

アスタキサンチンの安全性について

国立医薬品食品衛生研究所

甲子園大学 栄養学部

Health Research & Studies Center

- < 実験名 > ヘマトコッカス藻色素のF344ラットによる13週間反復混餌投与毒性試験
- < 著者 > 小野 敦・関田清司・斉藤 実・梅村隆志・小川幸男・降矢 強・金子豊蔵・井上 達
- < 発表文献名 > 国立医薬品衛生研究所報告 第117号 (1999)
- < 実験方法 > 雌雄各3群に各規定量のヘマトコッカス藻色素を混合した粉末飼料を、雌雄各1群にはヘマトコッカス藻色素を含まない基礎飼料を13週間投与した。一般状態及び死亡の有無を連日観察し、体重および摂餌量を週1回測定した。投与開始13週後に採取された血液について血液形態学的・血清学的検査を行い、剖検し臓器重量を測定した後に、対照群と最高用量群について病理組織学的検索を行った。
- < 結果 > ラットを用いたヘマトコッカス藻色素混餌投与による13週間の亜慢性毒性試験を実施したところ以下の結果を得た。
1. 一般状態
試験期間を通して、いずれの群においても外見的（皮膚、体毛など）異常および被験物質投与に伴う一般状態への影響は認められなかった。また、すべての動物が試験終了時まで生存した。
 2. 体重および摂餌量
雌雄各群ともに体重、摂餌量に試験期間を通して対照群との間に大きな差は認められなかった。また試験期間中の平均摂餌量においても、雌雄とも対象群と被験物質投与群との間に大きな差はみられず、被験物質投与群との間に大きな差はみられず、被験物質であるヘマトコッカス藻色素の摂取量被験物質の用量段階にほぼ相関した。
 3. 血液形態学的検査
雄ではいずれの項目においても有意差および被験物質投与による変化は認められなかった。雌のH群で対照群に比べMCV、MCHの低下が有意に認められたが、いずれも投与用量との相関は認められなかった。

4. 血清生化学的検査

雌では、T-Cho および F-Cho の上昇がⅡ群で有意に認められた。特に T-Cho の上昇はヘマトコッカス藻色素投与用量に相関しており、雄においても有意ではないが同様の傾向が認められた。雄ではこのほか、H群でA/G比、CRN および Na の減少、M群でBUNの減少、L群でCRN および Na の減少が有意に認められたが、いずれも用量に相関するものではなくまたその程度もわずかであった。

5. 臓器重量

雌のM群で心臓の実重量の減少が有意に認められたほかには、対照群と比較して、有意差もしくは用量相関性のある変化は雌雄とも認められなかった。

6. 病理組織学的検査

雌雄ともヘマトコッカス藻色素の摂取に依存すると思われる変化は認められなかった。また病理組織学的検査で散見された病変はいずれも既に自然発生病変として報告されているもので、その程度、頻度を考慮にいれるとこれら病変が被験物質投与により誘発されたものではないと考えられた。

< ま と め >

いずれの投与群においても摂餌量および体重増加への影響はなく、また血液形態学および血清生化学的検査、臓器重量および病理組織学的に投与に伴う明らかな毒性所見は認められなかったことから、ラットでの混餌投与によるヘマトコッカス藻色素の毒性は極めて低いものと考えられる。

※ H群：投与用量 0.25%（ヘマトコッカス藻色素製剤 5%）

M群：同 0.075%（同 1.5%）

L群：同 0.025%（同 0.5%）

C群：対照群

< 実験名 > 実験動物に対するカロテノイド類 (β -カロテン、アスタキサンチン) 供与の生理・生化学的効果について

< 著者 > 西川善之 (甲子園大学教授)
峯中美治 (甲子園大学院修士課程修了生)
一村美香 (甲子園大学助手)

< 発表文献名 > 甲子園大学紀要 栄養学部編 No. 25 (A) 、19-25 (1997)

< 実験方法 > Asx および β -カロテンを過剰供与群には市販の粉末飼料 1,000 g 中に 400mg を、適量供与群には 80mg を添加供与した。ラット雄 40 匹をアスタキサンチン供与群および β -カロテン供与群の 2 群に分け、さらに各群を過剰供与群と適量供与群に分け、無供与のコントロール群と合わせて 5 群で 41 日間飼育し、成長状態について観察を行なった。次に、Asx および β -カロテンの適量供与群とコントロール群の 3 群に分け、臓器重量および血液生化学検査を行なった。さらにラット雄 25 匹を Syn-Asx と Pha-Asx の過剰供与群と適量供与群、無供与のコントロール群の 5 群に分け 28 日間飼育し、成長の様子を観察した。また、雌の飼料にのみ Ilaem-Asx または β -カロテンを市販の固形飼料 1,000 g 中 200mg 添加供与し、ラット雌雄各 15 匹を Asx 供与群、 β -カロテン供与群とコントロール群に分け 41 日間飼育し、妊娠出産についての観察を行なった。

< 結果 > 実験動物に対するカロテノイド類 (アスタキサンチンおよび β -カロテン) 供与による安全性や生理効果について検討したところ以下の結果を得た。

1. Asx または β -カロテンの過剰供与群、適量供与群ともに成長は同程度に進行した。また、ラットの外観や解剖結果においても無供与のコントロール群とほとんど差はなかった。また、本物質の有毒性や有害性も観察されなかった。
2. Syn-Asx または Pha-Asx 供与によってもラットは良好な成長を遂げ、生理学。生化学的な面においても無供与のコントロール群と大差はなく、悪影響も観察されなかった。

3. Haem-Asx 供与群または β -カロテン供与群においても妊娠出産率はコントロール群と変わらず、母親ラットは全匹子供を出産し、出産率は 100%であった。Litter Size (出産匹数) においても 3 群でそれぞれ 52~58 匹であり大差はなかった。

< ま と め >

以上のようにラットの生理学・生化学的な面から観察して Asx または β -カロテンはラットに対し、特に大きな遺伝的毒性を有さないものと考えられる。

※ Asx:アスタキサンチン

Haem : Haematococcus 藻産生アスタキサンチン

Pha : Phaffia 酵母産生アスタキサンチン

Syn : 合成アスタキサンチン

ヘマトコッカス藻抽出物 (Bio Astin®) の安全性について無作為な医学的治験

Gene A. Spiller, Ph.D., CNS & Antonella Dewell, M.S., R.D.

Health Research & Studies Center, Los Altos, CA

背景：これまでの研究から、アスタキサンチンは他のカロテノイドやビタミン E と比較して強い抗酸化物質であり、健康へ多くの利益を与える可能性があることが報告されている。

目的：ヘマトコッカス藻から抽出した多量のアスタキサンチンを摂取した場合のヒトの安全性について確認する。

デザイン：広告より一般から募集した年齢 35～69 歳までの健康な成人を無作為に 35 名選別し、二重盲検法で 8 週間実施する。

治験内容：全ての被験者は各食事毎に 1 カプセル、1 日に 3 カプセルを服用した。被験者 19 名はヘマトコッカス藻から抽出したアスタキサンチン 6 mg とサフラワーオイルを含有するカプセルを与え、残り 16 名にはサフラワーオイルのみを含有するカプセル（偽薬）を与えた。

測定項目：血圧、代謝全般（グルコース、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム 02.）と血球細胞数（白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板、好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）を含む血液の生化学検査を実施。治験開始時、4 週間目、8 週間目に測定した。

結果：測定で得られた各項目を比較したところ、8 週間にわたるヘマトコッカス藻抽出物投与群とプラセボ（偽薬）の摂取群の間において、血清はカルシウム、全タンパク量とエオシン好性細胞の三項目を除いて、差は見られなかった。3 項目における差は、大変小さく、医学的に重要ではなかった。

【 試験者：サイアノテックコーポレーション／米国 】

BioAstin® 5%オイル(アスタキサンチン5%含有)急性毒性試験

東京薬科大学

BioAstin®を用いアスタキサンチンの急性毒性試験を以下の方法で行った。

実験動物： ddY系6週令雄性ラット

方 法： BioAstin®5%オイルを投与量として1 g/k g（アスタキサンチン量として50 m g/k g）、3 g/k g（アスタキサンチン量として150 m g/k g）及び7 g/k g（アスタキサンチン量として350 m g/k g）を経口ゾンデをつけた注射筒を用いて強制的に経口投与した。マウスは1群5匹用いた。

結 論： 投与翌日観察した結果、全ての群で死亡例はなく正常であった。したがって経口でアスタキサンチンのLD₅₀は350 m g/k g以上である。

（試験者： 東洋酵素化学株式会社）

目的：

高用量 Bio Astin を長期間反復投与することによる生理的、生化学的影響について試験した。

実験方法：

実験動物として 45 週齢の Wistar 系雄ラットを用いた。対照群 (Cont 群：n=10)、アスタキサンチン 0.04% 摂取群 (Ax0.04 群：n=8)、アスタキサンチン 0.004% 摂取群 (Ax0.004 群：n=10) に分けそれぞれ試験に供した。動物は室温 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 50–60%、12 時間明暗サイクルの下、1 ケージに 2 匹のラットを入れ飼育し 1 年間、飼料と水は自由に摂取させた。(食餌飼料の組成は表 1 の通り)

試験期間中一般状況及び死亡の有無を連日確認し、体重及び摂取量の測定を週 1 回行った。投与開始 1 年後、採血及び解剖し以下の検査を行った。

検査内容：

1. 一般状況
2. 体重及び摂取量
3. 血液形態学的検査
白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、血小板数
4. 血清生化学的検査
総蛋白、アルブミン (BCG 法)、A/G、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTP、血清アミラーゼ、クレアチニン、尿素窒素、血清血糖、TG (中性脂肪)、総コレステロール、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、総ビリルビン
5. 臓器重量
脳、胸腺、肺、心臓、脾臓、肝臓、副腎、腎臓、精巣

統計学的処理：

検定する 2 群のデータについて F 検定より分散が等しいか否かの判定を行い、分散が等しいものは「Student の t 検定」を行い、等しくないものについては「Aspin-Welch の t 検定」を行った。

結論：

1. 一般状況
試験期間を通していずれの群において外見的 (皮膚、体毛など) 異常、及び Bio Astin 投与に伴う一般状況への影響は無かった。
2. 体重及び摂取量
試験期間内のラットの平均体重及び平均摂取量の推移はそれぞれグラフ 1、グラフ 2 の通り。期間を通じて体重、摂取量とも対照群との間に大きな差は見られなかった。
3. 血液形態学的検査
血液形態学的検査の結果を表 2 に示した。Ax0.04% 群で平均赤血球色素濃度 ($p < 0.05$) に有意差が見られたが、他の項目は有意差及び Bio Astin 投与による変化は見られなかった。
4. 血清生化学的検査
血清生化学的検査の結果を表 2 に示した。Ax0.04% 群でカリウム ($p < 0.01$) に有意差が見られたが、他の項目は有意差及び Bio Astin 投与による変化は見られなかった。

5. 臓器重量

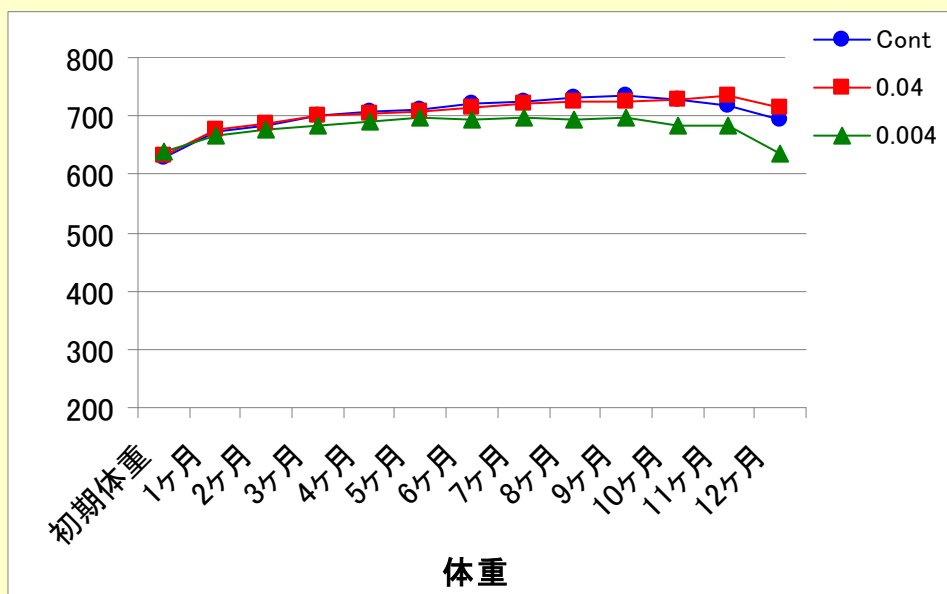
臓器重量はAx0.004%群で脾臓で有意差が見られた以外に対照群と比較して有意差もしくは用量相関性のある変化は見られなかった。

考察：

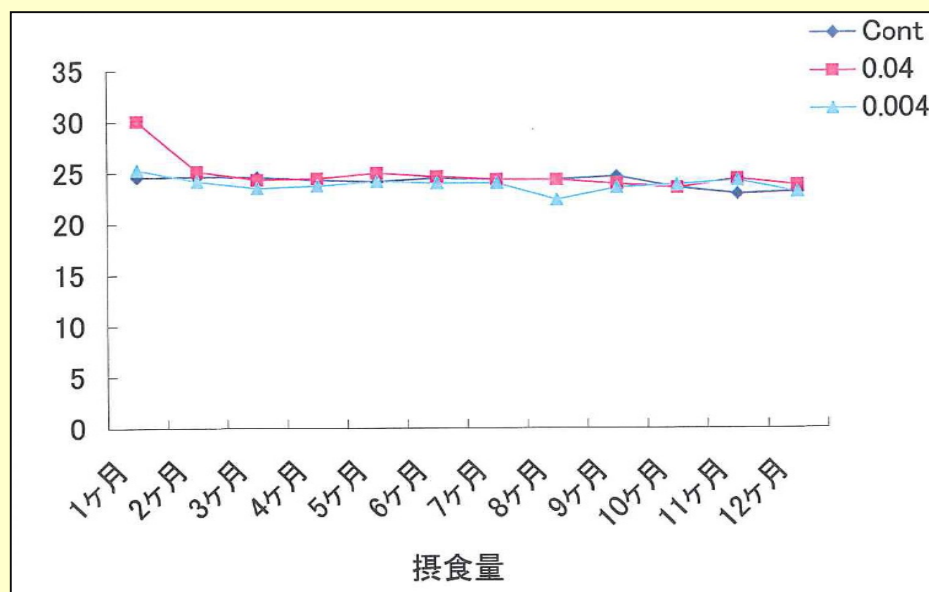
Bio Astin の長期反復摂取による安全性の確認のため Wistar 系ラットによる反復混餌投与による1年間の試験を行った。試験期間を通じ皮膚や体毛などの外見上の異常や一般状態への影響は見られなかった。体重や摂餌量についても対照群と比べ差は見られなかった。Ax0.004%群とAx0.04%群のアスタキサンチン摂取量は体重と食餌量から算出しそれぞれ1.4mg/日・kg体重及び14.1mg/日・kg体重に相当する。

Ax0.04%群で平均赤血球色素濃度 ($p < 0.05$) 及びカリウム ($p < 0.01$) に対照群と比べ有意差が出たが0.004%群では無い。Bio Astin の推奨量がアスタキサンチンとして2~6mg/日・人でありAx0.04%群の摂取量は推奨量の数百倍に当るため毒性学的意義は無いと思われる。また臓器重量はAx0.004%群で脾臓に有意差が見られるがAx0.04%で有意差は無く摂取量相関性は無い。

これらの結果から Bio Astin を長期反復摂取しても安全性に問題はないと考えられる。



グラフ 1



グラフ 2

まとめ

	項目	単位	Control (n=10)	0.004% Ax (n=8)	0.04% (n=10)
生化学検査	総蛋白	g/dL	5.5±0.3	5.3±0.3	5.6±0.4
	アルブミン:BCG 法	g/dL	3.4±0.4	3.2±0.3	3.4±0.3
	A/G		1.6±0.4	1.5±0.3	1.6±0.2
	AST(GOT)	IU/L	80.0±23.8	76.3±25.5	79.5±50.4
	ALT(GPT)	IU/L	56.5±24.1	44.8±20.9	50.5±30.1
	ALP	IU/L	430.1±164.5	302.5±90.3	330.4±120.6
	γ-GTP	IU/L	1.7±1.1	1.3±0.5	2.6±2.5
	血清アミラーゼ	IU/L	595.2±132.9	679.5±149.7	658.3±107.4
	クレアチニン	mg/dL	0.4±0.2	0.4±0.1	0.4±0.2
	尿素窒素	mg/dL	19.6±3.7	20.6±5.0	20.8±8.7
	血清血糖	mg/dL	170.7±40.1	176.1±55.6	176.9±46.5
	TG(中性脂肪)	mg/dL	188.8±99.8	179.6±130.7	200.6±84.9
	総コレステロール	mg/dL	144.1±45.0	165.5±37.6	154.4±27.8
	ナトリウム	mEq/L	142.7±5.2	143.0±2.7	143.5±1.5
	カリウム	mEq/L	6.4±0.8	5.9±1.0	5.4±0.7* *
	クロール	mEq/L	104.3±3.9	104.6±2.6	103.3±1.8
	カルシウム	mg/dL	9.9±0.5	9.7±0.2	9.9±0.3
	無機リン	mg/dL	5.8±1.0	5.8±0.7	6.0±0.9
総ビリルビン	mg/dL	0.1±0.0	0.1±0.0	0.1±0.0	
血液学検査	白血球数	千/mm ³	8.0±3.2	6.7±2.8	5.8±1.5
	赤血球数	万/mm ³	758.8±68.4	723.9±86.7	771.7±52.7
	ヘモグロビン濃度	g/dL	14.5±1.2	14.2±1.5	15.1±0.7
	ヘマトクリット値	%	40.6±3.2	39.6±4.4	41.5±2.3
	平均赤血球容積	fL	53.7±1.2	54.8±2.3	54.1±1.4
	平均赤血球血色素量	Pg	19.2±0.8	19.6±0.9	19.7±0.7
	平均赤血球血色素濃度	%	35.6±0.7	35.9±0.8	36.4±0.7*
	血小板数	万/mm ³	95.2±8.1	95.1±10.7	102.0±8.8

臓器重量

	単位	Control (n=10)	0.004% Ax (n=8)	0.04% (n=10)
体重	g	677.6 ± 81.9	674.9 ± 52.3	629.1 ± 95.5
脳	mg	2436.3 ± 115.4	2542.6 ± 103.0	2449.5 ± 82.3
胸線	mg	770.5 ± 268.3	885.9 ± 196.5	626.5 ± 192.6
肺	mg	2032.5 ± 513.7	2059.1 ± 120.9	1879.0 ± 16.5
心臓	mg	1637.8 ± 263.4	1753.3 ± 190.1	1547.7 ± 149.8
肝臓	mg	20757.3 ± 4607.0	21235.9 ± 2527.0	19470.1 ± 3393.0
脾臓	mg	1280.3 ± 334.3	1725.4 ± 418.9*	1306.2 ± 322.5
腎臓	mg	2040.0 ± 462.9	2560.8 ± 669.9	1942.5 ± 264.8
副腎	mg	23.0 ± 8.0	28.7 ± 5.0	365.7 ± 631.7
精巣	mg	1633.1 ± 479.4	2019.2 ± 223.5	1755.6 ± 521.5

(平均値±標準偏差、*: p<0.05)