

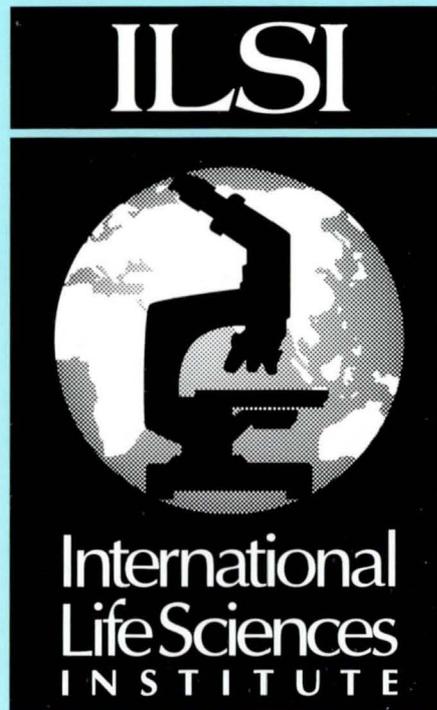
ISSN 0918-4546

# ILSI

# イリシー

Life Science & Quality of Life

No. 35  
1993



日本国際生命科学協会  
INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE OF JAPAN

日本国際生命科学協会（International Life Sciences Institute of Japan, ILSI JAPAN）は、健康、栄養および食品関連の安全性に関係する諸問題を解決するため、政府機関、学術機関および産業界の国際的な協力体制のもとで、科学的な観点から調査研究を推進するために設立された非営利の科学団体である国際生命科学協会（International Life Sciences Institute; ILSI）の一部門として日本を中心に活動している非営利の科学団体です。

ILSI・イルシー

No.35

目次

発癌を修飾する栄養条件と食品成分	1
木村 修一	
日本国際生命科学協会1993年度総会報告	6
麓 大三	
エイジングと脳の活性化	16
ILSI JAPAN 講演会講演録	大村 裕
「毒性学の将来への展望」シンポジウム報告	42
青木 真一郎	
「ILSI病理組織スライドセミナー」速報	48
福富 文武	
加工食品の現状と問題点	50
大下 克典	
世界の各地から (ILSI 研究活動の動向)	54
I. 天然毒 (ILSI Europe)	日野 哲雄
II. ビタミン (ILSI-NA)	大沢 満里子
活動日誌	68
ILSI/ILSI JAPAN 出版物	72
会員の異動	73
会員名簿	77

I L S I

No. 35

C O N T E N T S

Nutrition and Food Ingredients for Cancer Prevention	-----	1
	SHUICHI KIMURA	
ILSI JAPAN 1993 Annual Conference Report	-----	6
	DAIZO FUMOTO	
ILSI JAPAN Lecture	-----	16
"Aging and Activation of the Brain"		
-from the Angle of Feeding Mechanism-	YUTAKA OMURA	
ILSI International Symposium on	-----	42
"Future Development of Research in Toxicology"		
	SHINICHIRO AOKI	
The 11th "Histopathology Slide Seminar"	-----	48
	FUMITAKE FUKUTOMI	
Current Status of Date Labeling for Packaged Food in Japan	-----	50
	KATSUNORI OSHITA	
Report from Activities of ILSI Entities	-----	54
I . Naturally Occuring Toxins (ILSI Europe)	TETSUO HINO	
II . Vitamin (ILSI NA)	MARIKO OSAWA	
Record of ILSI JAPAN Activities	-----	68
Member Changes	-----	72
ILSI/ILSI JAPAN Publications	-----	73
ILSI JAPAN Member List	-----	77

-----



## 発癌を修飾する栄養条件と 食品成分

木村 修一 博士  
昭和女子大学教授

はじめに：

去る1月22日から27日までバハマ・ナッソウ市で開催されたILSI年会に、角田会長の代理として出席させていただき、その活気のある会議に大いに刺激され、かつまた啓発されたことでした。とくに学術報告は魅力的なものが多かったと思います。学術報告を大きく分けて1) アメリカの新食品栄養表示に関するもの2) ILSIのResearch Awardsの紹介と受賞者の講演3) 小児についての栄養および食品安全性に関するもの4) 炭水化物に関するもの、とになります。この中で、私がとくに興味をもった報告は4)の中の一つである植物リッチの食事をとっているアジア人に乳癌が明らかに少ないということでそれら食物中の生理活性物質について検討した報告です。

何気なく日常食べている食物のなかには、その成分としてさまざまな生理活性物質が含まれていますが、この物質のなかには癌源性物質やプロモーターなどが含まれている場合もあろうし、これに拮抗する物質が

含まれているかもしれません。国により、あるいは地域によって疾病の種類や発症率が異なる有力な原因の一つは、如何なる食物を食べているのかということと関連していることによるといえます。たとえば、日本は胃癌王国ですが、米国では乳癌、結腸癌が、英国では肺癌、気管支癌、中国、イランでは食道癌が多く、それぞれ生活のありかた、とくに食生活と関係が深いことが指摘されています。

あらためて言うまでもなく、発癌過程には二つの段階があって、引金が引かれるイニシエーションという段階と、引金の引かれた発癌過程を促進するプロモーションという段階があることが認められています。そしてさらに、癌ができたとしても、免疫監視装置などの生体防御体制をくぐり抜けなければ癌には成熟しないと考えられています。癌の発現に食生活が関わるとしても、どの段階に関与しているのか、また、どのような組合せで実際に発癌を修飾しているのか、複雑な過程といえます。

ここではまず、バハマでの乳癌について

の報告を簡単に紹介し、次いで、これと関連して、発癌を修飾する栄養条件、食品成分について、若干解説してみたいと思います。

### (1) いわゆる食餌性エストロゲン様作用物質の乳癌発症抑制作用について

シンシナチ市にある小児病院医学センターのKenneth D. R. Setchell博士は炭水化物リッチ食物をとっているアジアの人々が乳癌になる率が少ないという疫学的結果に注目して、この食事に含まれる生理活性物質として、食餌性エストロゲン作用物質が重要なものであろうという結論に達しました。日本人に乳癌が少ない理由がこれと直接関係しているに違いないという見解をとっていました。すでにこれまで、この食餌性のエストロゲンが腸内細菌により代謝を受け、内因性のエストロゲンと共に腸肝循環系に入っていることが分かってきており、エストロゲンの働きと密接に関係していることが推測されていました。演者らはホルモン依存の癌の発生を抑制している可能性を大豆たんぱく中の成分で動物の飼育実験を行い検討した結果、明かな抑制を確認しました。非ステロイド性のエストロゲン作用をもつイソフラボノイドなどがエストロゲンと拮抗していることを考えているようです。実験には化学発癌剤による乳腺カルシノーマを用いています。乳癌の発症が単に食物だけによるとは思えないのですが、興味ある結果を示しており、示唆を与えるものです。近年、天然の物質から発癌物質、プロモーターあるいは抑制物質など数多くのものを取り出されて報告されています。とくに、海産の毒性物質のなかには強力なプロモーターがあることが最近話題になっています。これらに関連して、栄養状態や食品成分などによって、如何に発癌が修飾されるかについて、若干の

紹介をしてみたいと思います。

### (2) 摂食パターンによる影響—

#### 食餌制限による発癌発生の抑制

摂食パターンの影響については古くからの研究があります。すなわち、有名なBergの報告がそれです。すなわち40%制限食で、雌雄いずれの寿命も延長させました。また加齢とともに増加する疾患である腎臓、心筋、血管などの病変の発症も、食餌制限によって遅れることが分かりました。ここで注目したいのは、腫瘍の発生も食餌制限によって遅れたことです。私たち東北大学の教室ではこのことに注目し、検討した結果、免疫能が食餌制限で昂進するためであることをあきらかにし、化学発癌剤によるマウスの発癌実験でもこれを確かめることができました。このことについては昨年総会の際に「エイジングと栄養」のなかで、詳しく話したのでここでは省略します。

(イルシーNo.31を参照)

### (3) 発癌と酸化的ストレスとの関連の研究から生まれた有効物質

老化のメカニズムについての仮設のなかで「生体内に生ずるラジカルが老化の原因となる」とするHermanによって提出されたフリーラジカル説は有力なものの一つです。現時点で、老化との関係がもっともありそうなラジカル反応としては脂質過酸化をあげることができます。生体にある活性酸素や生じた過酸化物を処理する能力が強いほど老化に抵抗できると思われる事実が多数報告されています。したがって、活性酸素の除去剤(スカベンジャー)や消去剤(クエンチャー)その他抗酸化作用をもつ物質、たとえばビタミンE、ベータカロチン、アスコルビン酸、グルタチオンなどは老化防止作用のあることが期待されています。このような抗酸化剤を餌に添加して飼育した

ときの延命効果についても報告されています。

一方、老化の原因となると考えられている過酸化脂質は変異原性や発癌性をもつということが多数報告されています。たとえば、ヒドロペルオキシドやその分解物であるマロンジアルデヒドが変異原性および癌原性と関連しているとの報告があり、また近年、活性酸素がプロモーション段階に関与していることが明らかにされつつあり、老化と癌化の共通するところがあることが示唆されています。活性酸素種が発癌のプロモーション段階に関与することを示唆する間接的証拠として、TPA (12-O-テトラデカノイルフォール-13-アセテート) などのプロモーターが好中球やマクロファージの"respiratory burst"を強く誘発し、化学発光(ケミルミネッセンス:スーパーオキシドアニオンラジカルや一重項酸素の存在を示す)を起こしたり、活性酸素のスカベンジャー、クエンチャーなど抗酸化物質がプロモーション効果を阻害することが報告されています。TPA投与によって表皮のオルニチンデカルボキシラーゼ(ODC)が誘導されることが知られていますが、合成抗酸化剤であるブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)の投与によってこれが抑制されるという報告もあります。

アラキドン酸代謝系が癌原物質の代謝活性化に関与していることが、すでに明らかにされていますが、さらにまたTPAによって細胞内リン脂質からアラキドン酸の遊離やプロスタグランジン合成が強く誘導され、リポキシナーゼによるアラキドン酸代謝も刺激されることが示されています。一方、アラキドン酸代謝の阻害剤は抗プロモーション作用が認められていることから、アラキドン酸カスケードなどにみられる脂質過酸化がプロモーション段階で関与している可能性が高いと考えられていま

す。フリーラジカルが発癌のプロモーション段階で効果があるという報告も見られません。

以上述べたように、活性酸素がプロモーション段階で関与するという説がある一方、イニシエーションに関与するという説もあってまだ確定的な結論には達してはいないようです。しかしながら、いずれにしても、老化にも癌化にも活性酸素が働くことは事実のようです。

#### (4) 発癌に関与する各種食品成分

発癌と食生活の内容との関係についての疫学的調査による知見はこれまでも蓄積されてきています。もちろん、食生活関連要因と癌との関係は、体の部位で異なることが見られ、胃癌には食塩過剰や穀類多食、大腸癌には高脂肪、低繊維食、といったそれぞれ特徴的な関わりが見られることはよく知られています。

こうしたデータをもとに、*in vitro*あるいは*in vivo*の実験で、確かめられたものも数多くあります。

#### カロリー、脂肪:

すでに制限食のところで述べたように、過食が発癌を早めるということは、疫学的にも動物実験でもほぼ確かめられています。先進国で多い肺癌、乳癌、大腸癌などの発生が高脂肪、高カロリーの食物摂取と関係があること。また乳癌による死亡率と食事脂肪摂取量とのあいだの相関についてはCarrollの説が有名です。Carterはラットに7,12-dimethylbenz(a)-anthraceneを与え乳癌を発生させる実験で、18%という高脂肪食で増加すること、そしてその増加はindomethacinの併用で完全に抑えられることを観察しました。アラキドン酸カスケー

下の代謝系がプロモーションと関係していることは前にも述べた通りです。

#### 食物繊維：

Burkittが大腸癌の発生率と食事組成との間に相関があるという仮説を提出したことはあまりにも有名である。「先進国で大腸癌が多いのは、高度に精製された食品の摂取が増え、食物繊維の摂取が減少していることに原因している。すなわち、このことが腸内細菌叢を変え、腸内に癌原性物質の生産を増加させ、それとともに糞便量を少なくし、排便回数を減少させ、大腸内移動時間を延長させると結果となり、高濃度に存在する癌原性物質と大腸粘膜との接触時間を長くするからである。」というものです。すでに述べたように、北米人が大腸癌にかかりやすいのは脂肪摂取が多いためとされていますが、なぜ脂肪摂取がそのようになるかについては種々の説明がなされています。脂肪の大量摂取が胆汁酸の分泌を促し、これが大腸内の細菌によって発癌物質に変換されるのであろうというのがその一つの考え方です。ヒトの糞便中から変異原物質が離され、その化学構造が決められました。食物繊維を食べるとこの化合物の生産が減少することが確かめられています。

#### ビタミン類：

平山らの疫学調査によれば、緑黄野菜の摂取頻度と肺癌による死亡率とのあいだには明かな負の相関があることを示しています。すなわちビタミンAやベータカロチンが発癌のリスクを減少させているのです。同様の疫学からの知見はいまや数多く報告

されています。一方、それを裏づける実験的な成績も多く報告されています。特異的なCRBP (cellular retinol binding protein) に結合したビタミンAは分化などの遺伝子発現の制御に関与していると考えられており、ビタミンAおよびその同族体が種々の癌にたいする予防や治療に試験され、知見も集まりつつあります。FFA誘発性肝癌ラットにおいて、13-29週フェノバルビタールを投与すると前癌病変とみなされるpreneoplastic fociがみられますが、レチノイドの誘導体の一つポリプレイン酸 (E-5166) 投与で有意に病変が減少するという抗プロモーター作用を示唆する報告もあります。本年の岐阜で行われたビタミン学会では、カロテノイドの発癌抑制作用が中心でした。そこではプロビタミンとしての力価と抗腫瘍性の効果は別であり、ベータカロチンが必ずしも最も抗腫瘍性がたかいわけではなく、プロビタミンA機能のないカロテノイド色素でも、非常に強い抗腫瘍性が認められているなど興味ある知見が蓄積されつつあります。ビタミンAとならんで、ビタミンCとEにも発癌抑制作用のあることが観察されていますが、その機序として最も可能性のあるのは、亜硝酸と二級アミンからニトロソアミンを生成する反応を抑制することにあるとみられています。食物中には亜硝酸 (その材料となる硝酸) や低級アミンが比較的広く分布しています。たとえば野菜には硝酸が、魚には低級アミンが多く含まれています。漬物などを製造する過程では、細菌の働きで硝酸は容易に亜硝酸に還元され、二級アミンと酸性条件 (pH 2-4) で反応し、発癌物質であるニトロソアミンを生成することになります。ビタミンCはこの過程を抑制するのです。 $\alpha$ -トコフェロール (ビタミンE) は3-メチルコラントレン誘発の皮下肉腫の発生をおさえるほか、生体内のニトロソミ

アンの生成をおさえることが知られています。ビタミンCは水溶性部分で、ビタミンEは脂溶性部分で作用を発揮することがわかっています。なお、腸内細菌によるニトロソアミンの生成がこの両ビタミンの投与で著しく抑制されることがBruceらによってたしかめられています。

#### 微量金属：

セレン (Se) がグルタチオンパーオキシダーゼの構成成分として不可欠であることがわかり、ビタミンEと相補的に脂質などの過酸化を防ぐことがあきらかになり、ビタミンCやEと同じ様な機序が考えられますが、その明確な作用は不明です。Schrauzerらは広範な疫学調査で、アメリカのSe欠乏地帯で癌の発生が多いという結果を得ています。また、マウスやラットを用いて実験的にセレンの発癌抑制効果を示した報告も多く見られます。自然発生の癌でも化学発癌によるものでも、セレンの抑制効果が認められているのです。

銅 (Cu) およびそのキレート化合物が化学発癌を抑制するという報告がみられますが、ヒトでの観察がまだ少なく、今後の検討が期待されるようです。亜鉛の欠乏あるいは過剰投与で化学発癌が抑制されたという報告もありますし、このほかコバルト (Co)、アルミニウム (Al)、ゲルマニウム (Ge)、ヴァナジウム (V) などの報告もありますが、それらの知見はまだ確立されたわけではありません。

#### あとがき

高齢化社会での食餌性疾病の代表の一つが癌であるといえます。エイジングによる生体の老化は発癌の基盤になっていることから、エイジングを修飾する栄養状態や食品成分がそのままでも発癌を修飾する可能性が強いと言えると思います。

このようなことを考えてくると、本来、生体自身が持っている発癌の内部要因（老化、癌遺伝子など）と発癌を防ぐ防衛体制（解毒、免疫、さらには癌抑制遺伝子など）がその基底にあることを忘れてはならないと思います。一方、食物環境はたんなる外部環境条件にとどまらず、生体そのものを構築する材料・エネルギーとして生体側の体制を大きく修飾する特性をもっているのです。つまり、栄養状態あるいは食品成分に関わるばあいもあるが、それがもたらす生体応答が、発癌を修飾するばあいもあります。上にも述べたように、食餌を制限するだけで、発癌の時期がおくれ、またその進行も抑制されるといった現象もみられるのです。そしてまた、腸内細菌への関与を介して発癌が修飾されることもあるのです。

エイジングの研究は、癌抑制の研究までも含むふところの深い研究領域であることを最後に強調してペンをおきたいと思います。

日本国際生命科学協会  
1993年度総会報告



日本国際生命科学協会  
事務局次長 麓 大三

本協会1993年度総会は、役員、顧問、理事及び各委員会委員長の総数54名出席のもとに、3月4日国際文化会館において開催された。総会は下記議事次第に従い、角田会長が議長となり、会議を司会し審議が行われ、それぞれ可決承認された。以下その概要について報告する。

議事次第

1. 会長挨拶
2. 1992年度第2回理事会（総会）議事録採択
3. 新入会員紹介
4. 議題
  - (1)1992年度事業報告（案）
  - (2)1992年度決算報告書（案）
  - (3)1992年度余剰金処分（案）
  - (4)会計監査報告
  - (5)1993年度事業計画（案）
  - (6)1993年度収支予算書（案）
5. ILSI本部総会報告
6. ILSI JAPAN優先検討課題
7. その他

1. 会長挨拶

開会に当たり角田会長より次の要旨の挨拶があった後、昨年度第2回理事会の議事録採択及び新入会員の紹介が行われ、審議に入った。

会長挨拶

本日は1993年度総会のため、役員、顧問、理事、各委員会の委員長および新会員の皆様のご出席をいただき感謝に堪えない。

本協会は1981年にILSI日本支部として設立されて以来、12年目を迎えることが出来た。ILSI本部は1978年に設立されたので、15周年目を迎えることとなった、“より安全でより健康な世界をめざして”という共通のビジョンを持って9支部、1連絡所を有し、全会員数は250社となり、ますます発展をしている。本部のマラスピーナ会長は、日本国際生命科学協会の昨年度における活動について、北米支部と共にSenior Branchとして他の支部の指標になるものとして高く評価し、本部としても本協会の活動の活性化のため、人的、財政的に協力する旨の心強い支援の意向を示している。

さて、本年1月に理事各位に私の新年の挨拶をお送りいたし、本総会において理事各位より、具体的な年次活動計画のご審議とILSI JAPANの使命の達成に向けて率直なご意見をいただきたい旨お願いした。

私は本年は“実行の年”と位置づけたいと考えている。昨年9月の第二回理事会においては新しい組織、人事のもとで事業活動の推進に関しご意見をいただいたが、本日は、本協会の1年間の動向を把握した上で、1993年度を飛躍の年とするため稔りある仕事を着実に推進すべく理事会、役員会および各委員会が協力して、課題を絞り実行してまいりたく存じている。本総会を有意義に活用できるようご支援をお願い致したい。

本日の議題はご案内の通りである。よろしくご審議の程お願いする。

## 2. 議題 (1) 1992年度事業報告 (案) について

議長：議題 (1) について桐村事務局長に説明を求めた。

桐村事務局長：事業報告 (案) について次の如く説明を行った。

### (1) 1992年度の事業活動の特徴

1992年度はILSI JAPANの十周年を終え、次なる飛躍に向けての年であり、種々の改革、活動が行われた。その主なるものは総会、理事会の開催の他、新会長の就任、役員会の充実、組織の強化改革、各委員会及び各研究委員会の活動、毒性学の国際シンポジウムならびに内外研究者を招聘した学術集会の開催、本部総会への出席及び機関誌の改名と定期刊行、栄養学レビュー誌の発刊等である。

1992年度における活動の要点については次の通りである。(尚、1～6月については、昨年度第二回理事会報告として本誌33号に掲載しており、重複するので要点のみとする。)

### — ILSI本部総会に出席

1月19日米国フロリダ州マイアミビーチ市で開催されたILSI本部総会報告。

### — 故小原会長の葬儀、告別式

故小原哲二郎会長の葬儀及び告別式が1992年1月20日千日谷会堂において神式により葬儀及び告別式が執り行われた。

### — 角田副会長が会長に就任

3月5日の総会において角田俊直氏が満場一致で会長に推薦され、就任した。

### — 組織の改革

第一回総会における組織の強化改革としては次の如く取り決められた。

①副会長を新たに学界から2名、産業界から1名選任し、従来の副会長と併せ 学界3名、産業界3名の計6名となった。

会 長：角田 俊直氏 (新任)

(味の素 (株) )

副会長：粟飯原景昭氏

(大妻女子大学)

木村 修一氏 (新任)

(東北大学)

小西 陽一氏 (新任)

(奈良県立医科大学)

戸上 貴司氏

(日本コカ・コーラ (株) )

十河 幸夫氏

(雪印乳業 (株) )

山本 康氏 (新任)

(キリンビール (株) )

監 事：印藤 元一氏

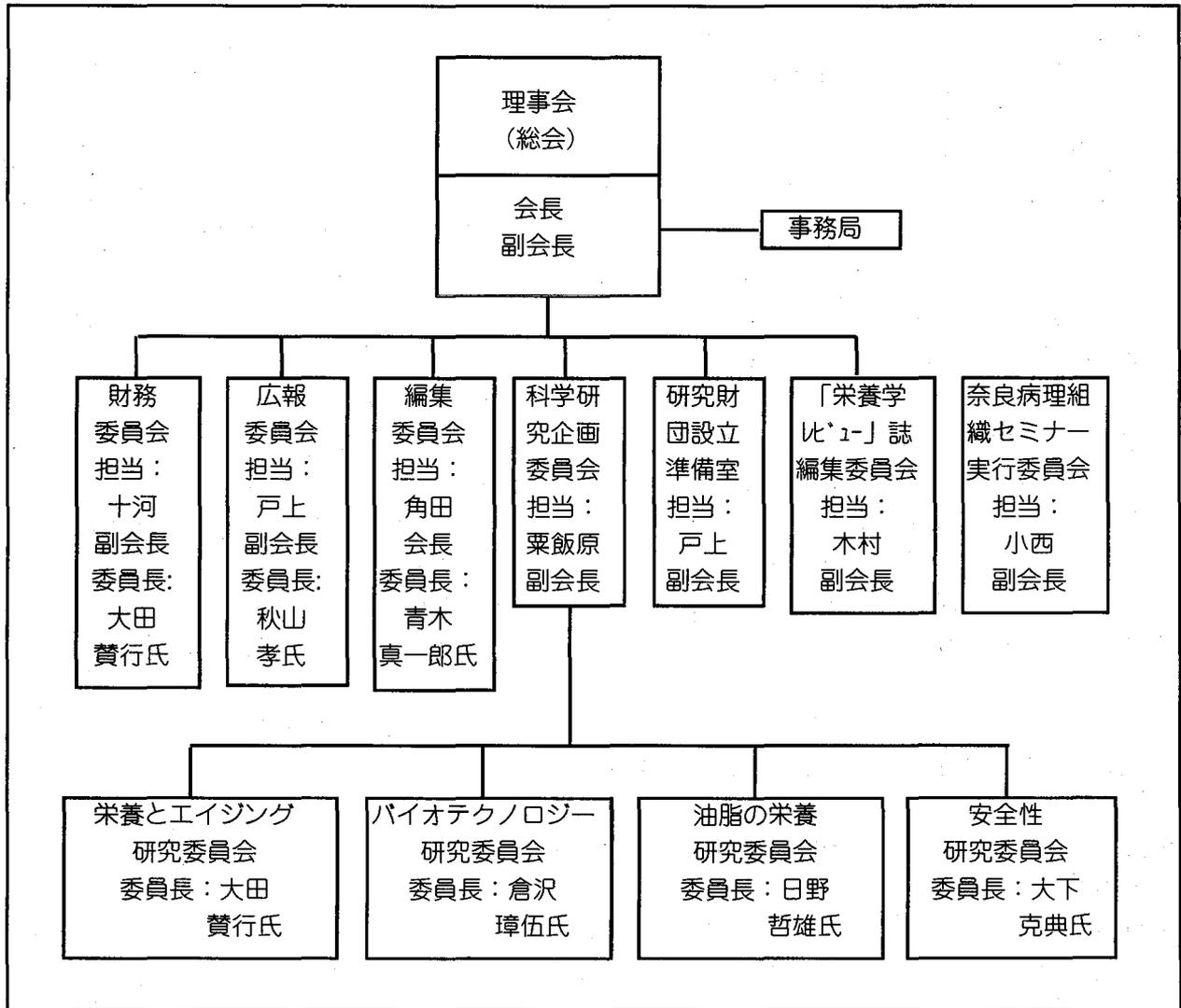
(高砂香料工業 (株) )

難波 靖尚氏

(前 (財) 食品産業センター)

### ②組織図

委員会は従来の編集委員会、財務委員会及び広報委員会に加え、科学研究企画委員会、研究財団設立準備室及び栄養学レビュー誌編集委員会が新たに設けられた。また、科学研究企画委員会には栄養とエイジング研究委員会、バイオテクノロジー研究委員会、油脂の栄養研



究委員会及び安全性研究委員会が設置され、それぞれ活動を開始した。なお、従来の各ワーキンググループは研究委員会設置に伴い発展的に解散した。

－機関誌の改名

編集委員会においては創立十周年を経過したことを節目として、従来の機関誌「食品とライフサイエンス」を「ILSI・イルシー」と改題し、体裁もB5版からA4版と見やすくし、内容についても種々検討を加え1992年6月にその第1号を従来との連続性を考えNo.31として刊行し、引続き32号を9月、33号を12月に定期的に刊行した。

－栄養学レビューの発刊

従来から検討されていた「Nutrition Reviews」

の日本語版の発行についてILSI本部及びILSI-NAの好意により当会が著作権を譲り受け、関係者の努力によりその第1号が10月に「栄養学レビュー」として出版された。編集スタッフとしては木村修一先生を編集長、小林修平先生を副編集長とし、編集委員、編集幹事及び翻訳者からなり、年4回を目標として刊行することとなった。なお、発行は建帛社の協力により同社が当たることとなった。

－刊行物

定期刊行物の「食品とライフサイエンス」No.30「ILSI・イルシー」No.31,32,33及び栄養学レビュー誌第1号を刊行した。また、バイオテクノロジーWGによる「バイオ食品の安全性」を建帛社から刊行した。

- ILSI本部出版物の配布

I · L · S · I NEWS

"Dietary Fibre - a Component of Food: Nutritional Function in Health and Disease" (edited by T.F. Schweizer and C.A. Edwards)

Similarities & Differences between Children & Adults- Implication for Risk Assessment (edited by P.S. Gugelian et al.)

(2) 1992年度の事業活動の概要

①会員の増減

1992年度上半期は3月12日に(株)アルソア、4月1日に日本食品加工(株)、10月14日に日研フード(株)の入会があったが、南海加工(株)の退会があったので総会員数は65社となった。

②各種会合の開催

1992年度における理事会、役員会、委員長会議、各委員会及び各研究委員会の開催状況は次の通りである。

理事会(総会)	2回
役員会	4回
委員長会議	3回
科学研究企画委員会	3回
編集委員会	12回
広報委員会	7回
財務委員会	1回
バイオテクノロジーWG 及びバイオテクノロジー 研究委員会	9回
油脂の栄養研究委員会	5回
安全性研究委員会	3回
栄養とエイジング 研究委員会	1回
栄養学レビュー 編集委員会	2回

(3) 各種学術集会の開催

1992年度における当会主催による各種学術集会は下記の如く、講演会5回、シンポジウ

ム2回、スライドセミナー1回、研究集会1回及び懇談会2回の計13回開催された。(ここでも第2回理事会報告と重複する5月開催のスライドセミナーまでは要点のみとする。)

○ILSI JAPAN講演会

「エイジング研究とクオリティー・オブ・ライフ」

2月26日 講師：日野原 重明博士

於：佐々木メモリアルホール

○ILSI JAPAN講演会

「栄養とエイジング研究の方向性」

3月5日 講師：木村 修一博士

於：国際文化会館

○ILSIシンポジウム(東京)

「環境化学物質のヒトがん発生に対するリスク評価」

4月13日、14日

於：石垣記念ホール

○ILSIシンポジウム(大阪)

「環境化学物質のヒトがん発生に対するリスク評価」

4月16日、17日

於：大阪千里月華殿

○ILSI JAPAN講演会

「食物とがん」

5月14日 講師：杉村隆博士、D.H.フイリップ博士、R.C.ガーナー博士

於：食糧会館

○ILSI JAPAN講演会(大阪)

「毒性病理に関する新しい知見」

5月19日 講師：C.C.ケイペン博士、J.P.D.マギー博士

於：ライオンズホテル大阪

○ILSI JAPAN講演会(東京)

「毒性病理に関する新しい知見」

5月25日 於：学士会館

講師は大阪会場と同じ

○第10回実験動物の筋肉、骨組織に関する国際シンポジウムとILSI病理組織スライ

ドセミナー

5月20日～23日 於：奈良県立新公会堂

○ILSI JAPAN 講演会

「安全性研究におけるリスクアセスメントの考え方」

9月4日 於：国際文化会館

講師：林 裕造博士

参加者：60名

○エイジングと栄養公開研究集会 10月25日

仙台市における第二回全国食文化交流プラザ（みやぎ食際'92）に参加、大会主催

「エイジングと栄養：健康と長寿をめざす食生活」公開研究集会を仙台国際センターにおいて開催、東北大学農学部長木村修一博士を座長として次の講演が行われた。

「エイジングと栄養」

東北大学農学部長 木村 修一博士

「沖縄の長寿をもたらす食生活の秘訣」

沖縄県副知事 尚 弘子博士

「日本人の食生活」

東京都老人総合研究所地域保健部長

柴田 博 博士

「食事と運動」

筑波大学体育科学系教授

鈴木 正成博士

参加者：350名

○ILSI JAPAN 講演会

「魚介類脂質の栄養」

11月30日 於：学士会館

講師：板倉 弘重博士

参加者：48名

○懇談会

①「畜産物油脂の栄養について」

11月20日 於：食文化研究財団

講師：渡辺 乾二博士

参加者：14名

②「SCP開発経緯について

—その安全性と社会的受容性—」

12月8日 於：島根イン青山

講師：大岩 丈二先生

前田 茂先生

参加者：30名

議長：議題（1）について諮り、全員異議なく可決承認された。

3. 議題（2）1992年度決算報告書（案）、議題（3）1992年度剰余金処分（案）及び議題（4）会計監査報告について

議長：議題（2）および議題（3）について大田財務委員長に説明を求めた。

大田財務委員長：決算報告書（案）について説明を行い、併せて剰余金処分（案）について説明を行った。

議長：議題（2）および議題（3）につき、監事に対し、監査報告を依頼した。なお監事については従来印藤元一氏と難波靖尚氏にお願いしていたが、難波氏から健康上の理由で辞退の申し出があったので、永年のご協力に感謝するとともに役員会においてはやむを得ないと判断し、難波氏の後任を青木真一郎氏にお願いした旨の報告を行った。

印藤監事：3月1日に青木監事とともに日本国際生命科学協会事務所において、決算報告（案）および関係書類について審査したところ、いづれも誤りがなく正確に処理されていることが認められ、また剰余金処分（案）についても適正、妥当と認められた旨報告した。

議長：議題（2）および（3）について諮り、全員異議なく可決承認された。

4. 議題（5）1993年度事業計画（案）および議題（6）1993年度収支予算書（案）について

議長：議題（５）について桐村事務局長に、議題（６）については大田財務委員長にそれぞれ説明を求めた。

桐村事務局長が1993年度事業計画表に基づき下記項目について説明を行い、続いて収支予算書（案）について大田財務委員長が説明を行った。

(1) 組織強化対策

- 1) 会員増
- 2) 事業活動の拡大と推進
- 3) 将来展望の実行
- 4) 法人化の研究推進

(2) 財政の安定化対策

- 1) 会員増による財政強化
- 2) 法人化への準備

(3) 会議開催予定

- 1) 理事会（２回）
- 2) 役員会（４回）
- 3) 委員会：
  - 財務委員会（４回）
  - 広報委員会（10回）
  - 編集委員会（12回）
  - 科学研究企画委員会（４回）
  - NR編集委員会（４回）

- 4) 委員長会議（４回）
- 5) RF設立準備室会議

(4) 科学研究の推進

- 1) 既設研究委員会の活動推進
  - ・安全性研究委員会
  - ・栄養とエイジング研究委員会
  - ・バイオテクノロジー研究委員会
  - ・油脂の栄養研究委員会
- 2) 新規科学研究及び調査の推進

(5) 学術集会の開催と参加

- 1) シンポジウム「毒性学の将来への展望」
- 2) シンポジウム「バイオ応用食品」
- 3) 講演会

(6) 出版

- 1) 「ILSI・イルシー」(4回) 刊行
- 2) 「栄養学レビュー」(4回) 刊行
- 3) 「栄養とエイジング」シンポジウム講演録(日本語版)
- 4) その他栄養、健康、安全性についての関連資料
- 5) ILSI(本部・支部)による学術書、ニューズレターの配布

(7) 広報活動

- 1) 会員企業経営者との懇談
- 2) 入会勧誘活動強化
- 3) メディアとの交流

(8) ILSI本部及び他支部との連携

(9) 行政との関係強化

- 1) 国際的視野に立った政策決定への提言
- 2) 国際会議における協調

(10) 関連学会、協会への協力推進

議長：議題（５）および議題（６）について諮り、全員意義なく可決承認された。

5. ILSI本部総会報告

議長：本年1月22日から28日までバハマで開催されたILSI本部総会に木村副会長を代表として7名の方々に出席をお願いした。2月の役員会でその報告を伺ったが、本日の冒頭でも申し上げた如くILSIは世界的にますます発展しており、国際的知名度も上昇している。それらのことを含めて福富事務局次長、杉田本部理事、および木村副会長にそれぞれ報告いただきたい。

福富事務局次長：本部総会報告については「イルシー」34号にも記載があるが、ここでは配布資料の「ILSI本部総会の報告」に基づき報告を行う旨述べ、次の項目について報告した。

- (1) マラスピーナILSI会長の年次報告  
◇ILSI本部が15周年を迎え目下15周

年誌を編纂中、◇ILSIが9支部、1連絡所を有し、HESIを加え会員数が250社となる、◇本部年間予算、◇二大国際会議への参画、◇栄養学レビュー日本版の刊行についての祝意表明、◇ILSI Pressの設立

(2) 役員の変更

本部Board of Trusteeの改選により、31名の理事が選任され、うち日本からは林裕造、杉田芳久、十河幸夫の3氏が選任された。杉田氏は Executive Committeeのメンバーに引き続き選任された。

(3) 支部会

◇Branch設置基準、◇HESIメンバーと支部との関係、◇Human Subject ResearchとPL、◇Trademark Protection、◇支部の調査研究活動、◇支部役割のガイドライン、◇ILSI Press、◇支部会員募集における問題、◇情報サービス

(4) 日本での国際会議への支援

(5) FAOおよびWHOとの関わり

(6) Aging Instituteを東京に設立することについてマラスピーナ会長の要望

(7) ILSIに東南アジア支部を加えた組織図についての説明

杉田本部理事：配布資料の「Board of Trustee 報告」および「ILSI 年会報告」に基づき、次の項目について報告した。

◇日本支部の活動状況報告、◇HESIの設立経緯およびその現況、◇ILSI Branch 設立基準改訂版、◇臨床試験実施基準、◇食品栄養科学委員会学術報告

木村副会長：今回本部総会に出席しNutrition Reviewsの編集長Dr. Rosenbergと会ったが、Dr. RosenbergはNutrition Reviewsの日本語版「栄養学レビュー」の発刊をたいへん喜んでいた旨の報告の後、本部総会関係では、ILSI 北米支部の食品栄養科学委員会学術報告

では興味あるものが多く、例えば、ある種の脂肪酸による免疫系の活性化、微量元素の重要性とエイジングの関係、脂肪の食欲増進作用メカニズム、鉄欠乏の妊婦、小児への影響、炭水化物の栄養価の見直し、大豆に含まれるエストロゲン類似物資の作用等があった。印象としては全般的に大変興味深いものであったが、日本の食品についても種々取り上げられており、我々としても食品の側からそれらについて追求し、研究を促進する必要があると感じた旨の報告があった。

議長：次にファイザーの笹山社長が本部総会に参加されたので、印象についてお話いただきたい。

笹山社長：マイアミでファイザーの社内会議があり、バハマの近くであったので1日だけ参加した。全体の印象としては次の4つの点について述べた。

- ① ILSIとFAO/WHOとの関連について、ILSIがこれら国際機関とのつながりが強く、その一部として一体化していることを強く感じた。
- ② ILSIは環境、食品、栄養の問題等について今正に直面している問題を正確に方向づけている。かなり後になって日本で問題となるようなことも含まれており、これらを先取りして進めており、総会は決してお祭りの会議でないと感じた。
- ③ FDAとかECからも参加しており、加えて新しいメンバーの東南アジアのような発展途上国の参加もあり、これらの人々の生の声が聞けるということは大変意義あることと思った。
- ④ ILSI本部事務局の受入れ態勢は大変優れており、アレンジも完璧で何の不安もなく参加できた。会員の皆様も是非来年は参加され、ILSIを日本の外側からみてその真価をわかっていたいただきたい。

6. ILSI JAPAN 優先検討課題

議長：1992年事業計画表に記載してある優先検討課題は昨年の総会で定められたものであり、この方針に沿い組織強化、各委員会の活動を推進し、固めてきた。会員各社の役員、理事、委員長が一体となり、ようやく全体のベクトルが合い始めてきたので、今年度はこの4つの課題を実行する年と位置づけたい。本日の配布資料の事業報告の2頁に組織図があり、各委員会の担当役員および委員長が記載されている。

以下各委員長より活動計画と、加えて国際シンポジウムについてご説明いただき、最後に木村副会長から講評をお願いしたい。それでは秋山委員長から願います。

秋山広報委員長：昨年度後半の活動および本年度活動計画に関し次の項目について報告した。

- ◇昨年10月仙台で開催された第2回食文化交流プラザ公開研究集会への対応について
- ◇会員増加対策の検討について
- ◇ILSI JAPANのガイドブック作成検討について
- ◇ニューズレター的なものの発行検討について
- ◇業界紙等とのコンタクトの検討について
- ◇広報委員会のレベルアップの検討について

議長：大変ご苦心の点多いと思うがよろしく願いたい。つぎにRF設立準備室について福富事務局次長に願います。

福富事務局次長：機関誌「イルシー」掲載の活動報告に基づき、Research Foundation設立検討経過およびその法人化、原資、人材等の検討を行っている旨説明を行い、1995年に予定されている第二回国際会議までに具体的な

研究財団の骨格を形成したい旨、および本年度活動計画としては法人化を具体化するために関係官庁への接触、研究調査内容の枠作り、原資についての基本的調査を行う旨報告した。

議長：只今申し上げた考え方とプロセスで進めていきたい、時間がかかると思うがよろしく願いたい。続いて科学研究企画委員会について栗飯原副会長から報告願いたい。

栗飯原科学研究企画委員長：科学研究企画委員会の活動状況を報告した後、本年度の活動計画について次の如く報告された。

—1995年秋に開催予定の国際会議の準備のための本年度の課題について2月3日の科学研究企画委員会において討議を行った結果、栄養とエイジング研究委員会の会員対象のアンケート調査結果に基づき「エイジングと疾病」および「脳の栄養と老化」を取り上げ、具体的なテーマを定め進めることとした。このシンポジウムのテーマと連動して、出来れば外部の専門の先生に依頼研究を実施することが必要かつ有効と考え2月18日の役員会に提案した。この提案について役員会においては、研究企画委員会において、さらに具体的な検討を行い、7月頃までにとりまとめたうえ、先ず小規模に行うことについて了承された。本日の総会にこの点お諮りし、ご了承いただくこととなった。—

栗飯原委員長：それではこれから各研究委員会の委員長からご報告いただくこととする。内容はそれぞれ「イルシー」34号に掲載されているので今年度の活動計画に重点をおいて説明願いたい。栄養とエイジング、バイオ、油脂、安全性の順で願います。

大田委員長：栄養とエイジング研究委員会に関し、アンケート調査に基づくテーマの設定の経緯、RF設立準備室に対する協力、第一回栄養とエイジング国際会議の日本語版プロ

シーディング作成について説明を行った。

倉沢委員長：バイオテクノロジー研究委員会に関し、今年度活動計画の重点項目として、今年秋に開催を予定しているバイオ食品国際シンポジウムについて次の要旨の報告を行った。バイオ食品国際シンポジウムは組換え体を食べる上での安全性の考察を行い、厚生省、農水省の指針作りの参考とする事を目的としていたが、行政当局における指針設定が早まり、シンポジウムの結果が反映されない見通しとなった。このことから当初の計画のシンポジウムの内容の修正、メリットの確認等、計画を早急に練り直し、原則的には10月に新しい形のシンポジウムを開催し、バイオ食品にどのような問題、あるいは心配があるか等、消費者の理解を深める内容とする事で進めたいと考えている。

日野委員長：油脂の栄養研究委員会に関し次の要旨の報告を行った。油脂の研究委員会は魚介類脂質の栄養、畜産脂質の栄養およびパーム油類の栄養の3グループに分け、昨年度で準備段階が終わり本年初めから本格的な活動を行っている。現在世界の学会では必ず油脂に関連する報告があり、これらを取り上げて紹介していきたい。油脂はエイジングと密接な関係があることから、油脂の研究委員会の検討結果が第2回栄養とエイジング国際会議のテーマの種になればよいとも考えている。また、パーム油は将来世界における油脂供給源の主流を占めるものと考えられることから、この油脂の特性について、さらに詳細に研究する必要があり、マレーシアのポリム研究所等と協力してパーム油の栄養に関する疫学調査を行うことも考えている。

大下委員長：安全性研究委員会に関し、検討主題として定めた「加工食品の保存性と日付表示」の設定に至る経緯および現在行政面に

おいて検討が進められている日付表示との関連性について説明を行い、当面の緊急課題として、加工食品の定義と分類、加工食品の品質保持期間の科学的評価、日付表示に関する国際的調和の方向性について検討を進めていく旨報告した。

議長：次にこの4月に開催を予定している「毒性学の将来への展望国際シンポジウム」について福富事務局次長から説明願いたい。

福富事務局次長：毒性学の国際シンポジウムについて次の要旨の説明を行った。昨年の理事会でもご説明したが、毒性試験の評価法については国際的に統一化の方向に進んでおり、WHOでもガイドラインを設定する動きもある。今回のシンポジウムは過去11回のスライドセミナー完結記念を兼ねて行われるものであり、21世紀に向けて毒性試験法のあり方を主たるテーマとしている。このシンポジウムの所要経費は会員の皆様のご支援をいただき経済的に成り立たせる方法もあるが、時節柄参加者の参加費により賄うことを主としている。参加者は200名を目標としているが本日現在の申込数は約40名であり、会員各社におかれては是非1名以上の参加をご検討いただきたい。

議長：次にこのシンポジウムの運営面をご担当いただいているボゾリサーチセンターの山内社長よりPromotionを兼ねてお話をいただきたい。

山内社長：シンポジウムの内容に関し、次の如く説明を行った。

—過去11回奈良で病理に関するスライドセミナーが行われたが、私はこの関係でILSIに参加した。ILSI JAPANにおいては食品会社が多いことから栄養学が主体であるが、ILSI本部では食品を摂ったときの安全性をどのように確保するかについて検討が行われている。これも毒性学が関係

するものと思う。先般行われた栄養とエイジングのアンケート調査においても、栄養過多による毒性、栄養と疾病の関係等について興味を持っていることがわかる。毒性学という馴染みが薄いと思うが、例えば成人病関係で日本人の場合30歳以上で30%の人が異常値を示していると聞いている。それが何故起きるか、それを解明することも毒性学である。

今回開催される国際シンポジウムを一つのチャンスとして参加され理解を深めていただきたい。疾病の起こる原因は食生活と関係が深く、これからの食生活はどうあるべきか、それを解明し、どのように進めるべきかなど、全体的にとらえるためにも是非参加していただきたいと望んでいる。—

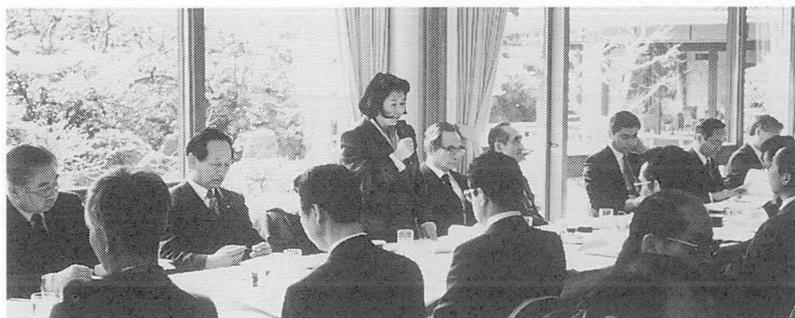
議長：ただ今お話があったように是非ご協力いただきたい。最後に木村先生から各委員会報告等全体について感想をお願いしたい。

木村副会長：全体についてお話申し上げる前に「栄養学レビュー」について一言お願いしたい。「栄養学レビュー」の第2号が出来て皆様のお手元に届いていると思うが、第2号は脂肪に重点をおいた内容となっている。「栄養学レビュー」は月刊のNutrition Reviewsの内容から興味あるものを選定して3ヶ月に1回の季刊としており、月刊とするにはまだ力不足で出来ない状態である。Nutrition Reviewsは栄養学を学ぶ者にとって新しい情報を得るために、これに勝るものがないものであり、「栄養学レビュー」は日本語になっているので必ず皆様に読んでいただ

けるものと期待している。現在購読者数は約800名であるが、出版社では1500部出ないとペイしないと言っているので何卒よろしく宣伝していただきたい。

研究委員会についてはそれぞれの委員長からお話があったが、ILSI JAPANがILSI N.A.のような力を持つためには、第1に如何に組織するか、第2には如何に世の中に知らしめるか、第3には如何なる活動をするかということであり、最終的には魅力ある組織としなければならないと思う。特に官・学の人々にとって魅力ある認識を持たせるようにしないと強くないと思う。私自身は栄養学の方面の活動で古くからILSI JAPANに参加しており、ILSI JAPANの活動について十分意欲を持っている。しかし、何と言っても未だILSIを知らない人が多い現状であるが、本日討議された活動の内容は今まで申し上げた方針に即応するものとなっているので、是非進めていただきたい。特に「栄養とエイジング国際会議」を行う際、我々が主体的に日本独自のものを取り上げるためには、それなりの覚悟が必要であると思う。その覚悟がないと国際会議の内容に我々の主張を入れることはなかなか困難であると思う。その面で先程の栗飯原先生のご提案は時宜を得たものと思う。このための研究費は沢山でなくとも必要なものと考えられることから、私からも委託研究の実施についてお願いしたいと考えている。

議長：以上により全ての審議は終了し、閉会を宣した。



総会風景

## エイジングと脳の活性化

— 摂食機構の立場から —



大村 裕

日本臓器製薬(株)・生物活性科学研究所 名誉所長

九州大学 名誉教授

### 要約

わが国の65歳以上の人口は約13%に達しており、世界一の長寿国を謳歌しています。しかし70歳を越えるとこの国の老人性痴呆は増加し始め、74歳までに3.1%、75から79歳までに5%、80歳から84歳までに13%、85歳からは実に30%と、5年ごとに倍々の急激な増加です。

さて摂食はヒトにとって最も大切なことで、これによって、生体エネルギーを確保し、生体の種々の機能に対してホメオスタシスを保持しています。摂食を調節しているハード機構は、視床下部にある満腹中枢と摂食中枢です。そしてこれら中枢内に、特殊に分化した神経細胞群があり、血液中や脳脊髄液中の代謝産物、ペプチド、ホルモンなどの科学物質の濃度の変化に反応します。従ってハードに対するソフトは、空腹時と満腹時に変化するこれら内在性の科学物質です。

最近の神経生理学は、摂食が、生命維持に必須であることに加えて、脳の学習記憶の促進効果を持っていることを教えてくれています。すなわち摂食によって脳から放出された線維芽細胞増殖因子が満腹物質として作用すると同時に、海馬に働いて記憶促進効果を発揮するのです。線維芽細胞増殖因子の放出には、炭水化物の摂食によって脳内にブドウ糖が増えることがトリガーとなっています。この線維芽細胞増殖因子は、アルツハイマー型病態モデルである老化促進マウスの生後早期から学習記憶能力が低下して行くのを1週間1回の皮下注射によって完全に防止することができます。これは海馬を含む記憶に必要な回路を正常状態にもたらすことによります。

Aging and Activation of the Brain  
— from the Angle Feeding Mechanism —

YUTAKA OMURA, M. D., Dr., Med. Sci.  
Institute of Bio - Active Science  
Nippon Zoki Pharmaceutical Co.,  
President

また、ネズミでの摂食は、自由に満腹するまで続けさせるよりは、全カロリーを60%にした食事、すなわち適量のたんぱくと炭水化物にして脂肪は抑えた場合、寿命が2倍に延長するだけでなく脳の老化による学習記憶能力低下を阻止できることがわかっているのです。この食事制限は毎日だけでなく1日おきとか1週2日とかでも有効です。しかし早くから開始する方がより強く働きます。このようにすると免疫など生体防御機構が増加し、脳内の記憶回路が働くのに必要な種々の化学伝達物質を増加させているために有効なのです。

このように脳の活性化を摂食神経生理学の面から考えることが出来るのです。

はじめに

脳の活性化について今日お話しする内容は、食事をすれば脳内に、ある物質が出て、脳が活性化されるということです。老化と共に脳の機能はだんだん低下していきます。また老化モデル動物があって、京都大の竹田俊男教授が遺伝的に早くから老化するマウスを開発されました。この老化促進マウス (Senescence accelerated mouse; SAM) に、上の私に見付けた物質を生まれて3週間目から1週1回皮下注射する。後にそのことについて話しますが、そうすると死ぬまで学習記憶の能力が落ちないのです。この物質は線維芽細胞増殖因子 (Fibroblast Growth Factor; FGF) です。

さて、まず現在の日本がどういうふうな人口状態におかれているかと考えると、1991年で日本の65歳以上の人口が12.5%を越えました。これは皆様よく御存知のことで、12.5%にも増えましたがその内の4分の1は更に活躍したいと言う勤労意欲の非常に高い人達です。ですからこういう人達が痴呆になることなくいつまでも働けるような状態にもって行くことが、我々医学関係の人間にとって、また政府にとって非常に大事なことだと思います。1982年から88年にわが国の自治体で行っ

た21の疫学調査によると、老年痴呆の有病率、つまり痴呆にかかった人の率は、4から6%です。ところが更に年齢別に見ていくと、65歳から69歳までは老人性痴呆は1.2%で、70歳から74歳になると3.1%、この辺まではそう悪くありません。しかし75歳から79歳までは4.7%で、80歳から84歳になると13%に増え、85歳以上になりますと実に29.4%と3人に1人の率で老人性痴呆になっております。つまり65歳以上は5年毎に2倍強ずつ増えていく勘定です。

これは非常に大きな問題で、本人自身はわからないのでハッピーでしょうが、周りの人達にとっては非常に迷惑なことです。80歳くらいまではまあまあだいたい大丈夫でしょうがそれを越えたら十分に注意していく必要があります。私の考えでは、厚生省は何と云うかわかりませんが、80歳になってからでは遅いわけで、65歳ぐらいから磁気共鳴画像法 (MRI) で脳血管の梗塞がどの部分にどれだけあるかをずっと1年か2年おきにみ持続的にみていって、その数がある程度以上越えたら予防的に脳の賦活薬を投与していく必要があると思います。

日本の老人性痴呆の70%は脳の血管性由来ですから、このような予防的なことに対しては政府は十分な対策を講ずべきであると思

ます。ではどのような薬物を飲めば良いのかですが、実際そんな良い物はありません。

このように、わが国の老人人口が増えてきて、1985年時には生産年齢の人、すなわち15歳から64歳までの人達が6人か7人で1人の老人を養えばよかったのが、2000年になると4人が1人の老人を養わないといけない。2025年には2.6人が1人の老人を養わないといけないということで、大変なことです。本当にこの数字を見ると、日本の将来はなかなか油断出来ないと言うか大変なことだと思います。

## 1. 寿命と脳の活動

寿命を延ばすのはどうしたら良いかということですが、京大の家森幸男教授のお話では、ロシアの南の方のグルジア地方が非常に長寿、つまり100歳を越えた人が多いのです。なぜ長寿かと言うと、一つは老人が非常に尊敬されていることと、家族が大家族で生活しており、老人が1人でアイソレーションされているのではなくて、多くの家族の中で一緒に生活をしている。この二つが大切な事だそうです。それから栄養面では、食べているのは低たんぱく性で、あまり脂肪を取らない。チーズとか乳製品を取り、食塩摂取量が低いことです。それ以外はそう強調すべきことはないです。このようなことを動物実験で調べてみますと、ネズミでは標準として30センチ四方のかごの中に3、4匹入れて飼育するのを倍にする、つまり6匹を一つのかごに入れ、標準と寿命を比較して見ると、標準のものの寿命が1年半から2年で、倍にすると寿命はずっと延びます。また1匹だけアイソレーションすると寿命は非常に短くなる。生まれてすぐアイソレーションすると、これはサルの実験でわかっているように、大きくなって性行動が出来なくなります。

さて、アセチルコリンを合成する酵素 (Cholin acetyltransferase ; CAT) の量がアイソレーションしたラットの脳ではがた落ちになっています。アセチルコリンは脳の活動を司る神経細胞、つまり脳の活性化にとって非常に大事なものです。脳内でアセチルコリン産生神経細胞の集団は二箇所あります。一つは中隔で、ここの神経細胞群は海馬の神経細胞にシナプスを作って接続しています。これは記憶の回路です。もう一つはマイナート核で、ここの神経細胞群は大脳皮質の神経細胞にシナプスを作って接続しています。アルツハイマー病ではマイナート核の神経細胞群が脱落してきます。従って大脳皮質にアセチルコリンを供給できなくなり、皮質のニューロン群の活動がうまく行われなくなるのです。家族団らんは大切なことなのです。中隔のアセチルコリン細胞群が脱落すると学習できなくなります。これについてはSAMのことでまた述べます。

年齢と体の若さ、言い換えると脳の若さと言ってもいいかもしれませんが、その関係を見ると、年齢より老けて見えるヒトは寿命が短くて、若く見える、あるいは脳の方も若いであろうヒトは寿命が有意に長くて違っています。統計では大体20%くらいの差で、若く見えると言うか考え方の若いヒトが寿命が延びています。

### a. 脳の萎縮

脳の重量をMRIで見ると、少しづつ年と共に大脳が縮小していっています。冗談があって、大学の先生は全部MRIを取るべきだ。業績を上げていない先生の脳では…などという話があり、55歳を過ぎた教授は絶対MRI検査を受けない方が安全だと言うわけです。一応75歳で脳重量は35歳の時の92%位までは下がり、神経伝導速度は速いもので1秒間に100メートルですが、これも90%に落ちます。それから基礎代謝量は75歳で84%に下がります。

す。脳は加齢によって脳室が拡大して行き、実質は10%以上萎縮するが脳全体に一様に平均して起こるのではなく、大脳皮質、小脳皮質、脳幹の一部である黒質や青斑核などが著しいのです。これらの部位は神経細胞の減少のための萎縮です。大脳皮質では前頭葉の上前頭回（運動前野から前上方で前頭前野の尾側）、上側頭回（視覚中枢の上位の連合野）および視覚中枢で、減少の割合は90歳では若いヒトの約60%位になります。小脳皮質でも90歳ではプルキンエ細胞が50%位減少しています。黒質はドパミンを産生する神経細胞群が集団としてあるところで、これの脱落はパーキンソン氏病の原因となります。60歳以上でパーキンソン氏病になるヒトが増加し、またパーキンソン氏病ではなくても、手がふるえたり、速く歩けなくなったりします。青斑核はノルアドレナリン産生神経細胞群が集団を作っており、大脳皮質を始め脳の種々の部位の神経細胞や血管と接続してノルアドレナリンを供給しています。これの脱落で脳の血管の調節や睡眠の調節が障害されます。特に夢をみる時のレム睡眠が障害されます。アルツハイマー病では、この細胞群も非常に多く脱落しております。ヒトの視交叉上核、日概リズムを司る部位では80歳以上では容積が35%減少し、その内に含まれるバゾプレッシン産生神経細胞の数も62%減少します。これは加齢と共に日概リズムが障害されることと関係します。アルツハイマー病ではバゾプレッシン神経細胞減少は40歳から65歳で89%にも達します(8)。

#### b. 樹状突起の変化

神経細胞が脱落するというドラスティックなことが起こる前に、加齢によって神経細胞に起こる変化はその突起いわゆる樹状突起の減少です。樹状突起は他の神経細胞からの突起がシナプスを作るところですから、これの減少は脳の情報交換に支障をきたすことにな

ります。ところが記憶回路の内の海馬などでは、加齢に伴う神経細胞の減少が多いにもかかわらず、生き残った神経細胞がその機能を代償するために樹状突起が伸展したり、その数を逆に増やしたりしているのです。脳で神経細胞の脱落のない領域は樹状突起の変化も見られていません。ですから老人と成人の樹状突起の長さや広がりと比較すると、老人の方が勝っています。しかし老人性痴呆の場合にはずっと低下しています。樹状突起が逆に代償する理由はよくわかりませんが、標的部位の神経細胞からシナプスを受けている時、受取側の一個の細胞が死ぬとすると、隣の生き残っている細胞に神経線維を伸ばして代償性にシナプスを作ったり、またその時、標的細胞から軸索輸送によって運ばれている栄養因子が、受け取り側がなくなったので過剰にその付近に拡散することによると考えられます。

#### c. リポフスチン顆粒と老人斑

加齢と共に肝、筋細胞、神経細胞などの中に黄褐色の蛍光を発するリポフスチン（過酸化脂質を中心として、たんぱく質などを巻き込んだ不溶性の不均質な集合体）が蓄積してきます。これは老化の指標ですが、この蓄積する神経細胞も部位によって大きな差があります。

老人斑は、直径5~100 $\mu$ mの大きな沈着物で、老化脳の細胞外に現れてきます。7~10nmの太さの $\beta$ 構造のたんぱくが重合した線維状のアミロイドが中心にあり、その周りを変性した神経線維およびミエリン様物質が取り囲んでいます。65歳頃から年齢と共に増加してくるが、特に海馬、扁桃核、大脳皮質などに広範に現れてきます。老人性痴呆ではこれが著明に増加しています。

#### d. 老化と大脳の働き

これをみるのに二つの方法でみたデータがあります。

一つは言語を使つての理解に関連した能力、あるいは長年蓄積されている知恵と言いますか、そういうものを扱ったテストです。もう一つは感覚運動機能を共同して働かせることを基礎としたテストです。これらで知能テストしてみると、前者は結晶性能力テストと言いますが、20歳から60歳までではだんだん向上していき、老年になってもあまり変わらないということが出ています。ところが後者の流動性機能テストでは、やはり20歳くらいから徐々に下がっていく。いわゆる人生を経て行くに従って得られた知識、結晶性能力はそのまま、下がっていないことから、老年に向かうヒト達にとってはこれを十分活用することが大切なわけです。

ネズミでも13カ月を過ぎていきますと、色々な学習テストでだんだん学習記憶能力が悪くなっていきます。ネズミの学習・記憶を調べるには二つの方法を主として使います。後に必要になりますのでここで述べておきます。

一つは受動回避学習テストで、暗箱の床に金網を敷いて、電気ショックがかけられるようにします。ネズミは夜行性で、暗い所が好きですすぐそこに入ろうとします。ところが中に入ると強い電撃ショックを与えるのです。これがネズミにとっての学習で、24時間後にもう一度暗箱の前に同じネズミを置きます。昨日の経験を覚えていれば、入るのに躊躇するはずですが、しかし最後には入るので、そこでこの入るまでの時間を測定して記憶の指標とします。これは情動性記憶と言います。

もう一つはモリスの水迷路学習テストです。マウスの場合には直径1mのプールに小さな足場を水中に沈めていれ、水の表面にはポリスチロールの粉を撒いてマウスには見えないようにします。マウスを泳がすと、一回目は偶然に足場におつかってその上に上がって休みます。10分おきに4回このテストを行い、もし足場の位置を覚えていれば、早く見いだす

ことが出来るはずですが、4回の見つけるまでの時間を平均し、短いほど良い訳です。これを空間記憶と呼びます。老化ネズミはこの2テストで、有意に学習能力が落ちていきます。

電気生理学的に調べる方法は、海馬を使用します。海馬のCAI領域に記録電極を入れ、シャファの側枝に刺激電極を入れます。シャファの側枝は入力系線維で、CAIの神経細胞にシナプスを作っています。従ってシャファの側枝を電氣的に1回刺激すると、CAIの部位からシナプス電位が記録できます。次にシャファ側枝を100Hzの頻度で7回(14.3ミリ秒間隔)刺激を与えると、シナプス電位は大きくなります。この大きさが数時間以上も持続する時、長期増強(long term potentiation; LTP)が発現したと言います。これが記憶のモデル実験と考えられています。

海馬でLTPを調べると、老化ラットの場合(13カ月のものと30カ月のもの)ある程度代償作用が行われていることがわかりました(1)。と言うのは海馬に入ってくる神経線維の数が減っているのです。つまり海馬神経細胞にシナプスを作る入力系の神経の数が減っています。従って入力系線維を刺激して発生するシナプス電位が小さくならなくてはならないのですが小さくなっていません。これは入力が減ったために、受け取る方の神経細胞のシナプスにおいて、伝達物質に対する受容体の感受性を上げているためです(1, 2)。海馬では代償作用があっても学習・記憶を司る部位はここだけではありませんからどうしても年齢と共に落ちていきます。

では学習記憶能力が落ちていく原因は何かですが、今まで言われているのはアセチルコリンの原料になるレシチンを老化ネズミに多く食べさせると、ある程度学習記憶能力が回復してくるというデータがあります。同じようにシテイゲイン(5')-デイフォスフォコリンも有効とも言います。ガングリオシドもその一つです。これはシナプス膜に非常に豊富

にあるもので、これを補給すると老化による学習能力の低下がある程度防げます。オランダの D. de Wied 先生はバズプレッシンとか ACTH が効果があると言っています。ACTH はストレスなどの場合に下垂体から出るホルモンで、これが副腎皮質に作用してコルチコロイドを出させます。ACTH の最後の 4 アミノ酸だけあればいいので、ネズミでは老化による学習能力の低下を相当防ぐことができます。ヒトでもこれを最近相当試していますが、まだ有意性は出ていません。ヒトでは、ある程度患者の顔付きが良くなったとか他の人に対する対応が良くなったとか言う程度のことは出ております (3)。次にはアセチルコリンを受け取る側の受容器、ムスカリン様受容器の活性を上げる物質、ムスカリンなどもある程度学習能力を上げると言われています。脳栄養因子として神経成長因子 (nerve growth factor; NGF) があり、脳室投与によって老化ラットの学習・記憶の低下を回復できるとも言われています。FGF については後で述べます。

2. 老化と味覚、嗅覚

ヒトは加齢と共に味やにおいに対して鈍感になってくるということが言われています。しかし、舌にある味覚の受容器の構造も数は加齢によって変化しませんし、電気生理学的に調べた舌の感覚も変化ありません (4)。図 1 に示すように、食塩に対する反応は年と共に閾値がわずかに上がっていますが (20 歳と 85 歳では 3 ~ 5 倍上昇)、砂糖に対しては変化がありません (5)。また酸に対してもあまり変わりません。図 2 に示すようにクエン酸の濃度の変化に対する感覚の強さは、老年者は低い味に若年者より強く感じています。中等度以上の濃度では変化がありません。特に水に強く反応しています。これらのことは

図 1: 食塩 (A) 及びショ糖 (B) に対する味覚の加齢との関係 (5)

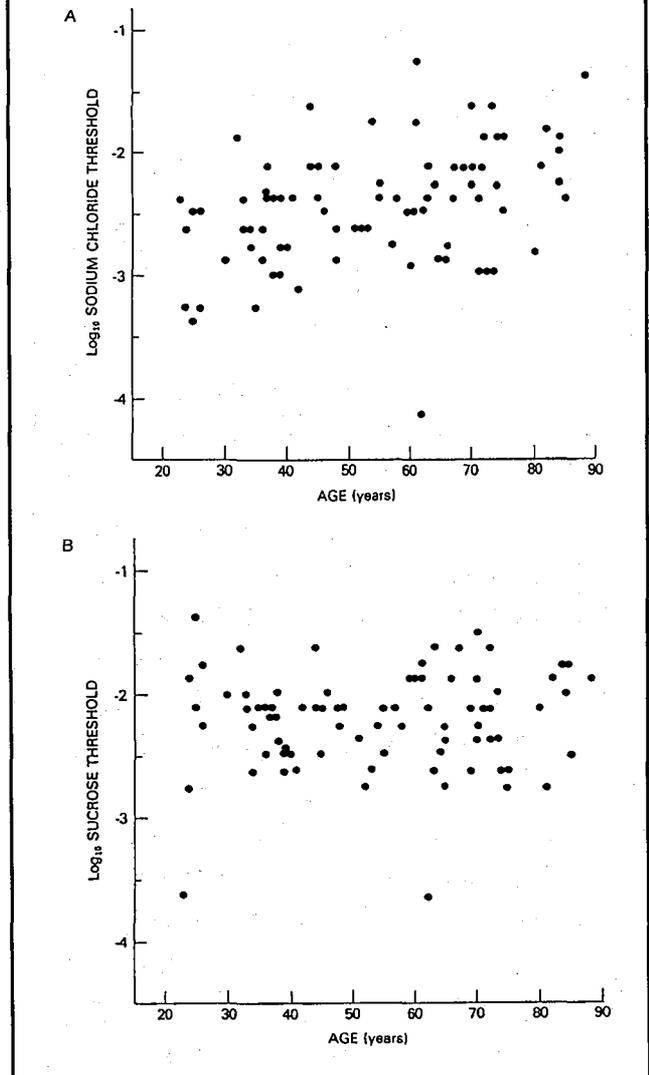


図 2: クエン酸の濃度に対する味覚の若齢 (平均 24 歳) と老齢 (平均 83 歳) の差 (6) 水 (濃度 0) 及び非常に低い濃度に対して老齢者は若齢者より強く反応

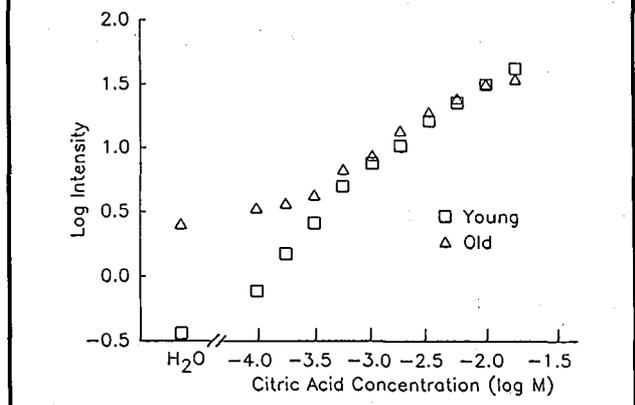
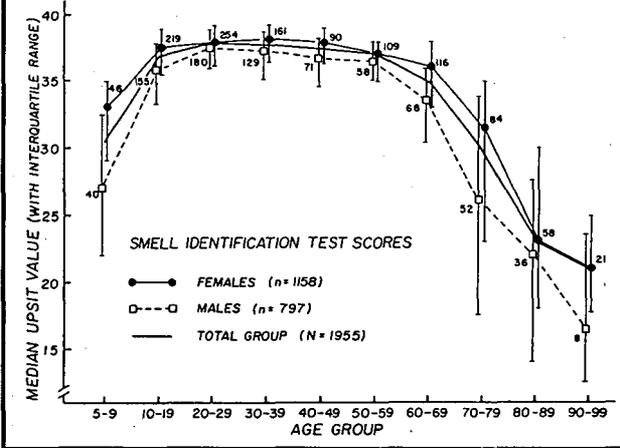


図3：加齢と臭覚—ペンシルバニア大学臭覚テストでつけた臭覚（縦）  
加齢と共に低下



老年者はもともと舌に何か背景の味が刺激していて（歯の周辺から何か分泌されていて）、水や低濃度のものがきたときにその変化を感じずるためではないかと考えられています(6)。

嗅覚については、図3に示すように加齢と共にどのような匂いに対しても確かに低下して行っています(7)。しかも男性の方が女性よりも強く低下しています。面白いことに、嗅覚不全は加齢と痴呆との関係でアルツハイマー病やパーキンソン氏病での早期の指標になるのです。あるにおいをかがして30秒後に尋ねた時、老年者は若年者に比較して、どのようなにおいであったか記憶して答える率は56%に低下しています（若年者は80%）。これが15分後や60分後になると、老年者では、ほんの僅かの人になります。しかし視覚性のもの（顔、ある道具、シンボルのようなもの）に対しては、記憶障害はありませんからにおい特有の現象です。

### 3. 性欲の中枢機構

#### a. 性欲中枢

さて、私の専門は摂食行動の中枢機構です

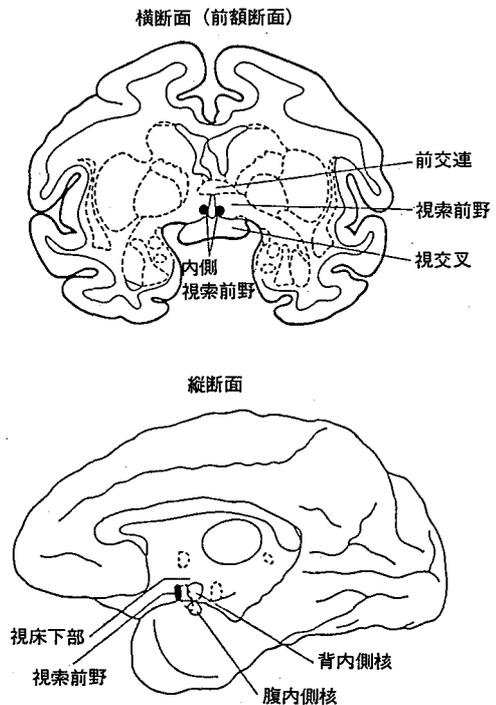
が、視床下部が摂食行動と性行動を支配していますので、この話からしていきたいと思います。

性行動も統計によりますと80歳までは1週間に2回性行為をしたほうがよろしいと専門家は書いています。

性欲中枢は図4に示すところです。視床下部の一番吻側にあります。ここには性欲中枢の他に飲水中枢と体温調節中枢の三つがオーバーラップしています。性欲中枢の外側は睡眠中枢になっています。ですから非常に大事な中枢が視索前野だけに四つもあるのです。性欲中枢を刺激すると、動物では交尾行動が起こってきます。

図4：アカゲザルの脳と性中枢の局在—横断面（前額断面）

上：サルの脳の横断面。横約6cm、縦正中で約3cm。正中腹側部の前交連と視交叉の間に視索前野が存在し、中側視索前野はその最内側に位置する。下：横断面。横約8cm、縦5cm、ほぼ中心に視床下部が存在する。視索前野はその前方に位置し、これから後方約2mmのところ背内側核する。腹内側核はその側腹に接して存在し、外側野は腹内側核の外側に存在する。



サルでは視索前野だけが交尾行動の起る部位ではなく、背内側核、満腹中枢のすぐ背側です。サルの雄の場合、ここを刺激すると交尾行動が起こってきます。雌では腹内側核、つまり満腹中枢です。ですから行動として、性欲中枢を刺激しても満腹中枢を刺激しても同じことが起こってきます。

サルの雌では、性欲中枢を電氣的に刺激しますと雄を受け入れる姿勢をします。満腹中枢を刺激しても同じ姿勢をとります。そこで

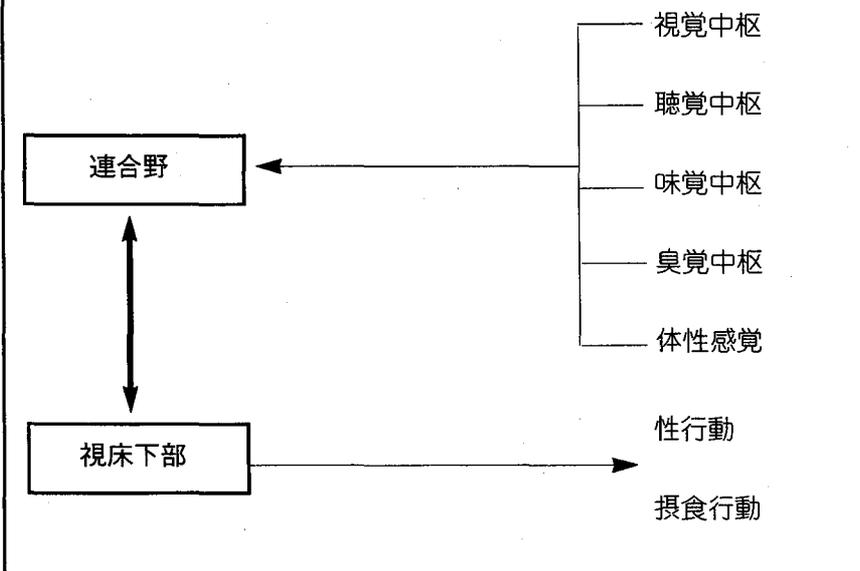
情報が全部入ってきています。視覚情報、聴覚、味覚、嗅覚、触角、全部の情報がここに入ってきてますから、ここで外界の情報を判断できます。もし外界の情報が適当であれば性行動が起こります。けれど雌がない場合、連合野で判断して手を出さないのです。つまり視床下部を刺激したとしてもそこだけの話でなくて連合野の活動に話が移ってくるのです。これが一番大事なことです。視床下部にある摂食中枢を刺激すると摂食行動がただ単

に起こるというものでなくて、餌がないとまずウロウロ探し回ります。そして探し当てればそこに行って食べる。これは連合野があって初めて出来ることです。

b. 性欲中枢の活動

雄ザルは雌ザルに約10秒間マウントしますが、離れて30秒間休み、また10秒間マウントします。これを10回くらい繰り返して最後に射精します。そしてこの1回離れる毎に雄はあくびをします。このような大事

図5：視床下部と前頭連合野との連絡一両者は相互に接続している。連合野には視覚、聴覚、味覚、体性感覚などの情報が入ってくる。



雄がマウンティング、つまり性交をします。じゃあどちらが本物だろうかということになります。

さて雄の性欲中枢を刺激しますと雌がいれば手を出してこれを引き付けて交尾行動に移ります。ところが雌がいないと雄の性欲中枢を刺激しても手が出ません。例えば助手が雌ザルの代わりに立っていてもだめです。なぜでしょうか。図5に示すように、性欲中枢と連合野、ヒトでは一番大事なところ、と接続しています。その為なんです。

視床下部の性欲中枢を刺激しますと、連合野と直接つながっておりますので、連合野が刺激されたこととなります。ここには全ての

図6：モンキーチェア上でのアカゲザルの性行動(10)

A：雄ザル雌ザルをそれぞれモンキーチェアに座らせ、約1mの間隔で向い合わせ、盾にスクリーンを置く。 B：スクリーンが上がると雄ザルは右手で前にあるバーを押し雌ザルを近づける。約20回のバー押しで雌ザルが近づく。 C：雄ザルは雌ザルの腰に手をあて（タッチング）、雌ザルはそれに応じて雄ザルに尻を向ける（プレゼンティング）。 D：雄ザルは雌ザルに背乗り姿勢（マウンティング）をとり陰茎を挿入して腰を前後に動かす（スラストイング）。

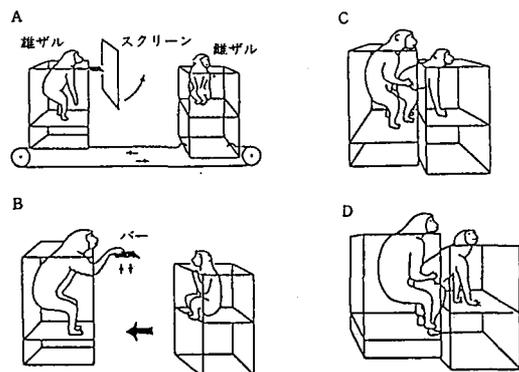
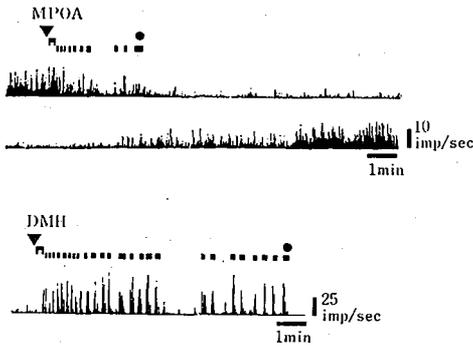


図7：性行動の雄ザル視床下部神経活動

▼：シャッター開放、■：バー押し、●：射精  
 MPOA：内側視索前野（性欲中枢）ニューロン、DMH：背内側核ニューロン  
 上、下段とも同じニューロンの連続記録、交尾行動前に活動が高進しており、バー押しと共に活動は低下、交尾行動中も下がり、さらに射精後は一層活動が減少している。その後徐々に回復。



な時になぜあくびをするのだろうか、一番最初にインドで見た時その先生に尋ねましたら、インタナリーゼーション、内制止のためと言いましたが、何のことかわかりません。

図6に示すように、スクリーンがあつて雄と雌は見えないようになっています。しかし雌の匂いで雄はそこに雌がいることがわかりますから、雄は盛んにこれを自分で押し上げようとしていたりしてます。験者がスクリーンを上げますと、雄はそばにあるバーを押して雌を近づけて交尾行動に移るのです。雌は発情期にはフェロモンを出しており、雄はわかるのです。また、毎日訓練をしていますから雌がいるのはわかっています。フェロモンはこの場合非常に大事で、雄の鼻に栓をしますとバー押しはなくなります。

図7にこれが性欲中枢の電気的活動を示します。スクリーンを開ける前からここは非常に活動が上がっています。スクリーンが開いて雄はバーを押し続けています。ついで交尾行動に入ります。黒丸が射精です。バーを押す途中位からもう活動が下がって

図8：雌ザル獲得時とリンゴ獲得時の雄ザルの視床下部神経活動 (10)  
 同一内側視索前野ニューロン

上：雌がパートナーとして座った場合。  
 下：リンゴがパートナーとして置いてある場合。  
 ↓▼：シャッター開放、■：バー押し、●：交尾行動、●：射精、▽：両者の椅子を離す。



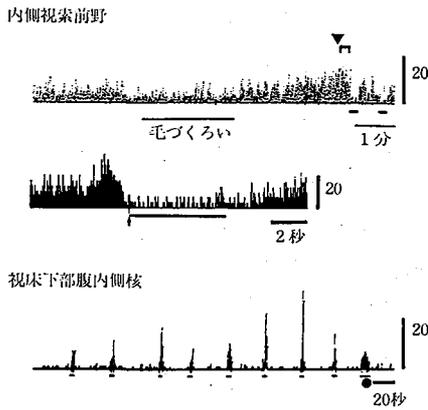
おります。そして射精で活動はより下がってしまいます。つまり性欲中枢は雌を求めるといふ気持ちの時だけ、つまり異性欲求という動機時に活動して、実際の交尾行動の実行時には活動していないということです (10)。

図8に示すようにリンゴを雌の変わりに置いて、やはりスクリーンを開けると雄ザルはバーを押し続けてリンゴの乗っているイスを近づけて取って食べますが、その時は性欲中枢の活動は全然変化しません。この時は摂食中枢の方が活動しているのです。行動としては同じでも脳の中は違うのです。雌の性欲中枢の活動もパターンは雄と同じです。

射精後、性欲中枢の活動は低下したままですが、30分くらいたつとまた元に戻ってきます。射精時に、脳脊髄液中に増える物質はオキシトシンで、これは視床下部から出るホルモンで雌の場合には子宮を収縮させるホルモンです。妊娠の最後のお産の時にオキシトシンが出ます。ホルモンが射精時に雄でも雌でも脳脊髄液中に増えております。雄の場合はオキシトシンはエルバ

図9：性行動時のメスザル視床下部神経活動 (10)

▼：シャッター開放、□：バー押し、■：プレゼンティング、●：射精  
 雌内側視索前野ニューロン活動。上段：性行動開始前に活動が徐々に増加し、プレゼンティング中活動が著明に低下している。毛づくろい中はわずかに抑制がある。中段：別の内側視索前野ニューロン活動の加算ヒストグラム。プレゼンティング開始時(矢印)をトリガー点として12回加算。プレゼンティング開始直前に一過性の興奮を示し、プレゼンティング中は活動は低下している。下段：雌視床下部腹内側核ニューロン活動。プレゼンティングに一致して活動上昇している。縦軸、インパルス数/秒。横軸、時間。



トールペニス筋、すなわちペニスを持ち上げる筋肉の活動を上げます。それからプロラクチンも増えます。お乳を出させるものです。

電気刺激をすると交尾行動が起こる部位は雌の場合には満腹中枢で、雄の場合には満腹中枢のすぐ上にある背内側核です。どちらも図9に示すように、ここはスクリーンが開く前はぜんぜん活動していません。スクリーンが開いてバーを押してる時も活動していません。交尾行動の時だけ、つまりマウンティング時だけ活動が上がっております。満腹中枢や背内側核はいわゆる実行系なんです。交尾行動を実際に起こさせることに関係している。このように神経細胞の活動を記録すれば、両者の機能的差異がはっきり出てくるのです。

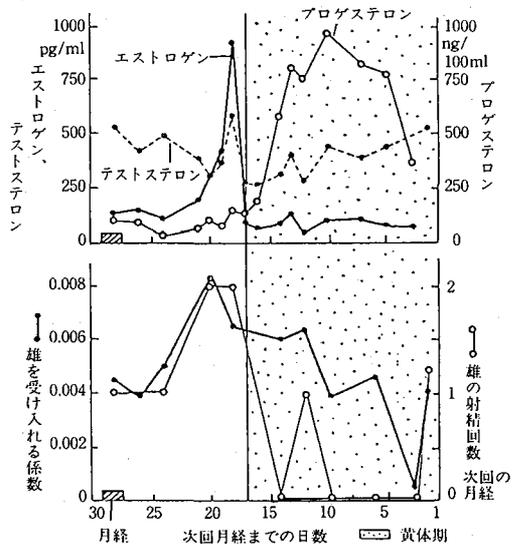
c. 性欲を起こす原因

なぜ性欲が起こるのかということになります。雄の入ってるケースと雌の入っているケースの真ん中に仕切りがあって、雌が雄を欲求している時にそばのバーを押すようにしま

す。雌がバーを押すと仕切り上がる。すると雄が入ってきて雌と交尾行動をします。雌のバーを押す回数を性欲の度合と見ますが、図10に示すように雌でピークになるところは丁度排卵の2, 3日前です。排卵は月経と月経の間で(サルの場合は28日周期で月経があります)、その2, 3日前に雌の性欲はピークになります。もう1回丁度月経の1日前にピークがあります。一方雄の方はサルでは雌主導型ですから雌とだいたい似たカーブになります。排卵の2~3日前のピークに一致して雌の血液中のエストロゲンとテストステロンがピークになっています。エストロゲンはもちろん卵巣から出ますが、男性ホルモン、テストステロンの方は、雌では副腎から出ます。これら二つがピークになった時、性欲がピークになっています。ところが月経1日前の性欲高進は何か。これら二つはどちらも増えていません。それなのになぜ性欲が上がるのか。排卵と同時に今度は黄体ホルモンが出てピークになっています。この黄体ホルモ

図10：性欲の周期とホルモン

アカゲザルの雌のエストロゲン、プロゲステロン、テストステロンの移り変わり、エストロゲン(この場合はその中のエストラジオール)と、テストステロンは、排卵の2, 3日前にピークに達し、それに一致して雌は最もよく雄を受け入れる。プロゲステロンの上昇とともに、受け入れ回数は下がり、月経の1, 2日前に、一時的にプロゲステロンの抑制がはずれて、受け入れが急速に上がる。



が月経前日位から下がってきます。黄体ホルモンはいろいろな情動行動を抑制しますから、黄体ホルモンが盛んに分泌されている間は性欲は抑制されていますが、抑制が外れると、脱抑制でもう1回性行動が盛んになるのです。ここで強調したいことは、性欲中枢の神経細胞は性ホルモン感受性を持っているということです。性ホルモンの上昇によってこの神経細胞が興奮して、性行動を発現させるものになるのです。

d. 性欲中枢の雄と雌の差

性欲中枢は雄と雌とでは大きさが違います。ネズミとサルではっきりしていて、雄が雌より大きいのです。ではヒトはどうか。今から2年前にサイエンスという雑誌に次のような論文が出ました。同性愛の男性の脳を調べたら、性欲中枢が女性と同じような大きさであった。ですから通常の男性の性欲中枢より小さいということです。この論文の著者はアメリカ人で自分も同性愛の男性です。多数例の同性愛の男性の脳を調べてそういう統計を出したのです。ただ残念なことに、全部がエイズで死んだ人の脳でした。いろいろな反論が出て、それは一般化できないのではないかとということです。丁度私の研究所で、そのサイエンスの論文が発表になった後に、国際シンポジウムがあったのですが、オランダの M. A. Hotman 先生があれは本当だといわれてました。その先生も男性と女性の脳をずっと調べていて、その40何例で視交叉上核がやはり男の方が大きいことを発表されました。ですから性欲に関しては男の方が女より強いのでしょう。ついでですが、ヒトで視交叉上核は、夏・秋に容積が2倍になり、その内のバゾプレシン産生神経細胞の数も2倍多くなっています(9)。光と関係しているのです。もう一つ、満腹中枢の付近が攻撃性 attack behaviorをおこさせる中枢です。ヒトではいわれていませんが、ネズミ、ネコ、サルなどでは雄

が雌よりここが大きい。ヒトでも同じとすると、生まれながらにして男子はチャンバラで遊ぶのが好きで、女子はママゴトとか人形を持って遊ぶのが好きだということで、環境というより攻撃中枢の解剖学的な大きさの差による違いが出てきていると思われれます。

4. 摂食行動の中枢機構

a. 摂食および満腹中枢

これから食欲に関する話しをします。

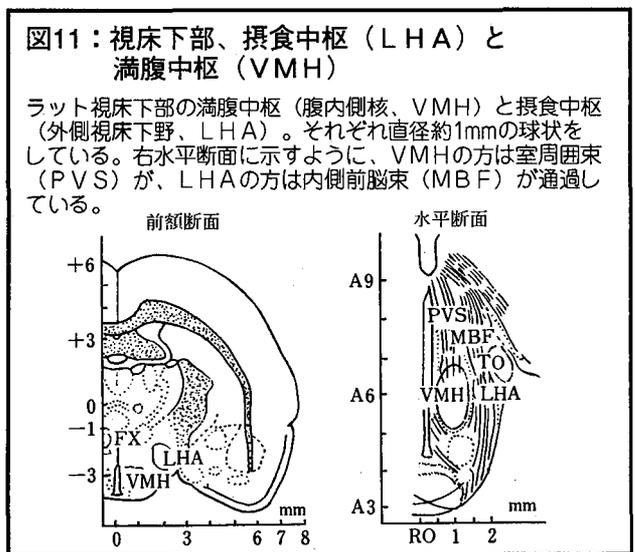


図11に示すように満腹中枢の外側が摂食中枢です。

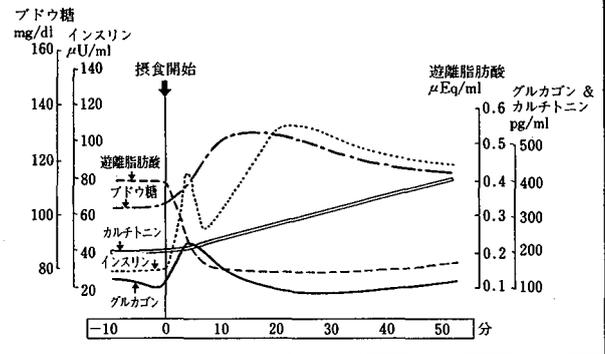
満腹中枢の方は昭和17年にアメリカのノースウエスト大学の解剖の先生が発見しました。さて昭和27年にエール大学の生理の先生方の実験で、ここを狙って壊したつもりが餌を全然食べない動物が出てきました。満腹中枢を壊すとどんどん餌を食べて太るのですが、逆になったのです。それが摂食中枢の発見です。ある思いがけない現象を見つけた時に科学的に追跡することが新しい発見につながるという例の一つがこれです。もう一つの例を話しましょう。I. P. パプロフ先生は条件反射学を完成された先生ですが、レニングラード

の大学には先生の銅像ではなく、ルーブルというイヌの銅像があります。パブロフ先生はその頃イヌを使って胃液分泌の実験をしていました。胃液分泌ですから胃に管を付けて外に出し、出てくる胃液量を計るのです。この実験をしている時に次のことがわかったのです。動物の世話をする人が毎朝動物小屋にいて餌をやります。その人があることに気付きました。朝行ったらドアを開けると1匹のイヌの周りに他のイヌが集まってくるというのです。よく見ると、胃に管をつけたイヌの周りに他のイヌが集まるのです。つまり世話人がドアを開けた時に、胃液が出るので、それを他のイヌが集まって来て舐めているのです。イヌは世話人がドアを開けたことによって餌をもらえるということがわかるので、胃液がでてきます。パブロフ先生は世話人の話でピンときたのでしょう。実際に音を聞かせて餌をやることを繰り返している間に、音だけで胃液が出てきます。条件反射学の発見です。ある生理現象を捕まえるということが一番大事なことのように思います。

満腹中枢を電流を流して壊したのではなく、カイニン酸でその神経細胞だけを壊してみます。満腹中枢にしる摂食中枢にしる神経細胞の間を神経線維が走っています。神経線維の方はグルタミン酸受容器を持たず、神経細胞がグルタミン酸受容器を持っていますので、カイニン酸を直接満腹中枢に投与してグルタミン酸受容器に結合させると細胞だけを壊してやることができます。これにより、過食と肥満が起こりますので、満腹中枢内の神経細胞が本質的なものであることがわかります。満腹中枢にはブドウ糖に反応して活動の上がるニューロンがあり、摂食中枢にはブドウ糖によって活動の抑制されるニューロンがあります。先程の性欲中枢には性ホルモンに反応する特別な神経細胞群があります。摂食中枢と満腹中枢にはブドウ糖に反応する特別な神経細胞があります。これが視床下部の特徴

図12：摂食前後における血中ブドウ糖、遊離脂肪酸、インスリン、グルカゴン、カルシトニンの濃度変化

無麻酔無拘束ラット右心房への留置カニューレから任意に採血出来る状態で摂食前後の血液を採取。



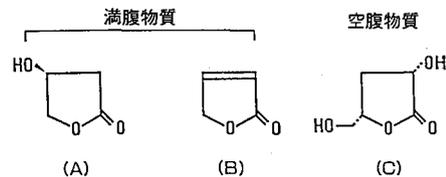
で、大脳とは全然違うところです。

b. 摂食を調節する内在性物質

図12に示すように、餌を食べると最初にインスリンとグルカゴンが1, 2分で血中に上がってきます。これは味覚を刺激したために反射的に迷走神経が活動してインスリンとグルカゴンが同時に分泌されるためです。その後血糖値が3, 4分で上がってきて、約30分続きます。血糖値が上がると又インスリンが出てきます。それからカルシトニンという甲状腺から出るホルモンが出てきます。カルシ

図13：血中より見出した満腹及び空腹物質 (11)

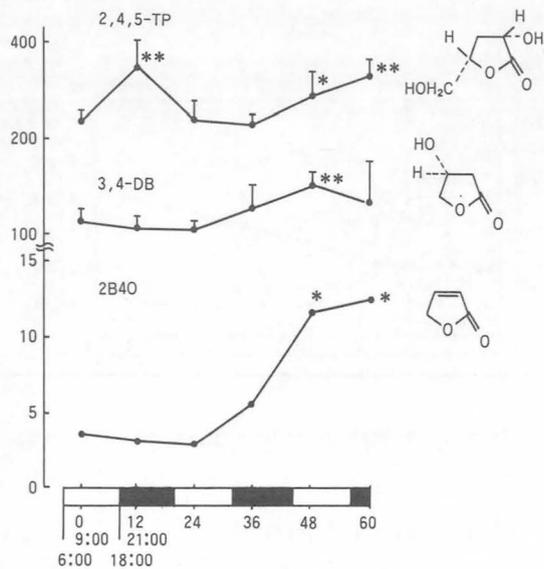
- (A) (s)-3,4-dihydroxybutyric acid  $\gamma$  lactone (3,4-DB)
- (B) 2-buten-4-olide (2B4O)
- (C) (2S,4S)-2,4,5-trihydroxypentanoic acid  $\gamma$  lactone (2,4,5-TP)



トニンは、カルシウムが腸管から吸収されますとそれが血液中を回って甲状腺にきます。これによって甲状腺から出るホルモンです。

図14：摂食調節物質（3,4-DB, 2,4,5-TP, 2B4O）の絶食後の濃度変化

9時から絶食を開始する。白帯は明期、黒帯は暗期を示す。\*：p<0.05、\*\*：p<0.01、ラットn=10匹



さてブドウ糖とインスリンが同時に上がると遊離脂肪酸が脂肪細胞に取り込まれて脂肪に合成されるので下がってきます。これらの物質が全てブドウ糖反応神経細胞に働きます。

図13に示す物質は、我々が血液中から見付けた空腹物質 (Hunger Substance) と満腹物質 (Satiety Substance) です (11)。1984年のことでした。

図14に示すように絶食をかけますと、12時間目に空腹物質が血中にピークになります。ついで30時間過ぎから満腹物質が増加して、48~60時間でピークになります。絶食療法で、患者は最初、非常に空腹感がありますが、3日目から空腹感が和らいできます。これは満腹物質の方が血液中に増えてくるためです。生物学的に言えば、腹が減っている最中に餌を捜して動き回ったら体が消耗するから、遅れて満腹物質が上昇するのでしょうか。

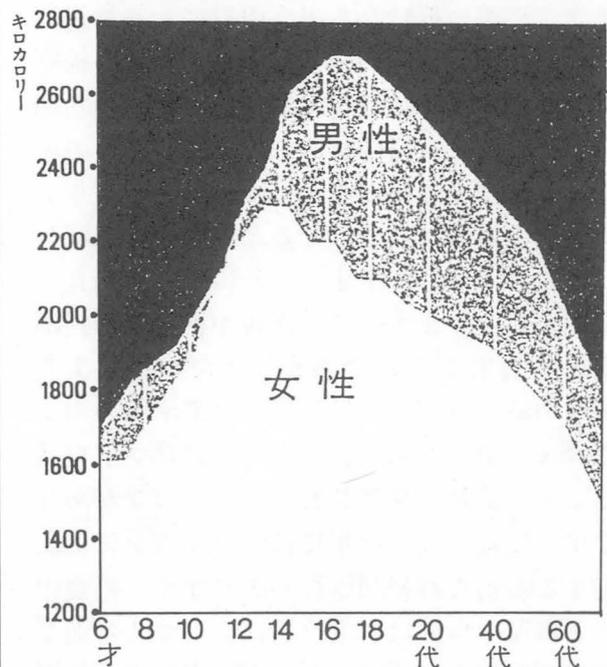
ここで次のことを話したいと思います。肥満は成人病のもとで悪い。これは間違いのない

ことです。従って自分は肥満であるかどうか知る必要があります。これには Body mass index (BMI) があります。体重を身長<sup>2</sup>で割って、小さな数字になるので10,000をかけると20とか22とかになります。日本の平均は男女とも22から23にあります。これが基準です。例えば20以下になりますと風邪をひきやすくなったり、がんで早く亡くなったりとか、死亡率が高くなります。26以上を肥満、30以上を病的肥満とします。ただもう一つ指標があります。筋肉を鍛えている人はBMIが大きく出る場合があります。そこでウエストをヒップの周りで割るのです。ヒップは尻の一番出た所で男性の場合1以上、女性は0.85以上を危険肥満とします。この二つから自分がどの程度の範囲にあるか、食事制限したり、大丈夫だと食べたりします。

図15は、1日に取るカロリー数ですが、男

図15：日本人男女の1日必要エネルギー (厚生省編、日本人の栄養所要量)

必要エネルギーのピークは男性で16歳、女性で14歳、20代になるとすでにごはん1杯分は減っていることに注意。



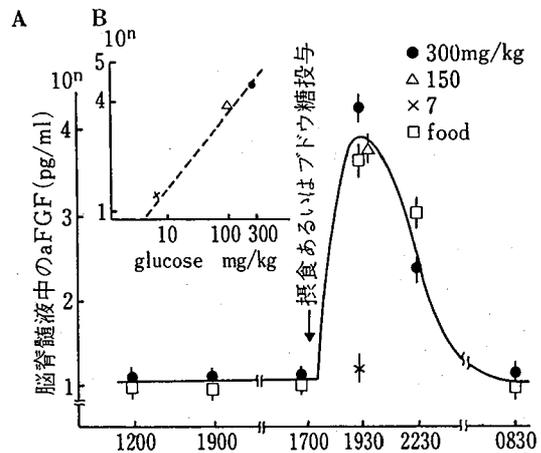
女で一番多く取らなければならないのは14,5歳、男性は2,700キロカロリーで、女性では2,300キロカロリーです。60歳では700キロカロリーから600キロカロリーは減らさなければなりません。ではどの程度減らせばいいのか。ごはん2杯が400キロカロリー。そば2枚や食パン薄切り3枚が400キロカロリーです。普通若いときに食べるのと比べるとこの程度は減らさないといけない。

ところがいくら食べても太らない人がいます。つまり背中から出る熱が非常に高い人です。肥満と痩せの違いを体の発熱の点から調べてみます。食事をした後、体が暖まるというのを皆さん御存知かと思いますが、赤外線カメラを使って皮膚の温度を調べます。食事直後の背中で、赤い部分は一番温度が高く35℃あります。時間が経つにつれて赤い部分が広がっていきます。さて、太った人と痩せた人を見るという違いがあるのか、2人の同級の学生で調べてみました。身長178センチ、体重69.5キロと身長176センチ、体重105キロの二人です。二人の背中の体温の上がり方を比較してみます。二人に同じ1,000キロカロリーの食事をしてもらいます。食事時間は10分間。体重の少ない方が遥かに食事直後の背中の温度が高く、35℃以上になっています。体重の多い方はなかなか温度が上がらず、熱の放出が少ない。正確に食事によって使われたエネルギーを知るために、二人の吐き出した空気を集めて、消費された酸素量を調べると、痩せ型の方が酸素の消費量が多く、食後2時間半で酸素消費量を合計してみると、痩せ型の方は肥満型の方より3倍以上も消費量が増えていました。このように、背中にある褐色脂肪組織の活動の高い人は、多食でも太らないのです。生物学的には無駄使いをしているのですが、健康的にいいことになります。これは生まれつきではないです。

c. 繊維芽細胞増殖因子

図16：摂食後の脳脊髄液中の化学物質の変動 (ラット) (12)

A：摂食によるaFGFの増加、B：ブドウ糖の腹腔内投与によるaFGFの用量-反応的増加。A、Bともにヒドロパライオアッセイ法による。



脳脊髄液中から摂食を調節する物質を見付けようとして発見したのが繊維芽細胞増殖因子 (Fibroblast Growth Factor) です。1989年でした。摂食により、図16に示すように、脳脊髄液中に2時間後に1,000倍に上がっています。摂食は血糖値を上げるからです、ブドウ糖を腹腔内に注射してみると用量-反応的にFGFが増えてきます。食べる量に比例してFGFが増えますから満腹物質だと思いました。ちょうど見付けた頃は市販品がありませんから、北海道から牛の脳を50頭分集め、酸性FGF (aFGF) を1.4mg抽出しました。aFGFを脳室内にいれますと摂食を抑えます。最小有効濃度はラットで3 pmolです。

aFGFはどこから出るのか。図17に示すように、ラットの第3脳室壁に上皮細胞がありますが、これが空腹時に持っています。摂食後2時間、あるいはブドウ糖を腹腔内に投与して2時間目になると、上皮細胞が空になって脳脊髄液中aFGFを放出し、またこれが脳実質内を流れてきている像が見えます。どうしてaFGFが脳室内に出るのか。餌を食べると血糖値が2倍に上がりますが、同時

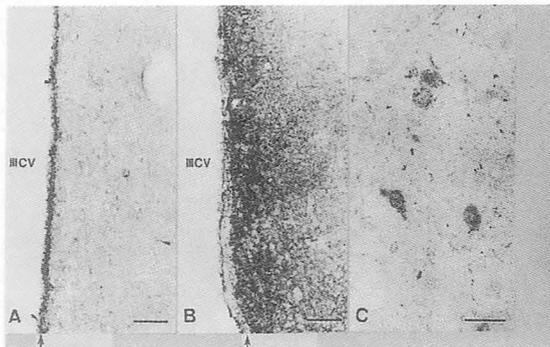
に脳脊髄液中のブドウ糖も2倍に上がります。ですから脳室内にブドウ糖を注入しますと上衣細胞からaFGFが放出されるということがわかりました。ブドウ糖だけで、ロイシンでは反応しません。つまり上衣細胞がaFGFを持っていて、ブドウ糖が来るとこれを放出する上衣細胞はグルコセンサーです。

d. 繊維芽細胞増殖因子の学習記憶促進作用  
放出されたaFGFは、摂食中枢の神経細胞や海馬の神経細胞が取り込んでいます。満腹中枢の方は神経細胞がFGFを取り込みません。これはaFGFのレセプターがないからで、摂食中枢や海馬の神経細胞はレセプターを持っているから取り込んでおります。海馬が取り込んでいますので、海馬というのは記憶に関係する、食事後2時間後にいろいろな学習をやらせてそれをどれだけ記憶しとるかというのを見ました(12)。

さて、<1-d>で述べた学習記憶実験を

図17: aFGF抗体による脳染色 (12)

摂食前(A)と摂食2時間後(B, C) A: 第3脳室(III CV)壁の上衣細胞(矢印)、B: 摂食後上衣細胞のaFGFは空になり、脳実質(右側)内に強く観察、C: 摂食後LHAニューロンがaFGFを含有。較正25μm。

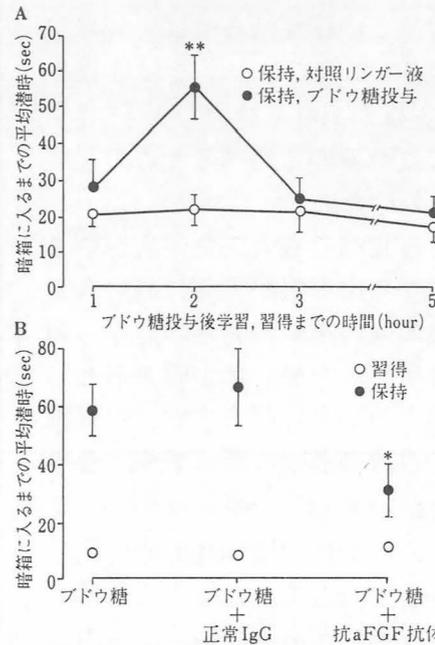


やってみます。まずネズミを用い、受動的回避学習テストをブドウ糖を注射して1時間目の群、2時間目群、3時間目群、5時間目群で行います。図17に示すように、ブドウ糖を注射して2時間目の群だけが有意に記憶を促進させています。ブドウ糖を注射して2時間目は、丁度aFGFが海馬の神経細胞に取り

図18: マウス受動的回避学習の作用 (12)

A: ブドウ糖の作用。24時間絶食後、ブドウ糖腹腔内投与(300mg/kg)群と生理食塩溶液投与群、ブドウ糖投与後。横軸の時間経過後に暗箱の前にマウスを置き、暗箱に入る時間を測定(獲得、白丸)。入ると暗箱床に電流を流す。これを1回試行し、3時間後に両群ともに給餌。ついで24時間後再試行し、暗箱へ入る時間を測定(保持、縦軸黒丸)、前日の経験を記憶しておれば時間が長くなる(n=8)。

B: マウス受動的回避反応に対するブドウ糖効果(normal)と抗aFGF抗体(anti-aFGF)および正常IgG(Preimmune)の脳室注入。抗aFGF抗体によってブドウ糖による学習効果が阻害。正常IgGはその作用ない。



込まれているときです。この時に学習をさせると、これをしっかり記憶しているのです。ところが図18に示すように、ブドウ糖を注射

図19: Morrisの水迷路学習に対するブドウ糖の作用

A: 縦軸はマウスを泳がせて水中の足場を見いだすまでの潜時4回試行の平均(プールを4区画に分け、それぞれのプールの縁から10分間隔で泳がせる)を1ブロックとする。横軸、4ブロック試行、1日おいて4回試行しこれを2ブロックとする。全部で4ブロック行う。300mg/kgブドウ糖を腹腔内投与後2時間目が3回目の試行になるようにする。この1ブロックの場合だけが有意にはやく足場を発見する。右上の図はブドウ糖および生理食塩投与2時間目の運動量を示しているが両者に差はない。n=8。 B: Morrisの水迷路学習に対するブドウ糖効果およびこれに対する抗aFGF抗体の阻害作用。ブドウ糖300mg/kg腹腔内投与30分前に抗aFGF抗体あるいは正常IgGを両側の側脳室に投与。4回試行の1ブロックで抗体によりブドウ糖による学習効果が阻害されている。正常IgGにはその作用はない。t-test, \*p<0.05 n=8。

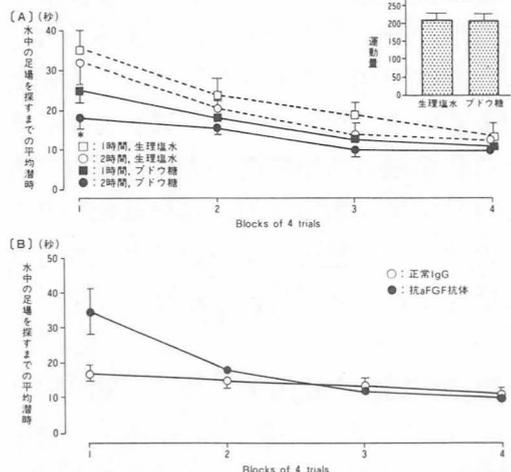
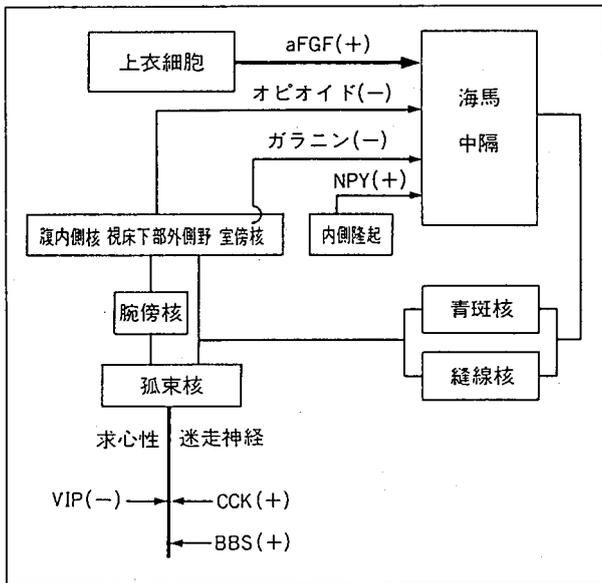


図20：摂食後の中枢性と抹消性の記憶促進及び抑制作用

中枢性：摂食後脳脊髄液中に増加したブドウ糖濃度の上昇に応じて上衣細胞からaFGFが放出され、2時間後には海馬、中隔などのニューロンがそれを取り込んでいる。これによりaFGFは記憶促進に作用する。摂食によって中枢オピオイド系（室傍核、腹内側核、弓状核、扁桃体など）が活動して摂食中枢ニューロンを抑制する。オピオイド系に記憶抑制的に作用する（しかし、促進性の場合もある）。内側隆起（弓状核を含む）のNPY含有ニューロンは室傍核や海馬に線維を送り、摂食開始時にNPYをそれらの部位に放出する。NPYも記憶に促進させる。摂食時に室傍核内に放出されたガラニン（Galanin）は記憶抑制に作用する。末梢性：摂食によって脾より分泌されたCCKは、肝に分布する求心性迷走神経終末に作用して、その活動を変化させる。その変化は弧束核に入り、直接あるいは腕傍核を介して視床下部へ、さらに海馬や中隔に伝達される。また、弧束核から青斑核及び縫線核を介して海馬や中隔へ入る。CCKは記憶促進に作用するが、迷走神経の切断で無効となる。ポンベシン（BBS）も同様。腸管から分泌されたVIPは記憶抑制的に作用する。



する30分前に抗aFGF抗体を脳室内に入れて、そしてブドウ糖を注射した群は、学習をやらせても記憶上昇はありません。正常のグロブリンではこのようなことは起こりません。

もう一つの水迷路学習テストをやってみます。図19に示すように、ブドウ糖を注射して2時間目の群は、有意に早く水中に隠した足場を見つけることができます。ところが、やはりaFGF抗体をブドウ糖を入れる30分前に脳室内に入れておくと、駄目になります。

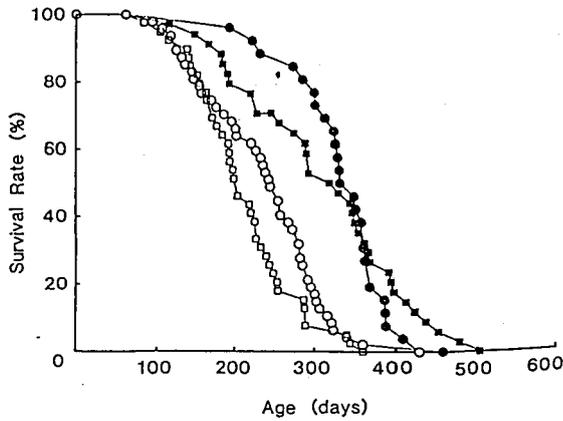
e. 摂食と学習記憶

図20に示すように、餌を食べると、ブドウ糖上昇に反応してaFGFが脳脊髄液中に出て、さらに海馬に行き、その神経細胞が取り込む。これが学習記憶の促進になるのです。海馬を壊していればこういう記憶が出来ません。あと三つ、餌を食べた時に記憶を修飾させる物があります。一つは視床下部の弓状核の神経細胞がニューロペプチドYを作っており、室傍核と海馬に線維を送っています。餌を食べ始めるとニューロペプチドYが出て海馬に働き記憶を促進させます。また餌を食べている時はモルヒネ様物質が脳内に出てきます。これは記憶を促進させるという人もいれば抑制するという人もいてはつきりしません。ここでは抑制としておきます。また室傍核から海馬に接続している神経細胞で、餌を食べるとここから出る物があります。これはガラニンです。ガラニンはインスリンの分泌を抑制するものですが、これが海馬に働いて学習記憶を抑制します。ですから餌を食べた時にFGF、ニューロペプチドY、オピオイド、ガラニンなどが出る。結局はプラスが勝って記憶を促進させているのです。

また餌を食べると十二指腸からCCK、すなわちコレシストキニンが腸管からVIP、すなわちバソアクティブ・インテスティナル・ペプチドが出ます。これらは迷走神経に働きます。求心性の迷走神経の終末が肝臓の門脈のところであって、こういう物質が出ると門脈から肝臓に入って来ますから、迷走神経終末に働いて、その活動を変えます。その求心性迷走神経の変化は図20に示すように弧束核から視床下部、さらに海馬に到着します。故にCCKは神経的に海馬に働いて記憶を促進させる。VIPは逆です。しかしCCKの方がVIPにうち勝って、餌を食べた後には記憶を促進

図21: SAMの食事制限と寿命 (13)

□: 雄マウス、自由摂食、 ○: 雌マウス、自由摂食、  
●: 雌マウス、60%摂食群、 ■: 雄マウス、60%摂食群



させます。今の所FGFが一番強い記憶促進物質です。餌を食べるということは従って非常に大事です。それによって血糖値を上げる。炭水化物をより食べるということによって脳内のブドウ糖濃度を上げてそしてaFGFを上皮細胞から放出させる。または末梢性にCCKを出させる。これらが記憶の促進につながるのです。

5. 摂食制限と寿命

a. 寿命の延長効果

雄と雌のラットを生まれてから栄養のカロリーを60%に抑えた食事で飼育したものは、ラットで寿命が約2倍に延びています。正常ラットで50%死亡が約500日が900日となっています。図21に示すように、SAMでも50%死亡は普通の220日が約330日と1.5倍延びています(13)。B/Wマウスで図22に示すように、食いただけ食わせていると一番寿命が短く、死亡と炭水化物を0に減らした例が次で、炭水化物をいれるともう少し延びます。しかし大したことはありません。しかし総カロリーを60%に抑え、しかもたんぱくを60%に脂肪と炭水化物を取り除くと、寿命は前の9カ月から15カ月と1.6倍に延びています。ところがたんぱくと脂肪を60%に抑えると同時に炭水化物を60%入れると、寿命は更に延びて約27カ月となります(14)。もちろん体重は9カ月の時点で、無制限の約37gに対し、制限した方は約25gと、68%にしかありません。炭水化物が入ることは、前述のようにaFGFを脳内に出させるわけですから、寿命だけでなく学習記憶にも関係することになります。

寿命の延長理由(14)は、炭水化物が腸管を通る速度に比べてたんぱくと脂肪の方は非常に遅い、いわゆる消化管に留まっている時間が長いと、それだけ発生するフリーラジカルやsuper oxideの量が多くなって来る。これらは細胞を障害する物質ですから、これらが

図22: マウス(B/W)の延命率(14)

□: 自由摂食群(カロリー100Kcal)、△: 高たんぱく/無含水炭素・無脂肪(100Kcal)、○: 高たんぱく/高含水炭素(100Kcal)、▲: 低たんぱく(60%)/無含水炭素・無脂肪(60Kcal)、●: 低たんぱく(60%)/低含水炭素(60%)・低脂肪(60%) (60Kcal)

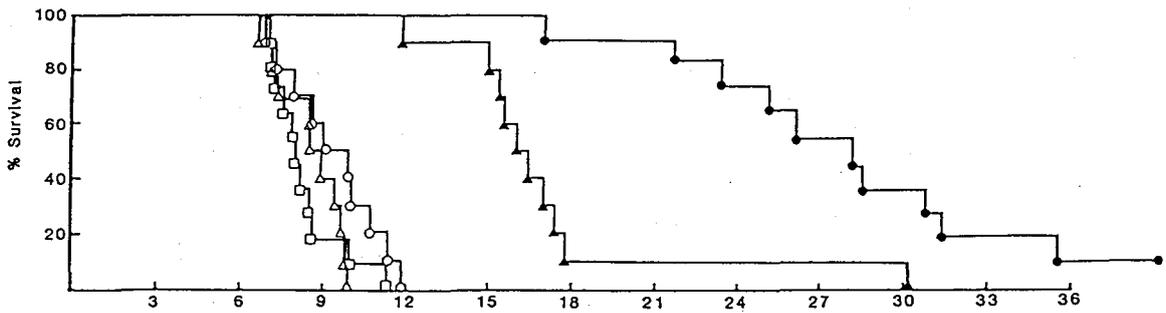
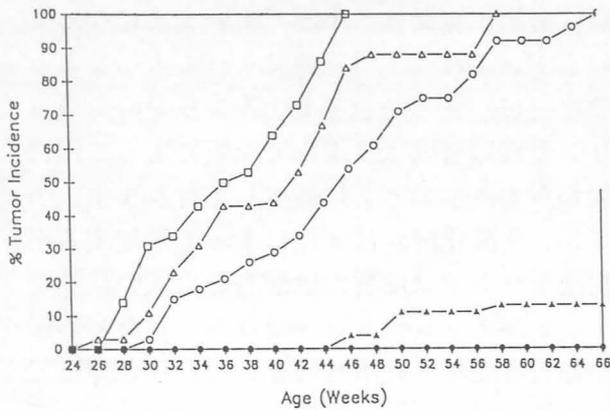


図23：マウス (C3H) 制限食群 (離乳後自由摂取の60%) と他の食事群での腺がん発生率 (15)

●：低カロリー／高含水炭素食、 ▲：低カロリー／高脂肪食、 ○：高カロリー／高含水炭素食、 △：高カロリー／高脂肪食、 □：自由摂食



少ないことが一つの原因になり得ます。また、炭水化物を取るよりも脂肪やたんぱくを取っていると自己抗体産生が上がり、いわゆる自己免疫疾患に非常にかかり易くなってきます。自己免疫疾患によっておこる病気に血管障害、特に腎での腎炎があります。腎炎が非常に起こり易くなっていると言われております。SAMでもカロリーを60%で8カ月目に調べると、自己抗体産生は有意に50%以下に無制限に比して低下しています。しかしT細胞、B細胞関係の抗体産生能は有意に上昇しています (13)。

食事制限によってネズミ乳がんビールスによるがん発生率も低下してきます。図23に示すように、図22の場合と同じく無制限でも炭水化物と脂肪を取り除いた方がわずかに罹病率は低く、炭水化物を加えらるともう少し低下しますが大したことはありません。しかし、60%のカロリー制限で炭水化物と脂肪を取ると非常に低くなり、しかも炭水化物、脂肪およびたんぱくを60%にしたものは、全然罹病率がなくなっています。つまりがんに対し抵抗性が非常に高まっています (15)。この理由も明確ではありませんが、食事エネルギー制限で次の可能性が考えられています。加齢

表1：生後1日おきに制限食を与えた雄動物の生存率 (17)  
生後早くから開始する方が長命 (餌は年齢により15~30%減る)。

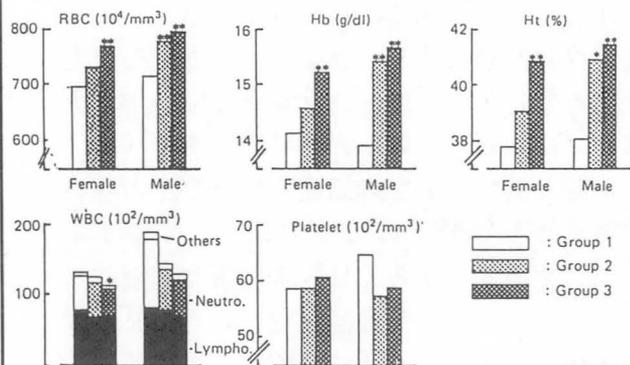
種	開始月	自由摂食群を100%し、それより延命を%で示す
Wistar rat	1.5	82*
	10.5	34*
	18.8	11*
C57BL/6J mice	1.5	50*
	6.0	11*
	10.0	0
A/J mice	1.5	12*
	6.0	2
	10.0	-14*
B6AF <sub>1</sub> mice	1.5	20*
	6.0	19*
	10.0	-1
C57BL/6J ob/ob mice	1.5	26*
C57BL/6J A <sup>y</sup> /a mice	1.5	79*

\*p<0.05, according to Lee-Desu survival analysis

によるDNA修復能力の低下の遅れること、フリーラジカル発生を下げること、下垂体や視床下部で産生されるホルモンであるLHRHやTRHなど、栄養因子の減少。これらはすべて内分泌器官の細胞増殖を抑制するので、がん細胞増殖も抑えることが出来るなどです。確かにプロトオンコジンは(動物遺伝子の中)にあって、細胞増殖や分化を調節する。がん形成の場合、突然変異などで腫瘍を引き起こす遺

図24：フィッシャーラット制限食群 (自由摂食の67%、Group2) 制限食を週2回摂取群 (67%食、Group3) と自由摂食群 (Group1) の24ヵ月後の血液状態 (16)

RBC：赤血球数、Hb：ヘモグロビン、Ht：ヘマトクリット値、WBC：白血球数



伝子に変換)なども食事制限で減少します。摂食制限は毎日でなくても1日置きあるいは週2回などでも有効になっています。しかしスタートは表1に示すようにできるだけ早くないと寿命延長はだめです(17)。レントゲンをラットに照射して起こる白血病も60%に摂食制限をすると有意に罹病率が低下します。

図24は、ラットで生後4週目から67%のカロリーに制限した群と、週2回67%のカロリーを与えた群での血中動態を示しています(16)。後二者では24カ月後の赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットはすべて有意に増加しており、白血球と血小板には変化ありません。これから赤血球は直径が小になっているが数が増加していることを示しています。

#### b. 学習記憶に対する効果

マウスやラットに種々の心身の仕事をさせた時、摂食制限群の方は無制限群に比べ有意にうまくできる場合があります。例えば綱渡り、棒渡り、探索行動、回転輪廻し、オープンフィールド・テストなどです。このようなことは1日置きに摂食制限したマウスや、生後12カ月から制限したラットでも、結構うまく行きます(17)。体重減少の欠点を補うために、食事制限をテスト前数週間省いて体重を対照の5%以下に抑えても、これらを15カ月や30カ月のマウスで試しても同じ効果があります。

例の水迷路学習テストで学習記憶がどうなるかを生後8, 16及び18カ月でみると、摂食制限群は対照に比し、有意に記憶促進の能力を持っています(18)。ラットで他の学習テストでは無効だという例が出ています(17)。

加齢と共にシナプス伝達物質及びその受容器密度が脳の種々の部位で低下してきます。しかし生後すぐから1日置きに摂食制限群のラットのドパミン受容器密度(DA-R)は線条体で24カ月で有意に高く、前述の種々の心身の仕事をこなすことができます。アセ

チルコリン受容器密度も線条体で高くなっています。アセチルコリン合成酵素(choline acetyl transferase; CAT)は24カ月で比較して制限ラット群(1日置きの制限群も)が有意に海馬、線条体、小脳で高いままになっています。これは学習記憶にとって大切なことです(17)。しかしアセチルコリンのムスカリン受容器密度は、海馬で制限によって別に変わず、加齢と共に減少して行きます。チロシン水酸化酵素は老化によって増加するが、制限ラットでは皮質だけが有意に低い状態です。ノルアドレナリン、セロトニンなどの伝達物質濃度は、食事制限をしたからといって線条体、視床下部、嗅球などで対照と比して別に変化はありません

ラット神経細胞のシナプスを受容する部位でもある樹状突起束は、加齢によって減少して行くのですが、1日おきに食事制限した群では24カ月~30カ月後でも線条体、頭頂葉などで全然減少していません。これは生後24カ月から1日おき食事制限をしても同様の効果が得られています。

#### c. 脂質過酸化物質

<1-c>で述べた脳のリポフスチンの蓄積は、食事制限群と対照群で生後3カ月目では前者で減少しています。ところが24カ月後から食事制限を行った群では6カ月後にみて対照と差はありません。やはり生後すぐとかでないと効果がないようです。

#### 6. SAMの学習記憶能力低下と線維芽細胞増殖因子の関係

SAMは生まれて3カ月目にはすでに腰が曲がったり、白内障が起ったり、毛が抜けたりして、だいたい1年以内に死んでしまいます。この動物の学習記憶をずっと調べてみるには、図25に示すように受動回避学習で調べて

図25：SAM P-8の受動回避学習テスト-aFGFの効果

aFGF、生後3週目から週1回aFGFを皮下注射(7 $\mu$ g/kg)。リンガー液投与群(n=10)と比較。縦軸、暗箱に入るまでの時間(保持)。1群(n=10)は5カ月目と6カ月目で一時記憶保持が低下しているが、9カ月目で上昇しているが、もう1群(n=10)は5カ月目と6カ月目で低下はない。

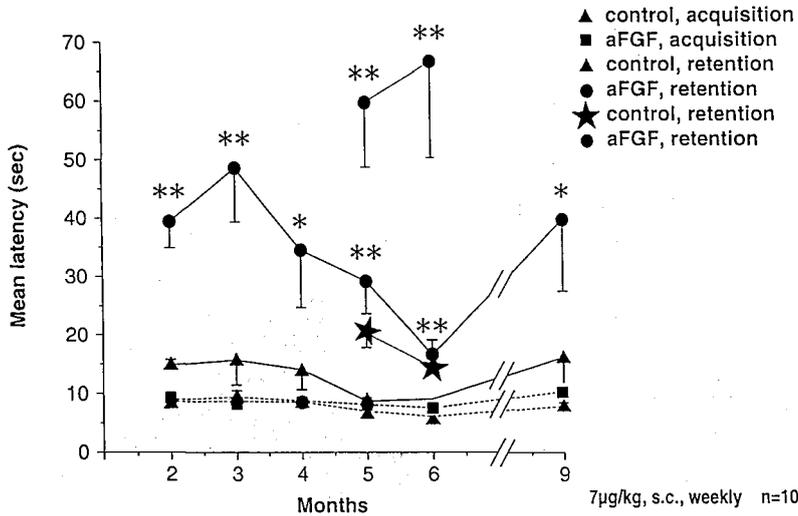
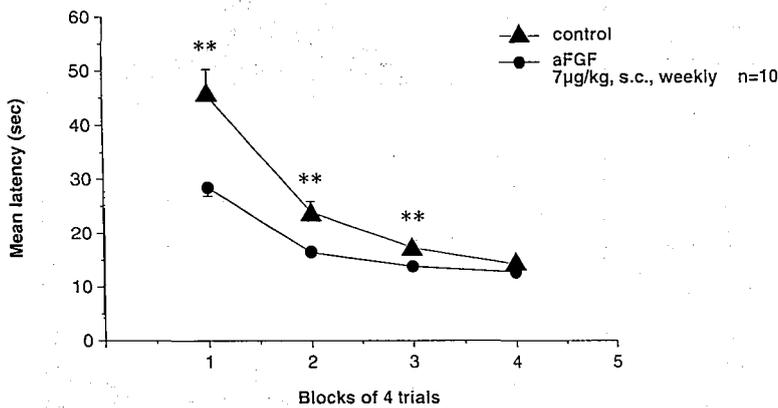


図26：SAM P-8のモリス水迷路学習-aFGFの効果

aFGF、生後3週間目から週1回aFGFを皮下注射(7 $\mu$ g/kg)。リンガー液投与群と比較。生後9カ月末にテスト。aFGF群(n=10)は対照群(n=10)に比し有意に早く足場を見つける。



てみます。1週間に1回aFGFを皮下注射しております。7 $\mu$ g/kgです。aFGFはたんぱく質で、140個のアミノ酸が集まったものですが、皮下注射で利くのです。9カ月目で学習記憶能力は低下せずずっと続いております。別の10匹でやりますと、これは5カ月目、6カ月目だけで下がっております。

このようにリンガー液注射群は全然駄目です。

図26に示すように、水迷路学習テストでもやはりaFGFを皮下注射した群は96日目に調べて有意に早く足場を見付けることができます。

何故このようなことが起こるのか、証拠を次に述べます。

中隔のアセチルコリン含有神経細胞群は、その軸索を伸ばして海馬にシナプスを作っています。同じくマイナート核のアセチルコリン含有神経細胞群は皮質にシナプスを作っています。

SAMで抗CAT抗体で脳を染色してみると、図27に示すように中隔のアセチルコリン含有細胞の数も減少しています。CAT含有量が減少していることです。

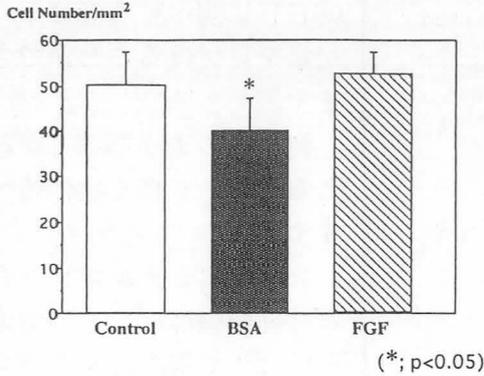
図28中に示すように、対照のR-8(正常)の中隔のCAT含有細胞は250レベルが一番高いのにSAMでは100レベルで200以上はごくわずかです。ところがaFGF投与群ではCAT含有細胞数もR-8と同様

になっており、CATレベルも120が平均となり、200レベルより多い細胞数も増加しています。aFGFによって記憶回路が正常化しているのです。SAMのマイナート核にはR-8と比して変化はありません。

もう一つは脳で老化するとカテコラミンを分解するMAO-B酵素が上がります。しか

図27: SAM P-8 及び対照のR-8 中隔のコリントランスフェラーゼ (CAT) 含有神経細胞

FGF, P-8 に aFGF を生後3週目から週1回 (7 µg/kg) を皮下注射, 9カ月間。BSA, リンガー液皮下注射。Control R-8: 無処置。



し aFGF を注射しておると、下がっております。これは雌の方では下がってないが、雄の方では下がっている。上述の学習記憶テストでは雄も雌も同じようにうまくいっているが、MAO-B で言うと雄だけが一応下がったままで、上がらない。

もう一つは、海馬でアセチルコリンを受け取るムスカリン受容器がSAMでは低下しているのが aFGF 注射群 (3カ月) で有意に上がっています。これは痴呆でない指標になります。こうして aFGF が老化を防ぐものになりうる可能性もっています。ですから寿命を延ばす為には食事を適当なたんぱく質、脂肪と炭水化物にして、しかも大量に食べない。腹八分に押さえておくことで脳の老化も防げるし、寿命も長く延びるんだらうと思えます。

### 7. 脳梗塞と FGF

日本の老人ぼけの70%は血管硬化によります。アルツハイマーは30%と少ない。日本でも欧米並にこれからアルツハイマー型痴呆が増えるだらうと言う人もいますが、脳梗塞が

図28: SAM P-8 及び対照のR-8 中隔のコリントランスフェラーゼ (CAT) 含有神経細胞

横軸: CAT含有量 (相対値)、縦軸: 神経細胞数、FGF, P-8 に aFGF を生後3週目から週1回 (7 µg/kg) 皮下注射, 9カ月間。BSA, リンガー液皮下注射。Control、対照のR-8に無処置。

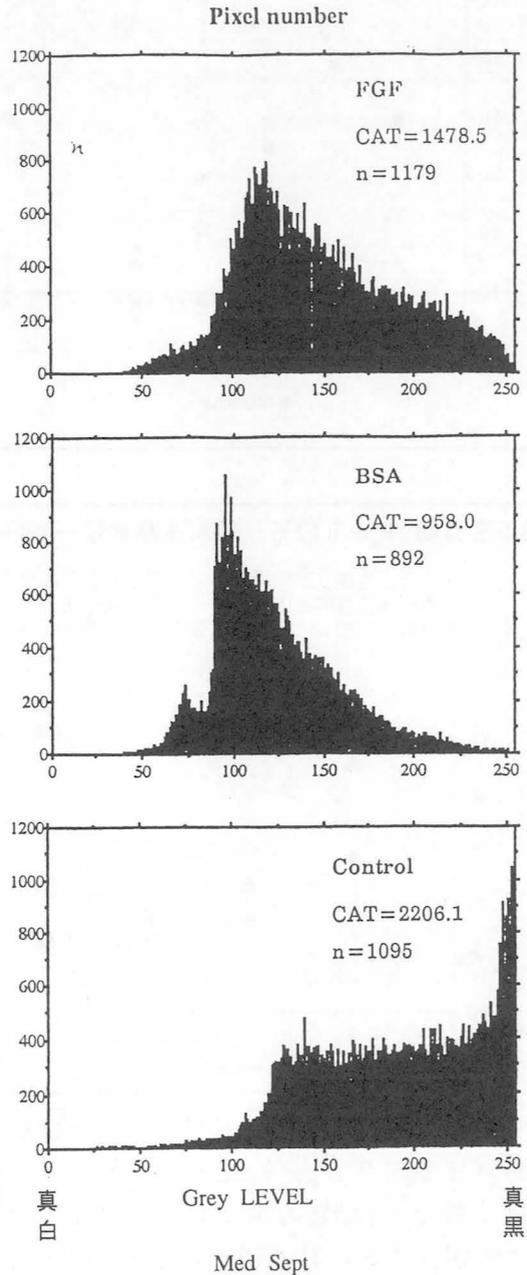
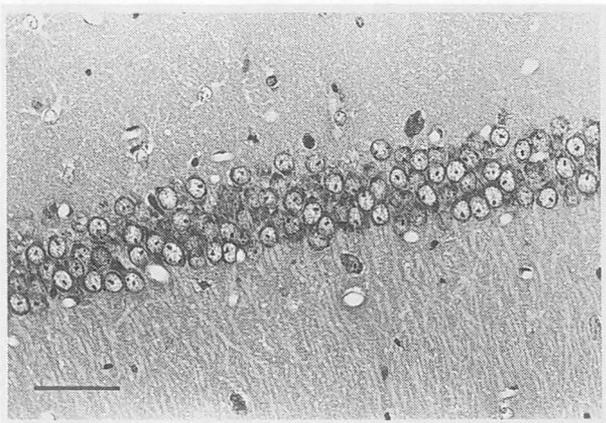
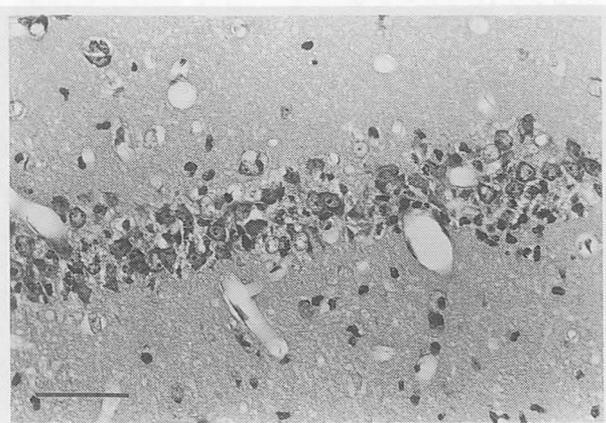


図29：虚血による海馬のCA1ニューロン変性とFGF効果、FGFは浸透圧ミニポンプで両側側脳室に投与(19)。

CA1領域神経細胞層(強拡大) 上：虚血による細胞壊死、下：aFGF投与による細胞の正常化。校正：100μm。  
aFGF投与、20μg/ml 5分間虚血後5分後から5日間投与(0.5μl/h)、全量は1側に1.7μg/7日(約1.1nmol)。CA1領域は正常と変化ない。



尚大きな原因です。ですから初めに言いましたようにMRIで脳血管の梗塞部分がある数以上増えたら脳の薬を飲んでほけないようにすることが大事なことになってくると思います。脳の梗塞も海馬にaFGFを投与することがすごく利くということをお話したいと思います。

5分間脳両側頸動脈を結紮して脳虚血を起こして、その後5日後に見ると、海馬のCA1だけが薄くなって神経細胞がやられています。1ミリの幅のところには250個ある神経細胞

が30個以下に落ちてしまいます。図29上に示すように細胞はえ死を起こしています。ところが5分間虚血をして、5分経ってaFGFを脳室内に5日間入れると、図29下に示すように5日目に調べて神経細胞は正常に綺麗に残って、脳の梗塞による変化は起らない。したがって脳梗塞による細胞死を防ぐこともFGF作用の一つです。すなわちaFGFの神経栄養作用です(19)。

## 8. おわりに

脳の話はこれで終わりたいと思います。いずれにしても暴飲暴食はやめて、適当に炭水化物を取って、たんぱく質と脂肪を減らすことが老人性痴呆の予防によいと考えられます。たんぱく質源としては青身の魚がよいと言われています。脳では思春期以降1日に約10万個の神経細胞が壊れているということは前から言われていますが、50年間でも15億個程度で、約全体の10%以下の変化です。しかし海馬など大事なところが壊れるといけないわけです。80歳以上になるとどうしてもこれら大事なところが壊れる確率が非常に高くなって、統計上3人に1人にその変化が起ってくるのですから、それを防ぐためにもいろいろな予防手段を講ずる必要があります。このためにはどれがいいという結論はないと思いますが、おのおのがそういうふうな気持ちで生活し、脳を常に活性化していくことが大切だと思います。

## <質疑応答>

[ニューロペプチドY(NPY)と言っているものはもう化学構造がわかっているんですか。]

NPYの化学構造及びその受容体の化学構造

も分かっています。主としてアメリカで。日本では神戸大学の内科教室で、動物を使って実験しています。

大脳が一番下の視床下部の内側隆起にある弓状核NPY産生神経細胞で軸索を延ばして海馬にNPYを送り込んで記憶促進に働いています。NPYは39個のアミノ酸ですが有効部位は1から10幾つまでで、そう多くありません。NPY産生細胞は視床下部の室傍核にもNPYを送り込んで、摂食特に含水炭素を摂るのを促進させます。

[脳梗塞から痴呆症にいかないのには脳血流促進剤は有効なんですか。]

脳血流促進剤は脳にブドウ糖と酸素を補給することですから一つの神経細胞の活性化につながる可能性はあります。神経細胞にエネルギーを補給するとCaポンプが働いて、神経細胞内に入り込んだCaイオンを追い出すことになる。これが細胞死を防ぐこととなります。aFGFはCaの追い出しを実際に促進させております。

[夢物語でなくて現実にFGFの話をうけたまわったんですけど、先程、適当に取ればというお話だったんですが、適量というのはあるんですか。]

適当という意味は、FGFは一方で動脈硬化を起こさせる物質です。一番最初にFGFが見付かったのは1976年です。アメリカのサンディエゴの近くのラホーヤにSalk研究所があります。有名な。ノーベル賞を受賞したGuilleminがおりますね。そのGospodarowiczがウシの脳から見付けました。その時に線維芽細胞の数を増やすことを見付けたものですから線維芽細胞増殖因子と名付けたのです。その頃の実験では、FGFは毛細血管を構成している内皮細胞を増殖させる。また血管を取り巻いている平滑筋も増殖させる。毛細血管にしる血管にしる肥厚してきますか

ら、弾力性がなくなり血管硬化につながるのです。それでFGFは血管硬化物質だというふうに言われておりました。その後摂食によって脳に放出される満腹物質である学習記憶を促進させる頭の活性化物質である、また神経栄養作用があるということがわかってきたのです。たくさん食べればそれだけ多くFGFも脳内に出てきますから硬化も起こるでしょう。長年飯を食べるのですから血管の硬化も考えねばなりません。適当というのはそのことを言ったのです。実際に実験でFGFをネズミにずっと長期にやって脳の血管硬化が起こることを調べたからその可能性を言っておるだけです。

<木村先生コメント>

脳血流量の問題が出ましたけれど、私達は、ビタミンCを欠乏させたネズミを飼っております。ビタミンCを欠乏させますと脳血流量がぐっと減ってしまいます。ビタミンCというのはそういう意味で脳血流量に関係があるのではないかと今実験をしているところです。先程一番最初に大村先生がおっしゃいました制限食事のこと、私の方でもやっているのですけど、T免疫細胞、リンパ球細胞が非常にアクティブになっているのです。先程先生が御紹介していただきましたけど、赤血球の方はむしろ小さい赤血球が増えてくるのです。結局小さい赤血球でturn overが早くなりまして活性のある、つまり酸素の運びがよくなる血球が増えていって、死にそうな大きな赤血球はむしろ無くなってしまっている状況になっています。脳の酸素供給に非常に関係するのではないかと考えられますね。

文献

- 1) Barnes, C.A. & McNaughton, B.D. Physiological compensation for loss of afferent synapses in rat hippocampal granule cells during senescence *J. Physiol.* 309, 473-485, 1980
- 2) Barnes, C.A., Foster, T.C., Rao, G. & McNaughton, B.L. Specificity of functional changes during normal brain aging *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 640, 80-85, 1991
- 3) Siegfried, K.R. First clinical impressions with an ACTH analog (HOE 427) in the treatment of Alzheimer's disease *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 640, 280-283, 1991
- 4) Mistretta, C.M. Anatomy and neurophysiology of the taste system in aged animals *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 561, 277-290, 1989
- 5) Weiffenbach, J.M., Cowart, B.J. and Baum, B.J. Taste intensity perception in aging *J. Gerontol.* 41, 460-468, 1986
- 6) Bartoshuk, L.M., Rifkin, B., Marks, L.E. & Bars, P. Taste and aging *J. Gerontol.* 41, 51-57, 1986
- 7) Doty, R.L. Shaman, P. Applebaum, S.L., Giberson, R., Sikorsky, L & Rosenberg, C Smell identification ability changes with age *Science*, 226, 1441-1443, 1984
- 8) Hofman, M.A., Fliers, E., Goudsmit, E & Swaab, D.F. Morphometric analysis of the suprachiasmatic and paraventricular nuclei in the human brain: sex differences and age-dependent changes *J. Anat.* 160, 127-143, 1988
- 9) Hofman, M.A., and Swaab, D.F. The human hypothalamus comparative morphometry and photoperiodic influences *Prog. Brain. Res.* 93, 133-147, 1992
- 10) Oomura, Y., Aou, S., Yoshimatsu, H., Koyama, Y. & Fujita, I. Central control of sexual behavior *Brain Res. Bull.* 20, 863-870, 1988
- 11) Shimizu, N., Oomura, Y. & Sakata, T Modulation of feeding by endogenous sugar acids acting as hunger or satiety factors *Am. J. Physiol.* 246, 542-550, 1984

- 12) Oomura, Y., Sasaki, K., Suzuki, K., Muto, T., Li, A., Ogita, Z., Hanai, K., Tooyama, I., Kimura, H. & Yanaihara, N. New brain glucosensor and its physiological significance *Am. J. Clin. Nutr.* 55, 2785-2825, 1992
  
- 13) Umezawa, M., Hanada, K., Naiki, H., Chen, W., Hosokawa, M., Hosono, H., Hosokawa, M., Hosokawa, T. & Takeda, T Effects of dietary restriction on age-related immune dysfunction in the renescence accelerated mouse (SAM) *J. Nutr.*120, 1393-1400, 1990
  
- 14) Kubo, C., Conner, J., Gajjar, A & Good, R.A. Crucial factors in maximizing life span and longevity in autoimmune - prone mice *J. Nutr.* 117, 1129-1135
  
- 15) Chen, R.F., Good, R.A., Engleman, R.W., Hamada, N., Tanaka, A., Nonoyama, M.& Day, N.K. Suppression of mouse mammary tumor proviral DNA and proto-oncogene expression: association with nutritional regulation of mammary tumor development *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 87, 2385-2389, 1990
  
- 16) Imai, K., Yoshimura, S., Hashimoto, K.L., Boorman, G.A. Effects of dietary restriction on age-associated pathological changes in Fischer 344 rats *In: Biological effects of dietary restriction/Ed. L. Fishbein/Springer-Verlag, Heidelberg, 87-98, 1991*
  
- 17) Ingram, D.K. Behavioral and neurobiological effects of dietary restriction in aged rodent *In: Biological effects of dietary restriction/Ed. L. Fishbein/Springer-Verlag, Heidelberg, 157-171, 1991*
  
- 18) Stewart, J. Mitchell, J. & Kalan, N. The effects of life-long food restriction on spatial memory in young and aged Fischer 344 rats measured in the eight-arm radial and the Morris water mazes *Neurobiol. Aging* 10, 669-675, 1989
  
- 19) Sasaki, K., Oomura, Y., Suzuki, K., Hanai, K. & Yagi, H. Acidic fibroblast growth factor prevents death of hippocampal CA1 pyramidal cells following ischemia *Neurochem. Intern.* 21, 397-402

大村 裕先生 略歴

昭和22年 九州帝国大学医学部卒  
34年 鹿児島大学医学部教授 (生理学)  
38年 金沢大学医学部教授 (生理学)  
49年 九州大学医学部教授 (生理学)  
55年 国立岡崎研究機構生理学研究所教授 (併任)  
62年 富山医科薬科大学教授 (和漢薬研究所)  
63年 日本学士院賞受賞 (中枢神経系及び内在性化学物質による摂食調節の研究)  
63年 九州大学退官 名誉教授  
63年 生理学研究所退官 名誉教授  
63年 日本臓器製薬 (株) 生物活性科学研究所名誉所長

日本肥満学会会長  
国際肥満学会会長  
第2回国際病態生理学会会長

Dr. YUTAKA OOMURA - Curriculum Vitae -

Education

M.D., Fac. Med. Kyushu Univ., Sept., 1947 D. Med. Sci., Fac. Med., Kyushu Univ., Jun., 1953

Position Current

President: Institute of Bio-Active Science Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd. 1988-

Previous

Professor and head Dept. Physiol., Fac. Med., Kyushu Univ., Aug., 1974-1988

Adjunct Professor Dept. Biol. Contl. Syst., Natl. Inst. Physiol. Sci., Apr.,  
1980-1988

Professor and head Dept. Physiol., Fac. Med., Kanazawa Univ., 1963-1974

Professor and head Dept. Physiol., Fac. Med., Kagoshima Univ., 1959-1963

Adjunct Professor Dept. Central Nervous Function Control Systems  
Toyama Med. and Pharmaceut. Univ., Oct., 1987-1992

Academic Activity

Vice President: International Commission of the Pathophysiology 1990-  
International Association for the study of Obesity. 1990-

Honor Member

The Bulgarian Neurological Society, 1987

The Hungarian Physiological Society, 1988

The Bulgarian Physiological Society, 1991

The Bulgarian Internal Medicine Society, 1991

「毒性学の将来への展望」  
国際シンポジウム報告

編集委員会委員長  
青木 真一郎

本協会が主催した「毒性学の将来への展望」国際シンポジウムは、東京・椿山荘において、4月19日、20日の2日間、業界、官界、産業界から170名余の参加者をえて開催された。

このシンポジウムは、本協会が奈良県立医科大学と共催して毎年開催してきた、「実験動物の各種臓器に関する国際シンポジウムとILSI病理組織スライドセミナー」のオリジナルシリーズ（11回）の完了を記念して企画され、日本毒性病理学会、日本製薬工業協会、奈良県立医科大学、奈良市の後援を得て行われた。

生命科学のめざましい進歩にあわせて、環境化学物質の安全性確保をめざして行われている、毒性試験のあり方とその方法および結果の評価と安全性の判定の方法も大きく転換していきといわれている。

国際的にも、医薬品を主とする化学物質・毒性試験ガイドラインについて、米国、ヨーロッパ共同体および日本の3極が中心になって、国際的な調和を目的とする会議（ICH）

が進められており、この中でも、毒性試験・研究について、新しい知見や技術を導入して近代化すべきであるとして、具体策が検討されている。

今回のシンポジウムでは、21世紀に向けて、これからの毒性試験、その評価についての展望を検討することに主眼をおいたプログラムが盛り込まれた。

基調講演では、「環境化学物質の発癌性のリスク評価についての新しい視点」と題して、林裕造博士（杉村隆博士は健康上の理由で口演を辞退されたが、内容に対する多大な御助言を得ている）から見事な展望が述べられた。（後述）

続いて、毒性試験法の国際的協調のあり方（三森国敏博士）、毒性病理学の役割の重要性（S. Mコーヘン博士）についてオーバービューが討論された。また、今後確立されるとされる免疫毒性および神経毒性について、J. G. ヴォス、B. G. ゴールド両博士：新しい技術としてレーザー顕微鏡およびPCR-SSCP分析について、川西徹、関屋剛

男両博士：研究者の教育訓練のための毒性病理スライドセミナーおよびコンピューター情報システムの活用について、小西陽一、U. モーア両博士、また2日目には、毒性の様々な最新のトピックスについて、寺田雅昭、黒

川雄二、山口建、R. R. マロンボット、J. A. スウェンバーグ、A. コロンバーノ、S. ネイルの各博士からの話題提供があった。以下に、シンポジウムのまとめと基調講演の内容について紹介する。

[基調講演] 環境化学物質の発がんリスクアセスメントに関する新しい考え方  
林 裕造 博士 国立衛生試験所 安全性生物試験研究センター長  
杉村 隆 博士 国立がんセンター 名誉総長

(本講演は、杉村博士と林博士の討論の結果取りまとめられたもので、講演は林博士により行われた)

発がん物質と発がんに関する科学的研究の最終目標は一次的ながんの予防に向けられる。

<リスクアセスメントとリスクマネージメント>  
リスクアセスメントは「科学的な証拠」と「リスクマネージメント」を橋渡しするプロセス、または「科学的証拠」と「がんの予防の達成」を結びつけるプロセスと考えられる。リスクマネージメントはそれぞれの発がん物質に対する暴露による発がんリスクを排除または最小限にするための戦略を確立し、実行するためのステップを含んでいる。リスクマネージメントはリスクアセスメントの結果に依存している。

科学的証拠→リスクアセスメント→リスクマネージメント→がん予防

発がんに関する分子メカニズムの知識はここ20年間に急速に進歩しているので、発がんリスクアセスメントにこれらの新しい科学的証拠を常に付け加えて改良していくことにより、

リスクアセスメントがさらに効果的にまた適切に一次的発がん予防に応用することが出来る。

<発がんリスクアセスメントの定義>  
現在存在する情報に基づき化学物質に対する暴露によるヒトの発がんリスクを決定する科学的なプロセスである。また長期間に亘る非常に低濃度の発癌物質への暴露に関連するヒトに対する発がんリスクを推定するロジックの枠組みである。全く同じ科学的情報に基づいて、ほとんど反対の結論が出ることもある。これは評価をする人の、発がん物質と発がん機構に関する知識の決定的な違いによるものである。従って、リスクアセスメントを実行するためには発がん物質と発がん機構に関する十分な知識が不可欠である。

<発がんリスクアセスメントの現在の概念>  
米国のEPAは1976年、発がんリスクアセスメントが次の4つのステップからなることを最初に提案した。すなわち1) 有害性確認、

2) 暴露評価、3) 用量作用評価、4) リスク判定 である。簡単に言えば、発がんリスクアセスメントは次の質問に回答することである。

- 1) 化学物質の発がん効果がヒトに発現する確からしさ (有害性確認)
- 2) その化学物質が量的な基準でどのような強度をもっているか (用量作用評価)
- 3) ヒトはその化学物質にどの程度暴露を受けるか (暴露評価)

リスクアセスメントの最後の段階は以上の3つから得られた適切な情報を総合してヒトがその化学物質に暴露されることによる発がんのリスクを判定することである。

この一般原則は科学者の中で合意されているものであるが、リスクアセスメントの実行は得られる情報の不足のために妨げられるものであることが段々と認識されてきた。

#### <発がんリスクアセスメントに要求される科学情報>

発がんリスクアセスメントの実行には2つのタイプの科学的情報が必要である。すなわち、

- 1) 動物に対する発がん性、様々な種における代謝経路、などの質的な情報
- 2) 非常に低い濃度でのヒトにおける発がんの可能性、実質安全量 (VSD)、個体の一日あたりまたは全摂取量などの量的な情報。

質的な情報の取得はDNAの付加物、発がん遺伝子の活性化、がん抑制遺伝子の不活化などの進歩した知識を応用することにより一般的に満足できる状態にあるが、これに反し、得られる量的な情報はしばしば不確実性が高く、信頼性が低く、現在無意味な適用であることもある。

この状態は将来も継続される恐れもある。この問題をVSD推定を例に考えてみる。

VSDは、 $10^{-5}$ または $10^{-6}$ のように非常に低い率でがんを誘発する用量に相当する値と定義される。この値は適切な数学的なモデルを用い、動物における用量作用データを低用量に外挿することから得られる。VSDの考え方は科学物質の安全限界を決めるのには有効であるが、実際の値を推定するには色々な問題がある。

- 1) 推定された値は動物実験のデザインと数学的モデルに強く依存する。
- 2) 適切な数学的モデルの選択には決められた基準がない。
- 3) 現在VSDの推定に使用される手段は、動物からヒトへ外挿するファクターを含んでいない。

杉村は1)の基礎として体のサイズとリスクのある構造細胞の数を、2)の基礎には、がんの単クローン性細胞源 (発がん物質に対する感受性はヒトの方がラットに比して250倍も高い)

- 4) ある場合には極めて非現実的な値が計算されることがある。アスコルビン酸やヨウ素は高い用量でがんを発生させ、また非常に低い用量でその他の望ましくない影響が発生する。例えばアスコルビン酸ソーダを長期間投与すると、ラットに膀胱がんを生じることがある。今までの動物データと直線多段階モデルに基づき最高許容用量または $10^{-6}$ リスクレベルでのVSDはビタミンCとして3mg/日と計算される。この値 (60mg/日) は壊血病予防のためのビタミンCの最低1日所要量の1/20に相当する。

#### <科学的証拠とリスクアセスメントの結論との矛盾>

ヒトのがんは多段階に起こる複数の遺伝子の変化を伴う多くの因子の影響の下で発生することが一般に認められている。従って、人間集団はがん細胞の生成に向けて様々な程度の

遺伝的改変を伴う異種の体細胞をもつ個人より成ると考えられる。これに反し、現在のがんリスクアセスメントは、主として単一化学物質の遺伝的に良性な個人に対する発がん効果を評価するようにデザインされている。このことはあるケースにおいてははっきりとリスクの過小評価につながるものである。

疫学的研究は高食塩食の日常摂取と胃の新生物の発生との関係を示している。ラットに極めて食塩の高い食餌だけを与えても胃がんは発生しない。加熱した肉から分離された色々な複素環式アミンはげっ歯類や猿にもがんを起こすことが知られている。動物実験とそれらの食品中の濃度または一日摂取量に基づき、複素環式アミンに対する日常の暴露による発がんのリスクの大きさは $10^{-3}$ から $10^{-4}$ の範囲の階数で、これは複素環式アミンは日常の摂取量では依然として安全であろうということを示唆している。しかしながら、ほとんどのケース・コントロール・スタディーから得られる疫学データは、複素環式アミンを含む食品の消費とヒトのがんの発生の間には有意な相関があることを示している。

#### <リスクマネージメントの観点から>

リスクマネージメントはそれ自身2つの領域、すなわち、1) 喫煙の習慣を止めるとか、カロリーや脂肪摂取の減少などのライフスタイルの変化を含む個人レベルでのリスクマネージメント 2) 行政レベルでのリスクマネージメントまたは食品中の発がん性化学物質や労働条件の下での発がん性化学物質の公的な規制、に分けることが出来る。現在では公式な規制を受ける化学物質のみが主として、1) 単一の化学物質の単一または数段階の用量による動物実験および、2) 単一の化学物質またはある特定の化学物質群に対して特定の人口が高い暴露がある場合における疫学分析、からのデータに基づき発がんリスクが評価さ

れる。言い換えれば、現在の発がんリスクアセスメントは主としてヒトが特定の物質に暴露されることによる発がんリスクを評価するようにデザインされている。現実はこの発がんリスクアセスメントは主として、ある特定の社会で、ある職業的または薬品により誘発されるヒトのがんを予防することに使用できることが証明されている。

しかしながら、もっと重要な一般人口の普通のがんのコントロールの効用については疑問である。

#### <発がんリスクアセスメントについての新しい考え方>

現在の発がんリスクアセスメントに存在する科学的な問題は、以下の2つの基本的な疑問に答えることで要約できる；

- 1) 発がんリスクアセスメントはリスクマネージメントの目的のために、または一次的がん予防の達成にとって真に有効であるか？

現在の回答は、我々の考えでは、イエスであるが、ある種の職業的がんについてのみで、一般人口の普通のがんについては非常に疑問である。

- 2) 発がんリスクアセスメントは科学的な証拠の進歩と発がん物質と発がんについての考慮を取り込んで適切に更新されているか？

この場合の回答はほとんどノーで、ある場合リスク（げっ歯類特有の発がん物質）の過大評価を避けるために必要で、イエスである。しかしながら、リスクの過小評価も避けるべきである。従って、発がんリスクアセスメントについての新しい考え方は適切で、信頼できる、そして実用的な次の3つの必要条件に絞られる：

- 1) ヒトにおける潜在的な発がんリスクを評価するために質的な情報のみに基づいたプロセスまたはロジックを作り出すべき

である。

- 2) アセスメントの結果は一般人口の一次発がん予防の達成に有効でなくてはならない。
- 3) リスクアセスメントの最終結論は、リスクマネージメントの実行に直接適用できるような形で表現されるべきである。

既に述べたように、リスクマネージメントは個々の発がん物質または発がん条件に対する暴露からの発がんリスクを排除または最小限にするための戦略を確立または実行するためのプロセスと定義される。通常、リスクマネージメントの最終決定は意図的または非意図的に関心のある化学物質に対して、科学的証拠および考えられる暴露の後遺症に関するその他の社会的、経済的、心理的問題に関する要因を考慮してなされる。従って、リスクアセスメントに要求される最終決定は、望ましくない物質はヒトの環境から除かれるかまたは最小限に抑えられるべきであるか、またはその存在は許容できるかについての科学的判断を含む。前の討論を考え、我々は環境化学物質の発がんリスクアセスメントに関する新しい考え方を概説したい。動物における発がん性、作用機作または代謝経路のような質的な情報の取得と分析については、我々がヒトにおける化学物質の発がんの潜在性をはっきりと決定するために、発がんに関する最新の知識と技術を継続的に取り込む有害性確認のためのステップを更新し、実施することが非常に重要である。しかしながら、定量的情報については我々は個々の化学物質についての質的なデータからリスクの大きさを大ざっぱに推定することだけが要求する。この新しい考え方に従う最終判断またはリスク判定の結果は、化学物質を仮に2つのグループに分類するものである。すなわち、1) ヒトの環境中から排除または技術的に可能な限りヒトへの暴露を最小限にすべきもの、2) 本質的に非発がん物質として取り扱われるもの。

グループ1) は「遺伝毒性のメカニズムを通じてヒトにがんを発生させる可能性のある化学物質 (例えば、1-ナフチルアミン、アフラトキシンB1、発がん性複素環式アミン、喫煙関連物質)」および「比較的低濃度で非遺伝毒性のメカニズムを通じてヒトにがんを発生させる可能性のある化学物質 (例えば、エストロジェンステロイド)、グループ2) は、「BHAまたはソルビトールのようなげっ歯類に特異的であると決められた化学物質」および「非常に高濃度で非遺伝毒性のメカニズムでヒトにがんを発生させる可能性のある化学物質 (例えば食塩、脂肪)」より成る。

リスクアセスメントに関する一般人の教育は、一次発がん予防を導くヒトの環境とライフスタイルを確立するために不可欠であることも強調しなければならない。例えば、「天然の発がん物質は有害ではないかまたは人口の発がん物質に比して有害性が低い」また「内因性発がん物質 (自己生体物質) は外因性発がん物質 (異種生体物質) より有害性が低い」というような誤った理解を払拭しなければならない。また、人は自分自身のリスクでのみ喫煙の習慣、日常の高脂肪食の消費を続けることが出来ることを学ぶべきである。

#### <結論>

発がんリスクアセスメントは「科学的な証拠」を「リスクマネージメント」または「一次発がん予防」に結びつけるプロセスである。がん予防の達成はがん遺伝子の活性化、がん抑制遺伝子の不活性化および遺伝子の不安定性の誘導を含む分子発がん領域における基礎研究の進歩に強く依存している。

がんリスクについての一般教育もまたがん予防に不可欠である。これに関連してILSIの活動、特に、Risk Science Instituteはこのような基礎的なプロジェクトの領域での科学的研究の促進と調整に向けられている。

林博士の基調講演に続きシンポジウム全体の序論として三森博士が毒性テストの国際的なハーモナイゼーションについて講演されたが、これは今後の毒性学が目指すべき重要なゴールと考えられる。さらに、ネブラスカ大学のコーエン博士が、リスクマネジメントにおける外挿のための病変の作用機序解明の重要性について述べられた。

これに引き続きシンポジウムは第1日「毒性学の将来」、「毒性テストへの新しい技術の応用」、「教育」、第2日「毒性学の最近の話題」のセッションが行われた。

「毒性学の将来」のセッションでは免疫毒性（ヴォス博士）、神経毒性（ゴールド博士）が討議され、従来の病理組織学的方法に加え、免疫組織化学、インシテューハイブリッド形成、などのテクニックの意義、またプロトオンコジーンの誘導についても討議された。

「新しい技術」として川西博士と関屋博士により同焦点レーザー顕微鏡の利用と動物組織における遺伝的変異の検出に有効なPCR-SSCP（ポリマーチェーン反応一本鎖コンフォメーション多型性）分析が取り上げられた。

「教育」のセッションでは、小西博士が奈良におけるILSIヒストパソロジー・セミナーの歩みにつき、モアー博士がRENI

（Registry Nomenclature Information System—実験用げっ歯類に自然発生する前がん病変および腫瘍性病変のコンピューターによる病理組織学検索システム）について報告された。RENIについては会場にコンピューターの展示があり、出席者が興味深くデモンストレーションを見学した。

「毒性学研究の将来展望」のセッションでは発がん過程で異数性をもたらす多段階の遺伝子変化、ゲノムの不安定性、について寺田博士の興味ある報告の後、マロンポート博士による毒性学、病理学研究におけるMRI生体内顕微鏡観察の発表があり、スライドで実際の画像を示され、極めて印象的であった。この技術が更に病理組織の観察に広く応用されれば、病理組織学の進歩に貢献すると思われる。スエンバーグ博士は、動物発がんデータからヒトの発がんリスクを推定する上でDNAの分子ドシメトリーとDNAのたんぱく付加体の研究の重要性を強調された。

黒川博士は酸素ラジカルがDNAの損傷を起し、発がんにつながる可能性とこれの測定に8-ヒドロキシグアノシンをマーカーとして使用することを示唆された。

最後にコロンバノ博士、山口博士、ネルソン博士により肝の化学的発がんにおける細胞増殖の問題、ホルモンが関与する発がん、についての報告があり、伊東博士のシンポジウム要約でプログラムを終了した。

本シンポジウムは毒性学の将来展望、特に発がんの機構に関しての毒性学的観点からの検討という重要な課題が熱心に論じられ極めて実りあるものであった。ILSIが先端的学術領域でのこのような国際的なコミュニケーションの場を提供することは意義深いものがあると思われる。

第1日終了後に行われたミキサーには、ILSIマラスピーナ会長、ILSI JAPAN角田会長、国立がんセンターの杉村名誉総長初め、多数が集まり、国際的な交流も深まり、学術セッションと共に意義深い催しであった。

「ILSI病理組織スライドセミナー」報告  
—奈良病理組織スライドセミナー オリジナルシリーズを完了—

日本国際生命科学協会  
事務局次長 福富 文武

過去11年間にわたり成功裡に執り行われてきた「実験動物の各種臓器における国際シンポジウムとILSI病理組織スライドセミナー」は、来年4月22～24日、奈良県新公会堂における第11回学会をもって、そのオリジナルシリーズを完結させた。

本年は、この完結を記念して、4月19～20日、東京において「毒性学の将来への展望」と題する国際シンポジウムを併せて開催したが、奈良においてもその続編として「毒性学の将来展望」国際シンポジウムが行われ、続いて「感覚器系における病理スライドセミナー」が行われた。

国際シンポジウムでは、杉村隆／林裕造博士による「環境化学物質の発がんリスクの評価についての新しい考え方」と題する基調講演が行われ、21世紀へ向けての試験研究のあり方が示唆され、続いて林裕造／三森国敏博士による毒性試験の国際的調和への取組み、J. L. ファーバー、U. モーア、高橋道人、関屋剛男、L. エルンスター、T. C. ジョーンズ各博士による毒性学各分野における新しい知見と考え方についての講演があった。

続いて、ILSI病理・毒性学研究所の企



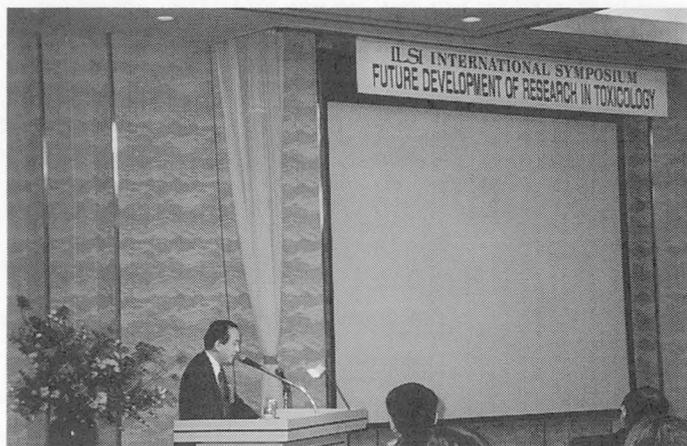
画開発による「実験動物の病理組織スライドセミナー」の最終回、感覚器系についてのセミナーを130名余の参加者が受講した。これまでのスライドセミナーには、延べ1,100名余の動物実験担当者が参加し、国際的な視野での病理学的知識を習得し、毒性試験の質的向上にいささかの貢献が出来たと

されている。日本でのこのスライドセミナーの病理・毒性学分野への貢献に対し、学会を後援してきた奈良市でも高い評価をしており、このシリーズの完結を機会に、企画実行委員会のT. C. ジョーンズ博士（ILSI研究財団）、U. モーア博士（ハノーバー医科大学）、小西陽一博士（奈良県立医科大学）に対し奈良市の大川靖則市長から感謝状が贈られた（前頁写真）。

以上のオリジナルシリーズの完結を機会に、今後のあり方について関係者の検討が進められている。

すでに、ヨーロッパではハノーバー医科大学において第2回シリーズが開始されているが、日本でも各方面からの要望もあり、これまでの内容をより応用的なものに再編して、1994年から奈良市において開始されることになった。

椿山荘における「国際シンポジウム」風景



講演中の林教授



伊東教授



会場風景

## 加工食品の日付表示の現状と問題点

安全性研究委員会

委員長 大下 克典

最近、加工食品の日付表示の問題については、行政、メーカー、流通・小売り、消費者それぞれの立場で関心が高まっており、関連する雑誌やマスコミに話題として多く取り上げられている。そこで、これらの情報と5月13日に健康産業新聞社（「食品と開発」セミナー係）主催で開催された緊急セミナー「食品日付表示改正の全容と企業の対応」を聴講して得た情報などを参考に、表題とした『加工食品の日付表示の現状と問題点』について私見も交え、まとめてみたい。

### 1. 加工食品の日付表示の現状

現在、我が国の市場で売られている加工食品の多くは、厚生省管轄の「食品衛生法」および農林水産省管轄の「農林物資の規格化及び品質表示の適正化に関する法律（JAS法）」によって、「製造（加工または輸入）年月日」、「品質保持期限」または「賞味期限（期間）」の日付表示が義務付けられている。さらに、法律でこれら日付表示が定められていないか、省略できる加工食品についても、製造業界・メーカーの判断や流通業界の要望により、自主的にそれらの表示が併記されているものがほとんどである。

しかし、近年、食品の多様化、製造・加

工・保存技術の進歩や国際的流通の拡大、更に消費者の鮮度・健康志向の高まり、スーパーマーケットなど小売り業界の商品管理の厳密化などの理由で、現行の日付表示の見直しの必要性が注目されるようになった。

特に、欧米から“多くの加工食品に製造（または輸入）年月日の表示が義務付けられていることは非関税障壁で日本市場進出の障害となっている。”と指摘されてきたことを受けたかたちで、国会においても、昨（1992年6月）の臨時行政改革推進審議会の「国際化対応・国民生活重視の行政改革に関する第3次答申」の「国際規格・基準等への整合化」の中で、「[イ] 食品衛生法に基づく食品の規格については、最新の科学的知見等を踏まえ、FAO/WHO合同食品規格委員会等の定める国際規格との整合化を図る。[ウ] 表示が義務付けられている食品の日付表示方法については、国際的な動向等を踏まえ、品質保持の期限表示について早急に検討を行う。」ことが求められた。

こうした背景の下で、加工食品の日付表示等に関し、行政的な立場から農林水産省は「食品表示問題懇談会」を、厚生省は「食品の日付表示に関する検討会」をそれぞれ昨（1992）年3月と12月に設置し、相互の連携

を図りながら、それぞれの話し合いが続けられている。その過程については一般に“食品の製造年月日表示消える可能性「(品質保持または賞味) 期限表示に統一を」欧米の外圧で検討中、厚生・農水省が着手”(朝日新聞1993.2.26)のように理解されているのが現状であろう。しかし、現在までに、農林水産省では第9回目(1993.5.14)、厚生省では第7回目(1993.5.17)の会合が開催されたが、いずれも確定的な結論を出すまでには至っていないとのことである。

## 2. 加工食品の日付表示の問題点

### (1) 行政の立場

我が国の加工食品の製造年月日表示は、昭和22(1947)年に施行された「食品衛生法」第11条を受け、昭和23(1948)年に施行された「食品衛生法施行規則」第5条にもりこまれたもので、本来の趣旨は戦後、GHQ(連合国最高指令官総司令部)の申し入れにより、食品衛生上の事故が生じた際の回収及び原因究明のため製造ロットを特定する符号の一つとして義務付けられた。

また、賞味期間表示は、JAS法の品質表示基準の一部として昭和51(1976)年にインスタントラーメンに対して導入された。賞味期間という言葉は、国際食品規格(Codex)でいう“Date of Minimum Durability”を農林水産省で翻訳したものであると云われている。さらに、品質保持期限表示は、食品衛生法に基づく「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令(乳等省令)」で昭和60(1985)年に常温保存可能品(ロングライフミルク)に対して義務付けられた。

このように、製造年月日は消費者にとって45年間親しんできた表示(言葉)である一方、賞味期間(期限)と品質保持期限は、いずれも平たく云えば“おいしく食べられる期間”を示す同義語でありながら、管轄する省庁の違いで別々の言葉が使用されている上、消費

者にとっては比較的馴染みが短く、その意味が十分理解されていないような扱いを受けていることが多い。

これらの日付表示を一本化し、しかもすべての加工食品に一律に適用することが、はたして可能なのであろうか。

しかしながら、少なくとも厚生省と農林水産省とで使用する言葉とその定義は一本化すべきで、特に、厚生省では法律(食品衛生法)上で「賞味」などという情緒的表現は受け入れられがたいということであるが、余り堅いことは云わず、広く整合性のある言葉を模索し、両省で統一して使用できるように配慮して欲しいものである。

### (2) メーカーの立場

製造年月日表示が小売り段階で鮮度管理の名の下に販売戦略に利用され、多頻度小口配送や返品、廃棄などの問題につながるようになってきた。このためにメーカーは製造の月・時間に合わせた生産調整と人員確保を強いられることになる。最終的には製品のコストアップとなり、メーカーにも消費者にも有利なことにはならない。

その他いくつかの理由もあり、日付表示として製造年月日をなくし、賞味期間(期間)に一本化するのはいに結構というのが大方のメーカーの考え方であろう。

他方、表示を変えるということは一時的にしろ、ラベルなどの印刷変更や製造現場における日付印字機械の調整・追加など手間と経費がかかるわけで、現在、製造年月日と賞味期間(期間)を併記しており、特に不都合もないから、このままでいいのではないか、という考え方もある。

いずれにしろ、作り出す製品の「日持期間」(?)から見れば千差万別の製品とメーカーがあるわけで、これを一律に論ずることは困難なことではなかろうか。

しかしこの際、メーカーとしても日付表示

について十分検討・整理して、そのルール・原則を統一できるように努力しなければならない。その中で大切なことは、たとえ賞味期限（期間）に一本化されたとしても、その表示する日付（期限）数値（期間の長さ）は個々のメーカー（業界団体の場合もあり得る）の判断で決定し、それにかかわる責任も負う覚悟で臨むことであろう。同一食品でも保存性を向上させることは個々のメーカーの技術開発の一つであり、それを消費者に知らせることはメーカーとしてのサービスの一環と考えられるからである。

### （3）流通・小売りの立場

卸売り業を含み、スーパーマーケット、コンビニエンスストア、生協、デパート、個人などの流通・小売り業界の多くでは、消費者の鮮度志向に対応するものとして「納入期限」や「販売期限」を設定しているという調査報告がある（調理科学 25(3),249(1992)）。

販売期限とは、「小売業者がメーカーの定めた賞味期限や製造年月日を基準に設定する店舗に商品を陳列し販売する期限をいう。」

納入期限とは、「小売業者が納入業者（メーカー及び卸売り業者）に対し、商品ごとに当該商品の賞味期限または製造年月日を基準に設定する小売業者への納入日の期限をいう。例えば、製造年月日から何日以内にとか、賞味期限の何日（何ヵ月）前までに納入するよという、納入日の期限をいう。」（JAS情報 28(2), 10(1993)）

これらの期限は小売業者単位ごとに独自に決められていることが多く、鮮度を売りものとした販売戦略に利用されているのが実状である。その結果、安値処分や返品・廃棄につながり、市場の混乱と社会問題を引き起こしていることも事実である。

これに対し、平成3（1991）年7月、公正取引委員会は独占禁止法運用ガイドラインを公表し、流通・取引慣行の中で、日付を理由とする返品に厳しい歯止めをかけた。つまり、

小売業者が賞味期限より短い販売期限を定め、その販売期限が経過したことを理由にして返品することは「優越的地位の濫用に該当する。」と明記した。しかし、これも十分守られているとはいえ、取引上、立場が弱い納入業者（メーカー、卸）は現在も泣き寝入りの状況のようである（明日の食品産業 '92・11, 11(1992)）。

こうした背景においても、一番重要なことは、消費者に製造年月日なり、賞味期限（期間）なり、その日付表示の定義・意味をしっかりと理解してもらい、小売業者が「納入期限」や「販売期限」を設定する必要の内容にするのが理想であろう。そのリーダーシップをとるのは、やはり行政ということになるか。

### （4）消費者の立場

「消費者には権利がある。その一つは選ぶ権利であり、また一つは知らされる権利である。21年前に米国大統領が言った言葉だ。仮に侵されようとしたならどうするか。消費者は組織を作って真っ向から反対しなくてはならない。これはIOCU（国際消費者機構）が主張している点である。」（ニッポン消費者新聞 H5.4.1）

日本消費者連盟は、機関誌「消費者レポート」（No. 855, 1993.2.27）の中で、加工食品の日付表示問題に関して『私たちが知りたいと思っている「製造年月日」「輸入年月日」「賞味期限（あるいは品質保持期限）」の表示は、いずれも消費者の知る権利、選択の権利として必要であり、奪われてはならないものです。』と、強く主張を述べている。さらに「同レポート」（No. 860, 1993.4.17）では、『加工食品の日付表示改悪』として、農林水産大臣宛に製造年月日（表示）廃止に反対である旨申し入れをしたことが報告されている。本文中より、その考え方について内容をそのまま転載させて頂くことにする。

①表示制度は消費者が適正な選択を行うため

に客観情報を与えるものでなければならない。製造年月日表示は、正に製造日という確かな客観表示である。

②賞味期限表示は、誰がどういう基準で設定するのか。また併せて保存方法も表示しなければ意味がない。保存方法が守られるかどうか確かではなく、あいまい表示と言える。

③可食期間の長い食品については、製造年月日と賞味期限を併記し、業界は消費者に対して情報提供の努力をもっとすべきである。

④多頻度小口配送や、賞味期限よりはるか前に販売期限を決めて返品してしまう小売り業界の習慣を先ず改めるべきで、消費者へ責任転嫁すべきではない。

⑤国際化と言うが、農水省資料の諸外国の日付表示制度を見てみると、製造日表示を行っているのは、日本、韓国、台湾。製造日表示とはほぼ同義の包装日表示を行っているのが、カナダ、オーストラリア。米国は日付表示は任意だが、乳幼児食品、酸性食品等や容器詰め食肉などに対し、包装日表示を義務づけている。ECは加盟国法律の平準化に関する指令で原則として賞味期限表示としているが、具体的な施行は各国の法律に基づくというもの。(農水省の言う)「国際化」とは貿易に都合よくという意味でしかない。

以上の考え方に基づき、日本消費者連盟は農林水産省に続いて厚生省とも交渉することである。

これらがすべての消費者の意見を代表するものと思われぬ点もあるが、実際に日付表示を見る消費者の立場として、納得できるような表示を望む気持ちは十分に伝わってくるように思われる。

### 3. 私見を交えたまとめ

それでは「加工食品の日付表示」について、一体どうすれば良いのであろうか。個人的な立場で結論を出せるわけではないが、どうも、すべての加工食品について、製造年月日と賞味期限(期間)を併記するとか、賞味期限の

一本化にすると言うように、一律に考えるのは無理のように思われる。

そこで、日本加工食品卸協会が行った代表的な加工食品の「日付表示に関する意識」の調査結果の中で報告されているように、加工食品をその保存性の観点から、いくつかに分類して考えるのがよいのではなかろうか。その分類例は以下のようなものである(JCA ニュース No. 1565, H5.3.21)。

①長期保存食品(1年以上)

②賞味期間の比較的長い食品(3ヶ月~1年程度)

③賞味期間の短い食品(2週間~3ヶ月程度)

④賞味期間の非常に短い食品(2週間未満)

これのどこで、どのように線引きするかは、問題であるが、例えば、「賞味期間の比較的短い食品」には、製造年月日と賞味期限を併記する。「賞味期間の比較的長い食品」は賞味期限(期間)のみを表示する。というように分けて考えてはどうであろうか。

いずれにしろ、日付表示が食品の品質保証の一部であることを考えれば、それらが合法的に消費者を含めた社会に受け入れられるものでなくてはなるまい。

そのためには、食品の「品質」をいかに科学的に評価するか、その方法も明示しなければならないし、製造年月日にしろ、賞味期限(期間)や品質保持期限にしろ、その定義・意味を明確にし、社会全体に十分すぎるほど知らせることが重要である。

最もありふれた結論であるが、加工食品の日付表示についても、自分たち一人ひとりが社会の構成員であり、消費者であることを考え、どんな立場にあるにせよ、消費者を中心に世界的・地球的な規模で有効・有利になることを先ず念頭におくことが大切なことであろう。

皆様のご意見・ご批判を頂き、今後の「安全性研究委員会」活動の参考にさせていただければ幸いですと考える次第である。



## ILSI 研究活動の動向

日野 哲雄  
大沢 満里子

### 1. 天然毒

この報告書は1992年12月にILSIヨーロッパ支部の Scientific Director, Dr. Paulus M. Verschurenおよび Dr. L. Contorから送られてきた天然毒についての検討委員会報告でその主要部分を訳したものである。このレポートで完結したのではなく、このレポートを読んで意見を寄せて欲しいこと、次のステップに進むために関心を持つ会社からの財政的援助を希望すると結んでいる。

#### 要約

この天然毒検討委員会の目的は、リスク評価について多方面からの重要度順位付けをすること、毒性学の評価を得るため必要とする研究を確定すること、評価を記載する方式と内容について可能な限りいつでも望まれている方向に従うこと、必要とされる研究を遂行しその成果を発表する研究所もしくは個人を確定することにある。

目標とする主要な点はIPCS（国際化学物質安全問題プログラム）と特にFAO/WHO内のJECFA（食品添加物に関する専門委員会）の活動範囲に必要とされる資料（報告書）を提供することであり、人間の健康に及ぼすリスク評価の中で長期間、低レベルで暴露される時のリスク評価についての資料を提供することである。この委員会ではリスク評価をしたりリスク評価について準備するのではなく、リスク評価が必要であるかどうかまたはそれが可能であるかどうかを示すことを目的としている。

このプロジェクトを実現させるために、IPCS/ILSI Europeではブレン・ストーミング・グループをつくり、1991年2月にジュネーブに集まった。そこで三つのサブ委員会（微生物毒、海藻類毒、本来の植物毒）が設立され、それぞれの担当で消費者にリスクを与えると考えられる毒性物のリストを作成することになった。この三つのサブグ

グループ（この三つの実行グループのレポートに基づいて）および検討グループの委員が1992年5月に英国のカーシャルトンに集まった。

厳格な基準に基づいて順位付けを確定することは不相当と思われたので、まとめの表に示した程度で満足すべきこととした。これらの表には評価ができていないか、またはこれから必要とされているかが別欄に記され、毒性学上の評価がなされるための研究が必要であればそれを遂行し、発表できる研究所もしくは個人名が記されている。順位付けのグループ分けは（High：高位度、Medium：中位度、Low：低位度）とし、それぞれの化合物が評価に対してと研究の必要性との両面に対してつけられている。

評価のためにJECFAとEHC（環境と健康に関する規準）に提出する資料の表示法を考えて、この委員会は基本的にはEHCとJECFA/JMPRの準備資料としての表示法（書式）ガイドラインを採用した。

最終報告はIPCS専門分野に提出することになるが、サブ委員会メンバー達、ILSI Europeの会員各社、他の関心を持つグループの意見を求めながら、彼らが関心を示すところは何かを問い、財政的な援助に賛意を求めて進めて行く。

彼らの意見や財政的な約束は、IPCSとILSI Europeの責任者と議論をして次にどのような仕事をするかを決める。1992年の終わりまでにこの仕事をまとめる議論を可能にするために十分なフィードバックを期待している。

この委員会はさらに2年間（1994年まで）会合を続け、次のことを討論するつもりである。

- 新しい進展がみられた時の進捗状況と、遭遇する難しい問題点
- 新しく決めるべき順位付け（順位付けの改訂）
- 新しい物質（例えば3-ニトロプロピオン酸）について

## 1. 緒言（討議の経過および選定の条件）

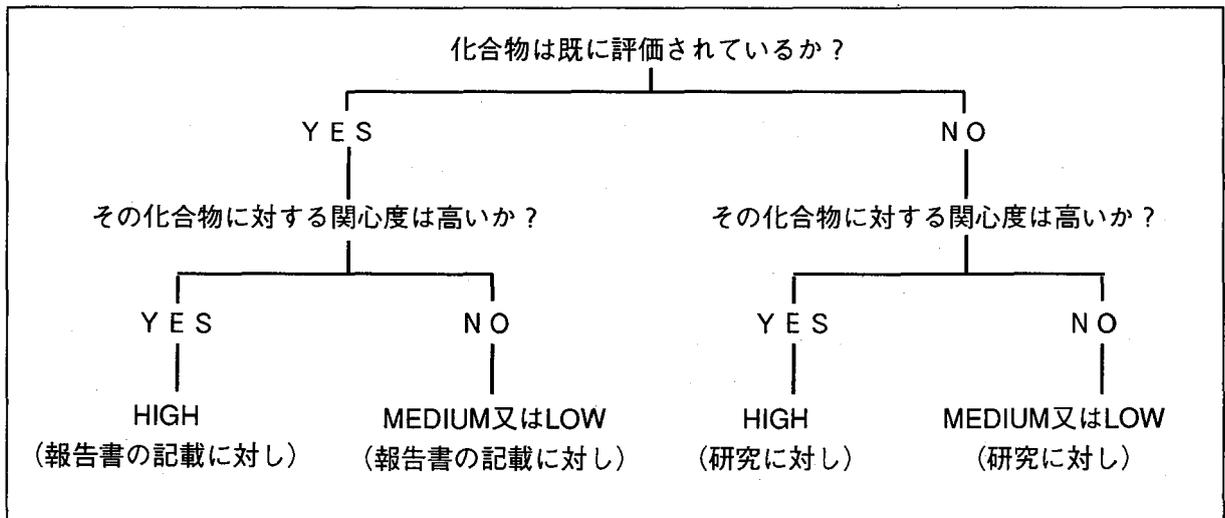
ブレーン・ストーミングで、要約で述べた目的などを決め、討議の後、選定条件、順位付けの決め方などを定めたので主要点のみ記す。

順位付けの際は、対象となる人間の器官を考慮しないが、違う毒物が同じ器官に害を与えるときには情報を加える方がよい。肝臓毒とか腎臓毒とかそれぞれの毒物をグループ分けできることには興味がある。

人間に対する暴露については、人口の大きさによって補完されなければならないとか、

短期間の暴露でも長期間影響を及ぼすとか、短期の暴露が後になって影響が出るとか、選定範囲に問題が残った。

多くの毒物は植物に存在していて、その植物は広く多くの国々で消費され、栄養源として重要なものであることは明瞭であるが、添加物として使う植物中の毒物については、受け入れるべきかどうか討議されたが、その毒性の影響の大きさによって決めるべきことにした。更に毒性学の研究を研究所等に依頼しようとしても、その毒物に興味を示さないために選定すべき研究機関が見当たらず、研究コストについても考慮せねばならぬこと



もあった。

順位付けの決め方は上図の方式によることを Steering Group で定めた。

この会合のまとめとして次の事項が賛成の上決められた。

- 賛同を得た規準によって健康リスク評価が必要とされる毒物の確定と順位付けを行う。
- EHCとJECFAが要求している評価書式に従ってそれぞれに報告する。
- 毒性学上やその他の評価値に欠陥があり、高い健康リスクを与える可能性のある毒物を確定する。
- 現在の暴露と毒性効果についての知識では人間に与える危害がそれほどでもないと考えられている毒物を表示する。
- 必要とする研究を遂行することの可能な研究所または個人を確定する。

## II. 本来の植物毒

担当委員：Dr. J. Gry (Soborg)

Dr. R. Fenwick (Norwich)

Dr. J. Norman (London)

Dr. J. Schlatter (Schwarzenbach)

先ず食素材となる植物がもともと構成成分としている毒物であり、長期暴露しているために毒性効果が認められているものが先ず選定された。しかし、アレルギー反応を起こしまたは感受性反応を示す物質、栄養物の効果を阻害する物質、低分子フェノール系物質、フラボノイド、ポリアセチレン化合物、リシン、酵素阻害物と大部分のテルペン類は除くことにした。その結果20の化合物が選ばれ、サブグループで検討した。その結果を付表1に示す。

Steering Group会議ではこの中からクマリン、シアン化合物を含むグリコシド、サイカシン、グリコシノレート、グリチルリジン、ヒドラジン、メチルキサンチン、豆に含まれるレクチン、タンニン、毒性アミノ酸、ヴァイシン、コンヴァイシンは検討しないことに決められた。表1に結論となった10化合物を表示し、注も示した。付表1は参考になる点が多いので注の次に掲げた。

表1：本来の植物毒の重要度順位付け表

化合物	評価			研究の必要性		研究所または個人 <sup>1</sup>
	完了	必要		種類	順位付け	
		公表されたデータ	順位付け			
フラノセスキテルペン類	未	部分的	High	暴露試験 毒性 <sup>2</sup>	Medium High	神戸大学 <sup>3</sup>
グリコアルカロイド： α-ソラニン、α-カコニン	完了 <sup>4,5</sup>	部分的	Medium (再評価の為)	毒性 <sup>6</sup>	Medium <sup>7</sup>	ATO <sup>8</sup> ,RIVM <sup>9</sup>
茄子、トマトの グリコアルカロイド	未	僅少	Medium <sup>10</sup>	暴露試験 (種類別、濃度別) 毒性 <sup>11</sup>	Medium <sup>10</sup> Medium <sup>10</sup>	ATO <sup>8</sup> ,TNO <sup>12</sup> NFA(S) <sup>13</sup>
フロクマリン類	完了 <sup>14</sup>	殆ど完成	High <sup>15</sup> (再評価の為)	暴露試験 毒性 <sup>16</sup>	High <sup>15</sup> Medium <sup>15</sup>	FDA(USA) <sup>17</sup> ARS(USA) <sup>18</sup> FOPH(CH) <sup>19</sup>
イソフラボノイド	未	部分的	High <sup>20</sup>	暴露試験 毒性研究	High <sup>20</sup> 進行中(UK)	AFRC <sup>21</sup> MRC <sup>22</sup>
メチレン・ジオキシー ベンゼン関連プロベニル ベンゼン	完了 <sup>23</sup>	部分的	Medium <sup>24</sup> (再評価の為)	暴露試験 代謝研究 毒性 <sup>25</sup>	Medium <sup>24</sup> 進行中	St.MH <sup>26</sup> 〃 〃
フェニルヒドラジン	完了 <sup>27</sup>	部分的	High <sup>28</sup> (再評価の為)	暴露試験 <sup>29</sup> 毒性 <sup>30</sup>	High <sup>28</sup> High <sup>28</sup>	MAFF <sup>31</sup> NFA(DK) <sup>32</sup> IT(Zurich) <sup>19</sup>
ピロリジジン・ アルカロイド (PA's)	完了 <sup>34</sup>	部分的	? (再評価の為)	暴露試験 他のPA類の毒性	Medium	MAFF <sup>31</sup> ,NFA(DK) <sup>32</sup> MRC,Carshalton <sup>33</sup>
サポニン類	未	部分的	Medium <sup>35</sup>	暴露試験 <sup>36</sup> 毒性 <sup>37</sup>	Medium <sup>35</sup> Medium <sup>35</sup>	IFR <sup>21</sup> AVU(DK) <sup>38</sup>
ルピンアルカロイド	未	部分的	Medium	毒性 <sup>39</sup>	Medium	GPWA <sup>40</sup> ,INTA <sup>41</sup> BIBRA <sup>42</sup> ,MAFF <sup>31</sup> HPB,(Canada) <sup>43</sup>

注

1. 専門とする研究所または個人とは評価を必要とする団体に報告書を提出する準備ができていながら、必要とされる研究・実験を遂行できるところである。報告書は包括された表でなくとも、簡潔にまとめられた表でよい。
2. 影響が現れないレベル (NOEL)、変異原性、DNAを含めての高分子物質との結合実験が行われている。
3. 神戸大学、神戸市灘区六甲町
4. 1992年にJECFAにより評価され、WHOによりWHO Food Additive Service No. 30に掲載される予定。
5. Nordic Working Group on Food Toxicology and Risk Evaluation, 1991
6. 影響が現れないレベル (NOEL)、催奇性と亜慢性毒性の研究が進行している。

7. 順位付けはソラニンを含む「じゃがいも」の消費量が多いことを考慮している。
8. A T O : Agrotechnological Research Inst., Wageningen, The Netherlands
9. R I V M : National Inst. of Public Health & Env. Protection, Bilthoven, The Netherlands
10. Mediumとしたのは人間に対する毒性が報告されていないからである。
11. 人間に対する亜慢性毒性、催奇性試験および観察
12. T N O : Toxicology and Nutrition Inst. Zeist, The Netherlands
13. N F A : National Food Administration, Uppsala, Sweden
14. IARCモノグラフ, Vol.40, 1986 and Suppl. 7 (1987) に掲載された I A R C による評価
15. 完全な評価の為には沢山のデータは不要であり、順位付けは High にランクすることができる
16. フロクマリン類の相互干渉作用である。
17. U S F D A : Food and Drug Administration, Rockville, U.S.A.
18. A R S : Agricultural Research Service USDA, Texas, U.S.A.
19. F O P H : Federal Office of Public Health Inst. of Toxicology, Schwarzenbach, Switzerland
20. 婦人や菜食主義の人達に対してエストロゲン (女性ホルモン) 効果を示すというリスクを与える。
21. A F R C : Food Research Inst. Norwich, Norwich, U.K.
22. M R C : Medical Research Council, Cambridge, U.K.
23. サフロールとイソサフロールは化学構造と効果が似ていて、このグループに属すると考えられる。  
: IARCモノグラフ Vol. 1, (1972), Vol. 10 (1976) and Suppl. 7 (1987)
24. 順位付けは低暴露を基にして評価した。
25. 古い発がん性の研究を確認することになっている。
26. S t . M H : Saint Mary's Hospital, London, U.K.
27. I A R C (1983~1987) の結果が再評価されることになっている。アガリチンは評価済み。  
IARCモノグラフ, Vol. 31 (1983), Suppl. (1987)
28. 茸類の新鮮物中に高含量で見つかっていて、発がん性化合物が存在するとみられている。
29. アガリチン以外のフェニルヒドラジンを含む物質の存在を調査・研究する必要があるし、加工によってあるいは調理によってどの様に影響されるのかの研究が必要である。
30. 発がん性が研究されなければならない。
31. M A F F : 英国農水食品省、Norwich, U.K.
32. N F A : National Food Agency of Denmark, Soborg, Denmark
33. M R C : MRC Toxicological Unit, Carshalton, U.K.
34. I P C S で1988から他のピロリジニアルカロイド類に研究が広がっている。
35. 人間に関してのデータがない。暴露は高度である。
36. 家庭や工場における調理・加工を含めて暴露調査が必要である。
37. 毒物の吸収に関する影響を動物実験から人間について関係づける。
38. A V U : Royal Veterinary and Agricultural University : Copenhagen, Denmark
39. 亜慢性および慢性についての研究
40. G P W A : Grain Pool of Western Australia, Australia
41. I N T A : Agriculture Research Inst. Madrid, Spain
42. B I B R A : BIBRA Toxicology International, Carshalton, U.K.
43. H P B : Food Directorate, health Protection Branch, Ottawa, Canada

付表1：本来の植物毒サブグループのまとめ表

化合物	暴露状況 (E)	生産	毒性	順位付け	要求されているデータ
クマリン類	附香剤として食品に加えられ暴露される。一例としてウッドラフは製品中に400mg/kg用いられている。(クマリンとして)他に治療薬としてのハーブに入っている。		CoEはクマリンのTDIを0.1mg/kg,日と決めているがラットの発癌性試験で影響なしとされたデータである。	Medium	人間における代謝と暴露データ。グリコシドとして存在するクマリン類を含めての存在と毒の性格。
シアン化合物を持つグリコシド	キャッサバを主食とする地域ではシアン化合物として25mg/日以上摂取していると思われる。他の原料からは少ない。	世界で157,656千トンのキャッサバが生産されている。(FAO,1990)	甲状腺腫に関連しているが、神経系とか他の病気たとえば「Konzo」病との関係も確認されている。	Medium/Low	食品の健康に対する暴露試験データ。たとえば亜麻種子(破碎)における存在と消費。甲状腺腫やその他の病気が長い間の暴露によって生ずるかどうかを明らかにすべきである。JECFAによって評価されようとしている。(1992年2月)
サイカシン	「そてつ」の粉(食用)の消費について情報が少ない。サイカシンの含量は幅があるが、30~40g/kgを越えないであろう。食物が欠乏した時のみ「そてつ」の粉が食べられるとも言われる。		「そてつ」の粉を5~10%混合した餌でモルモットを飼うと肝臓腫瘍が生じ、動物では発癌性変異原性があることが示されている。人間の肝硬変に関連するとも言われる。	Medium	「そてつ粉」や他の植物について暴露試験が必要。食料が欠乏した時のみ「そてつ」の粉が食べられているか確認の要あり。
フラノセスキテルペン類	「さつまいも」の中に数100mg/kg存在する少数のデータしかない。「さつまいも」を主食とする地域では暴露は高いと考えられる。	世界で131,707千トンの「さつまいも」が生産されている。(FAO,1990)	肺に害を与える、最低の毒性を示す量は不明。高分子量の物質に結合する。	High	暴露試験のデータ、存在、消費量。主要成分の毒性の特性について(たとえば変異原性)
ジャイロミトラ中のヒドラゾン類	完成されたと見られる。		完成されたと見られる。	Medium	僅かの国でのみ使われ暴露は少ない。残留するヒドラゾンの量、分解生成物の分析値が必要とされる。発癌性の試験が更に必要である。
イソフラボノイド	豆類に存在し、主として大豆で言えば数1000mg/kg存在し、1人当たり500mgの暴露量となる。	世界で107,760千トンの大豆が生産されている。(FAO,1990)	飼料に存在する濃度で動物にエストロゲン効果を与える。婦人に対しても1日60g大豆蛋白を食べるとその影響が出る。	High	暴露試験の最新のデータ、リスクアセスメントが必要。他の物質との複合暴露試験がUKで進行中。イソフラボノイドの他の給原を調査する必要あり。
ルビンアルカロイド	一般的にハーブ茶や治療薬として暴露されている。ルピナス粉は新しい食品である。パンに混ぜて食べることがある。同類物質は豆乳、豆腐などにもある。		ルピナス粉を餌に入れて育てたラットの子孫は対照に較べF1,F2共に肝臓で減少している。しかし毒性に関するデータベースではまちな結果で、毒性がないと結論づけることはできない。	Medium	ルビンを基本にした製品の暴露試験が必要。何の製品が可能であるか、消費されているか、誰が食べているかの調査。長期間齧歯類に食べさせる試験が必要。
メチレンジオキシベンゼン類	一般的にはハーブ、香辛料から暴露されるが、治療薬としてハーブから或は人参やセロリ、パーバンなどから暴露されるので量的には確定されない。		肝臓毒と共に発癌性や変異原性をネズミ、ハツカネズミを用いて特異的な代謝活性の手法でその変化の程度を見る。	High/Medium	ネズミやハツカネズミの毒性試験を明らかにして人間に対してのアセスメントを行う。他のメチレンジオキシ、或はプロベニルベンゼン類がどの植物にどの位存在するかの調査と毒性の重要性を調査すべきである。
メチルキサンチン類	平均摂取量は200mg/日であるが多い人は600mg/日以上であり、主な給源は茶とコーヒーである。	5,964千トンのコーヒーと2,522千トンの茶が生産されている。(FAO,1990)	中枢神経を刺激し、心冠状動脈系に他のコーヒー中の物質と共に血中コレステロールを上昇させる影響を与える。乳児に対するデータは不足。腎臓や脾臓に対して弱い発癌性が認められるデータがあるが、他の研究では認められない。	Low	機械論的研究(刺激を与える方法も考慮して)が必要。疫学的調査を続ける。
豆類のレクチン類(フィトフェマググルティニン類)	レクチンは栽培されている豆類蛋白の10~15%を占めている。豆科特栽培種の豆は世界で主要産物の一つである。レクチンは豆を加熱調理することにより完全に破壊される。	乾物として豆類は世界で16,294千トンが生産されている。(FAO,1990)	腸内の粘液物質と結合して腸の微繊毛の傷害を起こす。	Low	過激な外毒の結果もう一度毒性を発揮するようになるかの試験。少量のレベルでの暴露を豆類その他の食品から受けていると慢性或は亜慢性の影響を与えるかどうか不明確。

付表1,の続き

化合物	暴露状況 (E)	生産	毒性	順位付け	要求されているデータ
ハラタケ類に存在するフェニルヒドラジン類	デンマークにおける平均摂取量は2~4mg/日より低い。調理法の差があるが1回に食べる量は20~60mgまたはより少ない。	世界で栽培されている茸類は1.2百万トン以上である。(1986)	野性の茸や栽培茸に3種類のフェニルヒドラジン誘導体があるが、それだけが主要なアガリチン類ではない。それはハツカネズミの実験で発癌性が認められたものである。乾燥した或は煮た茸にはネズミの試験では発癌性は認められない。研究の適正な基準はない。	High	アガリチン以外のヒドラジン含有物の存在についての研究や、栽培茸のヒドラジン分解物の研究が必要である。異なった種類の栽培茸のアガリチン含量についての情報、栽培方法の違いから来る量的な影響について情報が必要。新しい試験法のガイドラインに従ってハツカネズミ以外の動物で毒性機構の研究や発癌性の研究が必要。
ピロリジンアルカロイド	約200種類の化合物が知られている。暴露は主として食習慣により異なる。アルカロイド含量はコンフリーの根で乾燥中20g/kgに達している。		主なピロリジンアルカロイドは動物試験によって発癌性 (TD50 0.1~2mg/kg.bw) と変異原性が認められる。肝臓毒は約1mg/kg.bwであるが最小毒性発揮量は不明である。少量でも蓄積することによる毒性が考えられる。	High	多くの種類のピロリジンアルカロイドが複合した暴露試験が要求される。消費者教育によってリスクの概略が知られている。
サポニン類	食品からの主な供源は豆類(50g/kg乾燥中)、アルファアルファ(50g/kg乾燥中)である。英国では2mg/日位摂取しているが或る菜食主義者は93mg/日に達していると言う。	59,430千トンの豆類が生産されている。(FAO,1990)	腸の内壁通過性に影響を及ぼす。鳥類や単胃動物に発育不良を起すことがある。	High/Medium	他の天然毒の吸収に影響しているかの調査が必要。 in vitroの試験や動物試験の結果から人間に対するアセスメントをしなければならない。 製造工程や調理工程での影響も研究の要あり。
タンニン類	主として加水分解可能なタイプのものが1g/日を越えていない。信頼されるデータは少ない。茶を飲む人達や特別な食習慣(ゾルガム、ハーブ飲料)を持つ人達は暴露が多い。	58,190千トンのゾルガムが生産されている。(FAO,1990)	詳しくは知られていない。発育を阻害する影響がある。抗癌性効果があるという主張もある。疫学調査によれば緑茶に含有する加水分解可能なタンニン(エラゴ酸)は抗癌性があるが、高タンニンを含むゾルガムからつくられる食品、飲料に含まれる濃縮されたタンニンは発癌性を示す可能性がある。	Low	進歩した分析法および疫学調査のデータが必要。
毒性を持つアミノ酸類	暴露量は測定されていない。チツク豆やサイカッド(ヤシ科の植物)の実の中に主な毒性アミノ酸が含有している。欧米の国々では食品中に毒性アミノ酸は主要成分ではない。		一般的には充分に公表されていないが、B-N-oxalylamino-L-Alanine(BOAA)とB-N-methylamino-L-Alanine(GMAA)がグルタミン酸の拮抗物質としてモーター・ニューロン症の原因物質であると信じられている。	Medium	BOAAとBMAAを含めて毒性アミノ酸の暴露試験データと毒性データが必要である。 特に動物で認められた影響が人間でも起るかが必要とされている。他のアミノ酸S-methyl-L-Cystein(SMC)、S-methyl-L-Cystein Sulfoxide(SMCO)がどのように人間の健康に影響するかのデータが要求されている。
ヴァイシンおよびコンヴァイシン	広幅豆を栽培している地域で未成熟のさやを食べると2gのヴァイシン、1gのコンヴァイシンが一食で摂取されることがあり得る。	4,312千トンの広幅豆が生産されている。(FAO,1990)	グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼを欠乏している人にそら豆症を起す。(アグルコンが赤血球にフリー・ラジカルを生じさせ、グルタチオンの供給を減少させ、赤血球のエネルギー交換を破壊させる)	Low	長期間ヴァイシン、コンヴァイシンについてネズミで暴露試験を行い、慢性毒性、亜慢性毒性が認められるかどうかの試験が必要。 消費者に対する教育が必要。
フロクマリン類	主な摂取源はセロリー、またはセロリー類のスライス。普通は1mg/人以下(米国では1.3mg/人)		長波紫外線にさらされると光による害(エリテマ)、変異原性、発癌性を持つようになる。 ネズミに対しては光がないと発癌性を示す。	Medium/High	主要食品に含有されている量、柑橘類、野菜の皮に含有される量。異なったフロクマリンの協同による作用。毒性動力学的研究。光による害が現われる最低量、およびその他の研究。
グリコシノレート類	英国では個人当たり300mg/日位迄十字花植物の野菜から摂っていると思われる。Brassica属の野菜は新鮮物当たり1~4g/kg含有する。	世界では37,244千トンのキャベツが生産されている。(FAO,1990)	グリコシノレートの加水分解物は甲状腺肥大を起す生理活性を持つが、初期の研究では人間の甲状腺とグリコシノレート暴露の間には確信を持たせる関係は見られない。グリコシノレートの一つであるシニグリンから生じたアリルイソチオシアネートはAmesテストで変異原性を示したがネズミの試験では催奇性はなかった。	Low	現在ではBrassica属に存在する予防因子の存在に関心が集まっている。甲状腺との関連があるかどうかははっきりさせる研究が必要。

付表 1, の続き

化合物	暴露状況 (E)	生産	毒性	順位付け	要求されているデータ
グリコアルカロイド (ソラニン、カコニン)	デンマークおよびチェコスロバキアでは141g、132gの馬鈴薯を食べているが最大30mg/人日摂取していることになる。一般的には15mg/人日より多くはないであろう。	世界では269,561千トンの馬鈴薯が生産されている。(FAO,1990)	アセチルコリンエステラーゼを阻害するが、これは興奮させるメカニズムばかりでなく、腸管内の反応と神経効果を示していると思われる。多分催奇性があるであろう。	Medium /Low	コリンエステラーゼ阻害以外の作動メカニズム研究。他種のグリコアルカロイドとの併用による催奇性研究。影響の現れないレベルの確定。他のグリコアルカロイド含有物の調査。たとえば緑色トマトや茄子など、グリコアルカロイドの二種が相乗的な効果を示すかどうかの試験 (ソラニンとカコニン) がJECFAで1992年2月に評価されている。
グリチルリジン	英国では甘草から1mg/人日、デンマークでは10mg/人日平均的に摂取している。1日に94mgから数g摂取すると興奮状態になることが報告されている。甘草を食べるという食習慣は民族的に個人的に大きな差がある。		11-β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ系を阻害するのでナトリウム、水が排他され難くなり、高血圧、ハイポカレミア症状を示し、レニンアルドセテロン系を抑制する。EECの食品科学委員会ではグリチルリジンが1日100mgを越えないように決めようとしている。ADIを決める程のデータは集まっていない。	Low	他の国々の特殊な摂取データを必要としている。

III. 海藻類 (貝毒、魚毒の一部も含む)

- 担当委員: Dr. T. Aune (Norway)  
 Dr. H.P. van Egmond (The Netherland)  
 Dr. P. Lassus (France)  
 Dr. G.J.P. Speyers (The Netherland)  
 Dr. M. Waldock (United Kingdom)

下痢性貝毒 (diarrhoeic shellfish poisons: DSP) と麻痺性貝毒 (paralytic shellfish poisons: PSP) については、研究結果が得られているが、シグワテラ (ciguatera; 魚肉中毒の一例) や、新鮮水藻毒については担当者たちにも専門家が不在で、詳細が不明のため討議できなかった。

PSPはアミノプリン系の化合物で、少なくとも18種類あり、すべて神経毒であって哺乳類に対して急性毒性を示す。その毒性の単位を一匹のネズミを24時間以内に殺す量を1単位とし、スタンダードとしてサキサトキシン (STX; イガイに含まれる

毒化合物;  $C_{10}H_{17}N_7O_4 \cdot 2HCl$ ) を用いる。PSP毒の強さはほぼSTXの毒素の強さに匹敵するので、「 $\mu g$  STX equivalent/kg · b.w.」という単位を示す。哺乳類や鳥類の経口LD<sub>50</sub>は90~280  $\mu g$  STX/kg · b.w.の範囲である。麻酔的な症状を現す経口投与量は人間の例で144~1,600  $\mu g$  STX/人と幅のある範囲が示され、致死量は300~12,400  $\mu g$  STX/人とされている。また生貝に含まれる許容量は40~80  $\mu g$ /100g (STXも同じ) が提案されている。

DSPはポリエーテル化合物の数群を指すのであるが、生物に対する影響は異なる。下痢症状を起こすと言うのは一種の麻痺作用の症状 (小腸における) であるので、diarrhoeic shellfish poisonという名称で全化合物と呼ぶのは不適當である。

毒性の強さなど小腸を用いて吸収上覆組織の再生不能になる量を Okadaic AcidやDTXIと比較してみるのものであるが、明確なデータは出ていない。このようにDSPはPSPに比べて実験が少なく、特に慢性毒について不足しており、発がん性や心臓や肝臓疾患に対する研究が必要である。

表2：海藻毒（貝毒、魚毒の一部を含む）の重要度順位付け表

化合物	評価		研究の必要性		研究所または個人名 <sup>1</sup>
	完了	必要 公表されたデータ 順位付け	種類	順位付け	
PSP-毒	完了 <sup>2</sup>	部分的 High <sup>3</sup> (再評価に対し)	精製された化合物を取り出すこと。 分析方法 毒性研究 <sup>5</sup>	High <sup>3</sup> High <sup>3</sup> High <sup>3</sup>	HPB(Canada) <sup>4</sup> BCR <sup>6</sup> , FDA <sup>7</sup> Botana <sup>8</sup> , TR <sup>9</sup> RIVM <sup>10</sup>
DSP-毒	完了 <sup>2</sup>	殆どない Low <sup>11</sup> (再評価に対し)	精製された化合物を取り出すこと。 分析方法 発癌性試験 <sup>12</sup>	Medium <sup>11</sup> Medium <sup>11</sup> Medium <sup>11</sup>	CBR <sup>6</sup> , Yasumoto <sup>14</sup> Norte <sup>13</sup>
ASP-毒 (ドモイシ酸) 15.16	未	部分的 Medium <sup>10</sup>	CNS (中枢神経系) 分析方法	進行中	HPB(Canada) <sup>4</sup>
Ciguatera-毒 (シグワテラ) 17	完了	?	(再評価) 毒素の精製 バイオアセシ 疫学的調査		Bagnis & Legand <sup>18</sup> Fremy <sup>19</sup>
新鮮水藻毒 (microcystins) 16.20	未	部分的 Medium	分析方法 純粋な化合物 毒性研究 暴露試験	Medium Medium Medium Medium	Carmichael <sup>21</sup>

- 注 1. 植物毒の表の注1と同じ。
2. IPCS (国際化学物質安全プログラム)、EHC (環境・健康規準) の発刊 No. 37 (1984)
3. 安全について時間的余裕のないこと、PSPの害が世界的であること、PSP毒を生産する海藻が増えていることから順位付けを High に決められた。
4. HPB: Food Directorate, Health Protection Branch、カナダ厚生省、Ottawa, Canada
5. 経口急性、亜急性毒性試験、代謝の傾向、個々の毒物についての作動メカニズム
6. BCR: Community Bureau of Reference, Commission of the EC, Brussel, Belgium
7. FDA: Center for Food Safety & Applied Nutrition, Seafood Toxins Research Proj., FDA, Washington, DC, U.S.A.
8. L.M. Botana: Univ. de Santiago de Compostella, Dept. de Farmacologia, Lugo, Spain
9. TR: Torrey Research Station, Aberdeen, Scotland, U.K.
10. RIVM: National Inst. of Public Health & Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands
11. 評価の順位付けは、DSPが発がんを促進させる可能性があり、この毒を持つ種が地域的に広がりをみせているが、下痢症状という主症状からみて、Lowあるいは Mediumと決められた。
12. 腫瘍の発育を促進する作用
13. M. Norte: Univ. de la Laguna, Centro de Productos Naturales, Tenerife, Spain
14. T. Yasumoto: Faculty of Agr. Tohoku Univ., Sendai, Japan
15. ASPは amnesic shellfish poisonの略で、健忘症にかかるという毒性を持ち、1987年には Canadaで 107件の中毒があり、3人が死に至った。下痢症状も4年以上に及ぶ記憶喪失と共に起きる。これらの実験によると最高限度は貝重量g当たり20µgが人間に対しての発現レベルと考えられている。

カナダでは再発防止プログラムが活動しており、最近ではカリフォルニア沿岸地区でも発見され、広がりをみせている。中毒症状がさほど特徴的でないため、ASPの存在は世界に広くは認められておらず、その理由から世界的に起こっているという報告がないのかもしれない。

16. 海藻毒委員会（サブ委員会）の中には、ASP及び microcystinsの専門家がいなかったため、詳細は議論しなかった。
17. Ciguatera毒のグループに関して、海藻毒委員の中に専門家がいなかったため紹介はできなかった。Ciguatera毒は、熱帯・亜熱帯の魚に存在し、他地域に出荷されている可能性がある。しかし毎年5万人以上の人々が中毒にかかり、吐き気、麻痺、刺痛という急性毒性と慢性的な毒性を持っているので、この毒素類に関して将来は詳しい報告が必要とされる。
18. R. Bagnis and A.M. Legand : Inst. de Recherche Medicales Louis Malarde, Tahiti, French Polynesia
19. J.M. Fremy : CNEVA Lab. Central d'Hygiene Alimentaire, Paris, France
20. 新鮮水青緑海藻類毒すなわち microcystinsは飲料水の給源から起こる可能性もある。フィンランド、オーストラリア、英国で関心が持たれている。腫瘍発育を促進する影響がある可能性がある。ある種の青緑色海藻は健康食品として推奨されているが、これらにも海藻毒が存在しているかも知れぬ。
21. W.W. Carmichael : Dept. of Biol. Sciences, Wright State Univ. Dayton, U.S.A.

#### IV. 微生物毒

担当委員 : Dr. W. de Koe (Rifswijk)  
Dr. H. Frank (Karlsruhe)  
Dr. C. Frayssinet (Villejuif)  
Dr. G. Dirheimer (Strasbourg)

討議中に出た問題点、研究の必要性について要点のみを記す。

オクラトキシンA (OTA) 及びその同族体 (フェニルアラニンが入れ替わった) について、最近では発がん性及び遺伝子毒が動物試験で明らかになってきた。摂取量や摂取している人達の血中濃度はヨーロッパの数カ国で測定されているが、アフリカ、アジア、アメリカ諸国でも必要とされる。

食品中にシトリニンが見いだされる事実は世界的に見られるが、量的には未調査である。食品を調理するときに破壊されてしまうほど不安定であるが、分解生成物の毒性については未知であり、食べる時の食品中にどのくらい存在しているか分析法を開発しなければならない。

また、食品中に存在して摂取されているエルゴアルカロイドについて分析例が少ないし、

低レベル暴露による慢性毒が研究されねばならない。

トリコテセン類に属するデオキシニバレノール (DON) の存在は世界的に広まり、中国とインドで大規模な中毒を起こしたことが報ぜられている。DONはIARCで1992年から毒性評価がされる予定であり、カナダでは長期間の発がん実験が行われている。

*Fusarium moniliforme* (及び同種の菌) の産生する毒素は、中国やアフリカのトランスケイにおける食道がんと関係があるとされている。

中国におけるかびが生えたさとうきびの毒の病因学的研究が Dr. Chenにより報告されている。これによる中毒は特徴ある疫学的・臨床的症状を有していて、1972~1978年の間に800件が中国の13県に発生し、10%が死亡していると報ぜられている。Dr. Chenによると、*Arthrinium* sp.属の菌が産生する3-ニトロプロピオン酸であるとされているが、再確認が必要である。

アフラトキシンB<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>は1992年にIARCで毒性評価が行われているが、これらの毒素と肝ウイルスのよう

な危険因子との干渉作用についても研究が進行中である。

ゼアラレノンについては深く討議されな

ったが、エストロゲン負荷時の試験を行う必要がある。プエルトリコで疫学的調査が進行中である。

表3：微生物毒の重要度順位付け

化合物	評価			研究の必要性		研究所または個人 <sup>1</sup>
	完了	必要		種類	順位付け	
		公表されたデータ	順位付け			
オクラトキシンA (OTA)	2,3,4,5,6,7 完了		再評価 <sup>8</sup>	人の血液中および食品中の存在 人に対する免疫毒 遺伝子毒	High	H.P.B <sup>5</sup> ,Fuchs,(Zagreb) <sup>9</sup> , Hult,(Stockholm) <sup>10</sup> , Hald,(Copenhagen) <sup>11</sup> , Creppy,(Bordeaux) <sup>12</sup> , Chernozemsky,(Sofia) <sup>13</sup> , IARC,(Lyon) <sup>14</sup>
OTA-アミノ酸アナログ	未	少ない		食品中における存在	Medium	Creppy,(Bordeaux) <sup>12</sup> , Dirheimer(Strasbourg) <sup>15</sup>
シトリニン	完了 <sup>16</sup>			調理された食品の 取扱い法と分析	Medium	Wilson(USA) <sup>17</sup>
エルゴ アルカロイド	完了 <sup>3</sup>	少ない <sup>18</sup>	再評価 <sup>8</sup>	調理された食品の 分析。慢性的に低い レベルでの暴露	High <sup>19</sup>	H.P.B <sup>5</sup> RIVM <sup>20</sup>
トリコテセン類						
デオキシニバレノール(DON)	完了 <sup>3,6</sup>	部分的	-	進行中 <sup>21</sup>	High	RIVM <sup>20</sup>
T-2 毒	完了 <sup>3,6</sup>	部分的	-	発癌性	High	H.P.B <sup>5</sup> ,NTP <sup>22</sup>
HT-2 毒	完了 <sup>3,6</sup>	部分的	-	免疫化学的方法	Medium	
ダイアセトオキシ サーテノール(DAS)	完了 <sup>3,6</sup>	部分的	-	免疫化学的方法	Medium	
ニバレノール	完了 <sup>3,6</sup>	部分的	-	免疫化学的方法	Medium	
フザレノン-X	完了 <sup>3,6</sup>	部分的	-	発癌性	Medium	
フザリウム・モニリフォルム菌 の毒	未	少ない	High	すべてに対するの 研究 <sup>23</sup>	High <sup>24</sup>	RIVM(The Netherlands) Visconti(Italy) <sup>25</sup> MAFF(UK) <sup>26</sup> Marasas(SA) <sup>27</sup>
3-ニトロプロピオン酸 <sup>28</sup>	未	少ない	High	すべてに対するの 研究	High	China <sup>29</sup>
アフラトキシン類 B <sub>1</sub> ,B <sub>2</sub> ,G <sub>1</sub> ,G <sub>2</sub> ,	完了 <sup>30,6</sup>	-	再評価 <sup>31</sup>	疫学的調査 進行中	-	
アフラトキシン類 M <sub>1</sub> ,M <sub>2</sub> (アフラトキシコール)	完了 <sup>30,6</sup> 完了 <sup>30,6</sup> 完了 <sup>30,6</sup>	-	再評価 <sup>31</sup>		-	
ゼアラレノン	完了 <sup>31,6</sup>	-	再評価 <sup>31</sup>	暴露 疫学的調査	-	

- 注 1. 植物毒の表注1と同じ
2. JECFAによって1990年に評価された。WHOによる発刊：「ある種の食品添加物及び混在物の毒性学評価」WHO食品添加物シリーズ No. 28 (1991)
3. IPCS, EHC No. 105 「選定された微生物毒：オクラトキシン類、トリコテセン類、エルゴ・アルカロイド」(1990) 263pp
4. ノルウェーの食物毒とリスク評価ワーキング・グループ 1991
5. HPB : Food Directorate, Health Protection Branch, カナダ厚生省, Ottawa, Canada
6. IARC 1992 モノグラフ Vol. 56 (印刷中)
7. Deutsche Forschungs gemeinschaft : オクラトキシン A Mitteilug XII, 1990
8. 暴露アセスメントの結果が完了し、人に対するデータが発表される時
9. R. Fuchs : Dept. of Toxicology, Inst. for Med. Res. & Occup. Health, Univ. of Zagreb, Zagreb, Croatia
10. K. Hult : Dept. of Biochem. & Biotech., Royal Inst. of Tech., Stockholm, Sweden
11. B. Hald : Royal Veterinary & Agricultural Univ., Copenhagen, Denmark
12. E.E. Creppy : Lab. de Tox. d'Hygiene Appliquee, U.F.R. des Sci. Pharm. Univ. de Bordeaux, Bordeaux, France
13. I.N. Chernozemsky : National Oncological Centre, Sofia, Bulgaria
14. IARC : International Agency for Research on Cancer, Lyon, France
15. G. Dirheimer : Inst. de Bio. Molec. et Cell. du CNRS, Strasbourg, France
16. IARC 1986 モノグラフ Vol. 40
17. D. Wilson : Dept. of Plant Pathology, Univ. of Georgia, Tifton, U.S.A.
18. 低レベル暴露に対して
19. 分析結果による順位付けが Highと判定された。
20. RIVM : National Inst. of Public Health and Environmental Protection, Biethoven, The Netherlands
21. 長期間に亘るネズミによるバイオアッセイ (カナダ)
22. NTP : National Toxicology Programme, Public Health Service, 米国厚生省 Triangle Park, U.S.A.
23. 一段階毎に毒性学・疫学研究を重ね、広範囲に研究を行う。
24. 暴露試験データの可能性は未決定
25. A. Visconti : Inst. Tossine e Micotossine de Parassiti Vegetali, Bari, Italy
26. MAF F : 英国農水食品省, Food Science Lab., Norwich, U.K.
27. W.F.O. Marasas : Env. Health and Toxicology Research Inst. for Nutritional Deseases of Medical Research Council, Tjgerberg, South Africa
28. このサブ委員会では処理されなかった。
29. China : Inst. of Nutrition and Food Hygeiene, Chinese Academy of Preventive Medicine, Beijing, China
30. IPCS, EHC, No. 11 (1979) 127pp
31. 現在の状況では疫学的調査が進行中。

**訳者注**

1. ILSI Europeで低暴露・長期型天然毒を選定し、評価を進めるための研究を呼びかけたことは大きな業績である。しかし日本(アジア)から見ると、水産毒関係(ふぐ毒・貝毒)や微生物毒(かび、きのこを含めて)が少ないように思われる。日本で専門家が集まり日本独自の研究成果を補足するのが望ましい。

2. 植物毒の中には表にも見られるように毒性と同時に治療効果があるものが見受けられる。例えば甘草中のグリチルリジンは治療薬に用いられているし、クマリン・ルピン・サポニンなども各種の疫病に対し予防または治療効果があるとされている。用いる量によってあるいは個人差によって毒にも薬にもなる例が多いと思われる。更なる実験結果を見守りたい。

(日野 哲雄)

## 2. ビタミン

## ILSI-NAワークショップ「ビタミンB類に関する新しい知見」

1992年12月2日、ILSI北米支部の栄養とエイジング委員会主催により、「ビタミンB類に関する新しい知見」と題するワークショップが開催された。

ある栄養素に関して明らかな欠乏症ではないまでも、摂取不足によってどのような臨床的・亜臨床的影響が生じるか、また適当な栄養素の適量摂取が精神的・身体的機能をいかに増進させるかを論題として取り上げ、老人の認識機能及び免疫に対するビタミンB類の役割についての知見が述べられた。

講演内容の要旨を以下にご紹介する。

## &lt;免疫&gt;

## 講演1

講師：Dr. Simin Meydani, the U.S. Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University

遅発性皮膚過敏症試験 (delayed-hypersensitivity skin tests)、腫瘍抵抗力、寄生虫、病原体となるある種の細菌など、免疫機能の一般的指標はすべて、加齢に伴い免疫機能が低下することを示している。免疫機能の指標の加齢に伴う低下現象は、分子レベルでの根拠と相まって、老人が概して伝染性の疾病にかかりやすく、一度かかると病気が長引き、また伝染性の疾病による致死率が高いという臨床データを裏づけるものである。

ボストン及びオランダの老人で栄養摂取量調査を行ったところ、ビタミンB<sub>6</sub>及び葉酸の摂取量がRDA (推奨一日摂取量) 値の3分の2以下の老人が約70%、ビタミンB<sub>12</sub>の摂取量がRDA値の3分の2以下の老人が約30%にもなった。その割に血しょう中の葉酸とビタミンB<sub>12</sub>の濃度は低くないのに対し、ビタミンB<sub>6</sub>の血しょう濃度は摂取量に見合った低い値を示していて、これが老人における免疫力低下に大きく影響している可能性がある。

それとは別に血清ビタミンB<sub>6</sub>濃度の低いグループがいるが、これらの人々はエイズ患者であって、老人とは異なり、食事から十分な量のビタミンB<sub>6</sub>を摂っている。

免疫機能が効果を発揮する上でビタミンB群が重要だと言うのは、おそらくDNA合成、脂質のメチル化、ポリアミンやたんぱく質の合成にビタミンB群が必要とされるためであろう。これらはすべて、感染をくい止めるに十分な数のリンパ球や好中球 (中性好性白血球) の生成に不可欠な反応である。

健康な老人男女にビタミンB<sub>6</sub>以外の全ての栄養素を十分に含んだ食事を与えた実験で、血しょう中の濃度を調べたところ、被験者は明らかにビタミンB<sub>6</sub>欠乏状態で、リンパ球の数も減少していた。ビタミンB<sub>6</sub>を十分に与えた期間には、被験者はRDA値以上の量のビタミンB<sub>6</sub>を摂取して、不足分を完全に補おうとする。その結果、白血球の数が増えるが、増え方は意外とゆっくりである。

結論として、老人が十分な免疫機能を確保するためには、RDAで決められた以上の量のビタミンB<sub>6</sub>を摂取する必要がある。どのくらい摂取すればよいかという具体的な数値を設定するには、今後さらに研究が必要である。

<行動と認識機能>

ビタミンB<sub>6</sub>の摂取が最適に不足すると、動物及びヒトの行動や認識機能に影響を及ぼすことが次の2人の研究者によって指摘された。

講演2

講師：Dr. Tomas R. Guilarte, Johns Hopkins University

出産年齢の女性を含む全米のあらゆる社会的階層の女性から抽出して統計をとったところ、ビタミンB<sub>6</sub>の摂取量がRDA値の70%以下の女性が約4分の3、RDA値の50%以下しか摂取していない女性が44%にもなった。行動と学習能力に及ぼすビタミンの影響を理解する上で、この統計結果は重要である。

ビタミンB<sub>6</sub>は、ドパミンなどの神経伝達物質の生成に不可欠で、ビタミンB<sub>6</sub>を十分に与えなかったラットは、十分に与えたラットよりも若い内から活動が鈍くなる。

ビタミンB<sub>6</sub>を十分に与えられなかった、その同じラットが、年をとるに連れて意外にも活動機能が亢進することが観察された。ドパミンはヒト及び動物の運動機能を調節している物質で、パーキンソン氏病患者は、これが不足している。

ビタミンB<sub>6</sub>を最適以下しか与えられていないラットは、記憶力を要する作業が苦手である。それは、ビタミンB<sub>6</sub>の不足したラットでは、学習あるいは記憶の過程を電気的シグナルに変える (encoding) 働きをする、大脳皮質にあるリセプターの数が減少するためだと思われる。このリセプターの激減状態は、アルツハイマー症候群やその他の痴呆症など、ヒトの神経起因性障害 (neurodegenerative disorders) 状態に匹敵する。

他の栄養素が欠乏した場合と同じく、ビタミンB<sub>6</sub>摂取が不十分な場合は、体内のさまざまな代謝物に混乱を生じるおそれがあり、通常なら毒性のない代謝物が、ある量を越えて増加し、毒性を示すようになる。また、ビタ

ミンB<sub>6</sub>の濃度が非常に高くなり過ぎても、末梢性の神経障害を起こす危険があると示唆する十分なデータがある。

講演3

講師：Dr. Judith Hallfrisch, the U.S. Department of Agriculture Human Nutrition Research Center, Beltsville, Maryland

60歳から90歳の260人の男性に視覚記憶テストを行った結果、ビタミンB群のRDA値の50%以上を食事から摂取している被験者のほとんど全員が、RDA値の50%以下しか摂取していない被験者よりもテストの成績が良かった。このテストにより、60歳から65歳の少なくとも10%以上の被験者に何らかの痴呆症状がみられ、80歳以上になると、それが50%以上に増えることがわかった。

今後数十年の間に老人人口は急増するが、十分な栄養摂取によってこの知能低下が多少なりとも予防できる、あるいは回復することができれば、老人治療費の増加はかなり低く抑えることができる。

以上3つの講演は今後出版の予定である。

また、ILSI北米支部栄養とエイジング委員会は、4/16にも「老人の免疫機能：ビタミンEとβ-カロチンの役割」と題してワークショップを行った。講師はDr. James S. Goodwin, the University of Texas Medical Branch in Galveston; Dr. Simin Meydani, the USDA Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University; Dr. Ronald S. Watson, the University of Arizona College of Medicineの3名。

(大沢 満里子)

## 日本国際生命科学協会活動日誌

(1993年2月1日～1993年5月31日)

- 2月3日 委員長会議 於：ILSI JAPAN  
広報、編集、財務、RF設立準備室、科学研究企画委員会の各委員長及び科学研究企画委員会に属する安全性、栄養とエイジング、バイオテクノロジー、油脂の栄養の各研究委員会委員長が出席し、本年度総会に提出する各委員会の活動状況の報告内容及び優先検討課題の進捗状況等についての討議。
- 2月3日 科学研究企画委員会 於：ILSI JAPAN  
各研究委員会の活動状況報告及び本年度に開催が計画されている国際シンポジウムへの対応ならびに各種学術集会の開催についての検討。
- 2月5日 編集委員会 於：ILSI JAPAN  
ILSI・イルシー34号の掲載内容及び原稿のチェック、ILSI・イルシー35号の発行予定スケジュール及び掲載内容の検討。
- 2月5日 栄養とエイジング研究委員会（準備会） 於：ILSI JAPAN  
栄養とエイジング研究委員会のアンケート調査結果についての検討及び研究委員会の検討対象項目の取りまとめ。
- 2月7日 編集委員会 於：ILSI JAPAN  
ILSI・イルシー34号の最終原稿の校正。
- 2月17日 油脂の栄養研究委員会 於：ILSI JAPAN  
畜産関連脂質に関する前回の岐阜大学農学部渡辺乾二先生の講演内容及び各学会の最近の関連報告内容についての討議ならびに取りまとめ。目次案の検討。
- 2月18日 役員会 於：ILSI JAPAN  
ILSI本部総会出席報告、本年度第1回理事会（総会）への対応審議、総会終了後開催予定の講演会「エイジングと脳の活性化について」に関する説明及び科学研究企画委員長よりの提案等について審議。
- 2月23日 安全性研究委員会（懇談会） 於：学士会館  
食品の日付表示に関する緊急懇談会を開催し、栗飯原副会長を中心に参加者30名により意見交換。

- 2月26日 バイオテクノロジー食品に関する講演会 於：食糧会館  
演題：バイオテクノロジー応用食品、食品添加物をめぐる内外の動向について  
講師：厚生省食品保健課  
課長補佐 鈴木 康裕先生  
参加者：35名
- 3月1日 会計監査 於：ILSI JAPAN  
印藤、青木監事により、1992年度事業報告書、決算報告書及び関係書類についての監査を実施。
- 3月1日 広報委員会 於：ILSI JAPAN  
ILSI JAPAN Newsletter, Executive News, ILSI 紹介パンフレット等についての作成検討、業界紙（誌）とのコンタクト及び外部広報専門家を招く懇談会の開催等について検討。
- 3月4日 1993年度第一回理事会（総会） 於：国際文化会館  
1992年度事業報告書（案）、同決算報告書（案）、同余剰金処分（案）の審議、承認、ならびに1993年度事業計画（案）、同収支予算書（案）の審議、承認が行われた他、ILSI 本部総会への出席報告、及びILSI JAPAN 優先検討課題等についての討議。
- 3月4日 ILSI JAPAN 講演会 於：国際文化会館  
演題：エイジングと脳の活性化について  
講師：九州大学名誉教授、日本臓器製薬生物活性化学研究所所長  
大村 裕博士  
参加者：45名
- 3月17日 油脂の栄養研究委員会 於：大洋漁業  
魚介類の脂質の特性及び栄養に関する各種文献による情報交換ならびに委員会検討結果取りまとめ報告書の目次案とその項目分担委員に関する検討。
- 3月22日 編集委員会 於：ILSI JAPAN  
ILSI・イルシー35号の発行予定、掲載原稿のチェック及び36号の発行予定スケジュール、掲載内容の検討。
- 3月24日 栄養とエイジング研究委員会（準備会） 於：学士会館  
今後の研究委員会の進め方及び骨粗鬆症に関する文献の検討。

- 4月8日 広報委員会 於：薬業健保会館  
ILSI JAPAN紹介パンフレットの審議、Executive News及び広報活動全般についての検討を行った後、外部広報専門家を招き次の懇談会を開催。  
演題：ILSI JAPANの広報についての考え方  
—プレゼンテーションについて—  
講師：(株)BBプロモーション  
杉浦 忠 チーフプロデューサー  
久津 弘子 プロデューサー
- 4月14日 油脂の栄養研究委員会 於：ILSI JAPAN  
パーム油系油脂に関する関連学会報文の検討ならびに委員会検討結果取りまとめ報告書の目次案とその項目分担委員に関する検討。
- 4月19日 「毒性学の将来への展望」国際シンポジウム 於：東京・椿山荘  
～20日  
4月19、20日の両日に亘り、毒性試験/評価をめぐる主要問題について国内10名、国外11名計21名の権威者による口演が行われ、盛会裡に終了。  
参加者：145名
- 4月22日 「毒性学の将来への展望」国際シンポジウム 於：奈良県立新公会堂  
東京に引き続き毒性試験/評価をめぐる主要問題について国内6名、国外5名計11名の権威者による口演が行われ、盛会裡に終了。  
参加者：100名
- 4月23日 「第11回実験動物の目、耳に関する病理組織スライドセミナー」 於：奈良県立新公会堂  
～24日  
国内8名、国外11名の研究者を招聘し、セミナーを実施。  
参加者：120名
- 4月28日 編集委員会 於：ILSI JAPAN  
ILSI・イルシー35号掲載原稿のチェック、36号発行予定スケジュール及び掲載内容の検討。
- 5月12日 油脂の栄養研究委員会 於：国際文化会館  
畜産脂質に関する酸化コレステロール、トランス酸及び各種疾病との関連についての各種文献の検討。
- 5月12日 広報委員会 於：ILSI JAPAN  
今後における広報委員会の活動及びExecutive Newsの発行に関する検討。

- 5月18日 栄養とエイジング研究委員会 於：国際文化会館  
栄養とエイジング研究委員会の検討課題及び研究委員会の今後の進め方について討議。
- 5月26日 編集委員会 於：ILSI JAPAN  
ILSI・イルシー35号掲載原稿の校正、及び36号編集についての検討。
- 5月26日 油脂の栄養研究委員会 於：大洋漁業  
魚介類の脂質に関し、各委員より担当項目について取りまとめ原案、骨子について説明及び討議。
- 5月26日 バイオテクノロジー研究委員会（運営委員会） 於：ILSI JAPAN  
バイオ食品の安全確保に関する国際シンポジウムの運営に関し、研究委員会とILSI JAPAN事務局との作業分担、運営委員会の分担項目についての検討。
- 5月31日 「バイオ食品の安全確保に関する国際シンポジウム」  
第一回組織委員会 於：霞が関キャッスル  
'93年10月14日に開催予定の国際シンポジウムのプログラム、運営、財務及び今後の進行スケジュールに関する検討。

会員の異動

理事の交代

(敬称略)

交代年月	組 織 名	新	旧
1993.2	リノール油脂 (株)	専務取締役 名古屋工場長 田所 洋三	名古屋工場 研究開発部長 堤 賢太郎
1993.6	昭和産業 (株)	技術部 製油技師長 渡辺 睦人	油脂事業本部 製油技術長 落合 董

社 名 変 更

変更年月日	新	旧
1993. 3.21	(株) アルソア中央	(株) アルソア総合研究所
1993. 4. 1	日本製紙 (株)	十條製紙 (株)

脱 会

脱会年月	組 織 名
1993. 2	理工協産 (株)

ILSI JAPAN 出版物

(在庫切れのものもございますので、在庫状況、値段等は事務局にお問い合わせ下さい)

\*印：在庫切れ

New '93年度出版物及び出版予定

・定期刊行物

ILSI・イルシー

No.34 特集 魚介類油脂の栄養、委員会活動報告

No.35 特集 エイジングと脳の活性化、

「毒性学の将来への展望」シンポジウム

栄養学レビュー

第2号 高齢者のエネルギー需要、食餌性脂肪と血中脂肪、長寿者の食生活の実態と動向 他

第3号 運動と徐脂肪体重、魚油はどのようにして血漿トリグリセリドを低下させるのか、セロトニン仮説の信憑性 他

・国際会議講演録

第1回国際会議「栄養とエイジング」講演録（編纂中・'93夏刊行予定）

○ILSI JAPAN機関誌

(食品とライフサイエンス)

- No. 1 特集 発会にあたって、栄養専門家会議、骨代謝とミネラル \*
- No. 2 特集 最近における癌研究、食品添加物の最近の考え方 \*
- No. 3 特集 食塩の摂取について、ミネラル代謝 \*
- No. 4 特集 日本の塩の需要供給の現状 \*
- No. 5 特集 ILSIの動向
- No. 6 特集 砂糖をめぐる健康問題、ILSI概要
- No. 7 特集 「食品添加物摂取量調査」WG報告
- No. 8 特集 「食塩」WG報告
- No. 9 特集 「骨代謝とミネラル」WG報告
- No. 10 特集 「砂糖」WG報告
- No. 11 特集 健康食品、日米の比較
- No. 12 特集 安全性評価国際シンポジウム(1)
- No. 13 特集 安全性評価国際シンポジウム(2)
- No. 14 特集 安全性評価国際シンポジウム(3)
- No. 15 特集 食用油脂成分の栄養性と安全性
- No. 16 特集 創立5周年を迎えて

- No. 17 特集 食事と健康国際シンポジウム
- No. 18 特集 食事と健康シンポジウム (1)
- No. 19 特集 食事と健康シンポジウム (2)
- No. 20 特集 動物実験の現状と問題点
- No. 21 特集 食用油脂と脳卒中虚血性心疾患
- No. 22 特集 栄養とフィットネス
- No. 23 特集 新技術利用発酵食品の基礎と社会的評価
- No. 24,25 特集 ILSI JAPAN 7周年記念フォーラム
- No. 26 特集 食品の安全、ダイエタリーファイバー、機能性食品
- No. 27 特集 イシューマネジメントとILSI  
バイオテクノロジーに関する規制の国際動向
- No. 28 特集 食餌制限と加齢、米国における健康・栄養政策
- No. 29 特集 創立10周年記念特別号
- No. 30 特集 第1回国際会議「栄養とエイジング」

(ILSI・イルシー)

- No. 31 特集 新会長就任挨拶、栄養とエイジング研究の方向性  
エイジング研究とクオリティ・オブ・ライフ
- No. 32 特集 委員会活動報告
- No. 33 特集 化学物質の安全性評価、「エイジングと栄養」公開研究集会
- No. 34 特集 魚介類油脂の栄養、委員会活動報告

○ワーキング・グループ報告シリーズ

- No. 1 「食品添加物の摂取量調査と問題点」
- No. 2 「子供の骨折についての一考察」
- No. 3 「食生活における食塩のあり方 (栄養バランスと食塩摂取)」
- No. 4 「砂糖と健康」
- No. 5 「食と健康」
- No. 6 「日本人の栄養」
- No. 7 「油脂の栄養と健康」

○国際会議講演録

- 「安全性評価国際シンポジウム講演録」
- 「バイオテクノロジー国際セミナー講演録」 \*

○ILSIライフサイエンス シリーズ

- No. 1 「毒性試験における細胞培養」 (U. モーア)
- No. 2 「ECCにおける食品法規の調和」 (G. J. ファンエシュ) \*
- No. 3 「ADI」 (R. ウォーカー)
- No. 4 「骨粗鬆症」 (B. E. C. ノールディン、A. G. ニード)
- No. 5 「食事と血漿脂質パターン」 (A. ボナノーム、S. M. グランディ)

○最新栄養学 (第5版)

○最新栄養学 (第6版)

"Present Knowledge in Nutrition, Vol.5 及び Vol.6の邦訳本が、(株)建帛社から市販。

○バイオテクノロジーと食品 (株)建帛社から市販。

○FAO/WHOレポート「バイオ食品の安全性」(株)建帛社から市販。

○栄養学レビュー(Nutrition Reviews 日本語版)

(株)建帛社から市販。(季刊)

第1号 脳神経化学と三大栄養素の選択、栄養政策としての食品表示、日本人の栄養と健康 他

第2号 生物学における食餌脂肪酸の役割、細胞と脳におけるn-3系脂肪酸の重要性、長寿者の食生活の実態と動向 他

第3号 ヨーロッパにおける老人の栄養と健康、LDL受容体欠損ウサギのLDL値上昇を改善するための遺伝子治療の利用、w-3系脂肪酸と心臓血管疾患 他

\*\*\*\*\*

## I L S I 出版物

(以下の I L S I 出版物は、いずれも英文で、スプリンジャー・フェアラー社から市販されています。購入ご希望のかたは、お手数ですが下記注文先まで直接お問い合わせ下さい)

注文先：イースタン・ブック・サービス (株) TEL (03) 3818-0861

FAX (03) 3818-0864

○実験動物の臓器別病理学モノグラフ・シリーズ

"Monographs on the Pathology of Laboratory Animals"

・ Cardiovascular and Musculoskeletal Systems

・ Digestive System

・ Endocrine System

・ Eye and Ear

・ Genital System

・ Hemopoietic System

・ Integument and Mammary Glands

・ Nervous System

・ Respiratory System

・ Urinary System

○ I L S I ヒューマン・ニュートリション・レビュー・シリーズ

"ILSI Human Nutrition Reviews"

- ・ Calcium in Human Biology
- ・ Diet and Behavior : Multidisciplinary Approaches
- ・ Dietary Starches and Sugars in Man: A Comparison
- ・ Modern Lifestyles, Lower Energy Intake and Micronutrient Status
- ・ Sucrose
- ・ Sweetness
- ・ Thirst
- ・ Zinc in Human Biology

○ I L S I モノグラフ・シリーズ

"ILSI Monographs"

- ・ Carcinogenicity
- ・ Assessment of Inhalation Hazards
- ・ Inhalation Toxicology: The Design and Interpretation of Inhalation Studies and Their Use in Risk Assessment
- ・ Biological Effects of Dietary Restriction
- ・ Monitoring Dietary Intakes
- ・ Radionuclides in the Food Chain

○ "Current Issues in Toxicology"

- ・ Interpretation and Extrapolation of Reproductive Data to Establish Human Safety Standards

○ Nutrition Reviews誌 (月刊)

○ Caffeine : Perspectives from Recent Research

○ Dietary Fibre - A Component of Food : Nutritional Function in Health and Disease

下記出版物は、直接 I L S I 本部へご注文下さい。

International Life Sciences Institute

TEL 001-1-202-659-0074

○ "Present Knowledge in Nutrition" (第6版)

FAX 001-1-202-659-8654

## 日本国際生命科学協会会員名簿 (アイウエオ順)

[1993年6月11日現在]

会 長	角田 俊直	味の素 (株) 常任顧問 104 東京都中央区京橋1-15-1	03-5250-8304
副会長	栗飯原景昭	大妻女子大学教授 102 東京都千代田区三番町12	03-5275-6074
	◇ 木村 修一	昭和女子大学教授 154 東京都世田谷区太子堂1-7-57	03-3411-5111
	◇ 小西 陽一	奈良県立医科大学教授 634 奈良県橿原市四条町840	07442-2-3051
	◇ 十河 幸夫	雪印乳業 (株) 専務取締役関西本部長 532 大阪府大阪市淀川区宮原5-2-3	06-397-2014
	◇ 戸上 貴司	日本コカ・コーラ (株) 取締役上級副社長 150 東京都渋谷区渋谷4-6-3	03-5466-8287
	◇ 山本 康	キリンビール (株) 取締役副社長 150 東京都渋谷区神宮前6-26-1	03-5485-6112
本部理事	林 裕造	国立衛生試験所安全性生物試験研究センター長 158 世田谷区上用賀1-18-1	03-3700-1141
	◇ 杉田 芳久	味の素 (株) 理事 104 東京都中央区京橋1-15-1	03-5250-8184
監 事	印藤 元一	高砂香料工業 (株) 顧問 108 東京都港区高輪3-19-22	03-3442-1211
	◇ 青木真一郎	青木事務所 180 東京都武蔵野市中町2-6-4	0422-55-0423
顧 問	森実 孝郎	(財) 食品産業センター理事長 153 東京都目黒区上目黒3-6-18 TYビル	03-3716-2101
	◇ 石田 朗	前 (財) 食品産業センター理事長 108 東京都港区高輪1-5-33-514	03-3445-4399

理事	安田 望	旭電化工業(株) 理事研究企画部長 116 東京都荒川区東尾久8-4-1	03-3892-2111
〃	新村 正純	味の素ゼネラルフーズ(株) 取締役研究所長 513 三重県鈴鹿市南玉垣町6410	0593-82-3186
〃	高木 紀子	(株) アルソア中央アルソア総合研究所 次長 150 東京都渋谷区東2-26-16 渋谷HANAビル	03-3499-3681
〃	鈴木 堯之	エーザイ(株) 食品化学事業部長 112-88 東京都文京区小石川5-5-5	03-3817-3781
〃	岡本 悠紀	小川香料(株) 取締役フレーバー開発研究所長 115 東京都北区赤羽西6-32-9	03-3900-0155
〃	早川 和雄	鐘淵化学工業(株) 取締役食品事業部長 530 大阪府大阪市北区中之島3-2-4	06-226-5240
〃	平原 恒男	カルピス食品工業(株) 常務取締役 150 東京都渋谷区恵比寿南2-4-1	03-3713-2151
〃	斎藤 成正	キッコーマン(株) 研究本部研究推進室長 278 千葉県野田市野田399	0471-23-5515
〃	柳瀬 仁茂	キューピー(株) 研究所副所長 183 東京都府中市住吉町5-13-1	0423-61-5987
〃	寺西 弘	協和発酵工業(株) 取締役 酒類食品企画開発センター長 100 東京都千代田区大手町1-6-1 大手町ビル	03-3282-0078
〃	高木ヤスオ	クノール食品(株) 常務取締役商品開発研究所長 213 神奈川県川崎市高津区下野毛2-12-1	044-811-3117
〃	入江 義人	三栄源エフ・エフ・アイ(株) 理事学術部長 561 大阪府豊中市三和町1-1-11	06-333-0521
〃	河野 文雄	三共(株) 特品開発部長 104 東京都中央区銀座2-7-12	03-3562-0411
〃	渡辺 猛	サンスター(株) 常務取締役国際研究開発本部長 569 大阪府高槻市朝日町3-1	0726-82-7970
〃	東 直樹	サントリー(株) 研究企画部長 102 東京都千代田区紀尾井町4-1 ニューオータニガーデンコート9F	03-5276-5071
〃	渡辺 睦人	昭和産業(株) 技術部製油技師長 101 東京都千代田区内神田2-2-1	03-3293-7754
〃	片岡 達	昭和電工(株) 理事品質保証部長 105 東京都港区芝大門1-13-9	03-5470-3591

理事	向後新四郎	白鳥製薬（株）常務取締役 技術部長 261 千葉県千葉市美浜区新港5-4	043-242-7631
〃	萩原 耕作	仙波糖化工業（株）取締役会長 321-43 栃木県真岡市並木町2-1-10	02858-2-2171
〃	成富 正温	大正製薬（株）取締役企画部長 171 東京都豊島区高田3-24-1	03-3985-1111
〃	柴田 征一	大日本製薬（株）食品化成品部市場開発部部长 541 大阪府大阪市中央区道修町2-6-8	06-203-5319
〃	山崎 義文	太陽化学（株）代表取締役副社長 510 三重県四日市市赤堀新町9-5	0593-52-2555
〃	野中 道夫	大洋漁業（株）中央研究所顧問 300-42 茨城県つくば市和台16-2	0298-64-6700
〃	小林 茂夫	大和製罐（株）常務取締役 103 東京都中央区日本橋2-1-10	03-3272-0561
〃	石田 幸久	武田薬品工業（株）ヘルスケア事業部 商品企画部長 103 東京都中央区日本橋2-12-10	03-3278-2450
〃	伊藤 博	田辺製薬（株）研究統括センター所長 532 大阪府大阪市淀川区加島3-16-89	06-300-2746
〃	原 健	帝人（株）医薬企画部長 100 東京都千代田区内幸町2-1-1	03-3506-4529
〃	金井 晃	東ソー（株）東京研究センター生物工学研究所長 252 神奈川県綾瀬市早川2743-1	0467-77-2211
〃	石川 宏	（株）ニチレイ取締役総合研究所所長 189 東京都東村山市久米川町1-52-14	0423-91-1100
〃	越智 宏倫	日研フード（株）代表取締役社長 437-01 静岡県袋井市春岡723-1	0538-49-0122
〃	長尾 精一	日清製粉（株）理事 食品研究所長 354 埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5-3-1	0492-67-3910
〃	神田 洋	日清製油（株）取締役研究所長 221 神奈川県横浜市神奈川区千若町1-3	045-461-0181
〃	神 伸明	日本ケロッグ（株）代表取締役社長 163-05 東京都新宿区西新宿1-26-2 新宿野村ビル27階	03-3344-0814
〃	岡田 実	日本食品化工（株）研究所長 417 静岡県富士市田島30	0545-53-5964

理事	秦 邦男	日本製紙(株)専務取締役 研究開発本部長 100 東京都千代田区丸の内1-4-5	03-3218-8885
〃	田中 健次	日本ペプシコ社 技術部長 107 東京都港区赤坂1-9-20第16興和ビル	03-3584-7343
〃	藤原 和彦	日本リーバB.V. テクノロジーグループ マネージャー 150 東京都渋谷区渋谷2-22-3渋谷東口ビル	03-3499-6061
〃	末木 一夫	日本ロシュ(株)化学品本部 ヒューマンニュートリション部学術課長 105 東京都港区新橋6-17-19新御成門ビル	03-5470-1702
〃	藤井 高任	ネスル日本(株)学術部長 106 東京都港区麻布台2-4-5	03-3432-8269
〃	杉澤 公	ハウス食品工業(株)常務取締役 577 大阪府東大阪市御厨栄町1-5-7	06-788-1231
〃	秋山 孝	長谷川香料(株)理事 103 東京都中央区日本橋本町4-4-14	03-3241-1151
〃	笹山 堅	ファイザー(株)代表取締役社長 105 東京都港区虎ノ門2-3-22第一秋山ビル	03-3503-0441
〃	森田 雄平	不二製油(株)つくば研究開発センター長 300-24 茨城県筑波郡谷和原村絹の台4-3	0297-52-6321
〃	山内 久実	(株)ボゾリサーチセンター取締役社長 156 東京都世田谷区羽根木1-3-11ボゾリサーチビル	03-3327-2111
〃	新保喜久雄	(株)ホーネンコーポレーション食品開発研究所長 424 静岡県清水市新港町2	0543-54-1584
〃	須ヶ間 弘	三井東圧化学(株)ライフサイエンス開発部長 100 東京都千代田区霞が関3-2-5	03-3592-4111
〃	河瀬 伸行	三菱化成食品(株)生産企画部長 104 東京都中央区銀座5-13-3いちかわビル8F	03-3542-6490
〃	吉川 宏	三菱商事(株)食料開発部ヘルスフーズチームリーダー 100 東京都千代田区丸の内2-6-3	03-3210-6415
〃	山本 良郎	明治乳業(株)取締役中央研究所長 189 東京都東村山市栄町1-21-3	0423-91-2955
〃	荒木 一晴	森永乳業(株)研究情報センター食品総合研究所 分析センター室長 228 神奈川県座間市東原5-1-83	0462-52-3080

理事	郷木 達雄	(株) ヤクルト本社 中央研究所研究管理部副主席 研究員 186 東京都国立市谷保1 7 9 6	0425-77-8961
〃	山崎 晶男	山崎製パン (株) 常務取締役 101 東京都千代田区岩本町3-2-4	03-3864-3011
〃	林 利樹	山之内製薬 (株) 健康科学研究所長 103 東京都中央区日本橋本町2-3-11	03-3244-3384
〃	神田 豊輝	ライオン (株) 食品研究所長 130 東京都墨田区本所1-3-7	03-3621-6461
〃	曾根 博	理研ビタミン (株) 代表取締役社長 101 東京都千代田区三崎町2-9-18 (TDCビル)	03-5275-5111
〃	田所 洋三	リノール油脂 (株) 専務取締役名古屋工場長 455 愛知県名古屋市港区潮見町3 7-1 5	052-611-4114
〃	小林 勝利	(株) ロッテ 中央研究所常務取締役所長 336 埼玉県浦和市沼影3-1-1	048-861-1551
事務局長	桐村 二郎	日本国際生命科学協会	03-3318-9663
事務局次長	福富 文武	日本コカ・コーラ (株) 学術調査マネージャー	03-5466-6715
事務局次長	麓 大三	日本国際生命科学協会	03-3318-9663
事務局員	池畑 敏江	日本国際生命科学協会	03-3318-9663
〃	斎藤 恵里	日本国際生命科学協会	03-3318-9663
〃	大沢満里子	日本国際生命科学協会	03-3318-9663

## 編集後記

ILSI Japanの機関誌が「食品とライフサイエンス」から「ILSI イルシー」になり新しいスタイルで登場してから早くも1年が経過し、35号を発行することになりました。この1年に31号から34号まで4回発行しましたが、その間、執筆（講演）して下さった方々、ご協力頂いたILSI Japanの各委員会委員、および会員各位にあらためて心から御礼申し上げます。

本号（35号）は新しいスタイルになってはじめて80ページを越す内容となりました。巻頭の木村副会長のご論文、大村博士のご講演記録等、読みごたえのある内容になったと編集委員会もいささか自負しております。従来から編集委員会では海外の話題も紹介しておりましたが、本号から、—今世界の各地では—というタイトルで主として世界各地のILSIの研究活動を報告していくことにしました。内容は必ずしもILSIの活動だけに限らず関連あるトピックも取り上げて参ります。本号ではILSI ヨーロッパの天然毒の報告書とILSI NAのビタミンを取り上げましたが、特に天然毒は参考文献としても有意義なものと考えます。

「ILSI イルシー」も第2年に入りさらに充実した内容にして参りたいと思います。皆様の一層のご支援とご指導をお願い申し上げます。 (S.A)

# ILSI JAPAN

**ILSI・イルシー No.35**

**Life Science & Quality of Life**

1993年6月 印刷発行

日本国際生命科学協会 (ILSI JAPAN)

会長 角田俊直

〒166 東京都杉並区梅里2-9-11-403

TEL. 03-3318-9663

FAX. 03-3318-9554

編集：日本国際生命科学協会編集委員会

(無断複製・転載を禁じます)