存在下での 48  
6 時間処理) (濃度 0、 $3.5 \times 10^{-5}$  mM) が実施されており、その結果、小  
7 核誘発率は、対照群で 0.8%、投与群で 0.5%であったとされている。(参  
8 照 1 5 2)

9  
10 Salvadori ら (1993) の報告によれば、Hep G2 に CPA (0、400 μM)  
11 又は MMC (0、1 μM) を投与すると同時又はその前に β-カロテン (0、  
12 0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0 μM) (β-カロテン 10%含有水溶性ビード  
13 レット (Hoffmann-La Roche 社製) として) を投与し、小核の発生頻  
14 度を見る *in vitro* 小核試験が実施されている。その結果、CPA 無処理 β-  
15 カロテン最高用量群での小核発生頻度 (3.8%) は CPA 無処理対照群で  
16 のそれ (3.5%) に比べて増加しなかったとされている。β-カロテンの投  
17 与により、CPA 誘発小核発生頻度は有意に減少したが、MMC 誘発小核  
18 発生頻度は減少しなかったとされている。(参照 1 5 8)

19  
20 Salvadori ら (1994) の報告によれば、β-カロテン (0、6 μM) (β-カ  
21 ロテン最高 10%含有水溶性ビードレット (Hoffmann-La Roche 社製)  
22 として) についての CHO-9 を用いた *in vitro* 小核試験が実施されてお  
23 り、小核出現頻度は対照群で 2.6%、投与群で 2.5%であり、差は認めら  
24 れなかったとされている。(参照 1 5 9)

25  
26 Xue ら (1998) の報告によれば、合成 β-カロテン結晶 (全 *trans* 体  
27 97%超)、天然由来 (*D. salina* 由来) β-カロテン油製剤 (全 *trans* 体約  
28 40%、9-*cis*-体約 38%) 又は天然由来 β-カロテン結晶 (全 *trans* 体約 70%、  
29 9-*cis*-体約 8%) についてのヒト初代培養リンパ球を用いた *in vitro* 小核  
30 試験 (代謝活性化系非存在下での 16~18 時間連続処理) (最高濃度 0.03  
31 mg/mL) が実施されており、その結果、合成品にのみ、小核出現頻度の  
32 有意な増加が認められたとされている (参照 1 5 3)。評価要請者は合  
33 成品 0.03 mg/mL 群での小核出現頻度は 0.2%と軽微なものであるとし  
34 ている (参照 2)。

35  
36 (d) げっ歯類を用いる小核試験

37 Raj & Katz (1985) の報告によれば、8~10 週齢の B6C3F<sub>1</sub> マウス  
38 (各群雌 5 匹) に β-カロテン (0、100 ppm) を 1 週間混餌投与し、24、  
39 48 又は 72 時間後に骨髄を採取する *in vivo* 骨髄小核試験が実施されて  
40 いる。その結果、いずれの骨髄採取時点においても全赤血球に対する  
41 PCE の割合に投与に関連した変化は認められないことが確認された上  
42 で、MNPCE 出現頻度は、対照群で 0.4~1.2 であったのに対し、投与  
43 群では 1.6~3.2 であったとされている。これについて Raj & Katz は、  
44 MNPCE の増加傾向が見られたが、投与群の MNPCE 出現頻度は対照  
45 群背景データの通常の範囲内であったとしている。(参考 1 6 0)

1  
2 Mukherjee ら (1991) の報告によれば、8~10 週齢の Swiss マウス  
3 (各群雄 4 匹) に合成  $\beta$ -カロテン (0、2.7、27 mg/kg 体重/日) を 7 日  
4 間経口投与する *in vivo* 骨髓小核試験が実施されている。その結果、全  
5 赤血球に対する PCE の割合に投与に関連した変化は認められないこと  
6 が確認された上で、27 mg/kg 体重/日投与群において MNPCE 出現頻度  
7 が有意に増加したとされている (参照 1 5 4)。SCF2000a では、本試  
8 験成績について、 $\beta$ -カロテンの酸化促進作用による間接的メカニズムに  
9 よるものではないかと推定されている (参照 3)。

10  
11 Lahiri (1993) の報告によれば、6~8 週齢の Swiss マウス (各群雌  
12 匹数不詳) に  $\beta$ -カロテン (0、2.5 mg/マウス/日) を 15 日間飲水投与す  
13 る小核試験<sup>11)</sup>が実施されている。その結果、MNPCE 出現頻度は、対  
14 照群で 0.27%、投与群で 0.26%であったとされている。(参照 1 6 1)

15  
16 Umegaki ら (1994a) の報告によれば、5 週齢の ICR マウス (各群  
17 雄 10 匹) に *Dunaliella* 由来  $\beta$ -カロテン ( $\beta$ -カロテン 30%油溶液として)  
18 (0、0.5、4% ; 0、50、400 mg/kg 体重/日相当) を 4 週間混餌投与し、  
19 各群雄 5 匹についてはと殺して血清、大腿骨骨髓及び肝臓中の  $\beta$ -カロテ  
20 ン等の測定を行い、残り各群雄 5 匹については X 線全身照射 (0.3 Gy)  
21 前及び照射 44 時間後に末梢血を採取し、各末梢血中の小核網赤血球の  
22 発生頻度を見る *in vivo* 小核試験が実施されている。その結果、血清中  
23  $\beta$ -カロテン濃度は ND、0.047、0.145  $\mu$ M と用量に応じて増加したが、  
24 大腿骨骨髓及び肝臓中  $\beta$ -カロテン濃度に増加は見られなかったとされ  
25 ている。X 線照射前と比較して、照射後の小核網赤血球発生頻度に  $\beta$ -  
26 カロテンの投与に関連した有意な減少は見られなかったとされている。  
27 別途 5 週齢の ICR マウス (各群雄 9 匹) に高脂肪飼料を 11 日間与え、  
28 当該飼料給餌開始 3 日後から *Dunaliella* 由来  $\beta$ -カロテン ( $\beta$ -カロテン  
29 30%油溶液として) (0、300 mg/kg 体重/日) を 7 日間強制経口投与し、  
30 以下上記と同様の方法で試験が実施されている。その結果、X 線照射前  
31 と比較して、照射後の小核網赤血球発生頻度は、対照群で 0.214%から  
32 1.210%に増加した一方、投与群では 0.128%から 0.909%への増加にと  
33 どまったことから、Umegaki らは *Dunaliella* 由来  $\beta$ -カロテンによって  
34 X 線照射による小核網赤血球発生頻度増加が抑制されたとしている。  
35 (参照 1 6 2)

## 36 37 (2) 急性毒性等

38  $\beta$ -アポ-8'-カロテナール又は  $\beta$ -カロテンを被験物質とした急性毒性等に関す  
39 る試験成績として以下のような報告がある。

### 40 41 ① $\beta$ -アポ-8'-カロテナール

42  $\beta$ -アポ-8'-カロテナールを単回経口投与したときの LD<sub>50</sub> (50%致死量) は

---

<sup>11</sup> 本試験では、BP による染色体異常誘発性に対する  $\beta$ -カロテンの抑制作用を見るために、別途の群でと殺 36 時間前に BP が腹腔内投与されている。ここで引用した試験成績については、BP の溶媒対照群に係るものであり、BP の代わりにピーナツ油 0.2 mL が腹腔内投与されている。

1 表3のとおりである。

2  
3 表3  $\beta$ -アポ-8'-カロテナル単回経口投与試験における LD<sub>50</sub>

動物種・性別	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	参照
マウス (系統不詳)	>10,000	2、28

4  
5 ②  $\beta$ -カロテン

6  $\beta$ -カロテンを単回経口投与したときの LD<sub>50</sub> (50%致死量) は表3のとおり  
7 である。

8  
9 表4  $\beta$ -カロテン単回経口投与試験における LD<sub>50</sub>

動物種・性別	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	参照
SD ラット雌雄	>5,000	Woutersen ら (1999) のレビューにおいて引用された Gelbke (BASF 社) (1980) (未公表) (参照6)
Han Wistar ラット雌雄	>2,000	SCF2000a において引用された Buser (1992) (未公表) 及び Strobel (1994) (未公表) (参照3)
イヌ	>8,000	FAS6 において引用された Nieman ら (1954) (参照34)

10  
11 FAS48 における引用によれば、Kluijthoof (2000) は、Wistar ラット (週  
12 齢不詳) (雌雄各 2 匹) にプロピレングリコールに溶解した *B. trispora* 由  
13 来  $\beta$ -カロテンバイオマス (2,000 mg/kg 体重) を単回経口投与し、投与後 8  
14 日間観察及び体重測定を行う試験を実施している。その結果、体重のごくわ  
15 ずかな減少が見られたが、死亡は認められず、剖検において有害影響は認め  
16 られなかったとされている。(参照150)

17  
18 (3) 刺激性

19 FAS48 における引用によれば、Kluijthoof (2000) は、ニュージーランド  
20 ホワイトウサギ (雄 1 匹) に *B. trispora* 由来  $\beta$ -カロテンバイオマス (5 g) を  
21 剃毛した腹部に塗布し、弾性包帯で 4 時間固定し、再剃毛して 3 時間後に塗布  
22 箇所を観察する試験を実施している。その結果、観察開始 1 時間後に明瞭な発  
23 赤を認めたが、48 及び 72 時間後には回復したとしている。(参照150)

24  
25 FAS48 における引用によれば、Kluijthoof (2000) は、ニュージーランド  
26 ホワイトウサギの片眼の結膜嚢に *B. trispora* 由来  $\beta$ -カロテンバイオマス約 1  
27 mL (47 mg) を、別の眼の結膜嚢には溶媒を滴下し、約 1 秒間眼瞼を保持す  
28 る試験を実施している。その結果、滴下 1 時間後にわずかな発赤が見られたと  
29 している。(参照150)

30  
31 (4) 短期反復投与毒性

32  $\beta$ -アポ-8'-カロテナル又は  $\beta$ -カロテンを被験物質とした短期反復投与毒性  
33 に関する試験成績として以下のような報告がある。

34  
35 ①  $\beta$ -アポ-8'-カロテナル

36 a. ラット

37 (a) Hoffmann-La Roche (1962、1966) の 34 週間試験

38 FAS6 及び BIBRA における引用によれば、Hoffmann-La Roche  
39 (1962、1966) の報告 (未公表) において、ラット (各群雄 16 匹) に

1 β-アポ-8'-カロテナール (0、100、500 mg/kg 体重/日) を週 5 日、34  
2 週間反復強制経口投与 (胃内挿管) する試験が実施されている。その結  
3 果、器官重量については 500 mg/kg 体重/日投与群で精巣重量の低値が  
4 認められたとされている。剖検においては、100 mg/kg 体重/日以上  
5 の投与群で肝臓及び腎臓に顆粒状色素沈着が認められたとされている。そ  
6 のほか、生存率、一般状態、体重並びに肝臓及び腎臓の機能に被験物質  
7 の投与に関連した有害影響は認められなかったとされている。また、毎  
8 月雌雄 4:1 で雌と交配したところ、妊娠率に被験物質の投与に関連した  
9 影響は認められなかったとされている。(参照 28、163)

#### 10 (b) Jenkins ら (1993) の 12 週間試験

11 BIBRA における引用によれば、Jenkins ら (1993) の報告において、  
12 コリン欠乏飼料を与えて肝障害を誘発されたラットに、β-アポ-8'-カロテ  
13 ナール (0、0.1、0.2% ; 0、50、100 mg/kg 体重/日相当) を 12 週間混  
14 餌投与すると、当該障害は更に悪化したとされている。(参照 163)

#### 15 b. イヌ

##### 16 (a) Bagdon ら (1962) の 14 週間試験

17 FAS6 においても引用されている Bagdon ら (1962) の報告によれば、  
18 イヌ (系統不詳) (各群雄 3~4 匹、雌 2~3 匹) に β-アポ-8'-カロテナ  
19 ール (0、100、1,000 mg/イヌ/日 ; 0、10、100 mg/kg 体重/日相当) を  
20 ゼラチンカプセルに封入して 14 週間反復強制経口投与する試験が実施  
21 されている。その結果、対照群の 1 匹が呼吸器疾患により、1,000 mg/  
22 イヌ/日投与群の 1 匹がカプセルの誤嚥により死亡したとされている。  
23 投与 2 週から 1,000 mg/イヌ/日投与群の 2 匹に尿の橙黄色への着色が見  
24 られたが、投与 3 週末までにはわずかに識別できる程度にまで退色した  
25 とされている。剖検において、100 mg/イヌ/日以上投与群の腸間膜及  
26 び腎臓周囲の脂肪組織並びに腎臓及び副腎の皮質、1,000 mg/イヌ/日投  
27 与群の 1 匹の肝臓に色素 (黄色) 沈着が認められたとされている。病理  
28 組織学的検査においては、腎曲尿細管並びに髓放線及び遠位尿細管への  
29 脂肪沈着が見られたが、それらの発生率に対照群と投与群との間で差は  
30 認められていないことから、Bagdon らは被験物質の投与によるもので  
31 はないとしている。また、腸管上皮粘膜細胞浸潤が見られたとされてい  
32 る。そのほか、一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び  
33 器官重量において被験物質の投与に関連した異常は認められなかった  
34 とされている。本試験においては血漿中及び組織・器官中のビタミン A  
35 及び β-アポ-8'-カロテナールの測定が実施されており、β-アポ-8'-カロ  
36 テナールの投与による血漿中ビタミン A 濃度の上昇は認められなかった  
37 とされている。他方、1,000 mg/イヌ/日投与群の血漿中 β-アポ-8'-カロ  
38 テナール濃度は、特に投与 13 週において対照群よりも有意に増加したが  
39 個体によるバラツキが大きかったとされている。組織・器官のうち腎臓  
40 のみにおいて、ビタミン A 濃度の増加 (対照群に比べて 3~5 倍) が認  
41 められたとされている。また、1,000 mg/イヌ/日投与群の血清中ビタ  
42 ミン A 濃度が上昇したとしている。また、1,000 mg/イヌ/日投与群の数匹  
43 から試験期間中に断続して集められた尿のプール試料について分析し  
44  
45

1 たところ、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナールのほか、レチノール、レチニルエステ  
2 ル、 $\beta$ -アポ-8'-カロテン酸と思われる物質を検出したとされている。以上  
3 より、Bagdon らは、イヌにおいてビタミン A は尿により排泄され、本  
4 試験条件下においては  $\beta$ -アポ-8'-カロテナールのビタミン A への変換は  
5 あまり行われず、ビタミン A 過剰症を発症することはないと結論してい  
6 る。(参照 28、164)

## 8 ② $\beta$ -カロテン

9  $\beta$ -カロテンを被験物質とした短期反復投与毒性に関する試験成績として  
10 以下のような報告がある。なお、通常用いられる実験動物(ラット等)は経  
11 口投与された  $\beta$ -カロテンをビタミン A に効率的に変換することに留意する  
12 必要がある。

### 13 a. ラット

#### 14 (a) Nieman ら (1954) のラット 6~11 か月間試験

15 FAS6 における引用によれば、Nieman ら (1954) の報告において、  
16 ラットにレチニルエステル 40,000~70,000 IU を静脈内投与、腹腔内投  
17 与又は経口投与しても影響は認められなかったが、ラットにビタミン A  
18 を 1,500 IU を経口投与又は皮下投与したところ急速な上皮増殖及び発  
19 情期の変化が認められたとされている。また、別途若齢ラット 30 匹に、  
20  $\beta$ -カロテン (20 mg/kg 体重/日) を、ビタミン A 欠乏飼料を用いて 6~  
21 11 か月間混餌投与しても、ビタミン A 過剰症や肝障害といった有害影  
22 響は認められなかったとされている。(参照 34)

#### 23 (b) Merkle ら (1980) のラット 4 週間試験

24 Woutersen ら (1999) のレビューにおける引用によれば、Merkle ら  
25 (BASF 社) (1980) の報告 (未公表) において、4 週齢の雌雄 SD ラ  
26 ットに  $\beta$ -カロテン (0、250、375、500 mg/kg 体重/日) ( $\beta$ -カロテン  
27 12.2%(w/w)含有ビードレットとして) を 4 週間混餌投与する試験が実  
28 施されている。その結果、器官重量については、500 mg/kg 体重/日投  
29 与群の雌雄で肝臓及び腎臓の相対重量の増加が見られたが、投与開始 2  
30 週間後までには認められなくなるとされている。剖検においては、糞  
31 便の赤色化が投与開始後に見られたが、投与開始後 2 週間以内には認め  
32 られなくなるとされている。そのほか、一般状態、血液学的検査、血  
33 液生化学的検査及び尿検査において被験物質の投与に関連した異常は  
34 認められなかったとされている。(参照 6)

#### 35 (c) Buser & Acero (1995) のラット 90 日間試験

36 Woutersen ら (1999) のレビューにおける引用によれば、Buser &  
37 Arceo (Roche 社) (1995) の報告 (未公表) において、雌雄 Wistar  
38 ラットに  $\beta$ -カロテン (0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日) を 90 日間  
39 混餌投与する試験が実施されている。その結果、剖検において全投与群  
40 の雌で肝臓及び脂肪組織の橙色~黄色への着色が認められたが、当該着  
41 色は休薬期間後に消失したとされている。そのほか、一般状態 (橙色/  
42 赤色便を除く。)、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び病  
43  
44  
45

1 理組織学的検査において被験物質の投与に関連した異常は認められな  
2 かったとされている。(参照6)

3  
4 (d) Kluijthoof (2000) の 28 日間試験

5 FAS48 における引用によれば、Kluijthoof (2000) は、Wistar ラッ  
6 ト (各群雌雄各 5 匹) に *B. trispora* 由来  $\beta$ -カロテン (0、0.2、1 又は  
7 5%) を 28 日間混餌投与する試験を実施している。その結果、体重、摂  
8 餌量、血液学的検査、血液生化学的検査並びに剖検及び病理組織学的検  
9 査において、有意な有害影響を認めなかったとしている。(参照 150)

10  
11 b. イヌ

12 (a) Bagdon ら (1960) の 21 日間試験

13 Bagdon ら (1960) の報告によれば、9~12 か月齢のビーグル犬 2 匹  
14 (性別不詳) に  $\beta$ -カロテン (全 *trans* 体 96%) 2,000 mg/kg 体重/日を  
15 ゼラチンカプセルとして 21 日間反復強制経口投与する試験が実施され  
16 ている。その結果、軽微な下痢が見られたが、体重増加抑制その他の有  
17 害影響は認められなかったとされている。(参照 166)

18  
19 (b) Bagdon ら (1960) の 13 週間試験

20 Bagdon ら (1960) の報告によれば、9~12 か月齢のビーグル犬 (F<sub>0</sub>)  
21 (各群 3 匹 (性別不詳)) に  $\beta$ -カロテン (全 *trans* 体 96%) (0、1、  
22 10、100 mg/kg 体重/日) をゼラチンカプセルとして週 5 日、13 週間反  
23 復強制経口投与する試験が実施されている。その結果、病理組織学的検  
24 査において、投与群に肝 Kupffer 細胞への物質沈着、腎臓の軽微な充血、  
25 腎尿細管管腔における少量の非晶性沈着物が見られたが、腎尿細管表層  
26 細胞に異常は認められなかったとされている。そのほか、一般状態、体  
27 重及び血液学的検査、器官重量及び剖検において被験物質の投与に関連  
28 した影響は認められなかったとされている。Bagdon らは、本試験にお  
29 いて肝 Kupffer 細胞への物質沈着が被験物質の投与に関連した唯一の  
30 変化であるとし、イヌに高用量の  $\beta$ -カロテンを投与してもビタミン A  
31 過剰症の兆候その他毒性は認められないと結論している。(参照 166)

32  
33 c. フェレット

34 (a) Wang ら (1999) の煙草煙暴露フェレット 6 か月間試験 (再掲)

35 SCF2000a においても引用されている上述の Wang ら (1999) の報  
36 告によれば、体重 1.0~1.2 kg のフェレット成獣 (各群雄 6 匹) に、煙  
37 草煙の存在下又は非存在下で全 *trans*- $\beta$ -カロテン (0.16、2.4 mg/kg 体  
38 重/日) を 6 か月間反復経口投与する試験が実施されている。その結果、  
39 肺切片の病理組織学的検査において、煙草煙の有無にかかわらず投与群  
40 の全動物の肺に II 型肺胞細胞及び肺胞マクロファージの限局性増生、角  
41 化扁平上皮、重篤な肺胞細胞増殖巣、扁平化生並びに肺胞壁破壊が認め  
42 られたとされている。さらに免疫組織化学的染色により角化扁平上皮化  
43 生の発生が確認されている。なお、煙草煙存在下対照群では肺胞マクロ  
44 ファージの集簇及び増生のみが見られたとされている。肺組織の粗核除  
45 去後上清画分について、PCNA 抗体を用いたウェスタンブロッティング

1 行ったところ、PCNA の発現が煙草煙非存在下対照群に比べて煙草煙  
2 非存在下投与群で 1.8 倍、存在下投与群で 3.7 倍発現していたとされて  
3 いる（参照 3、81）。Lotan（1999）は、本試験成績で見られた肺胞  
4 の扁平上皮化生はヒトでは可逆的な病変であり、必ずしも前がん病変で  
5 はないと考えられていることを指摘している（参照 165）。SCF2000a  
6 では、扁平上皮化生は発がんに関連するものではないことが指摘さ  
7 れている（参照 3）。

## 9 (5) 長期又は多世代にわたる反復投与毒性

10  $\beta$ -アポ-8'-カロテナル又は  $\beta$ -カロテンを被験物質とした長期又は多世代に  
11 わたる反復投与毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。

### 12 ① $\beta$ -アポ-8'-カロテナル

#### 13 a. ラット

##### 14 (a) Hoffmann-La Roche（1966）の三世代にわたる試験

15 FAS6 及び BIBRA における引用によれば、Hoffmann-La Roche  
16 （1966）の報告（未公表）において、ラット（各群雌雄各 20~40 匹）  
17 に三世代にわたってカロテナル（0、0.1、0.2、0.5%；0、50、100、  
18 250 mg/kg 体重/日）を各世代 2 年間混餌投与したところ、いずれの世  
19 代においても有害影響は認められなかったとされている。（参照 28、  
20 163）

### 21 ② $\beta$ -カロテン

22  $\beta$ -カロテンを被験物質とした長期又は多世代にわたる反復投与毒性に関  
23 する試験成績として以下のような報告がある。なお、通常用いられる実験動  
24 物（ラット等）は経口投与された  $\beta$ -カロテンをビタミン A に効率的に変換  
25 することに留意する必要がある。

#### 26 a. ラット

##### 27 (a) Bagdon ら（1960）の四世代にわたる試験

28 FAS6 においても引用されている Bagdon ら（1960）の報告によれば、  
29 30~40 日齢の Wistar 系自家繁殖ラット（F<sub>0</sub>）（各群雌雄各 15 匹）に  
30  $\beta$ -カロテン（全 *trans* 体 96%）（0、0.1%）を 110 週間（各群 4 匹につ  
31 いては 1 年間）混餌投与する試験が実施されている。その結果、対照群  
32 の 19 匹及び投与群の 13 匹は投与期間途中で呼吸器系疾患等のため死亡  
33 し又は切迫殺されている。剖検においては、肝 Kupffer 細胞にスダン染  
34 色陽性で紫外線照射すると緑黄色の蛍光が認められる物質の蓄積が認め  
35 られたとされている。この物質について Bagdon らはビタミン A であ  
36 ると推定している。なお、ビタミン A 過剰症の兆候は認められなかった  
37 とされている。体重及び血液学的検査において被験物質の投与に関連し  
38 た影響は認められなかったとされている。

39 投与 16 週に F<sub>0</sub> 雌雄を交配して得られた児動物（F<sub>1</sub>）（対照群雄 6 匹、  
40 雌 13 匹、投与群雄 16 匹、雌 5 匹）に F<sub>0</sub> と同様の投与が 38 週間実施  
41 されている。その結果、対照群の 4 匹及び投与群の 2 匹が投与期間途中  
42 で死亡し又は切迫殺されている。剖検においては、F<sub>0</sub> と同様、肝 Kupffer

1 細胞にスダン染色陽性で紫外線照射すると緑黄色の蛍光が認められる  
2 物質の蓄積が認められたとされている。そのほか、一般状態、体重、摂  
3 餌量及び血液学的検査において被験物質の投与に関連した有害影響は  
4 認められなかったとされている。

5 投与 16 週に F<sub>1</sub> 雌雄を交配して得られた児動物 (F<sub>2</sub>) (対照群雄 11  
6 匹、雌 10 匹、投与群雄 12 匹、雌 10 匹) に F<sub>1</sub> と同様の投与が 96 週間  
7 (報告時点) 実施され、その後も継続されている。その結果、対照群の  
8 7 匹及び投与群の 5 匹が投与期間途中で死亡し又は切迫殺されている。  
9 そのほか、体重、摂餌量及び血液学的検査において被験物質の投与に関  
10 連した影響は認められていないとされている。

11 また、F<sub>2</sub> 雌雄を交配して得られた児動物 (F<sub>3</sub>) (対照群雄 2 匹、雌 3  
12 匹、投与群雄 13 匹、雌 14 匹) に F<sub>2</sub> と同様の投与が 48 週間 (報告時点)  
13 実施され、その後も継続されている。その結果、投与群の 3 匹が死亡し  
14 又は切迫殺されている。そのほか、一般状態、体重、摂餌量及び血液学  
15 的検査において被験物質の投与に関連した影響は認められていないと  
16 されている。

17 Bagdon らは、本試験において肝 Kupffer 細胞へのスダン染色陽性物  
18 質の蓄積が被験物質の投与に関連した唯一の変化であるとし、ラットに  
19 高用量の β-カロテンを投与してもビタミン A 過剰症の兆候その他毒性  
20 は認められないと結論している。(参照 3 4、1 6 6)

## 21 22 (b) Heywood ら (1985) の二世代にわたる長期反復投与毒性・発がん性 23 試験

24 Heywood ら (1985) の報告によれば、SD ラット (F<sub>0</sub>) (各群雄 35  
25 匹、雌 70 匹) について、β-カロテン (0 (無処置対照)、0 (プラセボ)、  
26 100、250、500、1,000 mg/kg 体重/日) (β-カロテン 11.5%含有水溶性  
27 ビードレット (メーカー不詳) として) を 63 日間混餌投与した後に 20  
28 日間交配し、交配、妊娠及び哺育期間中<sup>12)</sup>も投与を継続し、得られた一  
29 腹目の児動物 (F<sub>1a</sub>) (各群雌雄各 85 匹に調整) のうち各群雌雄各 60  
30 匹について、β-カロテン (0 (無処置対照)、0 (プラセボ)、100、250、  
31 500、1,000 mg/kg 体重/日) (β-カロテン 11.5%含有水溶性ビードレ  
32 ット (メーカー不詳) として) を雌雄それぞれ無処置対照群の生存率が  
33 20%になるまで (雄 116 週間、雌 114 週間) 混餌投与し、と殺する二世  
34 代にわたる長期反復投与毒性・発がん性試験が実施されている。また、  
35 残余の動物のうち、各群雌雄各 10 匹については投与 52 週に中間と殺し、  
36 各群雌雄各 15 匹については採血・採尿を行った上で投与 78 週に中間と  
37 殺されている。その結果、全投与群で赤色の排便が見られ、主に 1,000  
38 mg/kg 体重/日投与群で被毛の橙黄色への変色が認められたとされてい  
39 る。投与 28 週までに、雄動物の死亡率が想定よりも高く、投与 8 週か  
40 ら見られた出血との関連性が疑われたことから、血液学的検査結果をみ  
41 たところ、無処置対照群を除く全群の雄で血液凝固時間の延長が認めら  
42 れたとされている。ビタミン K<sub>3</sub> 製剤を与えたところ、それ以降死亡は

<sup>12</sup> 児動物への過剰投与を避けるため、500 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物への投与量については、出産 12 日後から児動物の離乳までの期間低減したとされている。

見られず、血液凝固時間は正常の範囲内に戻ったとされている。この血液凝固時間延長について Heywood らは、プラセボ対照群にも見られたことからビードレットに含まれる抗酸化剤 *dl*- $\alpha$ -トコフェリルが原因であると指摘している。体重については、無処置対照群に比べてプラセボ群及び全投与群で増加抑制が認められ、かつ、投与 26 週までの期間においてプラセボ群に比べて 1,000 mg/kg 体重/日投与群で増加抑制が認められたとされている。投与 27~104 週の期間においては、250 及び 500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で増加抑制が認められたとされている。剖検及び病理組織学的検査においては、100 及び 500 mg/kg 体重/日投与群で被毛及び脂肪組織の変色が認められたとされている。そのほか、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査及び器官重量について被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている（参照 1 4 3）。

## b. マウス

### (a) Heywood ら (1985) の発がん性試験

BIBRA においても引用されている Heywood ら (1985) の報告によれば、CD-1 マウス (各群雌雄各 100 匹) に  $\beta$ -カロテン (0 (無処置対照)、0 (プラセボ)、100、250、500、1,000 mg/kg 体重/日) ( $\beta$ -カロテン 11.5%含有水溶性ビードレット (メーカー不詳) として) を最長 105 週間混餌投与する発がん性試験が実施されている。その結果、100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌雄で肝類洞の内側に、通常見られないような平らにつぶれた核を伴った空胞化細胞に認められ、このような細胞は無処置対照群及びプラセボ群では認められなかったとされている。これについて Heywood らは、変性所見は見られなかったことから大きな毒性学的意義があるとはいえないとしている。(参照 1 4 3、1 6 3)

## c. イヌ

### (a) Heywood ら (1985) の慢性毒性試験

SCF2000a 及び BIBRA においても引用されている Heywood ら (1985) の報告によれば、ビーグル犬 (各群雌雄各 8 匹) に  $\beta$ -カロテン (0 (無処置対照)、0 (プラセボ)、50、100、250 mg/kg 体重/日) ( $\beta$ -カロテン 11.5%含有水溶性ビードレット (メーカー不詳) として) を混餌投与し、うち各群雌雄各 2 匹については 52 週間の投与後と殺し、50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群の各群雌雄各 3 匹並びに 250 mg/kg 体重/日投与群の雄 3 匹及び雌 2 匹については投与 88 週以降 17 週間休薬期間を置いて回復性を観察し、そのほかの動物については 104 週間の投与後と殺する慢性毒性試験が実施されている。その結果、2 匹が試験期間中に死亡したが、被験物質の投与によるものではなかったとされている。投与 2 日目以降全投与群で糞便が赤く変色し、被毛が橙黄色に着色したとされている。88 週以降 17 週間投与を中止した休薬群では投与中止 4 日以内に糞便の変色が正常に戻ったとされている。体重については、全投与群でわずかな増加抑制が見られ、休薬期間を置いた全投与群では用量相関性のない有意な体重低下が認められ、休薬期間の終了まで回復は認められなかったとされている。血液学的検査、血液生化学的検

1 査、尿検査及び眼科学的検査においては被験物質の投与に関連した変化  
2 は認められず、全て正常値の範囲内であったとされている。剖検では、  
3 52 週間中間と殺した全投与群のほとんどの動物並びに休薬及び最終と  
4 殺した全投与群の全動物で肝臓表面に不規則性の青みがかった橙黄色  
5 の細胞巣が認められたとされている。病理組織学的検査においては、全  
6 投与群で、主に肝門脈域周囲に、通常見られないような平らにつぶれた  
7 核を伴った空胞化細胞が認められ、軽度の脂肪沈着を伴っていたが、そ  
8 れらについて用量相関性は認められなかったとされている。無処置対照  
9 群及びプラセボ群ではそのような所見は認められていない。Heywood  
10 らは、この空胞化細胞はビタミン A を貯蔵した伊東細胞であると推定し  
11 ている。また、投与群の大部分の動物で、肝実質組織において、一部褐色  
12 の色素沈着を伴う空胞化マクロファージが、被験物質の用量に関連性  
13 なく認められ、休薬群においても回復性は認められなかったとされてい  
14 る。Heywood らは、このマクロファージの一部はクッパー細胞であり、  
15 それが伊東細胞と同様にビタミン A を貯蔵したことにより空胞化を生  
16 じ、長期投与のためにビタミン A の貯蔵が飽和したことによって用量相  
17 関性及び回復性が認められなくなったと推定している。Heywood らは、  
18 肝臓に変性所見は見られなかったことから、空胞化細胞及びマクロファ  
19 ージの発現に大きな毒性学的意義があるとはいえないとしている（参照  
20 3、143、163）。投与 88 週以降に休薬期間を置いた全投与群の  
21 動物に回復性のない有意な体重低下が認められているが、休薬期間を置  
22 いた理由について説明がなされていない。

## 23 (6) 発がん性

24  $\beta$ -アポ-8'-カロテナル又は  $\beta$ -カロテンを被験物質とした発がん性に関する  
25 試験成績として以下のような報告がある。

### 26 ① $\beta$ -アポ-8'-カロテナル

#### 27 a. ラット

28 BIBRA における引用によれば、Hoffmann-La Roche (1966) の報告 (未  
29 公表) において、ラット (各群雌雄各 15~50 匹) に  $\beta$ -アポ-8'-カロテナル  
30 (0、約 250 mg/kg 体重/日) を 2 年間混餌投与する試験 (詳細不詳) が  
31 実施されており、腫瘍発生の報告はなかったとされている。(参照 163)

### 32 ② $\beta$ -カロテン

33  $\beta$ -カロテンを被験物質とした発がん性等に関する試験成績として以下の  
34 ような報告がある。なお、通常用いられる実験動物 (ラット等) は経口投与  
35 された  $\beta$ -カロテンをビタミン A に効率的に変換することに留意する必要が  
36 ある。また、ヒトにおける知見 (後述) から標的臓器であることが懸念され  
37 る肺に焦点を当てた試験成績は少ないことにも留意する必要がある。

#### 38 a. ラット

39 (a) Heywood ら (1985) の二世代にわたる長期反復投与毒性・発がん性  
40 試験 (再掲)

41 BIBRA においても引用されている上述の Heywood ら (1985) の報  
42

告によれば、SD ラット (F<sub>0</sub>) (各群雄 35 匹、雌 70 匹) について、β-カロテン (0 (無処置対照)、0 (プラセボ)、100、250、500、1,000 mg/kg 体重/日) (β-カロテン 11.5%含有水溶性ビードレット (メーカー不詳) として) を 63 日間混餌投与した後に 20 日間交配し、交配、妊娠及び哺育期間中<sup>13</sup>も投与を継続し、得られた一腹目の児動物 (F<sub>1a</sub>) (各群雌雄各 85 匹に調整) のうち各群雌雄各 60 匹について、β-カロテン (0 (無処置対照)、0 (プラセボ)、100、250、500、1,000 mg/kg 体重/日) (β-カロテン 11.5%含有水溶性ビードレット (Hoffmann-La Roche 社製) として) を雌雄それぞれ無処置対照群の生存率が 20%になるまでの期間 (雄 116 週間、雌 114 週間) 混餌投与し、と殺する二世代にわたる長期反復投与毒性・発がん性試験が実施されている。その結果、本試験条件下において、当該系統ラットの腫瘍自然発生プロファイルに被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。(参照 1 4 3、1 6 3)

## b. マウス

### (a) Heywood ら (1985) の発がん性試験 (再掲)

BIBRA においても引用されている Heywood ら (1985) の報告によれば、CD-1 マウス (各群雌雄各 100 匹) に β-カロテン (0 (無処置対照)、0 (プラセボ)、100、250、500、1,000 mg/kg 体重/日) (β-カロテン 11.5%含有水溶性ビードレットとして) を最長 105 週間混餌投与する発がん性試験が実施されている。本試験条件下において、腫瘍発生プロファイルに被験物質の投与に関連した有害影響は認められなかったとされている。(参照 1 4 3、1 6 3)

## c. イヌ

### (a) Heywood ら (1985) の発がん性試験

BIBRA における引用によれば、Heywood ら (1985) の報告において、イヌに β-カロテン類似構造物質 (最高 250 mg/kg 体重/日) を 2 年間以上混餌投与する試験が実施されており、発がん性の証拠は認められなかったとされている。(参照 1 6 3)

## (7) 発がん抑制作用

### ① β-アポ-8'-カロテナール

#### a. マウス

##### (a) Azuine ら (1992) の BP 誘発前胃二段階発がん試験

Azuine ら (1992) の報告によれば、Swiss マウス (各群雌 20 匹) にイニシエーション段階で BP (0、1 mg) (ピーナッツ油溶液 0.1 mL として) を週 2 回、4 週間反復強制経口投与 (胃内挿管) して前胃腫瘍を誘発させ、β-アポ-8'-カロテナール (0、4.7 μg/マウス/日) (ピーナッツ油懸濁液 0.1 mL として) を BP 処置開始 2 週間前から同処置終了 2 週間後まで反復強制経口投与 (胃内挿管) する試験が実施されている。そ

<sup>13</sup> 児動物への過剰投与を避けるため、500 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の母動物への投与量については、出産 12 日後から児動物の離乳までの期間低減したとされている。

1 の結果、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナルに用量相関性の有意な腫瘍発生抑制作用  
2 が認められたとされている。(参照 1 3 5)

## 3 4 ② $\beta$ -カロテン

### 5 a. ラット

#### 6 (a) Alam & Alam (1987) の DMBA 誘発唾液腺二段階発がん試験

7 Alam & Alam (1987) の報告によれば、離乳 SD ラット (各群雄 30  
8 匹) に  $\beta$ -カロテン (0、5、25、125、250ppm) ( $\beta$ -カロテン 10%含有水  
9 溶性ビードレット (Hoffmann-La Roche 社製) として) を 30~32 週間  
10 混餌投与し、当該期間中  $\beta$ -カロテン投与開始 6 週間後から 5 日間のみ  
11 DMBA (1 mg/ラット/日) を反復注入する試験が実施されている。その  
12 結果、唾液腺の腫瘍発生率が 25ppm 以上の投与群で有意に低下した  
13 ( $p=0.029$ ) とされている。また、唾液腺腫瘍の平均重量が 5ppm 以上  
14 の投与群で有意に減少した ( $p=0.034$ ) とされている。肝臓中ビタミン  
15 A 及び  $\beta$ -カロテン濃度は、用量に関連して増加し、125ppm 以上の投与  
16 群で飽和に達したとされている。血漿中  $\beta$ -カロテン濃度は用量に関連し  
17 て増加したが、血漿中ビタミン A 濃度は変化しなかったとされている。  
18 また、正常な唾液腺において、腫瘍の発生が見られた唾液腺よりも高濃  
19 度の  $\beta$ -カロテンが認められたとされている。(参照 1 6 7)

#### 20 21 (b) Jones ら (1989) の MNNG 誘発胃二段階発がん試験

22 Jones ら (1989) の報告によれば、離乳 Wistar ラット (各群雄 8~  
23 36 匹) に、イニシエーション段階で MNNG (0、80 mg/L) を 52 週間  
24 飲水投与 (自由摂取) して胃癌を誘発させるとともに、 $\beta$ -カロテン (0、  
25 0.2% (離乳直後は 0.4%)) を 52 週間混餌投与する試験が実施されて  
26 いる。その結果、腺胃腺癌発生率が MNNG 処置対照群 (7/36 匹) より  
27 も MNNG 処置投与群 (4/35 匹) とやや減少したほかは、MNNG 誘発  
28 胃癌の発生率は  $\beta$ -カロテン投与によって変化しなかったとされている。  
29 また、別途イニシエーション段階で MNNG (0、2 mg) を週 2 回、3  
30 週間直腸内灌流して結腸癌を誘発させるとともに、 $\beta$ -カロテン (0、0.2%)  
31 を 25 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、結腸腺腫及  
32 び結腸腺癌の発生率は、MNNG 処置対照群で 17/36 及び 34/36 匹であ  
33 ったのに対し、MNNG 処置投与群で 24/35 及び 34/35 匹と  $\beta$ -カロテン  
34 による MNNG 誘発結腸癌の抑制効果は認められなかったとされてい  
35 る。(参照 1 6 8)

#### 36 37 (c) Appel & Woutersen (1996) のアザセリン誘発膵臓二段階発がん試験

38 Appel & Woutersen (1996) の報告によれば、Wistar ラット (各群  
39 雄 15 匹) にイニシエーション段階でアザセリン (0、30 mg/kg 体重)  
40 を 14 及び 21 日齢時に 2 回腹腔内投与し、投与初期又は後期に設定した  
41 プロモーション段階で  $\beta$ -カロテン (0、100、1,000ppm) を 24 週間混  
42 餌投与し、膵臓の異型腺房細胞巣を観察する試験が実施されている。そ  
43 の結果、アザセリン誘発膵臓腺房細胞病変の発生率は、 $\beta$ -カロテンの投  
44 与群で低下したが、用量相関性は認められなかったとされている。異型  
45 腺房細胞巣 (直径 1.0 mm 超) 及び膵臓癌の個体当たり発生個数並びに

1 膵臓癌の発生率については、対照群と投与群との間で統計学的有意差が  
2 認められなかったとされている。アザセリン誘発膵臓腺房細胞巢の増殖  
3 (BrdU 標識率により推定) は、プロモーション段階の時期にかかわらず、  
4 対照群に比べて  $\beta$ -カロテン 1,000ppm 投与群で有意に高かったとさ  
5 れている。Appel & Woutersen は、 $\beta$ -カロテンがアザセリン誘発ラッ  
6 ト膵臓癌の発生を阻害する一方、異型膵臓腺房細胞巢の細胞増殖を促進  
7 すると結論している。(参照 1 6 9)

#### 8 9 (d) Komaki ら (1996) の AOM 誘発結腸二段階発がん試験

10 Komaki ら (1996) の報告によれば、6 週齢の F344 ラット (各群雄  
11 10 匹) に、イニシエーション段階で AOM (15 mg/kg 体重) を投与 1、  
12 2 及び 3 週末に皮下注投与して結腸に ACF を誘発させるとともに、 $\beta$ -  
13 カロテン (0、50、200 mg/kg 体重/日) をオリーブ油 12%入り飼料、オ  
14 リーブ油 9%+えの油 3%入り飼料又はえの油 12%入り飼料で 5 週間混  
15 餌投与する試験が実施されている。その結果、結腸 ACF 発生数は各飼  
16 料の  $\beta$ -カロテン投与群で対照群に比べて有意に減少した ( $p<0.05$ ) とさ  
17 れている。 $\beta$ -カロテン投与群で結腸粘膜、肝臓及び血清中  $\beta$ -カロテン濃  
18 度の有意な増加が認められたが、レチノイド類の蓄積は認められなかつ  
19 たことから、Komaki らは上記作用が  $\beta$ -カロテンのプロビタミン A とし  
20 ての作用によるものではないことが示唆されたとしている。(参照  
21 1 7 0)

#### 22 23 b. マウス

##### 24 (a) Seifter ら (1982) のウイルス肉腫誘発試験

25 Seifter ら (1982) の報告によれば、6 週齢の CBA/J マウス (対照群  
26 雄 20 匹、各投与群雄 10 匹) に  $\beta$ -カロテン (0、90、120ppm) を 3 日  
27 間混餌投与した後に Moloney 肉腫ウイルス (最高用量 10 mg 腫瘍相当)  
28 を接種する試験が実施されている。その結果、腫瘍発生率は対照群で  
29 20/20 匹、投与群で 13/20 匹 ( $p<0.005$ )、腫瘍発生所要日数は対照群  
30 で 5.8~6.1 日、90ppm 投与群で 8.3 日 ( $p<0.005$ )、120ppm 投与群で  
31 7.1 日 ( $p<0.01$ ) であったとされている。また、Moloney 肉腫ウイルス  
32 が発生した後に  $\beta$ -カロテンを投与すると腫瘍退縮率の顕著な増加が認  
33 められたほか、腫瘍発生に伴ってウイルスにより引き起こされた胸腺退  
34 縮が  $\beta$ -カロテンの投与によって防止されたとされている。(参照 1 7 1)

##### 35 36 (b) Santamaria ら (1983) の BP 光発がん誘発試験

37 Santamaria ら (1983) の報告によれば、Swiss マウス (各群雌 75  
38 匹) に  $\beta$ -カロテン (0、0.05%) を混餌投与 (開始 1 か月後さらに  $\beta$ -カ  
39 ロテン (0、100 mg/kg 体重) の週 2 回強制経口投与 (胃内挿管) を追  
40 加) するとともに、剃毛した中背部に BP (100  $\mu$ g) を塗布して暗所又  
41 は紫外線照射下に 2 時間置くことを繰り返し、60 週間観察する試験が  
42 実施されている。その結果、腫瘍 (乳頭腫+扁平上皮腫) 発生率は BP  
43 +紫外線照射群で 90%超、BP+紫外線照射+ $\beta$ -カロテン投与群で約  
44 40%にとどまったとされている。Santamaria らは、 $\beta$ -カロテンは BP  
45 による光発がん誘発作用を顕著に阻害したとしている。(参照 1 7 2)

1  
2 (c) Temple & Basu (1987) の DMH 誘発結腸二段階発がん試験

3 Temple & Basu (1987) の報告によれば、10 週齢の ICR マウス (各  
4 群雌 31~32 匹) に  $\beta$ -カロテン (Sigma 社製) (2、22ppm) (コーン油  
5 溶液として) を 36 週間混餌投与するとともに、15 週齢時から DMH (合  
6 計 196 mg/kg 体重) を 7 週間反復皮下注投与し、試験が実施されてい  
7 る。その結果、結腸腫瘍の発生率及び個体当たり発生個数は  $\beta$ -カロテン  
8 投与群で半減し、腺腫よりも腺癌についてより大きな減少が認められた  
9 とされている。試験期間を 13 週間延長したところ、死亡率 (ほとんど  
10 が結腸癌による) は  $\beta$ -カロテン投与群で半減したとされている。一方、  
11 投与 17 週で中間と殺した群で見られた結腸粘膜過形成の発生に  $\beta$ -カロ  
12 テンの投与による効果は認められなかったとされている。(参照 1 7 3)

13  
14 (d) Murakoshi ら (1992) の肝腫瘍自然発生阻害試験及び 4NQO 誘発肺  
15 二段階発がん試験

16 SCF2000a においても引用されている Murakoshi ら (1992) の報告  
17 によれば、肝腫瘍好発系である C3H/He マウス (8 週齢) (各群雄 17 匹)  
18 に  $\beta$ -カロテン (Sigma 社製) (0 (溶媒対照)、0.005、0.05%) を 40 週  
19 間飲水投与し、投与終了後に剖検を行って肝腫瘍結節数を測定する試験  
20 が実施されている。その結果、体重及び飲水量については、対照群と投  
21 与群との間で有意差は認められなかったとされている。剖検において  
22 は、肝腫瘍発生率は全群で 100%であったとされている。個体当たり肝  
23 腫瘍結節数は対照群で 6.31 個、0.005%投与群で 7.38 個、0.05%投与群  
24 で 4.71 個であり、対照群と投与群との間で有意差は認められなかった  
25 とされている。

26 また別途、6 週齢の ddY マウス (各群雄 16 匹) に対し、投与 1 日に  
27 4NQO (0、10 mg/kg 体重) を単回皮下投与し、 $\beta$ -カロテン (Sigma 社  
28 製) (0、0.05%) を投与 5 週から 25 週間飲水投与する肺二段階発がん  
29 試験が実施されている。その結果、剖検においては、肺腫瘍発生率は対  
30 照群で 94%、投与群で 93%、個体当たり肺腫瘍個数は対照群で 4.06 個、  
31 投与群で 4.93 個であり、いずれについても対照群と投与群との間で有  
32 意差は認められなかったとされている。(参照 3、1 7 4)

33  
34 (e) Chen ら (1993) の DMBA 誘発皮膚二段階発がん試験

35 Chen ら (1993) の報告によれば、3 週齢時にイニシエーターとして  
36 DMBA (20  $\mu$ g) を単回塗布し、4 週齢時からプロモーターとして TPA  
37 (2  $\mu$ g/日) を 20 週間反復塗布する二段階皮膚発がんモデル条件下に置  
38 かれた SENCAR マウスに、3 週齢時から  $\beta$ -カロテン (純度 95%超) (雄  
39 0、60、600ppm、雌 0、0.6、6、60、600ppm) を混餌 (ビタミン A 抜  
40 き飼料) 投与し、45 週齢時にと殺して  $\beta$ -カロテン投与の二段階皮膚発  
41 がんへの影響を見る試験が実施されている。その結果、雌雄ともに  
42 600ppm 投与群でその他の投与群に比べてより早期に乳頭腫が発生し  
43 たとされている。600ppm 投与群の雌雄では、他の投与群に比べて、個  
44 体当たり乳頭腫発生個数が有意に増加したが、乳頭腫の癌への転換率は  
45 同群雌雄で低かったとされている。Chen らは、本試験において  $\beta$ -カロ

1 テン 600ppm 混餌投与は乳頭腫の癌への変換を阻害したと結論してい  
2 る。(参照 175)

3  
4 (f) Yun ら (1995) の BP 誘発肺二段階発がん試験

5 SCF2000a においても引用されている Yun ら (1995) の報告によれ  
6 ば、近交系(C57BL/6J、C57BR/cdJ 及び A/J)並びに非近交系(N:GP(S))  
7 のマウス新生児(出生後 24 時間以内)に BP (0.5、1 mg) を単回皮下  
8 注投与したところ、投与 9 週間後に N:GP(S)マウス及び A/J マウスのみ  
9 に肺腫瘍の発生が認められたとされている。これを踏まえ、N: GP(S)  
10 マウス新生児(各群雌雄各 38~41 匹)に BP (0、0.5 mg) を単回皮下  
11 注投与し、 $\beta$ -カロテン (0、50%) (Sigma 社製) を離乳後 6 週間混餌投  
12 与したところ、肺腫瘍発生率及び個体当たり肺腫瘍発生個数は、BP 処  
13 置対照群で 64.3%及び 1.20 個、BP 処置投与群で 37.5%及び 0.84 個で  
14 あり、 $\beta$ -カロテンには有意な肺腫瘍発生抑制効果は認められなかったと  
15 されている。(参照 3、176)

16  
17 (g) Nishino ら (1995) の DMBA 誘発皮膚・4NQO 誘発肺二段階発がん  
18 試験

19 SCF2000a においても引用されている Nishino ら (1995) の報告に  
20 よれば、マウス(各群 10 匹)の剃毛した背部に、DMBA (100  $\mu$ g) を  
21 単回塗布した後、TPA (1.62 nmol/回) を  $\beta$ -カロテン又は  $\alpha$ -カロテン (0、  
22 200 nmol) とともに週 2 回、20 週間反復塗布する皮膚二段階発がん試  
23 験が実施されている。その結果、腫瘍発生率は対照群で 68.8%であった  
24 のに対し、 $\beta$ -カロテン塗布群で 31.3%、 $\alpha$ -カロテン塗布群で 25.0%であ  
25 ったとされている。また、個体当たり腫瘍発生個数は対照群で 3.73 個  
26 であったのに対し、 $\alpha$ -カロテン塗布群で 0.27 個と有意な減少 ( $p<0.01$ )  
27 が認められたが、 $\beta$ -カロテン塗布群では 2.94 個と有意な変化は認められ  
28 ていない。

29 また、マウス(対照群 16 匹、各塗布群 15 匹)の剃毛した背部に、4NQO  
30 (10  $\mu$ g/kg 体重/日) を単回皮下注投与した後、グリセロール (10%)  
31 を  $\beta$ -カロテン又は  $\alpha$ -カロテン (0、0.05%) とともに 5~30 週間飲水投  
32 与する肺二段階発がん試験が実施されている。その結果、腫瘍発生率は  
33 対照群で 93.8%であったのに対し、 $\beta$ -カロテン投与群で 93.3%、 $\alpha$ -カ  
34 ロテン投与群で 73.3%であったとされている。また、個体当たり腫瘍発生  
35 個数は対照群で 4.06 個であったのに対し、 $\alpha$ -カロテン投与群で 1.33 個  
36 と有意な減少 ( $p<0.001$ ) が認められたが、 $\beta$ -カロテン塗布群では 4.93  
37 個と有意な変化は認められていない。Nishino らは、 $\beta$ -カロテン以外の  
38 天然カロテノイド類による発がん予防効果についての更なる研究の必  
39 要性を指摘している。(参照 3、177)

40  
41 c. ハムスター

42 (a) Beems (1987) の BP 誘発気道二段階発がん試験

43 SCF2000a においても引用されている Beems (1987) の報告によれ  
44 ば、酸化鉄 (III) ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) (8 mg) 粒子に付加させた BP (8 mg) 生理  
45 食塩水 (2 mL) 懸濁液を 2 週間に 1 回、計 16 週間気管内滴下処置した

1 シリアン・ゴールデン・ハムスター（対照群雌雄各 60 匹、投与群雌雄  
2 各 40 匹）に、β-カロテン（0、5.6% ; 0、5.6 mg/kg 体重/日相当）（β-  
3 カロテン 10%含有水溶性ビードレット（Hoffmann-La Roche 社製）と  
4 して）を混餌投与し、雄を投与 429 日、雌を投与 374 日に最終と殺す  
5 る試験が実施されている。その結果、気道前がん病変（喉頭異形成、気  
6 管・気管支化生及び肺胞細気管支化）の発生率及び程度は対照群に比べ  
7 てβ-カロテン投与群で変わらなかったとされている。気道腫瘍（気管・  
8 気管支の扁平上皮癌、腺癌及び乳頭腫、喉頭扁平上皮癌並びに肺腺癌）  
9 発生率は、対照群の雄で 34/57 匹（60%）、雌で 37/57 匹（65%）であ  
10 ったのに対し、投与群の雄で 26/38 匹（68%）、雌で 25/36 匹（69%）  
11 と有意ではないが増加傾向にあったとされている。発生部位別に見ると  
12 気管腫瘍のみ、腫瘍種類別に見ると気管・気管支・喉頭扁平上皮乳頭腫  
13 のみ発生率の有意な増加が認められたとされている。以上より、BP 誘  
14 発前がん病変の発生率及び程度ともに β-カロテン投与による影響を受  
15 けなかったと結論されている。（参照 3、178）  
16

17 **（b）Moon ら（1994）の DEN 誘発肺二段階発がん試験（参考）**

18 経口投与による試験ではないので参考データであるが、Moon ら  
19 （1994）の報告によれば、9～10 週齢のシリアン・ゴールデン・ハムス  
20 ター（各群雄 10～20 匹）に DEN（0、17.8 mg/kg 体重/2 回/週）を 20  
21 週間反復皮下注投与して気管支癌を誘発させ、β-カロテン（BASF 社製）  
22 （0、1.5、3 mg/ハムスター/2 回/週）を 25 週間皮下注投与する試験が  
23 実施されている。その結果、肺癌発生率は、DEN 処置対照群で 50%及  
24 び 60%、β-カロテン 1.5 mg 皮下注投与で 26%、β-カロテン 3 mg 皮下  
25 注投与群で 30%であり、β-カロテン投与による発生抑制は認められな  
26 かったとされている。（参照 179）  
27

28 **（c）Gocke（1994）の煙草煙誘発呼吸器腫瘍等阻害試験**

29 SCF2000a における引用によれば、Gocke（1994）（未公表）の報告  
30 において、煙草煙に暴露させたハムスターに β-カロテン（最高用量  
31 0.25%（約 250 mg/kg 体重/日相当））を 12 週間混餌投与したところ、  
32 良性呼吸器病変（過形成及び乳頭腫）の発生率が投与に関連して有意に  
33 減少したとされている。（参照 3）  
34

35 **（d）Wolterbeek ら（1995a、1995b）の BP 誘発気道二段階発がん試験**

36 SCF2000a においても引用されている Wolterbeek ら（1995a）の報  
37 告によれば、シリアン・ゴールデン・ハムスター（対照群雄 20 匹、各  
38 投与群雄 50 匹）について、対照群又はパルミチン酸レチニル（4,000  
39 IU/kg）+β-カロテン（Hoffmann-La Roche 社製）（0、1% ; 約 990 mg/kg  
40 体重/日相当）投与群を設定して 1 か月間混餌投与し、その後酸化鉄（III）  
41 （Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>）（8 mg）粒子に付加させた BP（0、8 mg）粒子を計 10 回/12  
42 週間気管内滴下処置する試験が実施されている。その結果、気管上皮の  
43 免疫組織化学的検査において、BP 滴下処置による気管上皮のサイトケ  
44 ラチン又は GST-Pi の発現誘導に、β-カロテン混餌投与に関連した変化  
45 は認められなかったとされている。病理組織学的検査において、気道（喉

1 頭、気管及び肺)の前癌病変及び腫瘍(過形成、扁平上皮過形成、乳頭  
2 腫、腺腫、扁平上皮癌及び腺癌)発生率は、パルミチン酸レチニルのみ  
3 混餌投与群(8/39匹;21%)に比べてパルミチン酸レチニル+β-カロテ  
4 ン混餌投与群(15/41匹;37%)で約2倍の高値傾向であったが、両群  
5 間に統計学的有意差はなかった(p=0.15)とされている。以上より  
6 Wolterbeekらは、BP誘発気道腫瘍発生応答に対するβ-カロテンの作用  
7 に関する明確な証拠は得られなかったとしている(参照3、180)。

## 8 9 (8) 生殖発生毒性

10 β-アポ-8'-カロテナール又はβ-カロテンを被験物質とした生殖発生毒性に関  
11 する試験成績として以下のような報告がある。

### 12 13 ① β-アポ-8'-カロテナール

#### 14 a. ラット

##### 15 (a) Hoffmann-La Roche (1962、1966) の34週間試験(再掲)

16 FAS6及びBIBRAにおける引用によれば、Hoffmann-La Roche  
17 (1962、1966)の報告(未公表)において、ラット(各群雄16匹)に  
18 β-アポ-8'-カロテナール(0、100、500 mg/kg体重/日)を週5日、34  
19 週間反復強制経口投与(胃内挿管)する試験が実施されている。その結  
20 果、毎月雌雄4:1で雌と交配したところ、妊娠率に被験物質の投与に関  
21 連した影響は認められなかったとされている。(参照28、163)

##### 22 23 (b) Hoffmann-La Roche (1966) の三世代にわたる試験

24 FAS6及びBIBRAにおける引用によれば、Hoffmann-La Roche  
25 (1966)の報告(未公表)において、ラット(各群雌雄各20~40匹)  
26 に三世代にわたってカロテナール(0、0.1、0.2、0.5%;0、50、100、  
27 250 mg/kg体重/日)を各世代2年間混餌投与したところ、いずれの世  
28 代においても有害影響は認められなかったとされている。(参照28、  
29 163)

### 30 31 ② β-カロテン

#### 32 a. ラット

##### 33 (a) Bagdonら(1960)の四世代にわたる試験(再掲)

34 上述のFAS6における引用によれば、Bagdonら(1960)の報告にお  
35 いて、ラットに四世代にわたってβ-カロテン(0、1,000 ppm)を110  
36 週間混餌投与したところ、いずれの世代においても有害影響は認められ  
37 なかったとされている。(参照34)

##### 38 39 (b) Singhら(1980)の発生毒性試験

40 Singh(1980)の報告によれば、妊娠ラット(各群8~11匹)にパー  
41 ム油(0、1、2、3 mL/ラット/日<sup>14)</sup>)を妊娠5~15日に反復経口投与し、  
42 妊娠20日に帝王切開する試験が実施されている。その結果、母動物に  
43 ついては、全投与群で、軟便(特に3 mL投与群)及び摂餌量低下を伴

<sup>14</sup> カロテンとして32~48 mg/100 mLを含有していたとされている。

1 う体重増加抑制が認められたとされている。各投与群の着床後胚吸収/  
2 死亡率は 9/57 (16%)、12/61 (20%) 及び 18/73 (25%)、生存胎児で  
3 の異常/奇形発生率 (発育遅滞のほか、脳ヘルニア、眼障害及び口蓋裂)  
4 は 10/48 (21%)、12/49 (25%) 及び 23/55 (42%) と被験物質の用量  
5 に関連して増加したとされている。Singh は、本試験において認められ  
6 た異常/奇形は、発生率は低いもののビタミン A 過剰症で見られるもの  
7 と類似していることから、パーム油に含まれる高濃度の  $\beta$ -カロテンによ  
8 るものであると推察している (参照 1 8 1)。一方、Polifka ら (1996)  
9 は、Singh の試験においては、やし油に含まれる他の成分の影響を否定  
10 することができないと指摘している (参照 1 8 2)。  
11

### 12 (c) Heywood ら (1985) の三世代生殖毒性試験

13 Heywood ら (1985) の報告によれば、SD ラット ( $F_0$ ) (各群雄 35  
14 匹、雌 70 匹) について、 $\beta$ -カロテン (0 (無処置対照)、0 (プラセボ)、  
15 100、250、500、1,000 mg/kg 体重/日) ( $\beta$ -カロテン 11.5%含有水溶性  
16 ビードレットとして) を 63 日間混餌投与した後に 20 日間交配し、交配、  
17 妊娠及び哺育期間中<sup>15)</sup>も投与を継続し、得られた児動物 ( $F_{1a}$ ) につい  
18 ては長期反復投与毒性試験・発がん性試験 (上述) に供し、同様の交配、  
19 妊娠及び哺育を経て得られた二腹目の児動物 ( $F_{1b}$ ) 及びその二腹目の  
20 児動物 ( $F_{2b}$ ) について同様の投与及び交配を行い、各世代の一般状態、  
21 妊娠率、妊娠期間等を観察するとともに  $F_{3b}$  について器官重量測定及び  
22 病理組織学的検査を行う三世代生殖毒性試験が実施されている。その結  
23 果、 $F_0$  のみ、主に雄動物が試験期間途中で死亡したが、状況証拠から出  
24 血性症候群によるものと推察されている。一般状態については、投与群  
25 に糞便の橙色～橙黄色への着色及び被毛に色素沈着が見られたが、被験  
26 物質の投与による悪影響は見られなかったとされている。体重増加、摂  
27 餌量及び摂餌効率については、投与群は無処置対照群に比べて低値が見  
28 られたが、プラセボ群と投与群との間に顕著な差は見出されなかったと  
29 されている。剖検及び病理組織学的検査においては、色素沈着を除き、  
30 被験物質の投与に関連した病変の発生率の増加は認められなかったと  
31 されている。交配パフォーマンス、妊娠率及び平均妊娠期間並びに出生  
32 時及び哺育期間中の同腹生存児動物数、児動物死亡率、一腹当たり重量  
33 及び平均児動物体重に被験物質の投与に関連した影響は認められなかつ  
34 ったとされている。 $F_{3b}$  の器官重量及び病理組織学的検査において被験  
35 物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。以上より  
36 Heywood らは、本試験条件 (最高用量 1,000 mg/kg 体重/日) において  
37 ラット生殖機能への影響は認められなかったと結論している。(参照 1  
38 4 3)  
39

### 40 (d) Heywood ら (1985) の発生毒性試験

41 Heywood ら (1985) の報告によれば、2~3 か月齢の妊娠 Füllinsdorf  
42 ラット (各群 40 匹) について、 $\beta$ -カロテン (0 (プラセボ)、250、500、

<sup>15</sup> 児動物への過剰投与を避けるため、500 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物への投与量については、出産 12 日後から児動物の離乳までの期間、飼料中濃度を 3.5%に低減したとされている。

1,000 mg/kg 体重/日) ( $\beta$ -カロテン 11.5%含有水溶性ビードレットとして) を妊娠 7~16 日に混餌投与し、妊娠 21 日に各群を更に 2 つの小群に分け、一方については妊娠 21 日に帝王切開してと殺し、もう一方については自然分娩させて哺育 23 日に母動物及び児動物ともにと殺する発生毒性試験が実施されている。その結果、被験物質の投与に関連した胚・胎児への毒性及び催奇形性は認められなかったとされている。1,000 mg/kg 体重/日投与群の児動物で軽微な体重増加抑制が見られたが、自然分娩したいずれの投与群においても哺育機能に異常は認められなかったとされている。(参照 1 4 3)

## b. ウサギ

### (a) Heywood ら (1985) の発生毒性試験

Heywood ら (1985) の報告によれば、2~3 か月齢の妊娠 Füllinsdorf ウサギ (各群 20 匹) について、 $\beta$ -カロテン (0 (溶媒対照)、100、200、400 mg/kg 体重/日) (種実油に懸濁させたものとして) を妊娠 7~19 日に反復強制経口投与し、帝王切開して胎児の体重測定、観察等、骨格、内臓及び軟部組織異常検査並びに脳異常検査を行う発生毒性試験が実施されている。その結果、母動物に死亡は見られず、いずれの投与群にも毒性の兆候は認められなかったとされている。また、被験物質の投与に関連した胚・胎児への毒性及び催奇形性は認められなかったとされている。(参照 1 4 3)

## (9) アレルゲン性

FAS48 における引用によれば、Kluifthoof (2000) は、モルモット (週齢不詳) (対照群 3 匹、投与群 7 匹) に、*B. trispora* 由来  $\beta$ -カロテンバイオマスのプロピレングリコール溶液 (0、50%) を週 1 回 6 時間、3 週間皮膚に塗布し、その終了 2 週間後に *B. trispora* 由来  $\beta$ -カロテンバイオマスのプロピレングリコール溶液 (0、50%) を負荷し、その剥離 24 及び 48 時間後の反応を観察するビューラーテストを実施している。その結果、被験物質による感作性は認められなかったとされている。(参照 1 5 0)

## 6. ヒトにおける知見

$\beta$ -アポ-8'-カロテナール又は  $\beta$ -カロテンに関するヒトにおける知見として以下のような報告がある。

### (1) $\beta$ -アポ-8'-カロテナール

#### ① アレルゲン性

Hannuksela & Lahti (1986) の報告によれば、フィンランドにおいて、1981 年 12 月~1984 年 11 月の 3 年間に、12~63 歳 (平均 37.4 歳) の慢性蕁麻疹症例 44 例、5~58 歳 (平均 24.7 歳) のアトピー性皮膚炎症例 91 例及び 15~81 歳 (平均 44.5 歳) の対照 (接触性皮膚炎症例) 123 例に、プラセボ (小麦粉でんぷん 300 mg/人/回)、 $\beta$ -アポ-8'-カロテナール+ $\beta$ -カロテン (各 300 mg/人/回)、ピロ亜硫酸ナトリウム (27 mg/人/回)、安息香酸 (600 mg/人/回) 及び BHT+BHA (各 150 mg/人/回) をそれぞれ単回経口摂取させる負荷試験が実施されている。その結果、慢性蕁麻疹症例の 1 例がプラセ

1 ボ、1 例が安息香酸に、アトピー性皮膚炎症例の 1 例が  $\beta$ -アポ-8'-カロテナ  
2 ール+ $\beta$ -カロテンに、対照の 1 例がプラセボに陽性反応を示したとされてい  
3 る。 $\beta$ -アポ-8'-カロテナール+ $\beta$ -カロテンに反応した 1 例では摂取 4 時間後に  
4 発症し、症状は 5~6 時間継続したとされている。(参照 1 8 3)

## 6 (2) $\beta$ -カロテン

### 7 ① 疫学研究の全容

8 Peto ら (1981) のレビューでは、多くの観察研究で指摘されている食事  
9 由来  $\beta$ -カロテン摂取量と発がんとの間に逆相関関係について、 $\beta$ -カロテン高  
10 摂取に伴う(i) 食事習慣若しくはその他の食品成分の摂取又は(ii) 有害な食  
11 事習慣若しくはその他の食品成分の摂取の回避が発がんリスク低下の真の  
12 要因である可能性を否定できていないと指摘している。 $\beta$ -カロテンに発がん  
13 防止効果を明確に証明するには前向き比較対照研究の実施が必要であると  
14 指摘している。(参照 1 8 4)

15  
16 Hennekens ら (1986) のレビューによれば、多くの観察的疫学研究でカ  
17 ロテノイド類の豊富な野菜類の摂取と発がんリスクとの逆相関関係が見ら  
18 れており、カロテノイド類は、組織・器官を酸化傷害から防護して発がん  
19 リスクを削減する可能性が示唆されているが、カロテノイド類の有効性を直  
20 接証明するには大規模な無作為割付臨床試験によらざるを得ないと指摘さ  
21 れている。(参照 1 8 5)

22  
23 Wald (1987) のレビューによれば、疫学研究において(i) 食事由来  $\beta$ -カ  
24 ロテン摂取量と発がんリスクとの逆相関関係が見られているが、少なくとも先  
25 進国で食事由来レチノール摂取量との関係に係る証拠はないこと、(ii) 血清  
26 中レチノール濃度低値と発がんリスク高値との関係が前向き疫学研究で見  
27 られているが、当該関係は観察開始後 3 年間に限られており、癌発症による  
28 代謝変化による可能性を否定できないこと、(iii) 血清  $\beta$ -カロテン濃度低値と  
29 発がんリスク高値との関係は観察期間中がん発症の相当以前から長期にわ  
30 たって認められており、 $\beta$ -カロテン、野菜類に含まれるほかの成分又は野菜  
31 類摂取の影響を受ける非野菜類成分が発がんリスクに関連している可能性  
32 があることが指摘されている。(参照 1 8 6)

33  
34 Ziegler (1989) のレビューによれば、野菜・果実類及びカロテノイドの  
35 摂取量低値並びに血漿・血清中  $\beta$ -カロテン濃度低値と肺癌発生との関連性が  
36 疫学研究において見られているが、(i) Shekelle ら (1981) や Paganini-Hill  
37 ら (1987) の報告で、カロテノイド類摂取に見られた発がんリスク削減はレ  
38 チノール摂取には見られないことから、カロテノイド類はレチノールに代謝  
39 されることなく当該作用を示すと推定されること、(ii) その他のカロテノイ  
40 ド類、野菜・果実類に含まれるその他の成分等であって、その血中濃度が  $\beta$ -  
41 カロテンのそれと関連しているものについて適切な調査研究がなされてい  
42 ないこと、(iii) カロテノイド類摂取量低値及び血中  $\beta$ -カロテン濃度低値と関  
43 連性が指摘されている喫煙については、喫煙者ではカロテノイド類の豊富な  
44 野菜・果実類摂取量が低い傾向にあること、喫煙者では血漿中カロテノイ  
45 類の応答が鈍い傾向にある (Stryker ら (1988)) ことから、喫煙程度より

1 も肺癌リスクと強く関係している喫煙期間を用いるといった適切な調整を  
2 行った上で調査研究を実施する必要があること、(iv) 肺以外の部位の癌との  
3 関連性について調査研究が十分でないことが指摘されている。(参照 1 8 7)

4  
5 Ziegler (1991) のレビューによれば、野菜・果実類摂取による口腔癌、  
6 咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌、大腸癌、直腸癌、膀胱癌及び子宮頸癌の発  
7 生リスク低減が前向き及び後ろ向きの疫学研究で示唆されているが、当該研  
8 究報告については、数が少なく、それらの間で一貫性が認められないものも  
9 あり、肺癌発生リスク低減に係る知見を上回るような説得力のある知見は得  
10 られていないと指摘されている。(参照 1 8 8)

11  
12 Hennekens (1994) のレビューによれば、食事由来抗酸化物質の摂取量  
13 又は血中栄養素濃度と発がんリスクとの関係について 100 件を超える観察  
14 研究が実施されており、抗酸化ビタミン摂取による発がんリスク削減の可能  
15 性が示唆されているが、観察研究では、ビタミン類摂取に関係した未知で測  
16 定不可能な交絡要因の全てを調整することは困難であることが指摘されて  
17 いる。(参照 1 8 9)

18  
19 Ziegler ら (1996) のレビューによれば、(i) 食事及び肺癌発生率に関する  
20 観察研究では前向き研究又は後向き研究にかかわらず、様々な国々で野菜・  
21 果実類摂取量の増加と肺癌発生リスクの低下との関連性を強く示唆してい  
22 ること、(ii) 血中  $\beta$ -カロテン濃度及び肺癌発生率に関する前向き研究では、  
23 血中濃度の低値による肺癌発生率の増加が示唆されていること、(iii) 男性喫  
24 煙者を対象とした無作為割付臨床試験では  $\beta$ -カロテンサプリメント摂取群  
25 で肺癌発生率及び総死亡率の有意な増加が認められているが、 $\beta$ -カロテンの  
26 肺癌発生予防効果の可能性は完全には排除されてはならず、用量、摂取期間、  
27 摂取方法及び部分母集団との関連性について精査する必要があることが指  
28 摘されている。(参照 1 9 0)

29  
30 SCF2000a においても引用されている Steinmetz & Potter (1996) のレ  
31 ビューによれば、野菜・果実類摂取と発がんリスクとの関連性に係る疫学研  
32 究 206 報及び動物試験 22 報の結果概要が取りまとめられている。その結果、  
33 野菜・果実類摂取量高値による胃癌、食道癌、肺癌、口腔咽頭癌、子宮体癌、  
34 膵臓癌及び結腸癌からの保護作用が見られている。保護作用のある野菜・果  
35 実類として最も多く指摘されているものは、ねぎ類、にんじん、緑色野菜類、  
36 アブラナ科野菜類、トマト等であったとされている。野菜・果実類成分で保  
37 護作用に寄与している可能性のあるものとして、ジチオール・チオン類、イ  
38 ソチオシアネート類、インドール-3-カルビノール、アホエン、イソフラボン  
39 類、プロテアーゼ阻害物質、サポニン類、植物性ステロール類、イノシトール  
40 -6-リン酸、ビタミン C、D-リモネン、ルテイン、葉酸、 $\beta$ -カロテン、リコ  
41 ピン、セレン、ビタミン E、フラボノイド類及び食物繊維が挙げられている。  
42 (参照 3、1 9 1)

43  
44 大型介入研究の結果から示唆された喫煙者における肺癌発症への  $\beta$ -カロ  
45 テンサプリメント摂取の関与のメカニズムについては、様々な原著論文及び

1 レビューが公表され、(i) CYP への影響、(ii) レチノイドシグナルへの影響、  
2 (iii) 酸化促進作用、(iv) エストロゲン代謝への影響、(v) 血中カロテノイド  
3 類濃度バランスのかく乱等の仮説が提案されている（参照 2）が、現時点で  
4 確定的な定説はないと考えられる。  
5

## 6 ② 疫学研究：介入研究

7 Woutersen ら（1999）は、大型介入試験 Linxian 試験、ATBC 試験、PHS  
8 試験及び CARET 試験についてレビューを行い、(i) 肺癌発生率は Linxian  
9 試験で減少傾向であった一方、ATBC 試験及び CARET 試験の喫煙者群では  
10 増加していること、(ii) PHS、ATBC 及び CARET 試験では、血漿中  $\beta$ -カロ  
11 テン濃度のベースライン値と癌発生率との間に逆相関関係が認められ、観察  
12 研究での結果と一致していること、(iii) 試験期間中の平均血中  $\beta$ -カロテン濃  
13 度は PHS 試験（肺癌発生率の増加は認められていない。）で 1.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、  
14 ATBC 試験で 3.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、CARET 試験で 2.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であったこと等を指摘  
15 しており、血中  $\beta$ -カロテン濃度が 1.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (2.2  $\mu\text{M}$ ) 以下となるような合  
16 成  $\beta$ -カロテンのサプリメント摂取は一般人口にとって安全なレベルである  
17 と結論している。（参照 6）  
18

### 19 a. Greenberg ら（1990）の米国における $\beta$ -カロテンサプリメント摂取及 20 び皮膚癌再発率に関する無作為割付臨床試験

21 上述の Greenberg ら（1990）の報告によれば、1980 年 1 月以降に皮膚  
22 の基底膜細胞癌又は扁平上皮癌の発生が見られた米国の非メラノーマ皮  
23 膚癌症例 1,805 例について、1983 年 2 月からエントリーを開始し、プラ  
24 セボ摂取群又は  $\beta$ -カロテン（50 mg/人/日）摂取群へ二重盲検法により無  
25 作為に割り付け、1989 年 9 月までフォローアップを行う無作為割付臨床  
26 試験が実施されている。その結果、Cox 比例ハザードモデル（性別、年齢、  
27 研究センター、既往の皮膚癌、皮膚癌初回発生時年齢、皮膚の種類、喫煙  
28 状況並びに血漿中  $\beta$ -カロテン及びレチノール濃度のベースライン値で調  
29 整）で解析を行ったところ、プラセボ摂取群に対する  $\beta$ -カロテン摂取群の  
30 皮膚癌再発率に係る相対危険度は 1.04（95%CI=0.89~1.21）であったと  
31 されている。喫煙者に限定した場合には 1.44（95%CI=0.99~2.09）であ  
32 ったとされている。（参照 3 7）  
33

### 34 b. Blot ら（1993、1994、1995）の Linxian における $\beta$ -カロテン等サプ 35 リメント摂取及び癌発生率に関する無作為割付臨床試験等

36 Blot ら（1993）の報告によれば、1985 年に中国で食道癌及び胃癌の発  
37 生率が高い Linxian4 地域における 40~69 歳の 29,584 例について、(i) レ  
38 チノール+亜鉛摂取群、(ii) リボフラビン+ナイアシン摂取群、(iii) ビタミ  
39 ン C+モリブデン摂取群、(iv)  $\beta$ -カロテン（15 mg/人/日）+ビタミン E（30  
40 mg/人/日）+セレン（50  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）（以下この項において「 $\beta$ -カロテン等」  
41 という。）摂取群又はプラセボ摂取群（摂取量はいずれも米国の推奨摂取  
42 量の 1~2 倍とされている。）へ無作為に割り付け、1986 年 3 月~1991  
43 年 5 月の約 5 年間摂取させ、死亡率及び癌発生率を調査する Linxian 無作  
44 為割付臨床試験が実施されている。その結果、介入期間中に 2,127 例が死  
45 亡し、その 32%が食道癌又は胃癌、25%が脳血管疾患によるものであった

とされている。β-カロテン等摂取群の総死亡率は有意に低く ( $p=0.03$ )、プラセボ摂取群に対する β-カロテン等摂取群の総死亡率に係る相対危険度は 0.91 (95%CI= 0.84~0.99) であったとされている。この総死亡率の低値は主に癌発生率の低値によるものであり、プラセボ摂取群に対する β-カロテン等摂取群の癌発生率に係る相対危険度は 0.87 (95%CI=0.75~1.00) であり、特に胃癌発生率に係る相対危険度は 0.79 (95%CI=0.64~0.99) と低く、摂取開始 1~2 年後から相対危険度が低下したとされている (参照 1 9 2)。

Blot ら (1994) は、プラセボ摂取群に対する β-カロテン等摂取群の肺癌死亡率に係る相対危険度を 0.55 (95%CI=0.26~1.14) と算出し、このことについて肺癌リスクに対する β-カロテン等のサプリメント摂取の有効性を補完するデータになりうるとしている (参照 1 9 3) が、肺癌発症者は 31 例のみであり、十分な検出力があるとは言い難い。

β-カロテン以外に様々なビタミン・ミネラル類を摂取させているため参考データであるが、Blot ら (1995) の報告によれば、Linxian4 地域のうち 3 地域における 40~69 歳の食道異形成症例 3,318 例について、プラセボ摂取群又はビタミン・ミネラル類サプリメント (β-カロテン 15 mg/人/日 (β-カロテン含有水溶性ビードレット (Hoffmann-La Roche 社製) として) ) 摂取群に無作為日割り付け、1985 年 5 月~1991 年 4 月の 6 年間反復経口摂取させる第 2 の無作為割付臨床試験を実施している。その結果、プラセボ摂取群に対するビタミン・ミネラル類サプリメント摂取群の総死亡率及び癌死亡率に係る相対危険度は、0.93 及び 0.96 であったが、プラセボ摂取群に対して有意な減少は認められなかったとされている。一方、プラセボ摂取群に対するビタミン・ミネラル類サプリメント摂取群の脳血管疾患死亡率に係る相対危険度は、男性で 0.45 (95%CI=0.20~0.98) とプラセボ摂取群に比較して有意に減少した ( $p<0.05$ ) が、女性では 0.90 (95%CI=0.43~1.92) と減少しなかったとされている (参照 1 9 4)。栄養摂取状態が十分とはいえない人口集団を対象としていること、併用されたビタミン E 又はセレンによる影響を区別できないことに留意する必要がある。

Li ら (1993) の報告によれば、1983 年 11~12 月に Linxian 北部地域において食道組織を採取され、異形成と組織学的に診断された 3,318 例について、プラセボ摂取群又は β-カロテン (15 mg/人/日) (Hoffmann-La Roch 社製カプセルとして) ほかビタミン類 14 種類+ミネラル類 12 種類摂取群へ無作為に割り付け、1985 年 5 月~1991 年 4 月の 6 年間反復経口摂取させ、フォローアップを行う無作為割付臨床試験が実施されている。その結果、フォローアップ期間中に 324 例が死亡し、その原因は癌 (176 例; 54%)、心血管疾患 (57 例; 18%) 及びその他 (91 例; 29%) であったとされている。プラセボ摂取群に対するビタミン・ミネラル類摂取群の食道/胃噴門癌死亡率に係る相対危険度は 0.92 (95%CI=0.67~1.28) であり、両群間に有意差は認められなかった ( $p>0.10$ ) とされている。プラセボ摂取群に対するビタミン・ミネラル類摂取群の総死亡率、癌死亡率、心血管疾患死亡率及びその他の疾患による死亡率に係る相対危険度は 0.93 (95%CI=0.75~1.16) ( $p>0.10$ )、0.96 (95%CI=0.71~1.29) ( $p>0.10$ )、

1 0.62 (95%CI= 0.37~1.06) (p=0.08) 及び 1.12 (95% CI=0.74~1.69) (p  
2 >0.10) であり、両群間に有意差は認められなかったとされている。以上  
3 より Li らは、ビタミン・ミネラル類摂取による食道/胃噴門癌の発生率及  
4 び死亡率の削減に短期的な効果は認められなかったと結論している。(参  
5 照 1 9 5)

6 Kamangar ら (2006) の報告によれば、臨床試験期間 (1986 年 3 月～  
7 1991 年 5 月) 及びその後の 10 年間 (臨床試験期間終了後～2000 年 5 月)  
8 のフォローアップの結果、Linxian 無作為割付臨床試験コホート 29,584  
9 例のうち、肺癌により死亡した者 147 例が把握されている。プラセボ摂取  
10 群に対する β-カロテン等摂取群の肺癌死亡までの所要期間についてログ  
11 ランク検定を行ったところ、ログランク P 値は 0.88 であり、有意な関連  
12 性は認められなかったとされている。β-カロテン等以外の介入ビタミン等  
13 で調整を行った上で Cox 比例ハザードモデルによる解析を実施したとこ  
14 ろ、プラセボ摂取群に対する β-カロテン等摂取群の肺癌死亡に係るハザード  
15 比は 0.98 (95%CI=0.71~1.35) であり、年齢 (55 歳以上か否か)、性  
16 別及び喫煙経験有無との有意な相互作用も認められなかったとされてい  
17 る。以上より Kamangar らは、Blot ら (1994) の報告の時点では肺癌死  
18 亡者数が 31 例しか集まっていなかったためにプラセボ摂取群に対する β-  
19 カロテン等摂取群の肺癌死亡リスクの低下傾向 (相対危険度 0.55  
20 (95%CI=0.26~1.14) ) が報告されているが、より長期のフォローアッ  
21 プにより β-カロテン等の介入は肺癌死亡率に影響しなかったことが明ら  
22 かにされたとし、栄養摂取状態が十分とはいえない Linxian の人口集団に  
23 対して β-カロテン等を 5.25 年間摂取させても肺癌死亡に減少は認められ  
24 なかったと結論している。(参照 1 9 6)

25  
26 c. ATBC 癌予防研究グループ (1994) の β-カロテン等サプリメント摂取  
27 及び肺癌発生率等に関する無作為割付臨床試験等

28 ATBC (Alpha-Tocopherol, Beta Carotene) 癌予防研究グループ  
29 (1994) の報告によれば、1985~1988 年にフィンランド南西部に居住す  
30 る 50~69 歳の男性 290,406 例に調査票を郵送して回答のあった 224,377  
31 例から抽出された男性喫煙者 (エントリー時点で一日喫煙本数 5 本以上)  
32 合計 29,133 例から構成された ATBC コホートについて<sup>16)</sup>、プラセボ摂取  
33 群へ 7,287 例、合成 β-カロテン (20 mg/人/日) (合成 β-カロテン 10%含  
34 有水溶性ビードレット入りカプセル (Hoffmann-La Roche 社製) として)  
35 摂取群へ 7,282 例、α-トコフェロール (50 mg/人/日) 摂取群へ 7,286 例、  
36 β-カロテン (同上) +α-トコフェロール (同上) 摂取群へ 7,278 例を二重  
37 盲検法により無作為に割り付け、5~8 年間 (中央値 6.1 年間) 摂取させ、  
38 定期的な血清中濃度の測定等のフォローアップを行う無作為割付臨床試  
39 験が実施されている。その結果、当該期間中に新たに肺癌と診断された者  
40 は 876 例、肺癌により死亡した者は 564 例であったとされている。血清  
41 中 β-カロテン濃度は β-カロテン摂取群でベースライン時点の 0.17 µg/mL  
42 (0.32 µM) から摂取開始 2 年後の 3.0 µg/mL (5.6 µM) へ 17.5 倍に増加

<sup>16)</sup> 癌既往歴や、ビタミン A 又は β-カロテンのサプリメントを一定量以上摂取していた者を除外したとされている。エントリー時点の年齢は平均 57.2 歳、一日喫煙本数は平均 20.4 本、喫煙年数は平均 35.9 年間であったとされている。

1 したとされている。血清中  $\beta$ -カロテン濃度上位 25%群及び下位 25%群の  
2 肺癌発生率は、10,000 例・年当たり 53.3 及び 43.1 であり、食事由来  $\beta$ -  
3 カロテン摂取量ベースライン値上位 25%群及び下位 25%群の肺癌発生率  
4 は 39.9 及び 47.9 であったとされている。プラセボ摂取群に対する  $\beta$ -カロ  
5 テン摂取群の摂取終了時までの累積肺癌発生率に係る相対危険度は 1.18  
6 (95%CI=1.03~1.36) ( $p=0.01$ ) であったとされている。一日喫煙本数  
7 の少ない者に限定すると、相対危険度は 0.97 (95%CI=0.76~1.23) と影  
8 響が認められなくなったとされている。肺癌以外の癌としては、前立腺癌  
9 及び胃癌の発生率が  $\beta$ -カロテン摂取群でプラセボ摂取群を上回ったとさ  
10 れている。肺癌による死亡率も  $\beta$ -カロテン摂取群で増加傾向 ( $p=0.08$ ) が  
11 認められ、そのほか虚血性心疾患並びに虚血性及び出血性脳疾患による死  
12 亡率が  $\beta$ -カロテン摂取群でプラセボ群を 11%上回ったとされている。プラ  
13 セボ摂取群に対する  $\beta$ -カロテン摂取群の総死亡率に係る相対危険度は  
14 1.08 (95%CI=1.01~1.16) ( $p=0.02$ ) であったとされている(参照 197)。

15 Albanes ら (1996) の報告によれば、ATBC 癌予防研究グループにより  
16 把握された肺癌発生者 876 例のほか、臨床試験終了直前に撮影された胸部  
17 X 線写真を基に臨床試験終了後に肺癌と診断された者等 18 例を追加した  
18 894 例について、改めて多変量比例ハザードモデルによる解析が実施され  
19 ている。その結果、プラセボ摂取群に対する  $\beta$ -カロテン摂取群の肺癌発生  
20 率に係る相対危険度は 1.16 (95%CI=1.02~1.33)、病理組織学的に肺癌  
21 と診断された 840 例に限定すると 1.15 (95%CI=1.00~1.31) であったと  
22 されている。この  $\beta$ -カロテン摂取による作用にはアルコール摂取量に関連  
23 した増加傾向が認められ、当該関係の  $p$  trend 値は、アルコール摂取量を  
24 スコアの 25 パーセントイル刻みとした場合 0.08、連続データとした場合  
25 0.05 であったとされている。プラセボ摂取群に対する  $\beta$ -カロテン摂取群の  
26 肺癌発生率に係る相対危険度は、エタノール摂取量が 11 g/人/日である者  
27 で 1.35 (95%CI=1.01~1.81) で、同摂取量が中央値未満の者で 1.03  
28 (95%CI=0.85~1.24)、非飲酒者で 0.93 (95%CI=0.65~1.33) であっ  
29 たとされている。また、プラセボ摂取群に対する  $\beta$ -カロテン摂取群の肺癌  
30 発生率に係る相対危険度は、喫煙本数 5~19 本/日の者で 0.97  
31 (95%CI=0.76~1.23)、喫煙本数 20 本以上/日の者で 1.25 (95%CI=1.07  
32 ~1.46) であったとされている。以上より Albanes らは、ATBC 癌予防研  
33 究グループによって報告された  $\beta$ -カロテンのサプリメント摂取による喫  
34 煙者での肺癌発生率増加は喫煙量及び飲酒量の高値に関連している可能  
35 性を指摘している。(参照 198)

36 Virtamo ら (2003) の報告によれば、ATBC コホート 29,133 例のうち  
37 25,563 例について、1993 年 5 月~1999 年 4 月までの 6 年間の癌発生率  
38 及び死因別死亡率並びに 1993 年 5 月~2001 年 4 月までの 8 年間の総死  
39 亡率についてフォローアップを実施している。その結果、上記 6 年間にお  
40 ける肺癌発症例は 1,037 例であり、プラセボ摂取群に対する  $\beta$ -カロテン摂  
41 取群の肺癌発生率に係る相対危険度は 1.06 (95%CI=0.94~1.20) であ  
42 ったとされている。その他の癌発生についても  $\beta$ -カロテン摂取による予防効  
43 果は認められなかったとされている。上記 8 年間における死亡者数は合計  
44 7,261 例であり、プラセボ摂取群に対する  $\beta$ -カロテン摂取群の総死亡率に

1 係る相対危険度は 1.07 (95%CI=1.02~1.12) であったとされている。以上より Virtamo らは、臨床試験終了 4~6 年後には  $\beta$ -カロテン摂取による  
2 肺癌剰余リスクは消失したと結論している。(参照 199)

3 Holick ら (2003) の報告によれば、ATBC 癌予防研究グループによる  
4 コホートのうち、エントリー時点で食事 (276 項目) 摂取調査に完全に回  
5 答し、喫煙歴並びに血清中  $\beta$ -カロテン及びレチノール濃度が把握されてい  
6 た 50~69 歳の男性喫煙者 27,084 例 (279,201 例・年間) について 1998  
7 年 12 月までの最長 14 年間 (中央値 11 年間) フォローアップを行い (フ  
8 ォローアップ期間中肺癌発症例 1,644 例)、Cox 比例ハザードモデルを用  
9 いて年齢、喫煙年数、一日喫煙本数、介入 ( $\beta$ -カロテン等摂取) の有無、  
10  $\beta$ -カロテン等のサプリメントの使用、エネルギー摂取量、コレステロール  
11 及び脂質で調整を行った多変量相対危険度が算出されている。その結果、  
12 野菜類・果実類摂取量下位 20%群に対する同上位 20%群の肺癌発生に係  
13 る多変量相対危険度は 0.73 (95%CI=0.62~0.86)、血清  $\beta$ -カロテン濃度  
14 下位 20%群 (<99  $\mu\text{g/L}$ ) に対する同上位 20%群 (>290  $\mu\text{g/L}$ ) の肺癌発生  
15 に係る多変量相対危険度は 0.81 (95%CI=0.69~0.95) であったとされて  
16 いる。(参照 200)

#### 17 18 19 d. Greenberg ら (1994) の米国における $\beta$ -カロテン等サプリメント摂取 20 及び大腸ポリープ等再発率に関する無作為割付臨床試験

21 Greenberg ら (1994) の報告によれば、米国の臨床センター 6 施設にお  
22 いて 1984 年 12 月~1988 年 6 月に大腸ポリープを 1 個以上切除した者か  
23 ら構成された Polyp Prevention Study コホートから選ばれた、予備調査  
24 でプラセボ摂取 3 か月間遵守率が 80%以上であった 864 例について、プ  
25 ラセボ摂取群、 $\beta$ -カロテン (25 mg/人/日) ( $\beta$ -カロテン大豆油溶液入りゼ  
26 ラチンカプセル (BASF 社製) として) 摂取群、ビタミン C (1 g/人/日)  
27 +ビタミン E (400 mg/人/日) 摂取群又は  $\beta$ -カロテン (25 mg/人/日) +  
28 ビタミン C (1 g/人/日) +ビタミン E (400 mg/人/日) 摂取群へ無作為に  
29 割り付け、4 年間反復経口摂取させ、エントリー 1 及び 4 年後に大腸内視  
30 鏡検査を行って大腸ポリープ再発率を把握する無作為割付臨床試験が実  
31 施されている。うち 751 例が 4 年間の臨床試験を終えたとされている。そ  
32 の結果、プラセボ摂取群に対する  $\beta$ -カロテン摂取群の大腸ポリープ再発率  
33 に係る相対危険度は、1.01 (95%CI=0.85~1.20) であったとされている。  
34 いずれの介入摂取も、発生部位及びサイズ別にみたポリープ再発の予防に  
35 無効であったとされている。(参照 201)

36 Nierenberg ら (1997) の報告によれば、Polyp Prevention Study にお  
37 けるプラセボ摂取群及び  $\beta$ -カロテン (25 mg/人/日) ( $\beta$ -カロテン大豆油溶  
38 液入りゼラチンカプセル (BASF 社製) として) 摂取群で試験期間 (4 年  
39 間) 中当該カプセル摂取遵守率が 85%以上であった者を各群 54 例無作為  
40 に抽出し、その血清中  $\beta$ -カロテン等濃度を測定する試験が実施されている。  
41 その結果、血清中  $\beta$ -カロテン濃度は、プラセボ摂取群でベースライン値  
42 0.415  $\mu\text{M}$  に対し 0.383  $\mu\text{M}$  (-7.4%)、 $\beta$ -カロテン摂取群でベースライン値  
43 0.405  $\mu\text{M}$  に対し 1.019  $\mu\text{M}$  (151.2%) であり、各群の濃度変化に有意差  
44 が認められたとされている。一方、血清中レチノール濃度は、プラセボ摂  
45 取群でベースライン値 2.50  $\mu\text{M}$  に対し 2.49  $\mu\text{M}$ 、 $\beta$ -カロテン摂取群で 2.61

1  $\mu\text{M}$  に対し  $2.44 \mu\text{M}$  であり、各群の濃度変化に有意差は認められなかった  
2 とされている。(参照 2 0 2)

3  
4 e. MacLennan ら (1995) のブリスベン、メルボルン及びシドニーにおけ  
5 る  $\beta$ -カロテン等サプリメント摂取及び大腸腺腫再発率に関する無作為  
6 割付臨床試験

7 MacLennan ら (1995) の報告によれば、1985 年 10 月以降の半年間に  
8 オーストラリアのブリスベン、メルボルン及びシドニーにおいて組織学的  
9 に 1 個以上の大腸腺腫が確認され、全腺腫が除去されたことが大腸内視鏡  
10 専門医により確認された患者 411 例について、プラセボ、脂肪低減 (総エ  
11 ネルギー摂取量 25%相当量以下に制限) 食、小麦もみ殻 (25 g/人/日) 又  
12 は  $\beta$ -カロテン (Hoffmann-La Roche 社製) (20 mg/人/日) のいずれか 1  
13 ~4 つを摂取する 8 群へ一部二重盲検法により無作為に割り付け、1988  
14 年 4 月までの 24 か月間 ( $\beta$ -カロテンについては政府の承認が得られるま  
15 までプラセボに代えたため、摂取期間が 1 年間以上の者は 98%であったが、  
16 18 か月間以上の者は 74.2%であったとされている。) 、同意が得られた  
17 場合には 48 か月間フォローアップを行う無作為割付臨床試験が実施され  
18 ている。その結果、大腸腺腫再発率は、いずれの介入群でもプラセボ摂取  
19 群より有意に低下しなかったとされている。プラセボ摂取群に対する  $\beta$ -  
20 カロテン摂取群の大腸腺腫再発率に係る相対危険度 (エントリー大腸内視  
21 鏡検査時の腺腫個数、臨床試験前の腺腫個数及び 1 親等親類の大腸癌既往  
22 歴で調整) は、24 か月間のフォローアップで 1.4 (95%CI=0.8~2.3) 、  
23 48 か月間のフォローアップで 1.3 (95%CI=0.8~2.2) であったとされて  
24 いる。(参照 2 0 3)

25  
26 f. Hennekens ら (1996) の米国における  $\beta$ -カロテンサプリメント摂取及  
27 び癌死亡率等に関する PHS 無作為割付臨床試験等

28 Hennekens ら (1996) の報告によれば、米国の 40~84 歳の健康な男  
29 性医師 22,071 例 (1982 年時点で現喫煙者 11%、元喫煙者 39%及び喫煙  
30 未経験者 49%) について、うち 11,036 例を  $\beta$ -カロテン (BASF 社製) 摂  
31 取群 (50 mg/人/2 日) 、11,035 例をプラセボ摂取群へ二重盲検法により  
32 無作為に割り付け、1982~1995 年 12 月まで平均 12.5 年間反復経口摂取  
33 させ、フォローアップする PHS (Physicians' Health Study) 無作為割付  
34 臨床試験が実施されている。その結果、 $\beta$ -カロテン摂取群の血清中  $\beta$ -カロ  
35 テン濃度は中央値  $1,176 \mu\text{g/L}$  ( $2.19 \mu\text{M}$ ) とプラセボ摂取群 ( $306 \mu\text{g/L}$  ( $0.57$   
36  $\mu\text{M}$ ) ) の約 4 倍高かったとされている。総死亡率、肺癌を含む癌の発生  
37 率及び心血管疾患発生率に両群間で実質的な差は認められなかったとさ  
38 れている。 $\beta$ -カロテン摂取群及びプラセボ摂取群で 1,273 例及び 1,293 例  
39 の合計 2,566 例に癌 (非メラノーマ皮膚癌を除く。) が新たに発生したが、  
40 プラセボ摂取群に対する  $\beta$ -カロテン摂取群の総死亡率、癌死亡率及び癌発  
41 生率に係る相対危険度は 1.02 (95%CI=0.93~1.11) 、1.02 (95%CI=0.89  
42 ~1.18) 及び 0.98 (95%CI=0.91~1.06) であったとされている。また、  
43 肺癌発生率に係る相対危険度は現喫煙者で 0.90 (95%CI=0.58~1.40) 、  
44 元喫煙者で 1.00 (95%CI=0.62~1.61) 及び喫煙未経験者で 0.78  
45 (95%CI=0.34~1.79) であったとされている。 $\beta$ -カロテン摂取群及びプ

1 ラセボ摂取群で、肺癌発症者数は 82 例及び 88 例、癌死亡者数は 386 例  
2 及び 380 例、総死亡者数は 979 例及び 968 例であり、いずれのエンドポ  
3 イントについても両群間で統計学的有意差はなかったとされている。試験  
4 開始時点で現喫煙者（全例の 11%）又は元喫煙者（同 39%）であった者  
5 に限定しても、上記の全てのエンドポイントにおいて両群間で統計学的有  
6 意差はなかったとされている。以上より Hennekens らは、本試験におけ  
7 る 12 年間の  $\beta$ -カロテンのサプリメントとしての摂取は癌発生率及び総死  
8 亡率において利益も危害ももたらさなかったと結論している。（参照  
9 204）

10 Cook ら（2000）の報告によれば、PHS 無作為割付臨床試験コホートの  
11 うち、無作為化後～1995 年 12 月 31 日までに新たに癌を発症した者 4,146  
12 例中最終確認できなかった例を除いた 2,667 例（プラセボ摂取群 1,353 例、  
13  $\beta$ -カロテン摂取群 1,314 例）のうち、1,117 例が前立腺癌、267 例が大腸  
14 癌、178 例が肺癌症例であったとされている。Cox 比例ハザードモデル（エ  
15 ントリ時点の年齢等で調整）で解析を行ったところ、プラセボ摂取群に対  
16 する  $\beta$ -カロテン摂取群の各癌発生率に係る相対危険度（p 値）は、全ての  
17 癌で 1.0（95%CI=0.9～1.0）（0.41）、前立腺癌で 1.0（95%CI=0.9～1.1）  
18 （0.62）、結腸癌で 0.9（95%CI=0.7～1.2）（0.48）、肺癌で 0.9（95%CI=0.7  
19 ～1.2）（0.54）、リンパ腫で 1.0（95%CI=0.8～1.4）（0.77）、白血病  
20 で 0.8（95%CI=0.5～1.2）（0.31）、メラノーマで 0.9（95%CI=0.6～1.2）  
21 （0.45）、膀胱癌で 1.5（95%CI=1.0～2.2）（0.04）、脳腫瘍で 0.8（95%CI=0.5  
22 ～1.3）（0.29）、膵臓癌で 1.4（95%CI=0.8～2.6）（0.20）、胃癌で 0.9  
23 （95%CI=0.5～1.8）（0.87）、甲状腺癌で 9.5（2.2～40.7）（0.003）で  
24 あったとされている。これらのうち、甲状腺癌についてのみ有意差が見ら  
25 れたが、 $\beta$ -カロテン摂取群 19 例及びプラセボ摂取群 2 例とごく少数例に  
26 基づく結果であったとされている。そのほかいずれの間にも有意差はなく、  
27 発症時期による差もなかったとされている。全癌発生率に係る相対危険度  
28 は、70 歳以上の者に限定すると 0.8（95%CI=0.7～1.0）（0.06）、現喫  
29 煙者に限定すると 1.0（95%CI=0.9～1.2）（0.76）、毎日飲酒する者に限  
30 定すると 0.9（95%CI=0.8～1.0）（0.03）、BMI の上位 25%の者に限定  
31 すると 0.9（95%CI=0.7～1.0）（0.04）と不変又は低下したとされている。  
32 （参照 205）

33 SCF は、PHS について、喫煙者を多く含んでいないこと、前癌病変の  
34 発生を観察していないことから、より確定的な結論を導き出すには更なる  
35 分析が必要であると指摘している。（参照 3）

36 Grodstein ら（2007）の報告によれば、PHS 無作為割付臨床試験の終  
37 了後も盲検が維持されていた同試験参加者で、改めて PHSII への参加を  
38 表明した男性医師 7,641 例について、PHS でのプラセボ摂取群又は  $\beta$ -カ  
39 ロテン摂取群への無作為割付はそのまま維持（結果として  $\beta$ -カロテン摂取  
40 群の割合は 50.6%であったとされている。）した上で、1997 年 8 月以降  
41 更にプラセボ摂取群、ビタミン E（400 IU/人/2 日）摂取群、アスコルビ  
42 ン酸（500 mg/人/日）摂取群又は複合ビタミン摂取群へ無作為に割り付け、  
43 また、1998～2001 年に新たに 55 歳以上の男性医師 7,000 例について  
44 PHSII でのプラセボ摂取群又は介入摂取群へ無作為に割り付け、2003 年

1 5月まで反復経口摂取させたとされている。この PHSII 参加者のうち 65  
2 歳超の者（プラセボ摂取群 2,989 例及び  $\beta$ -カロテン摂取群 2,967 例（うち  
3 PHS からの参加者 2,021 例及び 2,031 例））を対象に、1998～2001 年に  
4 認知機能検査（一般認知、言語性記憶及びカテゴリー流暢性）が実施され  
5 ている。その結果、PHSII からの参加者 1,904 例（平均摂取期間 1 年間）  
6 における認知機能は各群で同様であったが、PHS からの参加者 4,052 例  
7 （平均摂取期間 18 年間）における認知機能は  $\beta$ -カロテン摂取群でプラセ  
8 ボ摂取群よりも有意に高かった（z スコア平均値の差 0.047（95%CI=0.00  
9 ～0.09））（ $p=0.03$ ）とされている。以上より Grodstein らは、 $\beta$ -カロテ  
10 ンのサプリメントとしての長期摂取は認知機能に有益である可能性を指  
11 摘している。（参照 206）

12  
13 g. Omenn ら（1996a、1996b）の米国における  $\beta$ -カロテン等サプリメント  
14 ト摂取及び肺癌発生率等に関する CARET 無作為割付臨床試験等

15 Omenn ら（1996a、1996b）の報告によれば、米国における肺癌ハイ  
16 リスクグループ<sup>17</sup>の男女合計 18,314 例について、プラセボ摂取群及び  $\beta$ -  
17 カロテン（30 mg/人/日）＋パルミチン酸レチニル（25,000 IU/人/日）（以  
18 下この項において「 $\beta$ -カロテン等」という。）摂取群への無作為割付を二  
19 重盲検法により行い、肺癌発生予防に係る CARET（Carotene and  
20 Retinol Efficacy Trial）無作為割付臨床試験が実施されている。その結果、  
21 5 年間で血清中  $\beta$ -カロテン濃度は  $\beta$ -カロテン等摂取群で 12 倍に増加（170  
22  $\mu\text{g/L}$ →2,100  $\mu\text{g/L}$ ）したとされている。73,135 例・年間（平均 4.0 年間）  
23 のフォローアップの結果、新たに 388 例が肺癌と診断されている。プラセ  
24 ボ摂取群に対する  $\beta$ -カロテン等摂取群の肺癌発生率に係る相対危険度は  
25 1.28（95%CI=1.04～1.57）であったが、無作為化の時点で喫煙していた  
26 者に限定すると相対危険度 1.42（95%CI=1.07～1.87）であったのに対し、  
27 無作為化の時点で 2 年間以上禁煙していた者に限定すると相対危険度  
28 0.80（95%CI=0.48～1.31）であったとされている。プラセボ摂取群に対  
29 する  $\beta$ -カロテン等摂取群の何らかの疾患、肺癌及び心血管疾患による死亡  
30 率に係る相対危険度は、それぞれ 1.17（95%CI=1.03～1.33）、1.46  
31 （95%CI=1.07～2.00）及び 1.25（95%CI=0.99～1.61）であったとされ  
32 ている。このため本研究は、1996 年 1 月 11 日、予定よりも 21 か月間早  
33 く中止されている。Omenn らは、 $\beta$ -カロテン等の摂取による肺癌予防  
34 効果はなく、 $\beta$ -カロテン等の摂取による肺癌発生率及び肺癌死亡率の増加  
35 が認められたと結論している（参照 207、208）。Goodman ら（1994）  
36 の報告によれば、CARET 無作為割付臨床試験参加者のうち  $\beta$ -カロテン等  
37 を最長 6 年間摂取した 2,319 例<sup>18</sup>の血清中  $\beta$ -カロテン等濃度を測定する  
38 試験が実施されている。その結果、 $\beta$ -カロテン等摂取群の血清中  $\alpha$ -トコフ  
39 フェロール濃度は、わずかだがプラセボ摂取群よりも有意な増加が認められ、  
40 減少は認められなかったとされている（参照 209）。

41 McLarty ら（1995）の報告によれば、米国テキサス州のアスベスト事  
42 業所元作業従事者から構成された Tyler コホート及び同州周辺の絶縁体・

<sup>17</sup> アスベストに職業暴露した 45～74 歳の者及び喫煙経験のある 50～59 歳の者が対象とされている。

<sup>18</sup> うち 1,035 例は CARET 試験のパイロットスタディから参加し毎年採血、1,284 例はその後参加し 2 年に 1 度採血していたとされている。

1 配管施工作業従事者労働組合員の合計 755 例から構成されたコホートに  
2 ついて、プラセボ摂取群又はβ-カロテン (BASF 社製) (50 mg/人/2 日)  
3 +レチノール (25,000 IU/人/2 日) 摂取群へ二重盲検法により無作為に割  
4 り付け、中央値約 5 年間反復経口摂取させる無作為割付臨床試験 (CARET  
5 無作為割付臨床試験のパイロットスタディ) が実施されている。その結果、  
6 血清中 β-カロテン及びレチノール濃度は β-カロテン等摂取群でプラセボ  
7 摂取群よりも有意に増加したが、臨床的に毒性兆候は認められなかったと  
8 されている。β-カロテン等摂取群の約 35%の者に皮膚の黄色化が認められ  
9 たとされている。血清中 β-カロテン濃度ベースライン値は、食事由来 β-  
10 カロテン摂取量で調整を行っても、喫煙者及び飲酒者で有意に低かった  
11 ( $p<0.0001$ ) とされている。血清中レチノール濃度ベースライン値は、喫  
12 煙者で有意に低く ( $p<0.002$ )、飲酒者で有意に高かった ( $p<0.001$ ) と  
13 されている。β-カロテン等反復経口摂取後の血清中 β-カロテン濃度も喫煙  
14 者及び飲酒者で有意に低かった ( $p<0.001$ ) とされている。β-カロテン等  
15 摂取による喀痰細胞異型性に有意な減少は認められなかったとされてい  
16 る (参照 3、210)。SCF2000a では、BASF 社製 β-カロテン 50 mg  
17 は Hoffmann-La Roche 社製 β-カロテン 30 mg に相当するとされている  
18 (参照 3)。

19 Goodman ら (2004) の報告によれば、CARET 無作為割付臨床試験の  
20 対象者のうち 17,140 例について、臨床試験終了後の 1996 年 1 月 12 日～  
21 2001 年 12 月 31 日の約 6 年間、フォローアップを実施している。その結  
22 果、フォローアップ期間中のプラセボ摂取群に対する β-カロテン等摂取群  
23 の肺癌発生率に係る相対危険度は、臨床試験期間中の 1.28 (95%CI=1.04  
24 ~1.57) よりも低い 1.12 (95%CI=0.97~1.31) であり、プラセボ摂取群  
25 との間で統計学的有意差は認められなくなったが、臨床試験期間終了後も  
26 4 年間は 1.1 を上回っており、1997 年 11 月～1999 年 8 月にはその 95%CI  
27 下限値が 1.0 を上回っていたことが明らかにされている。フォローアップ  
28 期間中の女性の肺癌発生率に係る相対危険度 1.33 (95%CI=0.96~1.84)  
29 は男性のそれ<sup>(19)</sup>を大きく上回っていたとされている。また、フォローアッ  
30 プ期間中のプラセボ摂取群に対する β-カロテン等摂取群の総死亡率に係  
31 る相対危険度は、臨床試験期間中の 1.17 (95%CI=1.03~1.33) よりも低  
32 い 1.08 (95%CI=0.99~1.17) となり、プラセボ摂取群との間で統計学的  
33 有意差は認められなくなったが、フォローアップ期間中を通して 1.0 を上  
34 回っていたとされている。女性の総死亡率に係る相対危険度 1.37  
35 (95%CI=1.16~1.62) は男性のそれ<sup>(20)</sup>をフォローアップ期間中大きく上  
36 回り、その 95%CI 下限値はフォローアップ期間中常に 1.0 を上回ってい  
37 たとされている。(参照 211)

#### 38 39 h. Lee ら (1999) の米国における β-カロテン等サプリメント摂取及び癌等 40 発生率に関する WHS 無作為割付臨床試験

41 Lee ら (1999) の報告によれば、米国において癌、冠動脈性心疾患及び  
42 脳血管疾患の既往歴のない 45 歳以上の医療専門職の女性 39,876 例につい

<sup>19</sup> 喫煙者男性 (アスベスト職業暴露男性を除く。) で 1.14 (95%CI=0.89~1.45) であったとされている。

<sup>20</sup> 喫煙者男性 (アスベスト職業暴露男性を除く。) で 0.93 (95%CI=0.89~1.13) であったとされている。

1 て、プラセボ摂取群又はβ-カロテン（BASF社製）（50 mg/人/2日）、ビ  
2 タミンE（600 IU/人/2日）若しくはアスピリン（100 mg/人/2日）のい  
3 れか1～3剤を摂取する群の計8群へ二重盲検法により無作為に割り付け、  
4 1993年4月から1996年1月に中止される<sup>21</sup>まで反復経口摂取させた  
5 WHS（Women's Health Study）無作為割付臨床試験が実施されている。  
6 β-カロテンを摂取する群及び非摂取群に割り付けられた者は19,939例及  
7 び19,937例であったとされている。その結果、β-カロテンの摂取期間は  
8 中央値2.1年間（0.00～2.72年間）であり、その後中央値2.0年間のフォ  
9 ローアップが行われている。試験期間中β-カロテンを摂取する群及び非摂  
10 取群で378例及び369例に癌（非メラノーマ皮膚癌を除く。）が発生し  
11 たが、β-カロテン非摂取群に対するβ-カロテンを摂取する群の癌発生率に  
12 係る相対危険度は1.03（95%CI=0.89～1.18）であり、両群の癌発生率及  
13 び部位別癌発生率に統計学的有意差は認められなかったとされている。エ  
14 ントリー時点で喫煙者であった者（全例の13%）に限定しても、β-カロ  
15 テン非摂取群に対するβ-カロテンを摂取する群の癌発生率に係る相対危  
16 険度は1.11（95%CI=0.78～1.58）であり、両群の癌発生率に統計学的有  
17 意差は認められなかったとされている。（参照212）  
18

19 i. Baronら（2003）の米国におけるβ-カロテン等サプリメント摂取及び  
20 結直腸ポリープ再発率に関するAPP無作為割付臨床試験

21 Baronら（2003）の報告によれば、1984年12月～1988年6月に米国  
22 の医療施設7機関において結直腸ポリープを除去し、エントリー時点でポ  
23 リープの認められなかった者864例（エントリー時点の食事由来β-カロテ  
24 ン推定摂取量4.7 mg/人/日）について、プラセボ摂取群へ214例、β-カロ  
25 テン（25 mg/人/日）摂取群へ217例、ビタミンC+E（1,000 mg+400 mg/  
26 人/日）摂取群へ225例、β-カロテン（同上）+ビタミンC+E（同上）摂取  
27 群へ208例を二重盲検法により無作為に割り付け、摂取開始1年後及び4  
28 年後に内視鏡検査によりポリープの再発の有無を見るAPP（Antioxidant  
29 Polyp Prevention）無作為割付臨床試験が実施されている。1992年12月  
30 に試験は終了している。その結果、プラセボ摂取群に対するβ-カロテン摂  
31 取群のポリープ（1個以上）再発率に係る相対危険度（調整済）は、全体  
32 で1.01（95%CI=0.85～1.20）、飲酒及び喫煙未経験者で0.56（95%CI=0.35  
33 ～0.89）であったが、現喫煙者で1.36（95%CI=0.70～2.62）、現飲酒者  
34 で1.13（95%CI=0.89～1.43）、現喫煙者でアルコールを1日に1本以上  
35 摂取する者では2.07（95%CI=1.39～3.08）に増加したとされている。以  
36 上よりBaronらは、β-カロテンのサプリメント摂取による結直腸ポリープ  
37 再発率は飲酒及び喫煙により変化すると結論している。（参照213）  
38

39 ③ 疫学研究：食事由来摂取と発がん・死亡に関する観察研究

40 a. Bjelkeら（1975）のノルウェーにおける食事由来ビタミンA摂取指数  
41 等及び肺癌発生率等に関するコホート前向き観察研究

42 Bjelkeら（1975）の報告によれば、ノルウェーにおいて、1964年に喫

<sup>21</sup> PHS試験でβ-カロテン摂取と発がんとの関係が明らかにされなかったこと、ATBC癌予防研究グループによる介入研究やCARET介入研究でβ-カロテン摂取による有害影響が示唆されたことを理由としている。

1 煙習慣及び 1967 年に食事摂取状況について報告し、1968 年頭時点で生存  
2 していた男性のうち 75 歳以上の者を除く 8,278 例から構成されたコホー  
3 トについて、約 5 年後の 1973 年 3 月 1 日時点のがん登録上の記録と照合  
4 を行うコホート前向き観察研究が実施されている。その結果、(i) ビタミ  
5 ン A 摂取指数は喫煙レベルにかかわらず肺癌発生率と逆相関の関係にあ  
6 ること、(ii) この関係は腺癌以外の肺癌発生に限定するとより明瞭になる  
7 こと等が明らかにされている。(参照 2 1 4)

8  
9 **b. Mettlin ら (1979b) のニューヨーク州における食事由来ビタミン A 摂**  
10 **取指数及び肺癌発生率に関する病院ベースの症例対照研究**

11 Mettlin ら (1979b) の報告によれば、米国ニューヨーク州の医療施設  
12 において、白人男性の肺癌症例 292 例及びその病院対照 (癌及び呼吸器疾  
13 患のない者) 801 例を基に病院ベースの症例対照研究が実施されている。  
14 食事由来ビタミン摂取指数は、対照よりも症例で低かったとされている。  
15 食事由来ビタミン A 摂取指数の減少による肺癌発生率に係るオッズ比の  
16 増加は、60 歳以上で喫煙数 1 箱/日超の者に限定したときもっとも顕著で  
17 あり、ビタミン A 摂取指数低値 (74,000 IU/月以下) 群のオッズ比は 2.4  
18 であり、高値 (125,000 IU/月以上) 群に比べて有意に高かった ( $p \leq 0.05$ )  
19 とされている。(参照 2 1 5)

20  
21 **c. Shekelle ら (1981) のイリノイ州における食事由来カロテノイド類摂**  
22 **取量及び肺癌発生率に関するコホート前向き観察研究**

23 Shekelle ら (1981) の報告によれば、1959 年に食事 (195 品目) 摂取  
24 調査に回答した米国イリノイ州シカゴの Western Electric 社  
25 Hawthorne Works 従業員の中年男性 1,954 例から構成されたコホート  
26 について 19 年間フォローアップを行うコホート前向き観察研究が実施  
27 されている。その結果、フォローアップ期間中に新たに非メラノーマ皮  
28 膚癌 36 例、肺癌 33 例、前立腺癌 29 例、結腸癌 29 例、直腸癌 20 例、  
29 膀胱癌 19 例、類表皮癌 (頭頸部) 14 例及びその他の癌 28 例の発生が  
30 把握されている。このうち、肺癌発生率についてのみ食事由来カロテノ  
31 イド類の摂取と有意な逆相関関係が認められたとされている。食事由来  
32 カロテノイド類摂取量上位 25%群に対する下位 25%、25~50%及び 50  
33 ~75%群の肺癌発生率に係る相対危険度は 7.0、5.5 及び 3.0 であり、喫  
34 煙期間 30 年以上の者に限定すると 8.1、5.6 及び 3.9 であったとされる。  
35 食事由来レチノール及びその他の栄養素の摂取と肺癌発生率との間に  
36 有意な関係は認められなかったとされている。(参照 2 1 6)

37  
38 **d. Modan ら (1981) のテルアビブにおけるカロテン含有食品摂取頻度等**  
39 **及び消化器癌発生率に関する病院・一般人口ベースの症例対照研究**

40 Modan ら (1981) の報告によれば、1967~1969 年にイスラエルのテ  
41 ルアビブの医療施設において消化器癌の外科的治療を受け、食事調査に回  
42 答した消化器癌症例 406 例 (胃癌 154 例、結腸癌 171 例、直腸癌 66 例及  
43 びその他 15 例) 並びにそれと年齢、性別、人種及びイスラエル在住期間  
44 で個人マッチング (各 1:1) を行った病院対照 406 例及び同一居住地域対  
45 照 406 例を基に病院・一般人口ベースの症例対照研究が実施されている

1 (参照 2 1 7)。カロテン含有食品摂取頻度高値群 (1 日 6 品以上) (症  
2 例 7 例、対照 35 例) に対する低値群 (1 日 0 品) (症例 126 例、対照 175  
3 例) の消化器癌発生率に係るオッズ比は 3.55 と算出される。

4  
5 e. Kvale ら (1983) のノルウェーにおける食事由来ビタミン A 等摂取頻  
6 度及び肺癌発生率に関するコホート前向き観察研究

7 Kvale ら (1983) の報告によれば、ノルウェーにおいて、1967 年に食  
8 事摂取調査に回答した(i) 一般人口から抽出された男性 7,966 例及び(ii)  
9 米国移住者兄弟名簿から抽出された男性 3,409 例並びに 1967~1969 年に  
10 別途消化器癌症例対照研究で対象とされた患者の家族男女 5,338 例の計  
11 16,713 例 (男性 13,785 例及び女性 2,928 例) から構成されたコホートに  
12 ついて、1978 年末まで 11.5 年間のフォローアップを行うコホート前向き  
13 観察研究が実施されている。その結果、168 例が肺癌と診断されていたこ  
14 とが把握され、年齢、性別及び居住地域の特徴で調整を行った上で解析を  
15 行ったところ、食事由来ビタミン A 摂取頻度指数<sup>(22)</sup>5 未満群に対する 10  
16 以上群の癌発生率に係る相対危険度は、全癌で 0.62、全肺癌で 0.52、肺  
17 扁平上皮・肺小細胞癌で 0.32 (いずれも  $p \leq 0.05$ ) であり、食事由来ビタ  
18 ミン A 及びプロビタミン摂取頻度高値による発がん防止効果が、特に肺扁  
19 平上皮・肺小細胞癌に関して見られたとされている。肺癌発生率と強い逆  
20 相関関係にあった個別食品は、食事由来ビタミン A 摂取頻度指数に大きく  
21 寄与していた牛乳及びにんじんであったとされている。(参照 2 1 8)

22  
23 f. Hinds ら (1984) のハワイ州における食事由来カロテン等摂取量及び肺  
24 癌発生率に関する一般人口ベースの症例対照研究

25 Hinds ら (1984) の報告によれば、1979 年 9 月~1982 年 10 月に面接  
26 で詳細な食事調査を行った、米国ハワイ州在住の様々な人種の原因性肺癌  
27 症例 364 例及びそれと年齢及び性別で個人マッチングを行った一般人口  
28 対照 627 例を基に一般人口ベースの肺癌症例対照研究が実施されている。  
29 その結果、人種、喫煙歴、職業及びその他様々な交絡要因で調整した上で  
30 解析を行ったところ、食事由来カロテン摂取量と肺癌発生率との間の逆相  
31 関関係が男性に認められたが、女性には認められなかったとされている。  
32 多変量ロジスティック回帰分析 (年齢、性別、人種、コレステロール摂取  
33 量、就業状態及び年間喫煙箱数で適宜調整) を実施したところ、食事由来  
34 カロテン摂取量上位 25%群 (93,000 IU 以上/週) に対する下位 25%群  
35 (37,800 IU 未満/週) の肺癌発生率に係るオッズ比は、喫煙者に限定する  
36 と 1.8 (95%CI=1.1~3.1)、男性に限定すると 2.2 (95%CI=1.3~3.7) で  
37 あったとされている。(参照 2 1 9)

38  
39 g. Ziegler ら (1984) のニュージャージー州における食事由来カロテン等  
40 摂取量及び肺癌発生率に関する一般人口ベースの症例対照研究

41 Ziegler ら (1984) の報告によれば、1980 年 9 月~1981 年 10 月に組  
42 織学的に気管、気管支又は肺の原因性癌と診断された、米国ニュージャ  
43 ジー州内の肺癌高死亡率地域 6 か所に居住する白人男性症例 1,084 例のう

<sup>22</sup> 牛乳で 0.82×杯/日、にんじん、卵、トマト及びベルタバガで 0.44、0.05、0.04、0.03×回/月等により算出したとされている。

1 ち有効回答を得た 750 例並びに(i) 同州内運転免許取得者から無作為に抽  
2 出して当該症例と年齢、人種及び居住地域で個人マッチングを行った対照  
3 又は(ii) 当該対照が死亡その他により面接不可能であった場合には同州  
4 死亡者名簿から年齢、人種、居住地域及び死亡年で個人マッチングを行っ  
5 た 1,422 例のうち有効回答を得た 888 例を基に、一般人口ベースの症例対  
6 照研究が実施されている。本研究では、調査の約 4 年前の時点における食  
7 品摂取状況を 44 食品群から回答させ、それを基に食事由来カロテン、レ  
8 チノール及び総ビタミン A 摂取量が推定されている。その結果、最終学歴  
9 及び喫煙期間・程度で調整したところ、食事由来カロテン推定摂取量と肺  
10 癌（特に肺扁平上皮癌）発生率との間に有意な逆相関関係が認められ、食  
11 事由来カロテン推定摂取量低値群の高値群に対する肺扁平上皮癌発生率  
12 に係るオッズ比は 1.4 (95%CI=1.0~2.1) であったとされている。一方、  
13 食事由来カロテン推定摂取量と肺腺癌発生率との間や、食事由来レチノール  
14 又は総ビタミン A 推定摂取量と肺癌発生率との間に相関性は認められ  
15 なかったとされている。(参照 2 2 0)

16  
17 **h. Wu ら (1985) のカリフォルニア州における食事由来  $\beta$ -カロテン等摂取**  
18 **量及び肺癌発生率に関する居住地域ベースの症例対照研究**

19 Wu ら (1985) の報告によれば、1981 年 4 月 1 日~1982 年 8 月 31 日  
20 の 17 か月間に米国カリフォルニア州ロサンゼルス郡のがん登録で特定さ  
21 れた白人女性の肺腺癌症例 149 例及び肺扁平上皮癌症例 71 例並びにそれ  
22 らと年齢及び性別で個人マッチングを行った居住地域対照 220 例を基に  
23 居住地域ベースの症例対照研究が実施されている。肺腺癌症例の半数及び  
24 肺扁平上皮癌のほとんどは喫煙者であったとされている。その結果、食  
25 事由来  $\beta$ -カロテン摂取量上位 25%群 (4,000 IU/人/日超) に対する下位 25%  
26 群 (2,000 IU/人/日未満) の肺腺癌発生率に係るオッズ比は 2.5 (95%CI=1.1  
27 ~5.7) と有意な増加が認められたとされている。(参照 2 2 1)

28  
29 **i. Samet ら (1985) のニューメキシコ州における食事由来カロテン等摂**  
30 **取頻度及び肺癌発生率に関する一般人口ベースの症例対照研究**

31 Samet ら (1985) の報告によれば、米国ニューメキシコ州がん登録を  
32 通じて把握された、1980~1982 年に原発性肺癌（肺胞細胞癌を除く。）  
33 を発症した白人症例 447 例及びそれと年齢、性別及び民族で個人マッチン  
34 グを行った居住地域対照 759 例を基に一般人口ベースの症例対照研究が  
35 実施されている。その結果、食事由来カロテン摂取頻度上位 33%群に対す  
36 る下位 33%群の肺癌発生率に係るオッズ比（喫煙量及び喫煙状態で調整）  
37 は 1.3 (95%CI=0.9~1.8) であったとされている。(参照 2 2 2)

38  
39 **j. Ziegler ら (1986) のニュージャージー州における食事由来カロテノイ**  
40 **ド類等摂取量及び肺癌発生率に関する一般人口ベースの症例対照研究**

41 Ziegler ら (1986) の報告によれば、米国ニュージャージー州の肺癌ハ  
42 イリスク地域 6 か所において、1980 年 9 月 1 日~1981 年 10 月 31 日に  
43 原発性の気管、気管支又は肺癌と組織学的に診断された 25~89 歳の白人  
44 男性症例 763 例及びそれと居住地域で個人マッチングを行った病院対照  
45 900 例を対象に、約 4 年前の食品摂取頻度等を面接で把握して、一般人口

1 ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、食事由来カロテノイ  
2 ド類摂取量上位 25%群に対する下位 25%群の肺癌発生率に係るオッズ比  
3 (喫煙状況で調整) は 1.3 (p-trend=0.10) であり、現喫煙者及び禁煙期  
4 間 5 年以下の元喫煙者に限定すると 1.7 (p-trend=0.02) であったとされ  
5 ている。(参照 2 2 3)

7 **k. Paganini-Hill ら (1987) のカリフォルニア州における食事・サプリメント由来 β-カロテン等摂取量及び癌発生率に関するコホート前向き観察研究**

9 Paganini-Hill ら (1987) の報告によれば、米国カリフォルニア州のラ  
10 グナヒルズ・レジャーワールド (高齢者コミュニティ) 居住者で、エント  
11 リー時点で癌を発症していなかった 10,473 例から構成されたコホートに  
12 ついて、1981~1986 年までフォローアップを行うコホート前向き観察研  
13 究が実施されている。その結果、癌発症例 643 例 (肺癌 56 例、結腸癌 110  
14 例、膀胱癌 59 例、前立腺癌 93 例、女性乳癌 123 例及びその他 202 例)  
15 が把握されている。その結果、食事由来 β-カロテン摂取量と全癌発生率と  
16 の間に有意な関係は認められなかったとされている。発がん部位別に見た  
17 場合、女性の膀胱癌発生率との間にのみ有意な逆相関関係 (p-trend=0.04)  
18 が認められたとされている。喫煙習慣別に見た場合、喫煙未経験者の全癌  
19 発生率との間にのみ逆相関関係の傾向 (p-trend=0.10) が見られたとされ  
20 ている。(参照 2 2 4)

22  
23 **l. Byers ら (1987) のニューヨーク州における食事由来カロテン摂取量及び肺癌発生率に関する一般人口ベースの症例対照研究**

24 Byers ら (1987) の報告によれば、面接により詳細な食事調査を行った、  
25 1980 年 8 月~1984 年 7 月に米国ニューヨーク州西部 3 郡において肺癌と  
26 診断された症例 450 例 (男性 296 例及び女性 154 例) 及びその居住地域  
27 対照 902 例 (男性 587 例及び女性 315 例) を基に一般人口ベースの症例  
28 対照研究が実施されている。多変量ロジスティック回帰分析 (年齢及び喫  
29 煙箱・年で調整) を実施した結果、野菜・果実類からのカロテン摂取量上  
30 位 25%群に対する下位 25%群の肺癌発生率に係るオッズ比は男性で 1.8  
31 (p-trend=0.001) であったが、女性では 1.3 (p-trend=0.32) であり、男  
32 性のうち 60~67 歳及び 68~79 歳の者に限定するとそれぞれ 3.1  
33 (p-trend=0.002) 及び 2.9 (p-trend=0.002) であったとされている。(参  
34 照 2 2 5)

36  
37 **m. Bond ら (1987) のテキサス州における食事由来カロテノイド摂取頻度指数等及び肺癌発生率に関するコホート内症例対照研究**

38 Bond ら (1987) の報告によれば、米国テキサス州における化学物質製  
39 造工場の元従業員から構成されたコホートのうち、稼働開始した 1940 年  
40 から 1980 年末までに肺癌で死亡したことが確認された男性症例 308 例並  
41 びにそれと個人マッチング (1:1) を行ったコホート内死亡者対照及び生  
42 存者対照を基にコホート内症例対照研究が実施されている。合計 734 例本  
43 人又はその近親者に対して食事 (29 品目) 摂取頻度等について面接調査  
44 が行われている。ロジスティック回帰分析 (年齢、性別、就業時期、喫煙  
45

箱・年数、既成ビタミン A 摂取レベル、最終学歴及びビタミンサプリメント類の使用で調整)を行ったところ、カロテノイド摂取頻度の上位 33%群に対する下位 33%群の肺癌発生率に係るオッズ比は、死亡者対照を用いた場合(症例・対照合計 155 例)において 1.18 (95%CI=0.73~1.91)、喫煙者に限定(103 例)すると 2.33 (95%CI=1.29~4.16)であり、生存者対照を用いた場合(症例・対照合計 131 例)において 2.38 (95%CI=1.35~4.20)、喫煙者に限定(94 例)すると 3.64 (95%CI=1.92~6.55)であったとされている。(参照 2 2 6)

n. Kolonel ら(1987)のハワイ州における食事由来β-カロテン等摂取量及び前立腺癌発生率に関する一般人口ベースの症例対照研究

Kolonel ら(1987)の報告によれば、米国ハワイ州オアフ島において、1977~1983年に大規模病院7施設において新たに前立腺癌と組織学的に診断された白人系、日系、中国系、フィリピン系及びハワイ系の男性症例 452 例及びそれと年齢(5歳刻み)で個人マッチング(1:2)を行った居住地域対照 899 例を基に、1980~1983年に食事摂取状況調査を行い、一般人口ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、多変量ロジスティック回帰分析(年齢及び民族的背景で調整)を行ったところ、食事由来β-カロテン摂取量下位 25%群に対する上位 25%群の前立腺癌発生率に係るオッズ比は、70歳未満の者で 1.0 (95%CI=0.6~1.6) (p-trend=0.55)、70歳以上の者で 1.5 (95%CI=0.9~2.3) (p-trend=0.09)であったとされている。(参照 2 2 7)

o. Fontham ら(1988)のルイジアナ州における食事由来カロテノイド類摂取量等及び肺癌発生率に関する病院ベースの症例対照研究

Fontham ら(1988)の報告によれば、米国ルイジアナ州南部の肺癌ハイリスク地域において、1979年1月~1982年4月に原発性肺癌と診断された症例 1,253 例及びそれと年齢(5歳刻み)、性別及び人種で個人マッチングを行った病院対照 1,274 例を基に病院ベースの症例対照研究が実施されている。食事由来カロテノイド類摂取量は食事摂取頻度調査結果から推定されている。その結果、ロジスティック回帰分析(年齢、性別、人種及び喫煙箱・年で調整)を行ったところ、食事由来カロテン摂取量低値群に対する高値群の全肺癌発生率に係るオッズ比は 0.88 (95%CI=0.70~1.11)、肺扁平上皮癌・小細胞癌発生率に係るオッズ比は 0.84 (95%CI=0.64~1.09)、肺腺癌発生率に係るオッズ比は 0.94 (95%CI=0.63~1.39)であったとされている。食事由来ビタミン C 摂取による肺扁平上皮癌・小細胞癌に対する保護作用が認められ、摂取量低値群に対する高値群の肺扁平上皮癌・小細胞癌発生率に係るオッズ比は 0.65 (95%CI=0.50~0.87)であったとされている。食事由来レチノール摂取による保護作用は肺腺癌に対してのみ認められ、同オッズ比は 0.64 (95%CI=0.44~0.94)であり、黒人の場合に顕著であったとされている。(参照 2 2 8)

p. Koo (1988)の香港における食事由来β-カロテン摂取量等及び肺癌発生率に関する一般人口ベースの症例対照研究

Koo (1988)の報告によれば、1981~1983年に香港の医療施設におい

1 て組織学的に肺癌と診断された女性症例 200 例及びそれと居住地域で個人  
2 マッチング (1:1) を行った居住地域対照 200 例のうち、症例 88 例及び  
3 対照 137 例を基に、一般人口ベースの症例対照研究が実施されている。食  
4 事摂取頻度は診断後に診断 1 年前の状況について思い出しにより調査さ  
5 れている。条件付きロジスティック回帰分析 (年齢、学歴及び生児経産数  
6 で調整) を行った結果、食事由来  $\beta$ -カロテン摂取量上位 33%群に対する下  
7 位 33%群の肺癌発生率に係るオッズ比は 1.37 ( $p$ -trend=0.265) であり、  
8 扁平上皮癌+小細胞癌に限定すると 0.87 ( $p$ -trend=0.420) であったが、  
9 腺癌+大細胞癌に限定すると 1.68 ( $p$ -trend=0.055) であったとされてい  
10 る。(参照 2 2 9)

11  
12 q. Le Marchand ら (1989, 1993) のハワイ州における食事由来  $\beta$ -カロテ  
13 ン摂取量等及び肺癌発生率に関する一般人口ベースの症例対照研究

14 Le Marchand ら (1989) の報告によれば、米国ハワイ州オアフ島居住  
15 者で 1983 年 3 月~1985 年 9 月に原発性肺癌と組織学的に診断された症  
16 例 332 例 (男性 230 例及び女性 102 例) 及びそれと年齢 (5 歳きざみ)  
17 及び性別で頻度マッチングを行った同一居住地域対照 865 例 (男性 597  
18 例及び女性 268 例) を基に一般人口ベースの症例対照研究が実施されてい  
19 る。その結果、喫煙その他の交絡要因で調整を行ったところ、食事由来  $\beta$ -  
20 カロテン摂取量上位 25%群に対する下位 25%群の肺癌発生率に係るオッ  
21 ズ比は男性で 1.9 (95%CI=1.1~3.2)、女性で 2.7 (95%CI=1.2~6.1) で  
22 あったとされている。全野菜類、緑黄色野菜類、アブラナ科野菜類又はト  
23 マトの摂取量と肺癌発生率との逆相関関係は、 $\beta$ -カロテン摂取量と肺癌発  
24 生率との逆相関関係よりも大きかったとされている。(参照 2 3 0)

25 Le Marchand ら (1993) の報告によれば、食品中のカロテノイド含量  
26 に係る新たなデータを用いた上記研究結果の再分析が実施されている。そ  
27 の結果、野菜類摂取量高値群 (115 g/人/日超) に対する低値群 (115 g/人  
28 /日以下) の肺癌発生率に係るオッズ比は 2.1 (95%CI=1.0~2.8) であ  
29 ったのに対し、野菜類摂取量低値群の中で、食事由来  $\beta$ -カロテン、ルテイン  
30 及び  $\alpha$ -カロテン合計摂取量の高値群 (5,365  $\mu$ g/人/日超) に対する同低値  
31 群 (5,365  $\mu$ g/人/日以下) の肺癌発生率に係るオッズ比は 1.7 (95%CI=1.5  
32 ~2.9) であったことから、Le Marchand らは、野菜類の摂取による肺癌  
33 発生予防効果は食事由来カロテノイド類の摂取によるそれよりも大きい  
34 と結論している。(参照 2 3 1)

35  
36 r. Mettlin (1989) のニューヨーク州における食事由来  $\beta$ -カロテン摂取指  
37 数等及び肺癌発生率に関する一般人口ベースの症例対照研究

38 Mettlin (1989) の報告によれば、1982 年~1987 年 12 月までに米国ニ  
39 ューヨーク州の医療施設 (RPMI) に入院した肺癌症例 569 例 (男性 355  
40 例及び女性 214 例) 及びそれと年齢で個人マッチングを行った居住地域対  
41 照 569 例について入院時に食事摂取頻度等の調査を行い、それらを基に一  
42 般人口ベースの症例対照研究が実施されている。多変量ロジスティック回  
43 帰分析 (性別、喫煙歴及び最終学歴で調整) の結果、食事由来  $\beta$ -カロテン  
44 摂取頻度下位 20%群に対する上位 20%群の肺癌発生率に係るオッズ比は  
45 0.5 で 95%CI は 1.0 を下回ったとされている。(参照 2 3 2)

1  
2 s. Kalandidi ら (1990) の大アテネ都市圏における食事由来 β-カロテン摂  
3 取頻度等及び肺癌発生率に関する病院ベースの症例対照研究

4 Kalandidi ら (1990) の報告によれば、1987～1989 年の 18 か月間に  
5 ギリシャ大アテネ都市圏における 7 つの大型医療施設のいずれかに入院  
6 した女性肺癌症例 154 例 (うち喫煙未経験者は 91 例) 及びそれと個人マ  
7 ッチングを行った病院対照 (症例と同一又は近隣の整形外科に症例とほぼ  
8 同時期に入院した者) 145 例 (うち喫煙未経験者は 120 例) を基に病院ベ  
9 ースの症例対照研究が実施されている。その結果、喫煙未経験者のうち食  
10 事由来 β-カロテン摂取頻度下位 25%群に対する上位 25%群の肺癌発生率  
11 に係るオッズ比は 1.01 (95%CI=0.64～1.59) (p-trend=0.96) であった  
12 とされている。(参照 2 3 3)

13  
14 t. Jain ら (1990) のメトロポリタントロントにおける食事由来カロテン  
15 摂取量等及び肺癌発生率に関する一般人口ベースの症例対照研究

16 Jain ら (1990) の報告によれば、1981 年 1 月～1985 年 3 月にカナダ  
17 のメトロポリタントロント地域の 22 医療機関において肺癌との診断 (組  
18 織学的に確認された割合は 98%) された症例 839 例 (男性 401 例及び女  
19 性 438 例) 及びそれと年齢 (4 歳刻み) 及び居住地域で個人マッチングを  
20 行った居住地域対照 772 例 (男性 362 例及び女性 410 例) を基に一般人  
21 口ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、野菜類摂取量下位  
22 25%群に対する上位 25%群の肺癌発生率に係るオッズ比は 0.60  
23 (95%CI=0.40～0.88) (p-trend=0.01)、食事由来 β-カロテン摂取量下位  
24 25%群に対する上位 25%群の肺癌発生率に係るオッズ比は 0.89  
25 (p-trend=0.95) であったとされている。(参照 2 3 4)

26  
27 u. Steinmetz ら (1993) のアイオワ州における食事由来 β-カロテン摂取量  
28 等及び肺癌発生率に関する IWHS コホート内前向き症例対照研究

29 Steinmetz ら (1993) の報告によれば、1986 年に食事 (127 分類) 摂  
30 取調査に回答した米国アイオワ州の運転免許をもつ 55～69 歳の女性  
31 41,837 例から構成された IWHS (Iowa Women's Health Study) コホー  
32 トについて 4 年間フォローアップを行い、フォローアップ期間中に新たに  
33 肺癌を発症したことが同州がん登録を通じて把握された症例 138 例及び  
34 IWHS コホートのうち一定の条件に該当した者を除いた 34,977 例から無  
35 作為に抽出された肺癌未発症対照 2,814 例を基にコホート内前向き症例対  
36 照研究が実施されている。その結果、全野菜類・果実類、全野菜類、緑葉  
37 菜類及び食事由来 β-カロテン摂取量の下位 25%群に対する上位 25%群の  
38 肺癌発生率に係るオッズ比 (年齢、喫煙量 (箱・年) 及び総エネルギー摂  
39 取量で調整) は 0.49 (95%CI=0.28～0.86) (p-trend=0.02)、0.50  
40 (95%CI=0.29～0.87) (p-trend=0.01)、0.45 (95%CI=0.26～0.79)  
41 (p-trend=0.0003) 及び 0.81 (95%CI=0.48～1.38) (p-trend=0.39) で  
42 あったとされている。(参照 2 3 5)

43  
44 v. Ferraroni ら (1994) のミラノ大都市圏における食事由来 β-カロテン等  
45 摂取量及び結直腸癌発生率に関する病院ベースの症例対照研究

1 Ferraroni ら (1994) の報告によれば、1985 年 1 月～1992 年 12 月の  
2 8 年間にイタリアのミラノ大都市圏の医療機関ネットワークにおいて把握  
3 された結腸癌症例 828 例 (男性 423 例及び女性 405 例) 及び直腸癌症例  
4 498 例 (男性 288 例及び女性 210 例) 並びにそれらの病院対照 (非腫瘍性  
5 及び非消化器系の急性期疾患患者) 2,024 例を基に病院ベースの症例対照  
6 研究が実施されている。その結果、食事由来  $\beta$ -カロテン摂取量と結直腸癌  
7 発生予防効果との間に有意な傾向が認められ、多変量ロジスティック回帰  
8 分析 (年齢、性別、最終学歴、結直腸癌家族既往歴、BMI 及び総エネル  
9 ギー摂取量で調整) を行ったところ、食事由来  $\beta$ -カロテン摂取量下位 20%  
10 群に対する上位 20%群の結直腸癌発生率に係るオッズ比は 0.32  
11 (95%CI=0.24～0.42) であり、年齢及び性別にかかわらず一貫していた  
12 とされている。 $\beta$ -カロテンのほか同様に有意な傾向が認められたビタミン  
13 E、葉酸及びビタミン C の摂取量で更に調整を行ったところ、結直腸癌発  
14 生予防効果が認められたのは  $\beta$ -カロテン及びビタミン C のみであり、そ  
15 れらの摂取量下位 20%群に対する上位 20%群の結直腸癌発生率に係る相  
16 対危険度は、0.38 (95%CI=0.30～0.50) 及び 0.52 (95%CI=0.38～0.69)  
17 であったとされている。(参照 2 3 6)

18  
19 w. Pandey ら (1995) のイリノイ州における食事由来  $\beta$ -カロテン等摂取量  
20 及び癌死亡率等に関する WEC コホート前向き観察研究

21 Pandey ら (1995) の報告によれば、1958～1959 年に食事摂取等調査  
22 が行われた、米国イリノイ州シカゴに所在する企業 WEC (Western  
23 Electric Company) の中年男性職員 1,556 例から構成された WEC コホー  
24 トについてフォローアップを行うコホート前向き観察研究が実施されて  
25 いる。その結果、32,935 例・年間のフォローアップで新たに 522 例が死  
26 亡し、うち 155 例は癌によるものであったとされている。食事由来  $\beta$ -カロ  
27 テン摂取量下位 33%群 (一日摂取量 0.5～2.9 mg/人/日) に対する上位 33%  
28 群 (4.1～15.9 mg/人/日) の癌死亡率、冠動脈疾患死亡率及び総死亡率に  
29 係る相対危険度 (交絡要因で調整) は 0.76 (p-trend=0.072)、0.84 (同  
30 0.094) 及び 0.80 (同 0.010) であったとされている。また、食事由来  $\beta$ -  
31 カロテン摂取量が 3 mg/人/日増加したときの癌死亡率、冠動脈疾患死亡率  
32 及び総死亡率に係る相対危険度は 0.72 (95%CI=0.51～1.03)、0.79  
33 (95%CI=0.60～1.04) 及び 0.78 (95%CI=0.65～0.94) と算出されてい  
34 る。(参照 2 3 7)

35  
36 x. Giovannucci ら (1995) の米国における食事由来  $\beta$ -カロテン摂取量等及  
37 び前立腺癌発生率に関する前向きコホート研究

38 Giovannucci ら (1995) の報告によれば、1986 年 2 月に米国において  
39 開始された Health Professionals Follow-up Study の食事摂取頻度等につ  
40 いての調査に回答し、エントリー時点で癌を発症していないと診断された  
41 米国医療関連専門職 (歯科医師、薬剤師等) 男性 47,894 例から構成され  
42 たコホートについて 1988、1990 及び 1992 年にフォローアップを行う前  
43 向きコホート研究が実施されている。その結果、1986～1992 年に新たに  
44 812 例が前立腺癌 (うち非 A1 期前立腺癌症例 773 例) を発症したことが  
45 把握されている。食事由来  $\beta$ -カロテン摂取量下位 20%群 (2.8 mg/人/日未

1 満) に対する上位 20%群 (7.3 mg/人/日超) の前立腺癌発生率に係る相対  
2 危険度は 1.05 (95%CI=0.83~1.32) (p-trend=0.70) であり、食事由来  
3  $\beta$ -カロテン摂取と非 A1 期前立腺癌発生率との間に有意な関連性は認めら  
4 れなかったとされている。(参照 2 3 8)

5  
6 **y. Freudenheim ら (1996) のニューヨーク州における食事由来  $\beta$ -カロ**  
7 **テン摂取量及び乳癌発生率に関する一般人口ベースの症例対照研究**

8 Freudenheim ら (1996) の報告によれば、米国ニューヨーク州西部 2  
9 郡の医療施設において 1986 年 11 月~1991 年 4 月に乳癌と診断され、院  
10 内病理検査記録からそれと特定された 40 歳以上の閉経前女性症例 297 例  
11 及び同州運転免許記録から無作為抽出して症例と年齢及び居住地域 (郡)  
12 で頻度マッチングを行った対照 311 例を基に、2 年前の食事 (サプリメント  
13 を含む。) 摂取状況について面接調査を行い、一般人口ベースの症例対  
14 照研究が実施されている。その結果、無条件ロジスティック回帰分析 (年  
15 齢、学歴、第一子出産年齢、初潮年齢、一親等女子乳癌既往歴、良性乳房  
16 疾患既往歴、BMI 及び総エネルギー摂取量で調整) を行ったところ、食  
17 事由来  $\beta$ -カロテン摂取量の下位 25%群に対する上位 25%群の乳癌発生率  
18 に係るオッズ比は 0.46 (95%CI=0.28~0.74) (p-trend<0.001) であっ  
19 たとされている。(参照 2 3 9)

20  
21 **z. Ziegler ら (1996) のニュージャージー州における食事由来  $\beta$ -カロテン**  
22 **摂取量及び肺癌発生率に関する一般人口ベースの症例対照研究**

23 Ziegler ら (1996) の報告によれば、米国ニュージャージー州の 6 地域  
24 において 1980~1981 年の 14 か月間に新たに原発性の肺癌と組織学的に  
25 診断された白人男性症例 1,084 例中 763 例並びにニュージャージー州運転  
26 免許所有者から無作為に抽出され、当該症例と年齢及び居住地域で頻度マ  
27 ッチングを行った居住地域対照 894 例中 564 例を基に、食事摂取調査を  
28 行い、一般人口ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、食事  
29 由来  $\beta$ -カロテン摂取量上位 25%群 (中央値 5.9 mg/人/日) に対する下位  
30 25%群 (中央値 2.5 mg/人/日) の肺癌発生率に係るオッズ比 (喫煙の程度  
31 で調整) は 1.59 (95%CI=0.98~2.60) (p-trend=0.04) とであったとされ  
32 ている。12.5 パーセントイル刻みにした場合には、食事由来  $\beta$ -カロテン摂  
33 取量上位 12.5%群に対する下位 12.5%群の肺癌発生率に係るオッズ比 (喫  
34 煙で調整) は 1.98 (95%CI=1.01~3.87) (p-trend=0.03) に増加したとさ  
35 れている。(参照 2 4 0)

36  
37 **a'. Comstock ら (1997) のメリーランド州における食事由来  $\beta$ -カロテン**  
38 **摂取量及び血漿・血清中  $\beta$ -カロテン濃度並びに肺癌発生率に関する一般**  
39 **人口ベースのコホート内症例対照研究**

40 Comstock ら (1997) の報告によれば、米国メリーランド州ワシントン  
41 郡において、1974 年秋に行われた献血キャンペーン (CLUE I) に参加し  
42 た同郡居住者 20,305 例及び 1989 年夏・秋に行われた同様のキャンペーン  
43 (CLUE II) に参加した同郡居住者 24,655 例から構成されたコホートの  
44 うち、同郡居住者死亡証明又は同郡に唯一存在する一般病院の退院記録か  
45 ら献血後 (CLUE I 参加者については 1975~1993 年、CLUE II 参加者に

1 ついては 1989 年のみの期間) に新たに肺癌と診断された 257 例を症例と  
2 し、それと年齢、性別、人種、献血日及び CLUE I・II 参加の別で個人マ  
3 ッチング (1:2) を行った、癌 (非メラノーマ皮膚癌を除く。) と診断され  
4 ていないコホート内対照 515 例を基に一般人口ベースの症例対照研究が  
5 実施されている。その結果、症例の血漿又は血清中  $\beta$ -カロテン濃度 (131  
6  $\mu\text{g/L}$ ) は対照のそれ (158  $\mu\text{g/L}$ ) よりも 17.1%低かった ( $p=0.001$ ) とさ  
7 れている。食事由来  $\beta$ -カロテン摂取量下位 20%群に対する上位 20%群の  
8 肺癌発生率に係るオッズ比は 0.44 ( $p\text{-trend}=0.002$ ) であったとされてい  
9 る。なお、血漿又は血清中  $\beta$ -カロテン濃度は、喫煙未経験者では対照より  
10 も症例で高かったが、現喫煙者及び元喫煙者では対照よりも症例で低かつ  
11 たとされている。(参照 2 4 1)

12  
13 **b'. Knecht ら (1999) のフィンランドにおける食事由来  $\beta$ -カロテン摂取**  
14 **量及び肺癌発生率に関するコホート前向き観察研究**

15 Knecht ら (1999) の報告によれば、1967~1972 年の間に Finnish  
16 Mobile Clinic がフィンランド各地で請け負った健康診断を受けた者のう  
17 ち、エントリー時点で癌が認められなかった 20~69 歳の男性 4,545 例か  
18 ら構成されたコホートについて、1967~1991 年の 25 年間フォローアッ  
19 プを行うコホート前向き観察研究が実施されている。その結果、フォロー  
20 アップ期間中に新たに肺癌を発症した者 138 例がフィンランドがん登録  
21 を通じて把握されている。Cox 比例ハザードモデル (年齢、喫煙及び食事  
22 に関連した要因で調整) により解析を行ったところ、食事由来  $\beta$ -カロテン  
23 摂取量下位 33%群に対する上位 33%群の肺癌発生率に係る相対危険度は  
24 0.79 (95%CI=0.50~1.24) であったとされている。(参照 2 4 2)

25  
26 **c'. Bohlke ら (1999) の大アテネ都市圏における食事由来  $\beta$ -カロテン等**  
27 **摂取量及び乳癌発生率に関する病院ベースの症例対照研究**

28 SCF2000a においても引用されている Bohlke ら (1999) の報告によれ  
29 ば、1989 年 1 月~1991 年 12 月の 3 年間にギリシャの大アテネ都市圏に  
30 居住する女性で組織学的に乳癌と診断された女性症例 820 例及びそれと  
31 個人マッチング (1:2) を行った病院対照 1,548 例を基に、食事 (115 品  
32 目) 摂取状況調査により食事由来  $\beta$ -カロテン、レチノール並びにビタミン  
33 C 及び E 摂取量を把握した上で、病院ベースの症例対照研究が実施されて  
34 いる。その結果、閉経後の女性では、食事由来微量栄養素摂取量のいずれ  
35 も乳癌発生率との関連性は認められなかったとされている。閉経前の女性  
36 では、食事由来  $\beta$ -カロテン、ビタミン C 及びビタミン E 摂取量と乳癌発  
37 生率との間に逆相関関係が認められ、当該 3 微量栄養素摂取量相互に調整  
38 を行ったところ、食事由来  $\beta$ -カロテン摂取量のみ乳癌発生率と有意な関係  
39 であったとされている。多変量ロジスティック回帰分析 (総エネルギー摂  
40 取量、乳癌危険因子、各微量栄養素並びに食事由来ビタミン C 及び E 摂  
41 取量で調整) を行ったところ、食事由来  $\beta$ -カロテン摂取量下位 20%群に対  
42 する上位 20%群の乳癌発生率に係るオッズ比は、全女性で 0.95  
43 (95%CI=0.87~1.03)、閉経前の女性で 0.84 (95%CI=0.73~0.97) 及  
44 び閉経後の女性で 1.00 (95%CI=0.90~1.11) であったとされている。(参  
45 照 3、2 4 3)

1  
2 d'. Michaud ら (2000) の米国における食事由来  $\beta$ -カロテン等摂取量及び  
3 肺癌発生率等に関する HPFS・NHS コホート前向き観察研究

4 Michaud ら (2000) の報告によれば、(i) 1986 年に 40~75 歳の米国の  
5 医療専門職の男性 51,529 例から構成された HPFS (Health Professionals  
6 Follow-up Study) コホートのうち、エントリー時点で癌 (非メラノーマ皮膚癌  
7 を除く。) と診断されていた者等を除いた 46,924 例について、1986  
8 年に食事 (131 品目) 摂取頻度調査を行い、1986~1996 年の 10 年間のフ  
9 ヲローアップ期間中に新たに肺癌を発症した 275 例及び (ii) 1976 年に 30  
10 ~55 歳の米国の女性登録看護師 121,700 例から構成された NHS (Nurses'  
11 Health Study) コホートのうちエントリー時点で癌 (非メラノーマ皮膚癌  
12 を除く。) と診断されていた者等を除いた 77,283 例について、1980~1990  
13 年にかけて HPFS と同様に食事 (131 品目) 摂取頻度を把握し、1980~  
14 1992 年の 12 年間のフォローアップ期間中に新たに肺癌を発症した 519  
15 例を基に、プール化コホート前向き観察研究が実施されている。その結果、  
16 ロジスティック回帰分析 (年齢で調整) を行ったところ、食事由来  $\beta$ -カロ  
17 テン摂取量下位 20%群に対する上位 20%群の肺癌発生率に係る相対危険  
18 度は HPFS コホートで 0.72 (95%CI=0.48~1.07) (p-trend=0.01)、NHS  
19 コホートで 0.53 (95%CI=0.40~0.70) (p-trend=0.001) であったとされ  
20 ている。これらの相対危険度は、喫煙歴又は喫煙程度で調整すると更に減  
21 衰したとされている。両コホートの症例をプール化して算出した食事由来  
22  $\beta$ -カロテン摂取量下位 20%群に対する上位 20%群の肺癌発生率に係る相  
23 対危険度は 0.90 (95%CI=0.67~1.21) であり、食事由来  $\beta$ -カロテン摂取  
24 量と肺癌発生率との間に逆相関の傾向が見られたが、有意な関連性は認め  
25 られなかった (p-trend=0.15) とされている。なお、HPFS コホートでは  
26 2%、NHS コホートでは 1%未満の者がエントリー時点で  $\beta$ -カロテンサプ  
27 リメントを摂取していたが、これらの者を差し引いても、上記の関係は不  
28 変であったとされている。(参照 2 4 4)

29  
30 e'. Voorrips ら (2000) のオランダにおける食事由来  $\beta$ -カロテン等摂取量  
31 及び肺癌発生率に関する NCS サブコホート前向き観察研究

32 Voorrips ら (2000) の報告によれば、1986 年 9 月にオランダの 55~  
33 69 歳の男性 58,279 例で構成された NCS (Netherlands Cohort Study)  
34 コホートから無作為抽出したサブコホート 1,688 例中 1,525 例について、  
35 食事 (150 品目) 摂取調査を行い、1986~1992 年の 6.3 年間フォローア  
36 ュプを行うコホート前向き観察研究が実施されている。その結果、フォロ  
37 ーアップ期間中に新たに 939 例が肺癌を発症したとされている。 $\beta$ -カロテ  
38 ン摂取量下位 20%群 (中央値 1.48 mg/人/日) に対する上位 20%群 (中央  
39 値 4.73 mg/人/日) の肺癌発生率に係る相対危険度 (年齢、家族既往歴、  
40 喫煙及び社会経済的状態) で調整) は 0.81 (95%CI=0.59~1.11) であり、  
41 食事由来  $\beta$ -カロテン摂取量と肺癌発生率との間に有意な関連性は認めら  
42 れなかった (p-trend=0.21) とされている。カロテノイド類摂取量と肺癌  
43 (小細胞癌及び扁平上皮癌に限る。) 発生率との間で逆相関関係が見られ  
44 たが、肺腺癌発生率との間では正の相関関係が見られたとされている。(参  
45 照 2 4 5)

1  
2 f'. Männistö ら (2004) の北米及び欧州における食事由来 β-カロテン摂  
3 取量及び肺癌発生率に関するプール化 7 コホート前向き観察研究

4 Männistö ら (2004) の報告によれば、肺癌発生 50 例以上等の条件に  
5 合致する、北米及び欧州で構築された 7 つのコホート (IWHS、NYSC、  
6 HPFS、NHS 前期及び後期、NCS 並びに CNBSS) を構成する合計 399,765  
7 例の一次データについて一部改めてフォローアップを行い、個々のコホー  
8 トごとに多変量相対危険度を算出し、それらを変量効果モデルにより統合  
9 したプール化コホート前向き観察研究が実施されている。その結果、フォ  
10 ローアップ期間中に新たに 3,155 例が肺癌を発症したとされている。食事  
11 由来 β-カロテン摂取量下位 20%群に対する上位 20%群の肺癌発生率に係  
12 る相対危険度 (最終学歴、BMI、アルコール摂取量、エネルギー摂取量、  
13 喫煙状況、喫煙期間及び喫煙量で調整) は 0.98 (95%CI=0.87~1.11)  
14 (p-trend=0.47) であり、現喫煙者、元喫煙者及び喫煙未経験者に限定す  
15 ると、それぞれ 0.98 (95%CI=0.84~1.14)、1.06 (95%CI=0.86~1.32)  
16 及び 1.02 (95%CI=0.70~1.47) であったとされている。この結果は、ビ  
17 タミン C サプリメント摂取、葉酸摂取、その他のカロテノイド類及びビタ  
18 ミン類の摂取、喫煙経験、肺癌の組織学的分類で調整を行っても不変であ  
19 ったとされている。(参照 2 4 6)

20  
21 g'. Touvier ら (2005) のフランスにおける食事・サプリメント由来 β-カ  
22 ロテン摂取及び喫煙関連癌発生率に関する E3N コホート前向き観察研  
23 究

24 Touvier ら (2005) の報告によれば、教員等医療保険加入者で欧州癌・  
25 栄養コホートのフランス部門 (E3N) に登録された 40~65 歳 (1990 年  
26 時点) の女性中 59,910 例から構成された E3N コホートについて、普段の  
27 食事、サプリメントの使用及び喫煙の状況について自己申告がなされた上  
28 で、1994 年から中央値 7.4 年間フォローアップするコホート前向き観察  
29 研究が実施されている。その結果、フォローアップ期間中に新たに喫煙関  
30 連癌を発症した者は 700 例であったとされている。調査対象者を β-カロテ  
31 ンの摂取量に応じ、第 1 群:食事由来摂取量 33 パーセンタイル値未満、  
32 第 2 群:食事由来摂取量 33 パーセンタイル値以上 66 パーセンタイル値未  
33 満、第 3 群:食事由来摂取量 66 パーセンタイル値以上及び第 4 群:サプ  
34 リメント摂取週 3 回以上の 4 群に分類し、多変量 Cox 比例ハザードモデ  
35 ルにより解析を行ったところ、喫煙未経験者に限定した場合、第 1 群に対  
36 する全喫煙関連癌発生率に係る相対危険度は、第 2 群で 0.72 (95%CI=0.57  
37 ~0.92)、第 3 群で 0.80 (95%CI=0.64~1.01)、第 4 群で 0.44 (95%CI=0.18  
38 ~1.07) (p-trend=0.03) であったとされている。喫煙経験者に限定した  
39 場合、第 1 群に対する全喫煙関連癌発生率に係る相対危険度は、第 2 群で  
40 1.43 (95%CI=1.05~1.96)、第 3 群で 1.20 (95% CI=0.86~1.67)、第  
41 4 群で 2.14 (95%CI=1.16~3.97) (p-trend=0.09) であったとされてい  
42 る。以上より、Touvier らは、喫煙未経験者では食事由来 β-カロテン摂  
43 取量と喫煙関連癌発生率とは逆相関の関係にあり、喫煙経験者では相関関  
44 係にあったと結論している (参照 2 4 7)。なお、本研究における β-カロ  
45 テンのサプリメントとしての平均摂取量は報告されていない。

1  
2 ④ 疫学研究：血中濃度等と発がん・死亡に関する観察研究

3 a. Stähelin ら (1984) のバーゼルにおける血漿中  $\beta$ -カロテン等濃度及び  
4 癌死亡率に関するコホート内前向き症例対照研究

5 Stähelin ら (1984) の報告によれば、1960年にスイスのバーゼルにお  
6 ける製薬企業及び化学品企業の健康な15～60歳の従業員を対象に開始さ  
7 れたBS(循環器疾患Basel研究)の中で、生活状況が調査された1965  
8 ～1967年のBSII又は1971～1973年のBSIIIに参加し、1980年時点で  
9 生死が把握された男性合計4,224例のうちBSIIに参加した者から構成さ  
10 れたサブコホートのうち、1965～1980年に新たに死亡が確認された症例  
11 322例(うち癌死亡者は129例で、その内訳は肺癌38例、胃癌19例、  
12 結直腸癌15例及びその他57例であったとされている。)並びにそれと年  
13 齢及び性別で個人マッチング(1:2)を行ったコホート内対照900例につ  
14 いてコホート内前向き症例対照研究が実施されている。BSIIIから死亡ま  
15 での平均フォローアップ期間は、肺癌以外の癌死亡で3.7年間、肺癌死亡  
16 で4.9年間であったとされている。その結果、各種癌死亡症例及びその対  
17 照の血漿中 $\beta$ -カロテン、コレステロール、トリグリセリド、 $\beta$ -リポたん白、  
18 ビタミンA、ビタミンC及びビタミンE濃度を比較したところ、血漿中 $\beta$ -  
19 カロテン濃度のみについて肺癌死亡症例( $148 \pm 90 \mu\text{g/L}$ )と対照( $237 \pm$   
20  $156 \mu\text{g/L}$ )との間に有意差が認められたとされている。一方血漿中レチノ  
21 ール濃度については肺癌死亡症例とその対照との間で有意差が見られな  
22 かったとされている。血漿中 $\beta$ -カロテン濃度は、血漿中LDL及びVLDL  
23 とではなく血漿中総コレステロール濃度と有意に関連しており、喫煙及び  
24 アルコール摂取量と逆相関関係にあったとされている。(参照248)

25 Stähelin ら (1991) の報告によれば、BSIIIに参加し、採血を行って  
26 いた男性2,974例について1985年にフォローアップが実施されている。そ  
27 の結果、癌死亡者数は204例(気管支癌68例、胃癌20例及び結腸癌17  
28 例を含む。)であり、癌死亡率は、血漿中カロテン濃度(コレステロール  
29 で補正)及びビタミンCの低値と有意な関係(いずれも $p < 0.01$ )にあっ  
30 たとされている。また、気管支癌死亡率及び胃癌死亡率は血漿中カロテン  
31 濃度と有意な関係( $p < 0.01$ )にあったとされている。フォローアップ期間  
32 の当初2年間に死亡した症例を除外した上でCox比例ハザードモデルに  
33 より解析(年齢、喫煙及び血漿中脂質濃度で調整)を行ったところ、血漿  
34 中カロテン濃度上位25%群に対する下位25%群の気管支癌死亡率に係る  
35 オッズ比は1.80(95%CI=1.09～3.00)( $p \leq 0.05$ )であったとされている。  
36 また、血漿中カロテン及びビタミンA濃度上位25%群に対する下位25%  
37 群の癌死亡率に係るオッズ比は2.47(95%CI=1.60～3.83)( $p \leq 0.01$ )で  
38 あったとされている。60歳超の者に限定した場合には、血漿中レチノ  
39 ール濃度の上位25%群に対する下位25%群の気管支癌死亡率に係るオッズ  
40 比は2.17(95%CI=1.20～3.93)( $p \leq 0.05$ )であったとされている。以上  
41 よりStähelin らは、血漿中抗酸化性ビタミン類の低値と癌死亡率との関  
42 連性は特に60歳超の男性において強く認められ、癌発生部位特異的であ  
43 ると結論している。(参照249)

44 b. Willett ら (1984) の米国における血清中総カロテノイド類濃度及び癌  
45

1 発生率に関するコホート内前向き症例対照研究

2 Willett ら (1984) の報告によれば、1973~1974 年に全米 14 拠点で行  
3 われた HDFP (Hypertension Detection and Follow-up Program) に参  
4 加して採血された拡張期圧 90 mmHg 以上の 30~69 歳の男女 10,940 例  
5 から構成された HDFP コホートについて、採血後 5 年間フォローアップ  
6 を行った結果、採血時点では癌を発症していなかったがフォローアップ期  
7 間中新たに癌と診断された症例 111 例 (肺癌 17 例、乳癌 14 例、白血病・  
8 リンパ腫 11 例、胃腸癌 11 例、前立腺癌 11 例等) が把握されている。そ  
9 れと年齢、性別、人種、喫煙歴、採血月、ベースライン血圧、服用してい  
10 る降圧薬、経産回数及び月経の状態個人マッチングを行った未発がん対  
11 照 210 例を基にコホート内前向き症例対照研究が実施されている。その結  
12 果、血清中総カロテノイド類濃度下位 20%群に対する上位 20%群の癌発  
13 生率に係るオッズ比は 1.5 であり、Willett らは当該栄養成分による発が  
14 ん予防効果は認められなかったとされている。(参照 250)

15  
16 c. Wald ら (1984) のガーンジー管区における血漿中  $\beta$ -カロテン等濃度及  
17 び乳癌発生率に関するコホート内前向き症例対照研究

18 Wald ら (1984) の報告によれば、1968~1975 年に血液試料を提供し  
19 た、英国ガーンジー管区に居住する 28~75 歳の女性 5,004 例から構成さ  
20 れたコホートのうち、エントリー後 1982 年末までに新たに乳癌を発症し  
21 たと担当 GP から報告のあった症例 39 例及びそれと年齢、月経状況、経  
22 産回数、乳癌家族既往歴、良性乳房疾患既往歴等で個人マッチング (1:2)  
23 を行った、コホート内で別途実施されたホルモンレベルと乳癌の関  
24 係に関する研究対象者から選定した対照 78 例を基に、コホート内前向き症例対  
25 照研究が実施されている。その結果、血漿中レチノール濃度は、症例で  
26 485  $\mu\text{g/L}$ 、対照で 479  $\mu\text{g/L}$  であったが、乳癌発生率との関連性は認めら  
27 れなかったとされている。血漿中  $\beta$ -カロテン濃度は、症例で 36  $\mu\text{g/L}$ 、対  
28 照で 50  $\mu\text{g/L}$  と症例で低値傾向であったとされている。全例に対する血清  
29 中  $\beta$ -カロテン濃度下位 20%群及び上位 20%群の乳癌発生率に係るオッズ  
30 比は 1.51 及び 0.54 であり、血清中  $\beta$ -カロテン濃度と乳癌発生率との間に  
31 逆相関関係傾向が見られたとされている。(参照 251)

32  
33 d. Nomura ら (1985) のハワイ州における血清中  $\beta$ -カロテン濃度及び癌  
34 発生率に関するコホート内前向き症例対照研究

35 Nomura ら (1985) の報告によれば、1971~1975 年に血清試料 (非絶  
36 食時) を採取した米国ハワイ州在住の 1900~1919 年生まれの日系人男性  
37 6,860 例から構成されたコホートについて、約 10 年間フォローアップを  
38 行い、新たに結腸癌、肺癌、胃癌、直腸癌及び膀胱癌 (いずれも上皮腫瘍  
39 のみ) と組織学的に診断された症例各 81 例、74 例、70 例、32 例及び 27  
40 例並びにそれらと発がん部位別に年齢で頻度マッチングを行ったコホー  
41 ト内対照 302 例を基にコホート内前向き症例対照研究が実施されている。  
42 その結果、いずれの癌発生率についても、血清中ビタミン濃度との関係は  
43 認められなかったとされている。血清中  $\beta$ -カロテン濃度と発生率との間に  
44 関係が認められた癌は肺癌のみであったとされている (症例で 200  $\mu\text{g/L}$ 、  
45 対照で 290  $\mu\text{g/L}$  ( $p<0.005$ ))。多変量ロジスティック回帰分析 (年齢及

1 び喫煙本数/日で調整)を行ったところ、血清中  $\beta$ -カロテン濃度上位 20%  
2 群 (571~3,115  $\mu\text{g/L}$  ; 1.064~5.802  $\mu\text{M}$ ) に対する下位 20%群 (0~150  
3  $\mu\text{g/L}$  ; 0~0.279  $\mu\text{M}$ ) の肺癌発生率に係るオッズ比は 2.2 (95%CI=0.8~  
4 6.0) ( $p$ -trend=0.040) であったとされている。(参照 2 5 2)

5  
6 **e. Menkes ら (1986) のメリーランド州における血清中  $\beta$ -カロテン濃度及**  
7 **び肺癌発生率に関するコホート内前向き症例対照研究**

8 Menkes ら (1986) の報告によれば、1974 年に米国メリーランド州ワ  
9 シントン郡において献血を行った者 25,802 例から構成されたコホートの  
10 うち、フォローアップ期間 (1975~1983 年) 中に新たに肺癌を発症した  
11 ことが判明した症例 99 例並びにそれと年齢、性別、人種、献血月及び喫  
12 煙歴で個人マッチングを行ったコホート内対照 196 例 (マッチングした症  
13 例の肺癌診断日までに癌 (皮膚癌を除く。) を発症していなかった者) を  
14 基にコホート内前向き症例対照研究が実施されている。その結果、血清中  
15  $\beta$ -カロテン濃度上位 20%群に対する下位 20%群の肺癌発生率に係るオッ  
16 ズ比は 2.20 ( $p$ -trend=0.04) であったとされている。肺癌の種類別に見る  
17 と、扁平上皮癌 (症例及び対照 26 例) で 4.30 (95%CI=1.38~13.41) 、  
18 小細胞癌 (同 25 例) で 1.09 (95%CI=0.41~2.91) 、腺癌 (同 27 例) で  
19 1.33 (95%CI=0.53~3.33) 、大細胞癌その他 (同 21 例) で 1.54 (95%CI=0.46  
20 ~5.17) であったとされている。(参照 2 5 3)

21  
22 **f. Schober ら (1987) のメリーランド州における血清中  $\beta$ -カロテン等濃度**  
23 **及び大腸癌発生率に関するコホート内前向き症例対照研究**

24 Schober ら (1987) の報告によれば、1974 年に米国メリーランド州ワ  
25 シントン郡における献血キャンペーンに参加した者 25,802 例のうち、  
26 1975~1983 年に初めて大腸癌と診断された白人症例 72 例並びにそれと  
27 年齢、性別、採血月及び 1975 年同郡統計調査記録で個人マッチングを行  
28 ったコホート内居住地域対照 143 例 を基にコホート内前向き症例対照研  
29 究が実施されている。その結果、症例及び対照の血清中  $\beta$ -カロテン濃度は  
30 329  $\mu\text{g/L}$  及び 344  $\mu\text{g/L}$  ( $p=0.52$ ) であったとされている。血清中  $\beta$ -カロ  
31 テン濃度上位 20%群に対する下位 20%群の大腸癌発生率に係るオッズ比  
32 は 1.2 (95%CI=0.5~3.2) であり、傾向に一貫性は認められなかったとさ  
33 れている。以上より Schober らは、本試験成績は血清中  $\beta$ -カロテン濃度の  
34 低値と大腸癌発生率との間の関連性を支持するものではなかったとして  
35 いる。(参照 2 5 4)

36  
37 **g. Pastorino ら (1987) のミラノにおける血漿中  $\beta$ -カロテン濃度等及び肺**  
38 **癌発生率に関する病院ベースの症例対照研究**

39 Pastorino ら (1987) の報告によれば、ミラノ市内の医療施設において、  
40  $\beta$ -カロテン及びレチノールの食事由来摂取量及び血中濃度の把握がなされ、  
41 原発性肺癌と組織学的に診断された女性症例 47 例及び癌以外の慢性  
42 疾患でミラノ市内の別の医療施設に症例と同時期に入院していた病院対  
43 照 159 例 (マッチング方法不詳) を基に病院ベースの症例対照研究が実施  
44 されている。年齢、喫煙、レチノール又はカロテン、コレステロール及び  
45 トリグリセリドで調整を行った上位 33%群に対する下位 33%群の肺癌発

1 生率に係るオッズ比は、血漿中β-カロテン濃度について 5.04 (95%CI=1.15  
2 ~22.7) (p-trend<0.05)、食事由来β-カロテンについて 2.93 (95%CI=0.91  
3 ~9.39) (p-trend に有意性認められず) であったとされている。(参照  
4 255)

5  
6 h. Wald ら (1988) のロンドンにおける血清中β-カロテン濃度及び癌発生  
7 率に関する BUPA コホート内前向き症例対照研究

8 Wald ら (1988) の報告によれば、1975~1982 年に英国ロンドンの  
9 BUPA (British United Provident Association) 医療センターにおいて健  
10 康診断を受け採血された 35~64 歳の男性約 22,000 例から構成されたコホ  
11 ートについて、1985 年 4 月までフォローアップし、英国人口統計調査局  
12 を通じて入手した NHS 診療記録で把握された新たな癌発症例 271 例及び  
13 それと年齢 (5 歳刻み)、血清試料保管期間 (3 週間刻み)、喫煙習慣 (現  
14 喫煙者、元喫煙者又は喫煙未経験者の別)、現喫煙者にあつては煙草の種  
15 類 (紙巻煙草、葉巻又はパイプの別)、喫煙量及び喫煙開始年齢 (5 歳刻  
16 み) で個人マッチング (1:2) を行ったコホート内対照 533 例を基にコホ  
17 ート内前向き症例対照研究が実施されている。その結果、症例の血清中β-  
18 カロテン濃度 (198 µg/L) は、対照のそれ (221 µg/L) よりも有意に低か  
19 った (p=0.007) とされている。全症例に対する血清中β-カロテン濃度下  
20 位 20%群 (10~134 µg/L) の癌発生率に係るオッズ比は 1.33、上位 20%  
21 群 (351~978 µg/L) のそれは 0.80 であり、p-trend=0.01 であったとさ  
22 れている。全症例に対する血清中β-カロテン濃度下位 20%群の肺癌発生率  
23 に係るオッズ比は 2.00、上位 20%群のそれは 0.82 であり、p-trend=0.008  
24 であったとされている。Wald らは、本研究では発癌部位別の解析を行う  
25 には症例数が十分でないが、血清中β-カロテン濃度と発生率の逆相関関係  
26 が最も強かったのは肺癌であったとされている。(参照 256)

27  
28 i. Marubini ら (1988) のミラノにおける血漿中β-カロテン等濃度及び食  
29 事由来β-カロテン等摂取量並びに乳癌発生率に関する病院ベースの症  
30 例対照研究

31 Marubini ら (1988) の報告によれば、1982 年 5 月~1985 年 6 月にイ  
32 タリアのミラノの医療施設に入院した 30~65 歳の原発性乳癌 (T1-2、  
33 N0-1、M0) と組織学的に確認された症例 214 例及び同一時期にミラノの  
34 別の大学病院に入院した病院対照 (悪性新生物、肝臓疾患、血管疾患又は  
35 代謝性疾患の患者を除く。) 215 例を基に、入院初日に採取した血漿中の  
36 β-カロテン及びレチノール濃度を測定し、食事 (69 品目) 摂取調査を行っ  
37 て食事由来β-カロテン及びレチノール摂取量を推定した上で、病院ベー  
38 スの症例対照研究が実施されている。その結果、食事由来β-カロテン及びレ  
39 チノール摂取量並びに血漿中β-カロテン濃度と乳癌発生率との間に関連  
40 性は認められなかったとされている。多変量解析 (年齢並びに血中コレス  
41 テロール及びトリグリセリド濃度で調整) を行ったところ、血漿中β-カ  
42 ロテン濃度の下位 20%群に対する上位 20%群の乳癌発生率に係るオッズ比  
43 は 1.2 (95%CI=0.6~2.3)、食事由来β-カロテン摂取量の下位 20%群に  
44 対する上位 20%群の乳癌発生率に係るオッズ比は 1.2 (95%CI=0.6~2.5)  
45 であったとされている。以上より Marubini らは、β-カロテン及びレチノ

1 ールと乳癌発生率との関連性はないと推定している。(参照 2 5 7)

2  
3 j. Connett ら (1989) の米国における血清中  $\beta$ -カロテン濃度及び肺癌死亡  
4 率等に関するコホート内症例対照研究

5 Connett ら (1989) の報告によれば、米国において、冠動脈性心疾患発  
6 症リスクの高い 35~57 歳男性 12,866 例を対象とした MRFIT (Multiple  
7 Risk Factor Intervention Trial) に参加し、1973~1975 年に採血された  
8 者から構成された MRFIT コホートのうち、エントリー後 10 年間での癌  
9 死亡症例 156 例 (肺癌死亡症例 66 例) 及びそれと年齢 (3 歳刻み)、喫煙  
10 状況、無作為化日等で個人マッチング (1:2) を行ったコホート内対照 (エ  
11 ントリー 10 年後時点で生存していた者) 311 例 (肺癌死亡症例に係る対照  
12 131 例) を基にコホート内症例対照研究が実施されている。その結果、血  
13 清中  $\beta$ -カロテン濃度は、肺癌死亡症例で 90  $\mu\text{g/L}$  と対照 (116  $\mu\text{g/L}$ ) より  
14 も低値傾向であった ( $p=0.07$ ) が、全癌死亡症例では 98  $\mu\text{g/L}$  と対照 (104  
15  $\mu\text{g/L}$ ) との間で有意差は認められなかった ( $p=0.46$ ) とされている。血清  
16 中  $\beta$ -カロテン濃度 20%上位群に対する下位 20%群の肺癌死亡率に係るオ  
17 ッズ比は 2.32 であったとされている。血清中カロテノイド類濃度と肺癌  
18 発生率との逆相関関係は、喫煙本数、アルコール摂取量、血清チオシアネ  
19 ート濃度及び血中コレステロールレベルで調整しても不変であったとさ  
20 れている。血清中レチノール濃度及びレチノール結合たん白レベルは、ど  
21 の部位の発がんとも関連していなかったとされている。(参照 2 5 8)

22  
23 k. Burney ら (1989) のメリーランド州における血清中  $\beta$ -カロテン等濃度  
24 及び膵臓癌発生率に関するコホート内前向き症例対照研究

25 Burney ら (1989) の報告によれば、米国メリーランド州ワシントン郡  
26 において、1974 年 9 月~11 月及び 1975 年夏に献血を行った 25,620 例及  
27 び 182 例から構成されたコホートのうち、同郡がん登録を通じて把握され  
28 た、1975~1986 年に新たに膵臓癌を発症した症例 22 例並びにそれと性  
29 別、人種及び献血前絶食時間で個人マッチング (1:2) を行った、年齢の  
30 最も近いコホート内対照 44 例を基に、それらの血清試料中の  $\beta$ -カロテン、  
31 レチノール、レチノール結合たん白、リコピン、 $\alpha$ -トコフェロール及びセ  
32 レンを測定し、コホート内前向き症例対照研究が実施されている。その結  
33 果、血清中  $\beta$ -カロテン濃度上位 33%群 (1.04~4.43  $\mu\text{M}$ ) に対する下位 33%  
34 群 (0.07~0.47  $\mu\text{M}$ ) の膵臓癌発生率に係るオッズ比 (最終学歴、喫煙歴  
35 等で調整) は 1.2 (95%CI=0.41~3.72) であったとされている (参照  
36 2 5 9)。血清中  $\beta$ -カロテン濃度上位 33%群は症例 15 例及び対照 7 例、  
37 下位 33%群は症例 8 例及び対照 14 例と例数がきわめて限られている。

38  
39 l. Helzlsouer ら (1989) のメリーランド州における血清中  $\beta$ -カロテン等  
40 濃度及び膀胱癌発生率に関するコホート内前向き症例対照研究

41 Helzlsouer ら (1989) の報告によれば、米国メリーランド州ワシント  
42 ン郡において 1974 年秋に献血を行った者 25,802 例から構成されたコホ  
43 トのうち、1975~1986 年の 12 年間に新たに膀胱癌を発症した症例 35 例  
44 が同郡唯一の一般病院の退院記録及び同郡の死亡証明書によって把握さ  
45 れ、それと性別、人種、献血前絶食時間及び絶食前食事内容で個人マッ

1                   ング (1:2) を行った、年齢の最も近いコホート内対照 70 例を基にコホー  
2                   ト内前向き症例対照研究が実施されている。その結果、血清中  $\beta$ -カロテン  
3                   濃度上位 33%群 (380 mg/L 以上) に対する下位 33%群 (210 mg/L 未満)  
4                   の膀胱癌発生率に係るオッズ比 (最終学歴及びビタミンサプリメント類撰  
5                   取で調整) は 1.60 (95%CI=0.50~5.19) ( $p$ -trend=0.35) であったとさ  
6                   れている (参照 2 6 0)。血清中  $\beta$ -カロテン濃度上位 33%群は症例 11 例  
7                   及び対照 24 例、下位 33%群は症例 17 例及び対照 23 例と例数がきわめて  
8                   限られている。

9  
10                   m. Basu ら (1989) の米国における乳癌等乳房疾患の有無及び血清中  $\beta$ -カ  
11                   ロテン等濃度に関する断面研究

12                   Basu ら (1989) の報告によれば、米国 NCI の乳癌血清試料バンクから  
13                   入手した(i) 転移を伴う乳癌症例群 30 例及び(ii) 良性乳房疾患症例群 29  
14                   例並びに(iii) それらと年齢及び性別でマッチングを行った健康群 30 例の  
15                   血清試料 (採血時期及び場所不詳) 中の  $\beta$ -カロテン、ビタミン A、レチノ  
16                   ール結合たん白、ビタミン E 及びセレン濃度を測定する断面研究が実施さ  
17                   れている。その結果、各群間の平均濃度の差について共分散分析を行った  
18                   ところ、血清中  $\beta$ -カロテン濃度は、対照群で 4.3  $\mu$ g/L、乳癌症例群で 3.6  
19                    $\mu$ g/L、良性乳房疾患症例群で 5.7  $\mu$ g/L であり、各群間の F 値は 1.00 で有  
20                   意差は認められなかったとされている。各群間で有意差 ( $p<0.05$ ) が認め  
21                   られたのはレチノール結合たん白のみであったとされている。(参照  
22                   2 6 1)

23  
24                   n. Potischman ら (1990) の米国における血漿中  $\beta$ -カロテン等濃度及び乳  
25                   癌発生率に関するコホート内前向き症例対照研究

26                   Potischman ら (1990) の報告によれば、1985 年 9 月~1986 年 9 月に  
27                   米国ニューヨーク州バッファローにおける 3 医療施設 (RPMI 及びその他  
28                   の 2 施設) において乳房生検の前に空腹時採血及び食事 (30 品目) 摂取  
29                   調査に回答した癌未発症女性 236 例から構成されたコホートのうち、当該  
30                   生検で乳癌と診断された症例 83 例及びコホート内対照 (生検未実施例も  
31                   含め乳癌ではないと診断された者) 113 例 (マッチングは行われていな  
32                   い。) を基にコホート内前向き症例対照研究が実施されている。その結果、  
33                   血漿中  $\beta$ -カロテン濃度は、症例 (81 例のみ:  $0.21 \pm 0.16 \mu$ M) で対照 (101  
34                   例のみ:  $0.26 \pm 0.15 \mu$ M) よりも有意に低かった ( $p=0.01$ ) とされている。  
35                   血漿中レチノール濃度と乳癌発生率との間に関連性は認められなかった  
36                   が、血漿中  $\beta$ -カロテン濃度が低値の者に限定すると正の相関関係が認めら  
37                   れたとされている。多変量解析 (年齢、第 1 子出産年齢、家族既往歴、初  
38                   潮年齢、ケトラー指数、経産回数、閉経年齢、収入及び婚姻状態で調整)  
39                   を行ったところ、血漿中脂質 (コレステロール及びトリグリセリド) 濃度  
40                   で調整した血漿中  $\beta$ -カロテン濃度上位 25%群に対する下位 25%群の乳癌  
41                   発生率に係るオッズ比は 3.15 (95%CI=0.90~11.04) ( $p$ -trend=0.02)  
42                   であったとされている。以上より Potischman らは、血漿中  $\beta$ -カロテン濃  
43                   度の低値と肺癌発生率との関連性が示唆されたとしている。(参照 2 6 2)

44  
45                   o. Smith ら (1991) のウェリントンにおける血清中  $\beta$ -カロテン等濃度及

### び癌発生率に関する病院ベースの症例対照研究

Smith ら (1991) の報告によれば、1981～1984 年にニュージーランドのウェリントンにおいて新たに癌と診断された症例 389 例及びそれと年齢、性別及び入院日で個人マッチングを行った病院対照 391 例を基に、癌発症後の食生活の可能性を勘案して症例の家族 618 例及び対照の家族 675 例から食事摂取状況の聴取及び採血を行い、病院ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、肺癌、胃癌、食道癌、小腸癌、子宮頸癌及び子宮体癌といった様々な癌発症例及びその家族で  $\beta$ -カロテンの低値が認められ、肺癌で最も強い関連性が認められ、喫煙状況で層化を行ってもこの傾向は不変であったとされている。肺腺癌症例を除外すると、血清中  $\beta$ -カロテン濃度は、肺癌症例で平均 402  $\mu\text{g/L}$  であり、年齢、性別及び血清試料保存期間で調整すると対照よりも 259  $\mu\text{g/L}$  低かった ( $p < 0.01$ ) とされている。肺癌症例の家族でも同様の調整を行うと 108  $\mu\text{g/L}$  低かった ( $p < 0.01$ ) とされている。血清中  $\beta$ -カロテン濃度の上位 25% 群に対する下位 25% 群の肺癌発生率に係るオッズ比は 6.6 (90%CI=1.9～23.0) ( $p\text{-trend} < 0.001$ ) であったとされている。乳癌、結腸癌、前立腺癌及び皮膚癌症例及びその家族では、血清中  $\beta$ -カロテン濃度の低値は認められなかったとされている。以上より Smith らは、血清中  $\beta$ -カロテン濃度の低値は、喫煙が危険因子とされている部位の癌発症と関連していたとしている。(参照 263)

### p. Comstock ら (1991) の血清中 $\beta$ -カロテン等濃度及び肺癌等発生率に関するコホート内前向き症例対照研究

Comstock ら (1991) の報告によれば、1974 年 8 月後半～11 月及び 1975 年夏に米国メリーランド州ワシントン郡において献血を行った者 25,802 例から構成されたコホートのうち、新たに (フォローアップ期間不詳) 結腸癌、直腸癌、膵臓癌、肺癌、メラノーマ、皮膚基底細胞癌、乳癌、前立腺癌又は膀胱癌と診断された症例 436 例及びそれと年齢、性別、人種、献血月及び献血前絶食時間で個人マッチング (1:2) を行ったコホート内対照 (癌 (非メラノーマ皮膚癌を除く。)) と診断された者を除く。) 765 例を基にコホート内前向き症例対照研究が実施されている。その結果、血清中  $\beta$ -カロテン濃度と肺癌発生率との間に強い逆相関関係が認められ、メラノーマ及び膀胱癌発生率との間の逆相関関係が示唆されたとされている。血清中濃度高値群に対する低値群の各種癌発生率に係るオッズ比 ( $p\text{-trend}$ ) は、結腸癌 1.2 (0.93)、直腸癌 0.8 (0.26)、膵臓癌 1.2 (0.75)、肺癌 2.2 (0.04)、メラノーマ 1.9 (0.16)、皮膚基底細胞癌 1.1 (0.24)、閉経後乳癌 0.9 (0.43)、前立腺癌 1.1 (0.94) 及び膀胱癌 1.6 (0.35) であったとされている。(参照 264)

### q. London ら (1992) のマサチューセッツ州における血清中 $\beta$ -カロテン等濃度及び乳癌等発生率に関する病院ベースの症例対照研究

London ら (1992) の報告によれば、米国のマサチューセッツ州ボストン地域の教育病院 5 施設において、1986～1988 年に新たに乳癌 (ステージ I 又は II) と診断された閉経後女性症例 377 例及び同期間に良性増殖性乳房疾患と診断された症例 173 例 (癌 (非メラノーマ皮膚癌を除く。)) の

既往歴がある者を除く。)並びに同期間に乳房の異常を訴えて受診したが乳房生検を要しないとされ、又は乳房生検の結果非増殖性乳房疾患と診断された病院対照 403 例を基に、血清中  $\beta$ -カロテン等濃度を把握した上で、病院ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、年齢、飲酒、第一子出産年齢、出産歴、家族乳癌既往歴、閉経年齢、初潮年齢、体重及び良性乳房疾患既往歴で調整を行ったところ、血清中  $\beta$ -カロテン濃度下位 20%群 (中央値 0.17  $\mu\text{M}$ ) に対する上位 20%群 (中央値 0.98  $\mu\text{M}$ ) の乳癌発生率に係るオッズ比は 1.2 (95%CI=0.7~1.9)、異型性過形成発生率に係るオッズ比は 0.8 (95%CI=0.3~2.2)、異型性のない良性増殖性乳房疾患発生率に係るオッズ比は 1.1 (95%CI=0.6~2.4) であり、血清中  $\beta$ -カロテン濃度と乳癌又は増殖性乳房疾患発生率との間に有意な関連性は認められなかったとされている。(参照 2 6 5)

r. Kardinaal ら (1993) の脂肪組織中  $\beta$ -カロテン等濃度及び急性心筋梗塞発生率に関する EURAMIC 症例対照研究

Kardinaal ら (1993) の報告によれば、1991~1992 年に初回の急性心筋梗塞を発症し、24 時間以内に欧州 9 개국における研究センター 10 施設に入院した症例 683 例及びそれと年齢 (5 歳刻み) で頻度マッチングを行った居住地又は病院対照 727 例について、臀部から穿刺吸引により皮下脂肪組織を採取し、これらを基に症例対照研究「EURAMIC (European community multicenter study on antioxidants, myocardial Infarction, and breast cancer)」が実施されている。その結果、脂肪組織中  $\beta$ -カロテン濃度は症例で 0.35  $\mu\text{g/g}$ 、対照で 0.42  $\mu\text{g/g}$  であり、年齢及び研究センターで調整した平均差は 0.07  $\mu\text{g/g}$  (95%CI=0.04~0.10  $\mu\text{g/g}$ ) であったとされている。脂肪組織中  $\beta$ -カロテン濃度上位 20%群 (>0.82  $\mu\text{g/g}$ ) に対する下位 20%群 (<0.21  $\mu\text{g/g}$ ) の急性心筋梗塞発生率に係るオッズ比 (年齢及び研究センターで調整) は 2.62 (95%CI=1.79~3.83) であり、さらに BMI 及び喫煙で調整を行うと 1.78 (95%CI=1.17~2.71) に減少したとされている。脂肪組織中  $\beta$ -カロテン濃度上位 20%群に対する下位 20%群の急性心筋梗塞発生率に係るオッズ比は、喫煙者に限定した場合 2.39 (95% CI=1.35~4.25)、元喫煙者に限定した場合 1.81 (95%CI=0.81~4.06)、喫煙未経験者に限定した場合 1.07 (95%CI=0.44~2.57) であったとされている。(参照 2 6 6)

s. Zhang ら (1997) のマサチューセッツ州における乳房脂肪組織中  $\beta$ -カロテン等濃度及び乳癌発生率等に関する症例対照研究

SCF2000a においても引用されている Zhang ら (1997) の報告によれば、1989 年 4 月~11 月及び 1991 年 4 月~1992 年 9 月に米国ニュージャージー州ボストンの医療施設における乳癌検診に参加し、乳房生検で乳房脂肪組織を採取された乳癌未発症女性から構成されたコホートのうち、浸潤性乳癌又は非浸潤性乳癌と診断された症例 46 例及びコホート内対照 (良性疾患と診断された者) 63 例 (マッチングは行われていない。) を基にコホート内症例対照研究が実施されている。その結果、乳房脂肪組織中のレチノイド類又はカロテノイド類濃度と乳癌発生率との間に一部有意な逆相関関係が認められたとされている。多変量ロジスティック回帰分析

1 (年齢、検診時期、喫煙状況及び月経状況で調整)を行ったところ、乳房  
2 脂肪組織中のレチノイド類又はカロテノイド類濃度の中央値超群に対す  
3 る中央値以下群の乳癌発生率に係るオッズ比は、 $\beta$ -カロテンで 0.30  
4 (95%CI=0.11~0.85)、レチノールで 0.71 (95%CI=0.26~1.93)、パルミ  
5 チン酸レチニルで 0.61 (95%CI=0.23~1.64)、リコピンで 0.32  
6 (95%CI=0.11~0.94)、ルテイン/ゼアキサントフェンで 0.68 (95%CI=0.27  
7 ~1.73)であったとされている。乳房脂肪組織中レチノール濃度と食事・  
8 サプリメント由来既成ビタミン A 摂取量は正の相関関係( $r=0.23, p=0.15$ )  
9 にあったが、乳房脂肪組織中カロテノイド類濃度と食事由来カロテノイド  
10 類摂取量との間に関連性は認められなかったとされている。以上より  
11 Zhang らは、乳房脂肪組織中のレチノイド類及び一部のカロテノイド類の  
12 濃度の高値が乳癌発がんリスクの低下と関連している可能性が示唆され  
13 たとしている。(参照 3、267)

14  
15 t. Pappalardo ら (1997) のローマにおける  $\beta$ -カロテンサプリメント摂取  
16 及び結直腸生検試料中濃度に関する臨床試験

17 Pappalardo ら (1997) の報告によれば、イタリアのローマにおいて結  
18 腸内視鏡検査及び組織学的検査の結果に基づき問題のなかった 4 例(対照  
19 群)並びに大腸腺腫性ポリープと診断された 7 例(ポリープ群)に  $\beta$ -カロ  
20 テン (Hoffman Arove Spa 社製) (30 mg/人/日)を 43 日間<sup>23)</sup>、結腸癌と  
21 診断された 7 例(結腸癌群)に組織学的診断が確定するまでの 15 日間反  
22 復経口摂取させ、 $\beta$ -カロテン摂取前後に血液試料及び結直腸生検試料を採  
23 取する臨床試験が実施されている。その結果、摂取前の直腸中  $\beta$ -カロテン  
24 濃度は、結腸癌群 ( $14.4 \pm 20.3$  ng/g-wet) で対照群 ( $17.2 \pm 5.9$  ng/g-wet)  
25 及びポリープ群 ( $21.4 \pm 11.1$  ng/g-wet) よりも有意に低かったとされてい  
26 る。この差は摂取後も持続していたとされている。(参照 268)

27  
28 ⑤ 疫学研究：食事由来摂取・血中濃度と心血管疾患に関する観察研究

29 a. Street ら (1994) のメリーランド州における血清中  $\beta$ -カロテン濃度及  
30 び心筋梗塞発生率に関するコホート内前向き症例対照研究

31 Street ら (1994) の報告によれば、米国メリーランド州ワシントン郡  
32 において、1974 年秋に 15 mL 献血を行い、1975 年夏に同郡の統計調査  
33 に回答した 25,802 例から構成されたコホートのうち、1981~1988 年に同  
34 郡唯一の一般病院に入院して初めて心筋梗塞と診断された症例 123 例  
35 (1974 年時点で 23~58 歳)並びに(i) それと年齢、性別及び同一病院入  
36 院時期で個人マッチングを行った病院対照(心筋梗塞、動脈硬化性疾患、  
37 脳血管疾患及び癌患者を除く。)又は(ii) それと年齢及び性別で個人マッ  
38 チングを行ったコホート内居住地域対照(上記病院に心筋梗塞で入院した  
39 ことのある者、がん登録された者又は献血時に冠動脈性疾患若しくは糖尿  
40 病の治療薬を服用中であると回答した者を除く。)を基にコホート内症例  
41 対照研究が実施されている。その結果、血清中  $\beta$ -カロテン濃度上位 20%  
42 群に対する下位 20%群の心筋梗塞発生率に係るオッズ比は 2.23 であり、

<sup>23</sup> 43 日間とした理由について、血漿中及び結腸粘膜中の  $\beta$ -カロテンの蓄積が 4~8 週間で一定になったとする独自データがあること、及びポリープを可能な限り早期に切除する必要があることが挙げられている。

1 血清中  $\beta$ -カロテン濃度と心筋梗塞発生率との間に有意な逆相関関係が認められた ( $p$ -trend=0.02) とされている。1974 年当時の喫煙の有無で層  
2 化した場合、非喫煙者の血清中  $\beta$ -カロテン濃度中央値超過群に対する中央  
3 値以下群の心筋梗塞発生率に係るオッズ比は 1.12 (95%CI=0.57~2.21)  
4 であったのに対し、喫煙者のオッズ比は 3.60 (95%CI=1.87~6.93) であ  
5 ったとされている。(参照 2 6 9)

6  
7  
8 **b. Morris ら (1994) の米国における血清中カロテノイド類濃度及び冠動脈性心疾患発生率に関する LRC-CPPT コホート前向き研究**

9 Morris ら (1994) の報告によれば、米国においてコレステラミンレジ  
10 ン摂取と冠動脈性心疾患との関係を見る LRC-CPPT (Lipid Research  
11 Clinics Coronary Primary Prevention Trial and Follow-up Study) に  
12 1973~1976 年にエントリーし、平均 7.4 年間 (本試験期間中) +6 年間  
13 (試験終了後) フォローアップが行われたコホートのプラセボ摂取群 (エ  
14 ントリー時点で冠動脈疾患、癌及びその他主な疾患の既往歴がなかった II  
15 -a 型高脂血症の 40~59 歳男性 1,899 例) 中、血清中カロテノイド濃度及  
16 び喫煙状態が把握されていた 1,883 例のうち、282 例が上記フォローアッ  
17 プ期間中新たに心筋梗塞を発症し、又はそれにより死亡したことが病院記  
18 録、解剖記録及び死亡証明書を基に心臓専門医のパネルにより確認されて  
19 いる。その結果、血清中カロテノイド類濃度と冠動脈性心疾患発生率との  
20 間に逆相関関係が認められたとされている。血清中カロテノイド類濃度下  
21 位 25%群 (2.33  $\mu$ M 未満) に対する上位 25%群 (3.16  $\mu$ M 超) の冠動脈  
22 性心疾患発生率に係るオッズ比 (喫煙をはじめとする既知の冠動脈性心疾  
23 患危険要因で調整) は 0.64 (95%CI=0.44~0.92) ( $p$ -trend=0.01) であ  
24 り、喫煙未経験者に限定すると 0.28 (95%CI=0.11~0.73) ( $p$ -trend=0.06)  
25 であったとされている。(参照 2 7 0)

26  
27  
28 **c. Pandey ら (1995) のイリノイ州における食事由来  $\beta$ -カロテン等摂取量及び癌死亡率等に関する WEC コホート前向き観察研究 (再掲)**

29 上述の Pandey ら (1995) の報告によれば、1958~1959 年に食事摂取  
30 等調査が行われた、米国イリノイ州シカゴに所在する企業 WEC (Western  
31 Electric Company) の中年男性職員 1,556 例から構成された WEC コホー  
32 トについてフォローアップを行うコホート前向き観察研究が実施されて  
33 いる。その結果、32,935 例・年間のフォローアップで新たに 522 例が死  
34 亡し、うち 231 例は冠動脈性心疾患によるものであったとされている。食  
35 事由来  $\beta$ -カロテン・ビタミン C 摂取量下位 33%群 (平均摂取量 2.3 及び  
36 66 mg/人/日) に対する上位 33%群 (同 5.3 及び 138 mg/人/日) の冠動脈  
37 性心疾患死亡率に係る相対危険度 (交絡要因で調整) は 0.70 (95%CI=0.49  
38 ~0.98) であったとされている。(参照 2 3 7)

39  
40  
41 **d. Rapola ら (1996) のフィンランド南部における  $\beta$ -カロテン等サプリメント摂取及び狭心症発生率に関する ATBC サブコホート無作為割付臨床試験**

42 Rapola ら (1996) の報告によれば、上述の ATBC 無作為割付臨床試験  
43 に参加した男性喫煙者 29,133 例のうち、エントリー時点で冠動脈性心疾  
44  
45

1 患を発症していなかった 22,269 例から構成された ATBC サブコホートに  
2 ついて、プラセボ摂取群、β-カロテン (20 mg/人/日) 摂取群、α-トコフェ  
3 ロール (50 mg/人/日) 摂取群又は β-カロテン (同上) +α-トコフェロー  
4 ル (同上) 摂取群へ二重盲検法により無作為に割り付け、中央値 4.7 年間  
5 (96,427 例・年間) 反復経口摂取させ、フォローアップを行う無作為割  
6 付臨床試験が実施されている。その結果、フォローアップ期間中に新たに  
7 狭心症を発症した者 1,983 例が把握されている。β-カロテンを摂取しな  
8 かった群に対する β-カロテンを摂取した群の狭心症発生率に係る相対危険  
9 度は 1.06 (95%CI=0.97~1.16) (p=0.19) であったとされている。プラ  
10 セボ摂取群に対する β-カロテン摂取群の狭心症発生率に係る相対危険度  
11 は 1.13 (95%CI=1.00~1.27) (p=0.06) であったとされている。ベース  
12 ライン値として、食事由来 β-カロテン摂取量の下位 33%群 (1.2 mg/人/  
13 日未満) に対する上位 33%群 (2.3 mg/人/日超) の狭心症発生率に係る相  
14 対危険度は 0.91 (95%CI=0.73~1.14)、血清中 β-カロテン濃度の下位 33%  
15 群 (0.24 μM (131 μg/L) 未満) に対する上位 33%群 (0.42 μM (225 μg/L)  
16 超) の狭心症発生率に係る相対危険度は 0.84 (95%CI=0.66~1.07) であ  
17 ったとされている。Rapola らは、β-カロテンのサプリメント摂取に狭心  
18 症予防効果はなく、むしろ狭心症発生率のわずかな増加に関連していたと  
19 結論している。(参照 2 7 1)

21 e. Hennekens ら (1996) の米国における β-カロテンサプリメント摂取及  
22 び癌死亡率等に関する PHS 無作為割付臨床試験等 (再掲)

23 上述の Hennekens ら (1996) の PHS 無作為割付臨床試験等において  
24 は、β-カロテン摂取群及び非摂取群で、心血管疾患による死亡者数は 338  
25 例及び 313 例、心筋梗塞を発症した者は 468 例及び 489 例、脳卒中を発  
26 症した者は 367 例及び 382 例、これらのうち複数を発症した者は 967 例  
27 及び 972 例であり、いずれのエンドポイントについても両群間で統計学的  
28 有意差はなかったとされている。エントリー時点で喫煙者 (全例の 11%)  
29 又は元喫煙者 (同 39%) であった者に限定しても、上記エンドポイントの  
30 いずれについても両群間で統計学的有意差はなかったとされている。(参  
31 照 2 0 4)

33 f. Singh ら (1996) のインドにおける β-カロテン等サプリメント摂取及び  
34 心筋梗塞発症直後合併症等発生率に関する無作為割付臨床試験

35 Singh ら (1996) の報告によれば、過去 1 年間、急性心筋梗塞の発症が  
36 疑われインドの医療施設に入院した症例 125 例について、プラセボ摂取群  
37 へ 62 例、β-カロテン (25 mg/人/日) +ビタミン A (50,000 IU/人/日) +  
38 ビタミン C (1,000 mg/人/日) +ビタミン E (400 mg/人/日) (以下この  
39 項において「β-カロテン等」という。) 摂取群へ 63 例を二重盲検法によ  
40 り無作為に割り付け、28 日間反復経口摂取させる無作為割付臨床試験が  
41 実施されている。その結果、平均梗塞サイズ (CK-MB) は、プラセボ摂  
42 取群に比べて β-カロテン等摂取群で有意に縮小したとされている。AST  
43 は、プラセボ摂取群で 25.8 IU/dL、β-カロテン等摂取群で 45.6 IU/dL 減  
44 少したとされている。LDH は、プラセボ摂取群で 166.5 IU/dL、β-カロテ  
45 ン等摂取群で 88.6 IU/dL 増加したとされている。心電図 QRS スコアは、

1 プラセボ摂取群に比べて β-カロテン等摂取群で有意に低かったとされて  
2 いる。血漿中 β-カロテン濃度は、プラセボ摂取群で 0.06 μM、β-カロテン  
3 等摂取群で 0.28 μM であったとされている (p < 0.01)。狭心症、不整脈  
4 及び左心室不全の発生率は、プラセボ摂取群に比べて β-カロテン等摂取群  
5 で低下したとされている。以上より Singh らは、β-カロテン及び抗酸化性  
6 ビタミン類 (A、C 及び E) の併用が心筋梗塞発症直後の心臓を壊死及び  
7 酸化ストレスから保護し、合併症等の発生を防止する可能性があるとして  
8 いる。(参照 2 7 2)

9  
10 g. Lee ら (1999) の米国における β-カロテン等サプリメント摂取及び癌等  
11 発生率に関する WHS 無作為割付臨床試験 (再掲)

12 上述の Lee ら (1999) の WHS 無作為割付臨床試験においては、心筋  
13 梗塞の発症 (β-カロテン摂取群及び非摂取群で 42 例及び 50 例)、脳卒中  
14 の発症 (同 61 例及び 43 例)、心血管疾患による死亡 (同 14 例及び 12  
15 例) 並びにこれらのうち複数の同時発症 (同 116 例及び 102 例)<sup>(24)</sup>のい  
16 ずれのエンドポイントについても、両群間に統計学的有意差は認められな  
17 かったとされている。エントリー時点で喫煙者であった者 (全例の 13%)  
18 に限定しても、心血管疾患発生率に係る β-カロテンサプリメント摂取の相  
19 対危険度は 1.01 (95%CI=0.62~1.63) であり、両群間に統計学的有意差  
20 は認められなかったとされている。(参照 2 1 2)

21  
22 h. Klipstein-Grobusch ら (1999) の食事由来 β-カロテン摂取量及び心筋  
23 梗塞発生率に関する RS サブコホート前向き観察研究

24 SCF2000a においても引用されている Klipstein-Grobusch ら (1999)  
25 の報告によれば、オランダのロッテルダム都市部のオンモルトに居住す  
26 る 55 歳以上の者 7,983 例から構成された RS (Rotterdam Study) コホー  
27 トのうち、食事摂取調査に回答し、エントリー時点までに心筋梗塞を発症  
28 したことがなかった 55~95 歳の RS 参加者 4,802 例から構成されたサブ  
29 コホートについて、1990 年~1996 年 4 月までの 3~7 年間 (平均 4 年間)  
30 フォローアップを行うコホート前向き観察研究が実施されている。その結  
31 果、フォローアップ期間中に新たに心筋梗塞を発症した 124 例が把握され  
32 ている。多変量ロジスティック回帰分析 (年齢、性別、BMI、喫煙箱・年、  
33 世帯収入、最終学歴、飲酒量、総エネルギー摂取量当たり換算した食事  
34 由来ビタミン C 及び E 摂取量並びに抗酸化ビタミン類サプリメント使用  
35 で調整) を行ったところ、食事由来 β-カロテン摂取量 (総エネルギー摂取  
36 量当たり換算) の下位 33%群に対する上位 33%群の心筋梗塞発生率に  
37 係る相対危険度は 0.55 (95%CI=0.34~0.83) (p-trend=0.013) であっ  
38 たとされている。サプリメントからの β-カロテン摂取量を考慮に入れた場  
39 合には、当該逆相関関係はより明瞭になったとされている。喫煙状況で層  
40 化を行ったところ、上記相対危険度は、現喫煙者で 0.45 (95%CI=0.17~  
41 1.10)、元喫煙者で 0.32 (95%CI=0.14~0.66)、喫煙未経験者で 1.68  
42 (95%CI=0.65~4.39) であったとされている。なお、食事由来ビタミン

---

<sup>24</sup> これらのエンドポイントの複数を違う時期に発症した症例については、初回に見られたエンドポイントについてカウントしたとされている。

1 C 及び E 摂取量と心筋梗塞発生率との間に関連性は認められなかったと  
2 されている。以上より Klipstein-Grobusch らは、本研究結果は高齢者の  $\beta$ -  
3 カロテン摂取が心血管系疾患に対する保護効果を有するとの仮説を支持  
4 するものであるとしている。(参照 3、273)

## 6 ⑥ その他

### 7 a. Stryker ら (1988) の喫煙、飲酒等と血漿中 $\beta$ -カロテン等濃度との関連 8 性に関する断面研究

9 Stryker ら (1988) の報告によれば、18~79 歳の男性及び女性 330 例  
10 について、食事及びサプリメント類摂取、喫煙及び飲酒と血漿中  $\beta$ -カロテ  
11 ン等濃度との関連性についての観察研究が実施されている。その結果、食  
12 事由来カロテノイド類摂取量と血漿中  $\beta$ -カロテン濃度との関連性は、喫煙  
13 者 ( $r$ =男性 0.02、女性 0.19) で非喫煙者 ( $r$ =男性 0.44、女性 0.45) より  
14 も減少したとされている。血漿中  $\beta$ -カロテン濃度は非喫煙者 (男性 153  
15  $\mu\text{g/L}$ 、女性 263  $\mu\text{g/L}$ ) よりも喫煙者 (男性 85  $\mu\text{g/L}$ 、女性 173  $\mu\text{g/L}$ ) で低  
16 かったとされている。重回帰分析 (食事由来カロテノイド類摂取量等で調  
17 整) を行ったところ、血漿中  $\beta$ -カロテン濃度は、非喫煙者と比べて、喫煙  
18 量 1 箱/日の喫煙者男性で 72 (95%CI=58~89) %、女性で 79 (95%CI=64  
19 ~99) %であったとされている。非飲酒者と比べて、飲酒量 20 g アルコ  
20 ール/日の飲酒者男性で 76 (95%CI=65~88) %、女性で 89 (95%CI=73  
21 ~108) %であったとされている。以上より Stryker らは、血漿中  $\beta$ -カロ  
22 テン濃度は、喫煙者及びアルコールを多く摂取する者で低下し、その程度  
23 は食事内容による低下の程度を上回ることが示唆されたとしている。(参  
24 照 274)

### 25 26 b. Stich ら (1988) のケララ州における $\beta$ -カロテン等のサプリメント摂取 27 及び白板症寛解率等に関する無作為割付臨床試験

28 Stich ら (1988) の報告によれば、煙草含有ビンロウジュを毎日服用 (平  
29 均  $17.2 \pm 9.6$  回/日) するインドのケララ州の漁民で小核細胞発生頻度の高  
30 い白板症を発症した症例 130 例のうち、プラセボ摂取群に 60 例、 $\beta$ -カロ  
31 テン (90 mg/人/2 回/週) ( $\beta$ -カロテン 10~11%含有水溶性ビードレット  
32 (Hoffmann-La Roch 社製) として) 摂取群に 35 例、 $\beta$ -カロテン (同上)  
33 +ビタミン A (100,000 IU/人/週) 併用摂取群に 35 例を無作為に割り付け、  
34 6 か月間反復経口摂取 (監視下) させ、白板症の寛解、新たな白板症の発  
35 症阻害及び口腔内粘膜小核細胞の減少を摂取開始 3 か月後及び 6 か月後に  
36 記録する無作為割付臨床試験が実施されている。その結果、摂取開始 3 か  
37 月後においては、 $\beta$ -カロテン摂取群で口腔内粘膜小核細胞の有意な減少  
38 (白板症病変面積に占める割合は 4.09%から 1.1%へ、正常粘膜面積に占  
39 める割合は 4.1%から 1.0%へ) が認められたとされている。摂取開始 3 か  
40 月後の時点では、白板症寛解率はプラセボ摂取群と  $\beta$ -カロテン等摂取群と  
41 の間で有意差は認められなかったとされている。摂取開始 6 か月後の時点  
42 では、 $\beta$ -カロテン摂取群及び  $\beta$ -カロテン+ビタミン A 併用群の白板症寛解  
43 率 (14.8%及び 27.5%) とプラセボ摂取群のそれ (3.0%) との間で有意差  
44 が認められたとされている。摂取開始後 6 か月間における新たな白板症発  
45 生率は、プラセボ摂取群 (21.2%) と比較して  $\beta$ -カロテン+ビタミン A 併

1 用群 (7.8%) 及び  $\beta$ -カロテン摂取群 (14.8%) と有意に低かったとされて  
2 いる。(参照 2 7 5)

3  
4 **c. Ahmed ら (1994) の  $\beta$ -カロテンサプリメント摂取及び血漿中  $\beta$ -カロテ  
5 ン等濃度に関する臨床試験**

6 Ahmed ら (1994) の報告によれば、米国ニューヨークの医療施設にお  
7 いて、(i) 飲酒量低値 (エタノールとして 4 g/日未満) 群 3 例、アルコール  
8 依存症 (肝硬変なし) 群 4 例、アルコール依存・肝硬変症例 2 例に  $\beta$ -  
9 カロテン (30 mg/人/日) (水溶性ビードレット (Hoffmann-La Roche 社  
10 製) として)、(ii) 飲酒量低値群 5 例、アルコール依存症 (肝硬変なし)  
11 群 5 例、アルコール依存・肝硬変症例 7 例に  $\beta$ -カロテン (同上) (60 mg/  
12 人/日) + 膵臓由来酵素を 3 日間反復経口摂取させたところ、アルコール  
13 依存症 (肝硬変なし) 群の血漿中  $\beta$ -カロテン濃度の応答は、肝硬変のない  
14 患者のそれを大きく下回ったとされている。肝硬変のないアルコール依存  
15 症患者の血漿中  $\beta$ -カロテン濃度の応答は、対照のそれよりも小さかったと  
16 されている。高飲酒量群 (飲酒量 200 g/人/日以上) の血漿中  $\beta$ -カロテン  
17 濃度は、低飲酒量群 (飲酒量 200 g/人/日未満) のその約 2 倍高く ( $p < 0.01$ )、  
18 飲酒量に関連した血漿中  $\beta$ -カロテン濃度の増加 ( $r = 0.6$ ) ( $p < 0.001$ ) が認  
19 められたとされている。なお、血漿中レチノール、 $\alpha$ -トコフェロール及び  
20 その他のカロテノイド類 (リコピン等) 濃度に有意な変化は認められな  
21 かったとされている。 $\beta$ -カロテンのサプリメント摂取によるアルコール依存  
22 症の臨床症状の改善は認められなかったとされている。Ahmed らは、血  
23 漿中  $\beta$ -カロテン濃度は、アルコールの多飲により増加するが、肝障害、特  
24 に肝硬変のある者では低下すると結論している。(参照 2 7 6)

25  
26 **d. Umegaki ら (1994b) の  $\beta$ -カロテン等サプリメント摂取及び X 線照射  
27 血中小核リンパ球出現頻度に関する臨床試験**

28 Umegaki ら (1994b) の報告によれば、アスコルビン酸 100 mg を含む  
29  $\beta$ -カロテン欠乏食を 6 日間摂取させた 20~21 歳の健康な非喫煙女性 17  
30 例 (各群 5~6 例) について、プラセボ摂取群、 $\beta$ -カロテン (日本ロシュ  
31 社製) (30 mg/人/日) 摂取群又はアスコルビン酸 (300 mg/人/日) 摂取群  
32 へ割り付け、アスコルビン酸含有  $\beta$ -カロテン欠乏食とともに 6 日間反復経  
33 口摂取させ、摂取開始日及び摂取終了翌日の朝食前に採血して得られた末  
34 梢血試料について、そのまま又は X 線を照射した上で培養する臨床試験が  
35 実施されている。その結果、小核リンパ球出現頻度は、摂取開始日において  
36 3 群で同程度であったが、摂取終了翌日においては  $\beta$ -カロテン摂取群 X 線  
37 照射血液試料で低下したとされている。血漿中  $\beta$ -カロテン濃度と X 線照  
38 射血液試料中小核リンパ球出現頻度との間に有意な逆相関関係 ( $p < 0.001$ )  
39 が認められたとされている。以上より Umegaki らは、X 線による傷害か  
40 らリンパ球を保護する作用が  $\beta$ -カロテンにあることが示唆されたとして  
41 いる。(参照 2 7 7)

42  
43 **e. 米国における  $\beta$ -カロテンサプリメント摂取による有害反応の実態**

44 Meyers ら (1996) のレビューによれば、米国では人口の約 40% がビタ  
45 ミン類サプリメントを服用しており、年間約 10~15 件のビタミン A 中毒

1 (通例 100,000 IU を超える過剰服用) が発生しているが、β-カロテンサ  
2 プリメント服用による有害反応の報告はないとされている。(参照 278)

3  
4 **f. Polifka ら (1996) の症例報告**

5 Polifka ら (1996) の報告によれば、妊娠 4.5 週目までに β-カロテンを  
6 プロトポルフィリン症の治療のために約 1 年間服用 (180mg/人/日) して  
7 いた初妊婦 1 例 (35 歳) が紹介されており、その新生児の容姿に異常は  
8 認められなかったとされている。(参照 182)

9  
10 **(3) 野菜類及び果実類 (参考)**

11 **a. Phillips ら (1975) のカリフォルニア州における緑色葉物野菜類摂取頻  
12 度及び大腸癌発生率に関する病院・一般人口ベースの症例対照研究**

13 Phillips ら (1975) の報告によれば、1969~1973 年に米国カリフォル  
14 ニア州のセブンスデー・アドベンチスト教会病院 2 施設を退院した者 (喫  
15 煙及び飲酒を節制。いわゆる乳卵菜食主義者が約半数。) である結直腸癌  
16 症例 41 例並びにそれと年齢、性別及び人種で個人マッチングを行った病  
17 院対照 (1:2) 及び居住地域対照 (1:1) を基に病院・一般人口ベースの症  
18 例対照研究が実施されている。その結果、緑色葉菜類摂取頻度低値群 (週  
19 1 回未満) に対する高値群 (週 1 回以上) の大腸癌発生率に係るオッズ比  
20 は 0.4 であったとされている。(参照 279)

21  
22 **b. MacLennan ら (1977) のシンガポールにおける緑色野菜類摂取量及び  
23 肺癌発生率に関する症例対照研究**

24 MacLennan ら (1977) の報告によれば、1972 年 1 月から 18 か月間に  
25 シンガポールにおける肺癌治療の三大医療機関に入院した肺癌症例 233  
26 例及びそれと年齢 (5 歳きざみ)、性別及び中国語方言 (広東語、福建語、  
27 潮州語等) により男性で 1:1、女性で 1:2 の比率で個人マッチングを行っ  
28 た病院対照 310 例について、食事摂取頻度等を質問票により調査し、病院  
29 ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、8 種類の野菜類の摂  
30 取頻度から算出した指数の高値群に対する低値群の肺癌発生率に係るオ  
31 ッズ比は 2.23 (95%CI=1.49~3.33) であったとされている。(参照 280)

32  
33 **c. Graham ら (1978) のニューヨーク州における野菜類摂取頻度及び結  
34 腸・直腸癌発生率に関する病院ベースの症例対照研究**

35 Graham ら (1978) の報告によれば、1959~1965 年に、米国ニューヨ  
36ーク州の医療施設 RPMI に入院した結腸癌の白人男性症例 256 例及び直  
37腸癌の白人男性症例 330 例並びにそれぞれと年齢で個人マッチングを行  
38った対照 (非腫瘍性の消化器以外の疾患患者) 783 例及び 628 例を基に病  
39院ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、野菜類 (特にキャ  
40ベツ、もやし及びブロッコリー) 摂取頻度高値群 (月 61 品目以上) に対  
41する低値群 (月 0~20 品目) の結腸癌発生率に係るオッズ比は 2.12  
42 (p-trend=0.02) と逆相関関係が認められたとされている。一方直腸癌発  
43生率に係るオッズ比は 0.58 (p-trend=0.12) とそのような関係は認められ  
44なかったとされている。女性の結腸癌 214 例及び直腸癌 182 例について  
45も同様の傾向が認められたとされている。(参照 281)

1  
2 d. Cook-Mozafari ら (1979) のイラン北部における野菜類等摂取量等及び  
3 食道癌発生率に関する一般人口ベースの症例対照研究

4 Cook-Mozafari ら (1979) の報告によれば、イラン北部のマーザンダラ  
5 ーン州及びギーラーン州において 1974 年 12 月からの 14 か月間にかん登  
6 録された食道癌症例 638 例及びその他の癌 (肺癌、胃癌、乳癌、大腸癌、  
7 喉頭癌及び咽頭癌) 症例 181 例並びにそれぞれと年齢、性別及び言語で個  
8 人マッチング (1:2) を行った居住地域対照を基に一般人口ベースの症例  
9 対照研究が実施されている。その結果、社会経済的状態及び生鮮野菜・果  
10 実類摂取量の低値が食道癌発生率と強く関連しており、その他の癌発生率  
11 よりも強い関係であったとされている。週数回摂取群に対する無摂取群の  
12 食道癌発生率に係るオッズ比 (社会経済的状態で調整) は、生鮮緑色野菜  
13 類、トマト、オレンジ、きゅうり及び乾燥レモンの摂取について 1.424、  
14 1.731、1.860、2.433 及び 3.585 と算出されている。(参照 2 8 2)

15  
16 e. Mettlin ら (1979a) のニューヨーク州におけるにんじん又はアブラナ  
17 科野菜類摂取頻度及び膀胱癌発生率に関する病院ベースの症例対照研  
18 究

19 Mettlin ら (1979a) の報告によれば、1957~1965 年に米国ニューヨー  
20 ク州の医療施設を受診し、食事 (29 群) 摂取頻度 (疾病発症 1 年前) 調  
21 査に回答した者のうち、原発性膀胱癌と診断された白人症例 569 例 (男性  
22 429 例及び女性 140 例) 並びにそれと年齢 (5 歳刻み) で頻度マッチング  
23 を行った白人病院対照 1,025 例 (男性 730 例及び女性 295 例) を基に病  
24 院ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、Mantel-Haenszel  
25 法により解析を行ったところ、にんじん摂取高頻度群 (週 2 回以上) に対  
26 する低頻度群 (月 1 回以下) の膀胱癌発生率に係るオッズ比は、女性で  
27 3.19 (95%CI=1.35~7.66)、男性で 1.30 (95%CI=0.81~2.08)、性別で  
28 調整を行うと 1.62 であったとされている。また、アブラナ科野菜類摂取  
29 高頻度群 (月 15 回以上) に対する低頻度群 (月 4 回以下) の膀胱癌発生  
30 率に係るオッズ比は、女性で 1.37 (95%CI=0.69~2.75)、男性で 1.32  
31 (95%CI=0.87~2.02)、性別で調整を行うと 1.34 であったとされている。  
32 (参照 2 8 3)

33  
34 f. Mettlin ら (1981) のニューヨーク州における野菜・果実類摂取量及び  
35 食道癌発生率に関する病院ベースの症例対照研究

36 Mettlin ら (1981) の報告によれば、1957~1965 年に米国ニューヨー  
37 ク州における医療施設 (RPMI) において食道癌と診断された白人男性症  
38 例 147 例及びそれと年齢 (5 歳刻み) で頻度マッチングを行った病院対照  
39 (癌及び消化器疾患に罹患したことがなく、癌以外の疾患と診断され入院  
40 した者) 264 例を基に病院ベースの症例対照研究が実施されている。その  
41 結果、喫煙及び飲酒で調整した野菜・果実類 81 回以上/月摂取群 (症例 16  
42 例、対照 61 例) 及び 0~40 回/月摂取群 (症例 26 例、対照 18 例) の食道  
43 癌発生率に係る相対危険度は 0.52 及び 2.47 とされており (参照 2 8 4)、  
44 前者に対する後者のオッズ比は 4.75 と算出される。

1 g. Wang & Hammond (1985) の米国における果実類摂取頻度及び肺癌死  
2 亡率に関する前向きコホート研究

3 Wang & Hammond (1985) の報告によれば、1959年10月1日～1960  
4 年2月15日までにエントリーし、果実類の摂取頻度等に係る質問票に回  
5 答した米国がん学会のボランティア 100 万例以上から構成されたコホー  
6 トについて、1960年7月1日～1970年6月30日までの10年間フォロ  
7 ーする前向きコホート研究が実施されている。その結果、果実類（ジュ  
8 スを含む。）摂取頻度高値群（5～7日/週）に対する低値群（0～2日/週）  
9 の肺癌死亡率に係る相対危険度は 1.75 であったとされている。（参照  
10 285）

11  
12 h. Marshall ら (1983) の米国ニューヨーク州における食事由来 β-カロテ  
13 ン摂取量等及び子宮頸癌発生率に関する病院ベースの症例対照研究

14 Marshall ら (1983) の報告によれば、1957～1965年に米国ニューヨ  
15ーク州の医療施設 RPMI において組織学的に子宮頸癌と診断され入院す  
16ることとなった白人女性症例 513 例並びにそれと年齢（5歳刻み）で個人  
17マッチングを行った病院対照 490 例を基に病院ベースの症例対照研究が  
18実施されている。その結果、アブラナ科野菜類摂取頻度低値群（0～3回/  
19月）に対する高値群（月16回以上）の子宮頸癌発生率に係るオッズ比は  
201.9（95%CI=1.2～3.0）であったとされている。一方、多変量ロジスティ  
21ック回帰分析を行った結果、食事由来 β-カロテン摂取量が 1SD 増加した  
22ときの子宮頸癌発生率に係るオッズ比は 0.86 であったとされている。（参  
23照286）

24  
25 i. Colditz ら (1985) のマサチューセッツ州における野菜類摂取量及び癌  
26 死亡率に関する MHCPS コホート前向き観察研究

27 Colditz ら (1985) の報告によれば、1976年に MHCPS (Massachusetts  
28 Health Care Panel Study) に参加し、食事摂取調査に回答し、エントリ  
29ー時点で癌を発症していなかった 66 歳以上の米国マサチューセッツ州居  
30住者 1,271 例から構成された MHCPS コホートについて、1980年代後半  
31の 4.75 年間フォローアップを行い、情報の得られた 1,226 例（96%）を  
32基にコホート前向き観察研究が実施されている。その結果、フォローアッ  
33プ期間中に新たに癌で死亡した症例 42 例が把握されている。摂取量下位  
3450%群に対する上位 50%群の癌死亡率に係る相対危険度（年齢で調整）は、  
35トマト類、ブロッコリー、にんじん・かぼちゃ類及びサラダ類でそれぞれ  
360.5（95%CI=0.3～0.8）、0.8（95%CI=0.4～1.6）、1.0（95%CI=0.5～1.8）  
37及び 1.1（95%CI=0.5～1.9）であったとされており、にんじん・かぼちゃ  
38類及びサラダ類の摂取量と癌死亡率との間に関連性は認められなかった  
39が、トマト類及びブロッコリーの摂取量に関連した癌死亡率の低下が認め  
40られたとされている（参照287）。カロテノイド類の摂取量への換算は  
41行われていない。

42  
43 j. Pisani (1986) のロンバルディア州におけるにんじん摂取頻度等及び肺  
44 癌発生率に関する病院ベースの症例対照研究

45 Pisani (1986) の報告によれば、レチノール又はカロテンが豊富に含ま

1 れる食品（4群）摂取調査等に回答した、1979～1980年にイタリアのロ  
2 ンバルディア州の7医療施設において新たに肺癌と診断（うち92.3%が病  
3 理学的又は細胞学的に確認されている。）された症例417例並びにそれと  
4 年齢及び性別で個人マッチング（1:2）を行った病院対照849例（喫煙に  
5 無関係な疾患で入院した者）を基に病院ベースの症例対照研究が実施され  
6 ている。ロジスティックモデルによる解析を行った結果、にんじん摂食頻  
7 度月5回以上群に対する月0回、月1～2回及び月3～4回摂食群の肺癌  
8 発生率に係るオッズ比は、現喫煙者に限定した場合2.9（ $p<0.01$ ）、1.8及  
9 び2.0（ $p<0.05$ ）であり、にんじん摂取頻度と肺癌発生率との間には有意  
10 な関連性が認められた（ $p\text{-trend}<0.01$ ）とされている。一方、元喫煙者に  
11 限定した場合、0.9、0.8及び0.7であり、にんじん摂取頻度と肺癌発生率  
12 との間に関連性は認められなかったとされている。（参照288）

14 **k. Formanら（1992）の雲南省におけるカロテン含有野菜類摂取頻度等及  
15 び肺癌発生率に関する職場ベースの症例対照研究**

16 Formanら（1992）の報告によれば、1985年1月～1986年12月まで  
17 の2年間に中国雲南省のスズ鉱山企業のがん登録を通じて把握された男  
18 性坑夫肺癌症例183例（2/3以上が扁平上皮肺癌症例であったとされてい  
19 る。）について診断後3か月間以内に食事（27品目）摂取頻度調査を行  
20 い、それと年齢（5歳刻み）で個人マッチングを行った職場対照183例を  
21 基に職場ベースの症例対照研究が実施されている。症例及び対照ともにそ  
22 の95%超が喫煙者であったとされている。多変量ロジスティック回帰分析  
23 （肺癌の危険要因とされているラドン及びヒ素暴露並びに喫煙で調整）を  
24 行ったところ、カロテノイド類含有野菜類摂取頻度上位25%群に対する下  
25 位25%群の肺癌発生率に係るオッズ比は1.48（95%CI=0.76～2.88）であ  
26 ったとされている。（参照289）

28 **l. Fraserら（1991）のカリフォルニア州における果実類摂取量等及び肺  
29 癌発生率に関するAHSコホート前向き観察研究**

30 Fraserら（1991）の報告によれば、米国カリフォルニア州のセブンス  
31 デー・アドベンチスト教会の34,198例（いわゆる乳卵菜食主義者が約半  
32 数。現喫煙者は4%のみ。）から構成されたAHS（Adventist Health Study）  
33 コホートについて、1977～1982年の6年間超フォローアップを行うコホ  
34 ート前向き観察研究が実施されている。その結果、フォローアップ期間中  
35 に新たに61例が原発性肺癌（肺腺癌36%及び肺扁平上皮癌19%）を発症  
36 したことが把握されている。調理済み緑色野菜類及び緑色サラダ類摂取頻  
37 度3回/週未満群に対する7回/週以上群の肺癌発生率に係る相対危険度は  
38 1.09（95%CI=0.41～2.87）（ $p=0.50$ ）及び0.65（95%CI=0.29～1.47）  
39 （ $p=0.52$ ）であったとされている。（参照290）

41 **m. Swansonら（1992）の雲南省における濃緑葉菜類等摂取頻度及び肺癌  
42 発生率に関する症例対照研究**

43 Swansonら（1992）の報告によれば、中国雲南省のYTC（Yunnan Tin  
44 Corporation）の男性の現役・元従業員のうち1984～1988年に原発性肺  
45 癌と診断されYTC研究部門に登録された症例340例及びそれと年齢（5

1 歳きざみ) で個人マッチングを行った YTC 従業員対照 770 例、中国雲南  
2 省箇旧 (Gejiu) 市及びその周辺に居住する非 YTC 従業員で 1984~1988  
3 年に原発性肺癌と診断され、同市がん登録に報告された症例 88 例及びそ  
4 れと年齢 (5 歳きざみ) で個人マッチングを行った一般人口対照 241 例を  
5 基に、本人又はその代理者から食事摂取頻度を把握した上で、症例対照研  
6 究が実施されている。その結果、濃緑葉菜類摂取頻度下位 25%群に対する  
7 25~50%群、50~75%群及び上位 25%群の肺癌発生率に係るオッズ比は、  
8 0.62、0.52 及び 0.41 (p-trend<0.01) であったとされている。野菜類に  
9 よるこうした保護作用の原因成分は特定されていないが、β-カロテン以外  
10 のカロテノイド類、アブラナ科又はネギ属の野菜類成分である可能性も指  
11 摘されている。(参照 2 9 1)

#### 12 13 n. Yuan ら (1995) の上海市及び天津市におけるカロテンの豊富な食品摂 14 取及び乳癌発生率に関する一般人口ベースの対照研究

15 Yuan ら (1995) の報告によれば、中国の上海市に居住する 20~69 歳  
16 の女性で 1984 年 6 月~1985 年 5 月の 1 年間に新たに乳癌と組織学的に  
17 診断された症例 534 例及び天津市に居住する 20~55 歳の女性で 1985 年  
18 1 月から 300 例が集まるまでの期間に新たに乳癌と組織学的に診断された  
19 症例 300 例並びにそれらと年齢及び性別で個人マッチング (1:1) を行っ  
20 た居住地域対照を基に一般人口ベースの症例対照研究が実施されている。  
21 多変量ロジスティック回帰分析 (総エネルギー摂取量、初潮年齢、月経周  
22 期、経産回数、哺育期間、経口避妊薬初服用年齢、体重、良性乳房疾患、  
23 一親等女子乳癌既往歴、学歴等で調整) を行ったところ、上海市及び天津  
24 市の食事由来カロテン摂取量下位 5%群に対する上位 5%群の乳癌発生率  
25 に係るオッズ比は 0.6 (95%CI=0.4~0.9) であったとされている。(参照  
26 2 9 2)

### 27 28 29 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

#### 30 1. 米国における摂取量

31 NRC (1989) の報告によれば、米国における 1987 年の着色料用の β-アポ-8'-  
32 カロテナールの生産量は 1,940 ポンド (880 kg)、β-カロテンの生産量は 3,660,000  
33 ポンド (1,660,000 kg) とされている (参照 2、2 9 3)。これらについて、1987  
34 年 (中間) の米国居住者人口 242 百万人 (参照 2 9 4) 及び 365 日/年で除し、  
35 廃棄率を 20%と仮定すると、β-アポ-8'-カロテナール及び β-カロテンの推定一日  
36 摂取量は 0.0079 mg/人/日及び 15.0 mg/人/日と算出される。

#### 37 38 2. 欧州における摂取量

39 英国農林水産食糧省 (1993) による英国における生産量ベースの添加物摂取量  
40 (1984~1986 年) 調査報告によれば、添加物「混合カロテン類、β-カロテン」  
41 (E160a) 及び添加物「β-apo-8'-カロテナール」(E160e) の推定一日摂取量はい  
42 ずれも 0 mg/人/日とされている。(参照 2 9 5)

43  
44 SCF2000a では、オーストリアでの調査結果 (1996) (未公表) 等を基に、β-  
45 カロテン及びその関連カロテノイド類の添加物としての平均一日摂取量が約 1~

1 2 mg/人/日であると推定されている。また、EU では、栄養強化目的の使用とし  
2 て、(i) 乳児用のミルク及びフォローオンミルク並びに乳幼児用加工食品への添  
3 加量を 180 µgRE/100 kcal 以下、(ii) 体重減量用エネルギー制限食品からの摂取  
4 量を 700 µgRE/日以上、(iii) マーガリンへの添加量を 800~1,000 µgRE/100 g  
5 以上とする規制があるとされている。(参照 3)

6  
7 食品以外からの摂取源として、β-カロテンは赤血球プロトポルフィリン症患者  
8 の光過敏性の緩和を目的として医薬品として用いられている。欧州での経口投与  
9 量は最大で 300 mg/人/日であるとされている。(参照 3)

### 10 11 3. 我が国における摂取量

12 添加物「β-apo-8'-カロテナール」は我が国では未指定であるため、我が国にお  
13 ける摂取量データはない。既に指定されている添加物「β-カロテン」の摂取量等  
14 については以下のとおりである。

15  
16 マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディーの結果、食品  
17 からのβ-カロテン<sup>(25)</sup>の推定一日摂取量は、1982~1986年で 1.01 mg/人/日、1987  
18 ~1988年で 1.41 mg/人/日、1995~1996年で 2.51 mg/人/日、1998~1999年  
19 で 2.38 mg/人/日(加工食品 0.50 mg/人/日、未加工食品 1.88 mg/人/日)と報告され  
20 ている(参照 2、296)。また、2000年の国民栄養調査結果及び2005年度に  
21 採取した検体(加工食品のみ)の分析結果を基に行われたマーケットバスケット  
22 方式によるトータルダイエツトスタディーの結果、食品からのβ-カロテンの推定  
23 一日摂取量は、0.36 mg/人/日と報告されている(参照 297)。

24  
25 一方、生産量ベースの摂取量調査結果によれば、添加物「β-カロテン」の推定  
26 一日摂取量は2001年度及び2004年度でいずれも 0.121 mg/人/日<sup>(26)</sup>と報告され  
27 ている(参照 298、299)。また、既存添加物「デュナリエラカロテン」、「ニ  
28 ンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」<sup>(27)</sup>の生産量(参照 300、301)  
29 をβ-カロテン換算すると、2001年度及び2004年度で 1,475 kg<sup>(28)</sup>及び 8,855 kg<sup>(29)</sup>  
30 となる。これらについて、我が国の総人口及び年間日数で除し、廃棄率を 20%と  
31 仮定すると、推定一日摂取量は 0.025 mg/人/日及び 0.151 mg/人/日と算出される。  
32 評価要請者は、β-アポ-8'-カロテナールの物理化学的性質及び色調がβ-カロテンに  
33 類似しており、添加物「β-apo-8'-カロテナール」が新たに指定されても、その使  
34 用量は現在の添加物「β-カロテン」等β-カロテンを含有する添加物の使用量の一  
35 部を代替するにとどまるとしている(参照 2)。

25 β-カロテンを含む添加物として「β-カロテン」、「イモカロテン」、「デュナリエラカロテン」、「ニンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」が参照されている。

26 2001年度においては、2社から 4,823 kg と報告されたが、大手1社からの報告がないため、7,000 kg と査定し、食品の廃棄率を 20%と仮定して、算出されている。2004年度においては、純食品向けで 6,217 kg と推定どおりの報告があり、7,000 kg と査定し、食品の廃棄率を 20%と仮定して、算出されている。

27 既存添加物「イモカロテン」については出荷数量の報告又は回答がなかったとされている。

28 「デュナリエラカロテン」、「ニンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」のβ-カロテン含有量を 10%、0.8%及び 30%とし、生産量が 505 kg、5,258 kg 及び 4,609 kg と報告されていることから、β-カロテン換算で合計 1,475.3 kg となる。

29 「デュナリエラカロテン」、「ニンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」のβ-カロテン含有量を 10%、0.8%及び 30%とし、生産量が 626 kg、4,130 kg 及び 29,198 kg と報告されていることから、β-カロテン換算で合計 8,855.0 kg となる。

#### 1 IV. 国際機関等における評価

##### 2 1. JECFA における評価

3 1964 年の第 8 回会合において、JECFA は、添加物「β-apo-8'-カロテナール」  
4 について、成分規格の設定のための情報が不足していること、毒性評価のための  
5 試験成績についても、長期毒性試験に係る試験成績が一部存在するものの、全体  
6 として不十分であることを指摘している。(参照 3 0 2)

7  
8 1966 年の第 10 回会合において、JECFA は、ヒト及び動物における生化学的  
9 及び毒性学的知見並びにプロビタミン A としての作用が類似していることを勘  
10 案し、添加物「β-apo-8'-カロテナール」、「β-カロテン」、「β-アポ-8'-カロテン酸メ  
11 チルエステル」及び「β-アポ-8'-カロテン酸エチルエステル」の 4 品目について、  
12 グループとして、「無条件 ADI (unconditional ADI)」0~2.5 mg/kg 体重/日、安  
13 全に使用できるがその使用は専門家の一定の監督及び助言の下に置かれること  
14 が望ましいとされる「条件付き ADI (conditional ADI)」2.5~5.0 mg/kg 体重/  
15 日を設定している。JECFA は、これら β-アポ-8'-カロテナールを含むカロテノ  
16 イド類の腸管吸収は低いことから、それらの摂取によるヒトでのビタミン A 過剰症  
17 発症の危険性は考えにくいとしている。(参照 3 0 3)

18  
19 1974 年の第 18 回会合において、JECFA は、添加物「β-apo-8'-カロテナール」  
20 及び「β-カロテン」について評価を実施している。その中で、添加物「β-apo-8'-  
21 カロテナール」についてはラットを用いた適切な試験が実施されており、その結  
22 果からは、本品目を摂取したとき、β-アポ-8'-カロテナールが生体内で変換されて  
23 生成したビタミン A のレベルが上昇することはないであろうと評価している。ま  
24 た、β-アポ-8'-カロテナールについては、消化管において大量に存在するときは β-  
25 カロテンと同様にほとんど吸収されないことから、β-カロテンと同様に評価を行  
26 うことが可能であると評価している。その結果、添加物「β-apo-8'-カロテナール」  
27 について、添加物「β-カロテン」、「β-アポ-8'-カロテン酸メチルエステル」及び「β-  
28 アポ-8'-カロテン酸エチルエステル」とのグループ ADI 0~5 mg/kg 体重/日を設  
29 定している。当該評価についてモノグラフ (FAS6) が作成されている。また、β-  
30 カロテンについては、ヒトの食品中に天然に含まれる成分であり、ヒトの生涯に  
31 わたって摂取される成分であることを指摘している。β-カロテン摂取によるビタ  
32 ミン A 過剰症の発生については、きわめて例外的な過剰摂取をした症例について  
33 数件の報告があるが、これらは着色料として添加物「β-カロテン」を使用する限  
34 りにおいて関連性のないものであるとしている。JECFA は、(i) ヒトが生涯にわ  
35 たり摂る通常の食事成分であること、(ii) プロビタミン A 機能を有し生物学的に  
36 重要なものであること、(iii) 食事からの過剰摂取が起こるのは極めてまれであ  
37 り、当該添加物の使用に関連したビタミン A 過剰症の症例報告はないこと、(iv)  
38 着色料としての使用量は少量であること、(v) ラット及びイヌを用いた短期毒性  
39 試験においては広範な用量において毒性は見られておらず、ラットを用いた四世  
40 代にわたる試験でも 0.1%混餌で有害影響が認められていないことから、長期試  
41 験における NOAEL についてはより小さな安全係数の適用が正当化されるとし、  
42 同 NOAEL 0.1%混餌 (50 mg/kg 体重/日相当) 安全係数 10 を用いて ADI 0~5  
43 mg/kg 体重/日を特定している。(参照 2、2 8、3 0 4)

44  
45 2001 年の第 57 回会合において、JECFA は、*B. trispora* 由来の β-カロテンに

1 ついて新たに提出された 2 つの遺伝毒性試験成績（いずれも陰性の結果であつ  
2 た。）も踏まえて安全性評価を実施している。その結果、*B. trispora* 由来の β-カ  
3 ロテンは、その基原、生産工程及び成分組成を勘案すると、第 18 回会合におい  
4 て ADI 0～5 mg/kg 体重/日を設定した合成 β-カロテンと毒性学的に同等と考  
5 えるべきであるとし、*B. trispora* 由来 β-カロテン及び合成 β-カロテンのグルー  
6 プ ADI 0～5 mg/kg 体重/日を新たに特定している。なお、JECFA は、このグルー  
7 プ ADI は着色料としての使用に適用され、サプリメントとしての使用には適用  
8 されないとしている。モノグラフが作成されている。（参照 150、305）

## 9 10 2. 米国における評価

11 1997 年 9 月、FDA は、栄養成分表示における「antioxidant」の定義に係る  
12 最終ルールを公示している。その中で、公示案に対する β-カロテンを  
13 「antioxidant」の定義に含めることについて、ATBC 介入研究、CARET 介入研  
14 究等の結果、そのサプリメントとしての摂取が喫煙者に危害を及ぼす可能性があ  
15 ること等から反対であるとした意見に対し、FDA は、ATBC 介入研究で有害影  
16 響が認められた最低用量である β-カロテン 20 mg/人/日以上摂取することを意図  
17 したサプリメントの安全性に深刻な懸念があると助言している。（参照 306）

## 18 19 3. 欧州における評価

20 1975 年 6 月、SCF は、添加物「β-apo-8'-カロテナール」（E160e）について、  
21 「β-アポ-8'-カロテン酸」及び「β-アポ-8'-カロテン酸エチル」並びに「β-カロテ  
22 ン」との合計値として、1974 年に JECFA が特定した ADI 0～5 mg/kg 体重/日<sup>30</sup>  
23 をエンドースしている。1983 年の報告書でもこの評価が踏襲されている。（参照  
24 3、307、308）

25  
26 1992 年 12 月、SCF は、栄養成分及び総エネルギー摂取量についての意見書  
27 において、無作為割付臨床試験が実施中であることも勘案し、β-カロテン及びそ  
28 の他のカロテノイド類について、ビタミン A の所要摂取量を超える摂取量を具体  
29 的に勧告するにはまだ証拠不十分であるとの見解を取りまとめている。（参照  
30 309）

31  
32 1997 年の第 107 回会合において、SCF は、β-カロテンのサプリメントとして  
33 の摂取による予防及び治療効果に関する臨床試験成績を評価した結果、喫煙者で  
34 は被験物質の投与によりがん発生率が増加したこと、β-カロテンについての現行  
35 ADI 5 mg/kg 体重/日については高過ぎでありその科学的根拠等について見直し  
36 を行うべきであること、既存の欧州数か国における摂取量データから 10 mg/人/  
37 日のオーダー<sup>31</sup>と推定される現状の摂取量レベルは安全であるとみなされるこ  
38 と等を結論として取りまとめ、引き続き β-カロテンの摂取上限量の設定について  
39 検討することとしている。（参照 3、310）

40  
41 1998 年 3 月、SCF は、欧州委員会から、最新の高用量 β-カロテン、レチノー

<sup>30</sup> SCF2000a では、ラットを用いた四世代にわたる試験で 1,000ppm 混餌投与（50 mg/kg 体重/日相当）群に有害影響が認められなかったことから、カロテノイド類については、天然の食品中に存在すること及び実験動物に対する毒性がきわめて低いことから安全係数 10 が用いられたものであると説明されている。

<sup>31</sup> 食品に天然に含まれる β-カロテン摂取量は約 2～5 mg/人/日、添加物としての β-カロテンの摂取量は 1～2 mg/人/日と推定されている。

1 ル、 $\alpha$ -トコフェロール及びアスコルビン酸塩の介入研究結果についてレビューを  
2 行うよう要請されたことに対する報告書を取りまとめている。その中で、栄養状  
3 態に問題のない者を対象とした  $\beta$ -カロテン単独摂取又はそれとトコフェロール、  
4 レチノール若しくはアスコルビン酸塩の複合摂取による介入研究結果のほとん  
5 どにおいて悪性腫瘍、心血管疾患等の予防効果が認められなかったほか、 $\beta$ -カロ  
6 テン 20 mg/人/日を長期間（4～8年間）摂取した喫煙者で肺癌発生率の増加（18  
7 ～28%）及び死亡率の増加（8～17%）が認められていることを指摘している。  
8 SCF は、これら予想だにできなかった知見について特段の説明を見いだすことは困  
9 難であるとして、1997年の第107回会合において表明した  $\beta$ -カロテンのサプリ  
10 メントとしての使用についての懸念を再確認するとした。SCF は、本懸案事項を  
11 解決して  $\beta$ -カロテン単独摂取量及びその他の抗酸化物質との複合摂取量の安全  
12 な上限値を設定できるようにするため、調査研究を早急に開始するよう勧告して  
13 いる。（参照 3 1 1）

14  
15 2000年9月及び10月、SCF は、全食品からの  $\beta$ -カロテン摂取の安全性及び  $\beta$ -  
16 カロテンの耐容上限量（Tolerable Upper Intake Level）について意見を取りま  
17 とめている。ヒトにおける介入研究が実施されているが、いずれも一用量のみの  
18 設定であり、それぞれ研究条件が異なることから、それらから用量反応関係を導  
19 き出すことはできないとしている。また、 $\beta$ -カロテンの作用は摂取源、食品マト  
20 リックス、抗酸化物質及びその他の成分の存在、異性体構成比等によって異なる  
21 と考えられ、かかる要因全ての役割について未だ情報が不足していることを指摘  
22 している。また、欧州における  $\beta$ -カロテン摂取量は、(i) 食品に天然に含まれて  
23 いるものから平均的な者で約 2 mg/人/日、カロテノイドが豊富な食品を多く摂取  
24 する者で最大 5 mg/人/日、(ii) 添加物から 1～2 mg/人/日であり、両者で 3～7 mg/  
25 人/日、季節や地域によっては最大 10 mg/人/日と推定され、ATBC 研究において  
26 喫煙者に有害影響が認められた用量 20 mg/人/日とあまり差がなく、こうした状  
27 況下では  $\beta$ -カロテンの合成品をサプリメントとして摂取することについては慎  
28 重であるべきとしている。その上で、以下のような結論を取りまとめている。

- 29 (i) カロテノイド類の豊富な野菜・果実類の摂取又は血中  $\beta$ -カロテン濃度の高値  
30 と肺癌発生率低下との関連性について、前向き・後向きのデザインにかかわ  
31 らず多くの観察研究でほぼ一貫して指摘されているが、これらの研究におい  
32 ては、その他のカロテノイド類や野菜・果実類に含まれるその他の成分、関  
33 連する食事習慣やライフスタイルの役割について十分に明らかにされては  
34 おらず、当該知見を  $\beta$ -カロテンのサプリメント摂取にそのまま適用するこ  
35 とはできない。
- 36 (ii) 臨床試験において得られた知見から、ヘビースモーカーには  $\beta$ -カロテン（20  
37 mg/人/日以上）のサプリメント摂取は禁忌であることが示唆されている。
- 38 (iii) 臨床試験において認められた  $\beta$ -カロテンのサプリメント摂取による肺癌発  
39 生率増加について、レチノイン酸シグナルの変化、特定の CYP の誘導によ  
40 る喫煙由来発がん物質の代謝活性化、 $\beta$ -カロテンの酸化促進作用といった仮  
41 説の検証のためいくつかの動物実験が実施されている。
- 42 (iv)  $\beta$ -カロテン、混合カロテン類並びに  $\beta$ -アポ-8'-カロテナール及びそのエチル  
43 エステルのグループ ADI 0～5 mg/kg 体重/日を撤回する。ヒト臨床試験にお  
44 いて喫煙者に有害影響が認められた 20 mg/人/日は当該 ADI をはるかに下回  
45 っており、当該 ADI 特定の根拠とされたげっ歯類を用いた試験成績のヒト

1 リスク評価における関連性は十分でないことがその理由である。しかしなが  
2 ら、β-カロテンを食品から摂取している中で、添加物としてβ-カロテンを1  
3 ~2 mg/人/日摂取することが有害であるとの指摘は認められない。したがっ  
4 て、SCF としては、健康保護の観点から、β-カロテン及び関連カロテノイド  
5 類の現在認められている添加物としての使用について、暫定的に受容可能で  
6 あると考える。現時点においては、β-カロテン及び関連カロテノイド類につ  
7 いて新たな ADI を特定するための科学的根拠はヒトにおける知見及び動物  
8 試験成績のいずれにおいても十分ではない。

9 (v) SCF は、以上の意見について今後3年以内に見直すことを希望する。  
10 (参照3)

11  
12 評価要請者によれば、上記 SCF の評価の後、追加試験、摂取量の詳細調査等  
13 に関する情報は明らかにされていないとしている。(参照2)

14  
15 2000年に、SCF は、*B. trispora* 由来のβ-カロテンについて安全性評価を実施  
16 している。その結果、*B. trispora* を用いて生産されたβ-カロテン最終結晶につ  
17 いては、添加物「β-カロテン」(E160a(ii))の成分規格に適合し、その基原及び  
18 生産工程を勘案すると、着色料として用いられる化学合成β-カロテンとは異なる  
19 ものであるとする根拠は認められないと評価されている。基原に病原性及び毒素  
20 産生性はないこと、*B. trispora* 由来のβ-カロテンについての遺伝子突然変異及  
21 び染色体異常に関する *in vitro* 試験で遺伝毒性は認められないこと、*B. trispora*  
22 由来のβ-カロテンについての28日間反復投与毒性試験において最高用量である  
23 5%混餌投与で有害影響が認められないことから、SCF は、本品目について着色  
24 料としての使用が認められると評価している。(参照3 1 2)

25  
26 2012年、EFSA パネルは、欧州委員会からの依頼に基づき、2000年にβ-カロ  
27 テン等とのグループ ADI が撤回されたことも踏まえ、添加物「β-apo-8'-カロテ  
28 ナール」(E160e)について再評価を行い、意見書を取りまとめている。EFSA  
29 パネルは、げっ歯類におけるβ-アポ-8'-カロテナールの生体内取込及び血中動態  
30 並びに血中代謝物パターンはヒトにおけるそれらと定性的・定量的に類似してい  
31 ることから、β-カロテンの場合とは異なり、β-アポ-8'-カロテナールの安全性評価  
32 においてラットは適切な実験モデル動物であると結論している。EFSA パネルは、  
33 同時に実施した添加物「混合カロテン類」(E160a(i))及び「β-カロテン」  
34 (E160a(ii))の安全性評価においてβ-カロテンのADI設定は不可能と判断した  
35 ことから、β-アポ-8'-カロテナールとβ-カロテンとのグループADIの設定も不可  
36 能であると結論している。EFSA パネルは、β-アポ-8'-カロテナール及びβ-カロ  
37 テン開裂産物についての肝初代培養細胞を用いた試験で小核及び染色体異常の  
38 誘発が有意に増加したとする新たなデータも含め、得られた遺伝毒性試験成績の  
39 中にβ-アポ-8'-カロテナールの遺伝毒性の懸念の根拠となるようなものは認めら  
40 れなかったとしている。EFSA パネルは、新たに入手した13週間反復投与毒性  
41 試験成績において両性に見られた腎病変に係るLOAEL 10 mg/kg 体重/日を根拠  
42 に、当該病変の当該用量における増加が軽微であったことから安全係数200を適  
43 用し、β-アポ-8'-カロテナールについてのADIを0.05 mg/kg 体重/日と特定して  
44 いる。(参照3 1 3)

1 BfR は、β-カロテンのサプリメント摂取について、科学的に不明な点が多いこ  
2 とや健康保護の観点から、細心の注意を払うこと、及び摂取量を 2 mg/人/日以下  
3 とすることを勧告している。(参照 3 1 4)

#### 4. 我が国における評価

6 我が国では、添加物「β-apo-8'-カロテナル」は未指定である。類似の添加物  
7 としては、1960 年に添加物（着色料及び強化剤）「β-カロテン」が指定されてい  
8 る。また、既存添加物名簿に名称が収載されている添加物のうち、「イモカロテ  
9 ン」、「デュナリエラカロテン」、「ニンジンカロテン」及び「パーム油カロテン」  
10 が β-カロテンを成分として含有するものであるとされている（参照 2）。

11  
12 2005 年 3 月の厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会に  
13 おいて、添加物「*Blakeslea trispora* 由来の β-カロテン」について、(i) JECFA  
14 は、当該品目と化学合成による添加物「β-カロテン」を毒性学的に同等と判断し  
15 ていること、(ii) 指定添加物の成分規格では個別の製造方法について特段の規制  
16 を行っていないこと等から、既に指定されている添加物「β-カロテン」の成分規  
17 格に合致する添加物「*Blakeslea trispora* 由来の β-カロテン」については、添加  
18 物「β-カロテン」の一部として取り扱うことが適当であるとされている。(参照  
19 1、2、3 1 5)

20  
21 日本人の食事摂取基準（2010 年版）においては、β-カロテン等のプロビタミン  
22 ン A カロテノイドからのビタミン A への変換は厳密に調節されており、β-カロテ  
23 ンの過剰摂取によるプロビタミン A としての過剰障害は胎児奇形や骨折も含め  
24 て知られていないとして、耐容上限量を考慮したビタミン A 摂取量の算出にカロ  
25 テノイドは含まれていない。また、カロテノイドの欠乏症は確認されていない  
26 ことから、現時点ではカロテノイドについて食事摂取基準を定めることは適当と  
27 は考えられないとしている。（参照 3 1）

#### 30 V. 食品健康影響評価

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等
A549	ヒト扁平上皮肺癌由来培養細胞株
ACF	aberrant crypt foci : 異常陰窩巢
AOM	アゾキシメタン
BBN	<i>N</i> -ブチル- <i>N</i> -(4-ヒドロキシブチル)ニトロサミン
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung : ドイツ連邦リスク評価研究所
BOP	<i>N</i> -ニトロソビス(2-オキソプロピル)アミン
BP	ベンゾ(a)ピレン
BrdU	ブロモデオキシウリジン
BROD	ベンゾキシレゾルフィン <i>O</i> -デアリラーゼ
CHL/IU	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
CHO	チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株
DFMO	$\alpha$ -ジフルオロメチルオルニチン
DMBA	9,10-ジメチル-1,2-ベンズアントラセン
DMH	1,2-ジメチルヒドラジン
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
EU	European Union : 欧州連合
GMP	good manufacturing practice : (食品製造加工における添加物の) 適正使用規範
GP	general practitioner : 一般開業医
4-HBP-UGT	4-ヒドロキシビフェニルウリジンジホスホグルクロノシルトランスフェラーゼ
Hep G2	ヒト肝臓癌由来培養細胞株
HT29	ヒト結腸腺癌由来培養細胞株
IARC98	IARC Handbooks of Cancer Prevention, vol.2, Carotenoids, 1998 (参照 7 2)
IOM	Institute of Medicine : 米国医学会
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MNNG	<i>N</i> -メチル- <i>N</i> '-ニトロ- <i>N</i> -ニトロソグアニジン
MNU	1-メチル-1-ニトロソウレア
MROD	メトキシレゾルフィン <i>O</i> -デメチラーゼ
NNK	4-( <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -ニトロサミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタノン
4NP-UGT	<i>p</i> -ニトロフェノールウリジンジホスホグルクロノシルトランスフェラーゼ
4NQO	4-ニトロキノリン- <i>N</i> -オキシド
NRC	National Research Council : 米国研究評議会
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デアルキラーゼ

2

1

略称	名称等
SCE	姉妹染色分体交換
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会
SCF2000a、2000b	SCF 意見書 (2000a、2000b) (参照 3、73)
TPA	12- <i>O</i> -テトラデカノイルフォルボール-13-アセテート
4-HPR	<i>N</i> (4-ヒドロキシフェニル)レチナミド

2

## 1 &lt;別紙2：関連化合物の概要&gt;

化合物の名称	CAS 登録番号	分子式	分子量
β-カロテン	7235-40-7	C <sub>40</sub> H <sub>56</sub>	536.87
α-カロテン	7488-99-5	C <sub>40</sub> H <sub>56</sub>	536.87
β-アポ-8'-カロテン酸メチルエステル	4273-73-8	C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> O <sub>2</sub>	446.66
β-アポ-8'-カロテン酸エチルエステル	1109-11-1	C <sub>32</sub> H <sub>44</sub> O <sub>2</sub>	460.69
β-アポ-10'-カロテナール	640-49-3	C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> O	376.57
β-アポ-12'-カロテナール	1638-05-7	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> O	350.54
レチナール	116-31-4	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O	284.44
レチノイン酸	302-79-4	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	300.44
レチノール	68-26-8	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O	286.45
レチノールパルミチン酸エステル	79-81-2	C <sub>36</sub> H <sub>60</sub> O <sub>2</sub>	524.86
リコピン	502-68-5	C <sub>40</sub> H <sub>56</sub>	536.87
ルテイン	127-40-2	C <sub>40</sub> H <sub>56</sub> O <sub>2</sub>	568.87
ゼアキササンチン	144-68-3	C <sub>40</sub> H <sub>56</sub> O <sub>2</sub>	568.87
	29472-68-2		
β-クリプトキササンチン	472-70-8	C <sub>40</sub> H <sub>56</sub> O	552.87

2

- 1 <別紙 3 : 毒性試験成績>
- 2 (略)
- 3

## 1 <参照>

- 1 厚生労働省, 「 $\beta$ -apo-8'-カロテナール」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第379回食品安全委員会(平成23年4月21日).
- 2 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課,  $\beta$ -apo-8'-カロテナール 指定のための検討報告書, 2012年2月【本体】
- 3 The Scientific Committee on Food (ed.), Opinion of the Scientific Committee on Food on the safety of use of beta carotene from all dietary sources (opinion adopted by the SCF on 7 September 2000), SCF/CS/ADD/COL/159 Final, European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Directorate C – Scientific Opinions, C3 – Management of scientific committees II; scientific cooperation and networks, Brussels, 14 September 2000; pp.2-28. 【11】
- 4 Rock CL: Carotenoids: biology and treatment. *Pharmacol Ther* 1997; 75(3): 185-97 【追加文献 I -1】
- 5 Bieri JG, Brown ED and Smith JC Jr: Determination of individual carotenoids in human plasma by high performance liquid chromatography. *J Liq Chromatogr* 1985; 8: 473-84 【追加文献 I -2】
- 6 Woutersen RA, Wolterbeek A, Appel MJ and van den Berg H: Safety evaluation of synthetic  $\beta$ -carotene. *Crit Rev Toxicol* 1999; 29: 515-42 【26】
- 7 Takagi S, Kishi F, Nakajima K, Kimura Y and Nakano M: A seasonal variation of carotenoid composition in green leaves and effect of environmental factors on it. *Sci Rep Fac Agr Okayama Univ* 1990; 75: 1-7 【追加文献 I -3】
- 8 Heinonen M: Food groups as the source of retinoids, carotenoids, and vitamin A in Finland. *Int J Vitam Nutr Res* 1991; 61(1): 3-9 【追加文献 I -4】
- 9 Chug-Ahuja JK, Holden JM, Forman MR, Mangels AR, Beecher GR and Lanza E: The development and application of a carotenoid database for fruits, vegetables, and selected multicomponent foods. *J Am Diet Assoc* 1993; 93(3): 318-23 【追加文献 I -5】
- 10 Rautalahti M, Albanes D, Haukka J, Roos E, Gref CG and Virtamo J: Seasonal variation of serum concentrations of  $\beta$ -carotene and  $\alpha$ -tocopherol. *Am J Clin Nutr* 1993; 57(4): 551-6 【追加文献 I -6】
- 11 Olmedilla B, Granado F, Blanco I and Rojas-Hidalgo E: Seasonal and sex-related variations in six serum carotenoids, retinol, and  $\alpha$ -tocopherol. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(1): 106-10 【追加文献 I -7】

- 
- 1 2 Scott KJ, Thurnham DI, Hart DJ, Bingham SA and Day K: The correlation between the intake of lutein, lycopene and  $\beta$ -carotene from vegetables and fruits, and blood plasma concentrations in a group of women aged 50-65 years in the UK. *Br J Nutr* 1996; 75(3): 409-18 【追加文献 I -8】
- 1 3 Goldbohm RA, Brants HAM, Hulshof KFAM and van den Brandt PA: The contribution of various foods to intake of vitamin A and carotenoids in The Netherlands. *Int J Vitam Nutr Res* 1998; 68(6): 378-83 【追加文献 I -9】
- 1 4 European Food Safety Authority (EFSA): Scientific opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on a request from the European Commission on the safety of use of colouring agents in animal nutrition (question No EFSA-Q-2003-060), Part III:  $\beta$ -apo-8'-carotenal, ethyl ester of  $\beta$ -apo-8'-carotenoic acid, lutein, zeaxanthin and concluding remarks, adopted on 12 May 2009. *The EFSA Journal* 2009; 1098: 1-48 【83】
- 1 5 The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs) (4-1-04 edition), Chapter 1, Part 73, Subpart A, §73.90  $\beta$ -apo-8'-carotenal; p.372. 【6】
- 1 6 European Parliament and the Council of the European Union: European Parliament and Council Directive 94/36/EC of 30 June 1994 on colours for use in foodstuffs. *Official Journal of the European Communities*, 10.9.94; L237: 13-29 【5】
- 1 7  $\beta$ -apo-8'-carotenal, prepared at the 28th JECFA (1984). In FAO (ed.), *Combined compendium of food additive specifications*, FAO JECFA Monographs 1 (2006) and 11 (2011). 【4】
- 1 8 Xu M, Plezia PM, Alberts DS, Emerson SS, Peng Y, Sayers SM et al.: Reduction in plasma or skin alpha-tocopherol concentration with long-term oral administration of beta-carotene in humans and mice. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(20): 1559-65 【追加文献 I -10】
- 1 9 Willett WC, Stampfer MJ, Underwood BA, Taylor JO and Hennekens CH: Vitamins A, E, and carotene: effects of supplementation on their plasma levels. *Am J Clin Nutr* 1983; 38(4): 559-66 【追加文献 I -11】
- 2 0 Nierenberg DW, Stukel TA, Mott LA and Greenberg ER: Steady-state serum concentration of alpha tocopherol not altered by supplementation with oral beta carotene. For the Polyp Prevention Study 1 Group. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(2): 117-20 【追加文献 I -12】
- 2 1 Canfield LM, Corrigan JJ Jr, Plezia PM, Jeter M, Sayers S and Alberts DS:

- 
- Effects of chronic  $\beta$ -carotene supplementation on vitamin K status in adults. *Nutr Cancer* 1990; 13(4): 263-9 【追加文献 I -13】
- <sup>2 2</sup> Zeng S, Furr HC and Olson JA: Metabolism of carotenoid analogs in humans. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 433-9 【9】
- <sup>2 3</sup> Parker RS: Carotenoid and tocopherol composition of human adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 1988; 47(1): 33-6 【追加文献 I -14】
- <sup>2 4</sup> Redlich CA, Grauer JN, van Bennekum AM, Clever SL, Ponn RB and Blaner WS: Characterization of carotenoid, vitamin A, and  $\alpha$ -tocopheral levels in human lung tissue and pulmonary macrophages. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(5): 1436-43 【追加文献 I -15】
- <sup>2 5</sup> Canfield LM, Clandinin MT, Davies DP, Fernandez MC, Jackson J, Hawkes J et al.: Multinational study of major breast milk carotenoids of healthy mothers. *Eur J Nutr* 2003; 42(3): 133-41 【追加文献 I -16】
- <sup>2 6</sup> Kamao M, Tsugawa N, Suhara Y, Wada A, Mori T, Murata K et al.: Quantification of fat-soluble vitamins in human breast milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 859(2): 192-200 【追加文献 I -17】
- <sup>2 7</sup> Sharma RV, Mathur SN and Ganguly J: Studies on the relative biopotencies and intestinal absorption of different apo- $\beta$ -carotenoids in rats and chickens. *Biochem J* 1976; 158: 377-83 【16】
- <sup>2 8</sup> Beta-apo-8'-carotenol. In WHO (ed.), *Food Additives Series 6, Toxicological evaluation of some food colours, enzymes, flavor enhancers, thickening agents, and certain food additives*, prepared by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 4-13 4 June 1974, WHO, Geneva, 1975. 【3】
- <sup>2 9</sup> Parker RS: Absorption, metabolism, and transport of carotenoids. *FASEB J* 1996; 10(5): 542-51 【追加文献 I -18】
- <sup>3 0</sup> van het Hof KH, West CE, Weststrate JA and Hautvast JG: Dietary factors that affect the bioavailability of carotenoids. *J Nutr* 2000; 130(3): 503-6 【追加文献 I -19】
- <sup>3 1</sup> 厚生労働省, 日本人の食事摂取基準 (2010 年版). 【48】
- <sup>3 2</sup> Wang X, Krinsky NI, Marini RP, Tang G, Yu J, Hurley R et al.: Intestinal uptake and lymphatic absorption of  $\beta$ -carotene in ferrets: a model for human  $\beta$ -carotene metabolism. *Am J Physiol* 1992; 263(4 Pt 1): G480-6 【追加文献 I -20】

- 
- 3 3 White WS, Peck KM, Ulman EA and Erdman JW Jr: The ferret as a model for evaluation of the bioavailabilities of all-*trans*- $\beta$ -carotene and its isomers. *J Nutr* 1993a; 123(6): 1129-39 【追加文献 I -21】
- 3 4 Beta-carotene. In WHO (ed.), Food Additives Series 6, Toxicological evaluation of some food colours, enzymes, flavor enhancers, thickening agents, and certain food additives, prepared by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 4-13 4 June 1974, WHO, Geneva, 1975. 【3】
- 3 5 Brown ED, Micozzi MS, Craft NE, Bieri JG, Beecher G, Edwards BK et al.: Plasma carotenoids in normal men after a single ingestion of vegetables or purified  $\beta$ -carotene. *Am J Clin Nutr* 1989; 49(6): 1258-65 【追加文献 I -22】
- 3 6 Henderson CT, Mobarhan S, Bowen P, Stacewicz-Sapuntzakis M, Langenberg P, Kiani R et al.: Normal serum response to oral beta-carotene in humans. *J Am Coll Nutr* 1989; 8(6): 625-35 【追加文献 I -23】
- 3 7 Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, Stevens MM, Mandel JS, Spencer SK et al.: A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. *N Engl J Med* 1990; 323(12): 789-95 【追加文献 I -24】
- 3 8 Sugerman SB, Mobarhan S, Bowen PE, Stacewicz-Sapuntzakis M, Langenberg P, Henderson C et al.: Serum time curve characteristics of a fixed dose of  $\beta$ -carotene in young and old men. *J Am Coll Nutr* 1991; 10(4): 297-307 【追加文献 I -25】
- 3 9 Johnson EJ and Russell RM: Distribution of orally administered  $\beta$ -carotene among lipoproteins in healthy men. *Am J Clin Nutr* 1992; 56(1): 128-35 【追加文献 I -26】
- 4 0 Rock CL and Swendseid ME: Plasma  $\beta$ -carotene response in humans after meals supplemented with dietary pectin. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(1): 96-9 【追加文献 I -27】
- 4 1 Micozzi MS, Brown ED, Edwards BK, Bieri JG, Taylor PR, Khachik F et al.: Plasma carotenoid response to chronic intake of selected foods and  $\beta$ -carotene supplements in men. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(6): 1120-5 【追加文献 I -28】
- 4 2 White WS, Stacewicz-Sapuntzakis M, Erdman JW Jr and Bowen PE: Pharmacokinetics of  $\beta$ -carotene and canthaxanthin after ingestion of individual and combined doses by human subjects. *J Am Coll Nutr* 1994; 13(6): 665-71 【追加文献 I -29】

- 
- 4 3 Doering WE, Sotiriou-Leventis C and Roth WR: Thermal interconversions among 15-*cis*, 13-*cis*, and *all-trans*- $\beta$ -carotene: kinetics, Arrhenius parameters, thermochemistry, and potential relevance to anticarcinogenicity of *all-trans*- $\beta$ -carotene. *J Am Chem Soc* 1995; 117: 2747-57 【追加文献 I -30】
- 4 4 van Vliet T, Schreurs WHP and van den Berg H: Intestinal  $\beta$ -carotene absorption and cleavage in men: Response of  $\beta$ -carotene and retinyl esters in the triglyceride-rich lipoprotein fraction after a single oral dose of  $\beta$ -carotene. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(1): 110-6 【追加文献 I -31】
- 4 5 Gaziano JM, Johnson EJ, Russell RM, Manson JE, Stampfer MJ, Ridker PM et al.: Discrimination in absorption or transport of beta-carotene isomers after oral supplementation with either *all-trans*- or 9-*cis*-beta-carotene. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(6): 1248-52 【追加文献 I -32】
- 4 6 Stahl W, Schwarz W, von Laar J and Sies H: All-trans  $\beta$ -carotene preferentially accumulates in human chylomicrons and very low density lipoproteins compared with the 9-*cis* geometrical isomer. *J Nutr* 1995; 125(8): 2128-33 【追加文献 I -33】
- 4 7 Johnson EJ, Suter PM, Sahyoun N, Ribaya-Mercado JD and Russell RM: Relation between  $\beta$ -carotene intake and plasma and adipose tissue concentrations of carotenoids and retinoids. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(3): 598-603 【追加文献 I -34】
- 4 8 Hininger I, Chopra M, Thurnham DI, Laporte F, Richard MJ, Favier A et al.: Effect of increased fruit and vegetable intake on the susceptibility of lipoprotein to oxidation in smokers. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51(9): 601-6 【追加文献 I -35】
- 4 9 Richards GA, Theron AJ, van Rensburg CEJ, van Rensburg AJ, van der Merwe CA, Kuyl JM et al.: Investigation of the effects of oral administration of vitamin E and beta-carotene on the chemiluminescence responses and the frequency of sister chromatid exchanges in circulating leukocytes from cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(3): 648-54 【追加文献 I -36】
- 5 0 Mobarhan S, Bowen P, Andersen B, Evans M, Stacewicz-Sapuntzakis M, Sugerman S et al.: Effects of  $\beta$ -carotene repletion on  $\beta$ -carotene absorption, lipid peroxidation, and neutrophil superoxide formation in young men. *Nutr Cancer* 1990; 14(3-4): 195-206 【追加文献 I -37】
- 5 1 Gottlieb K, Zarling EJ, Mobarhan S, Bowen P and Sugerman S:  $\beta$ -Carotene decreases markers of lipid peroxidation in healthy volunteers. *Nutr Cancer*

---

1993; 19(2): 207-12 【追加文献 I -38】

- 5 2 Krinsky NI, Russett MD, Handelman GJ and Snodderly DM: Structural and geometrical isomers of carotenoids in human plasma. *J Nutr* 1990; 120(12): 1654-62 【追加文献 I -39】
- 5 3 van Poppel G, Kok FJ, Duijzings P and de Vogel N: No influence of beta-carotene on smoking-induced DNA damage as reflected by sister chromatid exchanges. *Int J Cancer* 1992a; 51(3): 355-8 【追加文献 I -40】
- 5 4 van Poppel G, Kok FJ and Hermus RJ: Beta-carotene supplementation in smokers reduces the frequency of micronuclei in sputum. *Br J Cancer* 1992b; 66(6): 1164-8 【追加文献 I -41】
- 5 5 van Poppel G, Poulsen H, Loft S and Verhagen H: No influence of beta carotene on oxidative DNA damage in male smokers. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(4): 310-1 【追加文献 I -42】
- 5 6 Allard JP, Royall D, Kurian R, Muggli R and Jeejeebhoy KN: Effects of  $\beta$ -carotene supplementation on lipid peroxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(4): 884-90 【追加文献 I -43】
- 5 7 Calzada C, Bizzotto M, Paganga G, Miller NJ, Bruckdorfer KR, Diplock AT et al.: Levels of antioxidant nutrients in plasma and low density lipoproteins: a human volunteer supplementation study. *Free Radic Res* 1995; 23(5): 489-503 【追加文献 I -44】
- 5 8 Gaziano JM, Hatta A, Flynn M, Johnson EJ, Krinsky NI, Ridker PM et al.: Supplementation with  $\beta$ -carotene in vivo and in vitro does not inhibit low density lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1995; 112(2): 187-95 【追加文献 I -45】
- 5 9 Wang Y, Ichiba M, Oishi H, Iyadomi M, Shono N and Tomokuni K: Relationship between plasma concentrations of  $\beta$ -carotene and  $\alpha$ -tocopherol and life-style factors and levels of DNA adducts in lymphocytes. *Nutr Cancer* 1997; 27(1): 69-73 【追加文献 I -46】
- 6 0 Steinberg FM and Chait A: Antioxidant vitamin supplementation and lipid peroxidation in smokers. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(2): 319-27 【追加文献 I -47】
- 6 1 Huang HS and Goodman DS: Vitamin A and carotenoids. I. Intestinal absorption and metabolism of  $^{14}\text{C}$ -labelled vitamin A alcohol and beta-carotene in the rat. *J Biol Chem.* 1965; 240: 2839-44 【追加文献 I -48】
- 6 2 El-Gorab MI, Underwood BA and Loerch JD: The roles of bile salts in the

- 
- uptake of  $\beta$ -carotene and retinol by rat everted gut sacs. *Biochim Biophys Acta* 1975; 401(2): 265-77 【追加文献 I -49】
- 6 3 Hollander D and Ruble PE Jr:  $\beta$ -carotene intestinal absorption: bile, fatty acid, pH, and flow rate effects on transport. *Am J Physiol* 1978; 235(6): E686-91 【追加文献 I -50】
- 6 4 Krinsky NI, Mathews-Roth MM, Welankiwar S, Sehgal PK, Lausen NCG and Russett M: The metabolism of [ $^{14}\text{C}$ ] $\beta$ -carotene and the presence of other carotenoids in rats and monkeys. *J Nutr* 1990; 120(1): 81-7 【82】
- 6 5 Ribaya-Mercado JD, Holmgren SC, Fox JG and Russell RM: Dietary  $\beta$ -carotene absorption and metabolism in ferrets and rats. *J Nutr* 1989; 119(4): 665-8 【追加文献 I -51】
- 6 6 Ribaya-Mercado JD, Fox JG, Rosenblad WD, Blanco MC and Russell RM:  $\beta$ -Carotene, retinol and retinyl ester concentrations in serum and selected tissues of ferrets fed  $\beta$ -carotene. *J Nutr* 1992; 122(9): 1898-903 【追加文献 I -52】
- 6 7 Ribaya-Mercado JD, Lopez-Miranda J, Ordovas JM, Blanco MC, Fox JG and Russell RM: Distribution of  $\beta$ -carotene and vitamin A in lipoprotein fractions of ferret serum, Effect of  $\beta$ -carotene supplementation. *Ann NY Acad Sci* 1993; 691: 232-7 【追加文献 I -53】
- 6 8 Gugger ET, Bierer TL, Henze TM, White WS and Erdman JW Jr.:  $\beta$ -carotene uptake and tissue distribution in ferrets (*Mustela putorius furo*). *J Nutr* 1992; 122(1): 115-9 【追加文献 I -54】
- 6 9 Krinsky NI, Wang X, Tang G and Russell RM: Mechanism of carotenoid cleavage to retinoids. *Ann NY Acad Sci* 1993; 691: 167-76 【96】
- 7 0 Wang X, Russell RM, Marini RP, Tang G, Dolnikowski GG, Fox JG et al.: Intestinal perfusion of  $\beta$ -carotene in the ferret raises retinoic acid level in portal blood. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1167(2): 159-64 【追加文献 I -55】
- 7 1 White WS, Peck KM, Bierer TL, Gugger ET and Erdman JW Jr: Interactions of oral  $\beta$ -carotene and canthaxanthin in ferrets. *J Nutr* 1993; 123(8): 1405-13 【追加文献 I -56】
- 7 2 International Agency for Research on Cancer (ed.), IARC Handbooks of Cancer Prevention, vol.2, Carotenoids, IARC, Lyon, 1998. 【追加文献 I -57】
- 7 3 The Scientific Committee on Food (ed.), Opinion of the Scientific Committee on Food on tolerable upper intake level of beta carotene (expressed on 19 October 2000), SCF/CS/NUT/UPPLEV/37 Final, European Commission,

- 
- Health & Consumer Protection Directorate-General, Directorate C – Scientific Opinions, C3 – Management of scientific committees II; scientific cooperation and networks, Brussels, 28 November 2000; pp.2-21. 【80】
- 7 4 Handelman GJ, Packer L and Cross CE: Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(4): 559-65 【追加文献 I -58】
- 7 5 Mathews-Roth MM and Gulbrandsen CL: Transport of beta-carotene in serum of individuals with carotenemia. *Clin Chem* 1974; 20(12): 1578-9 【追加文献 I -59】
- 7 6 Reddy PP, Clevidence BA, Berlin E, Taylor PR, Bieri JG and Smith JC: Plasma carotenoid and vitamin E profile of lipoprotein fractions of men fed a controlled typical U.S.diet. *FASEB J* 1989; 3: A955 【追加文献 I -60】
- 7 7 Clevidence BA and Bieri JG: Association of carotenoids with human plasma lipoproteins. *Methods Enzymol* 1993; 214: 33-46 【追加文献 I -61】
- 7 8 Prince MR and Frisoli JK: Beta-carotene accumulation in serum and skin. *Am J Clin Nutr* 1993; 57(2): 175-81 【追加文献 I -62】
- 7 9 Traber MG, Diamond SR, Lane JC, Brody RI and Kayden HJ:  $\beta$ -Carotene transport in human lipoproteins. Comparisons with  $\alpha$ -tocopherol. *Lipids* 1994; 29(10): 665-9 【追加文献 I -63】
- 8 0 Shapiro SS, Mott DJ and Machlin LJ: Kinetic characteristics of  $\beta$ -carotene uptake and depletion in rat tissue. *J Nutr* 1984; 114(10): 1924-33 【追加文献 I -64】
- 8 1 Wang X, Liu C, Bronson RT, Smith DE, Krinsky NI and Russell RM: Retinoid signaling and activator protein-1 expression in ferrets given  $\beta$ -carotene supplements and exposed to tobacco smoke. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(1): 60-6 【52】
- 8 2 Glover J and Redfearn ER: The mechanism of the transformation of  $\beta$ -carotene into vitamin A *in vivo*. *Biochem J* 1954; 58: XV-XVI 【84】
- 8 3 Sharma RV, Mathur SN, Dmitrovskii AA, Das RC and Ganguly J: Studies on the metabolism of  $\beta$ -carotene and apo- $\beta$ -carotenoids in rats and chickens. *BBA* 1977; 486: 183-94 【17】
- 8 4 Wang X, Tang G, Fox JG, Krinsky NI and Russell RM: Enzymatic conversion of  $\beta$ -carotene into  $\beta$ -apo-carotenals and retinoids by human, monkey, ferret, and rat tissues. *Arch Biochem Biophys* 1991; 285(1): 8-16 【18】

- 
- <sup>8 5</sup> Wang X, Krinsky NI, Tang GW and Russell RM: Retinoic acid can be produced from excentric cleavage of  $\beta$ -carotene in human intestinal mucosa. Arch Biochem Biophys 1992; 293(2): 298-304 【追加文献 I -65】
- <sup>8 6</sup> Bachmann H, Desbarats A, Pattison P, Sedgewic M, Riss G, Wyss A et al.: Feedback regulation of  $\beta$ ,  $\beta$ -carotene 15,15'-monooxygenase by retinoic acid in rats and chickens. J Nutr 2002; 132: 3616-22. 【12】
- <sup>8 7</sup> Wang X, Russell RM, Liu C, Stickel F, Smith DE and Krinsky NI:  $\beta$ -oxidation in rabbit liver in vitro and in the perfused ferret liver contributes to retinoic acid biosynthesis from  $\beta$ -apocarotenoic acids. J Biol Chem 1996; 271(43): 26490-8 【追加文献 I -66】
- <sup>8 8</sup> Lakshmanan MR, Pope JL and Olson JA: The specificity of a partially purified carotenoid cleavage enzyme of rabbit intestine. Biochem Biophys Res Commun 1968; 33(2): 347-52 【90】
- <sup>8 9</sup> Singh H and Cama HR: Enzymatic cleavage of carotenoids. Biochim Biophys Acta 1974; 370(1): 49-61 【追加文献 I -67】
- <sup>9 0</sup> Nagao A, During A, Hoshino C, Terao J and Olson JA: Stoichiometric conversion of *all trans*- $\beta$ -carotene to retinal by pig intestinal extract. Arch Biochem Biophys 1996; 328(1): 57-63 【追加文献 I -68】
- <sup>9 1</sup> Wang X: Review: absorption and metabolism of  $\beta$ -carotene. J Am Coll Nutr 1994; 13(4): 314-25 【追加文献 I -69】
- <sup>9 2</sup> Handelman GJ, van Kuijk FJGM, Chatterjee A and Krinsky NI: Characterization of products formed during the autoxidation of  $\beta$ -carotene. Free Radic Biol Med 1991; 10(6): 427-37 【追加文献 I -70】
- <sup>9 3</sup> Goodman DS, Blomstrand R, Werner B, Huang HS and Shiratori T: The intestinal absorption and metabolism of vitamin A and  $\beta$ -carotene in man. J Clin Invest 1966; 45(10): 1615-23 【追加文献 I -71】
- <sup>9 4</sup> Blomstrand R and Werner B: Studies on the intestinal absorption of radioactive  $\beta$ -carotene and vitamin A in man. Conversion of  $\beta$ -carotene into vitamin A. Scand J Clin Lab Invest 1967; 19(4): 339-45 【追加文献 I -72】
- <sup>9 5</sup> Sauberlich HE, Hodges RE, Wallace DL, Kolder H, Canham JE, Hood J et al.: Vitamin A metabolism and requirements in the human studied with the use of labeled retinol. Vitam Horm 1974; 32: 251-75 【追加文献 I -73】
- <sup>9 6</sup> Dueker SR, Jones AD, Smith GM and Clifford AJ: Stable isotope methods for the study of  $\beta$ -carotene- $d_8$  metabolism in humans utilizing tandem mass

- 
- spectrometry and high-performance liquid chromatography. *Anal Chem* 1994; 66(23): 4177-85 【追加文献 I -74】
- 9 7 Novotny JA, Dueker SR, Zech LA and Clifford AJ: Compartmental analysis of the dynamics of  $\beta$ -carotene metabolism in an adult volunteer. *J Lipid Res* 1995; 36(8): 1825-38 【追加文献 I -75】
- 9 8 Glover J: The conversion of beta-carotene into vitamin A. *Vitam Horm* 1960; 18: 371-86 【85】
- 9 9 Olson JA and Hayaishi O: The enzymatic cleavage of  $\beta$ -carotene into vitamin A by soluble enzymes of rat liver and intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1965; 54(5): 1364-70 【15】
- 1 0 0 Goodman DS and Huang HS: Biosynthesis of vitamin A with rat intestinal enzymes. *Science* 1965; 149: 879-80 【追加文献 I -76】
- 1 0 1 Gronowska-Senger A and Wolf G: Effect of dietary protein on the enzyme from rat and human intestine which converts beta-carotene to retinal. *J Nutr* 1970; 100(3): 300-8 【追加文献 I -77】
- 1 0 2 Brubacher GB and Weiser H: The vitamin A activity of  $\beta$ -carotene. *Int J Vitam Nutr Res* 1985; 55(1): 5-15 【追加文献 I -78】
- 1 0 3 Napoli JL and Race KR: Biogenesis of retinoic acid from  $\beta$ -carotene. Differences between the metabolism of  $\beta$ -carotene and retinal. *J Biol Chem* 1988; 263(33): 17372-7 【追加文献 I -79】
- 1 0 4 Hansen S and Maret W: Retinal is not formed in vitro by enzymatic central cleavage of  $\beta$ -carotene. *Biochemistry* 1988; 27(1): 200-6 【追加文献 I -80】
- 1 0 5 Hébuterne X, Wang XD, Smith DE, Tang G and Russell RM: In vivo biosynthesis of retinoic acid from  $\beta$ -carotene involves an excentric cleavage pathway in ferret intestine. *J Lipid Res* 1996; 37(3): 482-92 【追加文献 I -81】
- 1 0 6 Lederman JD, Overton KM, Hofmann NE, Moore BJ, Thornton J and Erdman JW Jr.: Ferrets (*Mustela putorius furo*) inefficiently convert  $\beta$ -carotene to vitamin A. *J Nutr* 1998; 128(2): 271-9 【追加文献 I -82】
- 1 0 7 Devery J and Milborrow BV:  $\beta$ -Carotene-15,15'-dioxygenase (EC 1.13.11.21) isolation reaction mechanism and an improved assay procedure. *Br J Nutr* 1994; 72(3): 397-414 【追加文献 I -83】
- 1 0 8 Lakshmanan MR, Chansang H and Olson JA: Purification and properties of carotene 15,15'-dioxygenase of rabbit intestine. *J Lipid Res* 1972; 13(4):

- 1 0 9 Olson JA, Loveridge N, Duthie GG and Shearer MJ : 脂溶性ビタミン.  
Garrow JS, James WPT and Ralph A (eds.) (細谷憲政 (日本語版監修代表)),  
ヒューマン・ニュートリションー基礎・食事・臨床ー, 医歯薬出版(株), 東京,  
2004 ; pp.219-29. 【86】
- 1 1 0 Omenn GS: Chemoprevention of lung cancer: the rise and demise of  
beta-carotene. *Annu Rev Public Health* 1998; 19: 73-99 【追加文献 I -85】
- 1 1 1 Clinton SK, Emenhiser C, Schwartz SJ, Bostwick DG, Williams AW, Moore  
BJ et al.: *Cis-trans* lycopene isomers, carotenoids, and retinol in the human  
prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5(10): 823-33 【追加文献  
I -86】
- 1 1 2 Stahl W, Schwarz W, Sundquist AR and Sies H: *cis-trans* Isomers of  
lycopene and  $\beta$ -carotene in human serum and tissues. *Arch Biochem  
Biophys* 1992; 294(1): 173-7 【追加文献 I -87】
- 1 1 3 Stahl W, Schwarz W, Sundquist AR and Sies H: Human serum  
concentration of all-*trans*  $\beta$ - and  $\alpha$ -carotene but not 9-*cis*  $\beta$ -carotene  
increase upon ingestion of a natural isomer mixture obtained from  
*Dunaliella salina* (Betatene). *J Nutr* 1993; 123: 847-51 【追加文献 I -88】
- 1 1 4 Nagao A and Olson JA: Enzymatic formation of 9-*cis*, 13-*cis*, and all-*trans*  
retinal from isomers of  $\beta$ -carotene. *FASEB J* 1994; 8(12): 968-73 【追加文献  
I -89】
- 1 1 5 Ben-Amotz A and Levy Y: Bioavailability of a natural isomer mixture  
compared with synthetic all-*trans*  $\beta$ -carotene in human serum. *Am J Clin  
Nutr* 1996; 63(5): 729-34 【追加文献 I -90】
- 1 1 6 Khachik F, Spangler CJ, Smith JC Jr, Canfield LM, Steck A and Pfander H:  
Identification, quantification, and relative concentrations of carotenoids  
and their metabolites in human milk and serum. *Anal Chem* 1997; 69(10):  
1873-81 【追加文献 I -91】
- 1 1 7 Basu TK, Temple NJ and Ng J: Effect of dietary beta-carotene on hepatic  
drug-metabolizing enzymes in mice. *J Clin Biochem Nutr* 1987; 3: 95-102  
【追加文献 I -92】
- 1 1 8 Astorg P, Gradelet S, Leclerc J, Canivenc MC and Siess MH: Effects of  
 $\beta$ -carotene and canthaxanthin on liver xenobiotic-metabolizing enzymes in  
the rat. *Food Chem Toxicol* 1994; 32(8): 735-42 【追加文献 I -93】
- 1 1 9 Gradelet S, Leclerc J, Siess MH and Astorg PO:  $\beta$ -apo-8'-carotenal, but not

- 
- $\beta$ -carotene, is a strong inducer of liver cytochromes P4501A1 and 1A2 in rat. *Xenobiotica* 1996; 26(9): 909-19 【追加文献 I -94】
- 1 2 0 Astorg P, Gradelet S, Leclerc J and Siess MH: Effects of provitamin A or non-provitamin A carotenoids on liver xenobiotic-metabolizing enzymes in mice. *Nutr Cancer* 1997; 27(3): 245-9 【追加文献 I -95】
- 1 2 1 Perocco P, Paolini M, Mazzullo M, Biagi GL and Cantelli-Forti G:  $\beta$ -Carotene as enhancer of cell transforming activity of powerful carcinogens and cigarette-smoke condensate on BALB/c 3T3 cells in vitro. *Mutat Res* 1999; 440(1): 83-90 【追加文献 I -96】
- 1 2 2 Paolini M, Cantelli-Forti G, Perocco P, Pedulli GF, Abdel-Rahman SZ and Legator MS: Co-carcinogenic effect of  $\beta$ -carotene. *Nature* 1999; 398(6730): 760-1 【追加文献 I -97】
- 1 2 3 Liu C, Wang X, Bronson RT, Smith DE, Krinsky NI and Russell RM: Effects of physiological versus pharmacological  $\beta$ -carotene supplementation on cell proliferation and histopathological changes in the lungs of cigarette smoke-exposed ferrets. *Carcinogenesis* 2000; 21(12): 2245-53 【追加文献 I -98】
- 1 2 4 Liu C, Russell RM and Wang X: Exposing ferrets to cigarette smoke and a pharmacological dose of  $\beta$ -carotene supplementation enhance in vitro retinoic acid catabolism in lungs via induction of cytochrome P450 enzymes. *J Nutr* 2003; 133(1): 173-9 【53】
- 1 2 5 Kim J, Lee H, Kim H, Shim Y, Han J, Park J et al.: Promoter methylation of retinoic acid receptor beta 2 and the development of second primary lung cancers in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3443-50 【追加文献 I -99】
- 1 2 6 Houle B, Rochette-Egly C and Bradley WE: Tumor-suppressive effect of the retinoic acid receptor  $\beta$  in human epidermoid lung cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(3): 985-9 【追加文献 I -100】
- 1 2 7 Kuntz E, Borlak J, Riss G, Aebischer CP, Bachmann H, Seifert N et al.: Transcriptomics does not show adverse effects of beta-carotene in A/J mice exposed to smoke for 2 weeks. *Arch Biochem Biophys* 2007; 465(2): 336-46 【追加文献 I -116】
- 1 2 8 Jialal I, Norkus EP, Cristol L and Grundy SM:  $\beta$ -Carotene inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1086(1): 134-8 【追加文献 I -101】
- 1 2 9 Everett SA, Dennis MF, Patel KB, Maddix S, Kundu SC and Willson RL:

- 
- Scavenging of nitrogen dioxide, thiyl, and sulfonyl free radicals by the nutritional antioxidant  $\beta$ -carotene. *J Biol Chem* 1996; 271(8): 3988-94 【追加文献 I -102】
- 1 3 0 Palozza P: Prooxidant actions of carotenoids in biologic systems. *Nutr Rev* 1998; 56(9): 257-65 【追加文献 I -103】
- 1 3 1 Watson RR, Prabhala RH, Plezia PM and Alberts DS: Effect of beta-carotene on lymphocyte subpopulations in elderly humans: evidence for a dose-response relationship [published erratum in *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 988]. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(1): 90-4 【追加文献 I -104】
- 1 3 2 Ringer TV, DeLoof MJ, Winterrowd GE, Francom SF, Gaylor SK, Ryan JA et al.: Beta-carotene's effects on serum lipoproteins and immunologic indices in humans. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(3): 688-94 【追加文献 I -105】
- 1 3 3 Yeh S and Wu S: Effects on quercetin on  $\beta$ -apo-8'-carotenal-induced DNA damage and cytochrome P1A2 expression in A549 cells. *Chem Biol Interact* 2006; 163: 199-206 【95】
- 1 3 4 Marques SA, Paula A, Loureiro M, Gomes OF, Garcia CCM, di Mascio et al.: Induction of 1, *N*<sup>2</sup>-etheno-2'-deoxyguanosine in DNA exposed to  $\beta$ -carotene oxidation products. *FEBS Lett* 2004; 560: 125-30 【94】
- 1 3 5 Azuine MA, Goswami UC, Kayal JJ and Bhide SV: Antimutagenic and anticarcinogenic effects of carotenoids and dietary palm oil. *Nutr Cancer* 1992; 17: 287-95 【44】
- 1 3 6 Rauscher R, Edenharder R and Platt KL: In vitro antimutagenic and in vivo anticlastogenic effects of carotenoids and solvent extracts from fruits and vegetables rich in carotenoids. *Mutat Res* 1998; 413: 129-42 【93】
- 1 3 7 Apocarotenal (10% aqueous solution), apocarotenal (20% suspension in DMSO),  $\beta$ -carotene. 林真, 松岡厚子編 (祖父尼俊雄監修), 染色体異常試験データ集 改訂 1998 年版, 株式会社エル・アイ・シー, 東京, 1999 ; 61, 117 【55】
- 1 3 8 Kada T, Tutikawa K and Sadaie Y: *In vitro* and host-mediated "rec-assay" procedures for screening chemical mutagens; and phloxine, a mutagenic red dye detected. *Mutat Res* 1972; 16(2): 165-74 【追加文献 I -106】
- 1 3 9 Haveland-Smith RB: Evaluation of the genotoxicity of some natural food colours using bacterial assays. *Mutat Res* 1981; 91(4-5): 285-90 【追加文献 I -107】
- 1 4 0 Lowe GM, Booth LA, Young AJ and Bilton RF: Lycopene and  $\beta$ -carotene

- 
- protect against oxidative damage in HT29 cells at low concentrations but rapidly lose this capacity at higher doses. *Free Radic Res* 1999; 30(2): 141-51 【追加文献 I -108】
- 1 4 1 Manoharan K and Banerjee MR:  $\beta$ -Carotene reduces sister chromatid exchanges induced by chemical carcinogens in mouse mammary cells in organ culture. *Cell Biol Int Rep* 1985; 9(9): 783-9 【35】
- 1 4 2 Cozzi R, Ricordy R, Aglitti T, Gatta V, Perticone P and de Salvia R: Ascorbic acid and  $\beta$ -carotene as modulators of oxidative. *Carcinogenesis* 1997; 18(1): 223-8 【32】
- 1 4 3 Heywood R, Palmer AK, Gregson RL and Hummler H: The toxicity of beta-carotene. *Toxicology* 1985; 36: 91-100 【25】
- 1 4 4 Belisario MA, Pecce R, Battista C, Panza N and Pacilio G: Inhibition of cyclophosphamide mutagenicity by  $\beta$ -carotene. *Biomed Pharmacother* 1985; 39(8): 445-8 【追加文献 I -109】
- 1 4 5 Terwel L and van der Hoeven JCM: Antimutagenic activity of some naturally occurring compounds towards cigarette-smoke condensate and benzo[*a*]pyrene in the *Salmonella*/microsome assay. *Mutat Res* 1985; 152(1): 1-4 【追加文献 I -110】
- 1 4 6 Whong W, Stewart J, Brockman HE and Ong T: Comparative antimutagenicity of chlorophyllin and five other agents against aflatoxin B<sub>1</sub>-induced reversion in *Salmonella typhimurium* strain TA98. *Teratog Carcinog Mutagen* 1988; 8(4): 215-24 【追加文献 I -111】
- 1 4 7 He Y and Campbell TC: Effects of carotenoids on aflatoxin B<sub>1</sub>-induced mutagenesis in *S. typhimurium* TA 100 and TA 98. *Nutr Cancer* 1990; 13(4): 243-53 【追加文献 I -112】
- 1 4 8 Beta-carotene. 能美健彦, 松井道子編 (石館基監修), 微生物を用いる変異原性試験データ集, 株式会社エル・アイ・シー, 東京, 1991 : 120-1 【56】
- 1 4 9 Han J: Effects of various chemical compounds on spontaneous and hydrogen peroxide-induced reversion in strain TA104 of *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 1992; 266: 77-84 【33】
- 1 5 0 Beta-carotene derived from *Blakeslea trispora*. In WHO (ed.), Food Additives Series 48, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the fifty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 5-14 June 2001, WHO, Geneva, 2002. 【79】  
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je01.htm>

- 
- 1 5 1 Aidoo A, Lyn-Cook LE, Lensing S, Bishop ME and Wamer W: *In vivo* antimutagenic activity of beta-carotene in rat spleen lymphocytes. *Carcinogenesis* 1995; 16(9): 2237-41 [31]
- 1 5 2 Stich HF and Dunn BP: Relationship between cellular levels of beta-carotene and sensitivity to genotoxic agents. *Int J Cancer* 1986; 38: 713-7 [42]
- 1 5 3 Xue K, Wu J, Ma G, Yuan S and Qin H: Comparative studies on genotoxicity and antigenotoxicity of natural and synthetic  $\beta$ -carotene stereoisomers. *Mutat Res* 1998; 418:73-8 [43]
- 1 5 4 Mukherjee A, Agarwal K, Aguilar MA and Sharma A: Anticlastogenic activity of  $\beta$ -carotene against cyclophosphamide in mice *in vivo*. *Mutat Res* 1991; 263: 41-6 [36]
- 1 5 5 Agarwal K, Mukherjee A and Sharma A: *In vivo* cytogenetic studies on male mice exposed to Ponceau 4R and  $\beta$ -carotene. *Cytobios* 1993; 74: 23-8 [30]
- 1 5 6 Salvadori DMF, Ribeiro LR, Oliveira MDM, Pereira CAB and Beçak W: Beta-carotene as a modulator of chromosomal aberrations induced in mouse bone marrow cells. *Environ Mol Mutagen* 1992a; 20: 206-10 [40]
- 1 5 7 Salvadori DMF, Ribeiro LR, Oliveira MDM, Pereira CAB and Beçak W: The protective effect of  $\beta$ -carotene on genotoxicity induced by cyclophosphamide. *Mutat Res* 1992b; 265: 237-44 [41]
- 1 5 8 Salvadori DM, Ribeiro LR and Natarajan AT: The anticlastogenicity of  $\beta$ -carotene evaluated on human hepatoma cells. *Mutat Res* 1993; 303(4): 151-6 [39]
- 1 5 9 Salvadori DMF, Ribeiro LR and Natarajan AT: Effect of  $\beta$ -carotene on clastogenic effects of mitomycin C, methyl methanesulphonate and bleomycin in Chinese hamster ovary cells. *Mutagenesis* 1994; 9(1): 53-7 [38]
- 1 6 0 Raj AS and Katz M:  $\beta$ -carotene as an inhibitor of benzo(a)pyrene and mitomycin C induced chromosomal breaks in the bone marrow of mice. *Can J Genet Cytol* 1985; 27: 598-602 [37]
- 1 6 1 Lahiri M, Maru GB and Bhide SV: Effect of plant phenols,  $\beta$ -carotene and  $\alpha$ -tocopherol on benzo[a]pyrene-induced DNA damage in the mouse forestomach mucosa (target organ) and bone marrow polychromatic erythrocytes (non-target organ). *Mutat Res* 1993; 303: 97-100 [34]

- 
- 1 6 2 Umegaki K, Takeuchi N, Ikegami S and Ichikawa T: Effect of  $\beta$ -carotene on spontaneous and X-ray-induced chromosomal damage in bone marrow cells of mice. *Nutr Cancer* 1994a; 22(3): 277-84 【追加文献 I -113】
- 1 6 3 BIBRA Information Services Ltd (ed.), Toxicity profile,  $\beta$ -apo-8'-carotenal, ethyl  $\beta$ -apo-8'-carotenoate and methyl  $\beta$ -apo-8'-carotenoate, BIBRA Information Services Ltd, Surrey, 1994; pp.1-4. 【21】
- 1 6 4 Bagdon RE, Impellizzeri C and Osadca M: Studies on the toxicity and metabolism of  $\beta$ -apo-8'-carotenal in dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1962; 4: 444-56 【91】
- 1 6 5 Lotan R: Lung cancer promotion by  $\beta$ -carotene and tobacco smoke: relationship to suppression of retinoic acid receptor- $\beta$  and increased activator protein-1? *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(1): 7-9 【追加文献 I -114】
- 1 6 6 Bagdon RE, Zbinden G and Studer A: Chronic toxicity studies of  $\beta$ -carotene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1960; 2: 225-36 【50】
- 1 6 7 Alam BS and Alam SQ: The effect of different levels of dietary  $\beta$ -carotene on DMBA-induced salivary gland tumors. *Nutr Cancer* 1987; 9(2-3): 93-101 【追加文献 I -115】
- 1 6 8 Jones RC, Sugie S, Braley J and Weisburger JH: Dietary  $\beta$ -carotene in rat models of gastrointestinal cancer. *J Nutr* 1989; 119(3): 508-14 【追加文献 I -117】
- 1 6 9 Appel MJ and Woutersen RA: Effects of dietary beta-carotene and selenium on initiation and promotion of pancreatic carcinogenesis in azaserine-treated rats. *Carcinogenesis* 1996; 17(7): 1411-6 【追加文献 I -118】
- 1 7 0 Komaki C, Okuno M, Onogi N, Moriwaki H, Kawamori T, Tanaka T et al.: Synergistic suppression of azoxymethane-induced foci of colonic aberrant crypts by the combination of  $\beta$ -carotene and perilla oil in rats. *Carcinogenesis* 1996; 17(9): 1897-901 【追加文献 I -119】
- 1 7 1 Seifter E, Rettura G, Padawer J and Levenson SM: Moloney murine sarcoma virus tumors in CBA/J mice: chemopreventive and chemotherapeutic actions of supplemental  $\beta$ -carotene. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68(5): 835-40 【追加文献 I -120】
- 1 7 2 Santamaria L, Bianchi A, Arnaboldi A, Andreoni L and Bermond P: Dietary carotenoids block photocarcinogenic enhancement by benzo(a)pyrene and inhibit its carcinogenesis in the dark. *Experientia* 1983; 39(9): 1043-5 【追加文献 I -121】

- 
- 1 7 3 Temple NJ and Basu TK: Protective effect of  $\beta$ -carotene against colon tumors in mice. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78(6): 1211-4 【追加文献 I -122】
- 1 7 4 Murakoshi M, Nishino H, Satomi Y, Takayasu J, Hasegawa T, Tokuda H et al.: Potent preventive action of  $\alpha$ -carotene against carcinogenesis: spontaneous liver carcinogenesis and promoting stage of lung and skin carcinogenesis in mice are suppressed more effectively by  $\alpha$ -carotene than by  $\beta$ -carotene. *Cancer Res* 1992; 52(23): 6583-7 【追加文献 I -123】
- 1 7 5 Chen L, Sly L, Jones CS, Tarone R and de Luca LM: Differential effects of dietary  $\beta$ -carotene on papilloma and carcinoma formation induced by an initiation-promotion protocol in SENCAR mouse skin. *Carcinogenesis* 1993; 14(4): 713-7 【追加文献 I -124】
- 1 7 6 Yun T, Kim S and Lee Y: Trial of a new medium-term model using benzo(a)pyrene induced lung tumor in newborn mice. *Anticancer Res* 1995; 15(3): 839-45 【追加文献 I -125】
- 1 7 7 Nishino H: Cancer chemoprevention by natural carotenoids and their related compounds. *J Cell Biochem Suppl* 1995; 22: 231-5 【追加文献 I -126】
- 1 7 8 Beems RB: The effect of  $\beta$ -carotene on BP-induced respiratory tract tumors in hamsters. *Nutr Cancer* 1987; 10(4): 197-204 【51】
- 1 7 9 Moon RC, Rao KVN, Detrisac CJ, Kelloff GJ, Steele VE and Doody LA: Chemoprevention of respiratory-tract neoplasia in the hamster by oltipraz, alone and in combination. *Int J Oncol* 1994; 4(3): 661-7 【追加文献 I -127】
- 1 8 0 Wolterbeek APM, Schoevers EJ, Bruyntjes JP, Rutten AAJL and Feron VJ: Benzo[a]pyrene-induced respiratory tract cancer in hamsters fed a diet rich in  $\beta$ -carotene. A histomorphological study. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1995a; 14(1): 35-43 【追加文献 I -128】
- 1 8 1 Singh JD: Palm oil induced congenital anomalies in rats. *Official Journal of Congeital Anomalies Research Association of Japan* 1980; 20: 139-42 【67】
- 1 8 2 Polifka JE, Dolan CR, Donlan MA and Friedman JM: Clinical teratology counseling and consultation report: High dose  $\beta$ -carotene use during early pregnancy. *Teratology* 1996; 54: 103-7 【68】
- 1 8 3 Hannuksela M and Lahti A: Peroral challenge tests with food additives in urticaria and atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1986; 25(3): 178-80 【追加文献 I -129】
- 1 8 4 Peto R, Doll R, Buckley JD and Sporn MB: Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981; 290(5803): 201-8 【追

---

加文献 I -130】

- 1 8 5 Hennekens CH, Mayrent SL and Willett W: Vitamin A, carotenoids, and retinoids. *Cancer* 1986; 58(8 Suppl.): 1837-41 【追加文献 I -131】
- 1 8 6 Wald N: Retinol, beta-carotene and cancer. *Cancer Surv* 1987; 6(4): 635-51 【追加文献 I -132】
- 1 8 7 Ziegler RG: A review of epidemiologic evidence that carotenoids reduce the risk of cancer. *J Nutr* 1989; 119(1): 116-22 【追加文献 I -133】
- 1 8 8 Ziegler RG: Vegetables, fruits, and carotenoids and the risk of cancer. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(1 Suppl.): 251S-259S 【追加文献 I -134】
- 1 8 9 Hennekens CH: Antioxidant vitamins and cancer. *Am J Med* 1994; 97(suppl.3A): 2S-4S; discussion 22S-28S 【追加文献 I -135】
- 1 9 0 Ziegler RG, Mayne ST and Swanson CA: Nutrition and lung cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7(1): 157-77 【追加文献 I -136】
- 1 9 1 Steinmetz KA and Potter JD: Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc* 1996; 96(10): 1027-39 【追加文献 I -137】
- 1 9 2 Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ et al.: Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(18): 1483-92 【57】
- 1 9 3 Blot WJ, Li JY, Taylor PR and Li B: Lung cancer and vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1994; 331(9): 614 【追加文献 I -138】
- 1 9 4 Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey SM and Li B: The Linxian trials: mortality rates by vitamin-mineral intervention group. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(6 suppl): 1424S-6S 【追加文献 I -139】
- 1 9 5 Li J, Taylor PR, Li B, Dawsey S, Wang G, Ershow AG et al.: Nutrition intervention trials in Linxian, China: multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence, and disease-specific mortality among adults with esophageal dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(18): 1492-8 【追加文献 I -140】
- 1 9 6 Kamangar F, Qiao YL, Yu B, Sun XD, Abnet CC, Fan JH et al.: Lung cancer chemoprevention: a randomized, double-blind trial in Linxian, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(8): 1562-4 【追加文献 I -141】

- 
- 1 9 7 The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group: The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330(15): 1029-35 【49】
- 1 9 8 Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M et al.:  $\alpha$ -Tocopherol and  $\beta$ -carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: Effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21): 1560-70 【追加文献 I -142】
- 1 9 9 Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, Korhonen P, Malila N, Virtanen MJ et al.; ATBC Study Group: Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. *JAMA* 2003; 290(4): 476-85 【58】
- 2 0 0 Holick CN, Michaud DS, Stolzenberg-Solomon R, Mayne ST, Pietinen P, Taylor PR et al.: Dietary carotenoids, serum  $\beta$ -carotene, and retinol and risk of lung cancer in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; 156(6): 536-47 【追加文献 I -143】
- 2 0 1 Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH Jr, Beck GJ, Bond JH et al.: A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331(3): 141-7 【追加文献 I -144】
- 2 0 2 Nierenberg DW, Dain BJ, Mott LA, Baron JA and Greenberg ER: Effects of 4 y of oral supplementation with  $\beta$ -carotene on serum concentrations of retinol, tocopherol, and five carotenoids. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(2): 315-9 【追加文献 I -145】
- 2 0 3 MacLennan R, Macrae F, Bain C, Battistutta D, Chapuis P, Gratten H et al.; Australian Polyp Prevention Project: Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(23): 1760-6 【追加文献 I -146】
- 2 0 4 Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR et al.: Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334(18): 1145-9 【61】
- 2 0 5 Cook NR, Lee IM, Manson JE, Buring JE and Hennekens CH: Effects of beta-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians' Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11(7): 617-26 【追加文献 I -147】
- 2 0 6 Grodstein F, Kang J, Glynn RJ, Cook NR and Gaziano JM: A randomized

- 
- trial of beta carotene supplementation and cognitive function in men: the Physicians' Health Study II. *Arch Intern Med* 2007; 167(20): 2184-90 【追加文献 I -148】
- 2 0 7 Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A et al.: Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the beta-carotene and retinol efficacy trial. *J Natl Cancer Inst* 1996a; 88(21): 1550-9 【63】
- 2 0 8 Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A et al.: Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996b; 334(18): 1150-5 【59】
- 2 0 9 Goodman GE, Metch BJ and Omenn GS: The effect of long-term  $\beta$ -carotene and vitamin A administration on serum concentrations of  $\alpha$ -tocopherol. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3(5): 429-32 【追加文献 I -149】
- 2 1 0 McLarty JW, Holiday DB, Girard WM, Yanagihara RH, Kummet TD and Greenberg SD:  $\beta$ -Carotene, vitamin A, and lung cancer chemoprevention: results of an intermediate endpoint study. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(6 Suppl): 1431S-8S 【追加文献 I -150】
- 2 1 1 Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Meyskens FL Jr, Omenn GS et al.: The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: Incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping  $\beta$ -carotene and retinol supplements. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(23): 1743-50 【60】
- 2 1 2 Lee I, Cook NR, Manson JE, Buring JE and Hennekens CH:  $\beta$ -carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(24): 2102-6 【62】
- 2 1 3 Baron JA, Cole BF, Mott L, Haile R, Grau M and Church TR: Neoplastic and antineoplastic effects of  $\beta$ -carotene on colorectal adenoma recurrence: Results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(10): 717-22 【97】
- 2 1 4 Bjelke E: Dietary vitamin A and human lung cancer. *Int J Cancer* 1975; 15(4): 561-5 【77】
- 2 1 5 Mettlin C, Graham S and Swanson M: Vitamin A and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1979b; 62(6): 1435-8 【72】
- 2 1 6 Shekelle RB, Lepper M, Liu S, Maliza C, Raynor WJ Jr, Rossof AH et al.: Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric study. *Lancet* 1981; 2(8257): 1185-90 【追加文献 I -151】

- 
- 2 1 7 Modan B, Cuckle H and Lubin F: A note on the role of dietary retinol and carotene in human gastro-intestinal cancer. *Int J Cancer* 1981; 28(4): 421-4 【追加文献 I -152】
- 2 1 8 Kvåle G, Bjelke E and Gart JJ: Dietary habits and lung cancer risk. *Int J Cancer* 1983; 31: 397-405 【追加文献 I -153】
- 2 1 9 Hinds MW, Kolonel LN, Hankin JH and Lee J: Dietary vitamin A, carotene, vitamin C and risk of lung cancer in Hawaii. *Am J Epidemiol* 1984; 119(2): 227-37 【追加文献 I -154】
- 2 2 0 Ziegler RG, Mason TJ, Stemhagen A, Hoover R, Schoenberg JB, Gridley G et al.: Dietary carotene and vitamin A and risk of lung cancer among white men in New Jersey. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73(6): 1429-35 【73】
- 2 2 1 Wu AH, Henderson BE, Pike MC and Yu MC: Smoking and other risk factors for lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74(4): 747-51 【追加文献 I -155】
- 2 2 2 Samet JM, Skipper BJ, Humble CG and Pathak DR: Lung cancer risk and vitamin A consumption in New Mexico. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(2): 198-202 【追加文献 I -156】
- 2 2 3 Ziegler RG, Mason TJ, Stemhagen A, Hoover R, Schoenberg JB, Gridley G et al.: Carotenoid intake, vegetables, and the risk of lung cancer among white men in New Jersey. *Am J Epidemiol* 1986; 123(6): 1080-93 【追加文献 I -157】
- 2 2 4 Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK and Henderson BE: Vitamin A,  $\beta$ -carotene, and the risk of cancer: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79(3): 443-8 【追加文献 I -158】
- 2 2 5 Byers TE, Graham S, Haughey BP, Marshall JR and Swanson MK: Diet and lung cancer risk: findings from the Western New York Diet Study. *Am J Epidemiol* 1987; 125(3): 351-63 【追加文献 I -159】
- 2 2 6 Bond GG, Thompson FE and Cook RR: Dietary vitamin A and lung cancer: results of a case-control study among chemical workers. *Nutr Cancer* 1987; 9(2-3): 109-21 【追加文献 I -160】
- 2 2 7 Kolonel LN, Hankin JH and Yoshizawa CN: Vitamin A and prostate cancer in elderly men: enhancement of risk. *Cancer Res* 1987; 47(11): 2982-5 【追加文献 I -161】
- 2 2 8 Fontham ET, Pickle LW, Haenszel W, Correa P, Lin Y and Falk RT: Dietary

- 
- vitamins A and C and lung cancer risk in Louisiana. *Cancer* 1988; 62(10): 2267-73 【追加文献 I -162】
- 2 2 9 Koo LC: Dietary habits and lung cancer risk among Chinese females in Hong Kong who never smoked. *Nutr Cancer* 1988; 11(3): 155-72 【追加文献 I -163】
- 2 3 0 Le Marchand L, Yoshizawa CN, Kolonel LN, Hankin JH and Goodman MT: Vegetable consumption and lung cancer risk: a population-based case-control study in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(15): 1158-64 【追加文献 I -164】
- 2 3 1 Le Marchand L, Hankin JH, Kolonel LN, Beecher GR, Wilkens LR and Zhao L: Intake of specific carotenoids and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2(3): 183-7 【追加文献 I -165】
- 2 3 2 Mettlin C: Milk drinking, other beverage habits, and lung cancer risk. *Int J Cancer* 1989; 43(4): 608-12 【追加文献 I -166】
- 2 3 3 Kalandidi A, Katsouyanni K, Voropoulou N, Bastas G, Saracci R and Trichopoulos D: Passive smoking and diet in the etiology of lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control* 1990; 1(1): 15-21 【追加文献 I -167】
- 2 3 4 Jain M, Burch JD, Howe GR, Risch HA and Miller AB: Dietary factors and risk of lung cancer: results from a case-control study, Toronto, 1981-1985. *Int J Cancer* 1990; 45(2): 287-93 【追加文献 I -168】
- 2 3 5 Steinmetz KA, Potter JD and Folsom AR: Vegetables, fruit, and lung cancer in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1993; 53(3): 536-43 【追加文献 I -169】
- 2 3 6 Ferraroni M, La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S and Decarli A: Selected micronutrient intake and the risk of colorectal cancer. *Br J Cancer* 1994; 70(6): 1150-5 【追加文献 I -170】
- 2 3 7 Pandey DK, Shekelle R, Selwyn BJ, Tangney C and Stamler J: Dietary vitamin C and  $\beta$ -carotene and risk of death in middle-aged men. The Western Electric Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142(12): 1269-78 【追加文献 I -171】
- 2 3 8 Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA and Willett WC: Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(23): 1767-76 【追加文献 I -172】
- 2 3 9 Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE, Laughlin R, Brasure JR, Swanson

- 
- MK et al.: Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(6): 340-8 【追加文献 I -173】
- 2 4 0 Ziegler RG, Colavito EA, Hartge P, McAdams MJ, Schoenberg JB, Mason TJ et al.: Importance of alpha-carotene, beta-carotene, and other phytochemicals in the etiology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(9): 612-5 【追加文献 I -174】
- 2 4 1 Comstock GW, Alberg AJ, Huang HY, Wu K, Burke AE, Hoffman SC, et al.: The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: ascorbic acid, carotenoids,  $\alpha$ -tocopherol, selenium, and total peroxyl radical absorbing capacity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6(11): 907-16. 【追加文献 I -175】
- 2 4 2 Knekt P, Järvinen R, Teppo L, Aromaa A and Seppänen R: Role of various carotenoids in lung cancer prevention. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(2): 182-4 【追加文献 I -176】
- 2 4 3 Bohlke K, Spiegelman D, Trichopoulos A, Katsouyanni K and Trichopoulos D: Vitamins A, C and E and the risk of breast cancer: results from a case-control study in Greece. *Br J Cancer* 1999; 79(1): 23-9 【追加文献 I -177】
- 2 4 4 Michaud DS, Feskanich D, Rimm EB, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC et al.: Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(4): 990-7 【追加文献 I -178】
- 2 4 5 Voorrips LE, Goldbohm RA, Brants HA, van Poppel GA, Sturmans F, Hermus RJ et al.: A prospective cohort study on antioxidant and folate intake and male lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(4): 357-65 【追加文献 I -179】
- 2 4 6 Männistö S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Albanes D, Anderson K, van den Brandt PA et al.: Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(1): 40-8 【98】
- 2 4 7 Touvier M, Kesse E, Clavel-Chapelon F and Boutron-Ruault MC: Dual Association of beta-carotene with risk of tobacco-related cancers in a cohort of French women. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(18): 1338-44 【99】
- 2 4 8 Stähelin HB, Rösler F, Buess E and Brubacher G: Cancer, vitamins, and plasma lipids: prospective Basel study. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73(6): 1463-8 【追加文献 I -180】

- 
- 2 4 9 Stähelin HB, Gey KF, Eichholzer M, Lüdin E, Bernasconi F, Thurneysen J et al.: Plasma antioxidant vitamins and subsequent cancer mortality in the 12-year follow-up of the prospective Basel Study. *Am J Epidemiol* 1991; 133(8): 766-75 【追加文献 I -181】
- 2 5 0 Willett WC, Polk BF, Underwood BA, Stampfer MJ, Pressel S, Rosner B et al.: Relation of serum vitamins A and E and carotenoids to the risk of cancer. *N Engl J Med* 1984; 310(7): 430-4 【追加文献 I -182】
- 2 5 1 Wald NJ, Boreham J, Hayward JL and Bulbrook RD: Plasma retinol,  $\beta$ -carotene and vitamin E levels in relation to the future risk of breast cancer. *Br J Cancer* 1984; 49(3): 321-4 【追加文献 I -183】
- 2 5 2 Nomura AMY, Stemmermann GN, Heilbrun LK, Salkeld RM and Vuilleumier JP: Serum vitamin levels and the risk of cancer of specific sites in men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res* 1985; 45(5): 2369-72 【追加文献 I -184】
- 2 5 3 Menkes MS, Comstock GW, Vuilleumier JP, Helsing KJ, Rider AA and Brookmeyer R: Serum beta-carotene, vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer. *N Engl J Med* 1986; 315(20): 1250-4 【追加文献 I -185】
- 2 5 4 Schober SE, Comstock GW, Helsing KJ, Salkeld RM, Morris JS, Rider AA et al.: Serologic precursors of cancer. I. Prediagnostic serum nutrients and colon cancer risk. *Am J Epidemiol* 1987; 126(6): 1033-41 【追加文献 I -186】
- 2 5 5 Pastorino U, Pisani P, Berrino F, Andreoli C, Barbieri A, Costa A et al.: Vitamin A and female lung cancer: a case-control study on plasma and diet. *Nutr Cancer* 1987; 10(4): 171-9 【追加文献 I -187】
- 2 5 6 Wald NJ, Thompson SG, Densem JW, Boreham J and Bailey A: Serum beta-carotene and subsequent risk of cancer: Results from the BUPA Study. *Br J Cancer* 1988; 57(4): 428-33 【追加文献 I -188】
- 2 5 7 Marubini E, Decarli A, Costa A, Mazzoleni C, Andreoli C, Barbieri A et al.: The relationship of dietary intake and serum levels of retinol and  $\beta$ -carotene with breast cancer. Results of a case-control study. *Cancer* 1988; 61(1): 173-80 【追加文献 I -189】
- 2 5 8 Connett JE, Kuller LH, Kjelsberg MO, Polk BF, Collins G, Rider A et al.: Relationship between carotenoids and cancer. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) Study. *Cancer* 1989; 64(1): 126-34 【追加文献 I -190】
- 2 5 9 Burney PG, Comstock GW and Morris JS: Serologic precursors of cancer: serum micronutrients and the subsequent risk of pancreatic cancer. *Am J*

- 
- Clin Nutr 1989; 49(5): 895-900 【追加文献 I -191】
- 2 6 0 Helzlsouer KJ, Comstock GW and Morris JS: Selenium, lycopene, alpha-tocopherol, beta-carotene, retinol, and subsequent bladder cancer. Cancer Res 1989; 49(21): 6144-8 【追加文献 I -192】
- 2 6 1 Basu TK, Hill GB, Ng D, Abdi E and Temple N: Serum vitamins A and E,  $\beta$ -carotene, and selenium in patients with breast cancer. J Am Coll Nutr 1989; 8(6): 524-9 【追加文献 I -193】
- 2 6 2 Potischman N, McCulloch CE, Byers T, Nemoto T, Stubbe N, Milch R et al.: Breast cancer and dietary and plasma concentrations of carotenoids and vitamin A. Am J Clin Nutr 1990; 52(5): 909-15 【追加文献 I -194】
- 2 6 3 Smith AH and Waller KD: Serum beta-carotene in persons with cancer and their immediate families. Am J Epidemiol 1991; 133(7): 661-71 【追加文献 I -195】
- 2 6 4 Comstock GW, Helzlsouer KJ and Bush TL: Prediagnostic serum levels of carotenoids and vitamin E as related to subsequent cancer in Washington County, Maryland. Am J Clin Nutr 1991; 53(1 suppl): 260S-264S 【追加文献 I -196】
- 2 6 5 London SJ, Stein EA, Craig-Henderson I, Stampfer MJ, Wood WC, Remine S et al.: Carotenoids, retinol, and vitamin E and risk of proliferative benign breast disease and breast cancer. Cancer Causes Control 1992; 3(6): 503-12 【追加文献 I -197】
- 2 6 6 Kardinaal AFM, Kok FJ, Ringstad J, Gomez-Aracena J, Mazaev VP, Kohlmeier L et al. Antioxidants in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC study. Lancet 1993; 342(8884): 1379-84 【追加文献 I -198】
- 2 6 7 Zhang S, Tang G, Russell RM, Mayzel KA, Stampfer MJ, Willett WC et al.: Measurement of retinoids and carotenoids in breast adipose tissue and a comparison of concentrations in breast cancer cases and control subjects. Am J Clin Nutr 1997; 66(3): 626-32 【追加文献 I -199】
- 2 6 8 Pappalardo G, Maiani G, Mobarhan S, Guadalaxara A, Azzini E, Raguzzini A et al.: Plasma (carotenoids, retinol,  $\alpha$ -tocopherol) and tissue (carotenoids) levels after supplementation with  $\beta$ -carotene in subjects with precancerous and cancerous lesions of sigmoid colon. Eur J Clin Nutr 1997; 51(10): 661-6 【追加文献 I -200】
- 2 6 9 Street DA, Comstock GW, Salkeld RM, Schüep W and Klag MJ: Serum antioxidants and myocardial infarction. Are low levels of carotenoids and

- 
- $\alpha$ -tocopherol risk factors for myocardial infarction? *Circulation* 1994; 90(3): 1154-61 【追加文献 I -201】
- 2 7 0 Morris DL, Kritchevsky SB and Davis CE: Serum carotenoids and coronary heart disease. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial and Follow-up Study. *JAMA* 1994; 272(18): 1439-41 【追加文献 I -202】
- 2 7 1 Rapola JM, Virtamo J, Haukka JK, Heinonen OP, Albanes D, Taylor PR et al.: Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of angina pectoris. A randomized, double-blind, controlled trial. *JAMA* 1996; 275(9): 693-8 【追加文献 I -203】
- 2 7 2 Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS and Rastogi S: Usefulness of antioxidant vitamins in suspected acute myocardial infarction (the Indian experiment of infarct survival-3). *Am J Cardiol* 1996; 77(4): 232-6 【追加文献 I -204】
- 2 7 3 Klipstein-Grobusch K, Geleijnse JM, den Breeijen JH, Boeing H, Hofman A, Grobbee DE et al.: Dietary antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(2): 261-6 【追加文献 I -205】
- 2 7 4 Stryker WS, Kaplan LA, Stein EA, Stampfer MJ, Sober A and Willett WC: The relation of diet, cigarette smoking, and alcohol consumption to plasma beta-carotene and alpha-tocopherol levels. *Am J Epidemiol* 1988; 127(2): 283-96 【追加文献 I -206】
- 2 7 5 Stich HF, Rosin MP, Hornby AP, Mathew B, Sankaranarayanan R and Nair MK: Remission of oral leukoplakias and micronuclei in tobacco/betel quid chewers treated with beta-carotene and with beta-carotene plus vitamin A. *Int J Cancer* 1988; 42(2): 195-9 【追加文献 I -207】
- 2 7 6 Ahmed S, Leo MA and Lieber CS: Interactions between alcohol and  $\beta$ -carotene in patients with alcoholic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(3): 430-6 【追加文献 I -208】
- 2 7 7 Umegaki K, Ikegami S, Inoue K, Ichikawa T, Kobayashi S, Soeno N et al.: Beta-carotene prevents x-ray induction of micronuclei in human lymphocytes. *Am J Clin Nutr* 1994b; 59(2): 409-12 【追加文献 I -209】
- 2 7 8 Meyers DG, Maloley PA and Weeks D: Safety of antioxidant vitamins. *Arch Intern Med* 1996; 156(9): 925-35 【追加文献 I -210】
- 2 7 9 Phillips RL: Role of life-style and dietary habits in risk of cancer among Seventh-day adventists. *Cancer Res* 1975; 35(11 Pt. 2): 3513-22 【追加文献 I -211】

- 
- 2 8 0 MacLennan R, Da Costa J, Day NE, Law CH, Ng YK and Shanmugaratnam K: Risk factors for lung cancer in Singapore Chinese, a population with high female incidence rates. *Int J Cancer* 1977; 20(6): 854-60 【追加文献 I -212】
- 2 8 1 Graham S, Dayal H, Swanson M, Mittelman A and Wilkinson G: Diet in the epidemiology of cancer of the colon and rectum. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61(3): 709-14 【追加文献 I -213】
- 2 8 2 Cook-Mozaffari PJ, Azordegan F, Day NE, Ressicaud A, Sabai C and Aramesh B: Oesophageal cancer studies in the Caspian Littoral of Iran: results of a case-control study. *Br J Cancer* 1979; 39(3): 293-309 【追加文献 I -214】
- 2 8 3 Mettlin C and Graham S: Dietary risk factors in human bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1979a; 110(3): 255-63 【追加文献 I -215】
- 2 8 4 Mettlin C, Graham S, Priore R, Marshall J and Swanson M: Diet and cancer of the esophagus. *Nutr Cancer* 1981; 2(3): 143-7 【追加文献 I -216】
- 2 8 5 Wang LD and Hammond EC: Lung cancer, fruit, green salad and vitamin pills. *Chin Med J (Engl)* 1985; 98(3): 206-10 【追加文献 I -217】
- 2 8 6 Marshall JR, Graham S, Byers T, Swanson M and Brasure J: Diet and smoking in the epidemiology of cancer of the cervix. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70(5): 847-51 【追加文献 I -218】
- 2 8 7 Colditz GA, Branch LG, Lipnick RJ, Willett WC, Rosner B, Posner BM et al.: Increased green and yellow vegetable intake and lowered cancer deaths in an elderly population. *Am J Clin Nutr* 1985; 41(1): 32-6 【追加文献 I -219】
- 2 8 8 Pisani P, Berrino F, Macaluso M, Pastorino U, Crosignani P and Baldasseroni A: Carrots, green vegetables and lung cancer: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1986; 15(4): 463-8 【追加文献 I -220】
- 2 8 9 Forman MR, Yao S, Graubard BI, Qiao Y, McAdams M, Mao B et al.: The effect of dietary intake of fruits and vegetables on the odds ratio of lung cancer among Yunnan tin miners. *Int J Epidemiol* 1992; 21(3): 437-41 【追加文献 I -221】
- 2 9 0 Fraser GE, Beeson WL and Phillips RL: Diet and lung cancer in California Seventh-day Adventists. *Am J Epidemiol* 1991; 133(7): 683-93 【追加文献 I -222】
- 2 9 1 Swanson CA, Mao B, Li J, Lubin JH, Yao S, Wang J et al.: Dietary determinants of lung-cancer risk: results from a case-control study in

- 
- Yunnan Province, China. *Int J Cancer* 1992; 50(6): 876-80 【追加文献 I -223】
- 2 9 2 Yuan JM, Wang QS, Ross RK, Henderson BE and Yu MC: Diet and breast cancer in Shanghai and Tianjin, China. *Br J Cancer* 1995; 71(6): 1353-8 【追加文献 I -224】
- 2 9 3 National Research Council (ed.), 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, prepared for Food and Drug Administration, 1989; p.104. 【46】
- 2 9 4 Population profile of the United States: 1995. In U.S. Bureau of the Census (ed.), *Current Population Reports, Special Studies Series P23-189*, U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1995; pp.A-56-7. 【追加文献 I -225】  
参考 : <http://www.census.gov/population/www/pop-profile/files/p23-189.pdf>
- 2 9 5 Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (ed.), *Dietary intake of food additives in the UK: Initial surveillance*. Food Surveillance Paper No.35, HMSO, London, 1993; pp.40-7. 【29】
- 2 9 6 食品添加物研究会編, あなたが食べている食品添加物—食品添加物一日摂取量の実態と傾向— (本編版), 日本食品添加物協会, 東京, 2001 ; 16-20 【64】
- 2 9 7 厚生労働省, 平成 17 年度マーケットバスケット方式による栄養強化剤、乳化剤の摂取量調査の結果について, 2007 年 3 月 20 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会資料. 【81】
- 2 9 8 日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ (グループリーダー 藤井正美 (元神戸学院大学薬学部)): 生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定, その 1 指定添加物品目 (第 7 回最終報告). 四方田千佳子 (分担研究者), 厚生労働科学研究費補助金 (食品の安全性高度化推進研究事業「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格の向上に関する調査研究 (主任研究者 四方田千佳子)」) 平成 16 年度分担研究報告書「わが国における食品添加物生産量統計とその国際比較」, 2005 年 3 月 ; 1020-1 【追加文献 I -226】
- 2 9 9 日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ (グループリーダー 藤井正美 (元神戸学院大学薬学部)): 生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定, その 1 指定添加物品目 (第 8 回最終報告). 佐藤恭子 (分担研究者), 厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格、基準の向上に関する調査研究 (主任研究者 佐藤恭子)」) 平成 19 年度分担研究報告書「食品添加物の規格基準の向上と摂取量に関する調査研究」, 2008 年 3 月 ; 183-4 【65】

- 
- 3 0 0 日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ（グループリーダー 藤井正美（元神戸学院大学薬学部））：生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定，その2 既存添加物品目の生産量統計（最終報告）．四方田千佳子（分担研究者），厚生労働科学研究費補助金（食品の安全性高度化推進研究事業「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格の向上に関する調査研究（主任研究者 四方田千佳子）」）平成16年度分担研究報告書「わが国における食品添加物生産量統計とその国際比較」，2005年3月；28-9【追加文献I -227】
- 3 0 1 日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ（グループリーダー 藤井正美（元神戸学院大学薬学部））：生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定，その2 既存添加物品目の生産量統計（最終報告）．佐藤恭子（分担研究者），厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格、基準の向上に関する調査研究（主任研究者 佐藤恭子）」）平成19年度分担研究報告書「食品添加物の規格基準の向上と摂取量に関する調査研究」，2008年3月；29-31，81-2【66】
- 3 0 2 General considerations on food colours. In WHO (ed.), Technical Report Series No.309, Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: Food colours and some antimicrobials and antioxidants, Eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 8-17 December 1964, WHO, Geneva, 1965; pp.9-15 and 21-4.【23】
- 3 0 3 Re-evaluation. In WHO (ed.), Technical Report Series No.373 and in FAO (ed.), FAO Nutrition Meetings Report Series No.43, Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: Some emulsifiers and stabilizers and certain other substances, Tenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 11-18 October 1966, WHO, Geneva, 1967; pp.22 and 27.【24】
- 3 0 4  $\beta$ -apo-8'-carotenal,  $\beta$ -carotene and  $\beta$ -apo-8'-carotenoic acid, methyl and ethyl esters. In WHO (ed.), Technical Report Series No.557 and in FAO (ed.), FAO Nutrition Meetings Report Series No.54, Evaluation of certain food additives, Eighteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 4-13 June 1974, WHO, Geneva, 1974; pp.16 and 33-4.【2】
- 3 0 5  $\beta$ -Carotene from *Blakeslea trispora*. In WHO (ed.), Technical Report Series 909, Evaluation of certain food additives and contaminants, Fifty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 5-14 June 2001, WHO, Geneva, 2002; pp.19-20.【78】
- 3 0 6 Food and Drug Administration, Department of Health and Human

- 
- Services: Food labeling; Nutrient content claims: Definition for “high potency” and definition of “antioxidant” for use in nutrient content claims for dietary supplements and conventional foods [Docket Nos. 95N-0245, 95N-0282, and 95N-0347]. Federal Register September 23, 1997; 62(184): 49868-81 【追加文献 I -228】
- 3 0 7 The Scientific Committee for Food: Report of the Scientific Committee for Food on the revision of the Directive on colouring matters authorized for use in foodstuffs intended for human consumption, Opinion expressed 27 June 1975. In Commission of the European Communities (ed.), Reports of the Scientific Committee for Food (first series), 31 December 1975; pp.17-29. 【追加文献 I -229】
- 3 0 8 The Scientific Committee for Food: Report of the Scientific Committee for Food on colouring matters authorized for use in foodstuffs intended for human consumption. In Commission of the European Communities (ed.), Food Science and Techniques, Reports of the Scientific Committee for Food (fourteenth series), Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1983; pp.47-50. 【8】
- 3 0 9 The Scientific Committee for Food: Reports of the Scientific Committee for Food, Nutrient and energy intakes for the European Community (opinion expressed on 11 December 1992). In Commission of the European Communities (ed.), Food Science and Techniques, Reports of the Scientific Committee for Food (thirty-first series), Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1993; pp.71-3. 【追加文献 I -230】
- 3 1 0 The Scientific Committee for Food, Minutes of the 107th meeting of the Scientific Committee for Food held on 12-13 June 1997 in Brussels. 【75】
- 3 1 1 The Scientific Committee for Food: Report on effects of  $\beta$ -carotene supplementation in combination with tocopherol and ascorbate in clinical and chemopreventive trials, adopted on 19 March 1998. 【76】
- 3 1 2 European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Directorate C – Scientific Opinions, C3 – Management of scientific committees II; Scientific co-operation and networks, Opinion of the Scientific Committee on Food on  $\beta$ -carotene from *Blakeslea trispora* -correction-, SCF/CS/ADD/COL 158 Final-correction, adopted on 22 June 2000, and corrected on 7 September 2000. 【87】
- 3 1 3 EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS): Scientific Opinion on the re-evaluation of  $\beta$ -apo-8'-carotenal (E 160e) as a food additive. EFSA Journal 2012; 10(3): 2499 【追加文献 I -231】
- 3 1 4 BfR (ed.), Beta-Carotin in Nahrungsergänzungsmitteln, Stellungnahme Nr.

---

019/2005 des BfR vom 08. März 2005. 【追加文献 I -232】

- 315 厚生労働省医薬食品局食品全部基準審査課,  $\beta$ -カロテン (*Blakeslea trispora* 由来) の取り扱いについて, 2005年3月24日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会参考資料 3. 【92】