

## 健康食品の安全性評価のための新たな高性能微量分析法に関する研究

大嶋智子

## I 緒言

健康食品は、あらゆる年齢層で、健康に対する何らかの効果を期待して摂取する機会が多いことから、人によっては使用法を無視して多量に長期にわたって摂取する可能性がある。また、健康食品によっては、特定の食品成分を抽出濃縮したものや摂食経験の乏しい食品を原材料とすることもあり、そこに含まれる環境汚染物質等の有害化学物質の摂取による健康被害が懸念される。さらに、健康食品の中にはその効能を強めるために医薬品としての承認を受けずに医薬品成分を加えた商品が流通している場合があり、生活習慣病等で薬を常用している人では健康食品との併用摂取による健康被害事例が報告されている。

本論文では、このような健康食品に対して、有害海洋汚染物質として広く知られ、動物実験における生殖毒性等が明らかな有機スズ化合物に着目し、健康食品の安全性評価と有機スズ化合物の汚染実態調査を行った。さらに、健康食品による健康被害事例の多いものとして、医薬品成分の混入によるものがあげられるが、それを確認するための高速液体クロマトグラフタンデム質量分析計(LC/MS/MS)を用いた多成分迅速一斉分析法の開発を行い、得られた研究成果をまとめた。

## II 健康食品中の有機スズ化合物の安全性評価と汚染実態

有機スズ化合物のトリブチルスズ化合物(TBT)およびトリフェニルスズ化合物(TPT)は藻類や軟体動物に強い殺生物作用があることから、漁網の防汚剤や船底塗料として世界的に利用され、海洋汚染物質となった。TBTに関する国際的な毒性評価作業が進められた結果、免疫および生殖毒性が明らかとなった。そこで、TBTおよびTPTに着目し、水産物を原料とした健康食品について動物実験による安全性評価および有機スズ化合物汚染の実態調査を実施した。

まず、水産物を原料とした健康食品の安全性評価のために、これら健康食品を動物(マウス)へ大量経口投

与して急性毒性を調べ、有機スズ化合物を原因とする胸腺委縮などの有意な影響がみられないことを明らかにした。次に、水産物を原料とする市販健康食品中の有機スズ化合物の汚染実態を調べたところ、牡蠣加工食品、海藻加工食品、しじみ加工食品およびクロレラといった健康食品からモノブチルスズ化合物(MBT)、ジブチルスズ化合物(DBT)、TBTおよびジオクチルスズ化合物(DOT)が検出されることが明らかになった。健康食品から摂取される有機スズ化合物の量は、TBTの場合、厚生労働省が設定したビス(トリブチルスズ)オキシド(TBTO)の暫定一日許容摂取量 $1.6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の $1/270$ となり、通常の摂食方法では健康に影響がないことを明らかにした。しかし、健康食品だけでなく魚介類などの食品からこれら有機スズ化合物が摂取されることを考えると、残留量のさらなる低減化が望ましいといえる。

## III 有機スズ化合物の微量分析法の改良と新規開発

TBTの免疫および生殖毒性が明らかにされ、微量分析による継続調査が必要とされたことから、多くのマトリクスを含む健康食品中の有機スズ化合物の使用と汚染の実態を解明するための精製法および微量分析法の開発を行った。

健康食品中の有機スズ化合物を精製するため、マトリクスがさらに複雑で精製が難しいとされる塗料など家庭用品からのTBTの精製法を検討した。イオン性を利用して多くの夾雑物からTBTを選択的に分離精製できる陽イオン交換樹脂を用いることで、複雑なマトリクスを有する塗料などからTBTを十分微量分析できる程度まで精製できるようになり、標準添加回収率も良好であった。この精製法は、多くのマトリクスを含む健康食品の有機スズ化合物分析に、反映できることを明らかにした。有機スズ化合物は、TBT、TPTが抗菌剤として、DBT、DOTがポリ塩化ビニルの安定剤として使用されてきたが、DBTやオクチル酸スズは生分解性合成樹脂であるポリ乳酸の重合触媒としても使用されている。また、ポリ

乳酸の一部である環状ポリ乳酸が、健康食品として使用されることから、有機スズ化合物の食品への汚染リスクが懸念される。そこで、健康食品中の有機スズ化合物について、使用および汚染の実態を把握するための微量分析法の開発を行った。反応の穏やかなテトラエチルホウ酸ナトリウムによるエチル化を行い、ガスクロマトグラフ質量分析計(GC/MS)による定量を行うことで、前処理にかかる時間が短縮され、溶媒使用量を1/3以下に減らした安全な分析ができるようになった。分析結果もサロゲートを用いることにより、ブチルスズ化合物では良好な回収率が得られ、精度良く分析できることを明らかにした。健康食品を含む食品への移行調査への適用も可能と考えた。

#### IV 健康食品中の医薬品成分についての高性能微量分析法の開発

健康食品に関する健康被害のもう一つの視点として、健康食品中に医薬品成分が混入することによる健康被害報告が多いことを考慮し、ダイエット、強壮関連医薬品成分、血糖降下薬および催眠剤についてLC/MS/MSによる迅速多成分一斉分析法を開発した。これら4効能を示す医薬品成分の多成分一斉分析法はこれまで報告されていないことから、健康食品の安全性の確保、および健康危機事象に迅速に対応するためにLC/MS/MSによる医薬品成分の一斉分析法を開発した。厚生労働省より通知された「ウデナフィルの分析方法について」(平成19年8月22日、薬食監麻発第0822010号)で示されたように、移動相の水溶性を増すことで、強壮成分だけでなく、催眠成分やダイエット成分についてもピーク分離が良くなり一斉分析できるようになった。LC/MS/MSは、高速液体クロマトグラフ法に比べて30~2500倍も良好な感度が得られることから、希釈することでマトリクス中の夾雑物質を低減させて、選択的に目的成分を分析することとなり、前処理時間を短縮することができた。さらに、多成分を高感度一斉分析することで、医薬品成分の混入の迅速な確認が可能になった。このことは、健康被害を未然に防ぐ、あるいは被害の拡大を少なくするという健康食品の安全性を確保する目的に合致した。開発した一斉分析法により、既知の陽性試料を分析できることを確認し、その有用性を明らかにした。

#### V 総括

本研究は、健康被害報告の多い健康食品について、安全性評価を行い、含まれる有機スズ化合物の汚染実態や医薬品成分の混入実態を確認するための新たな高性能微量分析法の開発を行ったものである。

1) 水産物を原料とした健康食品の安全性を動物実験で検証し、胸腺萎縮などの影響が見られないこと、さらに、市販健康食品中の有機スズ化合物の汚染実

態を調べ、推定摂取量は暫定一日許容摂取量の1/270となり、ヒトへの健康影響は無視できるほどに些細であることを明らかにした。

- 2) 健康食品中の有機スズ化合物の分析は、マトリクスにより大きく左右されるが、これを解決し有効な分析方法を確立するために、より複雑なマトリクスである塗料など家庭用品について有機スズ化合物の精製法を検証し、健康食品に対する分析法に反映できることを明らかにした。
- 3) 健康食品や食器、包装材として利用されるポリ乳酸は、合成触媒に有機スズ化合物が使われることから、汚染実態を明らかにする必要がある。ポリ乳酸中の有機スズ化合物の新規分析方法を開発することに成功した。
- 4) 医薬品成分が混入する可能性がある健康食品は、汚染実態を監視するために迅速一斉分析が求められる。本研究では、健康被害の多い医薬品成分を対象とし、試料の精製方法や分離条件に新規な方法を導入することで、精度の高い迅速多成分一斉分析法を確立した。

環境及び食品に関連してすでに規制を受けている化学物質だけでなく、同じ目的で使用される代替物質についても、健康食品中の汚染実態を確認することにより安全性の再評価を行うこと、そのための高性能微量分析法の開発は必要である。本研究の成果をさらに継続的に推進することによって、健康食品の安全性の確保につながり、健康危機管理事象への対応に活かすことが可能といえる。

**謝辞** 本論文作成にあたりご指導いただきました大阪市立大学大学院生活科学研究科 曽根良昭教授および元大阪市立大学大学院生活科学研究科 山口英昌教授(現美作大学大学院生活科学研究科教授)に心より感謝いたします。また、論文構成への貴重なご意見をいただきました大阪市立大学大学院生活科学研究科 西川禎一教授および羽生大記教授に感謝いたします。元大阪市立環境科学研究所の野田 勉博士および故斎藤 穰博士には、有機スズ化合物の毒性およびGC分析についてご指導いただき、感謝いたします。

本研究にご協力を賜りました国立医薬品食品衛生研究所の伊佐間和郎博士、土屋利江博士、大阪府立公衆衛生研究所の中島晴信博士、大阪市立環境科学研究所調査研究課食品保健グループ課長 清水 充博士をはじめとする食品保健グループの皆さまに感謝いたします。

(本稿は、著者が大阪市立大学において平成24年9月25日に博士(学術)の学位を授与された際の論文の概要であり、その詳細は以下に掲載されている。)

- 1) 野田 勉, 仲村智子 (大嶋), 清水 充, 山野哲夫, 馬場二夫. 魚介類を原料とした健康食品の安全性評価. 大阪市立環境科学研究所報告 1995; 57, 9-14.
- 2) 大嶋智子, 馬場二夫, 野田 勉, 齋藤 穰. 市販健康食品中の有機スズ化合物について. 生活衛生 1997; 41, 131-136.
- 3) 齋藤 穰, 仲村智子 (大嶋), 大宮季宏, 山田明男. 家庭用品中の有害物質に関する研究, イオン交換樹脂カラムクロマトグラフィーを用いたブチルスズ化合物の分析について. 生活衛生 1988; 32, 11-17.
- 4) 大嶋智子, 尾崎麻子, 中島晴信, 伊佐間和郎, 土屋利江. ポリ乳酸プラスチック中の有機スズ化合物の分析. 大阪市立環境科学研究所報告 2009; 71, 21-25.
- 5) 大嶋智子, 宮本伊織, 山口之彦. 健康食品中の強壯, ダイエット, 催眠および血糖降下薬に関連する医薬品15成分の液体クロマトグラフ/タンデム質量分析計(LC/MS/MS)による一斉分析法の検討. 日本食品化学学会誌 2010; 17, 171-178.