

「キューピーコントロール」に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)

1. はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、「キューピーコントロール」の安全性の審査に係る食品健康影響評価について意見を求められた、(平成 16 年 1 月 19 日、関係書類を接受)

2. 評価対象食品の概要

「キューピーコントロール」(申請者: キューピー株式会社)は、関与成分として植物ステロールを含むマヨネーズタイプ形態の食品であり、コレステロールが気になる方の食生活改善に役立つことが特長とされている。1 日当たりの摂取目安量は、15g であり、15g に含まれる関与成分量は 800mg となっている。

植物ステロールは、主なものとしては、 β -シトステロール、カンペステロール、スティグマステロール、ブラシカステロールなどで、本食品には主に大豆由来の β -シトステロールを主成分とする植物ステロールが用いられている。

そのため、本食品に含まれる植物ステロールについて、 β -シトステロールの安全性に関する試験等を中心に、以下、審議を行った。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

植物ステロールは、植物の細胞膜の構成成分であり、ほとんどの植物性食品に含まれているため、ヒトは野菜や穀物、果物、植物油等の摂取により、植物ステロールを日常的に摂取している。植物ステロールは植物油にとくに多く、ココア、落花生、ブロッコリーにも多く含まれている(引用文献)。

日本人の植物ステロールの摂取量は 1 日あたり、大学食堂での調査で、400mg(引用文献)、 373 ± 25 mg(引用文献)との報告があり、また、6~12 歳の児童における植物ステロール摂取量は、 137 ± 65 mg(引用文献)との報告がある。いずれの報告においても、植物ステロールの組成は、 β -シトステロールが 50~70%を占め、カンペステロール約 20%他であった。

植物ステロールは、日本では既存添加物として食品への使用が認められており、また、既に植物ステロールを使用した特定保健用食品が許可され、市販されている。米国では植物ステロールの脂肪酸エステルは GRAS に承認されている(引用文献)。

・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

植物ステロール及び植物ステロールエステルを用いて、微生物における突然変異試験、*in vitro* の染色体異常試験を行ったところ、いずれも突然変異原性は認められなかった。また、植物ステロールの脂肪酸エステルを用いて、*in vitro* の哺乳類細胞遺伝子の突然変異試験及び 2 種類の *in vivo* の遺伝毒性試験(ラット骨髄小核およびラット肝臓の予定外 DNA 合成評価(UDS))を行い、いずれの試験においても遺伝毒性を示す結果は得られなかったとの報告がある(引用文献)。

マウスおよびラットに投与可能な最高濃度で、大豆油不ケン化物（植物ステロール 40～50%）を単回経口投与したところ、死亡例は無く、LD₅₀は 8,000mg/kg 以上と推察された（引用文献）。

大豆油不ケン化物（植物ステロール 40～50%）を粉末飼料に混合（2,250～9,000mg/kg/day）し、ラットに 1 ヶ月経口投与したところ、体重、飼料摂取量、飲水量および赤血球、白血球等の血液学検査、主要臓器の剖検等の病理組織学的所見で対照群との差はみられなかったが、亜急性毒性試験でコレステロール吸収阻害に伴う肝臓脂質（主にコレステロール）の減少によると考えられる雌性ラットの肝臓重量の低下が見られた。また、慢性毒性試験ではラットが気管支炎と肺炎を併発したが、いずれもウイルス性の疾患と考えられ、摂取した大豆油不ケン化物との因果関係はないと判断した。また、胎仔試験で外脳症に伴う裸眼症 1 例が見られたことについては、60～1500mg/kg/day 投与のうち、600mg/kg/day 群での 1 例のみであり、植物ステロールの影響によるものではないと判断された（引用文献）。

植物ステロールの脂肪酸エステルを 0、0.16、1.6、3.2、8.1%含有する食餌（遊離型ステロールとして 0～4.1g/kg/日）をラット（1 群各 20 匹）に 90 日間経口投与したところ、被験物質の摂取に関連する毒性学的影響は認められなかったとの報告がある（引用文献）。

大豆油不ケン化物（植物ステロール 40～50%）を粉末飼料に混合（3,000～9,000mg/kg/day）し、ラットに 8 ヶ月間経口投与したところ、一般症状では対照群と比較し変化は無く、また、主要各臓器の重量にも差は認められなかった。肺の一部に気管支肺炎の像が認められたが、食餌性要因とは考え難いとされている（引用文献）。

マウス（妊娠 7 日～13 日目）に 600～1,500mg/kg/day、ラット（妊娠 9 日目～15 日目）に 60～1,500mg/kg/day の大豆油不ケン化物（植物ステロール 40～50%）を与えた試験を行った結果、妊娠母体への影響は認められず、また、胎仔については、外形異常で対照群との間に有意差は認められなかったが、ラット 600mg/kg 投与群に外脳症を伴う裸眼症 1 例が認められた。その他、哺育試験では対照群との間に差は認められなかった（引用文献）。

ラット（1 群各 10 匹）に対して 5% -シトステロールを含有した食餌を 8、12、22 ヶ月間、イヌ 3 匹に対して 0.5g/kg 体重/日の -シトステロールを 22 ヶ月間、及びイヌ 7 匹に対して 1.0g/kg 体重/日の -シトステロールを 8 ヶ月間（3 匹）、22 ヶ月間（4 匹）、ウサギ 6 羽に対して 4%の -シトステロールを含む食餌を 348～842 日間、ウサギ 6 羽に対して 4%の大豆ステロールを含有した食餌を 70 日間（3 羽）、212 日間（3 羽）摂取させた結果、全ての試験において、血液学的、組織病理学的に毒性学的な所見は認められなかった（引用文献）。

ラット 233 匹を用いた 2 世代生殖試験において、植物ステロールエステル換算で 2.5-9.1g/kg 体重/日を経口摂取させたところ、F0、F1 世代の生殖、F1、F2 世代の生育、F1 世代の性的成熟に影響は無く、一般症状、剖検での組織病理学的変化も認められなかった（引用文献）。

未成熟なラット子宮エストロゲンレセプターを用いて、植物ステロールのエストロゲンレセプターに対する結合能を測定し、また、植物ステロールのエストロゲンレセプタ

一遺伝子の転写活性について酵母を用いたスクリーニングを行ったところ、植物ステロールは *in vitro* の系ではエストロゲンレセプターには結合せず、エストロゲンレセプター遺伝子の転写を活性化することはなかった。未成熟な雌ラットに 3 日間連続して、0、5、50 または 500mg/kg 体重/日の植物ステロールを経口投与し、子宮重量を指標として発情作用を評価したが発情作用は促進されなかった（引用文献）。

・ヒト試験

健常者および軽度高コレステロール血症の男性 46 名を無作為に 23 名ずつ 2 群に分け、1 日当たり 15g のキューピーコントロール（植物ステロール 800mg 含有）を 12 週間摂取させた結果、血清脂質以外の血液学検査、血清生化学検査、ビタミン A、D、K 濃度に有意な変化は見られなかった。血清ビタミン E 濃度は有意に低下したが正常値の範囲であった。また、 β -シトステロール濃度は有意に上昇したが 1mg/dL 未満であった（引用文献）。

1 日摂取目安量の 3 倍量にあたるキューピーコントロール 45g（植物ステロール 2400mg）を健康な男性 10 名、女性 5 名に 4 週間与えたところ、血液学検査、肝機能、腎機能の指標値に異常は認められず、血清ビタミン A 及びビタミン E 濃度にも有意な変化は認められなかった。植物ステロール濃度に上昇がみられたが、全ての被験者において 1mg/dL 未満であった（引用文献）。

この他、植物ステロールを用いた試験が幾つか報告されている。

健常成人男女各 12 名（平均年齢 36 歳、平均 BMI 24kg/m²）を対象に、対照マーガリンを 40g/日で男性は 21 日間、女性は 28 日間投与し、その後、男性及び女性を無作為に 2 群に分け、1 群には対照マーガリンを他の 1 群には植物ステロール 8.6g/40g 含有マーガリンを 40g/日で、男性には 21 日間、女性には 28 日間投与した結果、8.6g の植物油由来の植物ステロールを含有するマーガリンの摂取は、腸内細菌叢、腸内細菌の代謝活性の増加には影響せず、さらに血清女性ホルモン濃度にも直接的に関与しないことが示されたとの報告がある（引用文献）。

健常な男女 84 名に遊離型換算で各群 0、3、6、9g/日、植物ステロールエステルを含む低脂肪のマーガリンおよびサラダドレッシングを 8 週間与えたところ、被験物質に起因する有害な症状は見られず、また、臨床検査値においても異常な変動は見られなかったとの報告がある。血液中の脂溶性ビタミン濃度は正常値を維持しており、4 群間における血清脂溶性ビタミン濃度にも違いは見られなかった。9g 群において、 β -および α -カロテン濃度が対照群と比べて有意に低かったが、正常範囲内であった（引用文献）。

また、軽度の高コレステロール血症を有する 23 人の閉経後の女性、健康な 6 歳児 81 人の脂肪摂取量のうち、それぞれ 25g、20g を植物スタノール含有マーガリン等に置き換えて各々 6 週間、3 ヶ月摂取させたところ、 β -及び α -カロテン濃度が有意に減少した以外は血清脂溶性ビタミン濃度に影響はなかったと報告されている（引用文献）。

高コレステロール血症者 55 名を対象に、高脂肪食を 4 週間与えた後（ベースライン）、低脂肪食に加え、1 日当たり 25g の植物スタノールエステル含有マーガリン（スタノールとして 2.13g、2.16g）を 8 週間摂取させたところ、血清 HDL コレステロール、シトスタノール、カンペスタノール、 β -カロテン及び脂溶性ビタミン濃度は、ベースライン

と比較し、有意な変化は認められなかったと報告されている（引用文献 ）。

高コレステロール血症者 155 人を対象に 0、1.5、3.0g/日の植物ステロールを含むサプリメントを 6 ヶ月間摂取させたところ、血液生化学検査、血液学検査に問題となる変化は認められず、血清脂溶性ビタミン濃度の減少は引き起こさなかったと報告されている（引用文献 ）。

軽度高コレステロール血症者 30 人を対象に、1g/日の大豆抽出植物ステロールを含有したヨーグルトドリンクを 4 週間摂取させ、さらに、11 人に 2g/日の植物ステロールを 8 週間与えたところ、血清中のビタミン A、E、D の濃度の減少は引き起こさなかったと報告されている（引用文献 ）。

・その他

植物ステロールの消化・吸収について、経口摂取された植物ステロールは、十二指腸で胆汁酸ミセルに溶解し、また多くは、エマルションの形態で存在しており、小腸吸収上皮細胞に取り込まれる量は少ないと考えられる（引用文献^{21 22}）。

植物ステロールについては腸管からほとんど吸収されないが、一部取り込まれたとしても、ATPを利用して再び小腸内腔に排泄されるか、カイロミクロンに取り込まれてリンパ管に放出されて体内に取り込まれると考えられる（引用文献²⁰）。

稀な遺伝性代謝疾患であるシトステロール血症は常染色体劣性の遺伝性代謝疾患であり、シトステロールの代謝回転が遅く、胆汁および糞へのシトステロールの排泄が低く、コレステロールの合成が遅い。全身(血中を含む)への植物ステロールの蓄積を特徴とし、これら代謝の欠損から黄色腫の形成及び早期の動脈硬化の発症と密接に関連している。ほとんどの場合、幼若期より著しい黄色腫が見られ、現在まで確認された患者数は全世界で 40 家系で 50 症例前後、日本では 9 家系 15 症例と推測される。

報告された症例の血清シトステロール濃度は 10mg/dL 以上であり、正常者の 1mg/dL と比較して著しい上昇を示し、血中のステロールの約 20%がコレステロール以外の植物ステロールで占められている（引用文献^{23 24 25 26}）。

・なお、本調査会では、本食品の有効性に係る試験等については評価していない。

4．安全性に係る審査結果

「キューピーコントロール」については、食経験、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、ヒト試験の安全性に係る部分の内容を審査した結果、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断される。

5．引用文献（本食品の評価に当たって引用した文献）

食品中のビタミン E、コレステロール、脂肪酸 - 含有量調査および 1 日摂取量の推定：日本栄養・食糧学会誌 39、308-320（1986）

大学食堂定食の成分構成 - とくにステロールおよび繊維含量：臨床栄養 58:263-268(1981)

Cholesterol, phytosterol and polyunsaturated fatty acid levels in 1982 and 1957 Japanese diet : J.Nutr.Sci.Vitaminol.32:363-372(1986)

肥満児と非肥満児における脂肪酸、コレステロール及び植物ステロールの1日摂取量：日本栄養・食糧学会誌, 54: 291-296

植物性ステロール：日本食品添加物協会, 第三版 既存添加物 自主規格、日本食品添加物協会、東京 (2001)

Safety evaluation of phytosterol esters. Part 7. Assessment of mutagenic activity of phytosterols, phytosterol esters and the cholesterol derivative, 4-cholesten 3 one : Food Chem. Toxicol 37, 683-696 (1999)

大豆油不ケン化物：薬事研究会編, 月間薬事 16(9)、77-78 (1974)

Safety evaluation of phytosterol esters. Part 2. Subchronic 90-day oral toxicity study on phytosterol esters: a novel functional food : Food Chem. Toxicol 37, 521-532 (1999)

Sitsterol feeding chronic animal and clinical toxicology and tissue analysis- : Circulation Research 6, 373-382 (1956)

Safety evaluation of phytosterol esters. Part 3. Two-generation reproduction study in rats with phytosterol ester - a novel functional food : Food Chem. Toxicol 37, 683-696 (1999)

Safety evaluation of phytosterol esters. Part 1. Assessment of oestrogenicity using a combination of in vivo and in vitro assay : Food Chem. Toxicol 37, 1127-1138 (1999)

A Double-blind, Placebo-Controlled Study on the Effects of Mayonnaise Containing Free Plant Sterol on Serum Cholesterol Concentration ; Safety Evaluation for Normocholesterolemic and Mildly Hypercholesterolemic Japanese Subjects : J Oleo Sci, in press

Minimal Effective Dose of Plant Sterol on Serum Cholesterol Concentration in Japanese Subjects and Safety Evaluation of Plant Sterol Supplemented in Mayonnaise : J Oleo Sci, in press

Safety evaluation of phytosterol esters. Part 5. Faecal short-chain fatty acid and microflora content, faecal Bacterial enzyme activity and serum female sex hormones in healthy normolipidemic volunteers consuming a controlled diet either with or without a phytosterol ester-enriched margarine : Food Chem. Toxicol 37, 1127-1138 (1999)

Safety and tolerability of esterified phytosterols administered in reduced-fat spread and salad dressing to healthy adult men and women : J. AM. Coll. Nutr. 20, 307-319 (2001)

Cholesterol reduction by different plant sterol mixtures and with variable fat intake : Metabolism 48, 575-580 (1999)

Plant stanol ester margarine lowers serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations of healthy children: the STRIP project : J. Pediatr 136, 503-510 (2000)

Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects : AM. J. Clin. Nutr. 69, 403-410 (1999)

Cholesterol-lowering effect of spreads enriched with microcrystalline plant sterols in hypercholesterolemic subjects : Eur. J. Nutr. 40, 66-73 (2001)

Effects of yoghurt enriched with plant sterols on serum lipids in patients with moderate hypercholesterolaemia : Br. J. Nutr. 86, 233-239 (2001)

- 22 Inhibition of cholesterol absorption by plant sterols for mass intervention :
Curr.Opin.Lipiology9 : 527-531(1998)
- 23 シトステロール血症と ABCG 蛋白 : 別冊・医学のあゆみ 高脂血症と動脈硬化、医歯薬出版株式会社、東京、106-110 (2002)
- 24 Sluggish sitosterol turnover and hepatic failure to excrete sitosterol into bile cause expansion of body pool of sitosterol in patients with sitosterolemia and xanthopmatosis :
Arterioscler Thromb 11, 1287-1294 (1991)
- 25 Increased plasma cholesterol and 5 -saturated plant sterol derivatives in subjects with sitosterolemia and xanthomatosis : J Lipid Res 26, 203-209 (1985)
- 26 シトステロール血症 : 日本臨床 59(3)、344-347 (2001)