

注) 第1回WGで配布された2005年10月13日版が更新されたものである。

(第5回新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループ配布資料)

## ジアシルグリセロール (DAG) の安全性資料 (事業者提出資料)

2009年2月2日

- 概要：ジアシルグリセロール (DAG) の安全性
- 安全性試験一覧：ジアシルグリセロール (DAG) の安全性試験一覧
- 参考資料-1：ジアシルグリセロール (DAG) の構造とプロテインキナーゼC (PKC) の活性化
- 参考資料-2：ジアシルグリセロール (DAG) 推定摂取量と食餌中 DAG 濃度の関係
- 参考資料-3：ジアシルグリセロール (DAG) の発がんプロモーション試験報告に対するGRASエキスパートパネルの見解
- - 参 3-1) Joseph Borzelleca, Ph.D.の見解書 (日本語訳付)
  - 参 3-2) Joseph Borzelleca, Ph.D.の略歴
  - 参 3-3) Walter Glinsmann, M.D.の見解書 (日本語訳付)
  - 参 3-4) Walter Glinsmann, M.D. の略歴
  - 参 3-5) William Calvin Hall, VMD, Ph.D.の見解書 (日本語訳付)
  - 参 3-6) William Calvin Hall, VMD, Ph.D.の略歴
  - 参 3-7) Ian Munro, Ph.D. の見解書 (日本語訳付)
  - 参 3-8) Ian Munro, Ph.D. の略歴
- 添付資料：引用文献

本資料は、2005年10月13日提出資料に2005年以降公表された以下の文献を追加しました。

資料 No.18 : H. Tsuda, et al., Possible enhancing activity of diacylglycerol on 4-nitroquinoline 1-oxide induced carcinogenesis of the tongue in human c-Ha-ras proto-oncogene transgenic rats  
Food Chem. Toxicol., 45(6), 1013-1019 (2007)

資料 No.19 : 飯郷正明, ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究  
厚生労働省科学特別研究事業 平成15年度総合研究報告書 (2005)

- 資料 No.20 : T. Umemura, et al., Lack of promotion activity of diacylglycerol oil on 4-nitroquinoline 1-oxide induced carcinogenesis in the oral cavity of SD rats  
Food Chem. Toxicol., 46(9), 3206-3212 (2008)
- 資料 No.21 : N. Takasuka, et al., Promotion of mouse two-stage skin carcinogenesis by diacylglycerol-rich edible oil  
Cancer Lett., 275(1), 150-157 (2009)
- 資料 No.27 : K. Yamamoto, et al., Effects of diacylglycerol administration on serum triacylglycerol in a patient homozygous for complete lipoprotein lipase deletion  
Metabolism, 54(1), 67-71 (2005)
- 資料 No.28 : N. Tada, et al., Effects of diacylglycerol ingestion on postprandial hyperlipidemia in diabetes  
Clin. Chim. Acta, 353(1-2), 87-94 (2005)
- 資料 No.29 : M. Ai, et al., Suppressive effects of diacylglycerol oil on postprandial hyperlipidemia in insulin resistance and glucose intolerance  
Atherosclerosis, 195(2), 398-403 (2007)
- 資料 No.34 : 小治健太郎ら, ジアシルグリセロール油継続摂取の肥満者の体重・体脂肪に及ぼす影響  
Progress in Medicine, 28(1), 203-210 (2008)
- 資料 No.38 : H. Kawashima, et al., One-year ad libitum consumption of diacylglycerol oil as part of a regular diet results in modest weight loss in comparison with consumption of a triacylglycerol control oil in overweight Japanese subjects  
J. Am. Diet Assoc., 108(1), 57-66 (2008)
- 資料 No.42 : K. Yamamoto, et al., Diacylglycerol oil ingestion in type 2 diabetic patients with hypertriglyceridemia  
Nutrition, 22(1), 23-29 (2006)
- 資料 No.43 : K. Yamamoto, et al., Diet therapy with diacylglycerol oil delays the progression of renal failure in type 2 diabetic patients with nephropathy  
Diabetes Care, 29(2), 417-419 (2006)
- 資料 No.44 : D. Li, et al., Diacylglycerol-induced improvement of whole-body insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus: A long-term randomized, double-blind controlled study  
Clin. Nutr., 27(2), 203-211 (2008)

- 資料 No.46 : 山本國夫ら, ジアシルグリセロールの長期摂取が腹膜透析患者の血清脂質に及ぼす影響  
日本臨床栄養学会雑誌, 29(1), 14-19 (2007)
- 資料 No.71 : EU Novel Food としての見解書  
Official Journal of the European Union (2006)
- 資料 No.74 : ブラジルでの Novel Food : 食品素材としての安全性の見解書 (2004)
- 資料 No.77 : O. Morita and G. Soni, Safety assessment of diacylglycerol oil as an edible oil: A review of the published literature  
Food Chem.Toxicol., 47(1), 9-21 (2009)

## ジアシルグリセロール (DAG) 油の安全性

2009年2月2日

ジアシルグリセロール (DAG) は植物油・動物油を問わず、ほとんどの食用油に数%含有されており、人類が長年摂取してきた食経験豊富な油脂成分であるといえます<sup>1)</sup>。摂取量を見ても、例えばオリーブ油は5~6%の DAG を含みますが、地中海地方では1日60g近いオリーブ油を食べることから<sup>2)</sup>、結果として毎日3g程度の DAG を食べていることとなります。近年、酵素処理法による高純度 DAG (80%以上) を生産する技術が開発され、その安全性の確認が進められるとともに栄養機能評価が行われてきました。以下に、DAG および DAG を主成分とする食用油 (DAG 油) の安全性に関する報告をまとめます。

### DAG 油の安全性に関する報告の概要

DAG 油の安全性評価試験及び関連試験として、急性毒性試験、遺伝毒性試験、反復投与毒性試験、長期栄養試験、発がん性試験、生殖発生毒性試験、加熱処理 DAG 油の安全性試験、発がんプロモーション試験、消化管内容物および血清、糞便中の 1,2-DAG 量の測定、消化管粘膜組織、およびヒト大腸由来細胞を用いた PKC 活性測定が実施され、いずれの試験においても、安全性上問題のないことが確認されています。

#### 1) これまでに実施した DAG 油の安全性及びその関連試験

##### ①急性毒性試験：

SD系ラット (雄雌、6週齢、各群5匹) に、DAG (原料) 又は DAG 製品 (DAG 油) を経口投与 (体重100g当たり1.5mL) し、対照の菜種 TAG 油又はキャノーラサラダ油と毒性学的影響について比較した。その結果、死亡はなく、油の物性によると考えられる下痢が認められたものの、対照群との間に差はなく、剖検においても異常は認められなかった。本試験条件下において、DAG、および DAG 油の致死量は雌雄ともに15000mg/kgを上回ると推定された<sup>3,4)</sup>。

##### ②遺伝毒性試験：

DAG 油の遺伝毒性を細菌、哺乳類培養細胞、動物を用いて検討した<sup>5,6)</sup>。

##### **【Ames 試験】**

Salmonella typhimurium TA98、TA1537、TA100、TA1535、Escherichia coli WP2 uvrA の計5菌株を用い、プレインキュベーション法にて、ラット肝から調製したS9による代謝活性化の存在下および非存在下にて、復帰突然変異誘発能の有無を試験した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数を用

量相関的に増加させず、溶媒対照と比較して2倍以上のコロニー数の増加も観察されなかった。以上の結果より、本試験条件下においてDAG油は復帰突然変異誘発能を有しないと判断された。

#### 【染色体異常試験】

0.5% CMC-Na を溶媒として用い、チャイニーズハムスター肺由来細胞株(CHL/IU)に対する染色体異常誘発性を、ラット肝から調製したS9による代謝活性化の存在下および非存在下にて試験した(試験濃度: 1250・2500・5000 μg/mL)。その結果、染色体の構造異常ならびに数的異常の出現率は、いずれも5%以下であり、DAG油に染色体異常誘発性はないと判断された。

#### 【小核試験】

DAG油を24時間間隔で2回、ICRマウスに強制経口投与した(投与量: 500・1000・2000mg/kg)。最終投与24時間後に骨髓細胞を採取して標本を作製し、小核をもつ多染性赤血球の出現頻度について試験した。その結果、いずれの投与群も陰性対照群と比較して小核の誘発性に有意差は認められなかった。

### ③反復投与毒性試験:

#### 【ラット経口28日間試験】

対照にコーン油を用い、総脂質量を10%として、DAG油を0.2% (コーン油9.8%)、1.0% (コーン油9.0%)、5.0% (コーン油5.0%)に設定した飼料をラットに28日間混餌投与し、毒性学的な影響を検索した。その結果、0.2、1.0、または5.0%のDAG油を少なくとも連続28日間にわたって混餌投与したラットでは、顕著な毒性の徴候は認められなかった。無毒性量(NOEL)は、最高用量である混餌濃度5%であった<sup>7)</sup>。

#### 【イヌ経口1年間慢性毒性試験】

脂肪酸組成をあわせたトリアシルグリセロール(TAG)油を対照に、総脂質量を9.5%として、DAG油を0%、1.5%、5.5%、9.5%を含む飼料をビーグル犬(2.5ヵ月齢〜)に1年間摂取させ、毒性学的な影響を検索した。その結果、死亡はなく、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、尿検査項目、血清生化学検査値、眼科的所見、心電図所見、剖検所見、病理組織所見および臓器重量にDAG油投与に起因する変化は見られなかった。すなわち、DAG油を2.5ヵ月齢から投与してもイヌの正常な成長・発達に影響を及ぼさなかった。無毒性量は試験最高用量である混餌濃度9.5%であった<sup>8)</sup>。

### ④催奇形性試験:

ラットにコーン油を溶媒にして、妊娠6日から17日の期間、5mL/kgを最高用量とし、以下、2.5(コーン油2.5)、1.25(コーン油3.75)、0(コーン油5)mL/kgの用量で強制経口

投与し、母動物および胎児に対する影響を評価した。その結果、DAG 油を投与した全ての群で一般状態、母動物体重、体重増加量、摂餌量に DAG 油投与の影響はみられず、胎児の成長や生存性への影響、催奇形性も認められなかった。無毒性量は、試験最高用量である 5mL/kg であった<sup>9)</sup>。

#### ⑤二世代生殖毒性試験：

ラット雌雄にコーン油を溶媒にして、5mL/kg を最高用量とし、以下、2.5 (コーン油 2.5)、1.25 (コーン油 3.75)、0 (コーン油 5) mL/kg の用量で交配前 70 日より交配期間、哺育期間を通して F2 出生児の離乳時まで反復強制経口投与し、F0 世代及び F1 世代での親動物の生殖への影響を評価した。また、DAG 油と脂肪酸組成を同一に調整した TAG 油を比較対照として設定した。その結果、F0 および F1 親世代の生殖パラメーター、F1 および F2 世代での新生児生存率、成長、発達への影響は認められなかった。無毒性量は試験最高用量である 5mL/kg であった<sup>10)</sup>。

#### ⑥長期（2年間）栄養試験：

ラットに総脂質量を 7.0%として、DAG 油または TAG 油を飼料中に 2.65%、及び 5.3%含む食餌を 105 週間与え、30、77、105 週での栄養特性および毒性試験項目を評価した。その結果、TAG 油との比較において、DAG 油は途中死亡動物数、体重推移、摂餌効率、尿検査、血液学的検査、病理学的検査において毒性学的な差は認められなかった。無毒性量は、試験最高用量である混餌濃度 5.3%であった<sup>11)</sup>。

#### ⑦発がん性試験：

##### 【ラットがん原性試験】

ラットに、DAG 油を最大 5.5%配合した飼料を 104 週間混餌投与して、死亡、一般状態観察、詳細観察、体重、摂餌量、血液学検査、血液生化学、尿検査、眼科学的検査、剖検、臓器重量、病理検査を実施した。対照群には 1 群：脂質 4.5%の基礎飼料、2 群 TAG 油 5.5%を用い、1～5 群は制限給餌（雌雄各 50 匹）、6、7 群は自由摂取（雌雄各 65 匹）とした。その結果、基礎飼料群（1 群）に対し、TAG 油、DAG 油群ともに、生存率の低下、体重、体脂肪の増加等が認められたが、制限給餌群、自由摂取群ともに TAG、DAG の違いによる差は認められず、舌を含め全身諸臓器に DAG 油投与による一般毒性学的な影響およびがん原性は認められなかった。無毒性量は試験最高用量である混餌濃度 5.5%であった<sup>12)</sup>。

##### 【マウスがん原性試験】

マウスに、DAG 油を最大 6.0%配合した飼料を 2 年間混餌投与し（自由摂取）、死亡、一

般状態、体重、摂餌量、血液検査、剖検、臓器重量、病理検査を実施した。餌中配合濃度は 1.5、3.0、6.0%とし餌中の脂質含量は脂肪酸組成を合わせた TAG 油を対照として、6%に統一させた。その結果、舌を含め全身諸臓器に DAG 油投与による一般毒性学的な影響およびがん原性は認められなかった。無毒性量は試験最高用量である混餌濃度 6.0%であった<sup>13)</sup>。

#### ⑧加熱処理 DAG 油の安全性試験：

実際の調理場面を想定し、加熱処理（フライ調理）を行った DAG 油の安全性を確認する目的でラットにおける経口急性毒性試験、細菌、培養細胞および動物を用いた遺伝毒性試験、ラットにおける 90 日間経口反復投与毒性試験を実施した。

##### 【急性毒性試験結果】

ポテト 8 時間連続フライ使用 DAG 油(COV=31、重合物 12%程度)および TAG 油(COV=33、重合物 12%程度)を用い、5000mg/kg の用量にて単回の強制経口投与を行った。その結果、死亡はなく、外観及び行動等に異常は認められなかった。体重は、雌雄共に順調に増加し、LD50 値は 5000mg/kg 以上であった<sup>14,15)</sup>。

##### 【遺伝毒性試験結果】

ポテト 8 時間×3 日連続フライ使用 DAG 油を用い、遺伝毒性を Ames 試験、染色体異常試験、小核試験にて評価した。なお、試験条件は、加熱処理をしていない場合と同一とした。その結果、いずれの試験系においても DAG 油に遺伝毒性は認められなかった<sup>6)</sup>。

##### 【90 日間反復投与毒性試験結果】

ポテト 8 時間×3 日連続フライ使用 DAG 油をラットに 90 日間混餌投与し、一般状態、体重、摂餌量、血液学検査、血液生化学、尿検査、眼科学的検査、剖検、臓器重量、病理検査を実施した。投与は、餌中の加熱処理した DAG 油を 5.5%、2.75%、1%、0%に設定し、加熱処理をしていない DAG 油をそれぞれ 0%、2.75%、4.5%加えることにより、総脂質量を 5.5%とした。また、対照として市販のサラダ油を同様に加熱処理した群を設けた。その結果、死亡はなく、一般状態、体重、摂餌量、臨床検査項目（血液学、血液生化学、尿検査）、自発運動量、臓器重量に DAG 油投与による影響はなく、市販のサラダ油との間にも毒性学的な差は認められなかった。無毒性量は試験最高用量である混餌濃度 5.5%であった<sup>16)</sup>。

#### ⑨発がんプロモーション試験（中期多臓器発がん性試験）：

主要各臓器に対する 5 種類のイニシエーター(DMBDD)をラット[F344/DuCrj 系(SPF)雌雄]に投与した後、DAG 油を 24 週間最大 5.5%の濃度で混餌投与し、全身諸臓器に対する発がん修飾作用の有無を評価した。その結果、舌を含め全身諸臓器に DAG 油投与に起因

すると考えられる腫瘍発生の増加はみられず、DAG 油は全身諸器官への発がん修飾作用を有さないことが示された<sup>17)</sup>。

c-Ha-ras 遺伝子を導入した Transgenic (Tg) ラットを、4NQO (4-ニトロキノリン-1-オキサイド) の飲水投与でイニシエートし、DAG 油の発がんプロモーション作用を評価した結果、いずれの用量においても対照群と比較して有意な腫瘍形成は認められなかったが、雄のラットの舌にのみ DAG 油群に用量相関性が認められた。なお、雌 Tg ラットおよび、野生型のラットには影響は認められなかった<sup>18,19)</sup>。

その後、野生型ラットで、前述の2倍濃度のDAG油を投与する試験が行われているが、いずれの用量においても対照群と比較して、有意な腫瘍形成は認められていない<sup>20)</sup>。一方、マウスの皮膚をDMBAでイニシエートした後、DAG油を頻回塗布すると、TAG油を塗布した場合に比べて皮膚における腫瘍発生率の増加が認められている<sup>21)</sup>。

#### ⑩消化管内容物および血清、糞便中の 1,2-DAG 量の測定

DAG 油摂取時の消化管（胃、小腸、盲腸、大腸）内容物中、血清中、糞便中の 1,2-DAG 量を、ラットを用いて同脂肪酸組成の TAG 油摂取時と比較検討をした。

##### **【胃、小腸、血清の試験結果】**

10%DAG 油配合飼料もしくは、10%TAG 油（DAG 油と同脂肪酸組成）配合飼料を 1 時間自由摂取させ、胃内容物、小腸内容物及び血清中の 1(3),2-DAG 量を測定した。その結果、DAG 油摂取と TAG 油摂取間で胃内容物、小腸内容物及び血清中の 1(3),2-DAG 量に差は認められなかった<sup>22,23)</sup>。

##### **【盲腸、大腸、糞便中の試験結果】**

10%DAG 油配合飼料もしくは、10%TAG 油（DAG 油と同脂肪酸組成）配合飼料を 30 日間自由摂取させ、盲腸及び大腸内容物中、糞便中の 1(3),2-DAG 量を測定した。その結果、DAG 油摂取と TAG 油摂取間で盲腸及び大腸内容物中、糞便中の 1(3),2-DAG 量に差は認められなかった<sup>23)</sup>。

#### ⑪消化管粘膜組織、およびヒト大腸由来細胞を用いたプロテインキナーゼ C (PKC) 活性測定

DAG 油摂取時のラット消化管粘膜組織、及び DAG 油添加時のヒト大腸由来培養細胞の PKC 活性を、同脂肪酸組成の TAG 油摂取（添加）時と比較検討をした。

##### **【消化管粘膜組織の試験結果】**

DAG 油（5%、23%）配合飼料もしくは TAG 油（5%、23%、DAG 油と同脂肪酸組成）配合飼料を 30 日間自由摂取させ、消化管（食道、胃、小腸、盲腸、大腸）を摘出後、各部位の粘膜を採取し、蛋白抽出、精製後に PKC 活性を測定した。その結果 DAG 油摂取と

TAG 油摂取間で消化管粘膜組織の PKC 活性に差は認められなかった<sup>23)</sup>。

【ヒト大腸由来細胞の試験結果】

DAG 油 (50  $\mu$ g/ml) または TAG 油 (50  $\mu$ g/ml) を、培養したヒト大腸由来細胞 (Caco2 細胞) に添加 60 分後に細胞を採取し、蛋白抽出、精製後に PKC 活性を測定した。DAG 油添加と TAG 油添加で Caco2 細胞の PKC 活性に差は認められなかった<sup>23)</sup>。

また、これまでに実施された DAG 油のヒト臨床試験においても、被験者の血液および身体上の検査項目に問題は認められていないことが確認されています。

## 2) ヒト摂取試験 論文リスト

被験対象	摂取期間	試験油の摂取量	文献
成人男性 17 名	単回	0.59 g(体重 1 kg 当たり)	24)
成人男性 13, 10, 17 名	単回	10, 20, 44 (g)	25)
成人男性 6 名	単回	30 g(体表面積 m <sup>2</sup> 当たり)	26)
成人男性 (LPL 完全欠損患者) 1 名	単回	10 g(体表面積 m <sup>2</sup> 当たり)	27)
成人(高脂血症糖尿病患者) 6 名(男性 1,女性 5)	単回	30 g(体表面積 m <sup>2</sup> 当たり)	28)
成人男性 (耐糖能障害者) 14 名	単回	17 g(体表面積 m <sup>2</sup> 当たり)	29)
成人男性 15 名	3 ヶ月	20 g(1 日当たり)	30)
成人 39 名 (男性 21,女性 18)	3 ヶ月	0.5g(体重 1 kg 当たり)	31)
成人男性 19 名	4 ヶ月	10 g(1 日当たり)	32)
成人男性 23 名	4 ヶ月	10 g(1 日当たり)	33)
成人 78 名 (男性 41,女性 37)	3 ヶ月	10 g(1 日当たり)	34)
成人(米国) 65 名 (男性 25,女性 40)	6 ヶ月	総摂取量の 15%	35)
成人 109 名 (男性 89,女性 20)	9 ヶ月	自由摂取	36)
成人 60 名 (男性 51,女性 9)	24 ヶ月	自由摂取	37)
成人 150 名 (男性 84,女性 66)	12 ヶ月	自由摂取	38)
子供 (7-17 歳) 11 名 (男性 7,女性 4)	5 ヶ月	自由摂取	39)
若年女性 (約 20 歳) 23 名	2 ヶ月	20 g (1 日当たり)	40)
成人(高脂血症糖尿病患者) 8 名(男性 3,女性 5)	3 ヶ月	10.6 g (1 日当たり)	41)
成人(高脂血症糖尿病患者) 11 名(男性 4,女性 7)	3 ヶ月	10 g (1 日当たり)	42)
成人(糖尿病性腎症患者) 8 名(男性 7,女性 1)	6 ヶ月	10 g (1 日当たり)	43)
成人 (中国) (糖尿病患者) 60 名 (男性 24,女性 1)	4 ヶ月	25 g (1 日当り)	44)
成人(高脂血症透析患者)10 名(男性 7,女性 3)	3 ヶ月	自由摂取	45)
成人 (腹膜透析患者) 6 名(男性 3,女性 3)	6 ヶ月	10 g (1 日当たり)	46)
成人男性 (LPL 完全欠損患者) 1 名	3 ヶ月	20 g(1 日当たり)	27)

さらに、その他の文献等の情報として、DAG 油の安全性に関する以下の情報があげられます。

- 1) モノアシルグリセロール (MAG) および DAG は、JECFA(The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)および FASEB(Federation of American Societies for Experimental Biology)により、実際的な供与量において安全であると結論されています<sup>47,48)</sup>。
- 2) ラットにおける化学発ガン物質誘導乳がんおよび及ぼす脂質の影響を検討した中で、同じ脂肪酸組成の DAG 油と TAG 油とにおいて発がん性に差のないことが報告されています<sup>49)</sup>。
- 3) 27名の健康な男性に1日20gの DAG と TAG を摂取させたときの脂溶性ビタミンの血清動態への影響を検討した結果、ビタミン A、E、D については摂取した脂質の違いによる変化は認められないことが報告されています<sup>30)</sup>。

ジアシルグリセロール (DAG) 油の安全性関連試験の一覧 (別紙) を添付します。

## 海外での DAG 油の安全性に関する審査状況

DAG 油の食品素材としての利用に関しては、海外でも各国の食品安全性に関する審査制度のもと評価を受けています。これまでに、米国での FDA（食品医薬品局）「GRAS（一般に安全と認められる食品）」<sup>50-56</sup>、カナダ（Novel Food）<sup>57-59</sup>、オーストラリア（Novel Food）<sup>60-62</sup>、ニュージーランド（Novel Food）<sup>60-62</sup>、中華民国（健康食品）<sup>63-66</sup>、EU（欧州：Novel Food）<sup>67-71</sup>に DAG 油のクッキングオイル等への食品使用を申請し、各国の専門家の審査を経て登録、又は認可を得ています。また、ブラジルでは申請中です<sup>72-74</sup>（別紙；海外における DAG 油の申請／承認状況一覧）。

これら海外での食品安全性の審査方法は、米国 FDA の GRAS 制度、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、EU、ブラジルの新規食品（Novel Foods）制度、および日本の特定保健用食品の制度を参考に作られた中華民国の健康食品制度の大きく 3 つに大別されます。

以下に、海外の審査方法の概要と経過を記載します。

### 1. 米国：FDA（食品医薬品局）に対する GRAS としての届出

（審査方法）

米国の食品安全性に関する審査制度で、食品またはその原料を販売する場合には、GRAS（Generally Recognized as Safe：一般に安全と認められる食品）であることが望ましいとされており、1997 年より自己確認（Self-Affirmation）による届出制が実施されています。いずれの申請者も、申請品の安全性を第三者に評価を依頼することが求められており、通常、申請者は安全性のエキスパートパネルを設立して、そこに評価を依頼します。申請者は、そのエキスパートパネルから出された安全性に関する見解書を申請書に添付して、FDA に申請品が安全である旨の届出を行います（GRAS Notification）。これに対し、FDA が原則 90 日以内にコメントを公開するシステムです。

（安全性評価）

DAG 油の場合は、食品毒物学、脂質栄養学の著名研究者 4 名から構成されるエキスパートパネルを構成し、評価を依頼しました。その結果、科学的な評価により安全であることが認められ、GRAS 申請書類にエキスパートパネルによる見解書「Critical evaluation of DAG」を添付し FDA への届出を行った結果、FDA から DAG 油の安全性に関し、「異議なし」の Letter を受け取り、GRAS リストに登録されました<sup>52</sup>。さらに、2003 年には DAG 油の用途拡大のための申請を行い、同様の過程を経て、FDA から「異議なし」の Letter を受け<sup>55</sup>、同様に GRAS リストに登録されています。

(DAG の発がんに関する質問)

DAG の安全性評価においてエキスパートパネルの1名から、「DAG による PKC 活性化」特に大腸がんとの関連性についての質問を受けました。本件について、PKC を活性化する可能性が考えられるのは *sn*-1,2-DAG であり、その *sn*-1,2-DAG は一般の食用油 (TAG 油) の消化過程でも生じていること、および長鎖の DAG は細胞膜を透過しないと報告されていることを説明し、エキスパートパネルの理解を得ました。

関連資料一覧	
米国 GRAS, 食用油・マーガリン/スプレッド申請: エクスパートパネルによる DAG oil 安全性に対する見解書 (2000)	50)
米国 GRAS, 食用油・マーガリン/スプレッド申請: GRAS 申請書 (2000)	51)
米国 GRAS, 食用油・マーガリン/スプレッド申請: FDA からの「異議なし」レター; GRN No.56 (2000)	52)
米国 GRAS, 用途拡大: エクスパートパネルによる DAG oil 安全性に対する見解書 (2002)	53)
米国 GRAS, 用途拡大: GRAS 申請書 (2002)	54)
米国 GRAS, 用途拡大: FDA からの「異議なし」レター; GRN No.115 (2003)	55)
米国 FDA ウェブサイトに掲載された GRAS リスト(2004) [ <a href="http://www.cfsan.fda.gov/~rdb/opa-gras.html#grastop">http://www.cfsan.fda.gov/~rdb/opa-gras.html#grastop</a> ]	56)

## 2. カナダ、オーストラリア/ニュージーランド、ブラジル: Novel Foods の申請

(審査方法)

カナダ、オーストラリア/ニュージーランド、ブラジルでは、すべての遺伝子組み換え食品や、新規の食品は、それらの国での販売前に各国専門家による安全性の評価と承認を受けることが必要とされています。

(安全性評価と許可)

カナダでは、カナダ政府機関の Health Canada に申請し、2004 年に、DAG 油は Novel Food として登録されました<sup>58)</sup>。

オーストラリア/ニュージーランドでは、Food Standards Australia New Zealand(FSANZ) によって審査され、パブリックコメントが募集された後に、2004 年に FSANZ より Final Assessment が公開になり、Novel Food として登録されました<sup>61)</sup>。

ブラジルでは、食用油の健康機能表示を申請中ですが、食品素材としての安全性に関しては2004年に承認が得られています<sup>74)</sup>。

(DAGの発がんに関する質問)

4カ国における安全性審査機関からは、審査の過程でDAGの発がん性に関する質問はありませんでした。

関連資料一覧	
カナダ (Health Canada) への Novel Food 申請書 (2002)	57)
カナダ (Health Canada) からの「異議なし」レター (2002)	58)
Health Canada ウェブサイトに掲載された Novel Food リスト (2004)	59)
Food Standards Australia New Zealand (FSANZ)への Novel Food 申請書 (2003)	60)
FSANZ の Novel Food 最終評価報告書 (2004)	61)
FSANZ ウェブサイトに掲載された Novel Food のリスト (2004)	62)
ブラジルへの Novel Food 申請書：食品素材としての安全性 (2003)	72)
ブラジルへの Novel Food 申請書：食用油の健康機能表示 (2003)	73)
ブラジルでの Novel Food：食品素材としての安全性の見解書 (2004)	74)

### 3. EU : Novel foods の申請

(審査方法)

EU (欧州) では、現在、欧州食品安全機関 EFSA (European Food Safety Authority)により、Novel Food の安全性が審査されています。DAG 油は、DG SANCO (健康および消費者保護総局 : Consumer and Health Protection Directorate General) に申請を行い、EFSA が安全性に関し審議を行いました。

(安全性評価と見解)

2004年12月に、「DAG油は、ヒトの摂取用として安全である」との見解がEFSAから出されています。

なお、この見解には「DAG油を新規食用油として通常の植物油に置換えるのであれば、消費者に栄養学的な不利益を与えないように、トランス酸を1%以下にすべきである」とのコメントが記載されています<sup>68)</sup>。これについて、現時点でDAG油のトランス酸含量は、原料や製造工程の見直しにより低減化を図り、日本国内、米国ともに2%以下で推移しています。

その後、DAG油は2006年10月にトランス酸含量1%を越えないとの規格が加えられ、Novel Foodとして承認され、リストに登録されています<sup>71)</sup>。

(発がん性に関する質問)

安全性評価がなされている過程で、スウェーデンから「DAG の PKC 活性化作用に関して、安全性の見解を示すように」との質問を受けました。これに対して、1)in vitro で PKC 活性化を示すのは(*sn*-)1,2-DAG であること。2)構成脂肪酸の鎖長および不飽和度により影響が異なり、生体内においては 1-stearoyl-2-arachidonyl-glycerol(SAG)が PKC 活性化の主要因子と考えられている、との論文が報告されていることを示しました。その上で、1)食用の DAG 油中には SAG が含まれていないこと、および、2)最も重要なこととして、2年間のラット長期試験の結果において、対象群に比べて、口腔内、食道、胃において、腫瘍や組織病変に違いを認めなかったことを 2003 年 4 月に回答しました<sup>70)</sup>。その結果、欧州食品安全機関 (EFSA) は、2004 年 12 月に「DAG 油は、ヒトの摂取用として安全である」との見解を出しています。

関連資料一覧	
EU への Novel Food 申請書 (2004)	67)
European Food Safety Authority (EFSA)の見解 (2004)	68)
EU ウェブサイトに掲載された Novel Food 申請リスト (2004)	69)
スウェーデンの質問に対する回答書 (2003)	70)
Novel Food としての見解書; Official Journal of the European Union (2006)	71)

#### 4. 中華民国：健康食品制度

(審査方法)

日本における個別認可型の特定保健用食品制度を参考に設けられた表示許可制度です。特定保健用食品と同様に、中華民国衛生署が指名した専門家からなる評価委員会により、商品ごと、表示内容ごとにその有効性と安全性が評価され、許可されます。

(安全性評価と許可)

DAG 油を利用した食用油は、安全性に関する質問はなく、「食後の血中中性脂肪低減」と「体に脂肪がつきにくい」の 2 つの表示許可を受けています。

関連資料一覧	
中華民国, 健康食品申請書—食後血中中性脂肪の減少— (2003)	63)
中華民国, 健康食品許可証, 番号: A00047 号, 行政院衛生署	64)
中華民国, 健康食品申請書—体に脂肪がつきにくい— (2004)	65)
中華民国, 健康食品許可証, 番号: A00057 号, 行政院衛生署	66)

別紙  
海外におけるDAG油の申請／承認状況一覧

(2009.02.02現在)

国名	対象制度	使用用途	申請日	承認日	販売状況	各国における90% タイルのDAG-oil推 定摂取量 (g/kg-体重/day)*
アメリカ	GRAS	食用油、マーガリン／スプレッド (DAG oil: 0.38 g/kg 体重/day)	2000/8/11	2000/12/4	地区限定: 2003/01~ 全米販売: 2005/01~	0.3-0.5 (幼児0.49)
		用途拡大: 食用油、マーガリン／スプレッド、ドレッシング、マヨネーズ、ベーカリー製品、ピザ、朝食／スナック／パワーバー、スープ／グレイビー、ミールリプレースメント、冷凍食品 (DAG oil: 0.5 g/kg 体重/day)	2002/8/19	2003/2/24		
カナダ	Novel Food	焼成食品、ピザ、油脂類(食用油、マーガリン、マヨネーズ、ドレッシング)、健康バー、ミールリプレースメント、冷凍食品、スープ、スープミックス／グレイビー	2002/10/29	2004/9/10	未	ケベック:0.33 サスカチュワン:0.33
オーストラリア/ ニュージーランド	Novel Food	食用油、マーガリン、ドレッシング、マヨネーズ、焼成食品(パン、ケーキ、ペストリー、クッキー、クロワッサン、ビスケット、ピザ)、健康バー、ミールリプレースメント	2003/6/6	2004/10/6	未	AUS: 0.23-0.52 NZ: 男性0.29-0.46 女性0.23-0.38
EU	Novel Food	食用油、スプレッド／マーガリン、ドレッシング／マヨネーズ、ベーカリー製品、健康バー、健康ドリンク(ミールリプレイサー)、ヨーグルト	2002/9/2	2006/10/23	未	0.7 (オランダ:0.50)
ブラジル	Novel Food	食品素材: マーガリン／スプレッド、ドレッシング、マヨネーズ、ベーカリー製品、ピザ、朝食／スナック／パワーバー、スープ／グレイビー、ミールリプレースメント、冷凍食品	2003/1/13	2004/11/29	未	-
		食用油	2003/1/13	-		
台湾	健康食品	食用油 (食後の血中中性脂肪の減少)	2003/7	2004/7/18	未	-
		食用油 (体に脂肪がつきにくい)	2003/7	2005/2/25		

\* 各国が推定した、ヘビーユーザーのDAG oil推定摂取量

※ 米国GRASの食用油・マーガリンスプレッド申請、台湾健康食品申請以外の申請はパートナー会社が行っております。

## 引用文献

- 1) D'alonzo R.P., et al., *J. Am. Oil. Chem. Soc.*, 59(7), 292-295 (1982)
- 2) Luchetti F., *Eur. J. Lipid Technol.*, 104, 559-563 (2002)
- 3) 試験報告書 (ボゾリサーチセンター), ジグリセリド油のラットを用いた経口投与による単回投与毒性試験 (1996)
- 4) 試験報告書 (ボゾリサーチセンター), ジグリセリド健康油のラットを用いた経口投与による単回投与毒性試験 (1996)
- 5) 試験報告書 (Huntington Res. Centre), Diglyceride Bacterial Mutation Assay (1992)
- 6) Kasamatsu T., et al, *Food Chem. Toxicol.*, 43(2), 253-260 (2005)
- 7) 試験報告書 (Hazleton Washington, Inc.), 4-Week Subacute Oral Toxicity Study in Rats (1991)\*1
- 8) Chengelis CP., et al, *Food Chem. Toxicol.*, 44(1), 81-97 (2006)
- 9) Morita O., et al, *Food Chem. Toxicol.*, 46(7), 2510-2516 (2008)
- 10) Morita O., et al, *Food Chem. Toxicol.*, 46(9), 3059-3068 (2008)
- 11) Soni M.G., et al., *Food Chem. Toxicol.*, 39, 317-329 (2001)
- 12) Chengelis CP., et al, *Food Chem. Toxicol.*, 44(1), 98-121 (2006)
- 13) Chengelis CP., et al, *Food Chem. Toxicol.*, 44(1), 122-137 (2006)
- 14) 試験報告書 (薬物安全性試験センター), TG-5 のラットを用いた経口投与による単回投与毒性試験 (2003)
- 15) 試験報告書 (薬物安全性試験センター), DG-5 のラットを用いた経口投与による単回投与毒性試験 (2003)
- 16) Morita O., et al., *Food Chem. Toxicol.*, 46(8), 2748-2757 (2008)
- 17) Ichihara T., et al., *Food Chem. Toxicol.*, 46(1), 157-167 (2008)
- 18) Tsuda H., et al., *Food Chem. Toxicol.*, 45(6), 1013-1019 (2007)
- 19) 飯郷正明, 平成 15 年度 総合研究報告書, ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究 (2005)
- 20) Umemura T., et al., *Food Chem. Toxicol.*, 46(9), 3206-3212 (2008)
- 21) N. Takasuka, et al., *Cancer Lett.*, 275(1), 150-157 (2009)
- 22) Osaki N., et al., *Lipids*, 40(3), 281-286 (2005)
- 23) Meguro S., et al., *Food Chem. Toxicol.*, 45(7), 1165-1172 (2007)
- 24) 渡邊浩幸ら, 日本油化学会誌, 46(3), 309-314 (1997)
- 25) Taguchi H., et al., *J. Am. Coll. Nutr.*, 19(6), 789-796 (2000)
- 26) Tada N., et al., *Clin. Chim. Acta*, 311(2), 109-117 (2001)
- 27) Yamamoto K., et al., *Metabolism*, 54(1), 67-71 (2005)

- 28) Tada N., et al., *Clin. Chim. Acta*, 353(1-2), 87-94 (2005)
- 29) Ai M., et al., *Atherosclerosis*, 195(2), 398-403 (2007)
- 30) Watanabe H., et al., *Ann. Nutr. Metab.*, 45, 259-264 (2001)
- 31) Yasunaga K., et al., *Food Chem. Toxicol.*, 42(9), 1419-1429 (2004)
- 32) Nagao T., et al., *J. Nutr.*, 130(4), 792-797 (2000)
- 33) 武井章ら, *健康・栄養食品研究*, 4(3), 89-101 (2001)
- 34) 小治健太郎ら, *Progress in Medicine*, 28(1), 203-210 (2008)
- 35) Maki K.C., et al., *Am. J. Clin. Nutr.*, 76(6), 1230-1236 (2002)
- 36) 桂木能久ら, *健康医学 (日本人間ドック学会誌)*, 14(3), 258-262 (1999)
- 37) 大月和宣ら, *健康医学 (日本人間ドック学会誌)*, 19(1), 29-32 (2004)
- 38) Kawashima H., et al., *J. Am. Diet Assoc.*, 108(1), 57-66 (2008)
- 39) 松山健, *小児科*, 43(7), 928-933 (2002)
- 40) Yanagisawa Y., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 302(4), 743-750 (2003)
- 41) Yamamoto K., et al., *J. Nutr.*, 131(12), 3204-3207 (2001)
- 42) Yamamoto K., et al., *Nutrition*, 22(1), 23-29 (2006)
- 43) Yamamoto K., et al., *Diabetes Care*, 29(2), 417-419 (2006)
- 44) Li D., et al., *Clin. Nutr.*, 27(2), 203-211 (2008)
- 45) 寺本民生ら, *日本臨床栄養学会雑誌*, 21(3,4), 35-38 (2000)
- 46) 山本國夫ら, *日本臨床栄養学会雑誌*, 29(1), 14-19 (2007)
- 47) JECFA: Toxicological Evaluation of Some Food Additives Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and Thickening Agents. 17th JECFA Session, 25 June-4 July, 1973, Geneva (FAO Nutrition Meetings Report Series, No. 53A. WHO Technical Report Series, No. 539. WHO Food additives Series). No. 5, pp. 238-263 (1974)
- 48) FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology): Evaluation of the Health Aspect of Glycerin and Glycerides as Food Ingredients. FASEB, US Department of Commerce, National Technical Information Service, PB-254536 (1975)
- 49) Sugano M., et al., *J. Oleo Sci.*, 51, 583-588 (2002)
- 50) 米国 GRAS, 食用油・マーガリン／スプレッド申請: エキスパートパネルによる DAG oil 安全性に対する見解書 (2000)
- 51) 米国 GRAS, 食用油・マーガリン／スプレッド申請: GRAS 申請書 (2000)
- 52) 米国 GRAS, 食用油・マーガリン／スプレッド申請: FDA からの「異議なし」レター (2000)

GRN No. 56, List of the substances that are the subject of each GRAS Notice and the file number that FDA has assigned to the notice, FDA, US.

[<http://www.cfsan.fda.gov/~rdb/opa-g056.html>]

- 53) 米国 GRAS, 用途拡大: エキスパートパネルによる DAG oil 安全性に対する見解書 (2002)
- 54) 米国 GRAS, 用途拡大: GRAS 申請書 (2002)
- 55) 米国 GRAS, 用途拡大: FDA からの「異議なし」レター (2003)

GRN No. 115, List of the substances that are the subject of each GRAS Notice and the file number that FDA has assigned to the notice, FDA, US.

[<http://www.cfsan.fda.gov/~rdb/opa-g115.html>]

- 56) 米国 FDA ウェブサイトに掲載された GRAS リスト(2004)  
[<http://www.cfsan.fda.gov/~rdb/opa-gras.html#grastop>]
- 57) カナダ (Health Canada) への Novel Food 申請書 (2002)
- 58) カナダ (Health Canada) からの「異議なし」レター (2002)
- 59) Health Canada ウェブサイトに掲載された Novel Food リスト (2004)  
Health Canada, [[http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/gmf-agm/appro/index\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/gmf-agm/appro/index_e.html)]
- 60) Food Standards Australia New Zealand (FSANZ)への Novel Food 申請書 (2003)
- 61) FSANZ の Novel Food 最終評価報告書 (2004)
- 62) FSANZ ウェブサイトに掲載された Novel Food のリスト (2004)  
Foods Standards Australia New Zealand,  
[[http://www.foodstandards.gov.au/\\_srcfiles/fsc\\_1\\_5\\_1\\_Novel\\_Foods\\_v78.pdf](http://www.foodstandards.gov.au/_srcfiles/fsc_1_5_1_Novel_Foods_v78.pdf)]
- 63) 中華民国, 健康食品申請書—食後血中中性脂肪の減少— (2003)
- 64) 中華民国, 健康食品許可証, 番号: A00047 号, 行政院衛生署
- 65) 中華民国, 健康食品申請書—体に脂肪がつきにくい— (2004)
- 66) 中華民国, 健康食品許可証, 番号: A00057 号, 行政院衛生署
- 67) EU への Novel Food 申請書 (2004)
- 68) European Food Safety Authority (EFSA)の見解 (2004)
- 69) EU ウェブサイトに掲載された Novel Food 申請リスト (2004)
- 70) EU Novel Food 申請; スウェーデンの質問に対する回答書 (2003)
- 71) Novel Food としての見解書; Official Journal of the European Union (2006)
- 72) ブラジルへの Novel Food 申請書: 食品素材としての安全性 (2003)
- 73) ブラジルへの Novel Food 申請書: 食用油の健康機能表示 (2003)
- 74) ブラジルでの Novel Food: 食品素材としての安全性の見解書 (2004)

DAG の安全性について書かれた総説

- 75) 板倉 弘重, 栄養—評価と治療—, 19, 504-511 (2002)
- 76) Borzelleca J.F., et al., Diacylglycerol oil, 165-181, AOCS Press, Champaign, IL. (2004)
- 77) **Morita O. and Soni M.G., Food Chem. Toxicol., 47(1), 9-21 (2009)**

\*1 : 試験報告書は個表を除いたレポート部分のみを添付しています。

ジアシルグリセロール安全性関連試験-1

試験	雑誌名／報告方法／(試験期間)	著者／試験実施機関名	表題／試験名称／(目的)	対象n(DAG群n,総n)採取期間DAG/TAG摂取量	試験方法／項目	結果	引用文献資料番号
急性毒性試験	試験報告書(1996.2)	ポリサーチセンター	ラットを用いた経口投与による単回投与毒性試験 【対照：ナタネTG】	ラット(SD)1.5ml/100g	一夜絶食したSD系ラット(雄雌、6週齢、各群5匹)に、DAG(DAG:原料)を経口投与(体重100g当たり1.5ml)し、対照の菜種TAGと比較した。検査項目:死亡および一般状態・体重変化・剖検	死亡および体重異常は見られず、体外表、頭部、胸部及び腹部の臓器・組織の肉眼観察では、いずれの動物にも異常所見はみられなかった。本試験条件下において、DAGの致死量は雌雄ともに15000mg/kgを上回ると推定された。	3
	試験報告書(1996.2)	ポリサーチセンター	ラットを用いた経口投与による単回投与毒性試験 【対照：キャノーララファ油】	ラット(SD)1.5ml/100g	一夜絶食したSD系ラット(雄雌、6週齢、各群5匹)に、DAG(DAG油:製品)を経口投与(体重100g当たり1.5ml)し、対照のキャノーララファ油と比較した。検査項目:死亡および一般状態・体重変化・剖検	死亡および体重異常は見られず、体外表、頭部、胸部及び腹部の臓器・組織の肉眼観察では、いずれの動物にも異常所見はみられなかった。本試験条件下において、DAGの致死量は雌雄ともに15000mg/kgを上回ると推定された。	4
変異原性試験	試験報告書(1992.5~1992.8)	ハンチントン・リサーチセンター	微生物を用いる復帰突然変異試験 【DAG変異原性試験】	細菌	塩基対置換型変異株 <i>Salmonella typhimurium</i> TA100, TA1535, <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA及びフレイムシフト型変異株 <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA1537の計5菌株を用い、イタノールを溶媒として、Ames5の方法に準拠したプレート法にて、ラット肝から調製したS9による代謝活性化の存在下および非存在下にて、復帰突然変異誘発能の有無を試験した。	代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数を用量相関的に増加させず、溶媒対照と比較して2倍以上のコロニー数の増加も観察されなかった。以上の結果より、本試験条件下においてDAGは復帰突然変異誘発能を有しないと判断された。	5
	Food Chem. Toxicol., 43(2), 253-260 (2005)	T. Kasamatsu, et al.	Genotoxicity studies on dietary diacylglycerol (DAG) oil	培養細胞(CHL/1U)マウス(ICR, オス)500,1000,2000mg/kg	1)塩基対置換型変異株及びフレイムシフト型変異株計5菌株を用い、DMSOを溶媒として、Ames5の方法に準拠したプレート法にて、ラット肝から調製したS9による代謝活性化の存在下および非存在下にて、復帰突然変異誘発能の有無を試験した。2)0.5% CMC-Naを溶媒として、DAGのチヤイニーズハルスター肺由来細胞株(CHL/1U)に対する染色体異常誘発性を、ラット肝から調製したS9による代謝活性化の存在下および非存在下にて試験した。(試験濃度:1250・2500・5000μg/ml)。3)DAGを24時間間隔で2回、ICRマウスに強制経口投与した(投与量:500・1000・2000mg/kg)。最終投与24時間後に骨髄細胞を採取して標本を作製し、小核をもつ多染性赤血球の出現頻度について試験した。	1)代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数を用量相関的に増加させず、溶媒対照と比較して2倍以上のコロニー数の増加も観察されなかった。以上の結果より、本試験条件下においてDAGは復帰突然変異誘発能を有しないと判断された。 2)染色体の構造異常ならびに数的異常の出現率は、いずれも5%以下であり、本試験油に染色体異常誘発性はないと判断された。 3)いずれの投与群も陰性対照群と比較して有意な小核の誘発は認められなかった。	6
反復投与毒性	試験報告書(1991.7)	Hazleton Washington, Inc.	ラット28日間反復投与毒性試験 【DAG亜急性毒性試験】	ラット(SD)餌中DAG0.2・5.0%28日間混餌投与	総脂質量を10%として、DAGを0.2%、1.0%、5.0%に設定し、Corn Oilをそれぞれ9.8%、9.0%、5.0%配合した群を設定した。28日間混餌投与し、死亡数、一般状態観察、体重、摂食量、血液学検査、血液生化学、尿検査、眼科学的検査、剖検、臓器重量、病理検査から毒性を評価した。	0.2、1.0、または5.0%の(重量/重量)のDAGを少なくとも連続28日間投与した混餌投与したラットでは、顕著な毒性の徴候は認められなかった。NOAEL:混餌濃度5%(最高濃度)	7

## ジアシルグリセロール安全性関連試験-2

試験	雑誌名／報告方法／(試験期間)	著者／試験実施機関名	表題／実験名称／(目的)	対象n(DAG群n,総n)採取期間DAG/TAG摂取量	試験方法／項目	結果	引用文献資料番号
反復投与毒性試験	Food Chem. Toxicol., 44(1), 81-97 (2006)	C.P. Chengils, et al.	A chronic dietary toxicity study of DAG (diacylglycerol) in Beagle dogs [成長・発育期長期摂取による慢性毒性試験]	ビーグル犬(2.5ヵ月齢)中DAG0.9, 5.5% 1年間湿餌投与	DAG0%・1.5%・5.5%・9.5%を含む脂肪量9.5%の群を1年間ビーグル犬に摂取させた。死亡、一般状態観察、体重、摂餌量、血液学検査、血液生化学、眼科学的検査、心電図、剖検、臓器重量、病理検査	DAG摂餌量は雄で326.1227, 2541mg/kg/日、雌で348, 1487, 2300mg/kg/日であった。死亡はなかった。一般状態、体重、体重増加量、摂餌量にDAGの影響はなかった。また、血液学的検査、尿検査項目への影響はなかった。さらに毒性を示唆する血清生化学検査値の変化も見られなかった。さらに毒性を示唆する眼科的所見、心電図所見もなく、剖検所見、病理組織所見および臓器重量に被験物質に起因する変化は見られなかった。DAGを2.5ヵ月齢から投与してモイスの正常な成長・発達に影響を及ぼさなかった。NOEL: 混餌濃度9.5%(最高濃度)	8
催奇形性試験	Food Chem. Toxicol., 46(7), 2510-2516 (2008)	O. Morita, et al.	Effects of dietary diacylglycerol oil on embryo/fetal development in rats [ラットを用いた催奇形性試験]	ラット(SD)強制経口投与5mL/kg妊娠6-17日	DAGをコーン油を溶媒にして、妊娠6日から17日の期間、強制経口投与し、母動物および胎児に対する影響を評価した。投与量は、5mL/kgを最高にして、2.5(コーン油2.5), 1.25(コーン油3.75), 0(コーン油5) mL/kgとした。	一般状態観察においていずれの群においてもDAG投与の影響はみられなかった。DAGを投与した全ての群で母動物体重、体重増加量、摂餌量にDAG投与の影響はみられず、胎児の成長や生存性にも同様な影響はみられなかった。さらに、本試験においてDAG投与に起因すると思われる胎児の奇形及び変異も認められなかった。NOEL: 5mL/kg(最高用量)	9
二世代生殖毒性試験	Food Chem. Toxicol., 46(9), 3059-3068 (2008)	O. Morita, et al.	Safety assessment of dietary diacylglycerol oil: A two-generation reproductive toxicity study in rats [ラットを用いた経口投与による二世代生殖毒性試験]	ラット(SD)強制経口投与5mL/kg	DAGをコーン油を溶媒にして、(F0)交配70日前から、交配期間、哺育期間を通じて5mL/kgにて、経口投与した。F1出生率にも同様に投与し、F2出生児の離乳時まで、投与を継続し、生殖機能に対する影響を評価した。	F0およびF1の生殖パラメーター、生存率、一般状態、平均体重、摂餌量、剖検、病理検査、器官重量、出生児の発育、生存にDAG投与による影響は認められなかった。NOEL: 5mL/kg(4.63g/kg/day: 最高用量)	10
長期栄養試験	Food Chem. Toxicol., 39, 317-329 (2001)	M.G. Soti, et al.	Chronic study of diacylglycerol oil in rats. [ラットを用いたDAG長期栄養試験]	ラット餌中: 最大5.3% 2年間湿餌投与	DAGまたはTAGを食餌中に2.65%、及び5.3%含む食餌を105週間与え、30,771,105週での栄養特性および安全性項目を評価。	TAGとの比較において、DAGは途中死亡動物数、病理学的検査、体重推移、摂餌効果、尿検査、血液学的検査、病理学的検査において差はなかった(毒性変化なし)。(本報文はラットを用いた長期栄養試験の内容である。)	11
発がん性試験	Food Chem. Toxicol., 44(1), 98-121 (2006)	C.P. Chengils, et al.	A 24-month dietary carcinogenicity study of DAG (diacylglycerol) in rats [DAG長期摂取時の毒性および発がん性への影響評価]	ラット餌中: 最大5.3% 2年間湿餌投与	DAGを最大5.5%配合した飼料を104週間湿餌投与した。対照群には1群: 脂質4.5%の基礎飼料、2群TAG5.5%を用い、1~5群は制限給餌(雌雄各50匹)、6, 7群は自由摂取(雌雄各65匹)とし、2年間湿餌投与を行ない、死亡、一般状態観察、詳細観察、体重、摂餌量、血液学検査、血液生化学、尿検査、眼科学的検査、剖検、臓器重量、病理検査を実施。	基礎飼料群(1群)に対し、TAG/DAG群ともに、生存率の低下、体重、体脂肪の増加等が認められたが、制限給餌群、自由摂取群ともにTAG/DAGの違いによる差は認められず、DAG投与による一般毒性的な影響およびがん原性は認められなかった。NOEL=5.5%混餌濃度	12
	Food Chem. Toxicol., 44(1), 122-137 (2006)	C.P. Chengils, et al.	A 24-month dietary carcinogenicity study of DAG in mice [DAG長期摂取時の毒性および発がん性への影響評価]	マウス最大9796mg/kg 2年間湿餌投与	DAGを最大6.0%配合した飼料を2年間湿餌投与した(自由摂取)。餌中配合濃度は1.5, 3.0, 6.0%とし餌中の脂質含量は脂肪酸組成を合わせたトリアシルグリセロールを用い、6%に統一させた。検査項目: 一般状態、体重、摂餌量、血液検査、剖検、臓器重量、病理検査を実施。	生存率、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、剖検所見、臓器重量、病理組織学的検査にDAGに起因する変化なし。DAGを6.0%まで飼料に配合して2年間投与した結果、DAG投与に起因する毒性所見および腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。NOEL=6.0%混餌濃度(最高用量)	13

ジアシルグリセロール安全性関連試験-3

試験	雑誌名／報告方法／(試験期間)	著者／試験実施機関名	表題／実験名称／(目的)	対象 n(DAG群/総n) 摂取期間 DAG/TAG摂取量	試験方法／項目	結果	引用 文献 資料 番号
加熱処理DAGの安全性試験	試験報告書 (2003.4)	薬物安全性 試験センター	TG-5のラットを用いた経口投与による 単回投与毒性試験 【加熱劣化油急性毒性試験:対照群 (TAG)】	ラット(SD) 加熱劣化TAG 5000mg/kg	ポテト8時間連続フライ使用油(COV=33、重合物12%程度)TAGを用い、5000mg/kgの用量にて単回の強制経口投与を行った。投与後、一般状態及び体重を、14日間にわたり観察・測定し、また、生存例すべてについて、剖検による全身諸臓器の肉眼的観察を実施した。	投与・観察期間中の死亡例は雌雄共に見られず、外観及び行動等に異常は認められなかった。体重は、雌雄共に観察期間を通じて正常と思われる増加推移を示した。雌雄共に体表に異常は認められず、頭蓋腔、胸腔、腹腔内の器官及び組織の肉眼的観察において異常は認められなかった。以上、本試験条件下において、加熱劣化TAG(TG-5)のLD50値は5000mg/kg用量以上であった。(本試験はDAGの試験の対照として行ったものである。)	14
	試験報告書 (2003.4)	薬物安全性 試験センター	DG-5のラットを用いた経口投与による 単回投与毒性試験 【加熱劣化油急性毒性試験:(DAG 群)】	ラット(SD) 加熱劣化DAG 5000mg/kg	ポテト8時間連続フライ使用油(COV=31、重合物12%程度)DAGを用い、5000mg/kgの用量にて単回の強制経口投与を行った。投与後、一般状態及び体重を、14日間にわたり観察・測定し、また、生存例すべてについて、剖検による全身諸臓器の肉眼的観察を実施した。	投与・観察期間中の死亡例は雌雄共に見られず、外観及び行動等に異常は認められなかった。体重は、雌雄共に観察期間を通じて正常と思われる増加推移を示した。雌雄共に体表に異常は認められず、頭蓋腔、胸腔、腹腔内の器官及び組織の肉眼的観察において異常は認められなかった。以上、本試験条件下において、加熱劣化DAG(DG-5)のLD50値は5000mg/kg用量以上であった。	15
	加熱処理DAGの安全性試験	Food Chem. Toxicol., 43(2), 253-260 (2005) T. Kasamatsu, et al.	Genotoxicity studies on dietary diacylglycerol (DAG) oil	細菌 培養細胞(CHL/1U) マウス(ICR, オス) 500,1000,2000 mg/kg	ポテト8時間×3日連続フライ使用DAG油を用い、 1)塩基置換型変異株及びアレーキムシ型変異株計5菌株を用い、DMSOを溶媒として、Ames5の方法に準拠したアレーキムシ法にて、ラット肝から調製したS9による代謝活性化の存在下および非存在下にて、復帰突然変異誘発能の有無を試験。2)0.5% CMC-Naを溶媒として用い、DAGのチヤイニーストから調製したS9による代謝活性化の存在下および非存在下にて試験した。試験濃度:1250・2500・5000μg/mL。3)DAGを24時間間隔で2回、ICRマウスに強制経口投与した(投与量:500・1000・2000mg/kg)。最終投与24時間後に骨髓細胞を採取して標本を作製し、小核をもつ多染性赤血球の出現頻度について試験した。	1)代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数を用量相関的に増加させず、溶媒対照と比較して2倍以上のコロニー数の増加も観察されなかった。以上の結果より、本試験条件下においてDAGは復帰突然変異誘発能を有しないと判断された。 2)染色体の構造異常ならびに数的異常の出現率は、いずれも5%以下であり、本試験油に染色体異常誘発性はないと判断された。 3)いずれの投与群も陰性対照群と比較して有意な小核の誘発は認められなかった。 本試験条件下において、加熱した場合に市販のサラダ油と毒性学的な差は認められなかった。	6
	Food Chem. Toxicol., 46(1), 2748-2757 (2008)	O. Morita et al.	Safety assessment of heated diacylglycerol oil: Subchronic toxicity study in rats 【Heated KA-1の混餌投与による90日間反復投与毒性試験】	ラット(SD) 餌中DAG5.5% 90日間混餌投与	ポテト8時間×3日連続フライ使用DAG油を用い、加熱処理したDAGを5.5%、2.75%、1%、0%に設定し、加熱処理していないDAGをそれぞれ10%、2.75%、4.5%配合して、総脂質量を5.5%とした。また、対照として市販のサラダ油(トリアシルグリセロール)を同様に加熱処理した群を設けた。90日間混餌投与し、死亡数、一般状態、体重、摂餌量、血液学検査、血液生化学、尿検査、眼科学的検査、剖検、臓器重量、病理検査から毒性を評価した。	死亡はなく、一般状態、体重、摂餌量、臨床検査(血液学、血液生化学、尿検査)項目、自発運動量、臓器重量にDAG投与による影響は認められなかった。本試験条件下において、加熱した場合に市販のサラダ油と毒性学的な差は認められなかった。NOAEL:混餌濃度5.5%(最高用量)	16

ジアシルグリセロール安全性関連試験-4

試験	雑誌名／ 報告方法／ (試験期間)	著者／ 試験実施機 関名	表題／ 実験名称／ (目的)	対象 n(DAG群/総n) 採取期間 DAG/TAG摂取量	試験方法／項目	結果	引用 文献 資料 番号
	Food Chem. Toxicol., 45(1), 157-167 (2008)	T. Ichihara, et al.	No enhancing effects of diacylglycerol oil on tumor development in a medium-term multi-organ carcinogenesis bioassay using male F344 rats [DAGの中期多臓器発がん試験]	ラット(F344雄) 餌中DAG5.5%	主要各臓器に対する5種類のイニシエーター(DMBDD)をラット[F344/DuOj系(SPF雌雄)に投与した後、DAGを24週間最大5.5%混餌投与し、全身諸臓器に対する発がん修飾作用の有無を評価した。	DAG投与に起因すると考えられる腫瘍発生の増加はみられず、DAGは全身諸臓器への発がん修飾作用を有さないことが示された。	17
	Food Chem. Toxicol., 45(6), 1013-1019 (2007)	H. Tsuda, et al.	Possible enhancing activity of diacylglycerol on 4-nitroquinoline 1-oxide induced carcinogenesis of the tongue in human c-Ha-ras proto-oncogene transgenic rats [トランスジェニック(Tg)ラットを用いた発がんプロモーション試験]	Tgラット及びその野生型ラット 餌中DAG~5.5% 10週間混餌投与	DAG油の発がん亢進・プロモーション作用に対する影響を、舌、乳腺などの発がん高感受性ヒトプロト型c-ras-遺伝子トランスジェニック(Tg)ラット及びその野生型ラットを用いて検討した。発がんイニシエーション処置として4-nitroquinoline 1-oxide(4NQO)10ppmを実験開始時より10週間飲水投与し、このイニシエーション期間およびその後の10週間のポストイニシエーション期間の合計20週間、DAG油5.5%、2.75%、1.38%、0% (同じ脂肪酸組成のTAG油を加え、総脂肪量を5%に調整した)を配合した食餌を自由摂取させた。また、DAG油自体のこの系の毒性をみるために、DAG油5.5%単独群とTAG油5.5%群を併設した。	体重、腫瘍量、摂水量の何れも全ての群で顕著な差は認められなかった。腫瘍発生においては、雄Tgラットの舌の扁平上皮がんの発生頻度及び数の傾向解析において、亢進・プロモーション作用が示唆された。雌Tg及び雄雌の野生型では有意差は認められなかった。	18
発がんプロモーション試験	厚生労働省科学 特別研究事業 平成19年度総合 研究報告書 (2005)	飯郷正明,	ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究 [トランスジェニック(Tg)ラットを用いた発がんプロモーション試験]	Tgラット及びその野生型ラット 餌中DAG~5.5% 10週間混餌投与	引用文献18と同じ	いずれの用量においても対照群と比較して有意な腫瘍形成は認められなかったが、雄のラットの舌にのみDAG油群に用量相関性が認められるとした。本実験からは健康危険情報については結論しえない。結果確認のための追加実験が望まれる。	19
	Food Chem. Toxicol., 46(9), 3206-3212 (2008)	T. Umemura, et al.	Lack of promotion activity of diacylglycerol oil on 4-nitroquinoline 1-oxide induced carcinogenesis in the oral cavity of SD rats [野生型ラットを用いた発がんプロモーション試験]	Tgラットの野生型 餌中DAG~11% 24週間混餌投与	DAG油の発がん亢進・プロモーション作用に対する影響を、トランスジェニック(Tg)ラットの野生型ラットを用いて検討した。発がんイニシエーション処置として4-nitroquinoline 1-oxide(4NQO)10ppmを実験開始時より10週間飲水投与した。このイニシエーション期間後1週間の回復期間を経て、DAG油1%、5.5%、2.75%、1.38%、0% (同じ脂肪酸組成のTAG油を加え、総脂肪量を11%に調整した)を配合した食餌、11%高リノール酸TAG、DAG油5.5%、2.75%を35週間目まで自由摂取させた。また、並行して4NQOの代わりに10週間水のみを投与後、DAG油11%、TAG油11%及び高リノール酸TAG油11%を摂取する群を設けた。	DAGは野生型ラットにおいて、4NQOで誘導された腫瘍発生に対し、何の影響も及ぼさなかった。	20
	Cancer Lett., 275(1), 150-157 (2009)	N. Takasuka, et al.	Promotion of mouse two-stage skin carcinogenesis by diacylglycerol-rich edible oil [皮膚での2段階性発がんプロモーション試験]	ICR(CD-1)雌マウス 35週間塗布 DAG: ~75mg/匹 TAG: 85mg/匹	DMBA 100µgでマウス皮膚DNAに損傷を与えた後に、下記頻度でマウス皮膚に35週間塗布 ①1日1回、週5回塗布 ②1日2回、週5回塗布 また、 ③DAG油100µmol中に含まれるsn-1,2-DAGと同じ量(15µmol)のsn-1,2-dioleylDAGを塗布し、皮膚の厚さを計測 ④DAG油塗布による皮膚の肥厚がスチロイド剤によって抑制されるか検討	①TAG油(85mg)に比べ、DAG油(75mg、100µmol)の方が、過形成、良性腫瘍の発生率が高かった。癌の生成は認められなかった。DMBAで皮膚DNAに損傷を与えない場合は、いずれの場合も皮膚の変化は認められなかった。 ②TAG油(85mg)に比べ、DAG油(75mg)の方が、過形成、良性腫瘍の発生率が高かった。DAG油塗布では、癌の生成も認められなかった。 ③同程度に肥厚したことからDAG油による作用はDAG油中のsn-1,2-DAGと推測。 ④DAG油塗布による皮膚の肥厚がスチロイド剤によって抑制されたことから、DAG油は少なくともPKCを介して皮膚を肥厚させた。	21

ジアシルグリセロール安全性関連試験ー5

試験	雑誌名／ 報告方法／ (試験期間)	著者／ 試験実施機 関名	表題／ 実験名称／ [目的]	対象 n(DAG群/総n) 摂取期間 DAG/TAG摂取量	試験方法／項目	結果	引用 文献 資料 番号
消化管 内容物 および血 清、糞 便中の 1,2- DAG量 の測定	Lipids, 40(3), 281-286 (2005)	N. Osaki, et al.	Metabolites of Dietary Triacylglycerol and Diacylglycerol During the Digestion Process in Rats	ラット (Wister雄) 餌中DAG10%	10%DAG油配合食餌もしくは、10%TAG油 (DAG油と同脂肪酸組成) 配 合食餌を9日間自由摂取させた後絶食させ、再び1時間自由摂取させ、胃 内容物および小腸内容物中の1(3),2-DAG量を測定した。	DAG投与とTAG投与間で胃及び小腸内容物中の1(3),2-DAG量に 差は認められなかった。	22
	Food Chem. Toxicol., 45(7), 1165-1172 (2007)	S. Meguro, et al.	Comparison of dietary triacylglycerol oil and diacylglycerol oil in protein kinase C activation	ラット (Wister雄) 餌中DAG10%	10%DAG油配合食餌もしくは、10%TAG油 (DAG油と同脂肪酸組成) 配 合食餌を9日間自由摂取させた後絶食させ、再び1時間自由摂取させ、血 清中の1,2-DAG量を測定した。	DAG投与とTAG投与間で血清中の1(3),2-DAG量に差は認められな かった。	23
				ラット (Wister雄) 餌中DAG5%、23% 培養細胞 (Caco-2)	ラット: DAG油 (5%、23%) 配合食餌もしくはTAG油 (5%、23%、DAG油と同脂肪 酸組成) 配合食餌を30日間自由摂取させ、消化管 (食道、胃、小腸、盲 腸、大腸) を摘出後、各部位の粘膜を採取し、蛋白抽出、精製後にPKC活 性を測定した。 Caco-2細胞: DAG油 (50 μg/ml) またはTAG油 (50 μg/ml) を、培養したヒト大腸由来細 胞に添加60分後に細胞を採取し、蛋白抽出、精製後にPKC活性を測定し た。	ラット消化管粘膜: DAG投与とTAG投与間で消化管粘膜のPKC活性に差は認められ なかった。 Caco-2細胞: DAG添加とTAG添加でCaco2細胞のPKC活性に差は認められな かった。	
その他 動物を 用いた 試験	J. Oleo Sci., 51(9), 583-588 (2002)	M. Sugano, et al.	Dimethylbenz(a)anthracene-induced Mammary Tumorigenesis in Sprague- Dawley Rats Fed Saturated and Polyunsaturated Triacylglycerols and Diacylglycerols	ラット (SDメス) 90日 餌中DAG7%	7週令のSDラット(メス)にDMBAを10mg/ラット経口投与し、7%DAG油配合 食餌(オリーブ、またはパーム)もしくは、7%TAG油配合食餌(同油)を90日間 摂取させ、乳腺腫瘍発生数と食餌摂取量、体重、脂肪細胞数を測定した。	ジアシルグリセロールはトリアシルグリセロールと比べて、腫瘍誘発性に 差はなかった。また、前者には卵巣周囲組織の白色脂肪組織重量 の減少と血中TCGの減少が確認された。	49

ジアシルグリセロール有効性試験(ヒト有効性:長期摂取/過剰摂取安全性) - 1

試験	雑誌名/報告方法/試験期間	著者/試験実施機関名	表題/実験名称/【目的】	対象 n(DAG群/総n) 摂取期間 DAG/TAG摂取量	試験方法/項目	結果	引用 文献 資料 番号
単回摂取	日本油化学会誌, 46(3), 309-314(1997)	渡邊浩幸ら	ヒトの脂質代謝に及ぼすジアシルグリセロールの影響 【DAG多量単回摂取時の影響評価】	成人男性 17/17(クロスオーバー) 単回投与 44g	体重60kg当たり脂質量44gのDAGまたはTAGをエマルジョン形態で摂取させ、2時間毎に採血を行ない、血清脂質分析を行った。	脂質エマルジョン摂取後の血清中性脂肪の上昇は、TAG投与と比較してDAG投与で少なかった。また、血清βリポタンパク質濃度、血清リン脂質濃度もDAG摂取で6時間目及び4.6時間目で有意に低値を示した。一方、血清中遊離脂肪酸濃度、ケトン体濃度、血糖値、血清インスリン濃度に有意な差は認められなかった。	24
単回摂取	J. Am. Coll. Nutr., 19(6), 789-796 (2000)	H. Taguchi, et al.	Double-blind controlled study on the effects of dietary diacylglycerol on postprandial serum and chylomicron triacylglycerol responses in healthy humans	成人男性 高摂取 群:17/17(7.44g 中摂取 群:10/10(20g 低摂取 群:13/13(10g (クロスオーバー)	10g, 20g, 40gの3段階の摂取量でDAGを摂取した場合の食後の血清脂質変動を、脂肪酸組成を同じにしたTAGを対照として観察した。	TAG摂取と比べてDAG摂取で血清TGの上昇抑制が認められた。また、これは血清カイロミクロン中のTG量の差に起因することが明白となった。	25
	Clin. Chim. Acta, 311(2), 109-117 (2001)	N. Tada, et al.	Dynamics of postprandial remnant-like lipoprotein particles in serum after loading of diacylglycerols	成人男性 6/6(クロスオーバー) 単回投与:30g/m <sup>2</sup> (体表面積当たり)	体表面積当たり30gのDAGまたは脂肪酸組成を同じにしたTAGをエマルジョン形態で摂取した場合のレムナンツリポタンパク質の変動を、食後8時間まで観察した。	単回摂取後の血清レムナンツリポタンパク質のレベルは、TAG投与と比較してDAG投与で上昇しにくい。	26
	Mtabolism, 54(1), 67-71 (2005)	K. Yamamoto, et al.	Effects of diacylglycerol administration on serum triacylglycerol in a patient homozygous for complete lipoprotein lipase deletion	リポ蛋白リパーゼ完全欠損症男性患者1名 単回投与:10g/m <sup>2</sup> (体表面積当たり)	DAG油摂取の影響を検証した。被験者は試験油として脂肪酸組成を揃えたDAG油とTAG油、及び中鎖脂肪酸トリグリセロール(MCT)油をエマルジョンの形態で、それぞれ体表面積当たり10g摂取した。	DAG油摂取後の中性脂肪は、何れの測定ポイント(1,2,4,6時間後)においてもTAG油摂取後よりも低いことが示された。	27
単回摂取(特定)	Clin. Chim. Acta, 353(1-2), 87-94 (2005)	N. Tada, et al.	Effects of diacylglycerol ingestion on postprandial hyperlipidemia in diabetes	2型糖尿病成人男女 6/6(クロスオーバー) 単回投与:30g/m <sup>2</sup> (体表面積当たり)	2型糖尿病患者(HbA1c <8%)男女6名を対象に二重盲検クロスオーバーデザインによる単回摂取試験を実施した。試験油として脂肪酸組成を揃えたDAG油とTAG油を用いた。被験者に、それぞれの試験油(30g/m <sup>2</sup> 体表面積)をエマルジョンの形態で単回摂取させた後、経時的に採血を行い血清脂質等の変化を観察した。	DAG油摂取後の血清中性脂肪、レムナンツリポタンパク質(RLP)中の脂質(コレステロール及び中性脂肪)の上昇はTAG油摂取後に比較して有意に低いことが確認された。また、脂質摂取後の血清総ケトン体濃度の上昇は、DAG油とTAG油の間に有意な差は認められなかった。	28
	Atherosclerosis, 195(2), 398-403 (2007)	M. Ai, et al.	Suppressive effects of diacylglycerol oil on postprandial hyperlipidemia in insulin resistance and glucose intolerance	耐糖能障害のある成人男性 14/14(クロスオーバー) 単回投与:17g/m <sup>2</sup> (体表面積当たり)	75g糖負荷試験(OGTT)により判定された耐糖能障害者(IGT)14名を対象に二重盲検クロスオーバーデザインによる単回摂取試験を実施した。試験油として脂肪酸組成を揃えたDAG油とTAG油を用いた。被験者に、それぞれの試験油を体表面積当たり17gをエマルジョンの形態で単回摂取させた後、経時的に採血を行い血清脂質等の変化を観察した。	DAG油摂取後の血清中性脂肪、レムナンツリポタンパク質(RLP)-TG、RLP-Cレスポールの濃度の上昇はTAG油摂取後に比較して有意に低かった。また、インスリン抵抗性が高いほど、食後高脂血症に対するDAGの効果はより高いことが示された。	29

## ジアシルグリセロール有効性試験(ヒト有効性:長期摂取/過剰摂取安全性)ー2

試験	雑誌名/報告方法/試験期間	著者/試験実施機関名	表題/実験名称/【目的】	対象 n(DAG群n/総n) 摂取期間 DAG/TAG摂取量	試験方法/項目	結果	引用文献資料番号
	Ann. Nutr. Metab., 45, 259-264(2001)	H. Watanabe, et al.	Fat-soluble vitamin status is not affected by diacylglycerol consumption. 【DAG摂取による脂溶性ビタミン吸収性の影響評価】	成人男性 15/27(ハ/レ) 12週間 1日20g	マヨネーズまたは乳化液形態で、1日20gのDAG/TAGを12週間投与。血清中のビタミンA,E,Dの量を0.4,8,12週で測定。	TAGをコントロールとして血清脂溶性ビタミン濃度の変動について評価した結果、両脂質間での脂溶性ビタミン濃度の違いは認められず、DAGは脂溶性ビタミンの吸収に影響を与えなかった。	30
	Food Chem. Toxicol., 42(9), 1419-1429 (2004)	K. Yasunaga, et al.	Safety aspects regarding the consumption of high-dose dietary diacylglycerol oil in men and women in a double-blind controlled trial in comparison with consumption of a triacylglycerol control oil 【DAG長期多量摂取時の安全性評価】	成人男女 39/81(ハ/レ) 3ヶ月 1日30g:0.5g/kg体重	DAGまたはTAGを1日0.5g/kg体重、12週間摂取。身体計測、血液検査、食事日誌解析、問診を実施。	問診、血液検査、身体計測の結果、DAGの摂取による悪影響は観察されず、試験担当医師より0.9g/kg体重のDAGの日常的な摂取に問題はないとの見解を受けた。	31
長期摂取(一般)	J. Nutr., 130(4), 792-797(2000)	T. Nagao, et al.	Dietary diacylglycerol suppresses accumulation of body fat compared to triacylglycerol in men in a double-blind controlled trial. 【DAG長期摂取による成人男性への影響評価】	成人男性 19/38(ハ/レ) 4ヶ月 1日10g	1日の脂質総摂取量を約50gとし、内10gをDAGに置き換えて4ヶ月間連続摂取した時の体脂肪、血中脂質動態についてTAGと比較を行なった。	TAG群に比べDAG群で体重および腹部脂肪面積の低下が認められた。またCT値比による肝脂肪量はTAG群で変化しなかったのに対し、DAG群で有意に低下した。血清脂質濃度(TG, Cholesterol, 遊離脂肪酸)や血糖、インスリン、総ケトン体は両群で有意差がなかった(論文中に記載していないが、DAGに起因する有害事象は認められなかった)。	32
	健康・栄養食品研究, 4(3):89-101 (2001)	武井章ら	ジアシルグリセロール含有マヨネーズのヒト脂質代謝および体脂肪におよぼす影響	成人男性 単回試験:18/18 (クロスオーバー) 長期試験:23/43 (ハ/レ) 単回投与:10.5g 長期:4ヶ月:10g/day	DAG含有マヨネーズ15g摂取後の血清脂質の変動を脂肪酸組成を同じにしたTAG含有マヨネーズを対照として比較測定を行った。さらに、同マヨネーズを16週間に渡り摂取し、4週毎に身体測定、採血および腹部CT断層撮影を行った。	単回摂取ではDAG含有マヨネーズ摂取後3時間目の血清TG増加率(カイロミクロンTG)の増加量はTAG含有マヨネーズより有意に低値であった。長期摂取ではDAG含有マヨネーズ群の全脂肪面積・内臓脂肪面積はTAG含有マヨネーズ群より有意に低下した。試験を通してDAG含有マヨネーズを摂取することに起因する異常な所見は認められなかった。	33
	Progress in Medicine, 28(1), 203-210 (2008)	小治健太郎ら	ジアシルグリセロール油継続摂取の肥満者の体重・体脂肪に及ぼす影響	成人男女 78/155(ハ/レ) 3ヶ月 1日10g	DAGの継続摂取が体脂肪の蓄積に及ぼす効果を、成人肥満者155名を対象に検証した。被験者は試験油として脂肪酸組成を揃えたDAG油、又はTAG油を摂取する群に分けられ、それぞれの試験油を一日当たり10g摂取できるようにマヨネーズタイプ及びジョープレットの形態で12週間摂取し、身体測定と腹部CT断層撮影を行なった。	DAG油摂取群はTAG油摂取群と比較して、12週目の体重、BMI及びウエスト周囲長、並びに腹部の総脂肪面積及び内臓脂肪面積が有意に減少した。また、試験期間中、臨床的問題となるような変化は認められなかった。	34

### ジアシルグリセロール有効性試験(ヒト有効性:長期摂取/過剰摂取安全性) - 3

試験	雑誌名/報告方法/試験期間	著者/試験実施機関名	表題/実験名称/【目的】	対象 n(DAG群/総n) 摂取期間 DAG/TAG摂取量	試験方法/項目	結果	引用文献資料番号
長期 摂取 (一般)	Am. J. Clin. Nutr., 76(6), 1230-1236 (2002)	K. C. Maki, et al.	Consumption of diacylglycerol oil as part of a reduced-energy diet enhances loss of body weight and fat in comparison with consumption of a triacylglycerol control oil	米国肥満男女 65/131 (ハトリル)6ヶ月 総カロリーの15%	1日の摂取カロリーを2100-3350kJ(500-800kcal)減らした制限食事下で、DAGを摂取カロリーの15%(20-40g/日)の割合で9ヶ月間摂取したときの身体測定、採血及びCTDEXAによる体脂肪量についてTAG摂取群と比較した。	DAG摂取群はTAG摂取群に比べ体重及び体脂肪の低下が有意に促進されることがわかった。本試験で発生した有害事象のほとんどは試験油に起因するものではなく、両群間に有意差はなかった。安全性の指標となる血液検査項目、血圧などもDAG群では異常はなかった。	35
	健康医学(日本人間ドック学会誌), 14(3), 258-262(1999)	桂木能久ら	肥満や高脂血症に及ぼす食餌性ジアシルグリセロールの効果 【美使用場面におけるDAG長期使用評価】	成人男女 109/109 (モナチン)自由摂取	通常家庭で使用している食用油をDAG油(製品)に置換え、普段の食生活で9ヶ月間使用。3ヶ月毎に身体計測と血液検査を実施。	6ヶ月目からウエスト周囲長、3ヶ月目から皮下脂肪厚が初期値に比べ有意に低下した。血清TG濃度は、初期値において高い値を示す被験者で低下効果を示した。HDLコレステロールが6ヶ月目から有意に上昇するとともに、LDLコレステロールは6ヶ月目から有意に低下した。肝機能や安全指標となる項目には変動は認められなかった。	36
	健康医学, 19(1), 29-32, 2004	大月和宣ら	ジアシルグリセロールを主成分とする食用油の2年間の長期摂取試験	成人男女 60/60 (モナチン)自由摂取	通常家庭で使用している食用油をDAG油(製品)に置換え、普段の食生活で24ヶ月間使用。0.3, 6.9, 12.18, 24ヶ月めに身体計測と血液検査を実施、3ヶ月毎に食事調査を実施。	DAGを主成分とする食用油について、BMI>25または中性脂肪>150mg/dlのいずれか一つ以上を満たし、試験を終了した60名(男51・女9)を対象とする2年間の摂取試験結果をまとめた。BMI・ウエスト・拡張期血圧・HbA1cが低下、HDLは上昇。また高リスク群(リスク3項目以上)で有意なリスク減少が認められた。安全性や調理性についても一般のTAGと比較し臨床的に問題もなかつた。	37
	J. Am. Diet Assoc., 108(1), 57-66, (2008)	H. Kawashima, et al	One-year ad libitum consumption of diacylglycerol oil as part of a regular diet results in modest weight loss in comparison with consumption of a triacylglycerol control oil in overweight Japanese subjects	成人男女 155/312(ハトリル) 12ヶ月 自由摂取	BMI25kg/m <sup>2</sup> 以上、中性脂肪150mg/dl以上のいずれか一つ以上の基準を満たした日本人男女312名を対象に、DAGの1年間の長期自由摂取試験を行った。試験にはDAG油と対照としてTAG油と脂肪酸組成を揃えたTAG油を使用した。	DAG群ではTAG群に比較して有意な体重の減少が認められた。生化学および血液検査の異常値の発生頻度に両群間で有意差は認められなかった。また、両群において副作用の発生は報告されていない。	38

ジアシルグリセロール有効性試験(ヒト有効性:長期摂取/過剰摂取安全性) - 4

試験	雑誌名/報告方法/試験期間	著者/試験実施機関名	表題/実験名称/【目的】	対象 n (DAG群/総n) 摂取期間 DAG/TAG摂取量	試験方法/項目	結果	引用文献資料番号
	小児科, 43(7), 928-933(2002)	松山健	小児肥満患者に対するジアシルグリセロールの有用性 【DAG摂取による小児肥満患者への影響評価】	小児肥満患者 11/11(セカイイカ) 5か月 自由摂取	小児肥満患者に対し、家庭で使用する食用油をDAG油換える形で、5ヶ月間試験を行なった。試験開始時から1ヶ月毎に身体計測と血液検査を行なうとともに、臍部CTを試験前、3、5ヶ月後および通常油に戻した4ヶ月後に撮影した。	体重、肥満度、BMIの改善はなかったが、臍部総脂肪面積(特に皮下脂肪面積)が有意に減少し、血清TGの低減効果やHDLchoの増加が認められた。さらに血清レプチンも低下し、脂質代謝の改善が示唆された(論文中に記載していないが、DAGに起因する有害事象は認められなかった)。4ヶ月後の再検査において腹部脂肪面積は、試験開始時の値に戻る傾向が認められた。	39
	Biochem. Biophys. Res. Commun., 302(4), 743-750 (2003)	Y. Yanagisawa, et al.	Improvement in blood lipid levels by dietary sn-1,3-diacylglycerol in young women with variants of lipid transporters 54T-FABP2 and -493g-MTP 【DAG長期摂取による若年女性への影響評価】	若年成人女性 28/36(ハラル) 8週間 1日20g	1日の脂質総摂取量を約50gとし、内20gをDAGに置換えて8週間連続摂取した時の体脂肪、血中脂質動態をTAG摂取と比較検討すると共に、被験者の脂質代謝関連遺伝子との関係も検討した。	DAG摂取による内臓脂肪や血中脂質の改善効果は、高脂血症を発症しやすい遺伝子背景(FABP2やMTPの変異)のもとに対してより効果的である(論文中に記載していないが、DAGに起因する有害事象は認められなかった)。	40
長期摂取(特定)	J. Nutr., 131(12), 3204-3207 (2001)	K. Yamamoto, et al.	Long-term ingestion of dietary triacylglycerol lowers serum triacylglycerol in type II diabetic patients with hypertriglyceridemia 【糖尿病患者への影響評価】	2型糖尿病患者 8/16(ハラル) 3ヶ月:摂取目安量 10g/日	栄養指導下で1日10gの摂取を目標に、日常使用している食用油を継続使用する群(Cont群)と、その食用油をDAGにおきかえて使用する群(DAG群)の3ヶ月間の血液検査の変化を比較した。	Cont群では、何れの検査項目においても有意な変動は認められなかったのに対し、DAG群では、血清TGとHbA1cに初期値からの有意な低下を示し、血清TGにおいてはCont群との群間差が認められた。	41
	Nutrition, 22(1), 23-29 (2006)	K. Yamamoto, et al.	Diacylglycerol oil ingestion in type 2 diabetic patients with hypertriglyceridemia 【糖尿病患者への影響評価】	2型糖尿病患者 11/24(ハラル) 3ヶ月:摂取目安量 10g/日	高トリグリセリド(TG)血症を合併した2型糖尿病患者の脂質代謝に及ぼすDAG油の影響を検証した。被験者は食事指導を受けながら、これまで使用している食用油をDAG油に置き換えて使用する群と、DAG油と脂肪酸組成を揃えたTAG油に置き換えて使用する群に分けられた。それぞれの食用油の1日の摂取目安量を10gとして、3ヶ月間使用した。	試験期間中に試験油の摂取に起因する体調の変化及び副作用の発生は認められなかった。また、血液検査の値に異常は認められなかった。TAG群と比較して、DAG群ではフェイスト周囲長、空腹時血清TGの値及びHDL-Cの値が有意に低く、HDL-C/レスタロールの値とアポリポ蛋白A1の値が有意に高かった。DAG群では初期のLDLの粒子径サイズが小さい程(<25.5nm)、粒子径の増加が認められた。	42

ジアシルグリセロール有効性試験(ヒト有効性)／過剰摂取安全性)－5

試験	雑誌名／報告方法／(試験期間)	著者／試験実施機関名	表題／実験名称／(目的)	対象 n(DAG群/総n) 摂取期間 DAG/TAG摂取量	試験方法／項目	結果	引用文献資料番号
長期 摂取 (特定)	Diabetes Care, 29(2), 417-419 (2006)	K. Yamamoto, et al.	Diet therapy with diacylglycerol oil delays the progression of renal failure in type 2 diabetic patients with nephropathy 〔糖尿病性腎症患者への影響評価〕	2型糖尿病性腎症患者 8/15(ハラルル) 6ヶ月: 摂取目安量 10g/日	腎症を合併した2型糖尿病性腎症患者の食事指導におけるDAG油の長期摂取の影響を検証した。被験者は食事指導を受けながら、対照としてこれまで使用している食用油を使用する群と、食用油をDAG油に置き換えて使用することを希望する群に分けられた。それぞれの食用油の1日の摂取目安量を10gとして、6ヶ月間使用した。	対照群と比較して、DAG群では体重、BMI及び空腹時血清トリグリセリドの値が有意に減少した。また、DAG群の血清クレアチニン値は安定に推移したのに対し、対照群では有意な上昇が確認された。その後、DAG油の使用意向を全被験者に確認し、3年間追跡した。結果、DAG油を継続使用または食用油をDAG油に変えた被験者では、腎機能の低下が抑制された。	43
	Clin. Nutr., 27(2), 203-211 (2008)	D. Li, et al.	Diacylglycerol-induced improvement of whole-body insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus: A long-term randomized, double-blind controlled study	中国2型糖尿病病男 女患者 60/112 (ハラルル)4ヶ月 25g/日	DAG油の長期摂取が、糖尿病の進展及び冠動脈性疾患の危険因子やパラメーターに及ぼす影響を、中国の2型糖尿病患者127名を対象に検討した。試験油としてCDAG油と脂肪酸組成を揃えたTAG油を用いた。全被験者はTAG油を摂取する14日間の前観察期間終了後、2群に分けられDAG油またはTAG油を1日25g、120日間摂取した。	DAG油摂取群では体重、BMI、ウエスト周囲長、HOMA-IR、血清インスリン及びレプチン濃度に初期値からの有意な減少が認められた。一方、TAG油摂取群では有意な変化は認められなかった。また、肝臓、腎臓、膵臓、心臓、骨格筋中の必須脂肪酸には両群間で差は認められず、有害な作用も認められなかった。	44
	日本臨床栄養学会雑誌, 21(3,4), 35-38 (2000)	寺本民生ら	ジアシルグリセロールの透析患者高脂血症に及ぼす影響	高脂血症透析患者 10/10(セテチン)2ヶ月 3ヶ月: 自白摂取	高脂血症の透析患者に対し、家庭で使用している食用油をDAG油に3ヶ月間置き換えて試験を行なった。身体計測、血液検査及び膵部CTを行ない、試験開始時もしくは予後調査の値と比較した。	DAG油の平均摂取量は約9.8g/dであった。またエネルギーや脂質摂取量が試験開始前と比較して増加したにもかかわらず、内臓脂肪面積、VLDL-Lp(a)の減少とHDLの増加が認められた。論文中に記載していないが、DAGに起因する有害事象は認められなかった。2-3ヶ月後の予後調査においてこれらの効果は、試験開始時の値に戻る傾向が認められた。	45
	日本臨床栄養学会雑誌, 29(1), 14-19 (2007)	山本國夫ら	ジアシルグリセロールの長期摂取が腹膜透析患者の血清脂質に及ぼす影響	腹膜透析患者 6/6(セテチン)6ヶ月 10g/日	腹膜透析患者の食事指導におけるDAG油の長期摂取の影響を検証した。被験者は食事指導を受けながら、対照としてこれまで使用している食用油を使用する群と、食用油をDAG油に置き換えて、1日の摂取目安量を10gとして6ヶ月間使用した。	一人を除き体重、BMI及び血圧に変化は認められなかった。また、血糖、血清アルブミン、腎機能についてもDAG摂取前後で有意な変化は認められなかった。腎臓代謝調節では、血清総コレステロール、HDLコレステロールに有意な変動は認められなかったが、血清トリグリセリドの値が有意に減少し、6人中5人に動脈硬化指数の減少が認められた。	46
	Mtabolism, 54(1), 67-71 (2005)	K. Yamamoto, et al.	Effects of diacylglycerol administration on serum triacylglycerol in a patient homozygous for complete lipoprotein lipase deletion	リポ蛋白リパーゼ(LPL)完全欠損症患者の血清中性脂肪濃度に及ぼすDAG油摂取の影響を検証した。継続摂取試験ではDAG油を使用した朝食と夕食を3ヶ月間摂取させた。DAG油の目標摂取量を1日20gとした。	リポ蛋白リパーゼ(LPL)完全欠損症患者の血清中性脂肪濃度に及ぼすDAG油摂取の影響を検証した。継続摂取試験ではDAG油を使用した朝食と夕食を3ヶ月間摂取させた。DAG油の目標摂取量を1日20gとした。	DAG油の摂取量増加に伴い中性脂肪濃度の低下が認められた。	27