

目次

ILSI Japan CHP と私	1
戸上 貴司	
健康長寿を支える骨格筋と食品成分	4
三浦 進司	
運動と栄養による動脈硬化の改善効果	10
家光 素行	
油と腸内フローラから考える健康科学の新展開	16
細見 晃司／國澤 純	
健康寿命延伸につながる食事	25
黒谷 佳代	
食品をはじめとする化学物質の安全性確保において動物実験がなぜ「まだ」必要なのか？ ...	33
中江 大	
＜研究所紹介＞	
山崎製パングループの研究開発体制：21 世紀の食の最先端と文化創造への挑戦	40
井上 茂孝	
東京大学 ILSI Japan 寄付講座「機能性食品ゲノミクス」主催シンポジウム	
「機能性食品科学の基盤から実用化に至る統合的成果と新たな息吹き」レポート ...	46
岡田 晋治	

< ILSI の仲間たち >

第 10 回 BeSeTo 会議	54
滑川 啓介／松山 菜月	

会報

I. 会員の異動	62
II. ILSI Japan の主な動き	62
III. 発刊のお知らせ	64
IV. ILSI Japan 出版物	65

CONTENTS

Retrospection of the Time of ILSI Japan CHP	1
TAKASHI TOGAMI	
Importance of Skeletal Muscle for Supporting Healthy Longevity and the Effects of Food Ingredients	4
SHINJI MIURA	
Improvement of Arterial Stiffness by Exercise and Nutrition	10
MOTOYUKI IEMITSU	
Oils and Gut Bacteria for the Control of Wellness and Diseases	16
KOJI HOSOMI / JUN KUNISAWA	
Diet for Extending Healthy Life Expectancy	25
KAYO KUROTANI	
Why Do We “Still” Need Animal Experiments for the Assurance of the Safety of Food and the Other Chemicals?	33
DAI NAKAE	
<Research Institute of ILSI Japan Members>	
The Research and Development of the Yamazaki Baking Group: Leading the Food Market in the 21st Century and Challenging Cultural Creation	40
SHIGETAKA INOUE	
Report on the Symposium “Integrated Achievement of Functional Food Science and Its New Breath” Organized by the ILSI Japan-Endowed Chair of Functional Food Genomics	46
SHINJI OKADA	

<Friends in ILSI>

Report of the 10th BeSeTo Meeting, Taipei	54
KEISUKE NAMEKAWA / NATSUKI MATSUYAMA	

From ILSI Japan

I . Member Changes	62
II . Record of ILSI Japan Activities	62
III . ILSI Japan's New Publications	64
IV . ILSI Japan Publications	65

ILSI Japan CHP と私

ILSI Japan CHP (健康推進協力センター)
シニアアドバイザー
ILSI Japan 理事

戸上 貴司



1. ILSI との出会い

私が ILSI Center for Health Promotion (CHP) に関わることとなったのは、日本コカ・コーラ社に入社して、初めて Dr. Alex Malaspina (ILSI 初代会長で当時、コカ・コーラ社の副社長) に会い、ILSI の重要性について非常に熱心に説かれたことが始まりです。当時、彼は会社の中で、品質保証、栄養、製品開発に係る重要な立場にいました。私は、食品、飲料の原材料と、最終製品を製造するプロセスの開発を行うエンジニアリングに従事しておりました。通常ですと、互いに共同作業をする立場ではありませんでしたが、私が世界規模で特殊原料を開発する立場になったことがきっかけで、Dr. Malaspina と数年間共同で仕事をするようになりました。

その頃、ILSI の活動が大きく発展するにともない、小生もその活動に参加することになりました。特に中心となって携わってきた ILSI Japan CHP は、ILSI Japan 前会長で東北大学名誉教授の木村修一先生を中心に、日本の科学者及び、企業の専門家の参加を得て、1998 年に正式に活動を始めて以来、日本国内にとどまらず、中国、ベトナム、フィリピン、カンボジア、インド等のアジアの国々で Project PAN (Physical Activity and Nutrition: 身体活動と栄養)、Project IDEA (Iron Deficiency Elimination Action: 鉄欠乏性貧血症の撲滅運動)、Project SWAN (Safe Water and Nutrition: 安全

な水の供給と栄養・保健環境の改善) の活動を行って参りました。その活動は国際的に著名な学術誌に 30 報以上も報告されております。

2. Project について

(1) Project PAN

ILSI Japan CHP として、最初に手掛けた仕事は日本版「TAKE10!®」の開発でした。

「TAKE10!®」とはそもそも、米国で Project PAN を進める中で、子供の肥満予防の教材プログラムとして開発されたものでしたが、Dr. Malaspina から、そのプログラムを日本でも展開してほしいという依頼があったのです。

しかしながら日本では、小学校におけるプログラムの普及には様々な制約があり、また普及の必要性も小さいと思われました。当時、介護保険制度はまだ導入されておりましたが、高齢社会に対する不安が非常に大きくなってきたところでもあり、今後の日本にとってはむしろ高齢期のためのプログラムが重要であると考えました。そこで、Project PAN のコンセプトと「TAKE10!®」という名称を引き継ぎ、日本独自のプログラム開発を行うこととなりました。多くの専門家と ILSI Japan のスタッフの協力のもと、日本版「TAKE10!®」は、「1 日

Retrospection of the Time of ILSI Japan CHP

TAKASHI TOGAMI
Senior Advisor,
ILSI Japan CHP
Member of
ILSI Japan Board of Trustees

10 分間の運動を 2 回から 3 回しましょう！」と「1 日 10 の食品群を食べましょう！」という 2 つの意味を持つプログラムとして始動しました。本プログラムの主軸となった「テイクテン食生活チェック表」は、現在も多くの自治体やメディアで活用されています。

その後、Project PAN は、国内で主に 2 つのプログラムを柱に活動を行ってきました。1 つは、前述の元気で長生きのためのプログラム TAKE10![®] です。自治体からの委託を受けて介護予防教室を開催したり、シルバー人材センターや社会福祉協議会からの委託を受けて、地域の人材育成を行ったりしております。また、学生ボランティアを育成し、災害復興支援活動を行い、さらに、この学生育成プログラムを被災地以外でも活用する試みを検討しています。この取り組みは海外へと拡がり、ベトナムでは、ベトナム版テイクテンとして、2011 年から現地の高齢者ボランティアが主体となって取り組みが始まり、現在も継続的に 6 つの地域で活動が行われています。今後、カンボジアやインドネシアでの活用も検討中です。

もう 1 つは、生活習慣病予防のプログラム LiSM10 (Life Style Modification¹⁰) で、主に職域における特定保健指導をサポートするプログラムとして開発されました。3 回の介入研究を経て、これまで得られた科学的成果が認められ、米国国立がん研究所の Web サイトにアジアで初のプログラムとして掲載されました。

両プログラムとも、その効果については国内外の学会や科学雑誌で公開されています。

(2) Project IDEA

Project IDEA は、1998 年以来、それぞれの地域の食文化パターンに合わせて、その地域で市販されている主食や調味料に有効な鉄分を添加する、すなわち毎日の食事を通して欠乏栄養素を補給することにより鉄欠乏性貧血症を予防する活動を続けてきました。これまでに、中国では醤油にキレート鉄を強化し、安定性・安全性試験、実証試験等、一連の試験を成功裡に終了し、その後、鉄強化魚醤が市場へと導入されました。また、ベトナムでは魚醤への鉄強化、カンボジアでは魚醤、醤油への鉄強化による貧血症の改善に成功しました。さらに、フィリピンにおいては、アジアの主食である米に鉄を強化し、その強化米をフィリピン国内のみならず、ベトナムやカンボジアでも活用する試みが始まっています。イ

ンドでは、米に鉄、亜鉛、リジン強化することによる鉄欠乏性貧血症の改善を研究中であります。

これら栄養強化米の開発と市場導入のための多国間コンソーシアム会議を、第 1 回 (2014 年 7 月 3 日 - 4 日、ハノイ市・ベトナム)、第 2 回 (2015 年 9 月 17 - 18 日、ダバオ市・フィリピン)、第 3 回 (2016 年 12 月 15-16 日、ニューデリー市・インド) にて開催致しました。

(3) Project SWAN

Project SWAN は、アジアの途上国において、安全な水を確認し、栄養・保健環境を改善することを目的に、2001 年にベトナム国立栄養研究所 (NIN) の協力を得て開始しました。

2005 年から 2013 年までは、JICA (国際協力機構) 草の根技術協力事業 (草の根パートナー型) から 2 期継続して支援を得、「安全な水の供給と栄養・保健環境の改善事業」を実施しました。このプロジェクトでは、①「水処理施設の運転を最適化し、安全な水を供給する」②「住民が水・栄養・保健衛生に関して知識を得、家庭レベルで実践する」という具体的目標を掲げ、これらが継続的に実践されるための住民参加型のモデル作りを行いました。さらには、行政間の連携を強化することで、約 12 万人が直接の恩恵を享受しました。

ベトナムでの経験及び成果をもとに、インドネシアでは、ILSI 東南アジア支部と協力し、インドネシアにおける Project SWAN の実施を検討しています。2016 年～2017 年には、外務省 NGO 事業補助金の支援を受け、インドネシアにおける水・栄養分野の政策や、飲料水の実態調査及び水質調査を行いました。

3. 最後に

この場をお借りして、ILSI Japan CHP の科学的側面をご支援頂きました学界の先生方に深く感謝を申し上げます。特に、Project PAN では、鈴木隆生先生 (桜美林大学 老年学総合研究所 所長)、荒尾孝先生 (前 早稲田大学 スポーツ科学学術院 スポーツ科学部 教授)、Project IDEA と SWAN では、神馬正峰先生 (東京大学大学院 医学系研究科 国際地域保健学教室 教授) に、多大なご指導とご協力を頂いております。先生方のご協力なしに、これまでの成果は達成できなかったでし

う。また、ILSI Japan CHP のプロジェクト担当マネージャーの献身的な努力があってこそ ILSI Japan CHP であります。Project PAN：木村美佳、Project IDEA：中西由季子、Project SWAN：高梨久美子、この方々にも感謝申し上げます。今後も、ILSI Japan CHP は、ILSI の活動の中で重要な役割を担っていただけるものと期待しております。取出恭彦氏が ILSI Japan CHP 新代表に就任し、新体制の下で、海外支部との連携を計りながら、ILSI Japan CHP が益々発展していくことを心より祈っております。

略歴

戸上 貴司(とがみ たかし)

- 1963 年 早稲田大学第一理工学部応用化学科 卒業
- 1966 年 早稲田大学第一理工学部大学院 卒業
- 1966 年 日本コカ・コーラ株式会社研究開発部
- 1987 年 同 技術担当取締役上級副社長
- 1995 年 コカ・コーラパシフィック技術センター株式会社代表取締役社長（兼任）
- 1997 年 日本コカ・コーラ株式会社学術担当取締役
- 1999 年 同 相談役

- 1985 年～ 日本国際生命科学協会 副理事長等歴任（現・国際生命科学研究機構 理事）
- 2001 年～2018 年 ILSI Japan CHP 代表
- 2018 年 ILSI Japan CHP シニアアドバイザー

健康長寿を支える骨格筋と食品成分

静岡県立大学
食品栄養科学部
教授

三浦 進司



要 旨

超高齢化社会特有の健康問題として、骨格筋機能の低下を伴う「ロコモティブシンドローム（ロコモ）」が注目されている。筋機能維持には筋持久力の向上や筋量増加が求められるため、運動トレーニングや適切な栄養素摂取が重要とされてきた。しかし、筋機能低下に対して現在推奨されている処置方法は、効果が不十分であることや実行自体が不可能な場合が多く、また薬物療法が存在しないため、筋機能の低下防止は未だ満たされていない医療ニーズ（アンメットメディカルニーズ）である。骨格筋機能を向上させる食素材は「健康保持用摂取品」として幅広く受け入れられることが予測されるが、現在ロコモを対象として上市されている製品は多くはない。著者らは、運動トレーニングや不活動によって骨格筋に引き起こされる現象とその分子メカニズムの研究成果をもとに、骨格筋機能維持・増進に役立つ化合物・食品成分の探索を実施している。本稿では、ロコモを対象として製品化されている成分について紹介するとともに、最近の研究で注目されている、ロコモ対策に有望視されている新規成分について解説する。さらに、著者らの取り組みと今後の展望についても紹介する。東京オリンピックを2年後に控え、世界中から日本食に関心が寄せられている中で、日本発の健康長寿ブランドの1つとして、ロコモ予防に有効な食品成分を世界に向けて訴求するチャンスが到来している。

* * * * *

<Summary>

As a health problem specific to super aging societies, "Locomotive Syndrome (LOCOMO)" which attenuates skeletal muscle function has been attracting attention. Since both muscle endurance improvement and muscle mass increase are necessary for muscle function maintenance, exercise training and proper nutrient intake have long been considered important. However, treatment methods currently recommended to counter muscle function decline are often insufficient in effect, execution is often impossible, and since there is no drug based therapy available, prevention of muscle function decline has not yet been achieved. Food ingredients that improve skeletal muscle function are expected to become widely available and accepted for health maintenance, but there are not many products currently on the market for LOCOMO. The authors are conducting a survey of compounds and food ingredients useful for maintenance and promotion of skeletal muscle function based on research on the effects on skeletal muscle of exercise training vs inactivity and the underlying molecular mechanisms. In this article, we

Importance of Skeletal Muscle for Supporting
Healthy Longevity and the Effects of Food
Ingredients

SHINJI MIURA, Ph.D.
Professor
School of Food and Nutritional Sciences
University of Shizuoka

introduce ingredients that are currently on the market for LOCOMO and explain the novel ingredients that are regarded as promising against LOCOMO, an area which has been drawing attention in recently. In addition, we will also introduce our research and future prospects. With the Tokyo Olympic Games in two years, Japanese food has gained attention in foreign markets. Opportunities to appeal food ingredients effective against LOCOMO as healthy longevity products from Japan will undoubtedly grow.

1. 骨格筋について

骨格筋はヒトの体重の約 40 % を占め、人体で最も大きい組織でありタンパク質(アミノ酸)の形でエネルギー貯蔵を行なっている。飢餓時には、骨格筋はアクチンやミオシンといった構成タンパク質を分解し、生成したアミノ酸が他臓器にてエネルギー源として利用される。骨格筋は環境の変化に順応する可塑性があり、例えば、適切な運動トレーニングと十分な栄養により肥大する。骨格筋の肥大化については、同化ホルモンであるインスリンや IGF-1 などの作用が知られるとともに、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) が骨格筋を肥大させるという知見がある。一方、寝たきりやギプス固定、飢餓や加齢などによって、骨格筋の萎縮が生じる。高齢化社会を迎えている我が国において、生活の質の維持に大きな役割を果たす骨格筋の代謝能および肥大・萎縮の分子機序を理解することは、国民の健康の維持・増進を目指した筋萎縮・筋機能不全の予防法の開発のために重要である。

2. ロコモ発症と加齢に伴う骨格筋の萎縮

2007 年 10 月に日本整形外科学会が提唱したロコモは、「運動器の障害によって、移動機能が低下した状態」をいう。ロコモが進行すると、ヒトの生活活動の自立性を阻害し、介護が必要となるリスクを高め、あるいは介護が必要になる。運動器は骨、関節・軟骨・椎間板、筋肉・神経系の 3 つの構成要素からなり、これら構成要素において頻度の高い疾患に骨粗しょう症、変形性関節症・脊椎症、サルコペニアなどがある。これらは疼痛、関節可動域制限、筋力低下などを来し、ヒトの移動機能を低下させる。高齢者では、これらが複合的に関係することにより移動機能が低下しやすくなる。サルコペニアは、加齢とともに起こる筋肉量の減少を意味する。サルコペニアの成因は多要素であるが、中核的な問題として

活動量不足がある。そのためサルコペニアを予防・改善するためには、筋力トレーニングや身体活動量の向上が重要になる。また、高齢期における栄養障害あるいは低栄養もサルコペニアの要因となるため、食事による栄養素摂取も重要となる。

3. タンパク質、アミノ酸摂取と筋萎縮の予防

筋肉の肥大と萎縮は、筋タンパク質の合成と分解のバランスで決定されるため、筋萎縮を予防するためには、筋肉におけるタンパク質合成を促進し、分解を抑制する必要がある。骨格筋にはアミノ酸供給に対して筋タンパク質量を調節する機構が存在する¹⁾。筋肉へのアミノ酸供給の増加は、筋タンパク質合成を活性化するが、そのためには (1) 血管拡張による筋組織への栄養素およびホルモンの送達に関与する血管内皮機能、(2) 血液から内皮細胞、間質腔、および最終的には筋細胞へのアミノ酸輸送に関与するアミノ酸輸送体、(3) アミノ酸による mammalian / mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) 活性化と転写因子 activating transcription factor 4 (ATF4) の阻害、といった 3 つの要因が重要であると考えられている。アミノ酸のうち、ロイシンには mTORC1 シグナルの増強作用があることが知られている。最近では、ロイシンセンサーとして Sestrin 2 が同定されている。ロイシンは、Sestrin 2 と Gap activity toward Rags 2 (GATOR2) 複合体との相互作用を遮断し、mTORC1 を活性化する。また、新たに同定されたアルギニンセンサー cellular arginine sensor for mTORC1 (CASTOR 1) についても同様の機構が存在し、アルギニンは CASTOR 1 と GATOR2 複合体との相互作用を遮断し、mTORC1 の活性化をもたらす。このように、ロイシンを多く含むタンパク質や、ロイシンの摂取には、筋タンパク質合成促進作用がある。実際に、ロイシンを多く含むホエイタンパク質の摂取は、ヒトにおいて

筋タンパク質合成速度を促進することが示されている。また、ロイシン高含有必須アミノ酸が骨格筋機能の改善に有効な機能性表示食品として開発され、販売されている。

しかし、ロイシン摂取による筋タンパク質合成促進作用には年齢による差が存在することも示唆されている。Moore らによる検討では、平均年齢 22 歳のグループではロイシン摂取による筋タンパク質合成の促進が 0.24 g/kg 体重で最大値に到達したのに対し、平均 71 歳のグループでは同様の効果を得るためには 0.40 g/kg 体重のロイシン摂取が必要であることが明らかにされた²⁾。ロイシン摂取による筋タンパク質合成促進作用が、加齢に伴って低下することは anabolic resistance と呼ばれ、血管内皮機能の低下が関与していることが示唆されている³⁾。

4. 摂取する脂肪酸種と筋萎縮の予防

中鎖脂肪酸とロイシン高含有必須アミノ酸、ビタミン D の同時摂取が、高齢者の筋機能を改善する可能性が示唆されている⁴⁾。すなわち、平均 87 歳の高齢者に対して、3 か月間、連日、夕食に必須アミノ酸サプリ 3 g/日 (ロイシン 1.2 g/日)、ビタミン D 20 µg (800 IU)、中鎖脂肪酸含有油 6 g を同時に摂取すると、要介護状態にある高齢者の筋力や筋肉機能が改善することが明らかにされた。一方で、中鎖脂肪酸含有油の代わりに長鎖脂肪酸含有油を摂取させた群では、筋機能改善効果が認められなかった。通常状態の食事と比べ、介入による栄養素の摂取量はビタミン D が 3 倍、ロイシンが 1.3 倍、中鎖脂肪酸が 60 倍の増加となる。したがって、中鎖脂肪酸とビタミン D の摂取量の増加が筋機能改善効果を促している可能性が考えられる。また、ロイシン摂取量のわずかな増加が関与している可能性も否定できない。

一方、魚油に含まれるエイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸にも骨格筋機能の改善作用が認められており、60 歳以上の高齢者を対象とした介入試験において筋タンパク質合成速度促進、筋力向上、バランスや歩行速度などの身体機能向上が認められている^{5, 6, 7, 8)}。それらの効果をもたらす作用機序については、エネルギー貯蔵形態の改善によるタンパク質消費抑制作用や⁹⁾、小胞体ストレス改善作用などが言われている¹⁰⁾。

5. 筋萎縮抑制化合物としてのトマチジン、ウルソール酸の発見

Dyle らはコネクティブマップと呼ばれる手法を用い、1,309 種類の低分子化合物の中から筋萎縮抑制効果のある化合物のスクリーニングを行った。具体的には PC3 (前立腺がん細胞)、HL60 (白血病細胞)、MCF7 (乳がん細胞) に化合物を作用させた時の遺伝子発現パターンと、筋萎縮時に認められる遺伝子発現パターンが負に相関する化合物の同定を目的としており、その結果、ウルソール酸とトマチジンが見いだされた^{11, 12)}。

これまでに、筋萎縮による筋力・筋量低下に対するトマチジンの有効性が動物実験レベルで検証されている。61 週齢の高齢モデルマウスに 0.05 % トマチジン含有餌を 5 週間与えた実験では、筋重量、筋線維径、筋力、持久力の有意な増加が認められた¹²⁾。さらに、トマチジン 25 mg/kg を 24 時間絶食モデルマウスに 2 回、ギプス固定による廃用性筋萎縮モデルマウスに 1 日 2 回、8 日間、腹腔内投与した場合にも、筋萎縮の抑制効果が認められている¹²⁾。トマチジンの作用メカニズムとしては、筋タンパク質合成の抑制に関連する遺伝子の発現を調節する転写因子 ATF4 の活性を抑制するためであることが報告されている¹³⁾。

これまで、トマト生産過程に生じる青トマトやトマト葉茎は産業廃棄物としての価値がなく、生産者の頭を悩ます存在であった。しかしながら、青トマトやトマト葉茎にはトマチジンの配糖体である α -トマチンが 144 ~ 975 mg/kg 含まれているため¹⁴⁾、これらトマト未利用資源はトマチジンの供給源として期待される。農林水産省がまとめた平成 27 年産指定野菜 (春野菜、夏秋野菜等) の作付面積、収穫量及び出荷量によれば、トマト葉は全国で年間 140 万トンが廃棄され、トマチジンに換算すると 565 トンが廃棄されていることになる。しかし、トマト植物中に存在する α -トマチンは忌避成分であり毒性を示すことが報告されている¹⁵⁾。ゆえに、青トマトやトマト葉茎を食品素材として活用するためには、 α -トマチンをトマチジンに変換した上で、有効性、安全性を評価する必要がある。

著者らは青トマトおよびわき芽 (茎の付け根から出る芽) を酢酸抽出、アルカリ処理して α -トマチンを抽出した後、塩酸で加水分解処理することで、34.8 % ~ 56.0 % のトマチジンを含むトマチジン含有エキスを作

製した。現在、トマト未利用資源から抽出したトマチジンの筋萎縮抑制作用が認められるか否か検討を続けている。

6. FOXO1、PGC-1 α を標的とした骨格筋機能改善物質の探索

Forkhead protein-O1 (FOXO1) はフォークヘッド型の転写因子であり、生体代謝の同化ホルモンであるインスリンシグナルに拮抗する。著者らは、数年来、個体レベルで FOXO1 の骨格筋代謝調節機構を検討してきた。すなわち、エネルギー欠乏により骨格筋における FOXO1 の遺伝子発現が増加すること¹⁶⁾を踏まえ、FOXO1 を骨格筋特異的に過剰発現する遺伝子改変マウスを作製し、FOXO1 が骨格筋萎縮を引き起こすことを示した¹⁷⁾。また、タンパク質分解酵素遺伝子が FOXO1 によって転写活性化されることを示した¹⁸⁾。この結果は、FOXO1 が骨格筋でのエネルギー欠乏への適応（タンパク質分解促進）に役割を果たすことを示唆する。

一方、運動によって骨格筋で発現増加する転写共役因子 PPAR γ co-activator 1 α (PGC1 α) は、ミトコンドリア生合成に関わる遺伝子を系統的に発現制御する。これまでに著者らは PGC-1 α を骨格筋特異的に過剰発現させたトランスジェニックマウスを独自に作製し、筋線維タイプの遅筋化、ミトコンドリア増殖促進、毛細血管新生促進、脂肪酸や分岐鎖アミノ酸代謝促進、持久力向上など、持久運動トレーニングによって惹起される表現型を示すことを明らかにした^{19, 20, 21, 22, 23, 24, 25)}。この結果は、PGC-1 α が骨格筋の持久力向上に役割を果たすことを示唆する。

以上の背景より、FOXO1 を阻害する物質、PGC-1 α を活性化する物質は筋機能の維持改善に有用であることが考えられるため、著者らは化合物ライブラリーからの候補物質の探索を行っており、これまでにビタミン D が培養骨格筋細胞において FOXO1 を阻害することを発見している²⁶⁾。

7. フラボノイド類の骨格筋機能への影響

フラボノイド類の一部の化合物には PGC-1 α を活性化作用があることや、運動持久力を向上させる可能性があることが示されている。そのうち、レスベラトロールやシアニジン-3-グルコシドは、骨格筋細胞中の phosphodiesterase 活性を抑制し、AMP 依存性キナーゼの活性化を介して PGC-1 α を活性化させることが示されており、このことが持久運動能力の向上に寄与することが考えられている^{27, 28)}。また、ケルセチン投与は骨格筋中の PGC-1 α 発現量の増加とともに、運動持久力を向上させることも報告されている²⁹⁾。また、「中高年齢者において加齢により衰える歩行能力の維持に役立つ」³⁰⁾として機能性表示食品に登録されているブラックジンジャー由来の 5,7-ジメトキシフラボンにも培養骨格筋細胞における PGC-1 α の発現量を増加させる効果が示されており³¹⁾、この効果が身体パフォーマンス向上に寄与している可能性がある。

8. おわりに

高齢者や身体が不自由な人にとって、運動による筋力・筋量維持が困難なケースが多い。これはさらなる筋力・筋量低下を招き、自立度の低下という悪循環を引き起こしかねない。筋萎縮予防のための食素材が開発できれば、運動の実施が難しい人でも、食事による筋力・筋量維持が可能となるかもしれない。今後はヒトに対する関与成分の有効性や安全性を明らかにし、より多くの人々が老後も自立した生活を送る手助けとなることを渴望する。

<参考文献>

- 1) Moro, T., Ebert, S. M., Adams, C. M. & Rasmussen, B. B. Amino Acid Sensing in Skeletal Muscle. *Trends Endocrinol. Metab.* 27, 796–806 (2016).
- 2) Moore, D. R. et al. Protein ingestion to stimulate myofibrillar protein synthesis requires greater relative protein intakes in healthy older versus younger men. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*

- 70, 57–62 (2015).
- 3) Dillon, E. L. et al. Muscle protein metabolism responds similarly to exogenous amino acids in healthy younger and older adults during NO-induced hyperemia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 301, R1408–17 (2011).
 - 4) Abe, S., Ezaki, O. & Suzuki, M. Medium-Chain Triglycerides in Combination with Leucine and Vitamin D Increase Muscle Strength and Function in Frail Elderly Adults in a Randomized Controlled Trial. *J. Nutr.* 146, 1017–1026 (2016).
 - 5) Hutchins-Wiese, H. L. et al. The impact of supplemental n-3 long chain polyunsaturated fatty acids and dietary antioxidants on physical performance in postmenopausal women. *J. Nutr. Health Aging* 17, 76–80 (2013).
 - 6) Rodacki, C. L. N. et al. Fish-oil supplementation enhances the effects of strength training in elderly women. *Am. J. Clin. Nutr.* 95, 428–436 (2012).
 - 7) Smith, G. I. et al. Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 102, 115–122 (2015).
 - 8) Da Boit, M. et al. Sex differences in the effect of fish-oil supplementation on the adaptive response to resistance exercise training in older people: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 105, 151–158 (2017).
 - 9) Deval, C. et al. Docosahexaenoic acid-supplementation prior to fasting prevents muscle atrophy in mice. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle* 7, 587–603 (2016).
 - 10) Woodworth-Hobbs, M. E. et al. Docosahexaenoic acid counteracts palmitate-induced endoplasmic reticulum stress in C2C12 myotubes: Impact on muscle atrophy. *Physiol. Rep.* 5, (2017).
 - 11) Kunkel, S. D. et al. mRNA expression signatures of human skeletal muscle atrophy identify a natural compound that increases muscle mass. *Cell Metab.* 13, 627–638 (2011).
 - 12) Dyle, M. C. et al. Systems-based discovery of tomatidine as a natural small molecule inhibitor of skeletal muscle atrophy. *J. Biol. Chem.* 289, 14913–14924 (2014).
 - 13) Ebert, S. M. et al. Identification and small molecule inhibition of an activating transcription factor 4 (ATF4)-dependent pathway to age-related skeletal muscle weakness and atrophy. *J. Biol. Chem.* 290, 25497–25511 (2015).
 - 14) Friedman, M. Tomato glycoalkaloids: role in the plant and in the diet. *J. Agric. Food Chem.* 50, 5751–5780 (2002).
 - 15) Nishie, K., Norred, W. P. & Swain, A. P. Pharmacology and toxicology of chaconine and tomatine. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 12, 657–668 (1975).
 - 16) Kamei, Y. et al. A forkhead transcription factor FKHR up-regulates lipoprotein lipase expression in skeletal muscle. *FEBS Lett.* 536, (2003).
 - 17) Kamei, Y. et al. Skeletal muscle FOXO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated type I (slow twitch/red muscle) fiber genes, and impaired glycemic control. *J. Biol. Chem.* 279, (2004).
 - 18) Yamazaki, Y. et al. The cathepsin L gene is a direct target of FOXO1 in skeletal muscle. *Biochem. J.* 427, (2010).
 - 19) Miura, S., Kai, Y., Ono, M. & Ezaki, O. Overexpression of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α down-regulates GLUT4 mRNA in skeletal muscles. *J. Biol. Chem.* 278, (2003).
 - 20) Miura, S. et al. Overexpression of peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator-1 α leads to muscle atrophy with depletion of ATP. *Am. J. Pathol.* 169, (2006).
 - 21) Miura, S., Kai, Y., Kamei, Y. & Ezaki, O. Isoform-specific increases in murine skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α (PGC-1 α) mRNA in response to β 2-adrenergic receptor activation and exercise. *Endocrinology* 149, (2008).
 - 22) Tadaishi, M. et al. Skeletal muscle-specific expression of PGC-1 α -b, an exercise-responsive

isoform, increases exercise capacity and peak oxygen uptake. PLoS One 6, (2011).

- 23) Hatazawa, Y. et al. PGC-1 α -mediated branched-chain amino acid metabolism in the skeletal muscle. PLoS One 9, (2014).
- 24) Kano, Y., Miura, S., Eshima, H., Ezaki, O. & Poole, D. C. The effects of PGC-1 α on control of microvascular PO₂ kinetics following onset of muscle contractions. J. Appl. Physiol. 117, (2014).
- 25) Hatazawa, Y. et al. Metabolomic analysis of the skeletal muscle mice overexpressing PGC-1 α . PLoS One 10, (2015).
- 26) Hirose, Y., Onishi, T., Miura, S., Hatazawa, Y. & Kamei, Y. Vitamin D Attenuates FOXO1-Target Atrophy Gene Expression in C2C12 Muscle Cells. J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 64, 229-232 (2018).
- 27) Hart, N. et al. Resveratrol enhances exercise training responses in rats selectively bred for high running performance. Food Chem. Toxicol. 61, 53-59 (2013).
- 28) Matsukawa, T. et al. Upregulation of skeletal muscle PGC-1 α through the elevation of cyclic AMP levels by Cyanidin-3-glucoside enhances exercise performance. Sci. Rep. 7, 44799 (2017).
- 29) Davis, J. M., Murphy, E. A., Carmichael, M. D. & Davis, B. Quercetin increases brain and muscle mitochondrial biogenesis and exercise tolerance. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 296, R1071-7 (2009).
- 30) Wattanathorn, J. et al. Positive Modulation Effect of 8-Week Consumption of Kaempferia parviflora on Health-Related Physical Fitness and Oxidative Status in Healthy Elderly Volunteers. Evid. Based. Complement. Alternat. Med. 2012, 732816 (2012).
- 31) Toda, K. et al. Enhancement of energy production by black ginger extract containing polymethoxy flavonoids in myocytes through improving glucose, lactic acid and lipid metabolism. J. Nat. Med. 70, 163-172 (2016).

略歴

三浦 進司(みうら しんじ)博士(薬学)

学歴：1989年3月 京都薬科大学薬学部製薬化学科卒業

1991年3月 京都薬科大学大学院薬学研究科博士前期課程修了

1996年3月 静岡県立大学大学院薬学研究科博士後期課程修了

学位：1996年3月 博士(薬学)、静岡県立大学

職歴：1991年4月～1992年10月

第一製薬株式会社医薬開発第二部

1998年1月～1999年2月

Visiting Fellow, Laboratory of Cellular and Developmental Biology (LCDB), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), National Institutes of Health (NIH)

1999年3月～2001年2月

日本学術振興会海外特別研究員, LCDB/NIDDK/NIH

2001年3月～2001年5月

Visiting Fellow, LCDB/NIDDK/NIH

2001年5月～2004年3月

独立行政法人国立健康・栄養研究所 生活習慣病研究部 任期付研究員

2004年4月～2006年3月

独立行政法人国立健康・栄養研究所 生活習慣病研究部 主任研究員

2006年4月～2011年3月

独立行政法人国立健康・栄養研究所 基礎栄養プログラム 脂質・糖代謝プロジェクト プロジェクトリーダー

2011年4月～2012年3月

独立行政法人国立健康・栄養研究所 基礎栄養研究部 脂質・糖代謝研究室 室長

2012年4月～2014年11月

静岡県立大学食品栄養科学部 栄養生命科学科 准教授

2014年12月～現在

静岡県立大学食品栄養科学部 栄養生命科学科 教授

2015年4月～現在

首都大学東京大学院人間健康科学研究科人間健康科学専攻

ヘルスプロモーションサイエンス学域 客員教授

2015年4月～2017年3月

静岡県立大学食品栄養科学部 栄養生命科学科 学科長

2017年4月～現在

静岡県立大学食品栄養科学部 副学部長

運動と栄養による動脈硬化の改善効果

立命館大学
スポーツ健康科学部

家光 素行



要 旨

国内・外の年間死亡原因のうち、動脈硬化性心血管疾患（心疾患および脳血管疾患）は上位にある。加齢にともない動脈硬化度は増大するため、動脈硬化性心血管疾患の予防・改善は重要な課題である。継続的な有酸素性運動（ジョギングや自転車運動）は、動脈機能を亢進・改善させ、動脈血管の拡張作用を増大することで動脈硬化度を低下させることが知られている。また、有酸素性運動だけでなく、日常生活の中で行っている身体活動を継続的に増やすことで動脈硬化度を低下させる効果も報告されている。さらに、近年では、ストレッチ運動によっても動脈硬化度を低下させる可能性も報告されている。このような運動に対する動脈硬化の改善効果のメカニズムの1つには動脈血管から分泌される血管拡張物質の関与が明らかとなっている。加えて、近年では運動だけでなく、栄養摂取との併用効果によって動脈硬化度をさらに効果的に低下させることも報告されてきており、ラクトリペプチドやクルクミン、クロレラなどの効果が示されている。今後、さらに科学的根拠に基づく運動や栄養摂取による動脈硬化度を低下改善させる効果が明らかになることが期待される。

<Summary>

Cardiovascular diseases (heart and cerebrovascular diseases) are among the leading causes of death around the world. Prevention and improvement of cardiovascular diseases are important medical topics because arterial stiffness increases with advanced age. It is well known that regular aerobic exercise (jogging and bicycling) enhances and improves arterial function, leading to reduced arterial stiffness. In addition to the effects of aerobic training, higher daily physical activity reduces arterial stiffness. Furthermore, in recent years, the possibility of reducing arterial stiffness by stretching exercises has been shown. Vasodilators secreted from endothelial cells are involved in mechanisms resulting in reduced arterial stiffness following exercise. Additionally, in recent years, the combined effect of exercise and tailored nutrition show greater reductions in arterial stiffness, in which the effects of lactotripeptide, curcumin, chlorella, etc. have been shown. Thus, it is reasonable to expect future scientific evidence and studies to clarify the beneficial effects of exercise and nutrition on preventing or reducing arterial stiffness.

Improvement of Arterial Stiffness by Exercise and
Nutrition

MOTOYUKI IEMITSU
Faculty of Sport and HealthScience,
Ritsumeikan University

1. はじめに

現在、高齢化社会が進む中、国内の年間死亡原因の約25%程度が心疾患(死因の第2位)および脳血管疾患(死因の第4位)であり、世界的にも心疾患による死亡原因は上位にある。「血管は年とともに老いる(ウィリアム・オスラー)」といわれるように、中高齢期から動脈硬化性疾患(虚血性心疾患、脳血管疾患)などのリスクは急増する。さらに近年の生活習慣病の急増が、動脈硬化のリスクファクターを増大させ、医療費の増加による財政の圧迫を促進させている。そのため、加齢に伴う動脈硬化性疾患リスク増加の予防・改善は重要な課題である。これまでの研究結果から、継続的な有酸素性運動は、動脈の内皮機能を亢進・改善させ、平滑筋のトーンスや増殖を抑制することで動脈硬化に対して有益な効果を及ぼすことが知られている。近年、中高齢者における有酸素性運動を用いたトレーニング介入だけでなく、低強度で行えるストレッチ運動や身体活動量の増加が動脈硬化の発症リスクへ及ぼす効果についても報告されてきている。加えて、運動だけでなく、栄養摂取による動脈硬化度の改善や運動との併用効果に関する検討も報告されてきている。そこで本項では、運動や栄養摂取による動脈硬化度を低下させる効果について最新の知見を含めて概説する。

2. 加齢による動脈硬化リスクの変化

加齢に伴う動脈硬化度の増大は、大動脈のような弾性動脈血管の硬化と血管内皮細胞機能の障害が主な要因である。動脈血管は、心臓から駆出された血液を一時的に貯留するための急激な血圧上昇を緩衝する役割と、駆出後の拡張した動脈血管の弾性によって内圧を維持する役割を有する。このような作用によって左心室の後負荷の軽減や末梢血管の保護に貢献している。これはウインドケッセル効果と呼ばれている。ウインドケッセル効果の低下は、収縮期血圧の上昇と拡張期血圧の低下から脈圧を増大させる。これが原因となり、血管内皮機能が低下し、動脈硬化を生じさせる。さらに、加齢に伴う動脈血管構造の変化が認められ、血管壁の硬化や血管壁の肥厚といった形質的な変化も動脈硬化を引き起こす要因となる。そのため、動脈内皮機能と動脈伸展性の維持・向上

が加齢に伴う動脈硬化の発症リスクの軽減につながる。

動脈硬化度の指標として、動脈のスティフネスを評価する、頸動脈―大腿動脈間の脈波伝播速度(carotid-femoral pulse wave velocity: cfPWV)や上腕―足首間の脈波伝播速度(brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV)、頸動脈 β -stiffnessがある。また、動脈の伸展性を評価する頸動脈コンプライアンスといった評価方法がある。動脈スティフネスは心血管系疾患罹患の独立した危険因子であり、動脈スティフネスの増加や動脈コンプライアンスの低下は心血管系イベントの発症増大に影響する。加齢によりこれらの指標は変動し、baPWVは加齢とともに増大し、動脈コンプライアンスは加齢とともに低下することが報告されている¹⁻³⁾。

3. 有酸素性トレーニングの運動効果

ジョギングやウォーキング、自転車運動などの有酸素性トレーニングは、脂肪を燃焼し、肥満を予防・改善させるだけでなく、血液中のHDLコレステロールの増加やインスリン抵抗性の低下といった脂質異常症や糖尿病などの生活習慣病リスクファクターに対して効果的である。Tanakaら³⁾は、動脈硬化度の指標である頸動脈 β -stiffnessは加齢とともに増大し、動脈コンプライアンスは加齢とともに低下するが、週5日以上の有酸素性トレーニングを実施している高齢者では、加齢に伴う増加が軽減されていることを報告している。さらに、運動習慣のない高齢者に週4~6日、1日40~45分、70~75%最大心拍数の運動強度で12週間の有酸素性トレーニングを実施した結果、頸動脈 β -stiffnessは低下し、動脈コンプライアンスが増加した³⁾。また、著者ら⁴⁻⁶⁾は、運動習慣のない中高齢者に週3日、1日45分、60~70%最高酸素摂取量の運動強度で8週間の有酸素性トレーニングを実施することにより、頸動脈 β -stiffnessやcfPWV、baPWVが低下することを報告している。さらに、動脈硬化に対する運動効果を経時的に検討した結果、運動開始後から徐々に動脈硬化度が低下しており、統計学的に有意に低下したのは6週目以降であることも明らかになった⁷⁾(図1)。また、閉経後女性を対象に実施した研究においても、8週間の有酸素性トレーニング(週3~5日、1日30~45分)によって頸動脈 β -stiffnessは低下し、動脈コンプライアンスが増加する

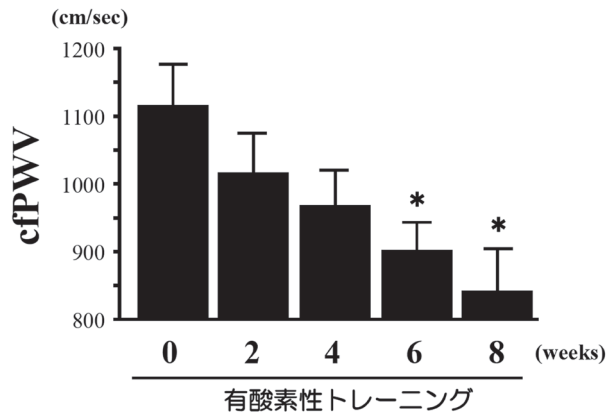


図1 有酸素性トレーニング介入期間中のcfPWVの経時変化 (Zempo-MiyakiA et al., 2016⁷⁾より引用改変) cfPWV (頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度) は中心動脈の動脈硬化度を示す。平均値±標準誤差。*P < 0.01 vs. 0 week.

Figure 1 Time course of change in cfPWV during an 8-wk exercise

ことが報告されている⁸⁾。このように、先行研究の結果を考慮すると、1日30分、週3日以上の有酸素性トレーニングを8週間程度の実施により、加齢に伴う動脈硬化度の増大を予防・改善できると考えられる。

4. ストレッチの運動効果

加齢に伴い、体力要素の1つである柔軟性は低下する。著者ら⁹⁾は、柔軟性と動脈硬化の関連性を検討し、柔軟性に優れている者と優れていない者に分けたところ、柔軟性に優れていない高齢者のbaPWVやcfPWVは、柔軟性に優れている高齢者と比較して増加していることを報告した。この結果は、高齢者において柔軟性の低下は、動脈硬化度を増大させる可能性を示している。一方、中高齢男女に、70%最大挙上重量を8~12回、週3回、10種目の筋力トレーニング、あるいは、筋力トレーニングに30~45分間の有酸素性トレーニングを週2日加えたコンバインドトレーニング、1回30~45分、週3日の全身ストレッチ運動を13週間実施した結果、筋力トレーニングおよびコンバインドトレーニングにより頸動脈コンプライアンスは変化しなかったが、ストレッチ運動介入では有意に増加した¹⁰⁾。さらに、中年男性に対する4週間のストレッチ運動(1回30分、週5日の全身ストレッチ運動)や中年女性に対する6か月間のストレッチ運動(1回15分、週7日の全身ストレッ

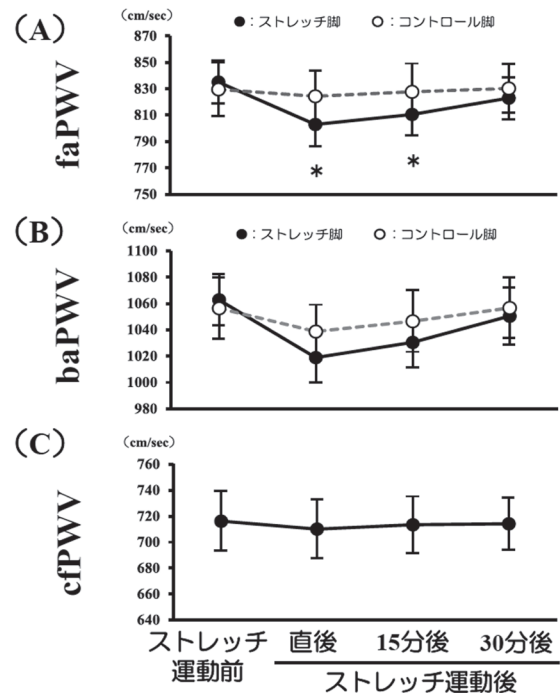


図2 片脚に対するストレッチ運動前後の動脈硬化度の経時的変化 (Yamato et al., 2017¹⁴⁾より引用改変) faPWV: 大腿-足首間脈波伝播速度 (A), baPWV: 上腕-足首間脈波伝播速度 (B), cfPWV: 頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度 (C) 平均値±標準誤差。*P < 0.01 vs. ストレッチ運動前。

Figure 2 Arterial stiffness (faPWV: A, baPWV: B, cfPWV: C) before and after passive one-legged static stretching

チ運動)においてもストレッチ運動介入によりbaPWVが有意に低下することが報告されている^{11, 12)}。これらの結果から、有酸素性トレーニングだけでなく、柔軟性を高めるようなストレッチ運動においても、加齢に伴う動脈硬化度の増加を改善させる効果が認められることから、高齢者などの低体力者に対する運動導入時には、ストレッチ運動を取り入れることは有効であるかもしれない。

著者ら¹³⁾は、若年者を対象に、単回の全身性ストレッチ運動(1回40分)を実施した結果、運動前と比較して運動後15分および30分後において、baPWVおよび大腿動脈-足首間の脈波伝播速度(femoral-ankle pulse wave velocity: faPWV)が有意に低下したことを報告している。また、片脚の下腿三頭筋に対するストレッチ運動(1回30秒のストレッチ運動を、休息10秒を挟んで6セット)では、ストレッチ運動を実施した脚のfaPWVのみが、運動前と比較して運動直後および15分後に低下した(図2)¹⁴⁾。このことから、単回のストレッ

チ運動による動脈硬化度の改善効果は一過性のものであり、さらに、その効果はストレッチ運動を実施した部位でのみ生じる可能性が示されている。

5. 身体活動量と動脈硬化

身体活動量には、日常の生活活動と運動との両方が含まれており、身体活動量の増加は生活習慣病リスクの改善につながると考えられている。著者ら^{15, 16)}は、中高齢者を対象に身体活動量を計測し、身体活動量が多い者と少ない者に分けたところ、1日に186~216キロカロリー以上の身体活動量を有する者は、1日に186~216キロカロリー以下の者と比べて、baPWVが低値を示すことを報告している(図3)。また、高齢者において、1.1~2.9Metsの低強度身体活動時間や3.0~5.9Metsの中強度身体活動時間とcfPWVの間には負の相関関係が認められ、身体不活動時間とcfPWVの間には正の相関関係が認められたが、若年者にはこれらの関連性は認められなかったという結果が報告されている¹⁷⁾。これらの結果から、高齢者に対しては、低強度および中強度の身体活動時間を増やし、身体不活動時間を減らすことで加齢に伴う動脈硬化度の増大を予防・改善させることができることが考えられる。また、35~75歳までの男女を対象に1日の歩行時間を増やすように指導したところ、1日の歩行時間が1.6時間から2時間に増えた結果、1

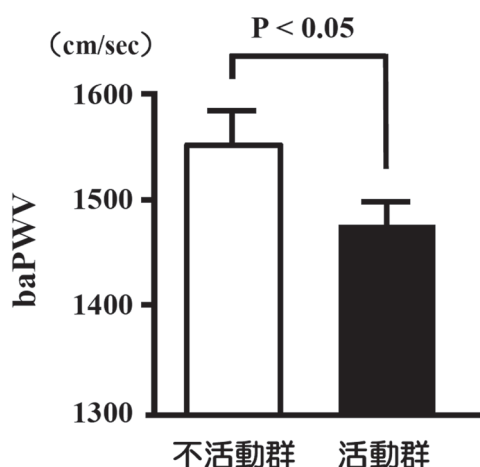


図3 身体活動量の違いによる動脈硬化度への影響 (Iemitsu et al., 2006¹⁶⁾ より引用改変)

baPWV: 上腕一足首間脈波伝播速度
平均値±標準誤差

Figure 3 Arterial stiffness (baPWV) in active and inactive subjects

年後にcfPWVは有意に低下したという報告がある¹⁸⁾。つまり、有酸素性運動やストレッチ運動といった運動様式だけでなく、日常の生活活動を増やすことによっても動脈硬化度の増大を軽減できることが期待できる。特別な施設がない、運動時間がないといった場合においても身体活動時間を増やす、身体不活動時間を減らすといった指導でも効果は期待できるかもしれない。

6. 栄養摂取および運動と動脈硬化

近年では運動だけでなく、栄養摂取との併用効果によって動脈硬化度をさらに効果的に低下させることも報告されてきており、ラクトリペプチドやクルクミン、クロレラなどの効果が示されている。閉経後女性を対象に実施した研究において、8週間の有酸素性トレーニング(週3~5日、1日30~45分、70~75%最大心拍数の運動強度)およびラクトリペプチド(バリナープロリン-プロリン2.4mgおよびイソロイシン-プロリン-プロリン4.3mgを含む2.8gのカゼイン加水分解粉末)摂取の併用はそれぞれの単独よりも動脈コンプライアンスが増加することが報告されている¹⁹⁾(図4)。また、閉経後女性を対象にクルクミン(1日150mg)を8週間摂取させた結果、血流依存性血管拡張反応(FMD)

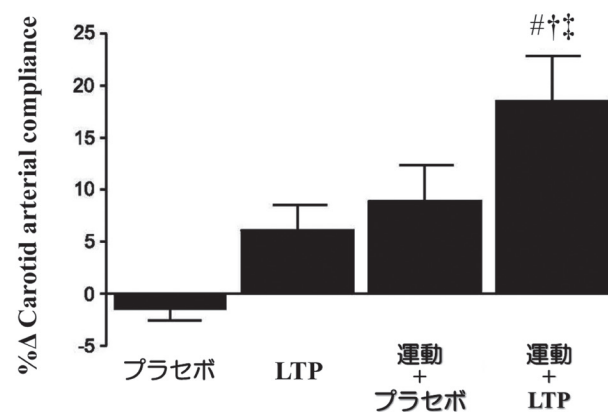


図4 有酸素性運動およびラクトリペプチド摂取による頸動脈動脈伸展性への影響 (Yoshizawa et al., 2009¹⁹⁾ より引用改変)

運動: 有酸素性運動, LTP: ラクトリペプチド
平均値±標準誤差

#P < 0.01 vs. プラセボ, †P < 0.05 vs. LTP, ‡P < 0.05 vs. 運動+プラセボ

Figure 4 Percent changes in arterial compliance before and after exercise and/or LTP intake interventions

が増大することが明らかになっている²⁰⁾。加えて、クルクミンは有酸素性運動と併用することにより心臓の負担度を軽減させる効果も報告されている²¹⁾。さらに、近年では、抗酸化作用が報告されているクロレラを中高齢者に4週間（1日に15錠を2回）摂取させた結果、baPWVが低下したことが報告されている²²⁾。著者らは、動物実験において、有酸素性運動とクロレラ摂取の併用がそれぞれの単独よりもcfPWVを低下させるといった結果も得ている（未発表データ）。このように、運動に加えて、栄養摂取を併用することにより効果的に動脈硬化度を低下させる可能性も認められていることから、今後、異なる栄養との併用効果の成果が期待される。

7. まとめ

現在までのエビデンスをまとめると、加齢による動脈硬化度の増大を予防・改善するには、①有酸素トレーニング：1日30分、週3日以上の中強度の有酸素性運動を8週間程度の実施、②1日30～45分、週3以上の全身のストレッチ運動を4週間以上の実施、③低強度から中強度までの身体活動時間の増加と身体不活動時間の減少の実施、④運動および栄養摂取（ラクトリペプチドやクルクミン、クロレラなど）の単独よりも併用の実施、といった療法が効果的であると考えられる。このように、加齢による動脈硬化度の増大に関して、より効果的で継続できる運動・栄養摂取プログラムについて、今後さらに科学的根拠に基づく効果検証が必要であろう。

<参考文献>

- 1) Najjar SS et al.: Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension*, 46: 454-462, 2005.
- 2) Lakatta EG: Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev*, 73: 413-467, 1993.
- 3) Tanaka H et al.: Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*, 102: 1270-1275, 2000.
- 4) Fujie S et al.: Aerobic exercise training-induced changes in serum adiponectin level are associated with reduced arterial stiffness in middle-aged and older adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 309: H1642-H1647, 2015.
- 5) Hasegawa N et al.: Effects of habitual aerobic exercise on the relationship between intramyocellular or extramyocellular lipid content and arterial stiffness. *J Hum Hypertens*, 30: 606-612, 2016.
- 6) Hasegawa N et al.: Aerobic exercise training-induced changes in serum C1q/TNF-related protein levels are associated with reduced arterial stiffness in middle-aged and older adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 314: R94-R101, 2018.
- 7) Zempo-Miyaki A et al.: Elevated pentraxin 3 level at the early stage of exercise training is associated with reduction of arterial stiffness in middle-aged and older adults. *J Hum Hypertens*, 30: 521-526, 2016.
- 8) Miyaki A et al.: Habitual aerobic exercise increases plasma pentraxin 3 levels in middle-aged and elderly women. *Appl Physiol Nutr Metab*, 37: 907-911, 2012.
- 9) Yamamoto K et al.: Poor trunk flexibility is associated with arterial stiffening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297: H1314-H1318, 2009.
- 10) Cortez-Cooper MY et al.: The effects of strength training on central arterial compliance in middle-aged and older adults. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 15: 149-155, 2008.
- 11) Nishiwaki M et al.: Four weeks of regular static stretching reduces arterial stiffness in middle-aged men. *Springerplus*, 4: 555, 2015.
- 12) Shinno H et al.: Evaluation of a static stretching intervention on vascular endothelial function and arterial stiffness. *Eur J Sport Sci*, 17: 586-592, 2017.
- 13) Yamato Y et al.: Acute effect of static stretching exercise on arterial stiffness in healthy young adults. *Am J Phys Med Rehabil*, 95: 764-770, 2016.
- 14) Yamato Y et al.: Acute effect of stretching one leg on regional arterial stiffness in young men. *Eur J*

- Appl Physiol, 117: 1227-1232, 2017.
- 15) Iemitsu M et al.: Arterial stiffness, physical activity, and atrial natriuretic Peptide gene polymorphism in older subjects. *Hypertens Res*, 31: 767-774, 2008.
 - 16) Iemitsu M et al.: Polymorphism in endothelin-related genes limits exercise-induced decreases in arterial stiffness in older subjects. *Hypertension*, 47: 928-936, 2006.
 - 17) Gando Y et al.: Longer time spent in light physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults. *Hypertension*, 56: 540-546, 2010.
 - 18) Havlik RJ et al.: Walking may be related to less vascular stiffness in the Activity Counseling Trial (ACT). *Am Heart J*, 150: 270-275, 2005.
 - 19) Yoshizawa M et al.: Additive beneficial effects of lactotripeptides and aerobic exercise on arterial compliance in postmenopausal women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297: H1899-H1903, 2009.
 - 20) Akazawa N et al.: Curcumin ingestion and exercise training improve vascular endothelial function in postmenopausal women. *Nutr Res*, 32: 795-799, 2012.
 - 21) Sugawara J et al.: Effect of endurance exercise training and curcumin intake on central arterial hemodynamics in postmenopausal women: pilot study. *Am J Hypertens*, 25: 651-656, 2012.
 - 22) Otsuki T et al.: Changes in arterial stiffness and nitric oxide production with Chlorella-derived multicomponent supplementation in middle-aged and older individuals. *J Clin Biochem Nutr*, 57: 228-232, 2015.

略歴

家光 素行(いえみつ もとゆき)

1996年3月 川崎医療福祉大学 医療技術学部 健康体育学科
卒業

1998年3月 東北大学大学院 医学系研究科 修士課程 修了

2003年3月 筑波大学大学院 医学研究科 博士課程 修了

職歴

2002年4月 日本学術振興会特別研究員 (DC2: 筑波大学)

2003年4月 日本学術振興会特別研究員 (PD: 筑波大学)

2004年4月 筑波大学大学院 人間総合科学研究科(体育科学系)
助手

2007年4月～現在 国立健康・栄養研究所 健康増進プログラム
客員研究員

2008年4月 環太平洋大学 体育学部 体育学科 講師

2010年4月 立命館大学 スポーツ健康科学部 准教授

2014年～現在 立命館大学 スポーツ健康科学部 教授

賞罰

2004年10月 Hypertension Research 優秀論文賞

2004年11月 American Heart Association Scientific Meeting
2004, Scientific Sessions Poster Competition-
Award

2005年7月 第13回日本運動生理学会若手優秀発表賞

2011年9月 第24回日本体力医学会賞

2013年9月 第68回日本体力医科学会大塚スポーツ医・科学賞
奨励賞

油と腸内フローラから考える 健康科学の新展開

- 1 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチン・アジュバント開発センター ワクチンマテリアルプロジェクト&腸内環境システムプロジェクト
- 2 東京大学医科学研究所 国際粘膜ワクチン開発研究センター
- 3 大阪大学大学院 医学系研究科・薬学研究科・歯学研究科
- 4 神戸大学大学院 医学研究科



細見 晃司¹



國澤 純^{1,4}

要 旨

腸管免疫は病原微生物などを排除するための活性型の免疫応答と、食事成分や腸内細菌など身体にとって必要もしくは有益な異物を許容するための抑制型の免疫応答が共存する特殊な機能を有している。そのバランスが崩れると感染症に対する抵抗力の低下やアレルギーや腸炎などの免疫疾患の発症などに繋がることが示されており、腸管における免疫学的ホメオスタシスを維持することはヒトの健康維持や疾患予防の観点から非常に重要である。古くからの研究より、腸管免疫の働きや機能は食事成分や腸管内に常在する細菌の影響を受けることが知られていたが、近年の分析技術の発展もあり、その実体が徐々に明らかになってきている。そのような背景のもと、筆者らのグループでは、食事から摂取する脂質に着目し、腸管免疫に及ぼす影響や疾患との関わりについて腸内細菌の関与も含め研究を進めている。その中で、オメガ3脂肪酸である α リノレン酸を多く含む亜麻仁油を摂取することで、食物アレルギーによる下痢の発症を抑制できることを見出した。さらに最先端のメタボローム解析から、 α リノレン酸を起点に代謝・産生される17,18-EpETEが腸管アレルギーを抑制する実効分子として機能することが明らかとなった。また食物アレルギーに加えて、17,18-EpETEの投与により皮膚炎を抑制できたことから、17,18-EpETEは複数のアレルギー炎症性疾患に対する創薬シーズとして期待される。一方、腸管免疫を活性化する脂肪酸として、パーム油などに多く含まれるパルミチン酸とその代謝物であるスフィンゴ脂質には腸管におけるIgA抗体の産生を増強する作用のあることが明らかになった。このように、脂肪酸とその代謝物は腸管免疫の機能制御において重要な役割を担っている。また、食事から摂取した脂肪酸は生体酵素だけではなく、腸内細菌が有する酵素によっても代謝され、生理活性をもつ代謝物へと変換されることが明らかとなっていった。今後は、食事成分による腸管免疫の制御メカニズムに加えて、腸内細菌の影響を考慮した研究が進むことで、食と腸内細菌と宿主に

Oils and Gut Bacteria for the Control of Wellness
and Diseases

KOJI HOSOMI¹ and JUN KUNISAWA^{1,4}

- 1 Laboratory of Vaccine Materials, Center for Vaccine and Adjuvant Research and Laboratory of Gut Environmental System, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN)
- 2 International Research and Development Center for Mucosal Vaccines, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
- 3 Graduate School of Medicine, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Dentistry, Osaka University
- 4 Department of Microbiology and Immunology, Kobe University Graduate School of Medicine

関する包括的な理解が進み、疾患予防や健康増進のための応用へと繋がることが期待される。

* * * * *

<Summary>

Intestinal immunity has a specialized immune system in which the active immune responses to eliminate pathogenic microorganisms and the immunological tolerance to such as food components and commensal microorganisms coexist. Collapse of the balance of active and regulatory immune responses increases a risk of infectious diseases and immunological diseases such as allergy and enteritis. Therefore, the maintenance of the immunological homeostasis is important in intestine to maintain the health. It is known that intestinal immunity is functionally affected by food components and intestinal bacteria. We focus on lipids that are ingested from a diet and examine the effects of fatty acids in the dietary oils on intestinal immunity and diseases. We found that linseed oil, which contains a lot of an omega 3 α -linolenic acid, could inhibit the onset of diarrhea caused by food allergy. Metabolome analysis revealed that, among metabolites derived from α -linolenic acid, 17,18-EpETE, an epoxidated EPA, is an execution molecule that could inhibit intestinal allergy. In addition to food allergy, administration of synthetic 17,18-EpETE inhibited contact hypersensitivity. These findings suggest that 17,18-EpETE can be applied to drug discovery. As another example, palmitic acid, which is contained in palm oil, and its metabolites, sphingolipids, enhanced the production of IgA antibodies in the intestine. Thus, fatty acids and their metabolites play an important role in the regulation of immunosurveillance in the intestine. Recently, it has been shown that dietary fatty acids are converted to biologically active metabolites by not only endogenous enzymes but also gut microbiota. In the future, studies for the mechanism for regulation of intestinal immunity by food components together with the effects of gut microbiota will advance the comprehensive understanding of relations among foods, gut microbiota, and host, leading to the application to prevent disease and promote our health.

1. 腸管免疫による生体防御と免疫学的ホメオスタシス

腸管は摂取した食物を消化し、栄養成分を吸収するための消化器官であるが、同時に体内の約 60 % の免疫細胞が集積している免疫器官でもある。腸管は絨毛と呼ばれる襞構造を持ち、免疫細胞の多くもそこに存在する¹⁾。一方、絨毛の最表面は上皮細胞層に覆われている。上皮細胞層の大部分は吸収上皮細胞が占めており、細胞同士が強固に結合することで強い物理的バリアとして機能している²⁾。その他、杯細胞やパネート細胞と呼ばれる特殊な上皮細胞も存在し、ムチンを主成分とする粘液や抗菌ペプチドなどの抗菌物質を分泌する（図 1）。粘液や抗菌物質から成る粘液層は、上皮細胞層の表面を覆い、外的刺激からの保護ならびに微生物の体内への侵入を防ぐ役割を担っている。上皮細胞層の内側にあたる粘膜固有層には、IgA 抗体産生細胞や T 細胞、自然リンパ球、マクロファージ、樹状細胞などの多種多様な免疫細胞が存在し、上皮細胞層を越えて侵入してきた病原微生物や

毒素などの排除に機能している^{1, 2)}。

さらに腸管においては絨毛組織の間に点在する形でリンパ組織が観察される。腸管組織に代表的なリンパ組織はパイエル板と呼ばれ、マウスでは 10 個前後、ヒトでは数百個、小腸に点在し、抗原特異的な免疫応答を誘導する場として機能している（図 1）³⁾。パイエル板表面の上皮細胞層は絨毛組織に存在する上皮細胞とは形状が異なる濾胞被服上皮に覆われている。その中でも特に M 細胞と呼ばれる細胞は、微絨毛の背丈が低く、かつ取り込んだ物質を分解する機能が低いなど、抗原取り込みに特化した機能を有する。M 細胞を介して取り込まれた抗原は上皮直下に集積している樹状細胞に取り込まれ、T 細胞や B 細胞へと抗原提示され、B 細胞は IgA 陽性細胞へと分化する。パイエル板において活性化された T 細胞や IgA 陽性細胞は胸管や血流を経て、腸管絨毛組織の粘膜固有層へ遊走し、IgA 抗体を産生するなどの免疫機能を発揮する（図 1）³⁾。

ノロウイルスやカンピロバクターなどの病原微生物や病原性大腸菌やコレラ菌が産生する毒素は腸管の粘膜面

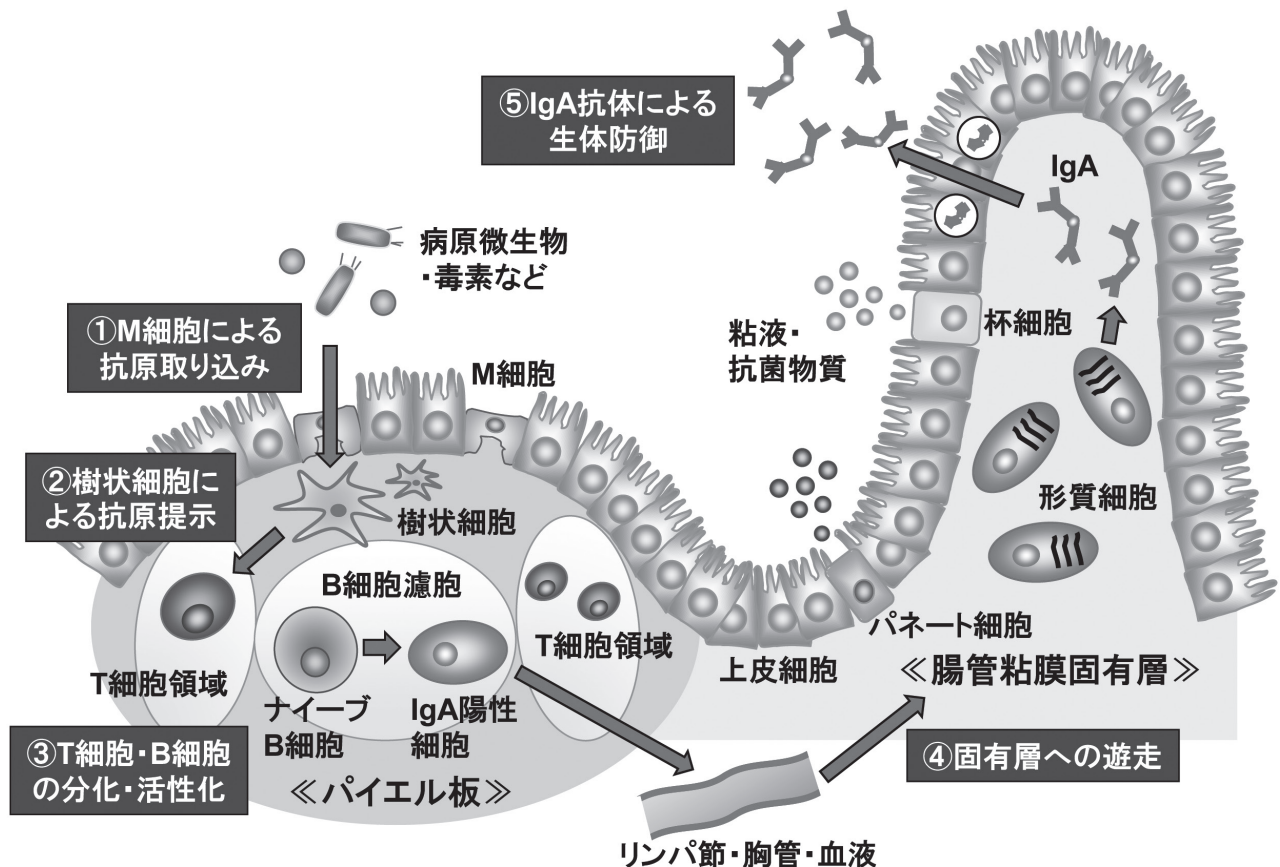


図1 腸管における免疫応答の誘導と生体防御

腸管におけるIgA抗体産生を中心とする免疫応答の誘導にはパイエル板が重要な役割を担っている。パイエル板の上皮細胞層に存在するM細胞を介して取り込まれた抗原はその直下に存在する樹状細胞に補足される。樹状細胞からの抗原提示とサイトカイン産生を介して、T細胞の活性化やナイーブB細胞からIgA陽性細胞への分化が誘導される。活性化したT細胞やIgA産生形質細胞は腸管粘膜固有層へ遊走し、IgA抗体の産生など生体防御に働く。

Figure 1 Induction of intestinal immunity and defense against pathogenic infections

Peyer's Patches play an important role in induction of intestinal immunity such as IgA responses. Antigens are transported into PPs through M cells located in the epithelial layer and captured by dendritic cells (DCs) situated in the sub-epithelium region. Antigen presentation and cytokine production from DCs induce T cell activation and differentiation of naïve B cell to IgA-positive cell. The activated T cells and IgA-producing plasma cells migrate to intestinal lamina propria and contribute to protection against pathogenic infections.

から侵入し、感染症を引き起こすため、腸管の免疫システムは初期の感染防御において重要な役割を担う。一方で、腸管組織は病原微生物だけではなく、食物由来成分や腸内細菌などの身体にとって有益な異物にも暴露されている。これらの有益な異物に対しては、腸管免疫は寛容や不応答となり、免疫応答が抑制される仕組みになっている⁴⁾。このような抑制型の免疫応答において重要な役割を担っているのが制御性T細胞（Treg細胞）や制御性の樹状細胞、マクロファージである。これらの細胞はインターロイキン10（IL-10）の産生などを介して、ヘルパーT細胞の分化や活性化を抑制することで、過剰な免疫応答を制御する機能をもっている⁴⁾。

このように腸管免疫は活性型と抑制型の免疫応答のバランスを巧みに保つシステムを備えている。このバランスが崩れて、免疫が過剰に働くと自己免疫疾患やアレルギー疾患などの免疫疾患へと繋がり、免疫機能が低下すると感染症のリスクが高まることから、腸管免疫による恒常性維持メカニズムが各種疾患との関連から注目されており、特にその制御に関わる様々な環境要因の影響が明らかとなってきた。本稿では、脂肪酸代謝物を中心に腸管免疫や疾患への影響について筆者らの研究成果も含めて紹介したい。

2. 脂肪酸の代謝と脂質代謝物の生成

脂質はエネルギー源や細胞膜などの構成成分として働く、我々の身体にとって必要な栄養成分であり、三大栄養素の1つとして位置づけられる。その主な成分である脂肪酸は生体内に吸収されると様々な代謝を受け、シトクロム P450 (CYP) やシクロオキシゲナーゼ (COX)、リポキシゲナーゼ (LOX) などの作用によって様々な生理活性をもつ脂肪酸代謝物へ変換される (図 2)。脂肪酸であるアラキドン酸やエイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA) は CYP 系によってエポキシ脂肪酸やヒドロキシ脂肪酸、COX 系によ

てプロスタグランジンやトロンボキサン、LOX 系によってロイコトリエンやリポキシン、プロテクチン、レゾルビンなどへ代謝され、免疫応答など様々な生体機能を調節する (図 2)^{5,6)}。例えば、プロスタグランジンはブラジキニンなどの発痛物質の疼痛閾値の低下や血管透過性の亢進、白血球の浸潤促進などの作用によって局所における発熱、発赤、浮腫、痛みなどの炎症症状を増悪させる。このことから、アスピリンに代表される抗炎症薬の多くは COX 系を阻害し、プロスタグランジンの生合成を抑制することで消炎や鎮痛、解熱作用を発揮する。このように、脂質代謝物は生体反応において重要な役割を担っており、その制御は疾患予防の観点から重要である。

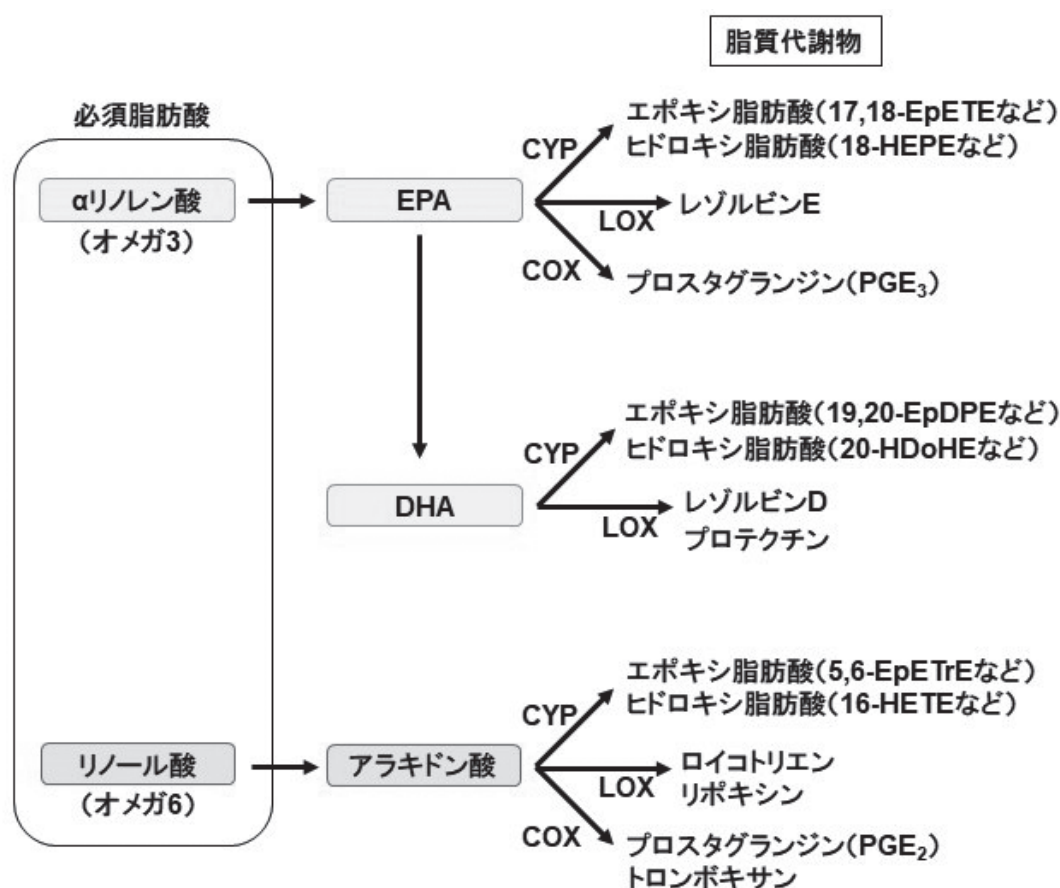


図2 必須脂肪酸の代謝と脂質代謝物の生成

脂肪酸の中で炭素鎖が16以上のものを長鎖脂肪酸と総称し、炭素間に二重結合を持たない飽和脂肪酸と二重結合のある不飽和脂肪酸に大別される。不飽和脂肪酸のうち、オメガ3脂肪酸とオメガ6脂肪酸は必須脂肪酸と呼ばれ、体内では合成することができず、食事から摂取しなければならない。これらの脂肪酸は生体内のシトクロム P450 (CYP) やシクロオキシゲナーゼ (COX)、リポキシゲナーゼ (LOX) などの酵素によって様々な生理活性をもつ脂質代謝物へと変換される。

Figure 2 Metabolism of essential fatty acids and generation of lipid mediators

Long-chain fatty acids, which is a fatty acid with 16 or more carbons, divide into saturated fatty acids including no double bond and unsaturated fatty acids which has at least one double bond. Among the polyunsaturated fatty acids, omega 3 and 6 fatty acids are known as essential fatty acids because they are not generated endogenously and necessary for the intake from diets. These fatty acids convert to various bioactive lipid mediators by several enzymes such as cytochromes P450, cyclooxygenases, and lipoxygenases.

3. 脂肪酸代謝物による抗炎症作用とアレルギー疾患の制御

脂肪酸の中でも炭素鎖が16以上のものを長鎖脂肪酸と総称する。これらは炭素間に二重結合を持たない飽和脂肪酸と、二重結合のある不飽和脂肪酸に大別される。不飽和脂肪酸のうち、オメガ3脂肪酸とオメガ6脂肪酸は必須脂肪酸と呼ばれ、体内では合成することができず、食事から摂取しなければならない。我々が日常摂取している食用油の脂肪酸を見てみると、サラダ油などに使用される大豆油を始め、グレープシードオイル、コーン油、綿実油などはオメガ6脂肪酸であるリノール酸を

多く含んでいる。リノール酸は生体内でアラキドン酸に代謝され、プロスタグランジンやロイコトリエンなどの脂質代謝物へと変換される。日本人の脂肪酸摂取状況をみると、オメガ6脂肪酸を過度に摂取している傾向がある。リノール酸の摂取過多はアレルギーや炎症などのリスクを高めることが示唆されていることから⁷⁾、現在の日本人において食物アレルギーや花粉症などの免疫疾患が増加している原因の1つであると考えられる。

一方で、オメガ3脂肪酸である α リノレン酸は亜麻仁油やエゴマ油に多く含まれており、生体内でEPAやDHAに代謝される。オメガ3脂肪酸には抗炎症作用や心血管保護作用があることが古くから知られている。例

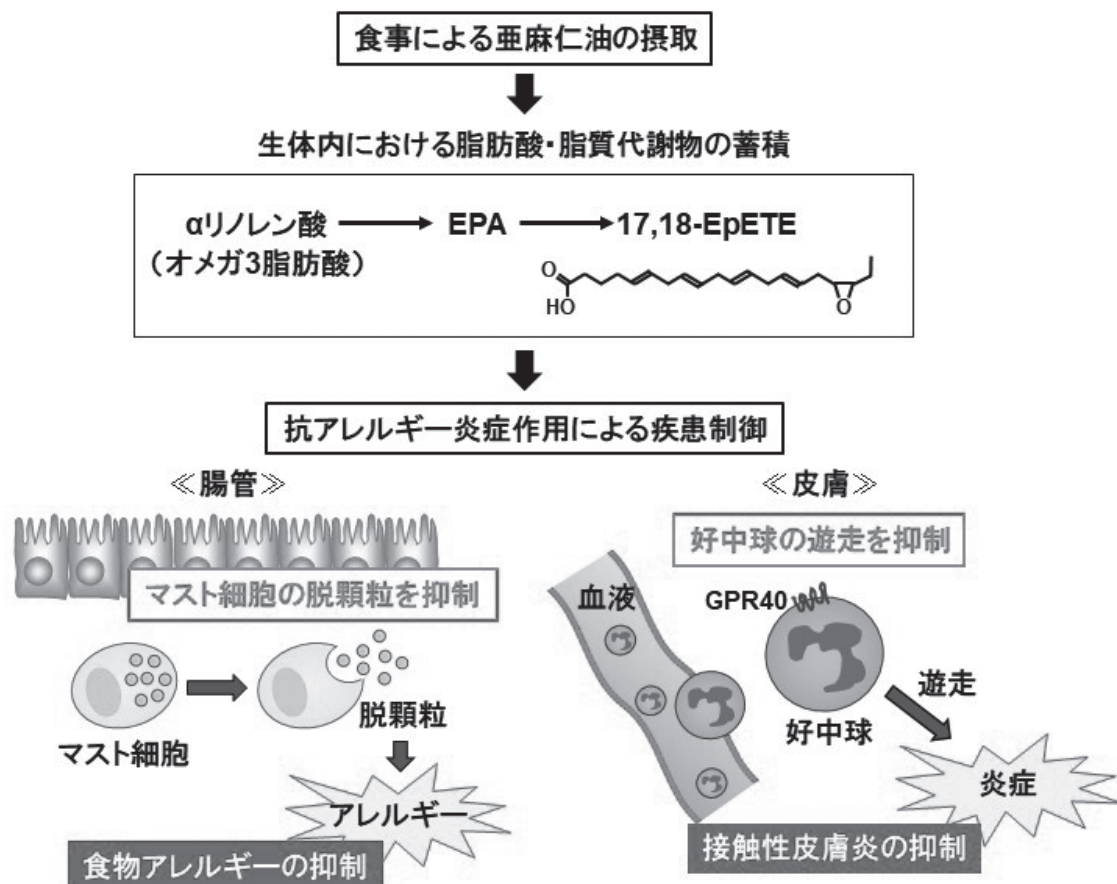


図3 オメガ3脂肪酸摂取による抗アレルギー・炎症作用

オメガ3脂肪酸である α リノレン酸を多く含む亜麻仁油を摂取したマウスでは、生体において α リノレン酸およびその代謝物であるEPAや17,18-EpETEの蓄積が認められた。17,18-EpETEを投与したマウスの腸管においては、マスト細胞の脱顆粒抑制が観察されると共に、食物アレルギーによる下痢の発症を抑制した。また、17,18-EpETEは皮膚においてGPR40を介して好中球の炎症部位への遊走を阻害し、接触性皮膚炎による皮膚の腫れを抑制した。このように、 α リノレン酸を起点に代謝・産生される17,18-EpETEは過剰な免疫反応を抑制し、抗アレルギー・炎症作用をもつと考えられる。

Figure 3 Anti-allergic and anti-inflammatory properties of dietary omega 3 fatty acids

Mice fed with linseed oil containing a lot of an omega 3 α -linolenic acid showed increase of α -linolenic acid and its metabolites, EPA and 17,18-EpETE in the intestine. 17,18-EpETE inhibited intestinal allergy together with prevention of mast cell degranulation. 17,18-EpETE also ameliorated contact hypersensitivity by inhibiting neutrophil mobility through GPR40. These findings suggest that 17,18-EpETE generated from dietary α -linolenic acid is an anti-allergic metabolite and is a potential therapeutic target to control allergic inflammatory diseases.

例えば、カナダ北部などの氷雪地帯にすむ先住民族であるイヌイットは、オメガ3脂肪酸を多く含む魚やアザラシなどを摂取しており、同じ遺伝的背景をもつデンマーク人に比べて心疾患による死亡率が極めて低いことが報告されている⁸⁾。

筆者らは食用油に含まれている脂肪酸の組成の違いに着目し、腸管免疫とアレルギー疾患との関連について研究を行っている。オメガ3脂肪酸である α リノレン酸を多く含む亜麻仁油含有餌で飼育したマウスの腸管では、 α リノレン酸やその代謝物であるEPAなどの蓄積が認められた(図3)⁹⁾。一方で、オメガ6脂肪酸であるリノール酸を多く含む大豆油含有餌で飼育したマウスではリノール酸の蓄積が認められた⁹⁾。すなわち、食事から摂取した必須脂肪酸は生体組織における必須脂肪酸の組成に直接影響を与えることが明らかになった。

次に筆者らは脂肪酸組成が異なる亜麻仁油と大豆油を用い、食物アレルギー発症に与える食用油の脂肪酸の影響を検討した。この結果、亜麻仁油で飼育したマウスでは大豆油で飼育したマウスに比べてアレルギー性下痢の発症が顕著に抑制された(図3)⁹⁾。亜麻仁油飼育マウスではマスト細胞の脱顆粒が抑制されており、この結果、食物アレルギーが抑制されたと考えられる⁹⁾。すなわち、亜麻仁油から摂取したオメガ3脂肪酸は腸管組織に蓄積すると共に、免疫細胞の機能制御を介して疾患の発症を抑制できることが示唆された。免疫は炎症やアレルギーなどの免疫疾患だけではなく、糖尿病などの生活習慣病、脳や肝臓の機能などにも関与していることから、オメガ3脂肪酸を多く摂取するなど、食事を制御することで全身の様々な生理機能や疾患を制御できると考えられ、さらに研究が進むことが期待される。

4. 抗アレルギー炎症活性をもつ脂肪酸代謝物の同定

上述のように、オメガ3脂肪酸は体内に取り込まれた後、CYP系やCOX系の酵素によって様々な脂肪酸代謝物へと変換される。そこで、筆者らはメタボローム解析によって、亜麻仁油を摂取したマウスの腸管組織の脂肪酸代謝物を網羅的に測定した。その結果、亜麻仁油飼育マウスの腸管では、CYP系によってEPAから代謝される17,18-エポキシエイコサテトラエン酸

(17,18-EpETE)が大量に産生されていることが明らかになった(図3)⁹⁾。そこで、大豆油で飼育したマウスに化学合成した17,18-EpETEを投与し食物アレルギーモデルを適用したところ、亜麻仁油を摂取したマウスと同様、アレルギー性下痢の発症が抑制された⁹⁾。この結果から、17,18-EpETEは亜麻仁油による食物アレルギー抑制効果における実効分子の1つであると考えられ、オメガ3脂肪酸が抗炎症効果を発揮するためには、CYP系によってエポキシ構造をもつ代謝物が産生されることが重要であると考えられる。著者らの最近の研究から、17,18-EpETEは食物アレルギーだけではなく、皮膚炎モデルにおいても抗炎症活性をもつことがマウスとサルを用いた検討から確認できている¹⁰⁾。そのメカニズムとして、17,18EpETEはGPR40を介して好中球の炎症部位への遊走を抑制することを確認している(図3)¹⁰⁾。これらのことから、17,18-EpETEはアレルギー・炎症を標的とした機能性食品や創薬のシーズ分子として今後の応用が期待できる。

5. 脂肪酸による腸管免疫の活性化

脂肪酸は腸管免疫の恒常性維持機構の崩壊によるアレルギーや炎症を抑えるだけではなく、IgA抗体産生などの生体防御機能を活性化できる機能もあることが明らかになっている。筆者らの研究から、パーム油で飼育したマウスではコントロールとして用いた大豆油飼育マウスに比べて、大腸におけるIgA抗体産生細胞数とともに糞便中IgA抗体の量が増加することが判明した¹¹⁾。パーム油の特徴の1つとして飽和脂肪酸であるパルミチン酸を多く含むことが挙げられる。そこで、パルミチン酸に着目した解析を行ったところ、パルミチン酸はIgA産生細胞に直接作用する経路と、代謝物を介した間接作用の2つの異なる経路によってIgA抗体産生を増強することが明らかになった(図4)¹¹⁾。例えば、*In vitro*においてIgA産生細胞とパルミチン酸を共培養するとパルミチン酸の直接作用により濃度依存的なIgA抗体産生の増強作用が認められた。また、パルミチン酸は生体内においてセリン-パルミトイル転移酵素によってスフィンゴ脂質へと変換される経路が存在する。セリン-パルミトイル転移酵素阻害剤を投与したマウスではIgA産生細胞の増加が認められなかったことから、セリン-パ

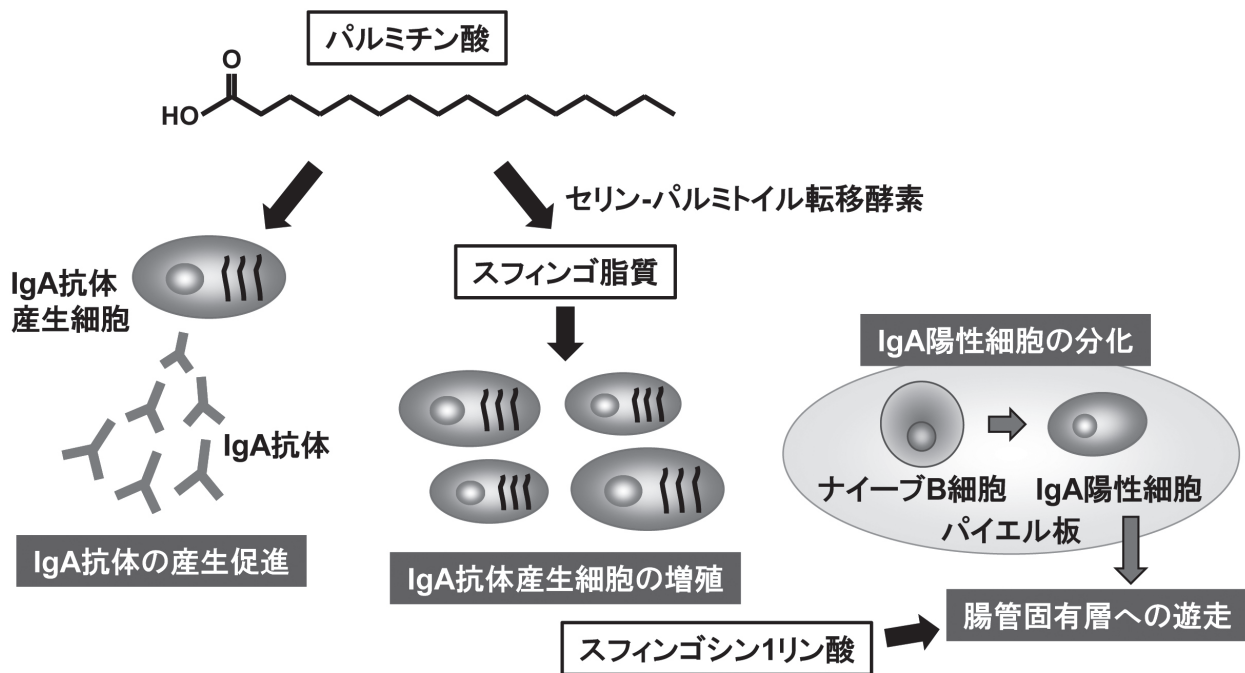


図4 パルミチン酸-スフィンゴ脂質による腸管 IgA 抗体の産生増強メカニズム

パーム油などに多く含まれる飽和脂肪酸であるパルミチン酸は IgA 抗体産生細胞に直接作用して IgA 抗体の産生を促進した。さらに、パルミチン酸が代謝されて生成されるスフィンゴ脂質は腸管における IgA 抗体産生細胞の増殖を促進することが示された。また、スフィンゴ脂質の一つであるスフィンゴシン1リン酸は腸管のパイエル板における IgA 陽性細胞への分化や腸管粘膜固有層への遊走と密接に関わっている。

Figure 4 Enhancement of intestinal IgA responses by dietary palmitic acid and sphingolipids

Palmitic acid, which is contained in palm oil, directly stimulated plasma cells to produce IgA antibody. Metabolites generated from palmitic acids, sphingolipids, exhibited increased numbers of IgA-producing plasma cells in the large intestine. A sphingolipid, sphingosine-1-phosphate, associates with differentiation to IgA-positive cells and cell trafficking in the intestine.

ルミトイル転移酵素を介した間接作用が存在すると考えられる。これに関し、著者らは別途、セリン-パルミトイル転移酵素を介したパルミチン酸の代謝産物の1つであるスフィンゴ脂質のうち、スフィンゴシン1リン酸が腸管のパイエル板における IgA 陽性細胞への分化や腸管粘膜固有層への遊走と密接に関わっていることも見出していることから¹²⁾、パルミチン酸からスフィンゴ脂質への代謝経路が IgA 抗体産生を介した生体防御において重要な役割を担っていると考えられる。

6. 脂肪酸代謝と腸内細菌

ヒトの腸管には、数百種類からなる数百兆個の腸内細菌が棲息していると言われている。腸内細菌は腸管やその他の組織の免疫の発達や活性・抑制といった様々な免疫応答の制御と密接に関わっていることが知られている¹³⁾。例えば、腸管上皮細胞層に密接し生存しているセグメン

ト細菌やパイエル板組織内共生細菌であるアルカリゲネス属菌、腸管管腔に存在するクレブシエラ属菌は、IgA 抗体産生の促進や Th1/Th17 応答の誘導などに関わっている¹⁴⁾。一方、クロストリジウム属菌は免疫の抑制において中核的な役割を担っている制御性 T 細胞の分化や増殖、IL-10 産生の促進などの働きをもっている¹³⁾。

このように腸管免疫の制御に関わる腸内細菌であるが、近年、生体と同一さらには菌特有の脂肪酸代謝経路が存在しており、我々が食物として摂取した脂肪酸の代謝に関与していることが明らかになってきている。例えば、一部の乳酸菌はオメガ6脂肪酸であるリノール酸を代謝して、10-Hydroxy-cis-12-octadecenoic acid (HYA) へと変換する¹⁵⁾。無菌マウスの糞便では HYA はほとんど検出されないことから、HYA は乳酸菌を中心とする腸内細菌が主に代謝・産生を行っていると考えられる¹⁵⁾。その後の研究から、HYA は GPR40 のリガンドとして機能し、タイトジャンクション関連分子の発現を増強することで、腸管上皮のバリア機能を向上させることが判

明した¹⁶⁾。さらに、HYAはNF- κ B経路を抑制することで、腸炎を抑制することも明らかになっている¹⁶⁾。また別の腸内細菌由来の化合物であるN-アシルアミドが脂肪酸受容体の1つであるプロスタグランジン受容体に対するアンタゴニストとして機能することが報告されており¹⁷⁾、脂質代謝を介した腸管免疫の機能制御に関わっていると考えられる。これらの酵素は全ての菌が有している訳ではないので、菌叢中の酵素保有菌の割合や数によって、脂肪酸代謝物の産生量も変化すると予想される。

また、腸内細菌は腸肝循環における胆汁酸の代謝に関わっている。肝臓で生成された胆汁酸（一次胆汁酸という）は腸管内に分泌され、その一部は腸内細菌に代謝されて二次胆汁酸となる。腸内細菌は二次胆汁酸の生成を介してコレステロールの吸収など脂質代謝に関与している¹⁸⁾。これらの知見と合致するように、脂質代謝異常が一因となっている非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）や非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の患者において腸内細菌叢の構成が変化していることが報告されており、腸内細菌は脂質代謝疾患と関連していることが示唆される^{19, 20)}。

このように、脂肪酸は生体内に取り込まれる前に腸管内において腸内細菌による代謝を受けることから、今後は腸内細菌による脂肪酸代謝を解明することが脂肪酸摂取と健康との関連をより深く理解することに繋がると考えられる。

7. まとめ

腸管免疫は食物アレルギーなどの免疫疾患を起こさず、感染症などに対する生体防御を成立させるため、活性型と抑制型の免疫応答を巧みに制御している。これは我々がゲノムとして遺伝子に組み込まれた要因のみで決定されているのではなく、様々な環境要因の影響を受けているためである。その中で本稿では食事から摂取する脂肪酸の影響について主に概説した。日々摂取した油は代謝・消費され、常時、我々の体の中で新しいものに入れ替わっていることから、日常の食生活が食物アレルギーなどの免疫疾患の発症や感染症に対する抵抗力の獲得に関わっていることが容易に想像できる。今後は現在進められている食を介した免疫制御に関する科学的エビ

デンスの蓄積をさらに進め、さらに腸内細菌を介した脂肪酸代謝も考慮することで、食—腸内細菌—宿主の3者間の相互作用を包括的に理解し、個別化栄養へと発展させることが健康科学の将来展望として期待できる。

<参考文献>

- 1) Hooper, L. V. & Macpherson, A. J. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat. Rev. Immunol.* 10, 159–169 (2010).
- 2) Kunisawa, J. & Kiyono, H. Immune regulation and monitoring at the epithelial surface of the intestine. *Drug Discov. Today* 18, 87–92 (2013).
- 3) Kunisawa, J., Nochi, T. & Kiyono, H. Immunological commonalities and distinctions between airway and digestive immunity. *Trends Immunol.* 29, 505–513 (2008).
- 4) Kayama, H. & Takeda, K. Regulation of intestinal homeostasis by innate and adaptive immunity. *Int. Immunol.* 24, 673–680 (2012).
- 5) Murakami, M. Lipid mediators in life science. *Exp. Anim.* 60, 7–20 (2011).
- 6) Gabbs, M., Leng, S., Devassy, J. G., Monirujjaman, M. & Aukema, H. M. Advances in our understanding of oxylipins derived from dietary PUFAs. *Adv. Nutr. Bethesda Md* 6, 513–540 (2015).
- 7) Chilton, F. H., Rudel, L. L., Parks, J. S., Arm, J. P. & Seeds, M. C. Mechanisms by which botanical lipids affect inflammatory disorders. *Am. J. Clin. Nutr.* 87, 498S–503S (2008).
- 8) Dyerberg, J., Bang, H. O., Stoffersen, E., Moncada, S. & Vane, J. R. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet Lond. Engl.* 2, 117–119 (1978).
- 9) Kunisawa, J. et al. Dietary ω 3 fatty acid exerts anti-allergic effect through the conversion to 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid in the gut. *Sci. Rep.* 5, 9750 (2015).
- 10) Nagatake, T. et al. The 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid-G protein-coupled receptor 40 axis ameliorates

- contact hypersensitivity by inhibiting neutrophil mobility in mice and cynomolgus macaques. *J. Allergy Clin. Immunol.* 142, 470-484.e12 (2018).
- 11) Kunisawa, J. et al. Regulation of intestinal IgA responses by dietary palmitic acid and its metabolism. *J. Immunol. Baltim. Md* 1950 193, 1666-1671 (2014).
 - 12) Kunisawa, J. & Kiyono, H. Immunological function of sphingosine 1-phosphate in the intestine. *Nutrients* 4, 154-166 (2012).
 - 13) Hirata, S.-I. & Kunisawa, J. Gut microbiome, metabolome, and allergic diseases. *Allergol. Int. Off. J. Jpn. Soc. Allergol.* 66, 523-528 (2017).
 - 14) Kunisawa, J. & Kiyono, H. *Alcaligenes* is commensal bacteria habituating in the gut-associated lymphoid tissue for the regulation of intestinal IgA responses. *Front. Immunol.* 3, 65 (2012).
 - 15) Kishino, S. et al. Polyunsaturated fatty acid saturation by gut lactic acid bacteria affecting host lipid composition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 17808-17813 (2013).
 - 16) Miyamoto, J. et al. A gut microbial metabolite of linoleic acid, 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid, ameliorates intestinal epithelial barrier impairment partially via GPR40-MEK-ERK pathway. *J. Biol. Chem.* 290, 2902-2918 (2015).
 - 17) Cohen, L. J. et al. Commensal bacteria make GPCR ligands that mimic human signalling molecules. *Nature* 549, 48-53 (2017).
 - 18) Wahlström, A., Sayin, S. I., Marschall, H.-U. & Bäckhed, F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab.* 24, 41-50 (2016).
 - 19) Zhu, L. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 57, 601-609 (2013).
 - 20) Poeta, M., Pierri, L. & Vajro, P. Gut-liver axis derangement in non-alcoholic fatty liver disease. *Child. Basel Switz.* 4, (2017).

略歴

國澤 純(くにさわ じゅん)

2001 年 大阪大学大学院薬学研究科博士課程修了
 2001 年 日本学術振興会派遣研究員（カリフォルニア大学バークレー校）
 2004 年 東京大学医科学研究所 助手
 2007 年 同上 助教
 2007 年 同上 講師
 2012 年 同上 准教授
 2013 年 医薬基盤研究所 プロジェクトリーダー
 2015 年 医薬基盤・健康・栄養研究所 プロジェクトリーダー
 その他、東京大学医科学研究所・客員教授、大阪大学医学系研究科、薬学研究科、歯学研究科・招聘教授（連携大学院）、神戸大学医学研究科・客員教授（連携大学院）、広島大学医歯薬研究科・客員教授などを兼任

略歴

細見 晃司(ほそみ こうじ)

2015 年 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科博士課程修了
 2015 年 医薬基盤・健康・栄養研究所 特任研究員
 2017 年 同上 プロジェクト研究員
 2018 年 日本学術振興会特別研究員 -PD

健康寿命延伸につながる食事

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所 栄養疫学・食育研究部

黒谷 佳代



要 旨

健康寿命の延伸における食事の役割は非常に大きいことが国内外のエビデンスから明らかになっている。国際共同プロジェクト「世界疾病負担調査」によると 188 か国の 79 項目の健康を害する危険因子について解析した結果、食事の影響が大きく、野菜や果物の不足、全粒粉の不足、赤身肉の過剰摂取、過剰な食塩摂取、高カロリーの清涼飲料の飲み過ぎといった不健康な食事は、世界全体で死亡リスクを 21 % 上昇させていることが報告されている。健康の維持・増進を目的とした望ましい食事については、各国の「食生活指針 (Dietary Guideline)」において示されている。日本では、「食生活指針」を具体的な行動に結びつけるために「食事バランスガイド」が策定された。「食事バランスガイド」は、1 日に“何を”“どれだけ”食べたらよいか考える参考となるよう、個人の性別・年齢・身体活動量に応じた食事の望ましい組み合わせとおおよその量を“料理レベル”で示し、コマをイメージしたイラストで示した“食事レベル”のフードガイドである。近年、「食事バランスガイド」の有用性が明らかになっている。「食事バランスガイド」に沿った食事の人ほど死亡リスクが低いことが示され、代謝性リスク要因やうつ症状との予防的な関連が示されている。同様に、米国の食生活指針に対する遵守の度合いを評価した Healthy Eating Index (HEI) や Alternative Healthy Eating Index (AHEI)、それに類似した Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) 食及び地中海食などと死亡リスク低下との関連が多くの研究をまとめたメタ分析により報告されている。このように、健康寿命延伸につながる食事は 1 つではないだろう。対象に応じた目指すべき“健康”を明らかにし、それにつながる食事を検討することで、健康寿命延伸につながる食事を明らかにできるだろう。日本人に合った健康な食事を追求するには、“日本食”の定義及び健康との関連についての益々の研究が必要である。

<Summary>

The evidence has shown that diet plays an important role in extending healthy life expectancy. The Global Burden of Disease Study 2013 showed that dietary factors including low intakes of vegetables, fruits, and whole grains and extreme intakes of red meat, sodium, and sugar-sweetened beverages result in a 21% higher risk of mortality in the world. In order to maintain or enhance health, each country has dietary guidelines. In Japan, the “Japanese Food Guide Spinning Top” was formulated based on “Dietary Guidelines for Japanese”. The Japanese

Diet for Extending Healthy Life Expectancy

KAYO KUROTANI, Ph.D.
Department of Nutritional Epidemiology and Shokuiku
National Institute of Health and Nutrition
National Institutes of Biomedical Innovation, Health
and Nutrition

Food Guide is a chart designed for the general public that indicates the recommended daily servings for some food groups with illustrations featuring examples of foods and dishes to meet these recommendations. Recently, several studies have supported the usefulness of the Japanese Food Guide. For example, closer adherence to the Food Guide was associated with lower risk of mortality, as well as lower probability of metabolic risk factors and depressive symptoms. Similarly, meta-analyses have shown that the Healthy Eating Index (HEI), the Alternative Healthy Eating Index (AHEI), and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), as well as the Mediterranean diet were associated with a lower risk of mortality. Thus, there are likely many diets which lead to extension of healthy life expectancy, not be one. Firstly, we need to clarify what health means for each target population. We will examine the association between the “health” and diet so that we can clarify what diet might lead to longer healthy life expectancy. In pursuit of a healthy diet suited to Japanese people, more research on the definition of “Japanese food” and its relation to health is necessary.

1. はじめに

国際共同プロジェクト「世界疾病負担調査」において、1990年から2013年にかけて188か国の調査を実施し、大気汚染から不健康な食事まで、79項目にわたる健康を害する危険因子について解析した。健康寿命を短縮し、早すぎる死を招いている要因のトップは“不健康な食生活”“高血圧（収縮期血圧）の上昇”“喫煙”“肥満”“糖尿病（空腹時血糖値の上昇）”であることがわかった¹⁾。中でも、食事の影響が大きく、野菜や果物の不足、全粒粉の不足、赤身肉の過剰摂取、過剰な食塩摂取、高カロリーの清涼飲料の飲み過ぎといった不健康な食事は、世界全体で死亡リスクを21%上昇させていた。幸い、食

事は個人の努力や食環境整備により変えることができる。このように、健康寿命の延伸における食事の役割は非常に大きい。本稿では、国内外のエビデンスから、健康寿命延伸につながる食事に関する日本における研究の課題と方向性を示す。

2. バランスの良い食事とは？

バランスの良い食事とは何かを考える上で、国のガイドラインは重要である。各国において「食生活指針（Dietary Guideline）」が示され、その中で健康の維持・増進を目的とした望ましい食事が示されている。日本に

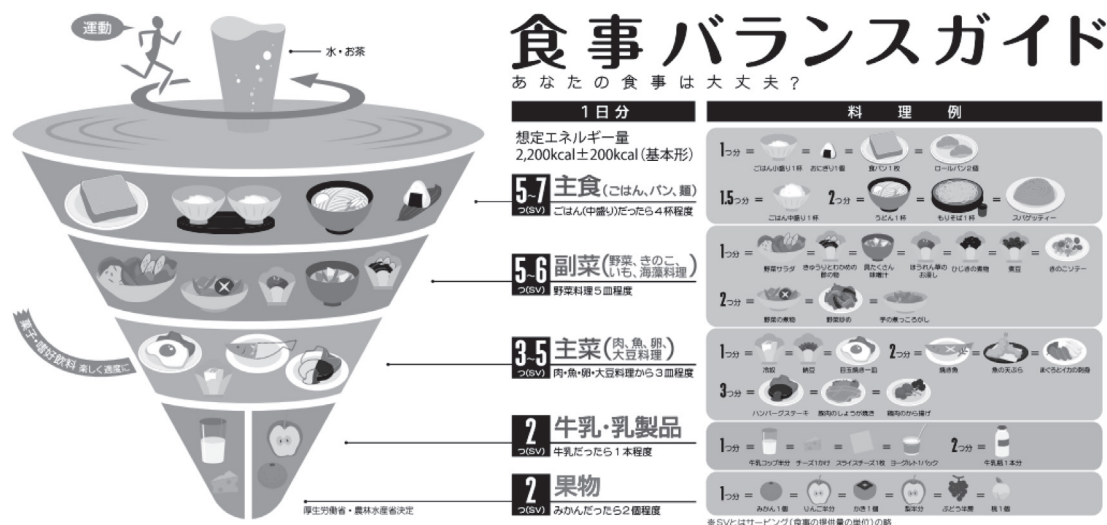


図1 「食事バランスガイド」(厚生労働省と農林水産省)

Figure 1 The Japanese Food Guide Spinning Top (Ministry of Health, Labor and Welfare and Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries)

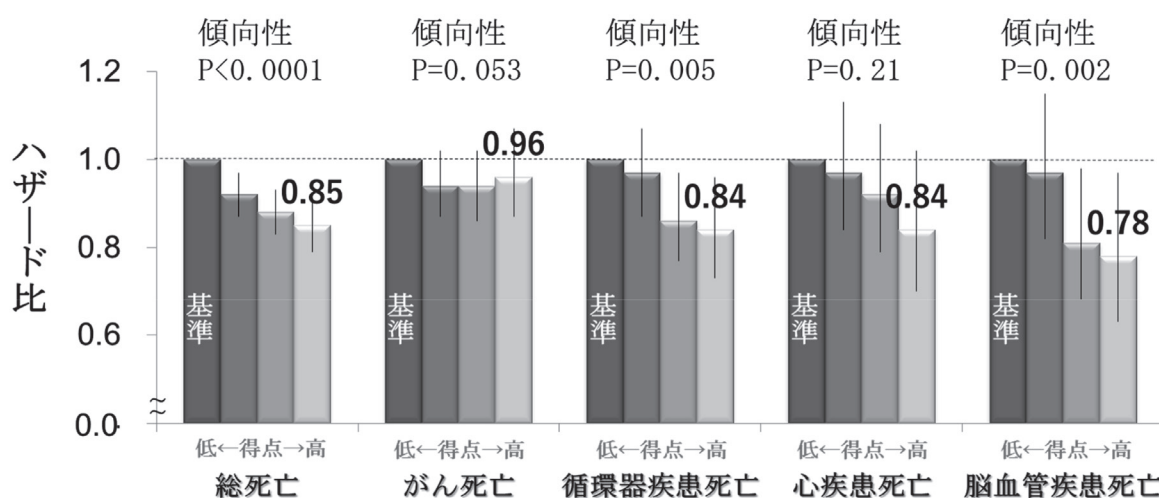
においては、2000年に当時の文部省、厚生省及び農林水産省が連携して「食生活指針」が策定されている（2016年6月一部改正）。「食生活指針」では、主食・主菜・副菜を基本に色々な食品を組み合わせてバランスよく食べること、ごはんなどの穀類をしっかりと食べること、野菜・果物、牛乳・乳製品、豆類、魚なども組み合わせて食べることなどが推奨されている。2005年に厚生労働省と農林水産省により、「食生活指針」を具体的な行動に結びつけるために「食事バランスガイド」（図1）が策定された。「食事バランスガイド」は、1日に“何を”“どれだけ”食べたらよいか考える参考となるよう、個人の性別・年齢・身体活動量に応じた食事の望ましい組み合わせとおおよその量を“料理レベル”で示し、コマをイメージしたイラストで示した“食事レベル”のフードガイドである。

3. 「食事バランスガイド」に沿った食事は健康な食事なのか？

「食事バランスガイド」は、1日の望ましい食事の組み合わせと量を示した食育ツールであるため、それに沿って食生活を見直すことで健康寿命のさらなる延伸が期待される。1995年と1998年に、45～75歳であった全国の11保健所管内在住の一般住民のうち、循環器疾患、がん、肝疾患のいずれにも罹っていなかった7万

9,594人（男性3万6,624人、女性4万2,970人）を対象に、食事調査を含む生活習慣についてのアンケートを実施し、平均約15年追跡した。食事調査の結果から、各料理区分における量的基準に基づき、主食、副菜、主菜、牛乳・乳製品、果物の各料理区分別摂取量（つ（SV））を算出した。また、菓子・嗜好飲料由来のエネルギー及び総エネルギー摂取量を算出した。各料理区分、菓子・嗜好飲料由来のエネルギー及び総エネルギーの摂取量と性・年齢・身体活動量に応じた食事バランスガイドの目安量により、各料理区分（エネルギー）得点を10点満点にて算出した。摂取量が目安量よりも少ない場合には、以下の式により得点を算出した。各料理区分（エネルギー）得点＝10×摂取量÷目安下限量。一方、摂取量が目安量よりも多い場合には、以下の式により得点を算出した。各料理区分（エネルギー）得点＝10－10×（摂取量－目安上限量）÷目安上限量。ただし、副菜と果物については、諸外国の食事の質に関するスコアリングシステムと同様に、目安量以上摂取している場合、10点満点を与えた。各料理区分（エネルギー）得点を合計し、0点（最も遵守してない）から70点（最も良く遵守している）の食事バランスガイド遵守得点を算出した。

対象者を食事バランスガイド遵守得点によって、4つのグループに分け、その後の死亡（全死亡・がん死亡・循環器疾患死亡・心疾患死亡・脳血管疾患死亡）との関連を調べた。分析にあたって、年齢、性別、地域、肥満



共変量：年齢、性別、地域、BMI、喫煙、身体活動、高血圧治療、糖尿病現既往、脂質異常症治療、コーヒー摂取、緑茶摂取、職業

図2 「食事バランスガイド」遵守と死亡リスクとの関連

Figure 2 The association between the adherence to the Japanese Food Guide Spinning Top and risk of mortality

度、喫煙、身体活動、糖尿病現既往歴、高血圧・脂質異常症の現病歴、職業、コーヒー・緑茶の影響をできるだけ取り除いた。

その結果、平均 14.9 年（標準偏差 3.3）の追跡期間中に、1 万 183 人の死亡、4,187 人のがんによる死亡、2,560 人の循環器疾患による死亡、1,342 人の心疾患による死亡、1,005 人の脳血管疾患による死亡が確認された。食事バランスガイド遵守得点との関連では、得点が最も低いグループに比べ、最も高いグループでは、全死亡のリスクが 15 % 下がっていた（ハザード比 0.85；95 % 信頼区間 0.79 - 0.91）（図 2）。また、死因別では、心疾患や脳卒中などを含む循環器疾患による死亡のリスクは、得点が最も低いグループに比べ、最も高いグループで 16 % 低く（ハザード比 0.84；95 % 信頼区間 0.73 - 0.96）、中でも脳卒中を中心とした脳血管疾患による死亡リスクは 22 % 低かった（ハザード比 0.78；95 % 信頼区間 0.63 - 0.97）。しかし、がんによる死亡及び心疾患による死亡との明らかな関連はみられなかった。また、Oba らによって、食事バランスガイドの遵守度が高い女性ほど死亡リスクが低いことが、一般住民を対象とした高山コホート研究において報告されている²⁾。

「食事バランスガイド」への遵守度を評価し、健康指標との関連を検討した研究は近年増加している。例えば、18～22 歳の女性において、食事バランスガイド遵守得点が高い人ほど、腹囲及び LDL- コレステロール値が低いこと³⁾、18 歳及び中年の女性において、遵守得点が高い人ほどうつ症状である割合が低いこと⁴⁾が報告されている。しかし、いずれも横断研究であるため、因果関係は不明である。

4. 主食・主菜・副菜を組み合わせた食事

先述の「食生活指針」では、主食・主菜・副菜を基本に色々な食品を組み合わせてバランスよく食べることが推奨されている。1980 年代より“主食・主菜・副菜を組み合わせた食事”に注目が集まり、足立らによって 1 日 2 食以上、主食・主菜・副菜が揃っている場合、それ未満と比べて、日本人の栄養所要量に対する栄養素摂取量の充足率がより適正となることが報告されている⁵⁾。また、2013 年度に開始された「健康日本 21（第 2 次）」⁶⁾や 2016 年度より実施されている「第 3 次食育推進基本

計画」⁷⁾においても、具体的な目標として“主食・主菜・副菜を組み合わせた食事を 1 日 2 回以上ほぼ毎日食べている国民の割合の増加”が掲げられている。しかし、2015 年度における“主食・主菜・副菜を組み合わせた食事”を営んでいる者の割合は減少傾向にあり、その傾向は若い世代で顕著であると報告されている⁸⁾。今後、これらの目標の達成に向けて、“主食・主菜・副菜を組み合わせた食事”をより推進するためのエビデンス構築が喫緊の課題である。そこで、“主食・主菜・副菜を組み合わせた食事”と栄養素摂取量に関する日本人を対象とした近年の研究結果、及び、“主食・主菜・副菜を組み合わせた食事”と健康・栄養状態との関連について系統的な整理をおこなった⁹⁾。

2000～2017 年に発表された論文を対象に、医学中央雑誌と NII 学術情報ナビゲータ（CiNii）を用い“主食 AND 主菜 AND 副菜”で検索した。表題、抄録、本文を、本研究の以下の採択基準と照合・精査し、包含基準（日本人対象、分析疫学研究、曝露が“主食・主菜・副菜を組み合わせた食事”摂取、アウトカムが食物・栄養素摂取状況及び健康・栄養状態、対象集団の特徴明記）と除外基準（介入研究、ケースレポート、ケースシリーズ、エコロジカル研究）を満たす 12 件を採択した。そのすべての研究が横断研究で、幼児期から高齢者まで幅広いライフステージを対象とし、成人期を対象とした研究が最も多かった。“主食・主菜・副菜を組み合わせた食事”と食物・栄養素摂取との関連については、“主食・主菜・副菜を組み合わせた食事”の回数の多い人ほどたんぱく質エネルギー比率が高く、ビタミン、ミネラルの摂取量が多く、日本人の食事摂取基準の推奨量、目安量、推定平均必要量もしくは目標量を満たす者の割合が高かった。しかし、健康・栄養状態との関連を検討した研究は、一貫した結果を示さなかった。論文の質を検討した結果、バイアスリスクに適切に対処した研究は限られており、結果の解釈には注意が必要である。また、すべて横断研究からの知見のため、今後、“主食・主菜・副菜を組み合わせた食事”と健康・栄養状態との因果関係を推定するために大規模コホート研究が必要であることが示唆された。

5. 諸外国におけるバランスの良い食事とは？

米国では、「アメリカ人のための食生活指針」が示され、5年ごとに改定されている。指針の大枠として、生涯にわたって健康的な食事パターンを実践すること、食品の多様性、栄養素密度及び量に焦点を置くこと、添加糖及び飽和脂肪酸からのカロリー摂取を制限し、塩分摂取を減らすこと、より健康的な食品と飲料に移行すること、及びすべてのライフステージの人々の健康的な食事パターン実践を支援することが示されている。これまでの食生活指針では“食品レベル”や“栄養素レベル”での推奨がされていたが、「アメリカ人のための食生活指針 2015-2020」では、“健康的な食事パターン”の実践が推奨されている。

米国では、「アメリカ人のための食生活指針」を基に開発された Healthy Eating Index (HEI) 及び HEI を基に開発された Alternative Healthy Eating Index (AHEI) が存在する。また、「アメリカ人のための食生活指針」において、健康な食事計画の例として挙げられている Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) を含む、3つの指標の得点が高い人ほど、総死亡リスクが 22 % 低く、死因別にみると循環器疾患は 22 %、がんは 16 %、糖尿病は 18 % 死亡リスクが低いことが、68 研究約 167 万人のデータから明らかになった¹⁰⁾。さらに、がんサバイバーに限定した解析においても、総死亡リスクが 12 % 低く、がん死亡リスクも 10 % 低いことが分かった。

表 1 地中海食の定義 (Sofi et al. Public Health Nutr. 2014;17 (12) :2769-82. を筆者が和訳)

Table 1 The definition of the Mediterranean diet

特徴 (Sofi らによる文献に基づく定義)
果物が多い
野菜が多い
豆類が多い
穀類が多い
魚が多い
赤肉や加工肉が少ない
乳製品が少ない
飲酒量が適量
オリーブオイルの使用

歴史的食文化に後天的にエビデンスが集積し、健康食として確立したのが“地中海食”である。近年、多くの研究が報告されている“地中海食”は、1960 年代、地中海沿岸地域の特にクレタ島の人々が、心臓病による死亡率が低いことが分かり¹¹⁾、その食生活が注目されるようになったことが始まりであるといわれている。“地中海食”の定義はいくつかあるが、Sofi ら¹²⁾による文献に基づく定義は、表 1 に示す通りである。“地中海食”に関する研究は欧米を中心におこなわれ、多くの健康アウトカムに対する知見が集積している¹²⁾。例えば、18 研究 417 万人のデータを基におこなわれたメタ解析によると、総死亡リスクが 8 % 低く、死因別では循環器疾患リスクが 10 %、がんリスクが 4 % 低いことが分かった¹²⁾。

6. 長寿につながる食事は 1 つではない

これまでに紹介したように、国ごとにガイドラインが作成されており、地域、風土、時代などを考慮の上、持続的に実行可能な食事を提案する必要がある。無理なく続けられる食生活実現のためには、特に食事の質が低下しがちな所得や教育歴の低い、社会経済レベルの低い人を考慮する必要がある。

また、対象年齢により健康寿命延伸のための課題が異なる。働き盛りの世代においては、主にメタボや過栄養による生活習慣病予防に重点が置かれるが、特に後期高齢者においては、フレイルや低栄養による介護予防が重要となる。

さらに、既往歴を考慮した長寿につながる食事を提案する必要があるだろう。例えば、がんサバイバーとは、がんの診断を受けてから、その後を生きていく人々のことを指すが、がんサバイバーのためのガイドラインが全米総合がんセンターネットワーク (NCCN) により発表されており、その中で栄養・食事についても情報がまとめられている。今後、日本においても、がんサバイバーのためのガイドラインが作成される予定である。

7. 日本に合った健康な食事を追求する

最近、Suzuki ら¹³⁾によって“日本食 (Japanese

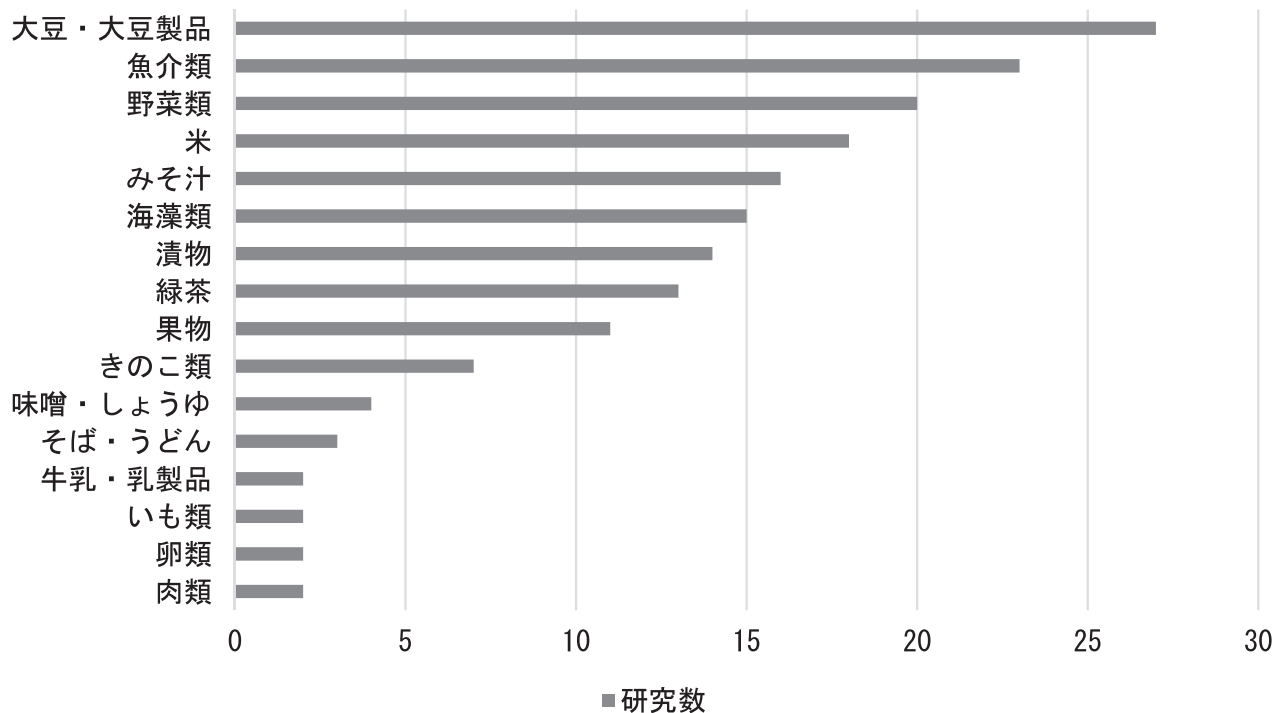


図3 日本食パターンを特徴づける要因別研究数（Suzuki らの論文を基に筆者作図）
Figure 3 The number of studies characterized of Japanese Diet according to the categories

diet)”の特徴をまとめた系統的レビューが発表された。国内外の文献検索データベースを用い、食事パターン分析により日本食パターンが定義されている疫学研究を抽出し、39の論文についての情報を収集した。その結果、日本食パターンの特徴として挙げられた要因のうち、大豆・大豆製品、魚介類、野菜類、次いで米、みそ汁の順に研究数が多かった（図3）。しかしながら、食事パターンは、主に“食品レベル”の変数に基づき因子分析や主成分分析によって抽出された食事パターンの特徴から、研究者が個々にネーミングしているため、解釈には注意が必要である。

ところで、“日本食”は健康な食事なのだろうか？その答えは、現在のところ「わからない」のが正直なところというのが、私の個人的な意見である。その理由としては、“日本食”の定義が現在のところ曖昧であり、“日本食”に関する研究は非常に限ら

れているという点が挙げられる。

2017年度農林水産省事業「エビデンスに基づく食育活動検討委員会」の一環で、日本人を対象とした疾病リスク低下と関連する食事パターンに関する系統的レビューが実施された。表2に示す通り、がんのリスク低

表2 食事パターンと疾病リスクとの関連
（農林水産省 「食育」ってどんないいことがあるの？ より引用）
Table 2 The association between dietary patterns and risk of chronic diseases

代表的な食事パターン	食事パターンに関連する食品群 (主に食べている食品群)	がん	循環器 疾患	糖尿病
例 健康型食事パターン	野菜類	↓	↓	↓
	いも類			↓
	果物類	↓	↓	↓
	豆類(大豆・大豆製品)	↓	↓	↓
	海藻類		↓	↓
	魚介類		↓	
	乳類	↓	↓	
例 欧米型食事パターン	肉類・加工肉	↑	↑	
	アルコール飲料	↑		
	高塩分食品	↑		
	油を多く使った料理		↑	

↓:各病気のリスク低下および↑:リスク増加と関係した食事パターンでよく食べている食品群

下に関連する食事パターンでは、野菜類、果物類、豆類（大豆・大豆製品）及び乳類を主に摂取していた。反対に、肉類・加工肉、アルコール飲料及び高塩分食品の高摂取に特徴づけられる食事パターンはがんのリスク増加と関連していた。循環器疾患については、リスク低下に関連する食事パターンは、野菜類、果物類、豆類（大豆・大豆製品）、海藻類、魚介類、乳類の高摂取に特徴づけられ、リスク増加に関連する食事パターンは、肉類・加工肉と油を多く使った料理の高摂取に特徴づけられる。糖尿病については、野菜類、いも類、果物類、豆類（大豆・大豆製品）、海藻類の高摂取に特徴づけられる食事パターンがリスク低下に関連していた。

8. まとめ

「食生活指針」の遵守について評価した研究においては、国内外を問わず例外なく、遵守の度合いが高いほど長寿である傾向が高いという報告がされている。したがって“健康寿命の延伸につながる食事”というものはどれか1つに限定されるものではないと考えられる。無理なく持続可能な食生活の実現のためには、対象に応じた目指すべき“健康”を明らかにし、それにつながる食事を検討することで、健康寿命延伸につながる食事を明らかにできるだろう。日本人に合った健康な食事を追求するには、“日本食”の定義及び健康との関連についての益々の研究が必要である。

<参考文献>

- 1) Collaborators G. B. D. Risk Factors: Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England), 386, 2287-2323 (2015)
- 2) Oba S., Nagata C., Nakamura K., et al.: Diet based on the Japanese Food Guide Spinning Top and subsequent mortality among men and women in a general Japanese population. *J Am Diet Assoc*, 109, 1540-1547 (2009)
- 3) Nishimura T., Murakami K., Livingstone M. B., et al.: Adherence to the food-based Japanese dietary guidelines in relation to metabolic risk factors in young Japanese women. *Br J Nutr*, 114, 645-653 (2015)
- 4) Sakai Hiroka, Murakami Kentaro, Kobayashi Satomi, et al.: Food-based diet quality score in relation to depressive symptoms in young and middle-aged Japanese women. *British Journal of Nutrition*, 117, 1674-1681 (2017)
- 5) 足立 己幸: 料理選択型栄養教育の枠組としての核料理とその構成に関する研究. *民族衛生*, 50, 70-107 (1984)
- 6) 厚生労働省: 健康日本 21 (第二次). http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/kenkou/kenkounippon21.html (2018 2/9)
- 7) 農林水産省: 第3次食育推進基本計画. <http://www.maff.go.jp/j/syokuiku/kannrenhou.html> (2018 2/9)
- 8) 農林水産省: 平成 28 年度食育推進施策. http://www.maff.go.jp/j/syokuiku/wpaper/h28/h28_h/book/index.html (2018 2/26)
- 9) 黒谷 佳代, 中出 麻紀子, 瀧本 秀美: 主食・主菜・副菜を組み合わせた食事と健康・栄養状態ならびに食物・栄養素摂取状況との関連 ―国内文献データベースに基づくシステマティックレビュー―. *栄養学雑誌*, 76, 1-12 (2018)
- 10) Schwingshackl L., Bogensberger B., Hoffmann G.: Diet Quality as Assessed by the Healthy Eating Index, Alternate Healthy Eating Index, Dietary Approaches to Stop Hypertension Score, and Health Outcomes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Acad Nutr Diet*, 118, 74-100 e111 (2018)
- 11) Renaud S., de Lorgeril M., Delaye J., et al.: Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary heart disease. *Am J Clin Nutr*, 61, 1360S-1367S (1995)
- 12) Sofi Francesco, Macchi Claudio, Abbate Rosanna, et al.: Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based

adherence score. Public Health Nutr, 17, 2769-2782
2014)

- 13) Suzuki Nozomu, Goto Yoshihito, Ota Haruka, et al.:
Characteristics of the Japanese Diet Described in
Epidemiologic Publications: A Qualitative
Systematic Review. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) ,
64, 129-137 (2018)

略歴

黒谷 佳代(くろたに かよ) 博士(医学)、管理栄養士

2006 年 3 月	福岡県立福岡女子大学人間環境学部卒
2008 年 3 月	福岡女子大学大学院人間環境学研究科修士課程修了
2011 年 3 月	九州大学大学院医学系学府医学専攻予防医学分野 博士課程修了(博士(医学))
2011 年 4 月	国立国際医療研究センター国際臨床研究センター 研究員
2012 年 4 月	国立国際医療研究センター臨床研究センター上級 研究員
2016 年 7 月	医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研 究所 栄養疫学・食育研究部食育研究室室長(至現在)

〔受 賞〕

日本疫学会奨励賞受賞(2017 年)

食品をはじめとする化学物質の安全性確保において動物実験がなぜ「まだ」必要なのか？

東京農業大学 応用生物科学部
食品安全健康学科 食品安全評価学研究室
教授

中江 大



要 旨

食品を含む化学物質のリスク分析の第一段階は、「有害影響の実相を知る」ことであり、それがリスク評価である。現在の化学物質のリスク評価においては、一部の例外を除いて毒性試験、殊に動物生体を用いる *in vivo* 毒性試験が重要な意義を持ち、根幹を成している。しかし、近年では、化学物質のリスク評価に動物実験を行うことそのものに対する批判が高まっている。化粧品分野の化学物質のリスク評価に関する欧州連合（EU）の動きは、他分野のそれに大きな影響を与え、食品分野においても「動物実験を用いない」リスク評価方法を模索する動きがある。しかしながら、現在および近い将来に化学物質のリスク評価から動物実験を排除することは、不可能であるし、現実的でもない。本稿は、食品をはじめとする化学物質の安全性確保において、動物実験がなぜまだ必要なのかについて概説する。

<Summary>

The first stage of the risk analysis of food and the other chemicals is to elucidate what their adverse effects are, and how they occur. This is the risk assessment, in which toxicity tests, especially *in vivo* tests using living animals, play major parts. Recently, however, there is a growing trend to be opposed to conduct animal experiments. The action of EU on the risk assessment of chemicals in the field of cosmetics made a big impact on those of the other fields, and efforts have started to seek a way to assess risks of chemicals without using animal experiments also in the field of foods. Nevertheless, it is currently impossible and unrealistic to exclude animal experiments from the risk assessment of chemicals. In this context, the present article describes why we “still” need animal experiments for the assurance of the safety of food and the other chemicals.

1. 食品の安全性確保とは？

ヒトの生活環境には多くの化学物質が天然に存在し、

あるいは、人工的に導入され、ヒトに有益な影響と有害な影響を与える。ヒトとしては、この有益な影響をできるだけ享受する一方で、有害な影響をできるだけ避ける

Why Do We “Still” Need Animal Experiments for the Assurance of the Safety of Food and the Other Chemicals?

DAI NAKAE, M.D., D.M.Sc.
Professor
Laboratory of Food Safety Assessment Science
Department of Nutritional Science and Food Safety
Faculty of Applied Biosciences
Tokyo University of Agriculture

ことが重要であり、そのために化学物質の安全性を確保することが必須である。つまり、安全性確保とは、化学物質により引き起こされる（怖れのある）健康危機を未然に防ぐか、それが無理なら、許容ないし制御できる規模・範囲に留めることである。そのためには、化学物質の有害影響の実相を知り、それに対処するための方策を立てることが求められる。その方法論がリスク分析（リスクアナリシス）であり、一般的にリスク評価（リスクアセスメント）・リスク管理（リスクマネジメント）・リスク広報（リスクコミュニケーション）の三者より成るものとされている。

食品は、ヒトが生きていくために摂取せざるを得ないものであり、ある意味でヒトにもっとも近いところにある化学物質の集合体と言ってもよいものなので、もちろん安全性を厳重に確保せねばならない。ヒトはかつて天然素材をそのまま、または、最小限の加工後に食品として摂取していたが、現在では最小限のリスクで最大限の機能を発揮すべく「デザイン」された食品ないし食品関連化学物質を「研究・開発」するに至っている。したがって、食品の安全性は、基本的に、医薬品・農薬・化成品・化粧品など様々なカテゴリーに属する化学物質と同等に、最新の技術・手法を用いて、科学的根拠を以て確保されねばならない。なお、食品の安全性確保においてはアレルギー関連事項と、食中毒など衛生学的事項についても考慮せねばならないが、本稿は対象を通常の化学物質の毒性関連事項に絞る。

食品を含む化学物質のリスク分析の第一段階は、前述の「有害影響の実相を知る」ことであり、それがリスク評価である。現在の化学物質のリスク評価においては、一部の例外を除いて毒性試験、殊に生体を用いる *in vivo* 毒性試験が重要な意義を持ち、根幹を成している。しかし、御承知のように、近年では、化学物質のリスク評価に動物実験を行うことそのものに対する批判が高まっている。後述するように、化粧品分野の化学物質のリスク評価に関する欧州連合（EU）の動きは、他分野のそれに大きな影響を与え、食品分野においても「動物実験を用いない」リスク評価方法を模索する動きがある。しかしながら、これも後述するように、少なくとも現時点で化学物質のリスク評価から動物実験を排除することは、不可能であるし、現実的でもない。

2. 化学物質のリスク評価において、動物実験は、なぜ（まだ）必要なのか？

さて、では、そもそもなぜ動物実験が必要になったのであろうか？ その回答は、端的に言えば、倫理的な制限により原則的に「人体実験」ができないからである。

医薬品の製造販売承認申請においては、ヒトを用いない非臨床試験のほかにヒトを用いる臨床試験のデータが要求される。というより、実際には、臨床試験データが重視される。医薬品を使用するのがヒトである以上、本来これは当然のことである。では、この臨床試験は、人体実験でないのか？ 臨床試験は、自由意志による参加・離脱の保証、インフォームドコンセント、安全性確保、プライバシー保護など、人権尊重に関する厳しいルールを設けている点で、倫理上問題視される「人体実験」と異なるものと認識されている（正確には、認識されることが期待されている）。また、臨床試験は、目的の点でも方法論的にも「ヒトを使った *in vivo* 毒性試験」でなく（有害事象と毒性は似て非なるものである）、ハザード評価もリスク評価も原理的にできず、そもそも *in vivo* 毒性試験の被験動物としてヒトがあまり適切な種でない（遺伝背景の等質性欠如が甚だしい）。一方で、臨床試験がヒトを使って実施されるものである以上、それは人体実験に違いなく、したがって、臨床試験は有効で安全な新薬を開発・供給するための「必要悪」ととらえるべきであるという考え方もある。筆者としては、あくまで私見であるが、むしろ臨床試験の意義を前向きにとらえ、実施する側が一種の人体実験であることを認識した上で、関係するステークホルダー間の合意の下に、きちんと試験させていただくのが正しい姿勢であると考えている。ここで重要なのは、そこまでしても医薬品を世に出すべきであるという「合意」が関係ステークホルダー間にあるから臨床試験ができるのであって、この「合意」がくずればその実施が不可能になるかもしれないことである。

医薬品の安全性確保について、そもそも臨床試験というヒトを使った試験が実施できるのだから、生命科学やIT技術がこれだけ進歩している一方で、動物福祉が現代的な規範となっている現在、*in vivo* 以外の非臨床試験と臨床試験とビッグデータがあれば十分であり、ヒト化動物なら別だが、少なくとも普通の動物を使った試験などもう不要なのではないか、という問いがしばしば為

される。しかしこの問いへの答は、「少なくとも現在および近い将来においては」という前提、というか制限が付くものの、NOである。動物実験を実施するのは、①ヒト以外の生体を用いた *in vivo* 条件の試験を行わないとわからないことがあり、②ある化学物質をはじめてヒトに投与／使用する（FIH）前に毒性に関する最小限の知識がなければ安全性を確保できないからである。しかし、本当に動物実験でなければならないのか、将来的にもそうなのか、という命題については、よくよく考察することが必要であろう。

食品分野において、保健機能食品の内、特定保健用食品（トクホ）の安全性については、医薬品よりかなり限定的であるが、臨床試験の実施を求めている、食経験や臨床試験結果で十分な安全性情報が得られれば、非臨床試験を省略できるとさえ定められている。一方、機能性表示食品については、喫食実績や既存情報により十分な安全性情報が得られない場合にのみ、トクホ同等の臨床試験の実施を求めている。つまり、当該情報が得られる場合は、機能性表示食品の安全性に関する非臨床試験も臨床試験も行う必要がないのである。ただし、当該食品の機能性については、臨床試験の実施を求めている。さらに、保健機能食品の候補、または、保健機能食品以外の機能性食品（いわゆる健康食品）に至ってはヒトを用いた試験が小規模に行われることがあるが、それらは主として機能性について研究目的で任意に行われているのみであり、安全性を主目的に大規模な臨床試験が行われることはきわめて希である。なお、医薬品・食品関係以外の化学物質の安全性に関しては、原則的に非臨床試験で評価し、臨床試験を求めているない。

3. 新しい試験法

化学物質に対する生物学的試験は、従来、機能性（有効性）と安全性（毒性）の両面について行われ、生体材料を用いない化学的試験（*in chemico*）・細胞・組織などを用いる試験（*in vitro*）・動物生体を用いる試験（*in vivo*）から成っている。近年では、それらに加えて、技術的進歩や革新的技術開発により、様々な新しい試験法が注目され、徐々に実用化されつつある。特にコンピュータ仮想空間を利用したシミュレーション技術による試験（*in silico*）は、膨大な数の未試験物質を評価す

ることができる利点と共に、動物実験代替法としての位置付けから注目されている。最近では、さらに進んで、*in vitro*・*in vivo* の既存の情報及び暗黙知を活用する *computational toxicology* や *computational chemistry* を含む広範囲な評価手法を指して、「*in silico* 試験法」と呼ぶようになりつつある。これらの新試験法は、既に様々な化学物質分野のリスク評価（やリスク管理）において応用され始めている。医薬品分野では、2018年に改訂された「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」ガイドライン（医薬品規制調和国際会議（ICH）M7（R1）ガイドライン）において、合成過程の試薬・反応中間体・副産物・医薬品分解物等の低用量レベルで曝露する反応性不純物の遺伝毒性評価の初回スクリーニングに定量的構造活性相関（QSAR）を用いることができると定められた。対象は変異原性物質のみであるが、このガイドラインでは変異原性を、いわゆる Ames 試験に替わり QSAR により評価することを許容したのである。当該ガイドラインは、さらに、毒性学的懸念の閾値（TTC）の適用も認めている。また、医薬品分野以外では、化成品分野で「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」（化審法）によるリスク評価において新試験法が既に一部導入されており、食品分野でも食品安全委員会において導入が検討されている。表1は、化学物質の毒性を評価するための主な新しい試験法である。

（定量的）構造活性相関（（Q）SAR）は、化学構造と活性の相関性を解析するもので、構造的に類似した物質の既知の活性に基づき、ウェットな試験を実施することなく、*in silico* で評価対象物質の活性を予測する。ただし、同様の概念の下、コンピュータ化せずに実施される場合もある。構造活性相関（SAR）と定量的構造活性相関（QSAR）に大別され、SARは、定性的な相関性を解析し、活性の有無に関連した構造アラートの形式

表1 新しい毒性試験法

Table 1 New testing methods to evaluate toxicities of chemicals

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・（定量的）構造活性相関（（Q）SAR） ・リードアクロス:カテゴリーアプローチ, アナログアプローチ ・有害性発現経路(AOP) ・試験と評価のための統合的アプローチ(IATA) ・毒性学的懸念の閾値(TTC) |
|--|

でアウトプットするもので、活性の有無や強弱等を予測できる。QSAR は、化学構造と活性・性質の間の定量的な相関性を解析し、化学構造を求電子性・水素結合性・物理化学的性状などの記述子で表現し、活性・性質との数学的相関性を多変量解析・多重線形回帰・部分最小二乗回帰等による数学的な式としてアウトプットするもので、定量的な相関性を予測できる。

カテゴリーアプローチは、個々の化学物質全てについて毒性試験を行うのではなく、関連する複数の化学物質をグループ（カテゴリー）としてとらえ、カテゴリー内の化学物質の一部について得られる毒性データからの内挿または外挿により、カテゴリー内の化学物質全体についてスクリーニングレベルの有害性を評価するものである。経済協力開発機構(OECD)における高生産量 (HPV) 化学物質有害性評価プログラムで採用され、日本の官民連携既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム (Japan チャレンジプログラム) においても重要視されている。なお、同様の手法であるアナログアプローチは、データがある類似物質の数が少ないものの、分子構造や有害性が非常に類似した物質の試験データがある場合において、それらを基に、いわゆるエキスパートジャッジにより化学物質の有害性を評価する方法である。また、カテゴリーアプローチやアナログアプローチのように、化学物質の構造や影響の類似性に基づきデータギャップ補完を行う方法は、リードアクロスと呼ばれる。これらにおいて、化学物質の有害性は、それ自体の毒性データがなくても、当該データのある類似物質と同程度と推定される。

有害性発現経路 (AOP) は、個体または群に対する化学物質の曝露から、個体レベルまたは群レベルでの最終的な有害性の発現までの事象の経路を示し、分子レベル・細胞レベル・臓器レベル・個体レベル・群レベルの事象が含まれ、曝露から最終的な有害性発現に至るまでの各レベルにおける毒性メカニズムの知見を整理し、それらの因果関係を経路として表す。AOP は、反復投与毒性など、構造と発現毒性の相関を見出すことが困難なエンドポイントに対しても、比較的容易なカテゴリー作成を可能とする。OECD は、化学構造からエンドポイントを推計する (Q) SAR の適用が困難と考えられる複雑な毒性エンドポイントについて、AOP に基づいて評価を行うコンセプトを推奨している。

試験及び評価に関する統合的アプローチ (IATA) は、*in silico* 評価・*in vitro* 試験・*in vivo* 試験（場合によってはテストガイドライン化されていないものも含む）を組み合わせて化学物質の安全性を評価しようとするアプローチで、(Q) SAR を含む既知見を最大限活用しつつ新規アッセイ系のデータを柔軟に取り入れることが可能とする。なお、IATA は、入手可能な様々な試験結果及び推計結果等に基づいて化学物質の安全性評価を実施する手法であるが、既存の試験法を無理矢理当てはめるのではなく、AOP に合った合理的な試験法を開発することが望まれている。

毒性学的懸念の閾値 (TTC) は、(対象分野の) あらゆる化学物質について、それ以下の曝露量では明らかな有害影響が現れないとするヒト曝露閾値として設定されるもので、データベースを統計学的に解析することによって当該閾値を設定する。化合物のクラス分類の精緻化並びに TTC の適用除外構造の設定には、(Q)SAR 知見が用いられる。

さらに、毒性に限らず化学物質の生物学的影響を解析する目的で、様々な新しい技術が開発され、導入されている (図 1)。

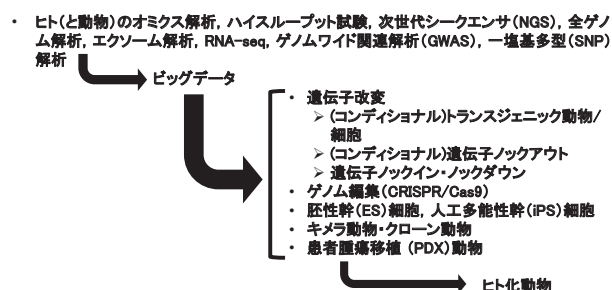


図 1 化学物質の生物学的影響を解析するための新しい技術

Figure 1 New technologies to analyze biological effects of chemicals

4. 動物福祉と動物実験代替法

近年、動物福祉への関心が高まり、その気運は、1999 年に採択されたボロニア宣言に帰結した。当該宣言は、人道的な科学のみが「良い科学」であり、この「良い科学」が「3つの R (3Rs または 3R)」(表 2) を厳格に促進し適用することによりもっとも良く達成されるものであると述べ、唯一許容される動物実験を、倫理委

表 2 R (s) の理念

Table 2 3R(s) philosophy.

- **Reduction (削減):** 使用動物数の削減, 科学的に必要な最少の動物数使用.
- **Replacement (代替):** 意識・感覚のない低位の動物種使用, *in vitro* 代替, 重複実験排除.
- **Refinement (改善):** 苦痛軽減, 安楽死措置, 飼育環境改善

員会により認められ、科学的目的の達成に矛盾しない限り、動物使用数を可能な限り削減し、起こりうる苦痛を最小にしたものであるとしている。3R (s) の概略は、以下の通りである (表 2)。

- **Reduction (削減):** 試験法の改良や見直しにより、評価に必要な情報の精度を欠くことなく、実験動物数を減らすこと。科学上の利用の目的を達することができる範囲において、できる限りその利用に供される動物の数を少なくすること等により、動物を適切に利用することに配慮しなければならない。また、同じ数の動物からは、より多くの情報を得るように配慮しなければならない。
- **Replacement (置換):** 動物を用いる試験を、動物を用いないか、系統発生的下位動物を用いる試験法により代替すること。科学上の利用の目的を達することができる範囲において、できる限り動物を供する方法に代わり得るものを利用することに配慮しなければならない。
- **Refinement (苦痛軽減):** 動物に与える疼痛や苦痛を和らげ、除去し、動物福祉を向上させるように実験方法を改良すること。動物を科学上の利用に供する場合には、その利用に必要な限度において、できる限りその動物に苦痛を与えない方法を取らなければならない。

現代においては、動物実験を行うに当たって動物の福祉に想いを致さねばならず、ボロニア宣言に基づき、3R (s) の理念に沿って立案し実施せねばならない。このことは、日本においても、動物の愛護及び管理に関する法律 (動物愛護管理法) により、法的に要求されている。動物愛護管理法においては、2005 年 6 月 22 日改正で初めて実験動物の愛護に関する理念である 3R (s) が盛り込まれ、2012 年 9 月 5 日改正で動物の健康及び安全の保持等に関わる環境の確保について言及され、罰則

が強化された。その他、国内外で各種の動物一般ないし実験動物の愛護に関する条約・法律・規則・通知等が多数存在する。ただし、本稿で論じているのは、ヒトの社会において、ヒトの立場に立って、ヒトの健康危機回避を目的として行う化学物質の安全性確保である。だからこそリスク評価において、前述の臨床試験と異なる「ヒトを用いた *in vivo* 毒性試験」が倫理的に許されないのであり、まただからこそ動物を用いた *in vivo* 毒性試験が重要視されるのである。さらに、動物実験を行うに当たって動物の福祉を考慮すべきであるというのも、あくまでヒトの立場に立ち、その利益を損ねない範囲での概念であることを銘記されたい。

EU は、EU 化粧品規制 1223/2009 において、動物実験の実施の禁止 (testing ban) と動物実験された製品・原料等の取引の禁止 (market ban → 域外で動物実験されたものの輸入を禁止するため) を、加盟国が特定の結果を出すよう要求されるが方法について各国に委ねられる「指令」でなく、欧州委員会 (EC) が直接の執行者となる「規則」として定めた。その政治的背景は様々に取り沙汰されるが、それができたひとつの要因は全身曝露されない (蓋然性が十分高いと EU の政治家と行政担当者が判断した。より正確には、そういう態度を取ることになった) 化粧品が対象であったからであるという見解がある。しかし裏表の諸事情がどうであれ、この事態は、化粧品以外の分野に大きな影響を与え、もちろん食品分野も例外でなく、にわかに「動物実験を用いない」リスク評価方法を模索する動きが加速しつつある。

前述の通り、動物実験がそもそもなぜ必要かという問いに対する、おそらくもっとも端的な回答は、生体を用いる *in vivo* 毒性試験を行わないとわからない安全性情報があるから、そして、被験化学物質をはじめヒトに曝露する (FIH) 前に最小限の安全性情報が必要だから、であろう。したがって、もしそれらの安全性情報が動物実験以外の方法で得られるのであれば、あえて動物実験を行う意義も必然性もなくなる。この方向から生まれた概念が動物実験代替法の開発と導入であり、永年の努力により、多くの実用性のある試験法が開発され、普及もしている (試験法資料一覧 <http://www.jacvam.jp/effort/effort02.html>、進行中の試験一覧マップ <http://www.jacvam.jp/effort/index.html>)。また、前項で紹介した新試験法や新技術は動物実験代替法の開発に深く関係している。動物実験代替法は、「動物の使用を伴う実

験もしくは試験において、より狭義には医薬品や化粧品などの化学物質のための安全性・毒性試験などにおいて、使用される動物の数を減らすことができる科学的手法のこと」と定義され、その普及を促進する組織が各国・地域にあり、日本においては日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM）がそれに当たる。JaCVAMは、そのホームページによれば、「化学物質等の業務関連物質の安全性評価において、国民の安全を確保しつつ、動物実験に関する3R(s)の促進に資する新規動物実験代替法を行政試験法として、可能な範囲での導入に貢献する」ことにより、「我が国の医薬品等の製造販売承認申請資料の作成及び審査、化粧品基準の改正並びに化学物質、農薬の適正な規制等にも寄与する」目的で活動している。

繰り返しになるが、安全性にかかわる必要な情報、とりわけFIH前に必要な安全性情報が動物実験以外の方法で得られるのであれば、あえて動物実験を行う意義も必然性もない。しかし、遠い未来はともかく、現在および近い将来において、動物実験を用いず、動物実験代替法のみで化学物質の安全性を評価することは不可能であり、そのことはJaCVAM自身が公に認めている。その理由はいろいろあるが、主たるもののひとつは*in silico*から*in vitro*までの*non in vivo*試験法に「生体を使わない」、正にそのこと故に、表3に示すような限界があることが挙げられる。図1に挙げたヒト化動物は、この限界を突破するためのひとつの方策たり得るが、残念ながら「ヒト化動物」であってヒトでないので完全な回答でなく、また、ヒト化動物独特の別の問題が発生する。現時点でこれらの限界を突破できる、おそらく唯一の技術的方法は、ヒトクローンを用いた*in vivo*「動物」試験であろうが、もちろん倫理的なハードルがきわめて高く、仮にそれをクリアできたとしても各種リソースの観点から現実的でない。もちろん、今後、表3の限界を克

服できる試験法や新技術が開発されるかもしれず、ADME予測・メカニズムベースによるヒト毒性予測・ビッグデータと人工知能（AI）の利用などを用いたそのための模索も既にはじまっているが、それらが動物実験を排除できる程の情報を与えられるようになるまでにはまだまだ時間がかかるものと予想される。

動物福祉に関する意識の高まりについて言及する場合に、動物愛護団体について触れないわけにはいかない。それらの団体の中には、動物実験の（少なくとも当面の）必要性を認めつつ、必要最小限の試験を適切な方法で行うことを求めているグループと、動物実験の廃止のみを求めており、それ以外の解決を認めないグループがある。前者の当面の目的は、3R(s)の推進なので対話が成立し得るし、いわゆるウィンウィンの着地点を模索できる。しかし、後者は、目的が目的なので妥協の余地が少なく、妥当な着地点を探すのが困難である場合が多い。さらに、極端な者達になると、動物実験の廃止に資すると自分たちが考える場合、暴力的であろうが、非合法的であろうが、倫理的・社会的に問題があろうが意に介さず、手段を選ばないので、対話自体が成立しないことがある。とはいえ、現在の社会情勢の下で化学物質の安全性を担保するためには、動物福祉を避けて通ることができず、したがって、動物愛護団体の存在や意見を無視することもできない。

動物福祉と動物実験を両立させるためには、化学物質の安全性確保にかかわる者達が考慮すべきことがある。

1. 関係するステークホルダー間に、実験動物が野生動物や愛玩動物（ペット）と根本的に異なる存在であるという共通認識を確立しなければならない。そのためには、化学物質の安全性確保にかかわる者達自身が、まずそのことを認識し、その理論的根拠を学習し、その上で、それ以外の人々に対してそのことを啓発・周知・説得しなければならない
2. 動物福祉に関する条約・法律・規則・通知等を遵守し、3R(s)の概念に基づいた対応を進めなければならない。*In silico*試験や新技術の採用と動物実験代替法の導入など、新しい試みや提案に対して盲目的・前例固執的・経験論的に拒否してはならず、有益・必要・適当・無害なものについては積極的に受け入れ、または、自ら開発すべきであるが、無益・不必要・不適当・有害なものについては科学的観点から根拠を示して拒否すべきである。

表3 Non *in vivo* 試験法の限界

Table 3 Limitations of non *in vivo* testings.

- ・ 生体を用いない状況では、化学物質動態(吸収・分布・代謝・排泄(ADME))を厳密かつ精確に反映し、生体内状況を再現することができない。
- ・ 生体の各組織・臓器・細胞が曝露されるのは原体または特定の代謝物の単品でないが、生体を用いない状況では実際に曝露される混合物を再現することができない。
- ・ 生体反応は単一の組織・臓器・細胞で完結したものでなく、近傍あるいは遠隔の組織・臓器の影響や、器官系統内での相互作用や、内分泌的・神経的・液性因子的な全身の制御を受けているが、生体を用いない状況ではそのような状態は再現することができない。

3. 心ある動物愛護団体と良好な関係を築き、それらと協力して、あるべき解決に到達すべきである。さらに、それらと共同で、心ない動物愛護団体やその口車にのった無知・無責任な第三者による、非合理的で不当な反対運動等に対して、毅然とした態度で接すべきである。

5. 結語、または、動物実験を実施する際に求められること

動物実験は、なぜまだ必要なのか？ その科学的理由については、前項までに述べた。しかし、実際には、それと並んで心理的・社会的理由がある。つまり、最小限の安心は確保されなければならないのである。

さて、食品をはじめとする化学物質の安全性確保のために動物実験が当面まだ必要であるとの前提に立てば、動物実験を実施する際に求められることがある。それは、①実験動物が野生動物や愛玩動物と根本的に異なる存在であるものの、生命体であり、動物実験でその命を使わせていただいているのを常に忘れないことと、②動物実験本来の目的と意義を認識し、当該目的を達成するという強い信念を持って試験を行うこと、が重要である。そうでなければ、それこそ実験動物の命が無駄になってしまう。このことは、精神論的であるとの批判があるかもしれないが、前項で述べた動物福祉の観点からもきわめて重要である。

もうひとつ重要なのは、動物実験にももちろん限界があるのを認識することである。動物実験の限界にはいろいろなものがあるが、その最たるものは種・系統特異性であり、それ故のヒトへの外挿性にかかわるものである。このことについては各所で述べられているので本稿で詳述することを避けるが、動物実験の結果はあくまで用いた被験動物の特性に応じたものであって、当然のことながら必ずしもそのままヒトに外挿できると限らない。つまり、動物実験で得られた情報は、常にヒトへの外挿性があるかどうかを科学的に検証しなければならない。

略歴

中江 大(なかえ だい)医師、医学博士

- 1982 年 奈良県立医科大学医学部卒業
 - 1984 年 Hahnemann University (Philadelphia, PA, USA),
Research Assistant
 - 1985 年 Hahnemann University (Philadelphia, PA, USA),
Research Instructor
 - 1986 年 奈良県立医科大学大学院医学研究科中退
 - 1986 年 Thomas Jefferson University (Philadelphia, PA, USA),
Research Instructor
 - 1987 年 奈良県立医科大学医学部助手
 - 1993 年 奈良県立医科大学医学部講師
 - 1995 年 奈良県立医科大学医学部助教授
 - 2002 年 財団法人佐々木研究所病理部長
 - 2006 年 東京都健康安全研究センター参事研究員
 - 2010 年 東京都健康安全研究センター環境保健部長
 - 2011 年 東京都健康安全研究センター医薬品部長
 - 2012 年 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部長
 - 2015 年～現在 東京農業大学応用生物科学部食品安全健康学科教授
 - 2016 年～現在 東京農業大学応用生物科学部食品安全健康学科食品
安全科学分野主任
- 医師、医学博士、日本毒性病理学会認定 毒性病理学専門家、国際
毒性病理学アカデミー フェロー、日本病理学会認定 病理専門医 /
病理専門医研修指導医、日本医師会認定 産業医、社会医学系専門
医協会認定 社会医学系専門医 / 指導医
- ・日本毒性病理学会理事長・年次学術集会会長
 - ・日本食品化学学会理事、日本癌学会評議員、日本病理学会学術
評議員、日本毒性学会評議員、日本がん予防学会評議員、レギュ
ラトリーサイエンス学会社員（評議員）
 - ・国際生命科学研究機構（ILSI Japan）理事、日本食品化学研究
振興財団評議員
 - ・内閣府食品安全委員会専門委員、厚生労働省 薬事・食品衛生審
議会毒物劇物調査会専門委員、医薬品医療機器総合機構専門委員
- 1990 年 奈良県医師会学術奨励賞
 - 1998 年 日本病理学会学術研究賞
 - 2012 年 ファイザー賞（日本毒性学会）
 - 2013 年 JTP 学術賞 JTP 優秀論文賞（日本毒性病理学会）
 - 2015 年 JTP 学術賞 JTP 症例報告賞（日本毒性病理学会）
 - 2015 年 東京都職員提案制度知事表彰優良賞
 - 2015 年 東京都福祉保健局長賞 3 件
 - 2015 年 環境化学技術賞（日本環境化学会）
 - 2015 年 ファイザー賞（日本毒性学会）

<研究所紹介>

山崎製パングループの研究開発体制：21世紀の食の最先端と文化創造への挑戦

山崎製パン株式会社
中央研究所 次長
応用技術開発室・研究開発管理室担当

井上 茂孝



要 旨

山崎製パングループの研究所は、「良品廉価・顧客本位の精神で品質と製品、サービスをもって世に問う」というヤマザキの精神に基づき、「知恵と知識によって変化に挑戦し、新しい価値と新しい需要の創造」に繋がる種まき、潜在需要の掘り起こしを積極的に進めることを基本理念として、当社グループのさらなる成長発展の原動力となる技術革新を目指し、日々研究・開発活動に取り組んでおります。これまで研究所は、東京都墨田区に立地し研究開発拠点にしておりましたが、近年の研究業務の多様化、高度化に対応するため、2016年12月に創業の地である千葉県市川市に最新鋭の設備を備えた研究施設として開設しました。新中央研究所では、他部署にありました微生物関連研究室を研究所組織に統合し、食品技術に関連した応用微生物研究を強化すると共に、新たに機能性食品技術開発室を新設し、保健機能食品や高齢化に向けた介護食、病院食の開発を強化しました。また、製品品質のさらなる向上に繋がる技術開発をはじめ、食の安全・安心に伴う原材料の分析調査を迅速に行えるようにすると共に、山崎製パン本体の研究開発に加え、当社グループ各社が製造する製菓、米菓、米飯および製麺等の研究開発が行えるよう研究体制を整備し、グループ会社を含めた基盤技術の構築を進めています。研究所の居室は仕切りがなく大部屋制で各フロアにはリフレッシュフロアを設け、研究者間のコミュニケーションが活発に行える環境にしています。

<Summary>

In the Central Laboratory of Yamazaki Baking Group, according to the spirit of the Yamazaki "Making an appeal to consumer the products and the services with high quality, reasonable price and customer-oriented spirit", we are working on research and development activities in order to sow the seeds lead to create a new value and a new demand, and subsequently, to drive the force of the group's further growth and development.

A couple of years ago, the Central Laboratory moved the space, where the Yamazaki was established in 1948, in Ichikawa City, Chiba Prefecture from Tokyo downtown area by the reason of both the diversification and the

< Research Institute of ILSI Japan Members >
The Research and Development of the Yamazaki
Baking Group: Leading the Food Market
in the 21st Century and Challenging Cultural
Creation

SHIGETAKA INOUE, Ph.D.
Assistant General Manager
Applied Technology Development Section,
Management Section
Central Laboratory
Yamazaki Baking Co., Ltd.

advancement of research contents.

In the new Central Laboratory, as a new section, the functional food technology development and research section was established for the purpose of strengthening not only the development of the functional foods but the nursing care and the hospital food for aging. And also, the applied microbiology laboratory, which belonged to the other departments so far, was integrated for strengthening the research related to food technology. As mentioned above, we have installed a research system including the technological development leading to further the improvement of product quality as well as the analysis investigation to cope quickly with the problems and troubles accompanied by food safety and security. Additionally, for the Group companies, we have installed the facilities and the equipment to conduct the research and the development such as confectionery, rice snack, cooked rice and noodles. The staff room is provided in a large room system there is no partition for communication among researchers. We are working to establish the basic technologies of the group in cooperation with the production departments and the related department.

1. 山崎製パンの歴史

山崎製パンは、戦後間もない昭和 23 年（1948 年）3 月 9 日に創業者飯島藤十郎が千葉縣市川市国府台にパンの委託加工所「山崎製パン所」を開設し、創業しました。当時のお店は、お客様が持ってこられた配給された小麦粉をパンに加工して、3、4 日後にお客様に渡して加工賃を頂くというものでした。山崎製パンは「粉と引き換えに温かいパンを差し上げます」を方針に掲げ、フレッシュサービスで大繁盛いたしました。最初はコッペパンから始めましたが、その後はアンパン、ジャムパン、クリームパンおよびロシアパン等も作るようになり、戦後の食糧難の中にあっても「最高の品質と最善のサービス」を目標に白くふっくらとしたおいしいパンをお客様に提供いたしました。その後、積極果敢に技術革新に挑戦して事業の近代化を進め、米国から当時の最新鋭の製パン機械設備を導入するなどして主に食パンの量産体制を整えました。現在は全国で 26 工場と 3 事業所が稼働しているほか、当社以外に子会社 51 社および関連会社 6 社のグループ企業があります。山崎製パンの研究体制は、昭和 31 年（1956 年）に創業者の「科学に立脚した製パン法を確立したい」との思いから市川工場の 2 階に研究室を設置したことから始まり、今日まで製造と密接に関連した技術研究を積極的に行っています。

2. 事業展開

（1）国内事業

現在、グループ企業とともに、「ロイヤルブレッド」、「超芳醇」、「ダブルソフト」および「ふんわり食パン」等の食パン類、菓子パン、ペストリー、ハードロールおよびドーナツ等のパン類、和生菓子、焼菓子および中華まん等の和菓子類、生ケーキ、スイスロールおよびスナックケーキ等の洋菓子類、調理パンおよび米飯の製品群、ジャム、デザートおよびレトルト食品等の加工食品類、ビスケット、クッキーおよび米菓子等の菓子類の製品群を製造販売しています。ベーカリー事業では、当社や（株）ヴィ・ディー・エフ・サンロイヤルにてパン用冷凍生地を使用したベーカリー製品を製造販売しているほか、（株）ヴィ・ド・フランスがベーカリーカフェを多店舗展開しております。

（2）海外事業

パンが主食でない地域への進出を海外戦略の主とし、海外においても「社会の進展と食文化の向上に寄与する」という理念を軸に、東南アジアを中心に海外事業開発を積極的に進めております。現在、9 つの国と地域に事業展開しており、ヤマザキグループにおける海外売上高比率は 4 % 強に上っています。

米国では「ヴィ・ド・フランス・ヤマザキ」が米国各地に 5 工場を持ち、パン用冷凍生地や冷凍ケーキ等の製造と卸販売事業を全米規模で展開しているほか、ベーグル製造販売事業を運営するベイクワイズ社およびベイク

ワイズ社の完全子会社であるトム・キャット社が2016年よりヤマザキグループの一員に加わり、全米に幅広く高品質なベーカリー製品を提供する環境を整えました。また、「ヤマザキカリフォルニア」がロサンゼルスで焼き立てパンを販売しております。

アジアでは中国（香港、上海）、タイ、台湾およびシンガポールに工場を設置し、冷凍生地を生産し、それらの国々の主要都市にフレッシュベーカリーを展開しています。発展著しいインドネシアおよびベトナムについてもそれぞれ「ヤマザキインドネシア」、「ベトナムヤマザキ」を設立し、高品質のパンを提供しています。

また、ロサンゼルス、パリ、台北、クアラルンプール、上海、ジャカルタおよびホーチミンの各都市に設置された駐在員事務所は、海外の食品市場の調査や各種情報収集、日本への原材料輸出の窓口としての機能を担っています。今後は、取り組みの一つとして、各国・地域の食文化に合致した製品を開発する等海外向け製品を充実させ、海外市場の販路拡大を目指していきたいと考えています。

3. 研究開発体制

ヤマザキグループの研究・開発を担っているのが中央研究所です。中央研究所では、使用原料や製造工程について科学的な根拠を見出すための基礎研究を行うほか、新素材や新技術の研究開発、新製品の開発や既存製品の改良に取り組んでいます。



写真1 研究研修棟全景
Central Laboratory and Training Institute facility

（1）中央研究所の役割

——21世紀のヤマザキの前進基地——

当研究所は、「良品廉価・顧客本位の精神で品質と製品、サービスをもって世に問う」というヤマザキの精神に基づき、「知恵と知識によって変化に挑戦し、新しい価値と新しい需要の創造」に繋がる種まき、潜在需要の掘り起こしを積極的に進めることを基本理念としています。研究・開発活動を通じ、主に品質競争力の更なる向上に繋がる技術開発、食の安全に関わる問題や法令等への的確かつ迅速な対応、ヤマザキグループ各社に対する研究支援を行う等の役割を担っています。

（2）主要業務内容の概要

当研究所の主要業務内容は以下の通りです。

- ①市場の変化に対応した新製品開発、既存主力製品の更なる品質の向上とそれらを可能とする新規技術の開発
- ②食の安全確保のための取り組み
- ③食の安全・安心に関わる、新たな法規制への的確かつ迅速な対応
- ④グループ各社が製造する製菓、米菓、米飯、調理麺等の研究を支援
- ⑤機能性表示食品、栄養機能食品、高齢化に向けた介護食病院食等の開発とグループ各社での機能性表示食品開発に向けたソフト面の支援
- ⑥研究成果等の情報管理、知的財産保護関連業務および研究開発を効率的かつ効果的に行えるよう社外研究機関との連携・交流の強化

（3）組織体制と研究開発領域

組織は、研究開発管理、基礎技術研究及び応用技術開発の3部門から構成されています。基礎技術研究部門の各研究室は、応用技術開発部門の各研究室に対し、横断的に関わり支援しています。

基礎技術研究部門は、①新規素材の利用に関する研究、②製品や原材料の理化学分析および基礎研究、③原材料の遺伝子分析、④健康機能食品、病院食、介護食等の研究開発、を行っています。当社で使用する原材料について、例えば輸入農産物の定期的な残留農薬検査や全事業所で使用している仕込水の水質検査を行う等、定期的に厳正な品質検査を実施し安全性や品質を確認しています。また、製品への異物・薬物等の混入や異味・異臭・食感不良等の品質異常が発生した場合に、迅速な成

分の特定から原因追究を行うため最新の精度の高い分析体制を整備しています。

応用技術開発部門は、パン、和菓子、洋菓子、加工食品、米飯、調理パン、麺類、製菓、米菓の各部門別に、主に①ニーズに応える新規技術を付与した高付加価値製品の開発、②既存製品の品質の安定・向上に関する研究、③原材料の特性把握と利用に関する研究、④原材料、発酵や焼成条件等の製造工程の管理、を中心に活動しています。原材料、配合、製法・工程及び生産機械設備の改善研究を徹底的に行い、製品の品質安定・向上に努めると共に工場現場の問題点を把握してその解決を図っています。

さらに、昨今の社会の健康志向の高まりを受けて、2015 年に中央研究所内に機能性食品技術開発室を開設しました。本開発室は 2015 年 4 月から始まった機能性表示食品制度で規定された機能性表示食品や栄養機能食品等の技術開発を担当しています。

（４）研究開発事例

1) 国産小麦の特性を生かした風味・食感の向上

国産小麦は輸入小麦に比べ、一般的に澱粉中のアミロース含量が低くアミロペクチン含量が高いため、パンにすると「もちもち・しっとり」した食感が得られるのに加え、香りや噛んだときの甘み、コクのような小麦粉のおいしさをより感じられるという特長があります。各国産小麦品種で作成したパンを液体クロマトグラフやガスクロマトグラフ等にて測定するとともに、官能評価で味、食感、香りを評価し、各小麦品種の風味、コク・旨み等の特長把握を行い、国産小麦の特長を生かせる製品



写真2 味覚センサーで旨味や酸味などを測定（中央研究所）
Measuring specific taste such as umami and acidity using taste sensor

の開発に役立てております。さらに、外部研究機関と連携して国産小麦の特長を有した新規パン用小麦の開発に向けた研究を実施しています。

2) 製品中の水分・油分量分布の見える化

食品は、様々な物質からなる混合物であり、食品中の水分、油分、蛋白質等、各成分の存在状態が品質に大きく影響を与えています。製品中のこれらの成分量の分布を近赤外（NIR）イメージングにて可視化し、製品品質の評価に活用しています。当社製品の「ランチパック」は、甘味系のフィリングを用いますと、時間の経過とともにパン部分の水分がフィリングに移行し、パンのしっとり感が損なわれることがあります。フィリングを改良し、パン部分からの水分移行を抑え、しっとり感を維持できるよう改善いたしました。このとき実際のパン部分の水分量分布を確認し、評価するのにその近赤外（NIR）イメージングを活用いたしました。

3) 発酵種の利用技術の高度化

パン製品の品質向上を目的として発酵種利用技術の研究を行っています。16SrRNA 遺伝子解析による、より精度の高い菌叢解析を可能にしました。パン製品に明確な特長を付与できる乳酸菌の選定を行い、発酵タイプの異なる乳酸菌 *Pediococcus pentosaceus*（ホモ発酵型）、*Lactobacillus*（以下、*Lb*）*plantarum*（通性ヘテロ発酵型）、*Lb.brevis*（ヘテロ発酵型）、*Lb.sanfranciscensis*（ヘテロ発酵型）のうち *Lb.sanfranciscensis* を用いた発酵種に特長が出てパンの評価が高いことがわかりました。今後、発酵種の利用と利用技術の体系化に繋げていきたいと考えております。



写真3 液体クロマトグラフで糖組成を測定（中央研究所）
Measuring sugar composition using liquid chromatograph

4) 保健機能食品の開発

新しい機能性表示制度を利用した機能性表示食品および栄養機能食品の開発と消費者庁への申請を行っています。開発にあたり研究所では、機能性関与成分のエビデンスの調査、機能が発現する機能性関与成分量の把握と製品品質への影響を調べると共に、製品中での均一分散性、製造工程での酵母や酵素による分解の有無、熱分解や酸化の有無を調べ、安定性を評価しています。また、表示で記載する機能性素材含有量を一定の範囲に留める重量管理方法の開発も行っています。これまでに機能性表示食品として、整腸作用を有する難消化性デキストリンを配合したデザート「フルーツバランス」、同じく難消化性デキストリンをペットボトル飲料に配合し、おなかの調子を整え、食事の脂肪や糖の吸収をおだやかにする効果を謳った「煎茶」、また栄養機能食品として、赤血球の形成を助け胎児の正常な発育に寄与する葉酸を強化した「十二穀ブレッド」、「ミルクツイストパン（葉酸とカルシウム入り）」、「ヨーグルト風味スティックパン」、昨年1月には「ダブルソフト全粒粉」、5月には葉酸が入っている旨を強調表示した「全粒粉入りテーブルロール」を開発しました。今後もヤマザキグループ各社の製品において科学的根拠の高い素材を用い、製品の品質を維持しながら機能性を持たせる製品の開発に努めていきます。

4. 総合クリエイションセンター

当センターは、中央研究所、総合研修所、飯島藤十郎社主記念 LLC ホールならびに宿泊施設からなる複合施設



写真4 総合クリエイションセンター全景
Yamazaki Baking Company's Creation Center



写真5 VEM 技術研修における製品審査（総合研修所）
Product assessment in VEM technical training

設で、2016 年 12 月 1 日に創業の地である千葉縣市川市に開設されました。21 世紀のヤマザキの前進基地として、研究体制の拡充、社員の技術研修を通して当社グループの人材の育成を図るとともに、学術研究の学会やシンポジウムの開催、地元市民の様々な文化活動など社会の進展と文化の向上に寄与する場として有効に活用していただいております。

◆総合クリエイションセンター概要

- 1) 所在地 千葉縣市川市市川 3 - 23 - 27
- 2) 敷地面積 7,261m²
- 3) 延床面積 18,802m²
- 4) 構成施設 中央研究所、総合研修所、飯島藤十郎社主記念 LLC ホール、宿泊施設
- 5) 従業員数 156 名（中央研究所 75 名、総合研修所 52 名他）

5. 社会に貢献できる取り組みの実践

平成 25 年の厚生労働省の調査によると、平均寿命と健康寿命の隔たりは男性 9.17 年、女性 12.73 年となっており、人生のうち 10 年程度は健康な生活を送れず、また病気にならなくても病気の手前（半健康）の状態の人も多いと推察されます。健康な人と合わせて未病の人の健康も維持し、病気にならないよう予防することが重要と考えます。半健康は食品で治すこと、また予防も食品で行うことが広く認知され、食品の三次機能が重要視されるようになりました。今後は、しっかりと科学的エビデンスを構築し、これを基に、セルフメディケーションを可能にするオーダーメイド食品の利用へ向かう

のではないかと思います。また、製品の長期保存の需要が高まるなか、冷凍・冷蔵保存技術やロングライフ（LL）化技術の更なる研究も必要と考えます。

また、生産効率を上げるため、製造工程の半自動・自動化や機械化も重要な課題になります。

生産ラインの効率化は、現在、研究が進んできました人工知能（AI）の技術を利用することで、実現が近くなるのではないかと推察します。さらに、社会問題になっています食品ロスの削減も早急に取り組む必要があります。今後も、事業経営を通じて新しい企業文化の創造を目指し、真に価値ある企業として 21 世紀の日本の社会に貢献し、社会とともに成長発展することを目標として、全力を傾けて努力していきたいと考えています。

略歴

井上 茂孝(いのうえ しげたか)博士(農芸化学)

1990 年 東京農業大学大学院農学研究科 農芸化学専攻 修士課程
修了
1990 年 山崎製パン株式会社入社
1991 年 山崎製パン株式会社 中央研究所
2018 年 山崎製パン株式会社 中央研究所 次長
応用技術開発室・研究開発管理室担当
現在に至る
1996 年 博士（農芸化学）東京農業大学

東京大学 ILSI Japan 寄付講座「機能性食品ゲノミクス」主催シンポジウム 「機能性食品科学の基盤から実用化に至る統合的成果と新たな息吹き」レポート

東京大学大学院
農学生命科学研究科 特任准教授

岡田 晋治



要 旨

東京大学 ILSI Japan 寄付講座「機能性食品ゲノミクス」主催シンポジウム「機能性食品科学の基盤から実用化に至る統合的成果と新たな息吹き」は、2018年9月18日に東京大学弥生講堂・一条ホールにおいて開催された。今回のシンポジウムは、セッション1「ILSI Japan 寄付講座Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ期の成果 part 1」、セッション2「ILSI Japan 寄付講座Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ期の成果 part 2」、セッション3「健康機能とおいしさ」、特別セッション「次世代の機能性食品科学の国際的飛躍に向けて」の4つのセッションから構成され、2003年12月開講以来15年間の東京大学寄付講座の研究活動、および、今後の機能性食品研究への展望について16演題の講演とパネルディスカッションが行われた。

本シンポジウムは本寄付講座の活動が食品機能性研究に果たしてきた重要な役割と、今後の発展に向けての課題を再認識できる有意義な場となった。

<Summary>

The symposium “Integrated achievement of functional food science and its new breath” was held at the University of Tokyo Yayoi Auditorium on September 18, 2018. In this symposium, the activities and achievements of the ILSI Japan-Endowed Chair of Functional Food Science and Nutrigenomics in the University of Tokyo for 15 years were presented. The future outlooks about the researches on functional foods were also presented.

The symposium focused on the importance of the past activities and accomplishments of the ILSI Japan-endowed chair. The future expansions of functional foods researches were also discussed.

1. はじめに

2003年12月に開講した東京大学 大学院農学生命科学研究科 ILSI Japan 寄付講座「機能性食品ゲノミクス」

は、3期15年間の活動を経て、2019年3月末に終了する。約30年前、文部省の科研費重点領域「機能性食品」研究班は、食品の働き（機能）を類型化し、生体の生理統御系を調節し、病気の発症を未然に防ぐという食品の

Report on the Symposium “Integrated Achievement of Functional Food Science and Its New Breath” Organized by the ILSI Japan-Endowed Chair of Functional Food Genomics

SHINJI OKADA, Ph.D.
Associate Professor
ILSI Japan-Endowed Chair of Functional Food Science and Nutrigenomics, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo

12:30-12:40 挨拶

東京大学 大学院農学生命科学研究科 研究科長
東京大学 大学院農学生命科学研究科 教授

丹下 健
佐藤 隆一郎

12:40-13:00 ILSI寄付講座の成果

東京大学 大学院農学生命科学研究科 名誉教授・特任教授
神奈川県立産業技術総合研究所「食品機能性評価」プロジェクトリーダー

阿部 啓子

13:00-14:00 セッション1. ILSI Japan寄付講座 I・II・III期の成果 part 1

植物性食品摂取が遺伝子発現に与える影響の把握とその応用について
カゴメ(株) イノベーション本部

相澤 宏一

乳酸菌 *Lactobacillus plantarum* AYAの免疫賦活効果と作用機序解析
(株)日清製粉グループ本社 R&D・品質保証本部 基礎研究所

菊池 洋介

クロロゲン酸の機能性評価
花王(株) 生物科学研究所

大崎 紀子

ヒトを対象とする食品機能性評価への取り組み
地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所

亀井 飛鳥

14:20-15:50 セッション2. ILSI Japan寄付講座 I・II・III期の成果 part 2

ビフィズス菌によるアルツハイマー型認知症の発症抑制の可能性
森永乳業(株) 基礎研究所

清水 金忠

サラシアの機能性研究とそれを応用した機能性表示食品の開発
富士フイルム(株)／(株)富士フイルムヘルスケアラボラトリー

植田 文教

素材開発における植物脂質の食品機能解析ーオリーブ果実エキス、植物セラミド
日本製粉(株) イノベーションセンター

間 和彦 嶋津 京子

食の嗜好性に関わる脳科学研究

琉球大学 大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科) 教授

益崎 裕章

アルツハイマー病を遅延するポリフェノールの作用機作
東京大学 大学院農学生命科学研究科 准教授

小林 彰子

15:50-16:25 セッション3. 健康機能とおいしさ

客観的呈味強度評価システムを用いた呈味調節物質の探索
東京大学 大学院農学生命科学研究科 准教授

三坂 巧

お客様の嗜好にマッチした香味品質設計システムの構築

サッポロホールディングス(株) グループR&D本部 グループ研究戦略推進部

高橋 寿洋

16:25-17:50 特別セッション. 次世代の機能性食品科学の国際的飛躍に向けて

腸内細菌叢研究の今とこれから

京都府立大学大学院 動物機能学研究室 講師

井上 亮

光センシングによる簡便な生体内抗酸化能評価システムの開発
浜松ホトニクス(株)

数村 公子

コエンザイムQ10の脳内局在の可視化
福島大学 農学群 准教授

平 修

次世代の機能性食品科学の国際的飛躍に向けてー新たな息吹き

東京大学 大学院農学生命科学研究科 ILSI Japan寄付講座 特任准教授

岡田 晋治

パネルディスカッション “食品科学の産業的新展開”

阿部圭一・阿部啓子・宮澤陽夫・山野井昭雄

17:50-18:00 おわりに

ILSI Japan 理事長

安川 拓次

図1 シンポジウムプログラム

Figure 1 The program of the symposium

働き「食品機能」の概念と、この機能を効率よく現れるように設計した食品「機能性食品 (Functional Food)」の研究例を世界に提唱・発信した¹⁾。これに端を発し、生活習慣病、高齢者人口の増大、環境ストレスの増加等の社会問題に対する重要な解決方策の1つとして、「機能性食品」の研究開発が強く求められてきた。それに呼応し、産・官・学の取り組みで「機能性食品」を科学する拠点として、ILSI Japan 寄付講座「機能性食品ゲノミクス」は開講された。東京大学 ILSI Japan 寄付講座活動の目的は、特定の栄養素・機能性食品摂取後に体内標的組織で特別な遺伝子発現が起こることの“なぜ・なぜならば”に関する実証情報をニュートリゲノミクスという新しい研究手法を用いて明らかにしていくことであった。これによって、摂取した食品因子のメリットの可能性を事前評価して、学術面および産業面で貢献しようというものである (イルシー, 2014, 2016)^{2), 3)}。第Ⅰ期の寄付講座活動では、産学連携研究を広く展開して科学的エビデンスを蓄積することに成功した。その成果に基づいた機能性食品が参画企業からは上市された。さらに、多数の論文発表を行い、その成果を世界に発信した。第Ⅱ期にはゲノミクスを広く捉え、トランスクリプトミクスに加えてプロテオミクスおよびメタボロミクスを駆使し、食品の効能効果の科学的エビデンスを追求した。第Ⅲ期では、従来の抗メタボ対策から一歩抜け出て、しかも半健康人を対象に、認知 (コグニション) 改善という脳科学および身体の動き (ロコモーション) の向上という行動科学を導入し、とりわけ高齢者の生活の質 (QOL) に貢献する食の研究を開始した。これが評価され、国内的には内閣府 / 農水省の国家プロジェクト (Cross-ministerial Strategic Innovation Promotion Program: SIP) が実現し、国際的には Nature (2017) に “Spotlight on Food Science in Japan”⁴⁾ として公表され、各国から大きな反響が寄せられた。

本シンポジウムは「機能性食品科学の基盤から実用化に至る統合的成果と新たな息吹き」と題し、2018年9月18日に東京大学・農学部・弥生講堂一条ホールで開催された。ILSI Japan 寄付講座15年間の活動を総括するとともに、食品機能性研究の今後の展望について発表がなされた。寄付講座参画企業関係者をはじめ、その他の食品、化学企業、公的研究機関の食品研究者、農学生命科学研究科内食品関連研究室スタッフなど多数の聴衆が参加し、参加者200名を超える盛会となった。

2. 各セッションの概要

シンポジウムは午後12時半から午後18時にわたって開催された (図1)。東京大学大学院農学生命科学研究科の丹下健研究科長の挨拶で開会し、続いて寄付講座が協力講座として所属する応用生命化学専攻の食品研究グループより佐藤隆一郎教授にご挨拶いただいた。

まず、本寄付講座の阿部啓子特任教授より「ILSI Japan 寄付講座『機能性食品ゲノミクス』の成果」と題した講演をいただいた。本寄付講座15年間の活動を以下のように紹介された。機能性食品科学を世界に発信した東京大学に、2003年12月、その効能・効果をニュートリゲノミクス技術により解析する本寄付講座が設立された。その後、オミクス解析技術を取り入れ、また、栄養性・嗜好性を考慮した機能性食品科学へと展開し、実績を積んで来た。最近では、国家プロジェクト SIP「次世代機能性農林水産物・食品の解析」に本講座参画の企業と協力して、従来の抗メタボに加え、未病者をも含めた人々の記憶・認知などの脳機能活性化や身体ロコモ改善の次世代機能性食品研究にも取り組んでいる⁵⁾。本講座では、機能性食品を含めた食品科学研究全般のアドバイス、例えば、研究デザインから国際論文作成に至る共同研究を実施してきており、これまでの論文数は200報、国内外の学会発表は500件をそれぞれ超えている。また、15年間の活動で見えてきた機能性食品科学の課題として、①ヒト介入試験システムの学術的基盤の構築、②健康人への安全性の検証と機能性の評価技術の確立、③食品による健康 (未病) 維持ならびに発病遅延のメカニズム解析、④従来の人間ドックマーカー以外の新指標すなわち“未病マーカー”の探索研究、を挙げられた。

その後、まず3つのセッションにおいて、東京大学 ILSI Japan 寄付講座の15年の研究活動の中で共同研究を展開した参画企業、大学、公的機関の研究者に、その研究内容を紹介いただいた。

セッション1「ILSI Japan 寄付講座Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ期の成果 part 1」では、4題の講演をいただいた。カゴメ株式会社の相澤宏一氏の講演「植物性食品摂取が遺伝子発現に与える影響の把握とその応用について」では、日常的な食が健康時の体調にどのような影響を与えているかについて、また食品に含まれる成分が複数のメカニズムで効果を示している可能性について検討した事例を紹介い

ただいた。健康な動物に植物性食品（トマト、ブロッコリースプラウト、植物性食品由来の乳酸菌（*Lactobacillus brevis* KB290））を経口摂取させ、血中や組織中のバイオマーカーの変化に合わせ、マイクロアレイを用いて関連臓器における遺伝子発現を網羅的に解析した。その結果、トマトを摂取することで肝臓の遺伝子発現の変動が確認され、糖や脂質代謝系の改善が示唆された。同様にブロッコリースプラウトの摂取は肝臓の解毒系を活性化する可能性が、また乳酸菌の摂取は脾臓の免疫系に影響を与える可能性が示唆された。以上のことは、これらの植物性食品の摂取が健康の維持や増進に寄与することを示唆するものであった。さらに、これらの基礎的データの活用（応用）についても報告いただいた。

株式会社日清製粉グループ本社の菊池洋介氏の講演「乳酸菌 *Lactobacillus plantarum* AYA の免疫賦活効果と作用機序解析」では、外界因子を排除する免疫機能として immunoglobulin A (IgA) に注目し、IgA 分泌を亢進する乳酸菌株 *Lactobacillus plantarum* AYA を見出し、その作用機序を明らかにした研究について紹介いただいた。数段階のスクリーニング試験を行い、その摂取によって IgA 分泌を亢進する乳酸菌株として *L. plantarum* AYA 株を選抜した。IgA 分泌亢進には IL-6 の分泌亢進が必須であることが示唆され、また、当該細胞株は樹状細胞の TLR-2 に認識されていることが示唆された。さらに、マイクロアレイ試験を実施し、当該細胞株が炎症や補体を誘導する自然免疫、および T 細胞や B 細胞の活性化による獲得免疫の活性を高める可能性を示した。そして、当該細胞株摂取が、肺や腸管などの粘膜で IgA の分泌を亢進させ、インフルエンザに罹病した際の症状を緩和することを示した。これらの研究成果をまとめ、東京大学で博士学位を取得されたことも紹介いただいた。

花王株式会社の大崎紀子氏の講演「クロロゲン酸の機能性評価」では、これまで花王株式会社が明らかにしてきたクロロゲン酸類の健康機能に関してご紹介いただくと共に、本寄付講座との共同研究の概要についても紹介いただいた。緑茶に含まれる茶カテキンやコーヒーに含まれるクロロゲン酸類が脂肪代謝を亢進し、抗肥満効果を有することを見出し、体脂肪が気になる方への特定保健用食品を上市した。コーヒーに含まれるクロロゲン酸類の有用性として、血管内皮が産生する血管弛緩物質で

ある一酸化窒素 (NO) の利用性を向上させることで、高めの血圧を低下させる効果を有することを明らかにした。また、コーヒー豆の焙煎時に生成される酸化成分 (HHQ) がこのクロロゲン酸類の降圧効果を阻害することを明らかにし、降圧効果の高いコーヒーを提案した。さらに最近、クロロゲン酸類が、脳機能を改善する可能性があることも見えてきており、クロロゲン酸類の摂取は生活習慣病予防の一助になることが期待されることを紹介いただいた。

地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所の亀井飛鳥氏の講演「ヒトを対象とする食品機能性評価への取り組み」では、ニュートリゲノミクスにより様々な食品素材を評価し、食品摂取によって生じるわずかな生体変化を捉え、その作用メカニズムや新規機能性を見出し報告してきたこと、および、これらの研究を基盤にしたヒトを対象とする食品機能性評価研究の取り組みについて紹介いただいた。

セッション 2「ILSI Japan 寄付講座 I・II・III 期の成果 part 2」では、5 題の講演をいただいた。森永乳業株式会社の清水金忠氏の講演「ビフィズス菌によるアルツハイマー型認知症の発症抑制の可能性」では、プロバイオティクス摂取による認知症改善作用を検証する研究として、*Bifidobacterium breve* A1 のアルツハイマー病型認知機能改善作用に関する動物実験および予備臨床試験の研究結果を紹介いただき、ビフィズス菌による認知症発症抑制作用の可能性について展望いただいた。

富士フイルム株式会社／株式会社富士フイルムヘルスケアラボラトリーの植田文教氏の講演「サラシアの機能性研究とそれを応用した機能性表示食品の開発」では、まず、富士フイルムがヘルスケア事業へ参入した経緯を紹介いただいた。次に、デチンムル科のサラシア属植物（機能性関与成分：サラシノール）についての研究を紹介いただいた。サラシア属植物エキス（以下サラシア）は、小腸上皮に発現する α -グルコシダーゼの作用を阻害し、食事由来の糖の吸収を抑制することで血糖値の上昇を抑える作用を有する。さらに研究を進める中で、吸収抑制された糖類が消化管内でのビフィズス菌を増やし、腸内環境改善効果をもたらすことを見出した。そこで、サラシアの腸内細菌叢変化を介した生体調整作用に着目し、本寄付講座協力のもと動物モデルを用いたマイクロアレイ解析を行ったところ、サラシアによる腸内環境変化を介した免疫賦活効果が示された。次にヒトへの効果

を確認したところ、サラシアがヒトにおいても腸内細菌叢変化を介した免疫調整作用を有し、特に加齢に伴い低下する免疫機能を向上させる可能性が示された。これらの研究により得られた腸内環境改善作用を機能性表示食品の科学的根拠として届出し、糖吸収抑制作用と共にダブルの機能性を有する商品として好評を博している事紹介いただいた。

日本製粉株式会社の間和彦氏、嶋津京子氏の講演「素材開発における植物脂質の食品機能解析—オリーブ果実エキス、植物セラミド」では、ロコモティブシンドローム対応素材として、オリーブ果実に含まれ炎症抑制効果などが報告されているマスリン酸を含む素材「ニッポンオリーブ果実エキス」を開発し、それに並行して、オリーブ果実エキスの効果検証や作用メカニズムのため、*in vitro* 試験から *in vivo* 試験、ヒト試験による機能性評価研究を行ってきたことを紹介いただいた。関節炎モデルマウスを用いて、マスリン酸を経口摂取したときの関節組織（滑膜）における遺伝子発現を DNA マイクロアレイ法により網羅的に解析し、遺伝子発現の変動から滑膜におけるマスリン酸の作用メカニズムを推察した。また、グルコシルセラミドについて、消化吸収や体内動態についても研究を進めているが、詳細な皮膚保湿の作用メカニズムについては未解明の部分が多く、これらを明らかにしていきたいことを紹介いただいた。

琉球大学大学院医学研究科の益崎裕章教授の講演「食の嗜好性に関わる脳科学研究」では、糖尿病や肥満症患者においてみられる食の嗜好性の偏りを改善する食品成分として、玄米の中に特異的・高濃度に含有される γ オリザノールの研究について紹介いただいた。 γ オリザノールは視床下部に作用して小胞体（ER）ストレスを緩和する分子シャペロンとして機能し、動物性脂肪に対する依存性を緩和する。また、 γ オリザノールはドパミン受容体シグナルや ER ストレスを介して動物性脂肪の過剰摂取に伴う膵島機能不全を改善する。さらに、 γ オリザノールはエピゲノム・コントローラーとして脳内報酬系に働きかけ、幸せや喜びを受け取るドパミン受容体の機能を高め、“満足できない脳”を“足るを知る脳”に変えることができる。 γ オリザノールを高含有する発酵飲料、玄米オリザーノ®の実用化にも成功し、ヒトにおける動物性脂肪依存の緩和効果や腸内フローラバランスの改善効果、抗肥満・抗糖尿病効果などが介入臨床試験で確認できている。また、炭水化物の嗜好性を決定す

る AMPK 反応性 CRH ニューロン（視床下部 室傍核）の意義に注目した研究として、動物性脂肪の過剰摂取下では、このシステムがうまく機能しなくなり、動物性脂肪依存に陥る脳内メカニズムの一端が解明できたことを紹介いただいた。

東京大学大学院農学生命科学研究科の小林彰子准教授の講演「アルツハイマー病を遅延するポリフェノールの作用機作」では、ロスマリン酸（RA）による抗アルツハイマー病（AD）効果に関する研究について紹介いただいた。RA は *in vitro* および *in vivo* の系で高いアミロイド β （A β ）凝集抑制効果を示す。RA は、腸管吸収性が低いことから、直接 A β と相互作用し凝集を抑制する以外の機構が存在する可能性が考えられた一方、抗酸化活性をはじめとする多様な作用を有するため、生体内では様々な作用により AD 予防に寄与している可能性が考えられた。そこで、RA を摂食させた AD モデルマウスを用いてその機構を解析した結果を紹介いただいた。

セッション 3「健康機能とおいしさ」では、2 題の講演をいただいた。東京大学大学院農学生命科学研究科の三坂巧准教授の講演「客観的呈味強度評価システムを用いた呈味調節物質の探索」では、味覚受容体を培養細胞に機能的に発現させ、受容体活性化に起因する細胞応答を、蛍光指示薬の蛍光強度変化等で検出するという手法を用いた呈味強度評価システムの構築について紹介いただいた。特に、ヒトにおける甘味物質の検知を担っているヒト甘味受容体を安定的に発現し、甘味物質に高感度で応答する安定発現細胞株の構築に成功した。この細胞株は、ヒトが甘いと感じる呈味物質に長期間安定的に応答するだけでなく、自動測定機器において得られる応答強度を指標に客観的な甘味強度の提示が可能であるという点で、画期的な呈味強度評価システムとなると考えられる。このような味覚受容体発現細胞を用いた解析は、味に関する様々な現象の発生機構の解明につながるだけでなく、呈味調節物質の探索といった応用利用にも適用できる。具体的には、味覚受容体発現細胞の味物質への応答測定の際に、食品成分や食品添加物など他の物質を共存させて活性を測定し、活性化・阻害作用を有する物質のスクリーニングを実施するのである。すでにヒト甘味受容体を相乗的に活性化するいくつかの物質の同定にも成功し、この手法の有用性を示すことができている。旧来から知られている味の相乗効果や相殺効果といった

現象を、味物質と味覚受容体の関係から、しかもその分子メカニズムを味覚受容体の構造的側面から理解することもできるという本研究の視点は、将来的には、食品開発の場面に於いて常日頃行われている呈味デザインについて新たな展開を拓くことが可能になると考えられる。

サッポロホールディングス株式会社の高橋寿洋氏の講演「お客様の嗜好にマッチした香味品質設計システムの構築」では、一般消費者の方の嗜好調査データと分析型官能評価データをマップ化して（プリファレンスマッピング）、お客様の嗜好ポイントを推定し、最適ポイントに向けた香味品質の設計について、品質設計プロセスの構築を進めてきた事例を紹介いただいた。本寄付講座（上田玲子特任研究員）の指導の下、官能評価パネルのトレーニングと編成、データの取得・解析が行われた。活動当時は若者の酒離れに着目した研究を進めていた。また、クラフトビール市場が活気を帯びつつある中で、新たな香りや味の開発ニーズが高まっており、本活動をこの領域での香味開発のターゲットの探索へ繋げたことも紹介いただいた。

15 年間の成果を総括する 3 つのセッションに続いて、「次世代の機能性食品科学の国際的飛躍に向けて」と題した特別セッションを設けた。このセッションでは 15 年間の ILSI Japan 寄付講座活動で見えてきた課題とその対策を議論する場とした。まず、機能性食品科学に適用可能な新しい手法を 3 名の研究者に紹介いただいた。京都府立大学大学院の井上亮講師の講演「腸内細菌叢研究の今とこれから」では、腸内細菌叢研究においてこれまで集積された知見と、今後、ヒト介入試験等でこれらの知見を活かすうえで知っておくべきこと、取り組むべき課題について紹介いただいた。

浜松ホトニクス株式会社の数村公子氏の講演「光センシングによる簡便な生体内抗酸化能評価システムの開発」では、酸化ストレスの原因となる好中球の過剰活性化を光センシング技術により評価できる手法の開発と有効性について、ヒト臨床試験で検証した結果を中心に紹介いただいた。

福島大学農学群の平修准教授の講演「コエンザイム Q10 の脳内局在の可視化」では、抗体を用いることなく、試料に存在する複数物質の同定、局在を解析できる手法として、イメージング質量分析（IMS）法を、マウスを用いてユビキノール経口摂取時の脳での局在部位を IMS により視覚的に分析した実例を交えて紹介いただ

いた。

続いて、東京大学 ILSI Japan 寄付講座の教員として、著者から「次世代の機能性食品科学の国際的飛躍に向けて - 新たな息吹き」と題し、本寄付講座活動のまとめと今後の展望を講演させていただいた。講演の内容については、後述の「3. おわりに」にまとめさせていただいた。

その後、本シンポジウムでは、パネルディスカッションを設けた。テーマを「食品科学の産業的新展開」として、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の阿部圭一理事、東京大学の阿部啓子名誉教授、東北大学未来科学技術共同研究センターの宮澤陽夫教授（ILSI Japan 会長）、味の素株式会社の山野井昭雄社友にご登壇いただき、ご討議いただいた。

最後に、ILSI Japan 安川拓次理事長から総評をいただき、シンポジウムは終了した。

3. おわりに

ILSI Japan 寄付講座「機能性食品ゲノミクス」は 2003 年 12 月 1 日に東京大学初のコンソーシアム型の寄付講座として開講し、Ⅲ期に亘って、のべ 76 社のご支援をいただいた。寄付講座の運営には ILSI Japan 事務局に大変なご助力をいただいた。参画企業および ILSI Japan 事務局に篤く御礼を申し上げる。開講後は、大学院農学生命科学研究科 応用生命化学・工学専攻の協力講座として、学生実験を含めたいくつかの講義を担当する機会をいただくとともに、学部学生、大学院生の当寄付講座への配属をお認めいただいた。Ⅰ－Ⅲ期の活動中には、博士課程修了者 2 名（うち社会人博士 1 名）、修士課程修了者 21 名を輩出する見込みである。私を含め、当寄付講座の教員に教育活動という貴重な機会を与えていただいた、大学院農学生命科学研究科および応用生命化学・専攻に篤く御礼を申し上げる。修了者は食品企業や農林水産省などに就職しており、今後、食品産業を中心に社会貢献されるものと活躍を期待している。

マウスドラフトゲノムの解読、ヒトドラフトゲノムの解読により生まれた網羅的遺伝子発現解析（トランスクリプトミクス）という解析手法の誕生、さらには、食品科学にトランスクリプトミクスを導入したニュートリゲノミクス／ニュートリトランスクリプトミクスという研究分野の創生という世界潮流を敏感に察知し、産学の協

働的な働きかけによって、当寄付講座は開講された。Ⅰ期（阿部啓子特任教授、松本一朗特任准教授）は、参画企業が有する機能性食品素材シーズのスクリーニング、作用機序解析にトランスクリプトミクスを適用するという先駆的な産学連携研究を推進し、数多くの成果を上げた。Ⅱ期（阿部特任教授、中井雄治特任准教授、石島智子特任助教）は、バイオインフォマティクスと連携し、トランスクリプトミクス解析のパイプラインを確立した。これにより、より鋭敏で再現性の高い遺伝子発現変化検出が実現された。DNA マイクロアレイ法によるトランスクリプトミクスは、網羅的かつ鋭敏であり、ゆるやかに機能が発揮される食品の機能性解析に有効であった。

Ⅲ期（阿部特任教授、岡田特任准教授、石島特任助教）では、Ⅰ－Ⅱ期の流れを踏襲したトランスクリプトミクスによる食品機能性研究を軸とした。その上で、食品機能性研究の対象を従来のメタボリックシンドローム対策から、健康寿命延伸に寄与する脳・認知機能、身体ロコモーション機能に広げるという転換を行った。2つの国家プロジェクト（農林水産省「機能性をもつ農林水産物・食品開発プロジェクト」、内閣府戦略的イノベーションプログラム（SIP）「次世代機能性農林水産物・食品の開発」）では、多数の産官学組織とともにコンソーシアムを形成して研究を展開し、基礎研究からヒト試験まで科学的エビデンスを蓄積することで、健康寿命延伸に寄与する次世代機能性食品というコンセプトを発信した。また別の転換として、味覚科学の研究を加えた。「おいしさ」もまた食品が持つ機能性であり、継続的に摂取される機能性食品は「おいしさ」を兼ね備える必要があるという考えからである。そして、参画企業の研究企画を聞いた上で、解析手法や研究の方向性にアドバイスをを行い、さらには、研究内容にマッチするアカデミア研究者、解析受託企業を紹介するというコンサルティングも行い、企業の研究をサポートしてきた。

2015年4月に機能性表示食品制度がスタートして数年が経ち、食品機能性研究は大きな転機を迎えていると感じている。特定保健用食品、機能性表示食品が多数上市されているにもかかわらず、社会の機能性食品に対する認知・理解は低く、また、これら機能性食品の国際的競争力は高いとは言えない。その原因は、基礎研究の不足と健常者を対象とするヒト試験の難しさにあると考えられる。基礎研究からヒト試験まで、その研究方法を見

直し、科学的エビデンスに裏付けられた機能性食品を社会に発信する必要がある。その対策として、本シンポジウムで紹介いただいたような最先端の研究手法を導入した基礎研究があり、また、健康状態からのわずかな逸脱を端的に検出する「未病マーカー」があると考ええる。そして、このような先端的な研究を展開するためには上述の国家プロジェクトで実施したような産官学が共同したコンソーシアム形成が必須であろう。私達は、ILSI Japan 寄付講座の精神を受け継いだコンソーシアム型寄付講座を2019年4月に東京大学に開講する予定であり、このような機能性食品研究コンソーシアムの礎としたいと考えている。

超高齢化社会において、365日摂取する食品が健康維持、健康寿命延伸に果たす役割は非常に大きい。科学的エビデンスの蓄積と発信によって、食品の重要性が広く社会に理解され、食品の機能性によって健康寿命延伸が実現されることが期待される。東京大学寄付講座の活動がその一助となることを祈念している。

<謝辞>

本シンポジウムにご参加いただいた皆様、ご発表いただいた演者の方々、本シンポジウムの運営にご尽力いただいた ILSI Japan 事務局の皆様、また、本寄付講座にご寄付をいただきました ILSI Japan 参画企業の皆様方にこの場をお借りして御礼申し上げます。

<参考文献>

- 1) D. Swinbanks and J. O'Brien, Japan Explores the Boundary between Food and Medicine. *Nature*, 364, 180 (1993).
- 2) 岡田 晋治, 「東京大学イルシー・ジャパン寄付講座「機能性食品ゲノミクス」第Ⅲ期寄付講座報告会レポート」, イルシー, 126, 27-30 (2016)
- 3) 岡田 晋治, 「機能性食品ゲノミクス」第Ⅲ期の状況ならびに今後の進め方（希望）, イルシー, 119, 10-16 (2014).
- 4) Spotlight on Food Science in Japan, *Nature*, 534 (2016)

- 5) K. Abe and T. Misaka, Food functionality research as a new national project in special reference to improvement of cognitive and locomotive abilities. Biosci. Biotechnol. Biochem., 82, 573-583 (2018)

略歴

岡田 晋治(おかだ しんじ)博士(農学)

1999 年 東京大学農学部応用生命化学専修 卒業
2001 年 東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻修士課程 修了
2004 年 東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻修士課程 修了 博士(農学)取得
2004 年 東京大学大学院農学生命科学研究科イルシー・ジャパン寄付講座「機能性食品ゲノミクス」 特任助手
2005 年 東京大学大学院農学生命科学研究科 助手(のち助教に名称変更)
2014 年 東京大学大学院農学生命科学研究科イルシー・ジャパン寄付講座「機能性食品ゲノミクス」 特任准教授
(現在に至る)

[受賞]

日本農芸化学会 農芸化学奨励賞(2013 年)
日本農芸化学会、日本栄養食糧学会、日本味と匂学会、日本アミノ酸学会

ILSI の仲間たち

第 10 回 BeSeTo 会議

株式会社林原
レギュラトリーマネジメント部

滑川 啓介



長瀬産業株式会社
ライフ&ヘルスケア製品事業部
グローバル法規・薬事室

松山 菜月



要 旨

第 10 回 BeSeTo 会議が 2018 年 9 月 12 日～13 日に台北で開催された。例年、日本・中国・韓国の 3 支部の持ち回りによる開催を行っていたが、今年は ILSI Taiwan がホストとなり、3 支部+ホストの台湾に加えて ILSI SEAR、ILSI Global から参加した。台湾当局 FDA の Mr. Jyn-Quan Pan 等もレセプションに参加いただいた。

初日前半はミニシンポジウムとして日・中・韓・台の食品微生物の実践的な判定基準について各国の専門家から講演があり、後半は今年一年に起こった食品安全を巡る食中毒や食品汚染の各国の事例についてそれぞれ紹介があった。最後に今後の ILSI メンバー同士のコラボレーションについて議論が交わされた。

* * * * *

<Summary>

The 10th ILSI BeSeTo Meeting, was held on September 13th - 14th, 2018 at Howard Plaza Hotel Taipei. Past 9 years, ILSI Focal Point in China, ILSI Korea and ILSI Japan hosted the meetings in a sequence, this time ILSI Taiwan kindly hosted this 10th special meeting. In addition to those four entities, participants include staffs and member representatives of ILSI Global, ILSI Southeast Asia Region, and officials from Food and Drug Administration, MOHW, Taiwan.

Before the meeting, a half-day Mini-Symposium on Practical Implementation of Food Microbiological Criteria by Regulatory Authorities was organized by ILSI Taiwan. The meeting includes the sessions about food safety issues, regulation updates, and ILSI member collaboration. All the participants appreciated the well-organized venue and schedule, and warm hospitality ILSI Taiwan provided.

< Friends in ILSI >

Report of the 10th BeSeTo Meeting, Taipei

KEISUKE NAMEKAWA

Manager,
Regulatory Affairs Unit,
Hayashibara Co., Ltd.

NATSUKI MATSUYAMA

Life & Healthcare Products Department
Global Regulatory & Pharmaceutical Affairs Office
NAGASE&CO.,LTD.

1. はじめに

第 10 回の BeSeTo 会議が ILSI Taiwan 主催のもと、台北の福華大飯店にて 2018 年 9 月 12 日～13 日の日程で開催された。参加者は ILSI Focal Point in China（中国事務所）、ILSI Korea（韓国支部）、ILSI Japan（日

本支部）、ILSI Southeast Asia Region（東南アジア地域支部）及び ILSI Taiwan（台湾支部）の各メンバーが出席した。会議に先立ち、初日前半は各国の食品微生物の実践的な判定基準についてミニシンポジウムが開催された。続く後半からは ILSI Taiwan の Dr. Lu-Hung Chen の司会進行のもと、表 1 の会議プログラムに沿って議題内容の発表とディスカッションが行われた。

表 1 会議プログラム

Table 1 Program

September 13

	Sessions and Presentation Themes
08:00-08:30	Registration
08:35-08:35	Opening Remarks (Dr. Lu-Hung Chen, TW)
08:35-09:35	International Commission on Microbiological Specifications for Foods (Dr. Yao-Wen Huang, TW)
09:35-10:20	Overview of Microbial Criteria in Foods, with Reference to Codex and Japan, Updates on Microbiological Criteria in Japan (Dr. Hajime Toyofuku, JP)
10:40-11:00	Practical Implementation of Microbiological Criteria Sampling and Risk Management in China (Dr. Junshi Chen, CN)
11:00-11:20	ILSI Korea: The Practical Implementation of Microbiological Criteria Sampling Plan and Risk Management (Dr. Eunji Kim, KR)
11:20-11:40	Taiwan Update: The Practical Implementation of Microbiological Criteria Sampling Plan and Risk Management (Dr. Hsu-Yang Lin, TW)
11:40-12:00	Discussion
14:05-15:35	Session 1. Food Safety Issues and/or Incidents in 2017-2018
	1-1 Food Safety Issue: The Mineral oil Issue in China (Dr. Yu Li, CN)
	1-2 The Development of Microbial Standard for Beverage Products in China (Mr. Gary Zhang, CN)
	1-3 Food Poisoning Incident in Japan (Ms. Natsuki Matsuyama, JP)
15:50-17:00	1-4 Fiproni(s) on Egg (Ms. Seunghye Jung, KR)
	Session 2. Updates on Issues/Events on Risk Management
	2-1 The Risk Assessment of Glutamate in China (Dr. Junshi Chen, CN)
	2-2 Risk Assessment of Norovirus in Korea (Ms. Sae Rom Lee, KR)
	2-3 Health Risk Assessment of Glycoalkaloids in Potato Products (Prof. Tsung-Yun Liu, TW)

September 14

	Sessions and Presentation Themes
08:30-15:55	Session 3. Regulatory Issues-New/Revised Regulations/Guidelines and Cases of Interest
	3-1 Labelling Related Food Standard Amendment in China (Ms. Wendy Gao, CN)
	3-2 China Food Nutrition and Health Claims (Ms. Ashly Wang, CN)
	3-3 Regulation on the Control of "Secondary Food Additives" in China (Ms. Yan Wen, CN)
	3-4 Updates on the Amendment of Dairy Standard in China (Dr. Zhanyou Yun, CN)
	3-5 Food Additive in Japan Update 2017-2018 (Dr. Satofumi Hashimoto, JP)
	3-6 The Amendment of the Food Sanitation Act in Japan, June 2018 (Mr. Hidekazu Hosono, JP)
	3-7 New Food Labelling and Advertisement Act in Korea (Prof. Ji Yeon, KR)
	3-8 Update on the Progress of the Asian Nutrition Labelling Report (Ms. Pauline Chan, SG)
	3-9 Beneficial Micro-organisms: Scientific & Regulatory (Dr. Alex Teo, SG)
	3-10 Amendment to Taiwan Food Additive Regulation-2nd Draft Update (Dr. Jenny Yueh-Ing Chang, TW)
	3-11 Criteria for Nutrient Function Claim Submission and Its Substantiation in Taiwan (Mr. Alex Lin, TW)
	3-12-1 Flavorings Regulation Update-China (Mr. Leon Liu, CN)
	3-12-2 Update on Flavor Regulation in Japan (Ms. Fumiko Sekiya, Ms. Yoshiko Oki, JP)
16:10-16:40	3-12-3 Update of Flavors Regulation in South Korea (Mr. Ji Hoon Jang, KR)
	3-12-4 Update on Regulations of Flavors and Fragrances in Taiwan (Mr. Masaya Tanaka, TW)
16:55-17:00	3-13 ILSI Japan's Activity to Enlighten the Pharmacist for Functional Foods (Mr. Hideyo Nakamura, JP)
16:10-16:40	Session 4. Branch Collaboration and Harmonization
	4.1- Reputation Management and Scientific Integrity (Dr. Stephane Vidry, US)
16:55-17:00	Closing Remarks (Dr. Lu-Hung Chen, TW)

2. 会議概要

(1) Session 1: Food Safety Issues and/or Incidents in 2017-2018

1) 中国 食品安全問題：中国ミネラルオイル

Dr. Yu Li

(ILSI Focal Point in China)

チョコレート、チリソースに高濃度のミネラルオイルが混入されているとの報告が2017年3月にドイツの検査機関よりあった。それを受けて、中国でも議論が始まった。ミネラルオイルは、分離剤、消泡剤、防塵剤及び除毛剤等の助剤として使用され、食品へのある程度の残留性は問題無い。中国の「食品添加物の使用に関する国家食品安全基準（GB 2760）」には、用途ごとのミネラルオイル使用量の許容規格があり（例：キャンディーや乾燥卵では5 ppm以下）、ミネラルオイルの食品添加物としての規格であるGB1886.215-216では、石油（Petroleum）蒸留由来のホワイトミネラルオイル（白油）添加物の規格がある。問題は、工業用途のミネラルオイルの混入で、リサイクル紙材、農薬、農作機器由来（潤滑油）、製造設備（コンプレッサー）によるものであり、その懸念物質として、ミネラルオイル飽和炭化水素類（mineral oil saturated hydrocarbon, MOSH）及びミネラルオイル芳香族炭化水素類（mineral oil aromatic hydrocarbon, MOAH）が挙げられる。MOSHは、一部蓄積性があり、高濃度摂取でラットの試験ではInflammatory granuloma 肉芽腫炎症が見られる。MOAH特にPolycyclic Aromatic Hydrocarbon 多環芳香族炭化水素には、発がん性の懸念がある。

EUでは、ミネラルオイル炭化水素類（mineral oil hydrocarbons, MOH）の食品における法的検出限界値を設定している。関連業界としても混入防止策について議論が活発である。混入の可能性のある米、小麦、乳粉末、食物油、コーン油、魚缶、ベーカーリーについてのモニタリングを実施している。

【日本からのコメント】

ミネラルオイルはリサイクル紙材（*編集注：上述の表記に統一しました）からのコンタミネーションの可能性も考えられる。似た議論がEUでも行われている。リサイクル紙材を食品外装に使わないことを宣言しているメーカーもある。

2) 中国 飲料の微生物基準の発展について

Mr. Gary Zhang

(Coca-Cola China)

飲料における現状の微生物試験方法とその課題、ならびに今後の改善策について報告があった。

3) 日本 食中毒事件発生と関係当局の初動

Ms. Natsuki Matsuyama

(NAGASE&CO.,LTD.)

今年1年間に日本で起こった食中毒事件一覧の紹介があり、その中から5月に埼玉県の高齢者ホームで発生した腸管出血性大腸菌感染症O-157の事件を取り上げ、事件発生から当局対応までのステップについて時系列に沿った説明があった。厚生労働省、地方自治体、保健所等の各関係当局の役割について、感染症法に基づく医師の届け出義務について、地方自治体で定める食品サンプルの保存ルールについても紹介があった。最後にこれに関連して本年（2018年）6月13日に公布された食品衛生法改正についても触れた。

4) 韓国 卵についたフィプロニル

Ms. Seunghye Jung

(CJ Korea)

オランダの養鶏場で散布したフィプロニル（害虫駆除薬）が卵表面に付着し、韓国に持ち込まれていることが2016年11月に発覚した。Namyangju市やKwangju市でも2017年8月に同様の問題が発覚。その他各地でも検出されたため、同年8月に卵の回収／廃棄処分が指示された。国の対策として、鶏卵選別包装装置の義務付け（製造日印字）、殺虫剤使用記録要求の追加、残留検査対象殺虫剤を27種から33種に増やすといった法改正が成された。

【中国からのコメント】

卵表面にフィプロニルが残留する程度なので、健康影響リスクが非常に低いと考えるべきである。マスメディア及び消費者が騒いだため、韓国政府は規制値を定めてしまい、保守的対応の感がある。

(2) Session 2: Updates on Issues/Events on Risk Management

1) 中国 グルタミン酸リスクアセスメント：継続案件

Dr. Junshi Chen

(ILSI Focal Point of China)

グルタミン酸ナトリウム（MSG）の一日摂取許容量

(ADI) が欧州食品安全機関 (EFSA) で設定されたことを受けて、中国でも MSG のリスク評価が行われ、その計画内容の報告があった。評価作業は、2019 年に完了予定。計画内容は、以下のとおり。

- ・ To analyze concentration of glutamate in 3000 food samples
- ・ To analyze added and naturally contained glutamate in samples which contain high concentration of glutamate
- ・ To collect food consumption data (general population- all foods; infant formula and complimentary foods; condiment; special survey on restaurant condiment use)
- ・ Exposure assessment (all population; restaurant consumers)

最終的に一日の推定摂取量を計算する。

以下 ILSI Japan より欧州の MSG リスク評価結果について報告があった。FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) の 1987 年及び 2004 年における評価では ADI は設定不要とされた。またアメリカ食品医薬品局 (US FDA) から Generally Recognized as Safe (GRAS) 認証を 1980 年に取得している。さらに 1990 年の欧州委員会 (EC) の科学委員会 (Scientific Committee) の評価結果でも ADI は設定不要と判断された。しかし、MSG を食すと頭痛がするといった Chinese restaurant syndrome と呼ばれる症状が見られることから、EFSA で評価を開始。結果として、ADI : 30 mg/kg BW という結果となった。しかし、新生児では母乳由来のグルタミン酸を多く摂取するので、この ADI を超えるかもしれない、などの矛盾点がある。

Chen 氏のコメントとして、西洋では MSG の摂取量はかなり低く問題無いが、世界で画一的に ADI = 30 mg/kg と設定されてしまった場合、現状で摂取量の多いアジア地域にとっては大問題であるとのコメントであった。

2) 韓国 ノロウイルスにおけるリスクアセスメント

Ms. Sae Rom Lee
(Daesang Corporation Korea)

ノロウイルスの特性、食品への混入の可能性、ノロウイルスによる食中毒の韓国での年別発生推移、及びピョンチャンオリンピックで提供された食事の調理水が原因で集団ノロウイルス感染が発生した報告があった。

国の対策として、2008 年から学校施設を中心に地下水のノロウイルス検査を月 2 回実施するほか、ノロウイ

ルスによる食中毒の発生原因の追跡も行っている。さらに、より感度の高い PCR 測定改良法 (RT-PCR 法) で検査実施要請を通知した (Food code No.2018-54)。また、検査重点範囲を食品製造水、貝、野菜、果物、漬物と肉とした。ノロウイルスが検出されたカキを採取した地域には、今後は加熱処理をしたカキを提供するよう勧告がなされた。

3) 台湾 イモに含まれるソラニンにおけるリスクアセスメント

Prof. Tsung-Yun Liu,,
(National Yang-Ming University)

グリコアルカロイド (別名ソラニン) は緑色のジャガイモに多く含まれ、光照射でその濃度が高まる。140 mg/kg で苦みを感じる。カナダでは、健康影響の無い濃度を 200 mg/kg と設定している。

Risk 21matrix の手法で、すべて緑色のジャガイモで作ったフレンチフライを摂取した場合の健康リスク評価を実施したところ、7~12 歳の子どもで、推定一日摂取量 (EDI) が 61.35 ± 25.17 mg /kg/day で、95 パーセントイルでは、146mg/kg/day であった。

(3) Session 3: Regulatory Issues-New/Revised Regulations/Guidelines and Cases of Interest

1) 中国 栄養表示についての食品衛生法の一部改正について

Ms. Wendy Gao
(Cargill Hong Kong Ltd. China)

近日、改訂になる国家規格コード (GB) について説明があった。GB7718 Labeling of prepackage foods (「包装食品表示に適用される原則の国家食品安全規格」) では、栄養表示について、新たに飽和脂肪酸、砂糖、ビタミン A の含量表示が義務化された。比較表示にはルール変更なし。

2) 中国 食品栄養と健康表示

Ms. Ashley Wang
(Tate & Lyle China)

GB7718-2011、特に、栄養素成分含有表示と栄養素機能強調表示の制度について説明があった。2017 年 5 月から、健康食品登録制度に加え、届け出制度が追加された。CFDA Notice No.37-2017 では、行政用届け出制度ガイドライン、No.22-2016 は、ガイドライン公開版

が発行。病気予防効果表示は、現在も禁止されている。

届け出制度は現在、22種のビタミンとミネラルが対象とされている。年齢別許容摂取量も規定されている。ヒトや動物での実験は不要。第三者ラボで3バッチサンプルでの有効成分含有量や安定性を調べ、衛生学的試験を行う必要がある。輸入品の場合、海外販売実績証明が必要となる。容器材質が法規準製品であることのバックデータも要求される。

登録制度には、27の健康機能分類がある。すでに流通している健康機能表示製品については、本年（2018年）の組織改組により創設された国家市場監督管理総局（China State Administration of Market Regulation, SAMR）にてこれから再評価される。

3) 中国 二次的食品添加物の管理についての規制

Ms. Yan Wen

(Dupont Nutrition & Health China)

食品添加物のGB規格の全体系説明があった。大きく分けて食添使用、食品規格、ラベル表示規格、及びGMPとなっている。新たに、食添使用規格の中に食品添加物製剤が規格化された。Codexでは二次的食品添加物の定義として、「添加物の調製に使用するものであって、保存、懸濁、希釈、可溶化を目的としたものであって、最終食品に機能を示さないもの」とあり、EUの定義についても説明(EC 1333/2008)があった。中国では、フレーバー製剤、酵素製剤、ガム製剤の3つについては、使用できる二次的食品添加物がそれぞれのGB規格に以下のようにリスト化されている。

・GB2760-2014 Food Flavor

フレーバー製剤の製造に必要であれば、フレーバーアジュバントを使用して良いと定めている。使用できる二次的食品添加物は、Appendix Aにリスト化（溶剤、担体、その他）されている。

・MOH OFFICIAL LETTER: NO.298, 2010

酵素製剤の防腐剤としてGB2760-2014に収載された添加物（防腐剤）を使用するよう定めている。

（*注：MOHは（Ministry of Health: 衛生部）の略。現在は NHFPC（National Health and Family Planning Commission: 国家衛生計画出生委員会）に統合された）

添加物製剤として使用できる添加物が限られるため、中国国家食品安全リスク評価センター（China National Center for Food Safety Risk Assessment, CSFA）が使

用できる二次的食品添加物リスト案を作成。業界団体にコメントを求めている。意見締め切りは2018年11月までである。

中国から以下のコメントがあった。コーデックス食品添加物委員会（CCFA）では、二次的食品添加物は、“low concern”で結論済みであり議論しないことになっている。よって中国の今回の二次的食品添加物のリスト化は過剰な規制である。

4) 中国 乳製品基準のアップデート

Dr. Zhanyou Yun

(Yili Group China)

National Dairy Standardsの今般の改訂事項について乳製品の種類ごと（Raw Milk、Sterilized milk、Pasteurized milk、Fermented milk、Modified milk、Milk powdered 及び Evaporated milk）に説明があった。

5) 日本 食品添加物のアップデート 2017-2018

Dr. Satofumi Hashimoto

(Ajinomoto Co., Inc. Japan)

2018年11月に公布された第9版食品添加物公定書の説明があった。62品目の酵素を含む全89品目が新たに既存食品添加物として収載された。規格については定義、性状、同定、純度試験、微生物限度試験や活性試験等で構成されている。第9版公定書での改定ポイントは、JECFA規格との整合性を考慮した変更である。

使用実態のない既存添加物のリスト（第四次「消除予定添加物名簿」）の作成に向け68品目について再調査を行っている。当名簿から消除するための申請は2018年9月26日で締め切られる。

6) 日本 2018年6月施行 食品衛生法の一部を改正する法律

Mr. Hidekazu Hosono

(Suntory Monozukuri Expert Limited Japan)

食品の安全性を確保するため、食品衛生法の一部を改正する法律が2018年6月付で公布された。改正の大きな7つのテーマは、1)広域的な食中毒事案への対策強化、2) HACCPに沿った衛生管理の制度化、3) 特別の注意を必要とする成分等を含む食品による健康被害情報の収集、4) 国際整合的な食品用器具・容器包装の衛生規制の整備、5) 営業許可制度の見直し、営業届け出制度の

創設、6) 食品リコール情報の報告制度の創設、7) 輸入食品の安全性確保、輸出関係事務の法定化、である。最後に食品製造用水及び清涼飲料水の規格基準の改正についても触れた。

7) 韓国 新食品ラベルと広告法

Prof. Ji Yeon Kim

(Seoul National University of Science and Technology)

韓国のラベル表示及び広告に関する規則がこれまで用途別に Food sanitation act, Livestock products sanitary control act, health functional food act の 3 つで構成されていた。さらに act より下位の standards が 8 つに分けられ、表示ルールが複雑な体系となっていた。そのため、違法なラベル及び広告内容の件数が高くなっている。そこで、今般 Food labeling and advertisement act を発行し、すべての食品についての表示及び広告に関するルールについて一本化した(第 1-7 条)。第 8-11 条では、健康機能性表示について定めている。健康機能性食品の登録は、食品医薬品安全処庁 (MFDS) が管理するものの、審査は以下の構成メンバーで行われる。

1. 食品業界
2. 消費者団体から推薦された者
3. 弁護士
4. MFDS より推薦された者
5. 食品ラベル、広告の専門家

8) アジア地域の栄養表示レポートに関する進捗状況

Ms. Pauline Chan

(ILSI Southeast Asia Region)

2013 年の第 5 回 BeSeTo meeting にてキックオフした Nutrition labeling and health claims project について、その後の活動経過を説明したのち、本年度の目標として各国の栄養表示、栄養表示単位、健康強調表示、義務表示か任意表示か、担当当局等を取りまとめたモノグラフを発行する提案があった。BeSeTo に参加している ILSI 各支部より情報収集できた 10 か国に加え、インドについては、nutrition claim の最終ドラフトが間もなく公開されるため、ILSI-India のサポートで追加する予定。法改正が続くため、デジタルファイルで管理してはとのコメントがあった。発行目標は、2018 年 11 月～12 月。

9) 有益な微生物：科学と法規

Mr. Alex Teo

(Harbalife International for the APAC, India and China Regions)

ヒトの腸内環境と遺伝子マッピングの話題に触れたのち、各国のプロバイオティクスの規制について説明があった。

- ・世界保健機関 (WHO) の勧告、EFSA (欧州) 及びノルウェイ (国) それぞれにおけるプロバイオティクス商業化にあたっての安全性試験要求項目
- ・韓国、マレーシアとカナダでの一食あたりの推奨摂取量 (単位は CFUs/serving)

(*注：CFU：colony forming unit (コロニー形成単位))

- ・プロバイオティクスについての各国 (中国、マレーシア、タイ、フィリピン、インドネシア、台湾、シンガポール) のポジティブリスト
- ・プロバイオティクスを食品成分として使用してもよい国：マレーシア、フィリピン、タイ、台湾、インドネシア
- ・オーストラリア及びニュージーランドでは医薬品扱い (Complementary medicine)
- ・プロバイオティクスについて許容できる健康強調表示がある国：マレーシア、タイ、インドネシア、フィリピン、台湾、シンガポール

10) 台湾 食品添加物法規の改正：第二回草案改訂

Dr. Jenny Yueh-Ing Chang

(ILSI Taiwan)

台湾は国際規格の調和を目標に、Codex standard 192-19225 のフォーマットならびに分類方法に合わせた添加物リストの編集作業を 2015 年から行い、最終案を公開しているが、発効は未定。パブリックコメントを現在も受け付け中である。

添加物リストは、コーデックス食品添加物に関する一般規格 (GSFA) のフォーマットを基にしているが、コーデックスの食品分類 16 に nutrient supplement (栄養補助食品) を追加して、17 分類としている。小分類では、台湾独自の食品があるため、pudding 等の項目が追加されている。これまで食品原料であったものが、食品添加物に分類されているがなぜ？ との問いに対しコーデックスの規格に準拠したためとの回答があった。

11) 台湾 栄養機能表示の基準及び実証

Mr. Alex Lin

(Harbalife Taiwan)

2012 年に Nutrient Function Claims がリスト化され、2016.6.17 現在、22 成分に対して 68 の強調表示が認められた。禁止表示例も定める (13 例)。

その他、栄養機能食品登録申請にあたっての提出資料リスト、登録までのフローについて説明があった。Health Food Review Committee の標準評価期間は 180 日。安全性評価カテゴリーは 3 区分 (1: 食経験あり、2: 新規製法、3: 新規原料)。Criteria for the label an advertisement of food products 法案が公開中で、2018 年 8 月から 60 日間、パブリックコメントを受け付けている。

12-1) 中国 香料規制のアップデート

Mr. Leon Liu
(IF China)

中国での香料についての規格改訂動向について説明があった。

・ GB2760 National Food Safety Standard Uses of Food Additives

B.2 list of flavoring substances

香料物質の規格の改定 (20 物質)

JECFA や FEMA (Flavor Extract Manufacturers) の規格との整合性を考慮して修正した。

香料物質の削除 (8 物質)

食品原料であること、安全性の懸念又は安全性データの追加要求に応えられなかった等の理由から削除された。

・ GB30616 Compounded Flavoring

Thermal process flavorings の要件について定めた annex を追加。

ショ糖酢酸イソブチル (SAIB) の規格について定めた annex を追加。

新規添加物として 3 つの溶剤を追加。

・ GB29938 General Rule for Flavoring Substances (改訂案)

JECFA の要求する純度規格に達しない場合、ガスクロマトグラフ分析が不可能な場合、異性体が存在するため、規格化できないといった場合の対応方法についてルール化する。

・ Measures for administration of new food additives (2010)

新規添加物申請手順の改訂があり (2018 年 1 月)、以下が要求される。

①安全性評価書に加えて動物実験レポートの提出

②承認を裏付ける他国機関またはコーデックス発行の書類

・ GB15193.1 Procedures for the toxicological assessment of food

Flavoring substance の項を追加 (4.4.1.1)

12-2) 日本 香料規制のアップデート

Ms. Fumiko Sekiya

(Takasago International Corporation Japan)

Ms. Yoshiko Ohki

(T.Hasegawa Co., Ltd. Japan)

2016 年 5 月付で公表された香料原料に関する安全性評価のガイドラインについて紹介があった。EU、米国、JECFA における香料原料の安全性評価に必要な試験データは一致していないが、日本はグローバルハーモナイゼーションを目的として新たなガイドラインを採用した。新規物質として、7 つの脂肪族アミンが指定された。Sound science、すなわち論理的に正しい科学に基づいた安全性の確保が第一優先である。国際的な香料業界団体である国際食品香料工業協会 (IOFI) の役割についても紹介された。

12-3) 韓国 香料規制のアップデート

Mr. Ji Hoon Jang

(Coca-Cola Korea)

Flavors, Flavorings 及び Flavoring substances の定義、Flavorings と一般添加物との安全性評価及び法的扱いの違い、溶剤の扱い、Flavoring substances の純度、香料製剤製造基準、食品中の香料表示方法及び KFFA (Korea Flavor and Fragrance Association) について説明があった。コーデックスや FEMA、IOFI の規格に収載されている合成 flavoring 物質は、食品に使用できるとのルールであったが、このルールが 2019 年 7 月 1 日より廃止される。合成 Flavoring substance (2430 物質) は、Food Additive Code positive list に収載されている。天然 Flavoring substances (4900 物質程度) は、食品原料リストに収載されている。現在、EU の union list から削除された、もしくは米国で審査が認可がペンディングになった flavor20 物質をリストから削除した (2018 年 6 月 29 日施行)。また国際的に安全性の認められた 28 物質をリストに追加した。

懸念点は KFFA の組織が小さく香料評価／承認を扱う技量に乏しいこと、世界的に使用されている flavoring が韓国では承認されていないこと、安全性評価が追い付かないこと、知的財産保護の問題、輸入先国での物質情報開示、ネガティブキャンペーン、合成 flavoring vs 天然 flavoring の問題、天然 flavoring 複合剤等の個々の香料の安全性懸念等である。

12-4) 台湾 香料とフレグランス規制のアップデート

Mr. Masaya Tanaka
(Ajinomoto Taiwan)

台湾における Flavors 及び Fragrance の定義について説明があった。食品添加物リストに記載されている Flavoring は 76 種。JECFA、FEMA、EU Flavor list、Japan SEQ (食安監発 0725 第 1 号) 引用可能。Natural Flavor はポジティブリストが無く、Natural であれば、使用可という考え。現在、食品添加物法規の改正中であり、3000 程度の香料が収載予定。二次的食品添加物も規格案を整備中。Natural Flavor の表示可能。その他、香料を含め食品添加物製剤の輸入／販売時に必要な製品登録制度についても説明があった。

3.13) 日本 ILSI Japan の活動：機能性表示食品について薬剤師向け講義

Mr. Hideyo Nakamura
(ILSI Japan)

日本には健康表示として、トクホ (特定保健用食品)、栄養機能食品、機能性表示食品、の 3 種類があるが、特に 2015 年から運用が始まった機能性表示食品については、消費者の理解が進んでいないことが問題点として挙げられている。薬局で販売されることが多いことから、薬剤師が適切な知識を持ち、患者に対して説明することが求められるため、新しい試みとして、第 8 回日本くすり食品機能フォーラム (星薬科大学認定薬剤師研究制度認定単位) にて ILSI Japan として機能性表示食品についての講義を行った。

(4) Session 4: Branch Collaboration and Harmonization

1) 評判と科学的規範

Dr. Stephane Vidry
(ILSI Global)

① ILSI の骨格は物事を科学的な規範に基づいて行うこと、②透明性を確保すること、③多角的視点が調査を強固にすること。以上の 3 点が ILSI のキーメッセージとして伝えられた。ブランド再構築戦略のテーマとしては以下の 3 点を掲げる。① 8 つの基本理念 (8 Guiding Principle) に基づき、ILSI メンバー内でのコミュニケーションを密にしていくこと、②官民学関係各位とのコミュニケーションをよりよいものにしていくこと、③重要な組織との協業を ILSI として行うこと。次回の総会は 2019 年 1 月にフロリダで行われる。

(5) Discussion

Asian Congress of Nutrition がバリにて 2019 年 8 月 4～7 日の日程で開催予定である。その機会に ILSI Global または ILSI のアジア支部による 2～3 のセッションを開催する可能性があり、各支部の協力の意思を確認した。ILSI Focal Point in China, ILSI Korea, ILSI Taiwan は協力する旨、ILSI Japan は 2019 年 10 月に「栄養とエイジング」国際会議を開催する予定のため、調整できるか検討するとコメントがあった。

次回の BeSeTo 会議については ILSI SEAR がホスト役となることが決まった。場所、日程については追って報告する。

略歴

滑川 啓介(なめかわ けいすけ)

2014 年 長瀬産業株式会社 ライフ＆ヘルスケア製品事業部
グローバル法規・薬事室

2018 年 株式会社林原 レギュラトリーマネジメント部 出向

略歴

松山 菜月(まつやま なつき)

2015 年 長瀬産業株式会社 ライフ＆ヘルスケア製品事業部
グローバル法規・薬事室

●会 報●

I. 会員の異動 (敬称略)

評 議 員 の 交 代

交代年月日	社 名	新	旧
2018.11.6	カゴメ(株)	イノベーション本部 食品安全部 竹内 康浩	イノベーション本部 食品安全部 部長 荒牧 義典
2019.1.9	大塚製薬(株)	ニュートラシューティカルズ事業部 大津栄養製品研究所 齋藤 宏	大津栄養製品研究所 戸羽 正道

II. ILSI Japanの主な動き (2018年10月～12月)

* 特記ない場合の会場は ILSI Japan 会議室

10 月	健康な食事研究会 WG2 ヒアリング 2社	
	健康な食事研究会 WG3 ヒアリング 1社	各ヒアリング先
10 月 2 日	健康な食事研究会 WG1 第 12 回勉強会 東大佐々木研で打合せを実施	東京大学佐々木研究室
10 月 2 日	食品リスク研究部会：AAT-Prj（食品安全性評価領域の動物実験代替法推進プロジェクト）キックオフ会議；① プロジェクト概要共有、② ILSI Europe 主催のワークショップ参加報告	味の素（株）川崎事業所
10 月 4 日	バイオテクノロジー研究会第 5 回会議：ERA 報告書（No.42）のレビュー、11/7～8 の ERA 国際ワークショップの準備、2019 年プロジェクト案（高度製製品の勉強会、ISBR 国際会議への派遣、ISO-WS、ゲノム編集ワークショップ等）	
10 月 5 日	情報委員会：「イルシー」誌編集会議	
10 月 9, 23 日	健康推進協力センター（CHP）：Project PAN（Physical Activity and Nutrition）“身体活動と栄養”プロジェクト：すみだテイクテン教室	スポーツプラザ梅若，墨田区
10 月 10, 24 日	CHP：PAN：すみだテイクテン教室	墨田区総合体育館
10 月 11 日	栄養健康研究会第 4 回部会：① 第 9 回ライフサイエンスシンポジウム会計報告、② 2019 年第 8 回「栄養とエイジング」国際会議進捗報告、③ 今後の方向性について討議	
10 月 12, 26 日	CHP：PAN：すみだテイクテン教室	すみだ女性センター，墨田区
10 月 17 日	国際協力委員会 ・ BeSeTo 会議報告 ・ 活動実績報告と、来年の活動予定	
10 月 18 日	CHP：Project DIET（Dietary Improvement and Education with TAKE 10!®）“途上国栄養改善と栄養教育”プロジェクト：プロジェクト立ち上げに向け、フィリピンの FNRI（Food and Nutrition Research Institute）、カンボジアのパートナー RACHA（Reproductive and Child Health Alliance）、政府等関係機関他と打ち合わせを実施	プノンペン，カンボジア
10 月 19 日	ILSI Japan 第 5 回理事会 ・ 栄養とエイジング国際会議、健康な食事研究会、食品安全性評価領域の動物試験代替プロジェクト、	

CHP 進捗報告

- ・会議報告（ライフサイエンスシンポジウム、第8回日本薬と食品機能フォーラム、BeSeTo 会議、寄付講座総括シンポジウム）
- ・2018 年決算見込み、2019 年予算一次案
- ・本部理事会報告
- ・外部連携

- 10 月 19 日 CHP：PAN：すみだテイクテン自主グループ交流会 すみだ女性センター，墨田区
- 10 月 25 日 CHP：PAN：第 77 回日本公衆衛生学会総会で発表「介護予防教室参加者の社会的孤立と食習慣、体操習慣との関連性について」 ビックパレットふくしま，郡山市
- 10 月 26 日 食品リスク部会 AAT-Prj 合宿会議：① 今後の方向性を集中討議、② 勉強会（講師：京都大学白眉センター特定準教授鳥澤勇介先生「Organ-on-chip を用いた安全性・体内動態評価の動向」）
ルビノ京都堀川会議場
- 10 月 29 日～11 月 3 日
- CHP：DIET：日系企業にて Baseline study を実施 プノンペン，カンボジア
- 10 月 バイオテクノロジー研究会：ERA プロジェクト調査報告第 40 号発行：遺伝子組換え技術を用いた最近の研究事例やジーンフロー等に関する 10 報の論文を紹介した。
- 11 月 健康な食事研究会 WG2 ヒアリング 5 社
健康な食事研究会 WG3 ヒアリング 3 社 各ヒアリング先
- 11 月 7, 21 日 CHP：PAN：すみだテイクテン教室 墨田区総合体育館
- 11 月 7～8 日 バイオテクノロジー研究会：ERA 国際ワークショップ「遺伝子組換え植物の生物多様性影響評価に関する公開ワークショップ」で ILSI Research Foundation、アルゼンチン、EU、国内からも演者を招聘し、ほ場試験データの国際的可搬性に関する知見を紹介した。 ベルサール八重洲
- 11 月 9 日 来年 2 月に発効予定の日－EU 経済連携協定における食品安全の課題について、在日欧州連合代表部を訪問し、通商部 Nora Matei 氏と面会。「イルシー」誌へ関連記事の執筆を依頼し快諾された。2019 年 2 月末に寄稿の予定（英文）。
在日欧州連合代表部（港区南麻布）
- 11 月 9, 16 日 CHP：PAN：すみだテイクテン教室 すみだ女性センター，墨田区
- 11 月 10 日 「栄養学レビュー」102 号発刊
- 11 月 12 日 CHP：PAN：墨田区介護予防サポーター養成講座 墨田区役所
- 11 月 11～16 日 CHP：DIET：現地日系給食業者による改善した工場食とテイクテンを組み合わせた健康的な食生活導入へ向け、研究委託先のボゴール農科大学と打ち合わせを実施
ボゴール／デルタマスシティ，インドネシア
- 11 月 13, 27 日 CHP：PAN：すみだテイクテン教室 スポーツプラザ梅若，墨田区
- 11 月 19 日 「栄養学レビュー」編集会議：通巻 104 号に掲載する論文およびその翻訳者候補を決定。4 論文 65 頁。
- 11 月 20 日 食品微生物研究部会第 4 回部会全体会議：① 各分科会・プロジェクト報告、② 勉強会（講師：元日本缶詰瓶詰レトルト食品協会 駒木勝先生「ボツリヌス菌について過去の事故事例・制御・対策」）
(株)明治 明治イノベーションセンター
- 11 月 20 日 CHP：PAN：江戸川人生総合大学介護健康学科 1 年次講義 篠崎文化プラザ，江戸川区
- 11 月 22 日 健康な食事研究会 WG1 第 13 回勉強会 東大佐々木研で打合せを実施 東京大学佐々木研究室
- 11 月 26 日 食品微生物研究部会：投稿論文“The Use of Next Generation Sequencing for Improving Food Safety: Translation into practice” *Food Microbiology* 誌に受理。
- 11 月 27, 28 日 CHP：PAN：島根県の IT 企業における介入試験に関し島根大学等と打ち合わせを実施 島根大学
- 11 月 28 日 栄養とエイジング国際会議 1st サーキュラー及びフライヤーをアップ WEB

12 月	健康な食事研究会 WG2 ヒアリング 2 社	ヒアリング先
12 月 3 日	バイオテクノロジー研究会：第 41 号 ERA 報告書発行。農業生産への貢献や栄養改変等に関する 10 報の論文を紹介。	
12 月 3, 4 日	APNNO2018（東大）にて栄養とエイジング国際会議フライヤー配布	東京大学
12 月 5, 19 日	CHP：PAN：すみだテイクテン教室	墨田区総合体育館
12 月 6 日	CHP：PAN：すみだテイクテン自主グループサークル スカイテイクテン	オレンジルームむこ 3，墨田区
12 月 7 日	情報委員会：「イルシー」誌編集会議	
12 月 7 日	バイオテクノロジー研究会第 6 回会議：ERA 報告書（No.42）のレビュー、組換え微生物を用いた高度に精製された添加物・食品の安全性評価の科学的な考え方についての WS が来年 3 月 18 日に決定、2019ISBR 国際会議派遣者 6 名決定等	
12 月 7, 21 日	CHP：PAN：すみだテイクテン教室	すみだ女性センター，墨田区
12 月 11, 25 日	CHP：PAN：すみだテイクテン教室	スポーツプラザ梅若，墨田区
12 月 12 日	CHP：PAN：すみだテイクテン自主グループサークル YY テイクテン	中ノ郷信用組合本店，墨田区
12 月 13 日	食品リスク研究部会・講演会：① WG3 会議、② AAT-Prj 会議、③ HESS 情報共有、④ AI-SHIPS（AI-based Substances Hazard Integrated Prediction System）講演会；講演① 東京大学工学系研究科庄野文章先生「AI - SHIPS プロジェクトの概要－その推進と今後の展開について」、講演② 昭和薬科大学山崎浩史先生「一般化学物質の経口吸収過程を含む生理学的薬物動態モデル構築の取り組み」	ライオン（株）（江戸川区平井）
12 月 13 日	栄養とエイジング国際会議 1st サーキュラー及びフライヤーを会員企業にメールで連絡	会員企業メール
12 月 19 日	健康な食事研究会 WG2 中食業界へインタビュー結果の中間報告まとめ	
12 月 20 日	ILSI 総会及び健康な食事研究会進捗報告会（日時：2019 年 2 月 21 日 於：日本橋公会堂）に関して、会員企業へメールで連絡（健康な食事研究会進捗報告会はフライヤー）	会員企業メール
12 月 21 日	ILSI Japan 第 6 回理事会 決議事項：2018 年決算見込最終案、2019 年予算最終案 ・ 栄養とエイジング国際会議、健康な食事研究会、AAT プロジェクト、CHP 進捗報告 ・ 会議報告（ERA ワークショップ、第 8 回日本薬と食品機能フォーラム）	

Ⅲ. 発刊のお知らせ

栄養学レビュー（Nutrition Reviews® 日本語版） 第 27 巻第 1 号 通巻 102 号（2018/AUTUMN）

熱量算定における消化率の重要性

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 4

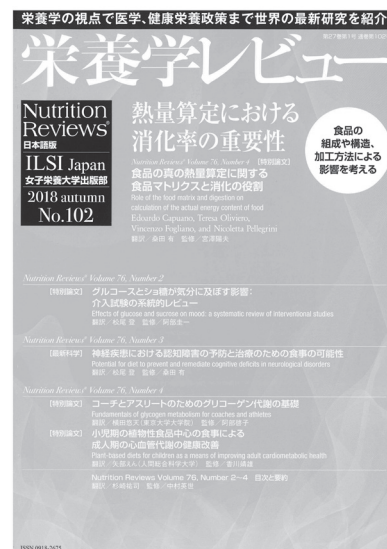
[特別論文]

食品の真の熱量算定に関する食品マトリクスと消化の役割

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 2

[特別論文]

グルコースとショ糖が気分及ぼす影響：介入試験の系統的レビュー



Nutrition Reviews® Volume 76, Number 3

[最新科学]

神経疾患における認知障害の予防と治療のための食事の可能性

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 4

[特別論文]

コーチとアスリートのためのグリコーゲン代謝の基礎

[特別論文]

小児期の植物性食品中心の食事による成人期の心血管代謝の健康改善

定価：本体 2,100 円（税別）

* ILSI Japan 会員には毎号 1 部無料で配布いたします

* その他購入方法

ILSI Japan 会員	ILSI Japan 事務局にお申し込み下さい（1 割引になります）
非会員	下記販売元に直接ご注文下さい。 （女子栄養大学出版部 TEL：03-3918-5411 FAX：03-3918-5591）

IV. ILSI Japan 出版物

ILSI Japan 出版物は、ホームページからも購入お申し込みいただけます。

下記以前の号については ILSI Japan ホームページをご覧ください。

(<http://www.ilsijapan.org/ilsijapan.htm>)

○ 定期刊行物

【イルシー】

イルシー 136 号

- ・ ILSI 副会長に就任して：個人史の振り返りと将来への期待
- ・ 遺伝子組み換え植物の安全性評価における次世代シーケンサーの活用状況について
- ・ NAFLD/NASH における脂質の関与に関する最近の知見
- ・ 化学物質や医薬品などの安全性評価に用いる動物実験代替法の技術開発の現状と展望
- ・ <研究所紹介>
ロート製薬の研究開発の中核基地「リサーチビレッジ京都」の研究紹介
健康づくりで社会に貢献するために「アイケア」、「スキンケア」、「食品」そして「再生医療」に挑戦
- ・ ILSI Japan バイオテクノロジー研究会 ERA 勉強会
- ・ <フラッシュ・レポート>
第 9 回 ILSI Japan ライフサイエンスシンポジウム

「健康寿命の延伸につなげる栄養科学と運動科学の融合」

——基礎研究から応用研究まで——

イルシー 135号

- ・ HACCP を支える試験検査の役割
- ・ 食品における微生物検査の迅速化技術と活用
- ・ MARDI-TOF MS を用いた微生物の迅速同定法の実際と NITE の取り組み
- ・ < 研究所紹介 >
日本水産の研究開発体制
- ・ < ILSI の仲間たち >
Congratulations! The 25th Anniversary of ILSI Southeast Asia Region
- ・ FAO/WHO 合同食品規格計画
第 50 回 コーデックス食品添加物部会報告
- ・ < フラッシュ・レポート >
勉強会「新たな時代に対応した食品リスク評価にむけて」

【栄養学レビュー (Nutrition Reviews® 日本語版)】

栄養学レビュー 第 27 巻第 1 号 通巻第 102 号 (2018/AUTUMN)

熱量算定における消化率の重要性

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 4

【特別論文】

食品の真の熱量算定に関する食品マトリクスと消化の役割

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 2

【特別論文】

グルコースとショ糖が気分及ぼす影響：介入試験の系統的レビュー

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 3

【最新科学】

神経疾患における認知障害の予防と治療のための食事の可能性

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 4

【特別論文】

コーチとアスリートのためのグリコーゲン代謝の基礎

【特別論文】

小児期の植物性食品中心の食事による成人期の心血管代謝の健康改善

栄養学レビュー 第 26 巻第 4 号 通巻第 101 号 (2018/SUMMER)

オメガ-3 系脂肪酸と認知機能

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 1

〔巻頭論文〕

オメガ-3 系脂肪酸が認知機能に及ぼす影響：無作為化臨床試験の最新の系統的レビュー

Nutrition Reviews® Volume 75, Number 11

〔最新科学〕

ゲノムと栄養の乖離：栄養障害の多様性についての理解の進歩

Nutrition Reviews® Volume 75, Number 12

〔最新科学〕

食事介入に対する腸内細菌叢と宿主応答の個人差

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 1

〔特別論文〕

牛乳、ヨーグルト、乳製品に焦点を合わせた持続可能な食の評価基準

栄養学レビュー 第 26 巻第 3 号 通巻第 100 号 (2017/AUTUMN)

現実化する個人対応栄養プログラム

Nutrition Reviews® Volume 75, Number 8

〔特集論文〕

個人対応栄養のシステム生物学

Nutrition Reviews® Volume 75, Number 9

〔特集論文〕

概日リズム、摂食行動および腸内微生物叢の複雑な相互作用、そして健康への潜在的影響

〔巻頭論文〕

植物性食品中心の食事と血漿脂質との関連：系統的レビューとメタ解析

Nutrition Reviews® Volume 75, Number 10

〔巻頭論文〕

食事性炭水化物、エネルギーバランスの要素、そして関連する健康アウトカム

〔臨床栄養〕

過体重あるいは肥満集団における骨量に及ぼす脂肪組織量の影響：系統的レビューおよびメタ解析

○ 安全性

	誌名等	発行年月	注文先
研究委員会報告書	加工食品の保存性と日付表示—加工食品を上手においしく食べる話— 〔ILSI・イルシー〕別冊Ⅲ	1995. 5	
研究部会報告書	食物アレルギーと不耐症	2006. 6	
ILSI Japan Report Series	食品に関わるカビ臭（TCA）その原因と対策 A Musty Odor (TCA) of Foodstuff: The Cause and Countermeasure （日本語・英語 合冊）	2004.10	
ILSI Japan Report Series	食品の安全性評価のポイント	2007. 6	
ILSI Japan Report Series	清涼飲料水における芽胞菌の危害とその制御	2011.12	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	ADI 一日摂取許容量（翻訳）	2002.12	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	食物アレルギー	2004.11	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	毒性学的懸念の閾値（TTC） —食事中に低レベルで存在する毒性未知物質の評価ツール—（翻訳）	2008.11	
その他	ビタミンおよびミネラル類のリスクアセスメント（翻訳）	2001. 5	
その他	食品中のアクリルアミドの健康への影響（翻訳） （2002 年 6 月 25～27 日 FAO/WHO 合同専門家会合報告書 Health Implication of Acrylamide in Food 翻訳）	2003. 5	
その他	好熱性好酸性菌— <i>Alicyclobacillus</i> 属細菌—	2004.12	建帛社
その他	<i>Alicyclobacillus</i>	2007. 3	シュプリンガー・ ジャパン
その他	毒性学教育講座 上巻	2011.12	
その他	毒性学教育講座 下巻	2015. 1	

○ バイオテクノロジー

	誌名等	発行年月	注文先
国際会議講演録	バイオ食品—社会的受容に向けて （バイオテクノロジー応用食品国際シンポジウム講演録）	1994. 4	建帛社
研究部会報告書	バイオ食品の社会的受容の達成を目指して	1995. 6	
研究部会報告書	遺伝子組換え食品 Q&A	1999. 7	
ILSI Japan Report Series	生きた微生物を含む食品への遺伝子組換え技術の応用を巡って	2001. 4	
ILSI Japan Report Series	遺伝子組換え食品を理解するⅡ	2010. 9	
その他	FAO/WHO レポート「バイオ食品の安全性」（第 1 回専門家会議翻訳）	1992. 5	建帛社
その他	食品に用いられる生きた遺伝子組換え微生物の安全性評価 （ワークショップのコンセンサス・ガイドライン翻訳）	2000.11	

○ 栄養・エイジング・運動

	誌名等	発行年月	注文先
国際会議講演録	栄養とエイジング（第 1 回「栄養とエイジング」国際会議講演録）	1993.11	建帛社
国際会議講演録	高齢化と栄養（第 2 回「栄養とエイジング」国際会議講演録）	1996. 4	建帛社
国際会議講演録	長寿と食生活（第 3 回「栄養とエイジング」国際会議講演録）	2000. 5	建帛社
国際会議講演録	ヘルスプロモーションの科学（第 4 回「栄養とエイジング」国際会議講演録）	2005. 4	建帛社
国際会議講演録	「イルシー」No. 94 ＜特集：第 5 回「栄養とエイジング」国際会議講演録＞ ヘルシーエイジングを目指して～ライフステージ別栄養の諸問題	2008. 8	

国際会議講演録	Proceedings of the 5th International Conference on "Nutrition and Aging" (第5回「栄養とエイジング」国際会議講演録 英語版) CD-ROM	2008.12	
国際会議講演録	「イルシー」No. 110 ＜特集：第6回「栄養とエイジング」国際会議講演録＞ 超高齢社会のウェルネス—食料供給から食行動まで	2012. 9	
栄養学レビュー特別号	ケログ栄養学シンポジウム「微量栄養素」—現代生活における役割	1996. 4	建帛社
栄養学レビュー特別号	「運動と栄養」—健康増進と競技力向上のために—	1997. 2	建帛社
栄養学レビュー特別号	ネスレ栄養会議「ライフステージと栄養」	1997.10	建帛社
栄養学レビュー特別号	水分補給—代謝と調節—	2006. 4	建帛社
栄養学レビュー特別号	母体の栄養と児の生涯にわたる健康	2007. 4	建帛社
研究部会報告書	パーム油の栄養と健康（「ILSI・イルシー」別冊Ⅰ）	1994.12	
研究部会報告書	魚介類脂質の栄養と健康（「ILSI・イルシー」別冊Ⅱ）	1995. 6	
研究部会報告書	畜産脂質の栄養と健康（「ILSI・イルシー」別冊Ⅳ）	1995.12	
研究部会報告書	魚の油—その栄養と健康—	1997. 9	
ILSI Japan Report Series	食品の抗酸化機能とバイオマーカー	2002. 9	
ILSI Japan Report Series	「日本人の肥満とメタボリックシンドローム —栄養、運動、食行動、肥満生理研究—」（英語版 CD-ROM 付）	2008.10	
ILSI Japan Report Series	「日本の食生活と肥満研究部会」報告	2011.12	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	油脂の栄養と健康（付：脂肪代替食品の開発）（翻訳）	1999.12	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	食物繊維（翻訳）	2007.12	
その他	最新栄養学（第5版～第10版）（“Present Knowledge in Nutrition”邦訳）		建帛社
その他	世界の食事指針の動向	1997. 4	建帛社

○ 糖類

	誌名等	発行年月	注文先
国際会議講演録	国際シンポジウム 糖質と健康 (ILSI Japan 20 周年記念国際シンポジウム講演録・日本語版)	2003.12	建帛社
国際会議講演録	Nutrition Reviews –International Symposium on Glycemic Carbohydrate and Health (ILSI Japan 20 周年記念国際シンポジウム講演録)	2003. 5	
ILSI Japan Report Series	食品の血糖応答性簡易評価法（GR 法）の開発に関する基礎調査報告書	2005. 2	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	炭水化物：栄養と健康	2004.12	
ILSI 砂糖モノグラフシリーズ	糖と栄養・健康—新しい知見の評価（翻訳）	1998. 3	
ILSI 砂糖モノグラフシリーズ	甘味—生物学的、行動学的、社会的観点（翻訳）	1998. 3	
ILSI 砂糖モノグラフシリーズ	う触予防戦略（翻訳）	1998. 3	
ILSI 砂糖モノグラフシリーズ	栄養疫学—可能性と限界（翻訳）	1998. 3	
その他	糖類の栄養・健康上の諸問題	1999. 3	

○ 機能性食品

	誌名等	発行年月	注文先
研究部会報告書	日本における機能性食品の現状と課題	1998. 7	
研究部会報告書	機能性食品の健康表示—科学的根拠と制度に関する提言—	1999.12	
研究部会報告書	上記英訳 “Health Claim on Functional Foods”	2000. 8	
ILSI Japan Report Series	日本における機能性食品科学	2001. 8	
ILSI Japan Report Series	機能性食品科学とヘルスクレーム	2004. 1	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	プロバイオティクス、プレバイオティクスと腸内菌叢（翻訳）	2014. 9	

○ CHP

	誌名等	発行年月	注文先
TAKE10!®	「いつまでも元気」に過ごすための運動・栄養プログラム「TAKE10!®」冊子第5版	2014. 3	
TAKE10!®	高齢期における介護予防のための運動・栄養プログラム「TAKE10!®」の かんたんごはん	2008. 2	
TAKE10!®	高齢期における介護予防のための運動・栄養プログラム「TAKE10!®」の かんたんごはん 2	2008. 2	
TAKE10!®	高齢期における介護予防のための運動・栄養プログラム「TAKE10!®」の かんたんごはん 2 冊セット	2008. 2	
TAKE10!®	高齢期における介護予防のための運動・栄養プログラム「TAKE10!®」DVD 基礎編＋応用編（2 枚組）	2009. 4	

編集後記

還暦が他人事では無く、いよいよ身近に感じる年齢になってきた。

ふと何気なく昔のことを思い出したり、友人と昔話をしたりすることが増えたような気がする。最近、同窓会や、学生時代の友人と会う機会が増えたのも、ひとつの区切りに差し掛かっているからに違いない。

社会人になって以降の30数年を振り返ると、この間だけでも技術の発展や、それに伴う新たな習慣、制度によって世の中で変わったことは幾多もある。

入社した頃の電話は大きなダイヤル式で、保留や留守録機能などは無かったが、それがプッシュ式の電話に変わり、今では固定電話をやめて各人が携帯電話を持つ会社も出てきている。当時はコピー機などは無く、青焼き（若い人には判らないであろうが）で1枚ずつ複写していた。ワープロやパソコンが無かったので、業務連絡を自筆で書いて、青焼きで複写し社内便で回覧した。今や1人1台のパソコンで文書を作成し、そのままPDFに出力してEメールで転送すれば済む。

その頃、社内で利用していた大型コンピュータのメインメモリーは3MBで、オフィスビルの1フロアを占拠しエアコン完備のクリーンルームに鎮座していた。今やスマホにも数GBが搭載されている。フロッピーディスクや、ビデオテープは世の中から無くなった。現在のスマホの機能で実現できることや、そもそも携帯機器の存在そのものが遠い夢として語られていたが、今日では1人に1台スマホを持つのが当たり前になっている。

技術の発展は電子工学、情報通信などにとどまらず、他の科学分野でも日々進歩している。80年代以降の日本人のノーベル賞受賞者は、物理学8名、化学7名、生理学・医学5名となっており、それぞれの科学深耕への貢献は計り知れない。科学の進歩は日本に限ったことでなく、世界でもその発展への努力は続いている。

人生100年時代と言われる。還暦が近づく今、進歩する科学技術を駆使して、近い将来に人類のテーマである「健康長寿」が実現され、還暦後も健康に、楽しく暮らせる日々が40年続けられることに私は夢を馳せる。

2019年10月にILSI Japanが開催する国際会議「栄養とエイジング」でそんなヒントを拝聴できることを心から楽しみにしている。

(HN)

イルシー
ILSI JAPAN No.137

2019年2月 印刷発行

特定非営利活動法人

国際生命科学研究機構 (ILSI JAPAN)

会 長 宮澤 陽夫

理事長 安川 拓次

〒102-0083 東京都千代田区麹町3-5-19

にしかわビル5階

TEL 03-5215-3535

FAX 03-5215-3537

ホームページ <http://www.ilsijapan.org/>

印刷：日本印刷(株)

(無断複製・転載を禁じます)