

ILSI JAPAN

2003

No.

75

目次

- ヒューマンサービスと栄養学研究
- ミネラルの生理機能(2)
——微量元素——
- シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」-6-
ジアシルグリセロールの栄養特性
- シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」-2-
ニュートリゲノミクスの誕生とその原理および食品への応用
- 食品ゲノミクス研究センター ILSI Japan 寄附講座設置に向けて
- シリーズ安全性評価 II-4
水の安全性評価 ——水質基準に基づく水の品質保証——
安全性評価ミニ講座(9)
——水の安全とモニタリング・データの信頼性
- 微生物組換え体利用食品の安全性評価実施基準案について
——コーデックス・バイオテクノロジー応用食品部会で
合意された概要の紹介——
- 2003年コーデックス食品表示部会報告
——「疾病のリスク低減表示」が最終ステップへ——
- ILSI HESIワークショップ
「トランスジェニックマウスを用いた短期発がん性試験の
リスク評価における有用性」
- 第4回「栄養とエイジング」国際会議開催に向けて



特定非営利活動法人

日本国際生命科学協会

International Life Sciences Institute of Japan

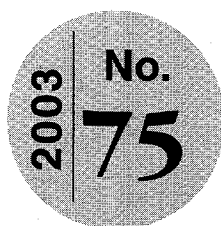
国際生命科学協会(International Life Sciences Institute, ILSI)は、1978年にアメリカで設立された非営利の団体です。

ILSIは、健康・栄養・安全性・環境に関わる問題の解決および正しい理解を目指すとともに、今後発生する恐れのある問題を事前に予測して対応していくなど、活発な活動を行っています。現在、世界中の300社以上の企業が会員となって、その活動を支えています。

多くの人々にとって重大な関心事であるこれらの問題の解決には、しっかりとした科学的アプローチが不可欠です。ILSIはこれらに関連する科学研究を行い、あるいは支援し、その成果を会合や出版物を通じて公表し、啓蒙に役立てています。その活動の内容は世界の各方面から高く評価されています。

また、ILSIは、非政府機関(NGO)の一つとして、世界保健機関(WHO)とも密接な関係にあり、国連食糧農業機関(FAO)に対しては特別アドバイザーの立場にあります。アメリカ、ヨーロッパをはじめ各国で、国際協調を目指した政策を決定する際には、科学的データの提供者としても国際的に高い信頼を得ています。

特定非営利活動法人日本国際生命科学協会(ILSI Japan)は、ILSIの日本支部として1981年に設立されました。ILSIの一員として世界的な活動の一翼を担うとともに、日本独自の問題にも積極的に取り組んでいます。



ILSI JAPAN

目次

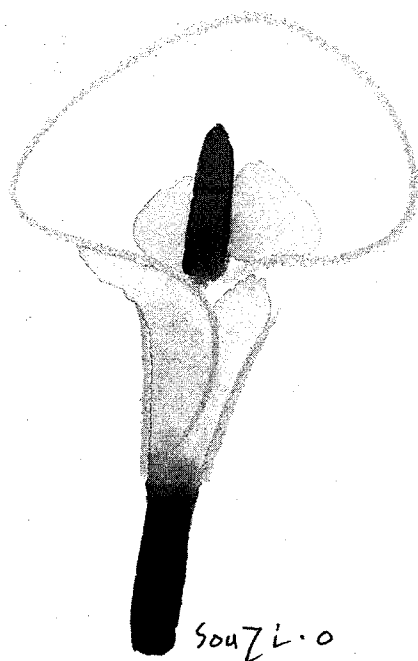
ヒューマンサービスと栄養学研究 中村 丁次	1
ミネラルの生理機能(2) —微量元素— 横井 克彦	4
シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」 —6— ジアシルグリセロールの栄養特性 安川 拓次	17
シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」 —2— ニュートリゲノミクスの誕生とその原理および食品への応用 阿部 啓子	22
食品ゲノミクス研究センター ILSI Japan 寄附講座設置に向けて 桑田 有	27
シリーズ安全性評価 II-4 水の安全性評価 —水質基準に基づく水の品質保証— 但馬 良一	30
安全性評価ミニ講座(9) —水の安全とモニタリング・データの信頼性— 武居 綾子	36
微生物組換え体利用食品の安全性評価実施基準案について —コーデックス・バイオテクノロジー応用食品部会で合意された概要の紹介— 佐々木 隆	37
2003年コーデックス食品表示部会報告 —「疾病のリスク低減表示」が最終ステップへ— 清水 俊雄	43

ILSI HESIワークショップ 50
「トランスジェニックマウスを用いた短期発がん性試験のリスク評価における有用性」
務台 衛

第4回「栄養とエイジング」国際会議開催に向けて 56
徳永 隆久

会報

I. 会員の異動 61
II. ILSI Japanの主な動き 61
III. ILSIカレンダー 63
IV. 発刊のお知らせ 67
V. ILSI Japan出版物 69
VI. 新着図書・資料のご案内 73





イリシー ILSI JAPAN

CONTENTS

Human Service and Research of Nutrition	1
TEIJI NAKAMURA	
Physiological Functions of Minerals (2) : Trace Elements	4
KATSUHIKO YOKOI	
Health Function Claims and the Scientific Substantiation –6–	
Nutritional Characteristic of Diacylglycerol	17
TAKUJI YASUKAWA	
Applying Nutrigenomics to Food Sciences –2–	
The Birth of Nutrigenomics and Its Basic Principle, with Special Reference to the Food Application	22
KEIKO ABE	
ILSI Japan-Endowed Chair: Research Center for Functional Food Science and Nutrigenomics	27
TAMOTSU KUWATA	
Safety Assessment II-4	
Safety Assessment of Water — Quality Assurance to Meet Water Standards in Japan	30
RYOICHI TAJIMA	
Short Lecture on Safety Assessment (9)	36
—Water Safety and Reliability of Monitoring Data AYAKO S. TAKEI	
Outline of “Draft Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Produced Using Recombinant-DNA Microorganisms” which was agreed in March, 2003	37
TAKASHI SASAKI	
Report of the Codex Committee on Food Labeling	43
TOSHIO SHIMIZU	

**Report of “Workshop on the Utility of Transgenic Assays for Risk Assessment”
held by the ILSI HESI Alternatives to Carcinogenicity Testing Committee 50**
MAMORU MUTAI

The 4th International Conference on Nutrition and Aging 56
TAKAHISA TOKUNAGA

From ILSI Japan

- I. Member Changes 61**
- II. Record of ILSI Japan Activities 61**
- III. ILSI Calendar 63**
- IV. ILSI Japan's New Publications 67**
- V. ILSI Japan Publications 69**
- VI. New Publications and Documents from ILSI Entities & Others 73**

ヒューマンサービスと栄養学研究

神奈川県立保健福祉大学
栄養学科

中村 丁次



要 旨

看護、社会福祉、さらにリハビリテーション等の領域では、目の前の病人や障害者の問題点を分析し、彼らを苦しみから解放させる方法を研究の起点にする。つまり、個々の問題を解決すべき技術の積み重ねを、学問的に体系化する方法を取るのであるが、栄養では実践的研究においても、基礎研究の原則からできるだけ逸脱しないように応用問題を解いていく方法をとる。

しかし、高齢化社会を迎えて、これからの栄養学はヒューマンサービスを行っている他領域の価値観や研究方法を学んでいく必要がある。幸いにして、近年、欧米先進諸国では人間を対象とした栄養学の実践的、社会的、臨床的な研究が発展し、高い評価を受けるようになってきている。ILSI Japanの国際的活動が、我が国の栄養学研究、さらに栄養の専門家教育を国際的レベルまで発展させる原動力になることを期待している。

<Summary>

In the area of nursing, social welfare, and rehabilitation, the problem of a person and the physically handicapped person in the presence is analyzed, and the method of making them liberated from suffering is made the starting point of the research. In a word, it educates to solve the unseen passage so as not to deviate from the principle of the basic research as much as possible, it is trained, and practicing research is designed by the extension in nutrition though the method that is piled up and systematized heavily and academically by the technology which should solve an individual problem is adopted.

There sense of values and the method of study of another area humanly served on the nutritional study in the future aging society however. It does fortunately, a social of nutritional study intended for man practice clinical research develops in advanced nations in Europe and America in recent years, and it has come to receive the high estimation. An international activity of "ILSI Japan" is expected to motivate the research of the nutritional study of our country and develop the expert education of nutrition to an international level in addition.

著者は、この4月から「神奈川県立保健福祉大学」で勤務することになった。本大学は看護学科、社会福祉学科、リハビリテーション学科、それに栄養学科から成り、お互いが学科間の垣根を取り除き、ヒューマンサービスを基本理念として連携し、これからの少子高齢化社会における保健医療福祉の領域に、貢献できる人材を養成することを目的としている。

「栄養学は他の3領域とどのように連携でき、ヒューマンサービスの一環としていかに貢献できるのか」4月以降、頭を悩ましている。

ところで、学科間の垣根を取り除いた他学科の先生方の話を聞くと、栄養の領域にどっぷり漬かってきた私にとって、すべての事が新鮮である。知らない領域を知る楽しみがあるが、それと同時に研究デザインの作り方が異なっているのではないかと思う。一般に栄養においては、臨床的あるいは実践的活動に関する研究をする場合、基礎的研究成果を、健康増進や疾病予防、さらに医療や福祉にいかに応用すべきかを考えるのであるが、看護、社会福祉、さらにリハビリテーションの領域では、苦しんでいる病人や障害者を目の前にして、その問題点を分析し、彼らを苦しみから解放させるにはどうすればよいかを研究の起点にする。

もともと複雑で、多様な人間を対象としてきたこのような領域においては、現実に存在する傷病者、個々の問題を解決すべき技術の積み重ねを学問的に体系化し、場合によっては基礎的研究に発展させていく方法を取るようである。それに対して、栄養の専門家は、基礎研究の成果から導かれた原則から、できるだけ逸脱しないように応用問題を解いていく方法が体にしみ込んでいように思える。栄養学では原則から外れる事例には、あまり興味が示されず、個人や少数例の検討は、普遍性が無いとか、科学的でないとか言われ、真剣に議論されてこなかったようにも思える。

栄養学も、もともとは栄養欠乏で苦しむ少数例の人たちを救うための実践的学問として発展したのであるが、栄養素をもとに、一方では生理学、生化学、さらに分子生物学へと発展し、もう一方では食品分析学、食品加工学、さらに調理学や機能性食品の研究へと拡大して体系化されたために、出発点であった栄養障害で苦しむ人たちの顔が見えないまま研究が進み、栄養が人間に貢献、奉仕するという観点が希薄になってきたのではないかと思う。

私も、このような環境で育てられてきたので、人権と多様性を持った個人の生物的、社会的価値を高める努力をすることに、専門家としての価値を見出している他領域の研究、さらに教育、養成の方法は、これから学ぶ点が多いのではないかと考えている。

ところで、アメリカでは1960年代、Hospital Malnutritionが大きな注目を浴びた。マサチューセッツ工科大学医学部付属病院で、入院患者の約半数が栄養失調状態にあることが報告され、その後いくつかの大病院において同様な発表がなされた。このような栄養失調を放置しておく、手術や薬物療法の治療効果を低下させ、薬物や検査等を増大させ、さらに入院日数を増加させ、結局、医療費の増大を助長させることも明らかになってきた。本来、栄養失調とは食糧不足に悩む発展途上国の集団的問題であり、食糧が溢れているアメリカで、しかも世界最高の医療技術を持ち、優秀な栄養士が管理している病院において栄養失調が個々に起きていることに、アメリカ国民は大きなショックを受けた。

1970年頃、臨床栄養に興味を持つ専門家が入院患者の栄養管理の重要性を議論し、“Meeting together, Working together”を合言葉に、チーム医療を基本とした栄養の専門組織を作ることを検討した。このことがNutrition Support Team (NST)の出発点だと言われている。病気で痩せてくることを必然的に発症する症状として放置するのではなく、栄養管理上異常なことと捕らえ、強制的な栄養補給法も考慮して、積極的に栄養状態を改善することに努力し始めたのである。1980年代にはNSTの有効性が認められ、全米に広まって行った。1,2年前から、日本静脈経腸栄養学会(JSPEN)の指導により、わが国でもいくつかの病院でNSTが立ち上がってきた。

以前、勤務していた聖マリアンア医科大学横浜市西部病院でも、昨年からは全科型のNSTが始まった。例えば、病気は比較的安定しているのだが、多くの薬物が使用され、食欲が低下し、摂食障害で食べられなく、体重が20kg台まで痩せ細り、しかも経腸栄養や静脈栄養を拒否する患者さんにどのように体内に栄養素を補給すればよいか。栄養障害を起こし、体力を失っている患者さんを目の前にして、自分の持っている知識や技術がいかに無力であるか、しばしば経験させられている。病院で勤務する管理栄養士は、複雑で多様な病態や栄養状態を持つ個々の患者にどの様に対応すればよいか、十分な教育、訓練を受けてこなかった。我が国には参考となる研究も資料も少ない。

たった一人でも良い、人間の命を救うための技術研究が、なぜ我が国の栄養学の中では科学的ではないとか学問的ではないとか言われて、評価されないのでしょうか。なぜ、人間の栄養状態を良好にすべき栄養の専門家を臨床の場で養成しなかったのでしょうか。著者は臨床現場にしながら、このことを30年近く考え続けてきた。

高齢化社会を迎え、生活習慣病のような非感染性の慢性疾患の対策が重要視される中で、わが国に於いても、個々の傷病者を対象にした効果的な栄養管理の方法を確立すべき研究を始めなければならない。幸いにして、近年、欧米先進諸国では人間を対象とし、保健、医療、福祉の領域では栄養学の実践的、社会的、臨床的な研究が発展し、高い評価を受けるようになってきている。

ILSI Japanの国際的活動が、我が国の栄養学研究、さらに栄養の専門家教育を国際的レベルまで発展させる原動力になることを期待している。

略歴

中村 丁次(なかむら ていじ)

1968年	徳島大学医学部栄養学科卒業
1972年	新宿医院勤務
1975年	聖マリアンナ医科大学病院栄養部勤務
1978年	東京大学医学部研究生
1987年	聖マリアンナ医大横浜市西部病院栄養部副部長 同大第3内科講師
1994年	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院栄養部部长
1997年	女子栄養大学大学院客員教授
1999年	聖マリアンナ医科大学病院栄養部部长 同大評議員
2003年	神奈川立保健福祉大学教授

日本肥満学会評議員、日本栄養食糧学会評議員、日本臨床栄養学会理事、日本健康栄養システム学会理事、日本静脈経腸栄養学会理事、日本栄養士会副会長 等

ミネラルの生理機能(2)

- 微量元素 -

聖徳大学 大学院 人間栄養学研究科

横井 克彦

Summary

Trace elements are usually defined as essential minerals with a requirement less than or equal to the requirement of iron. Ultratrace elements are trace elements of which requirements are less than 1 mg/day for humans or less than 1 mg/kg diet for animals. The essentiality for humans of iron, zinc, copper, manganese, chromium, molybdenum, selenium, iodine and cobalt (as a component of vitamin B12) is established. Possible essential elements with circumstantial evidences may include lithium, boron, fluorine, aluminum, silicone, vanadium, nickel, arsenic, bromine, rubidium, cadmium, tin and lead. This list of possible essential elements may be expanded. In the 6th edition Japanese Recommended Dietary Allowances (RDA), a reference dietary intake, "Eiyo-Shoyo-Ryo" in Japanese that does not distinguish RDA and adequate intake (AI) was determined for trace elements including iron, zinc, copper, manganese, iodine, selenium, chromium and molybdenum. In the 2001 US Dietary Reference Intakes, RDA or AI for arsenic, boron, nickel, silicone, and vanadium is under consideration waiting for the definite evidences in addition to the above 8 elements found in the Japanese RDA. The essential roles of trace elements are diverse. Several new findings on trace elements were reviewed in this article. The major problem in iron nutrition is impairment of learning ability and cognitive function. A novel method to estimate iron requirements based on the population data about iron nutriture, i.e., distribution of iron intake and the prevalence of iron deficiency, was developed.

The 6th edition of Japanese RDA in 1999 employed this method. Zinc deficiency deteriorates cognitive function and moods in humans as well as experimental animals. The loss of chelatable zinc from synaptic vesicles in mossy fibers of the rat hippocampus leads to the diminished long-term potentiation (LTP) and memory disturbance. Recent developments in the zinc kinetic research may be used for an accurate estimation of zinc requirements in humans. Nickel deficiency impairs reproduction of rats and goats; induces male reproductive function abnormalities, hypertension, and kidney damage. The physiological concentration of nickel is known to stabilize cyclic nucleotide-gated cation channels that regulate signal transduction in vision, olfaction, natriuresis, blood pressure control and sperm motility.

Key words; trace element, mineral, RDA, essentiality

1. 微量元素の定義

ヒトや動物が個体や種族の生命を維持するのに必須である微量栄養素の中でも、鉄および鉄よりもその必要量が少ないミネラルを必須微量元素と呼ぶ。鉄よりも必要量が多いミネラルは、多量ミネラルあるいは狭義のミネラルと呼ばれる場合がある。

通常、ヒトにおける必要量1mg/日ないし動物の飼料中必要量1mg/kgを境として、それ以上のものを狭義の微量元素、それより少ないものを超微量元素 (ultratrace element) と分類することが多い¹⁾。

体内で生理作用を発現するには、①セレンのようにタンパク質の構成成分として共有結合性に有機化合物に結合している場合、②モリブデンのように共有結合を介して補酵素 (モリブデンではモリブドプテリン) の構成成分となっている場合、③ヨウ素のように共有結合を介してホルモン (ヨウ素では甲状腺ホルモン) を構成している場合、④ヘム中の鉄やビタミンB₁₂のコバルトのようにイオン結合を介して強固な錯体を形成している場合、⑤亜鉛のように比較的緩やかなイオン性結合によってタンパク質に結合している場合などがある。

生体分子での結合様式は多彩であり、微量元素が体内でも無機性成分すなわち無機イオンや無機塩類として作用すると捉えるのは不適切である。しかしながら、ビタミンB₁₂の構成成分としてのコバルトを除くと、微量元素はいずれも有機化合物として摂取しなくても無機化合物として摂取することにより、栄養作用を発現するという特徴を持っており、栄養素摂取の観点からは無機成分あるいは灰分という古典的な概念は有効である。従って、ビタミンB₁₂の構成成分としてのコバルトは、通常、微量元素あるいはミネラルの生理作用には分類されない。なお、メチオニルアミノペプチダーゼは、コバルトを補酵素として要求する。このようにコバルトには無機質としての固有の栄養機能が存在するので、微量元素に分類することが可能である。セレンは有機化合物であるセレンシステインやセレンメチオニンあるいはそれを含有するタンパク質として摂取しても栄養機能を発現するが、体内では一旦、無機化されたのちセレン酵素やセレン含有タンパク質に取り込まれる。

微量元素が結合することによって機能を発現するタンパク質のなかには、古典的な酵素だけではなく、種々の調節タンパク質や情報伝達システムを構成するタンパク質がある (亜鉛とジンクフィンガープロテイン、ニッケ

ルと cyclic nucleotide-gated cation channel、クロモデュリンを介するクロムとインスリン受容体、ホウ素とプロゲステロン受容体)。

表1に示すように、狭義のミネラル (あるいは多量ミネラル) は、ナトリウム、マグネシウム、カリウム、カルシウム、リン、塩素の6元素であり、狭義の微量元素は、鉄、亜鉛、銅、マンガンである。ヒトに対する Recommended Dietary Allowance (RDA、伝統的には栄養所要量と訳された) ないし Adequate Intake (AI、適正摂取量。ただし定訳はない) が定められている超微量元素は、クロム、モリブデン、セレン、ヨウ素である。なお、米国では龕歯予防の観点からフッ素のAIが定められている。マンガンは、通常の摂取量は1mg/日を超えるが、必要量はそれよりも少ないと推定され、国際的には超微量元素に分類されることもある。なお、コバルトはビタミンB₁₂としての所要量が定められており、ビタミンB₁₂以外の生理作用の観点から所要量が定められているわけではない。

表1 必須元素の分類

	元素数	元素記号
有機物を構成する元素	5	H, C, N, O, S
多量ミネラル	6	Na, Mg, K, Ca, P, Cl
微量元素	4	Mn ^{&} , Fe, Cu, Zn
所要量の決まっている	5	Cr, Mo, Se, I, Co [#]
超微量元素		
動物での欠乏症あるいはヒトの健康への有用性が報告されている超微量元素 (準必須元素)	13?	Li, B, F, Al, Si, V, Ni, As, Br, Rb, Cd, Sn, Pb

[&] 国際的には超微量元素に分類されることがある。

[#] ビタミンB₁₂として (但し、近年、非コバラミン性補酵素作用も発見された)。

ヒトにおける必須性が確立していないが、動物での欠乏症あるいはヒトの健康への有用性が報告されている一連の元素が存在する。これらの元素を「準必須元素 (possibly essential elements)」と呼ぶが、この中には研究の進展によってその必須性が広く認められ、将来、所要量策定の対象となるものも含まれると考えられ、今後の研究の進展によってその数は更に増加すると考えられる。2000年に発表された米国の食事摂取基準 Dietary

Reference Intakeでは砒素、ホウ素、ニッケル、ケイ素、バナジウムが取り上げられたが、所要量を定めるには知見が不十分であり、ニッケルおよびバナジウムに対して許容上限摂取量のみが定められている²⁾。なお、上述のようにフッ素にはAIが定められているが、ヒトにおけるフッ素の必須性は確立されていない準必須元素である。

参考のため、表2に我が国の栄養所要量(18~29歳)³⁾と米国の食事摂取基準(Dietary Reference Intake)を示した²⁾。アメリカ合衆国の食事摂取基準では、RDAとAIの区別が、前者は、推定平均摂取量を決定したもの、後者は推定平均摂取量決定に至らなかったものとして明確化された。一方、我が国では、RDAとAIの区別は明確化されず、ともに栄養所要量と呼ばれることになったので、第6次改定では、第5次改定までのようにRDAすなわち栄養所要量という1対1の訳が成立しなくなった。

2. 主な微量元素の機能

個々の微量元素の機能は様々であり、全体を通して一括りに論ずることはできない。表3に個々の微量元素の主な作用をまとめた。ここでは、いくつかの微量元素をトピック的に取り上げる。

(1) 鉄

近年、鉄および亜鉛欠乏による学力・生産性の低下が注目されている。鉄欠乏症による学力・生産性の低下は確定した事実であり、国際的には政策策定の段階であるが、我が国では認知されていない。1996年にUNICEF/WHOの専門家会議において児童の鉄欠乏症克服が課題に掲げられた。2001年、International Life Sciences Instituteの主催で、“Forging Effective Strategies to Combat Iron Deficiency (鉄欠乏症克服の効果的戦略の創出)”に関する国際会議が開催された。アジア開発銀行のHuntは、アジア諸国における鉄欠乏症による生産性の低下を報告し、持続的な経済成長のためには鉄欠乏症の克服が必要であると提言している⁴⁾。UNICEFのYipは、具体的な数値目標として鉄欠乏症克服による知能指数の5点の向上と10%の学習能力の回復を提言している⁵⁾。

国民栄養調査によれば全般的にタンパク質、糖質、脂質、エネルギー摂取量は充足しているものの、鉄、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、銅摂取量は所要量を満たしていない。特に、思春期や20歳代女性では貯蔵鉄不足および鉄欠乏症の有病率が50%近い。我が国の鉄欠乏性貧血の有病率は先進国の中では最も高く、東南アジア諸国並みである。鉄と亜鉛はその良い摂取源(獣肉など)と吸収阻害物質(フィチン酸など)が共通しており、鉄欠乏と亜鉛欠乏は併発しやすい⁶⁾。

表2 微量・超微量元素の栄養所要量

我が国は第六次改定(18~29歳)、アメリカ合衆国は2000年食事摂取基準(鉄、モリブデンは19~30歳、マンガンとセレンは19歳以上、他の元素は19~50歳)

	日本			アメリカ合衆国	
	男	女		男	女
鉄	10mg	12mg	RDA	8mg	18mg
亜鉛	11mg	9mg	RDA	11mg	8mg
マンガン	4mg	3mg	AI	2.3mg	1.8mg
銅	1.8mg	1.6mg	RDA	0.9mg	0.9mg
フッ素	—	—	AI	4mg	3mg
ヨウ素	150 μ g	150 μ g	RDA	150 μ g	150 μ g
セレン	60 μ g	45 μ g	RDA	55 μ g	55 μ g
クロム	35 μ g	30 μ g	AI	35 μ g	25 μ g
モリブデン	30 μ g	25 μ g	RDA	45 μ g	45 μ g

RDAは、recommended dietary allowance(従来の栄養所要量)

AIは、adequate intake(適正摂取量ないし充分摂取量)

我が国では、RDAとAIの区別は明確化されず、ともに栄養所要量と呼ばれることになったため、RDAの訳語として栄養所要量を用いることが難しくなった。

表3 微量元素の主な欠乏徴候と生理機能

元素名	主な欠乏徴候と生理機能
鉄	小球性低色素性貧血; 易疲労性、最大酸素摂取量の低下、労働能力の低下; 認知能の低下; 主な鉄含有タンパク質: ヘモグロビン、シトクローム、アコニターゼ、一酸化窒素合成酵素など
銅	鉄欠乏様貧血; 高コレステロール血症; 動脈の粥状硬化症; 不整脈; 中枢神経の脱髄; 骨形成異常; 皮膚毛髪形成不全; 色素脱失; 不妊; 顆粒球減少、好中球機能低下; 主な銅含有タンパク質: セルロプラスミン、シトクロームcオキシダーゼ、チロシナーゼ、スーパーオキシドディスムターゼなど
亜鉛	成長抑制、低身長、第二次性徴の欠如; 味覚障害; 皮膚炎、湿疹、にきび; 腸炎; 創傷治癒遅延; 免疫能低下; 認知能低下; 短期記憶障害; 暗順応低下; 主な亜鉛含有タンパク質、DNAポリメラーゼ、アルカリホスファターゼ、スーパーオキシドディスムターゼ、炭酸脱水酵素、ジンクフィンガープロテイン(ステロイド受容体、レチノイン酸受容体、甲状腺ホルモン受容体など); シナプスでの神経伝達の調節
マンガン	ヒトのマンガン欠乏症は症状は不明確; 動物では成長抑制; 精巣の変性; 腱の滑着; 骨形成異常; 糖不耐症; 運動失調; 毛髪の脱色素; 主なマンガン酵素: ピルビン酸カルボキシラーゼ、アルギナーゼ、マンガンスーパーオキシドディスムターゼなど
セレン	ヒトの克山病、カシンベック病; 家畜の心障害による突然死、筋肉、肝臓壊死; ニワトリの腱滑り症; ラットの腎障害; 動物の繁殖障害、溶血性貧血; セレン酵素構成成分
ヨウ素	ヒトの先天性ヨウ素欠乏(クレチン症)、後天性ヨウ素欠乏(粘液水腫); 甲状腺ホルモン構成成分
モリブデン	ヒトの完全静脈栄養法施行時の神経症状; ヤギの繁殖率低下; 補酵素モリブドプテリンの構成成分
クロム	完全静脈栄養法時のインスリン不応性耐糖能異常、神経症状; ラットなど実験動物の耐糖能異常; インスリン受容体に作用?
コバルト	ビタミンB ₁₂ 構成成分-悪性貧血; 非コバラミン補酵素機能-Methionyl aminopeptidase
ニッケル	ラット、ヤギの成長低下、繁殖率低下; 豚のビタミンB ₁₂ 欠乏性高ホモシステイン血症増悪; ラットの高血圧; cyclic nucleotide-gated channelの調節?
ホウ素	ヒトの低ホウ素食による血清カルシトニン低下; ニワトリの骨粗鬆症; ゼブラフィッシュ、カエルの胚発生不能
砒素	ヤギ、豚、ラットの成長低下、繁殖率低下、組織中ミネラル濃度の変化; DNAメチル化低下
錫	ラットの成長低下、組織中ミネラル濃度の変化、血清脂質異常(高中性脂肪、低コレステロール)
ルビジウム	ヤギの成長低下、流産; ラットの組織中ミネラル濃度の変化、BUN上昇; Na, K-ATPaseの阻害(生体内では阻害によって調節); ヒトにおける抗鬱効果、透析患者の血漿ルビジウム低下と抑鬱状態; 動物における脳内カテコラミン遊離促進
リチウム	ラットの不妊、行動異常; ヒトにおける抗躁効果、水道水中リチウムが低い地域では犯罪・薬物依存発生率が高い; ミオイノシトールリン酸化酵素阻害と遺伝子多型、躁病; リチウム必要量高い?
カドミウム	ヤギ・ラットの成長遅延; ヤギの性成熟遅延; ヒト・霊長類特有の酵素Serum carnosinase(3.4.13.20)の補酵素活性Cd>Mn
ケイ素	ラット、ニワトリの成長遅延、骨形成低下、結合組織の異常; Prolyl hydroxylase活性低下
フッ素	マウスの成長遅延と繁殖率低下; ヒトの齲歯、骨粗鬆症予防
バナジウム	ニワトリの羽の形成不全、成長遅延; ヤギの流産率上昇
鉛	ラットの鉄代謝異常(鉄欠乏様)
アルミニウム	ラットの成長遅延
臭素	血液透析患者の血漿臭素低下と不眠、臭素補充で治癒

本表を作成するに当たり、総説⁸⁴⁻⁸⁸⁾と個々の微量元素に関する原著論文、ニッケル^{89, 90)}、ルビジウム^{83, 91)}、コバルト^{92, 93)}、リチウム⁹⁴⁻⁹⁶⁾を引用した。

鉄摂取量の分布と鉄欠乏症有病率を集団の鉄栄養状態に関するデータに基づいて科学的妥当性を持った仮定のもとに必要量が推定され、97~98%の者の必要量を満たす摂取量として所要量を定めることが可能である。第六次改定日本人の栄養所要量では、閉経後女性と閉経前女性の所要量策定に当たり本法が適用された。

摂取量と必要量の関係を記述する最も一般的な式は次のように導出される⁷⁾。栄養欠乏とは、個人の摂取量が必要量を下回る状態であり、この関係を式で表すと下記のようになる。

$$D = \frac{\text{(個人の摂取量} < \text{個人の必要量)の人数}}{\text{対象集団の人口}}$$

但し、 D : 欠乏症の有病率

連続分布に対しては以下のように摂取量と必要量に関する二重積分によって有病率が表現される。

$$D = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} p(x, y; R_0) dy dx$$

但し、 $p(x, y; R_0)$: 摂取量 x と必要量 y の2変量分布関数

摂取量と必要量が2次元正規分布に従う場合は、

$$R_0 = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$$

但し $a = (\Phi^{-1}(D))^2 k^2 - 1$, $b = 2(x_0 - \rho(\Phi^{-1}(D))^2 \sigma_x k)$

$$c = (\Phi^{-1}(D))^2 \sigma_x^2 - x_0^2$$

x_0 : 摂取量の平均値

σ_x : 摂取量の標準偏差

R_0 : 推定平均必要量

k : 必要量の相対標準偏差, 変動係数/100

ρ : 摂取量と必要量の間の相関係数

Φ : 累積標準正規分布関数

解は形式上二つ存在するので、 D が0.5より大きい場合には、 x_0 より大きい解を、

D が0.5より小さい場合には、 x_0 より小さい解を R_0 として採用する。

閉経後女性では月経による鉄損失がなく、基礎的鉄損失(basal loss)のみである。基礎的鉄損失は、正規分布に従うと考えられるので、相関係数、必要量の変動係数を設定し、推定平均必要量が計算される。第六次改定日本人の栄養所要量では、佐藤の報告した集団の鉄栄養状態に関するデータ(鉄摂取量平均値11.2mg/日、摂取量の標準偏差2.6mg/日、欠乏症有病率11.3%)が採用された。このデータに基づき種々の条件の下に必要量を推定した結果が表4である⁷⁾。

(2) 亜鉛

亜鉛はその欠乏によって多彩な欠乏症状を示す。亜鉛欠乏による成長障害、食欲低下、低身長、皮膚炎、下痢、口内炎、肛門周囲炎、第2次性徴の消失、毛髪の生育障害、味覚障害、免疫能低下、記憶力低下、気分の変動はその代表的なものである。哺乳類の亜鉛酵素は300種類以上あるとされ、タンパク質の種類としてはこれよりさらに多くなる。代表的な亜鉛酵素には、銅, 亜鉛スーパーオキシドディスムターゼ、アルコール脱水素酵素、炭酸脱水酵素、アンギオテンシン変換酵素、カルボキシペプチダーゼ、アルカリホスファターゼなどがある。また、ステロイド受容体、転写因子などはジンクフィンガープロテインであり、DNAからRNAへの転写には亜鉛が必要である。DNAの複製に必要なDNA helicaseの構成要素とされるサブユニット群Mcmは、ジンクフィンガーマチーフを含み、その活性発現に亜鉛が必要であることが明らかにされている⁸⁾。

亜鉛欠乏症によって小児の成長が遅延することは有名であるが、子宮内亜鉛欠乏すなわち母体の亜鉛欠乏によって低出生体重を生じ、母子保健上での大きな問題となっている。

米国の低所得者層を調査したSchollら⁹⁾によれば、亜鉛の摂取量が6mg未満の妊婦では、亜鉛を6~15mg摂取していた妊婦に比べて低出生体重児を出産するリスクが約2倍に上昇していた。また、亜鉛摂取量が6mg未満の妊婦では、亜鉛摂取量が6mg以上であった妊婦に比較してエネルギー摂取量が低く、鉄欠乏性貧血である割合が高く、妊娠中の体重増加が有意に低かった。同様に米国の低所得者層を対象に介入研究を実施したGoldenberg

表4 閉経後女性の推定平均必要量の計算結果

		ρ				
		-1	-0.50	0	0.50	1
k	0			8.05		
	0.05	7.59	7.79	8.01	8.27	8.57
	0.10	7.18	7.51	7.91	8.41	9.16
	0.15	6.81	7.22	7.75	8.47	9.84
	0.20	6.48	6.95	7.55	8.43	10.6
	0.30	5.91	6.43	7.12	8.13	10.5

ρ：摂取量と必要量の間の相関係数

k：必要量の相対標準偏差, 変動係数/100

ら¹⁰⁾によれば、BMIが26kg/m²未満の妊婦に亜鉛サプリメントを与えた場合、亜鉛サプリメントを与えなかった妊婦と比較して新生児の平均体重が248g高く、頭囲が0.7cm大きかった。

我が国では、1980年以降、年々、新生児のうち低出生体重児である割合が直線的に増加し、出生時体重が減少している¹¹⁾。低出生体重児の増加・出生時体重の低下と期を一にして、妊婦ならびに妊娠前女性のBMIの低下(すなわち痩身)、喫煙率の上昇が見られることから、Ohmiら¹¹⁾は、栄養不良と喫煙が、子宮内発育不全の原因だと推定している。東京都の妊婦を調査した中村ら¹²⁾の研究によれば、分娩時週令別に出生時体重を比較した場合、出生時体重はあらゆる分娩時週令において低下していた。これとは独立して早産の割合も年々増加していた。妊婦の妊娠前のBMIは、妊娠中体重増加、出生時体重、分娩時週令と有意に正に相関していた。

低出生体重児増加の背景には、美容を目的とした過度のダイエットが20歳代、30歳代の女性に流行し、さらに妊婦にまで痩身による美容を勧める風潮のあること、産科でも妊娠中毒症の軽減を目的とした食事制限を勧めている状況がある。ワコール人間科学研究所の調査によれば、1980年に比較すると2002年の妊婦は、身長がより高く、体重はより軽く、腹部がより小さく、ウエストにくびれのある体型となっている¹³⁾。

国民栄養調査成績によれば、20歳代女性の亜鉛摂取量は所要量を下回っている。栄養摂取不足による栄養失調が、我が国妊婦の栄養状態の基調を成しており、それが出生時体重の低下を招いていることは明らかである。中でも亜鉛は体内での貯蔵もなく、妊婦の亜鉛摂取不足が胎児の子宮内発育不全に直結することが明らかにされて

いる。出生時体重の低下は、糖尿病、高脂血症、高血圧症などの種々の慢性疾患を増加させることが明らかとなっている¹⁴⁻¹⁸⁾。亜鉛をはじめとする妊婦栄養の改善を図る必要がある。

近年、亜鉛欠乏による認知の低下が注目されている。特に、中国人やメキシコ系アメリカ人の児童を対象にしたPenlandら¹⁹⁻²²⁾の研究の結果、亜鉛添加が認知の中でも注意や理由付けを向上させることが明らかとなっている。また、鬱病患者では、血清亜鉛濃度が健常者よりも低下していることが知られている²³⁻²⁵⁾。

亜鉛は大脳辺縁系、特に海馬中濃度が最も高く、シナプス小胞は海馬全体の約8%の亜鉛を含む²¹⁾。大脳辺縁系は最も原始的な部分であり、嗅覚、性行動、欲求、情動、認知の中核である。亜鉛欠乏では海馬苔状神経線維シナプス小胞のキレート可能(chelatable)亜鉛と長期活性化が消失し、短期記憶が損なわれる²⁶⁾。亜鉛欠乏動物では、体重低下、体脂肪の喪失、食欲不振と周期性摂食、ストレス反応や攻撃性の昂進がみられる²⁷⁾。ヒトの神経性食思不振症では、体重の低下、体脂肪の喪失、拒食(anorexia)と大食(bulimia)の繰り返し、抑鬱状態、不安の昂進、亜鉛摂取量の低下、血清亜鉛・尿中亜鉛排泄の低下が見られることから、亜鉛欠乏が本症の病因あるいは増悪化の原因であると推測する研究者も多い。実際、神経性食思不振症の患者は、亜鉛摂取量が低く、亜鉛サプリメントの投与によって体重の回復が見られ、抑鬱状態や不安が改善したことが報告されている²⁸⁻³²⁾。

米国の2000年の食事摂取基準にも記載があるように、亜鉛トレーサーを用いて亜鉛代謝を速度論的に解析する技術が発達し、亜鉛の必要量決定に利用できる可能性がある。1963年、Prasadら³³⁾は、亜鉛補充によって治癒し

た肝脾腫、性腺発達不全、血清鉄低下がみられた低身長(小人症)の少年では、静脈内投与された放射性⁶⁵Znトレーサーが正常よりも急速に消失することを報告した。Prasadらの論文³³⁾は、ヒトの亜鉛欠乏症における亜鉛代謝動態の変化を最も早く報告したものである。この急速な亜鉛トレーサーの消失は貯蔵鉄の少ない女性⁶⁾や実験的に低亜鉛食を摂取した男性^{34, 35)}でも発見されている。なお、米国の月経のある女性(18歳から40歳)では、亜鉛トレーサーの急速な消失に伴う食事性要因は、亜鉛の良い摂取源である赤身の獣肉の摂取不足と亜鉛の吸収阻害因子である高頻度の牛乳の摂取およびビタミンCサプリメントの摂取であった⁶⁾。Millerら³⁶⁾は、亜鉛トレーサーを用いて速度論的に求められる急速交換性亜鉛プール(Rapidly exchangeable zinc pool, 48時間以内にほぼ全量が交換されるプール)と亜鉛摂取量の間には正の相関が存在することを見出した。さらに亜鉛摂取量と亜鉛の速度論的指標の関係が究明されれば、亜鉛代謝を定量的に評価できるようになり、必要量の推定がより精密になると考えられる。

(3) 銅

銅欠乏によって生ずる鉄欠乏性貧血に類似するが、鉄不応性の鉄芽球性貧血ならびに好中球減少³⁷⁾を伴うことがあり、単に鉄の利用効率下がることが銅欠乏性貧血の発生機序ではない。銅はコラーゲンの架橋形成をするlysyl oxidaseの補酵素であり、銅欠乏によってコラーゲン形成不全に伴う骨異常、動脈瘤、心臓の破裂、肺気腫など多彩な症状が発生する。銅欠乏症の動物^{38, 39)}には不妊症が発生し、不妊症の女性では血清中銅濃度が低下していたという報告がある⁴⁰⁾。Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1)を中絶させたマウスは完全な不妊となるか、あるいは妊孕性が低下し、血清中卵胞刺激ホルモン(FSH)と黄体化ホルモン(LH)は低下していた⁴¹⁾。雌ウサギは、銅投与で排卵が誘発され、ウサギの視床下部の神経分泌顆粒にCuATPを加え培養するとLHが遊離される⁴²⁾。したがって、銅はLHの遊離に必要であり、その欠乏によって排卵が阻害されると考えられる。

若年成人男性における実験的な銅欠乏では、0.83 mg/日の銅欠乏食の給与により、血清銅の低下、高コレステロール血症、不整脈が発生した⁴³⁾。銅を1.03mg/日給与する銅欠乏食では、24人の男性被験者中4名に心臓の異

常(1名は心筋梗塞、2名は重度の頻脈、1名は期外性心拍)が発生した⁴⁴⁾。銅を補酵素とするドーパミンβモノオキシゲナーゼの活性低下によりノルエピネフリンの合成が障害され、心臓の刺激伝導系機能障害を来し、不整脈が発生したと推定される。

Menkes病はP-type-ATPaseの1種であるATP7A gene product(またはprotein)あるいはMenkes disease proteinの異常が原因である。ATP7A proteinは主にtrans-Golgi networkに分布し、細胞内に取り込まれた銅をbasolateral membraneに細胞内輸送する^{45, 46)}。Wilson病はP-type-ATPaseの1種であるATP7B gene productあるいはWilson disease proteinの異常を原因とする。ヒトではATP7Bが肝臓および腎臓で発現している⁴⁷⁾。

(4) モリブデン

モリブデンは、体内でモリブドプテリンに生合成されてモリブデン補因子(MoCo)となり、亜硫酸酸化酵素、キサンチン酸化酵素、アルデヒド酸化酵素の補酵素として機能する。長期完全静脈栄養法施行中に発症したモリブデン欠乏症例では、昏睡に至る易刺激性、頻脈、呼吸数の増加、夜盲がみられ、症状・徴候は、蛋白や含硫アミノ酸の制限で緩解、亜硫酸イオンの投与で悪化した。組織中亜硫酸酸化酵素活性は低下、チオ硫酸イオンの排泄は25倍に増加し、硫酸イオンの排泄は70%低下、血漿中メチオニン濃度は著明に上昇した。これらの症候は、147μg/日のモリブデン(300μgのモリブデン酸アンモニウム)の投与で治癒した⁴⁸⁾。

Gephyrin(ジェフィリン)は、中枢神経系では抑制性神経伝達物質(グリシンやガンマアミノ酪酸)の受容体を細胞膜に固定し、全身の組織ではモリブデン補因子(MoCo)を生合成する酵素複合体の一部を形成するという2つの機能を併せ持つ(moonlighting)タンパク質である^{49~52)}。ジェフィリンは、スプライシングの仕方によって1種類の代謝型と10種類の神経型のアイソフォームが形成される。代謝型はヒトの全身の組織で発現し、神経型10種は中枢神経系で発現している。ジェフィリンを欠損させたマウスでは、抑制性神経伝達物質受容体とモリブデン酵素活性の両者が失われ、早期死亡、過度の驚愕反応を中心とする中枢神経症状(hyperreflexia)、亜硫酸の蓄積がみられた⁵²⁾。この病像は、ヒトの遺伝性驚愕症(human hereditary hyperreflexia)に類似している。

(5) クロム

1959年SchwarzとMertz⁵³⁾は、トルラ酵母-ショ糖飼料で飼育したラットにみられた耐糖能異常が酵母から抽出した「耐糖因子 (glucose tolerance factor)」の投与によって治癒されることと、3価のクロムが耐糖因子の活性要素であることを発見し、クロムの必須性を提唱した。耐糖因子の化学的性状は明らかにされなかったが、クロム欠乏による耐糖能の低下は3価のクロムそのものによって改善されることが明らかとなった。

長期完全静脈栄養法によってインスリン不応性の広範な糖脂質代謝異常(高血糖、耐糖能の低下、エネルギー利用障害、呼吸商の低下、血清中遊離脂肪酸濃度の上昇など)、窒素代謝異常、体重減少、末梢神経障害、代謝性脳症類似の昏迷状態等を発症し、しかもクロム投与によってそれが改善または治癒されることからヒトにおいてもクロムが必須であるとされ⁵⁴⁻⁵⁸⁾、AIないし栄養所要量が策定されている。

1980年、WuとWadaは、ラットの肝臓および尿中に低分子量のクロム結合物質が存在することを発見し、低分子量クロム結合物質 low-molecular-weight chromium-binding substance と命名した。YamamotoとWadaは、ウサギの肝臓から抽出した低分子量クロム結合物質は、分子量約1,500のオリゴペプチドであることを突き止め、副睾丸傍脂肪組織においてインスリンによって活性化されるグルコースの輸送と酸化を促進することを明らかにした⁵⁹⁾。低分子量クロム結合物質は、細胞膜のホスホチロシンホスファターゼを活性化すること⁶⁰⁾並びに、インスリン感受性インスリン受容体チロシンリン酸化酵素を活性化すること^{61, 62)}が発見された。これらの結果に基づいてDavisとVincentは、低分子量クロム結合物質がインスリン受容体における情報伝達システムに必要であるとするスキームを提唱し⁶³⁾、Vincentは低分子量クロム結合物質に対してchromodulin(クロモデュリン)という名称を用いることを提案した⁶⁴⁾。

(6) ホウ素

ホウ素は、アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) の初期発生に必要である⁶⁵⁻⁶⁸⁾。正常な胚発生の指標である卵核胞崩壊 (germinal vesicle breakdown) は、ホウ素欠乏によって発生率が減少した。この崩壊率の低下は、プロゲステロンとホウ素を同時に投与した場合のみ改善し

た。プロゲステロンの受容体への結合はホウ素欠乏によって低下したが、ホウ素投与によって正常に復した⁶⁶⁾。従ってホウ素はプロゲステロン受容体機能発現に必要であると考えられる。

ゼブラフィッシュではホウ素欠乏によって受精胚の45%が死滅するが、ホウ素投与胚では2%しか死滅しなかった⁶⁹⁾。マウスの初期胚を72時間培養した場合、ホウ素欠乏雌マウスから採取した胚の57%が変性したが、ホウ素投与雌マウスから採取した胚ではその割合が20%に止まった⁷⁰⁾。

ビタミンD欠乏のヒヨコの骨塩沈着は、ホウ素欠乏で更に低下した⁷¹⁾。ヒトでは、ホウ素投与が、閉経女性のエストロゲン補充療法への反応性を向上させ、低銅・マグネシウム食誘発性の血清カルシトニン並びにオステオカルシン濃度上昇を減弱させることが明らかとなっている⁷²⁾。このようにホウ素の不足が、ヒトの健康に悪影響を及ぼすという証拠は多い。

(7) ニッケル

ヒトや高等動物における cyclic nucleotide-gated cation channel (CNGC) は環状グアノシンモノヌクレオチド (cGMP) によって開閉されるカチオンチャンネルである。ニッケルは網膜杆状体外節型のCNGCの開放状態並びに嗅細胞型のCNGCの閉鎖状態を安定化する⁷³⁾。ニッケルとCNGCの解離定数は約60nM (3.5ng/mL) で、生理的濃度3ng/mL (ヒト血清平均値) 程度である。CNGCは網膜光受容細胞、嗅細胞、中枢神経ニューロン⁷³⁾、循環器⁷⁴⁾、腎集合管⁷⁵⁾、生殖器、精子⁷⁶⁾などに広く存在する。

高等動物におけるニッケル欠乏でラットの繁殖率が低下する⁷⁷⁾。ニッケル欠乏ラットでは、精嚢重量、前立腺重量、精巣の精子産生速度、精巣上体中精子数や精子の運動能が低下し、精子の精巣上体通過時間が短縮していた。ニッケル欠乏ラットでは収縮期血圧が有意に上昇していた^{78, 79)}。Dawsonらは、正常対照集団に比較して血圧が有意に高く、精漿中ニッケル濃度が有意に低い精錬工の1集団を発見している⁸⁰⁾。

これらの欠乏徴候を説明するメカニズムとしてはニッケル欠乏によるCNGC機能の障害あるいは、CNGCを終末に持つ情報伝達系の上流側の障害が想定されるので、今後の研究が期待される。

(8) ルビジウム

Rbは $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (従って Na^+ pump) によるATPの加水分解並びにカリウムとナトリウム輸送を部分的に阻害する⁸¹⁾。ラットの腎尿細管におけるATPの $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ による加水分解速度は V_{max} の約20~30%であり⁸²⁾、Rbを含む通常の飼料を摂取している動物では体内の $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ の活性が部分的に阻害された状態にあると考えられる。ルビジウム欠乏によって高カリウム血症などのカリウム代謝異常や心臓中銅濃度の低下を来す⁸³⁾。銅の膜輸送および細胞内輸送を担うタンパク質は銅輸送ATPaseであり⁴⁶⁾、Rbが銅輸送ATPaseの機能の調節に関与している可能性もある。

3. 結語

このように微量元素の生理機能は多彩であり、一纏めにするにはできない。それぞれの微量元素の生理機能の解明が進み、すべての微量元素に対して科学的根拠に基づいた栄養所要量が策定されることが理想である。早急に食品成分表が完備され、栄養所要量の定められている微量元素について栄養計算が可能となるよう望まれる。

参考文献

- 1) Frieden E. A survey of the essential biochemical elements. In: Frieden E, ed. Biochemistry of the essential ultratrace elements. New York: Plenum, 1984: 1-15.
- 2) Food-and-Nutrition-Board-Institute-of-Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academy Press, 2001.
- 3) 健康・栄養情報研究会. 第六次改定日本人の栄養所要量—食事摂取基準. 東京: 第一出版, 1999.
- 4) Hunt JM. Reversing productivity losses from iron deficiency: the economic case. *J Nutr* 2002; 132: 794S-801S.
- 5) Yip R. Iron supplementation: country level experiences and lessons learned. *J Nutr* 2002; 132: 859S-61S.
- 6) Yokoi K, Alcock NW, Sandstead HH. Iron and zinc nutriture of premenopausal women: Associations of diet with serum ferritin and plasma zinc disappearance and of serum ferritin with plasma zinc and plasma zinc disappearance. *J Lab Clin Med* 1994; 124: 852-861.
- 7) Yokoi K. Numerical methods for estimating iron requirements from population data. *Biol Trace Elem Res*, in press.
- 8) You Z, Ishimi Y, Masai H, Hanaoka F. Roles of Mcm7 and Mcm4 subunits in the DNA helicase activity of the mouse Mcm4/6/7 complex. *J Biol Chem* 2002; 277: 42471-9.
- 9) Scholl TO, Hediger ML, Schall JI, Fischer RL, Khoo CS. Low zinc intake during pregnancy: its association with preterm and very preterm delivery. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1115-24.
- 10) Goldenberg RL, Tamura T, Neggers Y, et al. The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome. *JAMA* 1995; 274: 463-8.
- 11) Ohmi H, Hirooka K, Hata A, Mochizuki Y. Recent trend of increase in proportion of low birthweight infants in Japan. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1269-71.
- 12) 中村敬. 低出生体重児出生率はなぜ上昇しているのか? 東京都衛生局健康増進部東京都母子保健サービスセンター編集. 年報 母子医療統計(平成7年度版). 東京都, 1995: 319-346.
- 13) ワコール人間科学研究所. 「美しくなった。現代マタニティ」体型計測結果についてhttp://www.wacoal.co.jp/company/newsrelease_n/index.html. 2003.
- 14) Lackland DT, Egan BM, Ferguson PL. Low birth weight as a risk factor for hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003; 5: 133-6.
- 15) Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62-7.
- 16) Godfrey KM, Redman CW, Barker DJ, Osmond C. The effect of maternal anaemia and iron deficiency on the ratio of fetal weight to placental weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 886-91.
- 17) Gram IT, Jacobsen BK, Straume B, Arnesen E,

- Lochen ML, Lund E. Early origin of coronary heart disease. Earlier published work supports the "Barker hypothesis". *BMJ* 1995;310:1468.
- 18) Paneth N, Susser M. Early origin of coronary heart disease (the "Barker hypothesis"). *BMJ* 1995; 310: 411-2.
- 19) Penland JG, Sandstead HH, Alcock NW, et al. A preliminary report: effects of zinc and micronutrient repletion on growth and neuropsychological function of urban Chinese children. *J Am Coll Nutr* 1997; 16: 268-72.
- 20) Sandstead HH, Penland JG, Alcock NW, et al. Effects of repletion with zinc and other micronutrients on neuropsychologic performance and growth of Chinese children. *Am J Clin Nutr* 1998;68:470S-475S.
- 21) Sandstead HH, Frederickson CJ, Penland JG. History of zinc as related to brain function. *J Nutr* 2000; 130: 496S-502S.
- 22) Penland J, Sanstead H, Egger N, et al. Zinc, iron and micronutrient supplementation effects on cognitive and psychomotor function of Mexican-American school children. *FASEB J* 1999; 13:921.
- 23) McLoughlin IJ, Hodge JS. Zinc in depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:451-3.
- 24) Maes M, De Vos N, Demedts P, Wauters A, Neels H. Lower serum zinc in major depression in relation to changes in serum acute phase proteins. *J Affect Disord* 1999; 56: 189-94.
- 25) Maes M, Van de Vyvere J, Vandoolaeghe E, et al. Alterations in iron metabolism and the erythron in major depression: further evidence for a chronic inflammatory process. *J Affect Disord* 1996; 40: 23-33.
- 26) Lu YM, Taverna FA, Tu R, Ackerley CA, Wang YT, Roder J. Endogenous Zn(2+) is required for the induction of long-term potentiation at rat hippocampal mossy fiber-CA3 synapses. *Synapse* 2000; 38: 187-97.
- 27) Halas ES, Reynolds GM, Sandstead HH. Intra-uterine nutrition and its effects on aggression. *Physiol Behav* 1977; 19: 653-61.
- 28) Katz RL, Keen CL, Litt IF, Hurley LS, Kellams-Harrison KM, Glader LJ. Zinc deficiency in anorexia nervosa. *J Adolesc Health Care* 1987; 8: 400-6.
- 29) Humphries L, Vivian B, Stuart M, McClain CJ. Zinc deficiency and eating disorders. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 456-9.
- 30) Tannhauser PP. Anorexia nervosa: a multifactorial disease of nutritional origin? . *Int J Adolesc Med Health* 2002; 14: 185-91.
- 31) Quirk CM, Seykora J, Wingate BJ, Cotsarelis G. Acrodermatitis enteropathica associated with anorexia nervosa. *JAMA* 2002; 288: 2655-6.
- 32) Su JC, Birmingham CL. Zinc supplementation in the treatment of anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2002; 7: 20-2.
- 33) Prasad A, Miale A, Farid Z, Sandstead HH, Schulert A. Zinc metabolism in patients with syndrome of iron deficiency anemia, hepato-splenomegaly, dwarfism and hypogonadism. *J Lab Clin Med* 1963; 61: 537-549.
- 34) King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr* 2000; 130: 1360S-1366S.
- 35) King JC, Shames DM, Lowe NM, et al. Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 116-124.
- 36) Miller LV, Hambidge KM, Naake VL, Hong Z, Westcott JL, Fennessey PV. Size of the zinc pools that exchange rapidly with plasma zinc in humans: Alternative techniques for measuring and relation to dietary zinc intake. *J Nutr* 1994; 124: 268-276.
- 37) Fuhrman MP, Herrmann V, Masidonski P, Eby C. Pancytopenia after removal of copper from total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24: 361-366.
- 38) Howell JM, Hall GA. Histological observations on foetal resorption in copper-deficient rats. *Br J Nutr* 1969; 23: 47-50.
- 39) Howell JM. Infertility in copper-deficient guinepigs. *Vet Rec* 1969;84:517-8.
- 40) Soltan MH, Jenkins DM. Plasma copper and zinc concentrations and infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 457-9.
- 41) Matzuk MM, Dionne L, Guo Q, Kumar TR, Lebovitz RM. Ovarian function in superoxide dismutase 1 and 2 knockout mice. *Endocrinology* 1998; 139: 4008-11.
- 42) Burrows GH, Barnea A. Copper stimulates the

- release of luteinizing hormone releasing hormone from isolated hypothalamic granules. *Endocrinology* 1982; 110: 1456-8.
- 43) Klevay LM, Inman L, Johnson LK, et al. Increased cholesterol in plasma in a young man during experimental copper depletion. *Metabolism* 1984; 33: 1112-8.
- 44) Reiser S, Smith JC, Jr., Mertz W, et al. Indices of copper status in humans consuming a typical American diet containing either fructose or starch. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 242-51.
- 45) Dierick HA, Adam AN, Escara-Wilke JF, Glover TW. Immunocytochemical localization of the Menkes copper transport protein (ATP7A) to the trans-Golgi network. *Human Molecular Genetics* 1997; 6: 409-416.
- 46) Grimes A, Hearn CJ, Lockhart P, Newgreen DF, Mercer JFB. Molecular basis of the brindled mouse mutant (Mobr): a murine model of Menkes disease. *Human Molecular Genetics* 1997; 6: 1037-1042.
- 47) Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327-337.
- 48) Abumrad NN, Schneider AJ, Steel D, Rogers LS. Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2551-9.
- 49) Feng G, Tintrup H, Kirsch J, et al. Dual requirement for gephyrin in glycine receptor clustering and molybdoenzyme activity. *Science* 1998; 282: 1321-4.
- 50) Reiss J, Johnson JL. Mutations in the molybdenum cofactor biosynthetic genes MOCS1, MOCS2, and GEPH. *Hum Mutat* 2003; 21: 569-76.
- 51) Rees MI, Harvey K, Ward H, et al. Isoform heterogeneity of the human gephyrin gene (GPHN), binding domains to the glycine receptor and mutation analysis in hyperekplexia. *J Biol Chem* 2003.
- 52) Grosskreutz Y, Betz H, Kneussel M. Rescue of molybdenum cofactor biosynthesis in gephyrin-deficient mice by a Cnx1 transgene. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301: 450-5.
- 53) Schwarz K, Mertz W. Chromium (III) and the glucose tolerance factor. *Arch Biochem Biophys* 1959; 85: 292-295.
- 54) Freund H, Atamian S, Fischer JE. Chromium deficiency during total parenteral nutrition. *JAMA* 1979; 241: 496-8.
- 55) Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, Greenberg GR, Bruce-Robertson A. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 531-8.
- 56) Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME. Home parenteral nutrition in children with Crohn's disease: an effective management alternative. *Gastroenterology* 1979; 77: 272-9.
- 57) Brown RO, Forloines-Lynn S, Cross RE, Heizer WD. Chromium deficiency after long-term total parenteral nutrition. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 661-4.
- 58) Tsuda K, Yokoyama Y, Morita M, Nakazawa Y, Onishi S. Selenium and chromium deficiency during long-term home total parenteral nutrition in chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction. *Nutrition* 1998; 14: 291-5.
- 59) Yamamoto A, Wada O, Ono T. Isolation of a biologically active low-molecular-mass chromium compound from rabbit liver. *Eur J Biochem* 1987; 165: 627-31.
- 60) Davis CM, Sumrall KH, Vincent JB. A biologically active form of chromium may activate a membrane phosphotyrosine phosphatase (PTP). *Biochemistry* 1996; 35: 12963-9.
- 61) Davis CM, Royer AC, Vincent JB. Synthetic multinuclear chromium assembly activates insulin receptor kinase activity: functional model for low-molecular-weight chromium-binding substance. *Inorganic Chemistry* 1997; 36: 5316-5320.
- 62) Davis CM, Vincent JB. Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity. *Biochemistry* 1997; 36: 4382-5.
- 63) Davis CM, Vincent JB. Chromium in carbohydrate and lipid metabolism. *J Biol Inorg Chem* 1997; 2: 675-679.
- 64) Vincent JB. The biochemistry of chromium. *J Nutr*

- 2000; 130: 715-8.
- 65) Fort DJ, Propst TL, Stover EL, Murray FJ, Strong PL. Adverse effects from low dietary and environmental boron exposure on reproduction, development, and maturation in *Xenopus laevis*. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 1999; 12: 175-185.
- 66) Fort DJ. Boron deficiency disables *Xenopus laevis* oocyte maturation events. *Biol Trace Elem Res* 2002; 85: 157-69.
- 67) Fort DJ, Stover EL, Strong PL, Murray FJ, Keen CL. Chronic feeding of a low boron diet adversely affects reproduction and development in *Xenopus laevis*. *J Nutr* 1999; 129: 2055-60.
- 68) Fort DJ, Propst TL, Stover EL, Strong PL, Murray FJ. Adverse reproductive and developmental effects in *Xenopus* from insufficient boron. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66: 237-59.
- 69) Eckhert CD, Rowe RI. Embryonic dysplasia and adult retinal dystrophy in boron-deficient zebrafish. *J Trace Elem Exper Med* 1999; 12: 213-219.
- 70) Lanoue L, Strong PL, Keen CL. Adverse effects of a low boron environment on the preimplantation development of mouse embryo in vitro. *J Trace Elem Exper Med* 1999; 12: 233-250.
- 71) Hunt CD, Nielsen FH. Interaction between boron and cholecalciferol in the chick. In: Howell MC, Gawthorne JM, White CL, eds. Trace element metabolism in man and animals (TEMA-4). Canberra: Australian Academy of Science, 1981: 597-600.
- 72) Nielsen FH. Evidence for the nutritional essentiality of boron. *J Trace Elem Exper Med* 1999; 9: 215-219.
- 73) Gordon SE, Zagotta WN. Subunit interactions in coordination of Ni²⁺ in cyclic nucleotide-gated channels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 10222-10226.
- 74) Biel M, Altenhofen W, Hullin R, et al. Primary structure and functional expression of a cyclic nucleotide-gated channel from rabbit aorta. *FEBS Letter* 1993; 329: 134-138.
- 75) Biel M, Zong X, Distler M, et al. Another member of the cyclic nucleotide-gated channel family, expressed in testis, kidney, and heart. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 3505-3509.
- 76) Wiesner B, Weiner J, Middendorff R, Hagen V, Kaupp UB, Weyand I. Cyclic nucleotide-gated channels on the flagellum control Ca²⁺ entry into sperm. *J Cell Biol* 1998; 142: 473-84.
- 77) Nielsen FH, Myron DR, Givand SH, Zimmerman TJ, Ollerich DA. Nickel deficiency in rats. *J Nutr* 1975; 105: 1620-1630.
- 78) Yokoi K, Uthus EO, Nielsen FH. Nickel deficiency induces renal damages and hypertension in rats which is augmented by sodium chloride. *FASEB Journal* 2001; 15(5): 2001; 15: A973.
- 79) Nielsen FH, Yokoi K, Uthus EO. Dietary nickel deprivation decreases sperm motility and evokes hypertension in rats. *FASEB Journal* 2001; 15: A972.
- 80) Dawson EB, Evans DR, Harris WA, Powell LC. Seminal plasma trace metal levels in industrial workers. *Biol Trace Elem Res* 2000; 74: 97-105.
- 81) Kaufman SB, Gonzalez-Lebrero RM, Schwarzbaum PJ, Norby JG, Garrahan PJ, Rossi RC. Are the states that occlude rubidium obligatory intermediates of the Na(+)/K(+)-ATPase reaction? *J Biol Chem* 1999; 274: 20779-20790.
- 82) Cheval L, Doucet A. Measurement of Na-K-ATPase-mediated rubidium influx in single segments of rat nephron. *Am J Physiol* 1990; 259: F111-F1121.
- 83) Yokoi K, Kimura M, Itokawa Y. Effect of low dietary rubidium on plasma biochemical parameters and mineral status in rats. *Biol Trace Elem Res* 1996; 51: 199-208.
- 84) Nielsen FH. Boron, manganese, molybdenum, and other trace elements. In: Bowman BA, Russell RM, eds. Present Knowledge in Nutrition, 8th edition. Washington DC, USA: ILSI Press, 2001: 384-400.
- 85) 横井克彦. 錫およびルビジウムの必須性に関する研究. 日本栄養・食糧学会誌 1997; 50: 15-20.
- 86) 横井克彦. ルビジウム. 糸川嘉則編集 ミネラルの事典. 東京: 朝倉書店, 印刷中.

- 87) Nielsen FH. Ultratrace minerals. In: Shils MS, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 9th edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999: 284-303.
- 88) Kobayashi M, Shimizu S. Cobalt proteins. *Eur J Biochem* 1999; 261: 1-9.
- 89) Yokoi K, Uthus EO, Nielsen. FH. Nickel deficiency diminishes sperm quantity and movement in rats. *Biol Trace Elem Res*, in press.
- 90) Stangl GI, Roth-Maier DA, Kirchgessner M. Vitamin B-12 deficiency and hyperhomocysteinemia are partly ameliorated by cobalt and nickel supplementation in pigs. *J Nutr* 2000; 130: 3038-3044.
- 91) Canavese C, DeCostanzi E, Branciforte L, et al. Rubidium deficiency in dialysis patients. *J Nephrol* 2001; 14: 169-175.
- 92) Tsunasawa S, Izu Y, Miyagi M, Kato I. Methionine aminopeptidase from the hyperthermophilic Archaeon *Pyrococcus furiosus*: molecular cloning and overexpression in *Escherichia coli* of the gene, and characteristics of the enzyme. *J Biochem (Tokyo)* 1997; 122: 843-50.
- 93) Arfin SM, Kendall RL, Hall L, et al. Eukaryotic methionyl aminopeptidases: two classes of cobalt-dependent enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 7714-8.
- 94) Ganzhorn AJ, Lepage P, Pelton PD, Strasser F, Vincendon P, Rondeau JM. The contribution of lysine-36 to catalysis by human myo-inositol monophosphatase. *Biochemistry* 1996; 35: 10957-66.
- 95) Schrauzer GN, Shrestha KP. Lithium in drinking water and the incidences of crimes, suicides, and arrests related to drug addictions. *Biol Trace Elem Res* 1990; 25: 105-113.
- 96) Vadnal R, Heng HH, Parthasarathy L, Parthasarathy R. Human chromosomal localization of a gene for inositol monophosphatase by fluorescence in situ hybridization. *Neuroreport* 1998; 9: 683-5.



シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」 -6- ジアシルグリセロールの栄養特性

花王株式会社
ヘルスケア第一研究所
安川 拓次



要 旨

「エコナクッキングオイル」は、1998年に特定保健用食品として「この油は、ジアシルグリセロールを主成分としているので、他の食用油と比較し、食後の血中中性脂肪が上昇しにくく、しかも体に脂肪がつきにくいのが特長です」という表示内容を許可された。ジアシルグリセロールのもつ上記の特徴は、単回および長期ヒト摂取試験により検証されている。すなわち、試験油摂取後の血中脂質分析から、同じ脂肪酸組成のトリアシルグリセロールに比較し、血中中性脂肪上昇が小さく、更に、長期摂取試験における体脂肪量の解析から、トリアシルグリセロールに比較し、腹部脂肪量の低減が認められている。

<Summary>

“Econa® Cooking Oil” has been approved to carry claims saying that “Since this oil consists mainly of diacylglycerol, it has the nature of suppressing postprandial serum triglyceride increase as well as excess body fat accumulation” as Food for Specified Health Use (FOSHU) in 1998. Such nature of diacylglycerol was confirmed by single-dose and long-term studies in humans. Results of serum lipid analysis showed that increase in serum triglyceride was lower when diacylglycerol was consumed in comparison with consumption of triacylglycerol whose fatty acid profile was identical to diacylglycerol. Also in long-term studies, abdominal body fat amount was smaller when compared to triacylglycerol taken subjects.

1. はじめに

脂質は同じ重量で比べると、タンパク質や糖質に比し最も高いエネルギーを産生することができる栄養源であり、各種脂溶性ビタミンの吸収にも重要である。さらに、脂質による調理は高温短時間で済むため、栄養素の損失

を抑え、かつ独特の風味を与える優れた調理法とされている。

しかしながら、一方で脂質の過剰摂取による肥満への影響が問題となりつつある。平成12年国民栄養調査によると、日本人のエネルギー摂取量に占める脂質エネルギーの比率は、昭和20年代で10%以下であったものが

Health Function Claims and the Scientific
Substantiation -6-
Nutritional Characteristic of Diacylglycerol

TAKUJI YASUKAWA
Health-care Laboratory,
Kao Corporation

26.5%に増加している。20～30代の日本人男性では、1日当たり約70gになっており、40～50代でも、60g以上の脂質摂取量となっている。肥満は脂質の過剰摂取が大きな要因と考えられるが、特に内臓脂肪蓄積型肥満は、高脂血症、高血圧、糖尿病などのいわゆる生活習慣病の発症に深くかかわっていることが明らかとなってきている¹⁾。日本では日本肥満学会基準により、Body Mass Index (BMI=体重÷身長²⁾が25以上となると肥満と判断されるが、上記調査においてBMIが25以上の肥満者の割合は全体の22.7%であり、30～60代の男性では約3割が肥満となっている。

このような状況を踏まえ、脂質代謝改善を目的とした様々な機能性食品・素材の開発が活発になっている。「エコナッキングオイル」は、1998年に特定保健用食品として「この油は、ジアシルグリセロールを主成分としているので、他の食用油と比較し、食後の血中中性脂肪が上昇しにくく、しかも体に脂肪がつきにくいのが特長です」という表示内容を許可された。本稿ではジアシルグリセロール (DAG) の栄養特性、許可表示内容に関する科学的根拠について紹介したい。

2. DAGの構造、分布、製造

図1にDAGとトリアシルグリセロール (TAG) の構造を示した。TAGはグリセロール骨格に3個のアルキル基が結合しているのに対し、DAGは2個のアルキル基が結合している。DAGにはアルキル基の結合部位の違いにより、1, 2 (または2, 3) -DAGおよび1, 3-DAGの2つの構造体が存在しており、その存在比は3 : 7である。

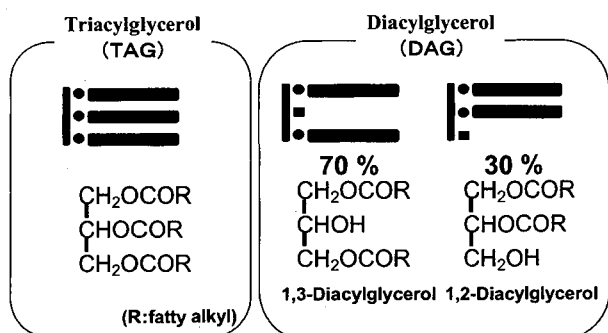


図1 トリアシルグリセロールとジアシルグリセロールの構造

Figure 1 Structure of triacylglycerol and diacylglycerol

一般の食用油の主成分はTAGであるが、表1に示すように、DAGは全ての食用油に、1～10%程度含有されている^{2,3)}。しかし、DAGに関する栄養学的研究は、消化機能が未発達な乳児の舌腺リパーゼによるDAG産生に関するScowらの研究⁴⁾等があるだけで、これまでほとんど報告例はない。近年DAGを酵素法で大量かつ高純度で製造する方法が開発された⁵⁾。この方法により、80%以上のDAGを含む油脂を製造することが可能になった。この場合も含有されるDAGの約7割が1,3-DAGであることがわかっている。

表1 食用油中のジアシルグリセロール含量
Table 1 Contents of DAG in the edible oils

	(Weight %)			
	Monoacyl-glycerol	Diacyl-glycerol	Triacyl-glycerol	Others
Soibean oil	-	1.0	97.9	1.1
Cottonseed oil	0.2	9.5	87.0	3.3
Palm oil	-	5.8	93.1	1.1
Corn oil	-	2.8	95.8	1.4
Safflower oil	-	2.1	96.0	1.9
Olive oil	0.2	5.5	93.3	2.3
Rapseed oil	0.1	0.8	96.8	2.3
Lard	-	1.3	97.9	0.8

3. DAGの食後血中脂質上昇抑制効果

油を含む食事を摂ると、血中中性脂肪値は一時的に上昇する。これは、小腸由来のリポタンパクであるカイロミクロンと、カイロミクロンの代謝の過程で分解されずに残った小型のリポタンパク粒子であるカイロミクロンレムナントの増加、ならびにカイロミクロンレムナントにより運ばれた脂肪を利用して肝臓で生成されたVLDLの増加によるものである。空腹時の血清脂質は正常を呈しているも、食後の血清脂質が異常に増加する症例、あるいはこの増加が長時間にわたって持続する症例が報告されている。こうした症例は「食後高脂血症」と呼ばれており、動脈硬化性疾患との関連が問題となっている⁶⁾。近年、疫学的にも食後高脂血症が動脈硬化性疾患の危険因子であることを示唆する多くの成績が発表されている。このような背景からDAGの食後血中中性脂肪に対する影響について検討が行われている。

(1) DAGの食後血中中性脂肪上昇抑制効果

健康男子10名に対して、体重60kg当たりDAG油20gあるいは脂肪酸組成をほぼ同じにしたTAG油20gを単回摂取させ、摂取後2時間おきに血中中性脂肪値を二重盲検クロスオーバー試験にて測定した。その結果、血中中性脂肪値の上昇量が、摂取後4時間目でTAG油摂取群より有意に小さい結果が得られた。更に、図2に示すように、この試験において分析したカイロミクロン中の脂質の変動について調べた結果、DAG群ではTAG群に比し、カイロミクロン中TAGが有意に低下していることがわかった⁷⁾。また、単回摂取量を10g (n=13)あるいは44g (n=17)に設定した同様な試験においても、食後の血中中性脂肪の上昇抑制効果が認められた⁸⁾。

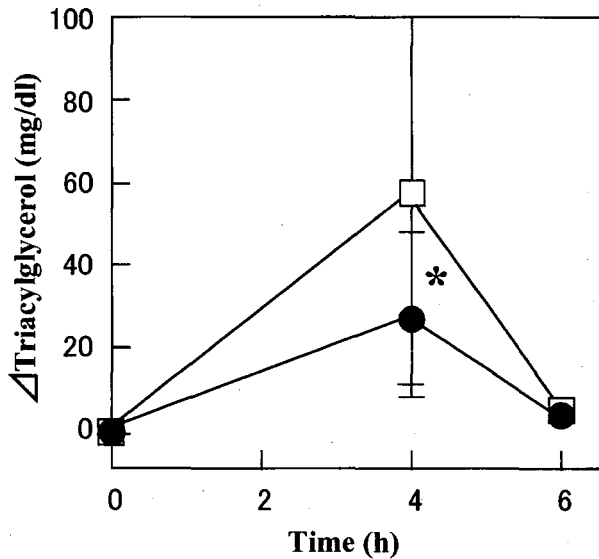


図2 食後カイロミクロン中性脂肪値の変化
●: DAG, □: TAG. 初期値に対する変化量 平均値±SD, n=10, *:TAGに対して5%の危険率で有意差あり

Figure 2 Mean change from baseline (Δ) in postprandial chylomicron neutral fat concentration. Mean \pm SD. n=10. ●: DAG, □: TAG. *: Significantly different from the corresponding values for the TAG, $p < 0.05$ (Student's t test for paired values)

(2) DAGの食後血中レムナント脂質上昇抑制効果

健康男子6名に対して、単回摂取(体表面積1m²あたり30g)試験によりレムナントの指標とされるレムナント様リポタンパク (RLP) 中のコレステロール値および中性脂肪の定量を行った。その結果、DAG油摂取群は、TAG油摂取群よりもRLPコレステロールおよびRLP中性脂肪の上昇が有意に抑制されることを確認し、食後のレムナントの上昇が抑えられたことが明らかになった(図3)⁹⁾。

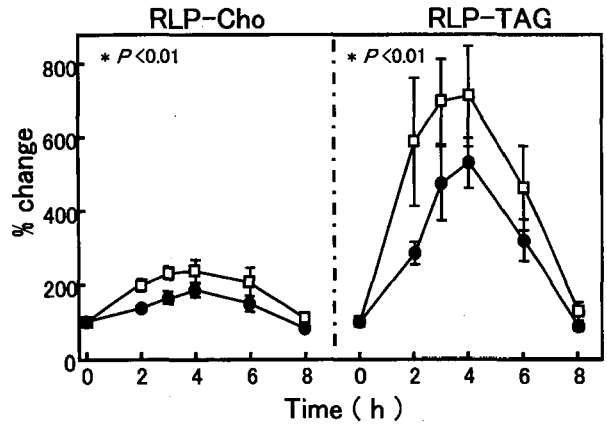


図3 RLPコレステロールおよびRLP中性脂肪の食後経時変化

●: DAG, □: TAG. 平均値±SE, n=6,

*: two-way ANOVAで有意差あり

Figure 3 Change of RLP Cholesterol and RLP TAG. Mean \pm SE. n=6. ●: DAG, □: TAG. *: P value is significant main effect by two-way ANOVA.

4. DAGの体脂肪蓄積抑制効果

近年、内臓の脂肪細胞は単なるエネルギーの貯蔵臓器としてだけではなく生理活性物質(アディポサイトカイン)を産生していることが明らかにされている。アディポサイトカインには、インスリン抵抗性の要因となるTNF- α (Tumor Necrosis Factor- α)や血栓を作りやすくするPAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor Type 1)、血管平滑筋の遊走・増殖をひき起こすHB-EGF (Heparin Binding-Epidermal growth factor-like Growth Factor)などが報告されており、内臓脂肪型肥満は高脂血症、高血圧、糖尿病等の様々な生活習慣病の発症に深く関わっていることが明らかになっている¹⁰⁾。このような背景からDAG長期摂取による腹部脂肪、特に内臓脂肪量に対する影響について検討がなされている。

(1) DAGを1日10g長期間摂取したときの効果

DAGを長期に摂取した場合の効果を以下のように検討した。平均BMIが24の27~49歳の健康男子38名を2群に分け、1日あたり試験油摂取量を10g、総脂質摂取量を約50gとし、12週間の長期摂取試験を行った。4週毎にCTスキャンによる腹部内臓/皮下脂肪量の測定を含む身体測定と採血を行った。腹部脂肪量は、臍中心の腹部CT像から内臓脂肪面積および皮下脂肪面積を求めて

脂肪量とした。内臓脂肪、および内臓脂肪量と皮下脂肪量を合計した体脂肪量において、DAG群はTAG群に比し、有意に低い値を示した(図4)。また、体重、BMIにおいても、8週目以降に、DAG群はTAG群に比し、有意に低い値を示した¹¹⁾。

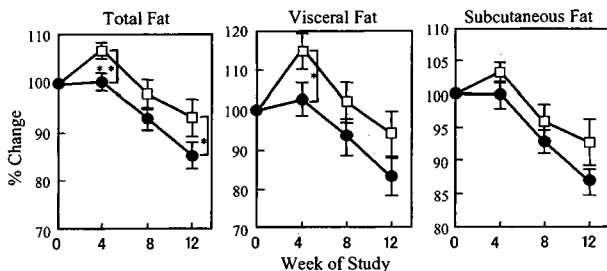


図4 腹部体脂肪量(体脂肪、内臓脂肪、皮下脂肪)の変化
●: DAG, □: TAG. 平均値±SE、n=19、
*:TAGに対して5%の危険率で有意差あり、
**:TAGに対して1%の危険率で有意差あり

Figure 4 Mean change in abdominal fat (total fat, visceral fat, and subcutaneous fat). Mean±SE. n=19. ●: DAG, □: TAG. Significantly different from the corresponding values for the TAG. *: p<0.05, **:p<0.01 (Student's t test for paired values).

(2) 米国人を対象にした長期摂取の効果

平均体重95kg、BMI34の米国人被験者(n=127)を対象にした長期連用試験を実施した。普段の食事から一日当たり約500~800kcal低減した食事を設定し、全摂取エネルギーの15%相当のDAG油もしくはTAG油を試験食として24週間摂取させた。全試験期間にわたり、体重とDEXA法により求めた体脂肪量が、DAG油摂取群においてTAG油摂取群より有意に低下した(図5)¹²⁾。

5. DAGの作用機構解析

(1) 燃焼エネルギーおよび消化吸収率

ポンブカロリメトリーによるDAG油およびTAG油の燃焼エネルギーは、DAG油が9.30kcal/g、TAG油が9.46kcal/gであり、実際の食事ではほとんど影響のない差と考えられる。ラットに試験油を投与し糞中の脂質含量を定量することによって得た消化吸収率は、DAG油およびTAG油ともに96.3%であった¹³⁾。このことから、DAGの栄養特性は、吸収エネルギーの低下によるものではないと考えられた。

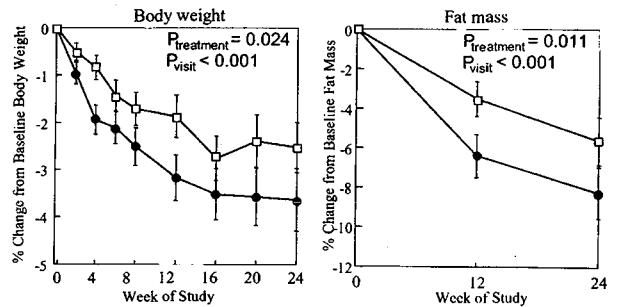


図5 米国での長期摂取試験(体重、体脂肪の変化)

●: DAG, □: TAG. 平均値±SE、
DAG群:n=65、TAG群:n=67、
two-way ANOVAで有意差あり

Figure 5 Change of body weight and body mass in US study

Mean±SE. DAG:n=65, TAG:n=67. ●: DAG, □: TAG. P value is significant main effect by two-way ANOVA.

(2) エネルギー消費量

ラットの呼気分析から、TAG油に比べ、DAG油は投与後の酸素消費量が増加し¹⁴⁾、呼吸商が低下したことから、脂質の燃焼によるエネルギー消費量の増加が起きていることが示唆された¹⁵⁾。

(3) 消化管内での消化生成物

TAGは、消化過程で1位および3位のエステル結合が胆汁リパーゼにより加水分解され、脂肪酸と2-モノアシルグリセロール(MAG)に消化され小腸上皮細胞に吸収される。これに対してDAGの主成分である1, 3-DAGの消化生成物は、ほとんどが脂肪酸と1-MAGであり、こうした消化生成物の違いがDAGの栄養特性発現につながっているものと考えられる¹⁴⁾。

(4) 吸収後の小腸上皮細胞での代謝

小腸上皮細胞においてTAGの消化生成物である2-MAGと脂肪酸は、再びTAGに再合成されて中性脂肪として、カイロミクロン中に取り込まれリンパへ放出される。1, 3-DAGを摂取した場合の消化生成物である1-MAGは、小腸上皮でのTAG再合成が生じにくく、そのことがDAG摂取後の血中中性脂肪の上昇抑制の原因であると推察される⁷⁾。

さらに、肥満マウスを用いた実験では、小腸での熱産成タンパク質である脱共役タンパク質(UCP-2; uncoupling protein-2)および脂肪酸のβ酸化分解に関与する酵素群の

遺伝子発現が増加し、脂肪酸の β 酸化分解活性が上昇することが報告されている。また、DAG投与後の小腸上皮細胞における中性脂肪への再合成速度の低下に伴って、遊離脂肪酸の濃度が高まることが認められており、これが小腸における脂質の分解・燃焼機能を亢進させるという機序が示唆されている¹⁶⁾。

DAGの作用機構についてのより一層の解明のためには、生化学的および生理学的手法を用いた更なる試験、解析が重要と考えられる。

6. おわりに

DAGの栄養特性に基づくヘルスクレームの科学的根拠を紹介した。

DAGは必須脂肪酸の供給源や、ビタミン類の吸収を助けるなどの油としての必須特性を欠くことなく、食後の血中中性脂肪が上昇しにくく、体脂肪になりにくい機能を有するため、一般の油(TAG)に置き換えて使用することで、肥満や生活習慣病の一次予防の改善に寄与することが期待される。

参考文献

- 1) 松澤佑次, Mebio別冊, (1998, メディカルビュー社)
- 2) Dalonzo, R.P., et al., *J. Am. Oil. Soc.*, 59, 292 (1982)
- 3) Abdel-Habey, A.A., et al., *Riv. Ital. Grasse.*, 69, 443 (1992)
- 4) Hamosh, M. and Scow, R.O. *J. Clin. Invest.*, 55, 89 (1973)
- 5) 花王株式会社, 特公平6-65311
- 6) Karpe, F., and Hamsten, A., *Curr. Opin. Lipid.*, 6, 123-129 (1995)
- 7) 渡邊浩幸,他, 日本油化学会誌, 46, 309-314 (1997)
- 8) Taguchi, H., et al., *J. Am. Coll. Nutr.*, 19, 789-796 (2000)
- 9) Tada, N., et al., *Clin. Chim. Acta.*, 311, 109-117 (2001)
- 10) Matsuzawa, Y., et al., *Obes. Res.* 3 (Suppl. 5) : 645S (1995)
- 11) 渡邊浩幸,他, 日本油化学会誌, 47, 369-376 (1998)
- 12) Maki, K. C., et al., *Am. J. Clin. Nutr.*, 76, 1230-1236 (2002)
- 13) Taguchi, H., et al., *Lipids*, 36, 379-382 (2001)
- 14) 渡邊浩幸,他, 日本油化学会誌, 46, 301-307 (1997)
- 15) 木村修一,他, 第56回日本栄養食糧学会講演要旨集, 48 (2002)
- 16) Murase, T., et al., *J. Lipid Res.*, 43, 1312-1319 (2002)

略歴

安川 拓次(やすかわ たくじ)

1979年	名古屋大学大学院農芸化学科栄養化学専攻修士課程修了 花王株式会社入社、東京研究所配属
1996年 同	食品研究所所長
2000年 同	ヘルスケア第1研究所所長
	現在に至る

シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」-2- ニュートリゲノミクスの誕生と その原理および食品への応用

東京大学大学院農学生命科学研究科

阿部 啓子



要 旨

ヒトゲノム計画の完了は食品研究に新たな扉を開き、ニュートリゲノミクスと呼ばれる科学が誕生して世界各国で急速に発展している。その基盤原理は、食品摂取後の標的器官組織での遺伝子発現を主にDNAマイクロアレイ解析によって網羅的に検証し、体内でのトータルな効果を予測することにある。われわれはタンパク質栄養、味覚刺激、食品安全性のニュートリゲノミクスに従事している。本項ではその最近のデータをこの科学の国際的発展状況とともに報告する。

<Summary>

The completion of the human genome program opened a new door to food and the science, referred to as nutrigenomics, was born to develop rapidly in many countries of the world. The principle is based on comprehensively verifying, primarily by DNA microarray analysis, the gene expression is target organs and tissues after food ingestion for assessment of its total effect in the body. We are engaged in nutrigenomics involving protein nutrition, taste sensation, and food safety. The author reports here on our recent data as well as an the internationally developing state of the art.

1. はじめに

生物の本質であり、そして生命活動を担う遺伝情報はゲノム(DNA)に刻まれている。その情報を伝えるG, A, T, Cの4文字で表される塩基は核の中であって対になり、二重らせん構造をとっている。ヒトの場合、全部で約30億対があり、これを読み取る作業が2001年に完了した。

ヒト以外にもマウス(2002年)を含む真核生物約10種、原核生物約80種そして古細菌約20種の生物のゲノム情報が明らかになった(表1)。つまり、私たちは誰でも、いつでも、どこでも知りたい時にこのような遺伝情報を手にすることが可能になったのである。食品の研究にゲノム情報を取り入れようという流れが起り、“Nutrigenomics(ニュートリゲノミクス)”という新しい

Applying Nutrigenomics to Food Sciences -2-
The Birth of Nutrigenomics and Its Basic Principle,
with Special Reference to the Food Applications

KEIKO ABE, Ph.D.
Professor
Department of Applied Biological Chemistry,
Graduate School of Agricultural and Life Sciences,
The University of Tokyo

表1 いろいろな生物のゲノム

Table 1 Genomes of various organisms

種	塩基数	染色体数	遺伝子数
ポリオウイルス	7,500	(1)	1
マイコプラズマ	58,070	(1)	467
大腸菌	4,640,000	(1)	4,397
パン酵母	12,100,000	4	約6,000
線虫	100,000,000	6	約14,000
ショウジョウバエ	14,000,000	4	約12,000
稲 (お米)	430,000,000	12	約50,000
サンショウウオ	90,000,000,000	12	?
マウス	3,300,000,000	20	約30,000
チンパンジー	3,000,000,000	24	約30,000
人間	3,000,000,000	23	約30,000

科学が誕生した。2002年2月にEUの産・官・学を中心とした第1回国際会議がオランダで開かれた。筆者も参加したが、この会議は“ニュートリゲノミクス”をどのようにとらえるかの枠作りであった。本項では、“ニュートリゲノミクス”の誕生のきっかけと、この新しい技術の紹介とその食品研究への活用などについて述べてみたい。

2. 機能性食品

食品に機能があると提唱されたのは約20年前である。それまでの食品研究は、栄養面（一次機能）と嗜好面（二次機能）から主として行われてきたが、これらとは全く異なる視点として「病気を予防する機能」として生理面（三次機能）からの働きを解明する研究がクローズアップされた。「食は医なり」と考えられていた古来より、食は健康の源であったが、それに加え長寿社会を迎え「生活習慣病を防ぐ食品」に学会、官界、産業界が注目した。そしてわが国の大学、国立研究所、企業の食品科学者の多くが生理機能の研究に従事し、現在に至っている。

このような状況の中、三次機能研究は「機能性食品」(functional food)というネーミングを産み出し、そのコンセプトと共に日本発で世界に広まっていった。一方“functional food”に遅れをとったアメリカやEUは、巻き返しを図り、「次世代機能性食品」「三世代機能性食品」というネーミングを掲げ始めた。とくにEUでは産業界を中心に「ポストゲノム研究」を食品研究に組み込む仕組み作りをスタートした。“Nutrigenomics”は、まさにそのような背景の中、EUにおける産官学共通の技術として掲げられたのである。2002年2月のオランダで開催された会議では、「Nutrigenomicsの概念」、「食品研究へ

の利用法」、「消費者にこの新しい技術をいかに受け入れてもらうか」等、むしろ、基盤づくりに腐心した感じを受けた。この技術を使うに当たり、「ヒトの健康」に貢献する食品だからこそ、消費者に受け入れられるような配慮が大切であり、「GM食品の二の舞はご免」といった感想すらサイエンティストの口から聞かれた。しかし、「個々の研究者は着々とnutrigenomicsの研究を進めており、食品開発に積極的にこの技術を使用している」気配を感じた。そして何よりも、EUはnutrigenomicsの手法を用いて「機能性食品」研究を大きく発展させ、世界の主導権をとる戦略が明確に打ち出された。

最近、Nature genetics誌に「Nutrigenomics: goal and strategies」の総説が掲載された。栄養学研究の新技术であるNutrigenomicsは、食品を介して生じる生体の恒常性(変化程度)や代謝をゲノムへの影響でみようとする道具であろうと提唱している。そして、その利用として次の2つの具体例を挙げている。

- (1) 栄養素が直接遺伝子発現に関与する、例えば食品成分と転写因子の関係の解析
- (2) 健康と何らかのストレスを受けている身体における栄養素の影響の解析

著者らは、nutrigenomicsをpharmacogenomicsと比べて説明している。食品中の栄養素「dietary signals」は単一化合物である薬(drug signal)と異なり、複合因子を同時に摂取することから、その効果も複合的な遺伝子発現を導き出すことを想定し、そこに意味があると強調している。つまり、dietary signalsのアウトプットを遺伝子発現プロファイルで判断するのである。そして場合によっては、糖尿病や高血圧症などの病態モデルを使うことにより、病気や代謝異常との関係を解明することも可能であると述べている。要するに本論文により、①“Nutrigenomics”が学問分野で認知され、②Nutrigenomicsは食品を摂取することによって生じる生体(生理)応答をgenome-wideで理解するという共通の認識が確立したわけである。

3. DNAマイクロアレイ

食品を摂取したことにより生じる変化をトランスクリプト(mRNA)から解析する利点は何であろう。ヒトのゲノムは約30億塩基対があるが、実際に転写される遺伝子の種類は約30,000である。ところが、細胞の中で翻訳を受ける際、その開始点が数カ所あったり、さらには翻訳さ

れた産物(タンパク質)が修飾され、実際には1種類の遺伝子から数10種類の異なったタンパク質が生成することも珍しくない(図1)。これらのタンパク質を解析する手段も、二次元電気泳動やマスペクトル等の機器を使用する方法、抗原抗体反応、リガンド結合を利用する方法など、めざましく発展している。が、すべてのタンパク質の動態を一挙に同時に調べる(プロテインチップ)技術は、現在のところまだ開発されていない。それに代わり、約3万の遺伝子の量は測定することができる。それを可能にする装置がDNAマイクロアレイである。DNAチップとも呼ばれるDNAアレイとは約2cm四方のスライドガラスの板に約3万の全遺伝子断片を固定化したものである。生体組織や細胞からmRNAを抽出し、それに蛍光標識をして、DNAアレイ上のDNA断片とハイブリダイズさせる。その結果、その組織(細胞)中での全遺伝子の発現状態を網羅的に知ることが可能である。発現量の大小は、タンパク質の量とも相関し、その結果、代謝産物にも関係すると推定される。したがって、図2に示したようにnutrigenomicsはトランスクリプトーム解析を中心とする方法ではあるが、それはプロテオームやメタボロームをも包含するといえる。

現在、使用されているDNAマイクロアレイ用のチップは、さまざまな会社から市販されている。各々細かい特徴はあるものの、大別すると2つの方式に分かれる。固定するDNAにoligonucleotidesを用いるか、比較的長いcDNA断片を用いるかの違いである(表2)。前者は発現量の定量性に、後者は異なる2つの組織間で相違のある遺伝子を抽出することに優れている。

RT-PCR、ノーザン、RNAプロテクションなどによる遺伝子発現量の測定やディファレンシャルスクリーニング法による特異的発現遺伝子の同定は、古くから行われ

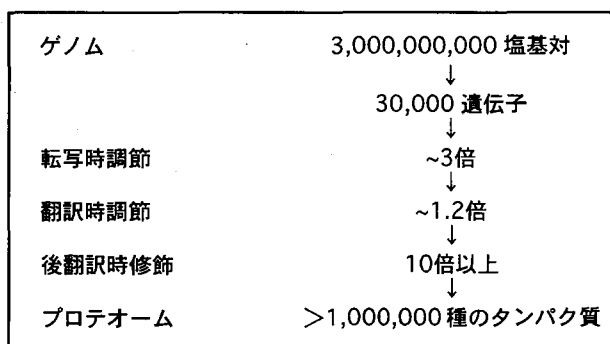


図1 ヒトのゲノムとプロテオーム
Figure 1 Human genomes and proteomes

Nutrigenomics

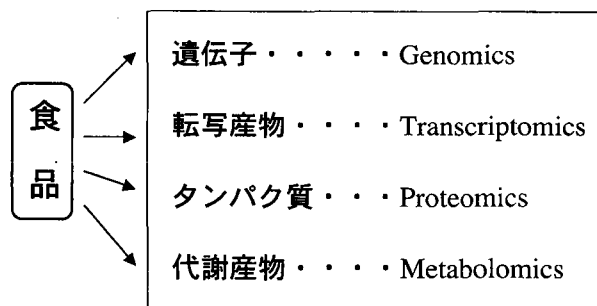


図2 食品研究におけるニュートリゲノミクスの概念
Figure 2 Concept of nutrigenomics in food research

ニュートリゲノミクスは、食品を摂取することによるトランスクリプトーム、プロテオームそしてメタボロームの影響全体をゲノム情報から解析する

表2 DNAマイクロアレイ
Table 2 DNA microarray

Affymetrix方式	Stanford方式
oligonucleotides on glass in plastic case → GeneChip	cDNA on slideglass
断片化したcRNAをハイブリダイズさせる	長いcDNAをハイブリダイズさせる
個々の遺伝子に対してバックグラウンド測定用配列が存在(単一組織のRNAのみで発現解析が可能)	異なる状態の同組織または異なる組織をバックグラウンドとする(二つの組織由来のcDNAを競合的にハイブリダイズさせる)
定量性が高い	定量性は低い

てきた。DNAマイクロアレイ法は原理的には上記の方法論と同じであるが、一挙に全遺伝子の発現量のデータが得られる点に特徴がある。したがって、DNAアレイ解析は得られるデータ処理過程がポイントになる。Affymetrix社の場合、データはまずデータソフト(MicroArray Suite)を用いて解析すると、表3のようなテキストファイルとして出力される。整理番号、シグナル強度(発現量)、発現の検定(発現が認められる(P)、不明瞭(M)、認められない(A))、検出の有意差、Gene bankに登録されている遺伝子の説明などが表示される。一般に“A”と判定された遺伝子は対象外とする。だが、2つの組織や状態の異なる組織をくらべる場合は、両者の相違を示す、例えば、一方で“P”、他方で“A”となる遺伝子こそ注目すべきである。つまりどのような遺伝子群に着目するかは、どのような情報を望むかによって異なる。たとえこのようにして絞り込んだとしても遺伝子群

表3 MicroArray Suiteによる解析結果
Table 3 Outcomes from Microarray Suite analyses

	Signal	Detection	Det. p-value	Description
AFFX-MurIL2_at	3.724	A	0.941556	M16762 Mouse interleukin 2 (IL-2) gene exon 4"
AFFX-MurIL10_at	2.005	A	0.937071	M37897 Mouse interleukin 10 mRNA complete cds"
AFFX-MurIL4_at	0.716	A	0.939143	M25892 Mus musculus interleukin 4 (IL-4) mRNA ...
AFFX-MurFAS_at	3.294	A	0.780937	M83649 Mus musculus Fas antigen mRNA complete cds"
AFFX-BioB-5_at	176.314	P	0.001593	J04423 E coli bioB gene biotin synthetase (-5 -M -3 ...
AFFX-BioB-M_at	457.757	P	0.000095	J04423 E coli bioB gene biotin synthetase (-5 -M -3 ...
AFFX-BioB-3_at	212.980	P	0.000127	J04423 E coli bioB gene biotin synthetase (-5 -M -3 ...

整理番号	発現の検定 "P"resence "M"arginal "A"bsence	検出の有差	Gene bankに登録されている説明
↓	↓	↓	↓
シグナル強度			

はまだ数千はある。これ以降の解析はシグナル強度の高(低)順に数を限定したり、両者のシグナル強度の倍率差を設定をしたり、ある特定の代謝系に焦点を絞ったり、あるいはt検定をする等の方法により注目する遺伝子数を狭めるのがよく行われる方法である。DNAアレイはあくまでもツールであり、これを利用して「はじめて抽出される遺伝子群」をいかに見つけるかである。統計学の知識と、その食品の機能特性の知識が重なってはじめて意味のある遺伝子群を見出すことができると思われる。

以下にいくつかの具体例を紹介する。

4. 研究例

◆タンパク質の栄養効果の検証

東京大学の加藤グループは、小麦グルテンをタンパク質源とした飼料をラットに与え、その効果をカゼイン飼料を与えたときの効果と比較している。

雄ラット(Wistar)を2群に分け、試験群には12%グルテン飼料を、対照群には12%カゼイン飼料を7日間投与した後、それぞれの群のラットから肝臓を摘出し、全RNAを抽出した。両群RNAを次にcDNAに、さらにcRNAに変換した後、ラット由来の約8000の遺伝子を配列させたDNAマイクロアレイ(Affymetrix U34)にハイブリダイズさせた。

解析の結果、対照群と比較して試験群で2倍以上の有意な強度で発現が変化した遺伝子の数は111に及んだ。ここで、上向き調節されたのは61、下向き調節されたのは50であったが、興味深いのは、上向き調節されたもののうちの15はコレステロール代謝関連のタンパク質(例えば hydroxymethylglutaryl-CoA や cholesterol 7- α hydroxylase などの)の遺伝子であった(表4)。事実、血清

の総コレステロール濃度は試験群で93 \pm 8mg/dl、対照群で68 \pm 6mg/dl(p<0.05)であったので、グルテン食が示すこの効果の原因が遺伝子レベルで推定されたことになる。

◆呈味成分の生理効果の検証

私たちは、トウガラシの辛味成分であるカプサイシンをラットの舌に塗布し、それが口腔の体感感覚神経(たとえば三叉神経)に与える影響をしらべている。

試験群のラットの舌には50 μ g/mlカプサイシンの0.1Mジメチルホキシド(DMSO)溶液を対照群のラットの舌には0.1M DMSOを与え、4時間後に三叉神経節を摘出して全RNAを抽出した。以後は上記の操作で試験群のcRNAと対照群のcRNAを調整し、アレイ解析を行った。

その結果、試験群の体感感覚神経では、免疫を増強させるタンパク質である主要組織適合抗原(MHC)型の遺伝子、ある種の殺菌タンパク質の遺伝子など、生体防御に寄与するタンパク質をコードする遺伝子群が上向き調節されていることが判明した。これはカプサイシンを摂取し、「辛い」(hot)という感覚が脳に伝えられたことがきっかけとなり、それと連動して口中に自己防御のシステムが出来上がることを示唆する。

◆食品安全性予測の試み

高崎健康福祉大学の渡辺グループおよび広島大学の田辺グループの共同研究チームは、小麦のアレルギー保因者用の低アレルゲン小麦食品を開発した。彼らは、低ア

表4 タンパク質栄養に反応して発現が変化した遺伝子の機能分類上の遺伝子数

Table 4 Numbers of genes whose expressions were up- or down-regulated at least twofold in liver

Functions	12G		PF	
	Up	Down	Up	Down
Growth factors	3	3	3	5
Receptors and signal transduction	3	3	4	25
Energy metabolism	2	6	4	10
Transport and binding proteins	2	6	6	19
Gene expression control	5	6	5	16
Stress responses	3	2	1	3
Cholesterol metabolism	15	0	0	11
Lipid metabolism	0	6	3	8
Metabolism of xenobiotics	4	2	7	5
Amino acid metabolism	2	0	7	13
Biologic oxidation	3	0	8	7
Inflammatory responses	0	0	0	2
Cell cycle	0	2	0	6
Cell structure	2	0	0	3
Ribosomal proteins	0	0	11	0
Unassigned	17	14	38	51
Total	61	50	97	184

12G: 12% グルテン食、PF: 無タンパク質食

レルゲン小麦製品の酵素分解物であるグルテンペプチドがグルテン組織のアミノ酸混合物と栄養学的に有意差がないことを動物実験で確認した。東京農業大学の荒井らは、低アレルゲン小麦粉を試験試料、原料試料としてラットを飼育し、常法に従って、肝臓RNA→cDNA→cRNAの操作を行った後、アレイ解析を行った。

その結果、試験群と対照群でほぼ同等の遺伝子発現が起きていることを見いだした。これは、アレルゲン小麦粉が通常的小麦粉とほとんど変わらない影響を約8000の遺伝子に対して示したことを意味し、安全性に関しては同等であることを物語る。

このように、ニュートリゲノミクスは食品安全性の事前予測にも使用されうるのである。

5. おわりに

ヒト・ゲノム計画の完了はゲノム情報利用科学(ポストゲノム科学)の時代の幕を開けた。食品科学・栄養科学の新領域である機能性食品科学の分野に誕生したニュートリゲノミクスは、安全性を含めた食品のトータルな効能効果を網羅的に解析し、生体に対する食品の働き(機能)の実態を根源的に(DNAレベルで)解析する先端科学である。

このような研究を産学で行うため、近く東京大学大学院農学生命科学研究科にILSI Japan 寄付講座「機能性食品ゲノミクス」が開設される。

略歴

阿部 啓子(あべ けいこ) 農学博士

1969年	お茶の水女子大学家政学部食物学科 卒業
1971年	同大学大学院家政学研究科食物学専攻修士課程 修了
1973~77年	アメリカ合衆国デューク大学医学部 研究員
1977~84年	お茶の水女子大学家政学部 技官
1984~91年	東京大学農学部 ポスドク
1992年	東京大学農学部 助手
1994年	東京大学大学院農学生命科学研究科 助教授
1996年	東京大学大学院農学生命科学研究科 教授(現在に至る)

日本農芸化学会、日本栄養食糧学会、日本生化学会、日本味と匂学会、日本分子生物学会

食品ゲノミクス研究センター ILSI Japan 寄付講座設置に向けて

ILSI Japan 理事
明治乳業株式会社
常務取締役 研究本部長

桑田 有



本年2月に開催された平成15年度総会で承認いただいた、機能性食品科学のプロジェクトの具体的な進行計画に掲げられた標記の寄付講座について、開設の目的がいたので、概要を紹介します。

1. 背景

アメリカで、1978年に発足したILSIの活動は、今や全世界約400の会員企業から構成される、巨大組織に成長した。日本支部は確かにILSI Globalの世界規模での各種メガプロジェクトに参画し、それなりの貢献はできているが、一方ではフリーライダー(ただ乗り)と称する人もいる。すなわち、ILSIの他支部の成果物や、ILSIのブランドに依存(寄生)するばかりで、ILSI Globalへの貢献が少なすぎるとの批判である。

機能性食品科学については健康表示研究部会のためまぬ永年の活動で、研究成果を「日本の機能性食品の現状と課題」、「機能性食品の健康表示—科学的根拠と制度に関する提言—」としてまとめ、更に英語版へ翻訳して他支部へ紹介し、高い評価を得てきている。この部会の活動成果はその後2001年10月パリで開催された「機能性食品：科学のおよび世界的な観点」で日本支部から発表された。

EUではもともとILSIの活動に公的資金が導入されている上、機能性食品プロジェクトにも大型の研究費がついており、戦略的な取り組みのおかげでここ数年の間

に飛躍的に科学の領域、制度面での充分が計られ、今や、機能性食品科学の中核を担う勢いである。

“医食同源”の現代科学として日本が世界に発信した機能性食品のサイエンスが、このように近年、ヨーロッパ、北米に追い越されてきている。

日本の食品産業の発展に欠かせない基盤研究領域の一つであるニュートリゲノミクス分野を、欧米と競合するレベルに高める必要がある。

日本のBT戦略会議で強調された研究開発の圧倒的充実の研究分野として、食品機能解明も研究項目に掲げられてはいるが、バイオの大型研究は、ヒトゲノムの解明と合わせて、テーラーメイド医療やゲノム創薬のような医療、創薬領域へ重点が置かれている。

今春、横浜で開催された日本農芸化学会総会時の産学学術交流委員会で、尾身幸次先生(前科学技術政策担当大臣、ライフサイエンス議員連盟会長)は、バイオ技術が実用化され産業に貢献しているのは、各種の発酵産業を中心とした農学領域である事実の認識を高められた。このことは今後、食品を扱う産・官・学にとって大いに歓迎すべき事である。

2. 提案

このような背景を受けて、ILSI Japanは、食品産業界の意志として学界と連携して、先行研究を共同で実施し、研究成果を集積するほか、行政に対してバイオの重点領

ILSI Japan-Endowed Chair:
Research Center for Functional
Food Science and Nutrigenomics

TAMOTSU KUWATA, Ph.D.
Managing Director, Division of Research and Development,
Meiji Dairies Corporation
Member of the Executive Committee,
ILSI Japan

域としての食品機能研究への関心を高め、次世代の機能性食品研究へ大型研究予算を取り込むために寄付講座の設置を考えている。

寄付講座に参画される会員企業にあっては、次のようなメリットが考えられる。

- ①各社の基盤研究の効率的推進
 - ②先端的な知的創造物の創出
 - ③研究員の研究能力向上
 - ④基盤研究のアウトソーシング
 - ⑤研究費の効率的運用
 - ⑥学界とのネットワーク、緊密な関係強化
- 等が考えられる。

ILSI Japanの研究部会は、糖質部会活動を除くと大部分の活動は情報の収集、整理、解析であり、会員企業の保有する研究能力を発揮する具体的な研究業務の受け皿を作ってこなかった。食品機能性研究を中心に各種委託研究にILSIとして応募したくても、具体的に対応する研究機関がなかった。

この寄付講座が開設されると、すぐには対応できないにしても適当な応募課題があれば申請できるようになる。

3. 寄付講座の概要

寄付講座への参加申し込みは5月30日で最終締め切りとし、当初の目標5,000万円には達しなかったが、25社、4,400万円が確保できた。年度毎の東京大学への寄付金は、4,400万円を超える分については問題ないので、次年度以降、本寄付講座への参加を希望される会員企業も歓迎する。

ILSI Japan内での推進体制については、専任のコーディネーターを採用し、各社研究のサポート体制、大学内他教室との協力体制も構築する予定である。詳細な説明会は7月初旬開催を目途に日程調整に入っている。

①設置年月日(設置期間)

平成15年11月1日(平成15年11月1日～平成20年10月31日)5年間

②大学名(部局名)

東京大学大学院農学生命科学研究科

③寄付講座の名称

機能性食品ゲノミクス研究センター

④寄付者

日本国際生命科学協会(略称 ILSI Japan)

⑤担当教官及び職名

助教授1名、助手1名(選考中)

⑥研究目的

21世紀に入って“食と健康”への社会的関心が一段と高まる中、産学連携の共同利用センターとして開設される本寄付講座は、食品が生体に対して示す諸々の働き(機能)を遺伝子レベルで根源的に解析・評価しつつ栄養面、嗜好面、そして病気予防面に優れた安全な機能食品の設計・開発の主要基盤を提示し、学術の研究・教育および産業の創出・育成の両面で国際社会に新たな貢献を果たす目的で設置される。

⑦研究内容及び研究課題

上記の目的を達成するため、その学術基盤として日本が世界へ発信し、欧米が鋭く追随し始めた機能性食品科学を技術基盤として、今世紀に入って画期的進展のあったゲノミクスの食品・栄養学的側面であるニュートリゲノミクスを駆使し、下記の課題を推進する。

- a. 新開発食品および本邦固有の食品素材につき①栄養面、②感覚面、そして③生理面での機能をDNAアレイ解析などによって評価する。
- b. 評価結果に基づき①栄養特性、②嗜好特性、そして③生活習慣病の予防効果に優れた安全な機能性食品を、さらに近い将来は個人差(特定の遺伝子の一塩基多型)に対応したテーラーメイド食品を設計し、具体的な各個製品の開発を実現する。

⑧期待される成果

- a. 従来の帰納法的(各論始動型)開発研究に網羅的ゲノミクス基盤の演繹法的(総論始動型)解析研究を加味し、基礎解析から応用開発までの新しい研究体系を産と学が一体になって確立する拠点が形成される。
- b. この拠点を1つの核として、すでに欧米の機能性食品分野で実現している産・学(さらに産・学・官)コンソーシアムを国内で初めて構築し、学術面・産業面(そして行政面)で国際競争に克ち得る体制を組織するための戦略が具体化される。

4. 寄付講座の仕組みと食品機能性研究の将来展望

(1) 寄付講座の仕組み

寄付講座の仕組みは図1に示す通りである。

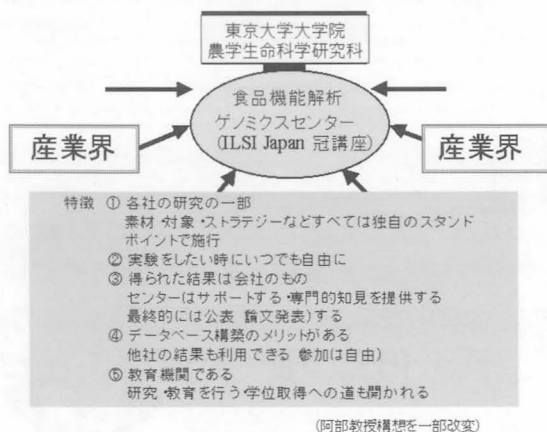


図1 ILSI Japan冠講座の仕組み

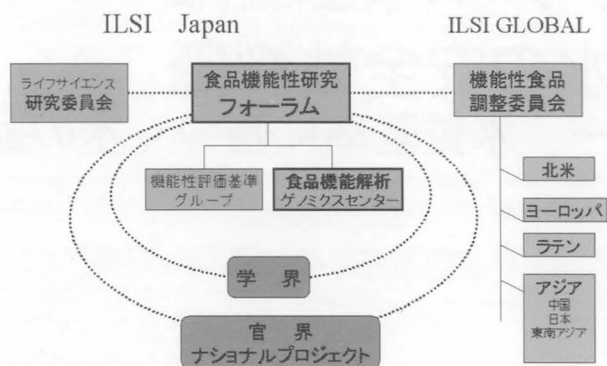


図2 食品機能性研究の将来展望

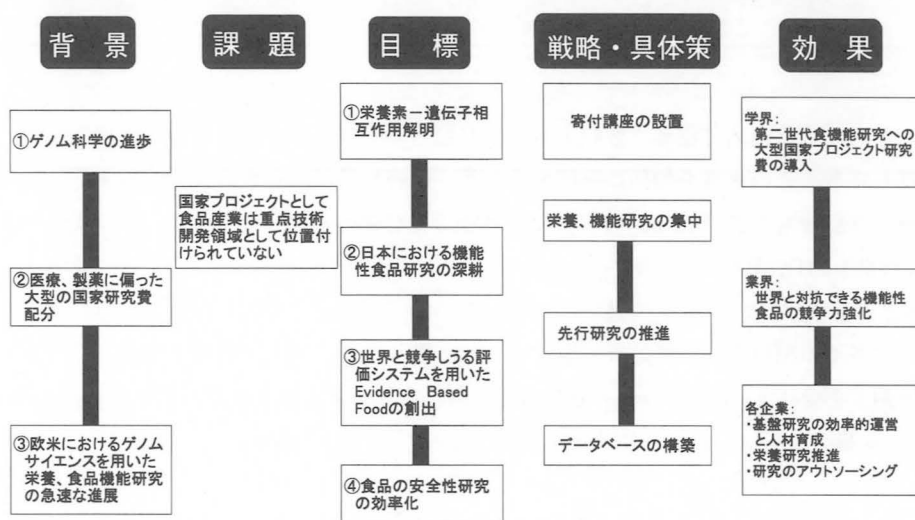


図3 食品機能解析ゲノミクスセンター(東京大学大学院農学生命学科研究科) ILSI Japan 寄付講座

(2) 食品機能性研究の将来展望

ILSI Japan全体の中における本講座の位置付けは、従来のライフサイエンス研究委員会の健康表示部会が中心となった機能性評価基準グループと連携して、学界、官界ナショナルプロジェクトも巻き込んだ食品機能性研究フォーラム内で研究成果を整理・統合・解析し、世界の食品機能性研究をリードしつつ、ILSI Globalと共同歩調を取りながら、広義の機能性食品の評価や、表示の国際標準化の作製の一翼を担う事ができれば幸いと考えている(図2、3)。

ILSI Japanが寄付講座を開設する事は、ILSI Globalの視点からも極めて画期的な施策であり、ILSI各支部から注目され、大いなる期待も寄せられている。

また一つの企業が単独で寄付講座を設置する事はめずらしい事ではないが、食品産業25社がILSIの名の下に集合し、共通の目的で活動する事は、日本の食品業界で初めての試みであり、注目も集まるので、5年後には立派な成果が創出できるように調整・運営に当たりたいと考えている。

略歴

桑田 有(くわた たもつ) 農学博士

1968年	北海道大学農学部大学院修士課程 修了
1968年	明治乳業株式会社入社 中央研究所：調製粉乳の開発
1980年	カナダ、プリティッシュコロンビア大学留学
1985年	農学博士(北海道大学)
1989年	中央研究所、技術開発研究部長
1994年	栄養科学研究所所長
1999年	研究本部長(取締役)
2001年	常務取締役研究本部長

日本農芸化学会評議員(1998年4月～)、日本畜産学会評議員(1998年4月～)、日本食品科学工学会 理事(2002年4月～)、DHA・EPA協議会会長(2003年5月～)、全国牛乳普及協会健康づくり委員会副委員長(2000年4月～)、乳業技術協会理事(2000年5月～)、日本国際生命科学協会(ILSI Japan) 理事(1994年4月～)

シリーズ 安全性評価 II-4

水の安全性評価

— 水質基準に基づく水の品質保証 —

サントリー株式会社
品質保証部・分析科学センター 所長

但馬 良一



要 旨

飲料メーカーにとって水は極めて重要な原料である。井戸水や水道水をそのまま製造に使うにしても、何らかの処理をして使うにしても、その水質を如何に管理するかが、最終製品の品質を大きく左右すると言っても過言ではない。日本の場合、食品衛生法で「飲用適」の水を使用することが義務付けられており、その要件の中で26の項目が設定されている(2003年4月末現在)。

法律上は「管理運営基準」によって「年に1回以上」と定められているが、現実には殆どの飲料メーカーは、年に数回以上の分析を更に多くの項目について分析実施していると思われる。今回、WHOの水質ガイドラインおよび、水道法の大規模改定の動きを受けて、飲料メーカー各社はその対応方法を考え直す必要が出てきた。本稿は、一飲料メーカーを例として「水質基準に基づく水の品質保証」の方法を紹介するものである。

<Summary>

Water is a very important resource for beverage industry. When well water or tap water is directly used for production or used after certain processing, the control of its quality markedly affects the quality of final products. In Japan, the Food Hygiene Act requires the use of water "appropriate for drinking", imposing 26 requirements (as of April 2003). The law requires water analysis "once a year or more" according to "control criteria", but most manufacturers appear to perform analysis in more than the 26 items a few times a year or more. Due to the establishment of WHO's Guidelines for Drinking-water Quality and marked revisions in the Waterworks Law, it became necessary for beverage manufacturers to re-evaluate water quality control measures. This article presents an example of water quality control to meet the established water standards in Japan using a beverage manufacturer as a model.

1. はじめに

地球上における水循環の過程下で、人類のために不可欠な水はその利水目的ごとに、上水、下水、農業用水などに区分され、それぞれに求められる基準は異なる。中でも上水は、我々の生活の中で最も身近であり、人々の意識の中で注目を受け、安全性や美味しさといった要求品質も高度である。取り分け、食品メーカーにとって用水は、総ての商品に何らかの形で影響を及ぼすものであり、何を・どれだけ・どのようにと言う、安全性保証の考え方や技術の確保は極めて重要である。最近、内外の法規制を見ても水道法やWHOガイドラインの大幅改正が実施されようとしており、その大きな流れの中で、用水品質保証をどのように再構築するかが重要になってきた。

2. 水質基準の現状と今後

水道法、WHOの改正点や項目毎の安全性解説などは、インターネットのホームページでも極めて丁寧になされているので、本紙での深い説明は避け、以下にそのポイントを示すに止める。

<http://ygnet.mizudb.or.jp/ippan/SuidouKaisetu/Asp/SuidouKaisetuFrame.asp>

<http://www.jwwa.or.jp/infoindex.html>

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/02/s0203-3.html>

http://www.who.int/water_sanitation_health/GDWQ/Updating/3rdedition.htm

(1) 食品衛生法

1978年に水道法が改定されて以来、表1に示す26項目が「飲用適」の基準とされている。食品メーカーの場合、その基準を遵守すれば法規格上の問題は無いが、食品品

表1 食品衛生法「飲用適」の基準

Table 1 The standard of "Appropriate for drinking" in the Food Hygiene Act.

項目	基準値	項目	基準値
一般細菌落数	100 以下/㎡	銅	1.0mg/L 以下
大腸菌群	検出されない	マンガン	0.3mg/L 以下
カドミウム	0.01mg/L 以下	塩素イオン	200mg/L 以下
水銀	0.0005mg/L 以下	加臭力、臭気等(硬度)	300mg/L 以下
鉛	0.1mg/L 以下	高発残留物	500mg/L 以下
ヒ素	0.05mg/L 以下	陰イオン界面活性剤	0.5mg/L 以下
六価クロム	0.05mg/L 以下	フェニール類	0.005mg/L 以下
シアン	0.01mg/L 以下	有機物等(過マンガン酸カリウム消費量)	10mg/L 以下
硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素	10mg/L 以下	pH 値	5.8~8.6
フッ素	0.8mg/L 以下	味	異常でない
有機リン	0.1mg/L 以下	臭気	異常でない
亜鉛	1.0mg/L 以下	色度	5 度以下
鉄	0.3mg/L 以下	濁度	2 度以下

質への影響項目や、より高いレベルの安全を保証するために、水道法やWHOガイドラインを参考に、さらに多くの項目を追加して保証しているのが現状と考える。特に、1992年の水道法大改正で「基準項目」が46項目になった以降その傾向は強い。

(2) 水道法

日本の水道法は、図1に示す通りの変遷を続けてきた。このうち、基準項目は、水道水に遵守義務が課せられた項目であり、2003年4月末現在で46項目が定められている。その内訳は、図示する通り「健康に関連する項目」である29項目と、「水道水が有すべき性状に関連する項目」の17項目で構成されている(「水質基準に関する省令」1992年12月12日付 厚生省令第69号)。基準項目及びその規制値は、WHO等の検討対象項目を参考にしつつ、健康影響等に関する知見、諸外国の基準等の設定状況、検査技術等を総合的に踏まえたとしてされている。現在、その水道法が来春の施行に向けて大幅に改正されようとしている。今までと大きく変わった点は、地域のリスク調査に基づいて重点管理すべき項目を決めることと、農薬の管理に総農薬方式が導入されたことである。具体的には、測定した1種類でも目標値を超えてはならず且つ、測定した農薬の全体の濃度も、数式で定められた一定量を下回らねばならないとされている。これにより、効率的で地域に則した水道水品質保証が可能になるとの狙いがある。

(3) WHO水質ガイドライン

水質ガイドラインの改正(第三版)が今まさになされようとしており、注目すべきは、“ten-fold concept”(ガイドライン値原案の1/10を超えて検出される場合にガイ



図1 水道法改正の変遷

Figure 1 The transition of water supply law revision.

ドライン値を設定しようとするもの)の考え方を明確に導入したことであろう。これについても、より合理的に客観性のある基準作りが実現されたといえる。また、多くの項目で基準値の見直しもなされており、是非前述のホームページでチェックしておいて戴きたい。

3. 社内基準

大きく変化する内外の水質基準改正の流れを受けて、飲料メーカー各社は科学的な安全と、消費者の安心を得るために確実に効率的な社内基準作りをしなければならない。それは、各社のリスクマネジメントによるものであるが、以下に食品企業を例としてその考え方を示す。

(1) 食品製造に用いる社内水質基準のあり方

前述の通り、食品衛生法で定められた26項目以外に、現在の水道法基準項目である46項目のうち、少なくとも健康に関連する29項目を満足させる努力が払われているものと思われる。更に、企業によっては汚染リスクが否定できない監視項目をも追加し、社内の食品製造用水水質基準としてその保証に努力されているものとする。原水および処理水について、水道法やWHOガイドラインなどを参考にしつつ、独自に集めた情報を元に安全性に関する基準づくりを行う。更に食品企業の場合、濁りや沈殿、褪色といった食品の安定性に関わる項目や、美味しさ、有効成分変化といった機能性に関わる項目にも注意が必要である。即ち、安全性、安定性および機能性を満足するための基礎データの蓄積と、科学的な設定根拠がその企業の技術力といえる。

(2) 分析頻度

食品衛生法では、水道水以外の水を食品製造に用いる場合、管理運営基準の準則(法19条18第2項の規定)によって年に1回以上の検査が義務付けられている。実際には、特に飲料メーカーの場合、年に数回の分析を毎年決まった月に実施することにより、水質の傾向を読み取っているものとする。その分析は、外部分析機関に出しているところが多いと推察されるが、管理運営基準の準則に定められた「年に1回以上」の分析は、一定の施設と設備を有する社内分析部門で、適切にバリデーションされた方法に則って分析されていれば社内データでも良く、更に、社外から分析技術や施設・設備に関する何ら

かの認証を受けたり、例えば環境計量士を設けるなど、信頼性に対する配慮がなされていればなお好ましい。

(3) データの共有化と異常時の対応

水質分析は偶発的な汚染や変化のみならず、定点観測による傾向を読み取ることが重要である。そのために、毎回の分析だけで完結するのではなく、全データを使つての視覚化や統計学的解析が必要となる。そこで有用なのがパソコンを用いたデータベース化であり、必要な時に誰もが漏れなくデータを抽出し、様々な解析が可能となる。複数の工場や用水を対象としている場合は特に有用で、ホストコンピュータにデータを格納することで広範囲な共有化が可能となる。異常時の対応もデータベース化されることで、その解析は迅速となり、小さな傾向も発見し易くなる。異常若しくはその傾向が発見された場合、迅速に的確な対策をとるとともに、必要であれば理論の異なる複数(3通り以上)の方法で分析の信頼性を確保する。重要な決断を遅らせないためにも、日頃からそのような分析技術を確立しておく必要がある。

4. 用水品質保証の考え方と事例

本項では、食品企業の用水品質保証の考え方と事例を以下に紹介したい。

(1) 分析体制

特に、全国各地・世界各国に工場を有するメーカーの場合、数多くの井戸水や処理水を有することになり、その分析と評価のシステムをどのように構築するかは重要な課題である。例えば、工場毎に分析施設や設備を有すべきか? もしくは一箇所に集めて一斉に分析すべきか? の選択が必要となる。前者の場合、工場毎の個別管理が可能となるが、各工場毎に施設と設備が必要となる。同時に、分析と保守管理ができる技術者と、法律や水に関する専門家が必要となる。更に、会社全体で見れば工場間の情報交換や、技術の水平展開をスムーズに行うために相当の工夫と労力が必要となる。一方、後者の場合一箇所に集中して分析ができるので、施設や設備に思い切った投資をしても全工場に導入することに比較すれば投資金額は遥かに小さい。また、担当する技術者も実務を通じて圧倒的な量の技術的経験が積めることから、専門家としての育成も効率的であり加えて、情報が一元化で

きることから技術・知見の社内各部への水平展開も容易である。それでも、pHや濁度及び臭気・味など、水質の異常を発見するために頻度高く検査すべき項目は現場に移管せざるを得ないことと、各工場に対する個別の木目細かな管理を十分行うためには、前述のデータベースや後述する「5.7.技術の共有化」などの工夫が必要となる。

(2) 用水品質保証の事例

具体的な話の方が分かり易いと思われるので、当社の例を紹介すると次の通りである。

●水分析の流れ

年間延べ分析検体数：1000数百検体、1検体あたりの年間延べ分析項目数：300数十項目の場合、外部検査機関に委託した時の推定費用は1億円を下らない。ここで社内分析の場合、設備投資額(人件費込み)は年間換算で約2500万円と経費だけを見ても断然有利である。更に、前述の通り水平展開、専門家の育成の外、迅速性や秘密保持にも安心して対応できるため、社内での集中分析のメリットは極めて高いといえる。

毎月の手順

- ①日本各地、世界各国から100数十の検水が毎月分析科学センターに送付される。
- ②採水容器寸法とモジュール化された専用の大型引き出し式冷蔵庫に保管する(図2)。
- ③後述する方法により分析を実施する(約120検体・数十項目の分析を、開始から報告まで3週間以内に終了)。



図2 水専用引き出し式冷蔵庫
Figure 2 Water exclusive use drawable type refrigerator.

- ④データは特注のデータベースで管理し、管理職による承認作業もパソコンで行う。報告書は、当該工場に対するコメントも付記できるようになっており、データを元に加えた考察を記入する。データベースは毎月更新され、検索は各種演算子を使って迅速・簡便にできる。
- ⑤報告は総て表計算ソフトに自動的に変換され電子メールで日本各地、世界各国に送信する。受け手は、分析科学センターから発信されたコメント(提案～警告)を読み取ると共に、受け手である工場自身も自分たちに合った図表を活用し、水質のトレンドを読み管理に役立てる。
- ⑥年度末には、その年の全データを用いて用水の種類毎に中長期トレンドを解析し、関係各部署に報告する。勿論、毎月の分析において要注意の傾向が認められれば、別途対応することは言うまでも無い。

5. 分析方法と注意点

どの項目に、どの分析法を用いるべきかの説明は、前述のホームページに詳しく述べられている。

本項では、当社における用水分析法の考え方と事例を紹介したい。

(1) 連続流れ比色分析

比色分析可能な項目は、臨床分析に広く活用されている連続流れ分析装置を使用する。筆者の部署では、ブラ



図3 オートアナライザ(TRAACS)
Figure 3 Autoanalyzer (TRAACS)

ンルーベ社のオートアナライザー(図3)を使用しており、蒸留もインラインで可能なため、フッ素やフェノールといった項目にも極めて有効である。この場合、信号の形状がステディーステートであることから、バラツキは極めて小さくデータの信頼性は高い。また、少量の検水で多項目が同時に分析できることから、用水分析に無くてはならない装置であり、既に30年前から導入している。

(2) 重金属等を始めとする金属類

重金属を始め多くの金属類は原子吸光分光光度計または、高周波結合型プラズマ質量分析装置(ICP-MS)及び、高周波結合型プラズマ発光分析装置(ICP-AESと略)を使用している。基本的にはICP-MSまたはICP-AES用いるが、濃度の高いアルカリ、アルカリ土類金属は原子吸光(または原子発光)分光光度計を用いる。また、更に高い信頼性を必要とする場合は、全く理論の異なる3通り以上の方法で分析することにより、自信を持って工程にフィードバックすることができる。

(3) 低沸点有機化合物類

低沸点有機化合物類(VOCと略)には、工業薬品として使用されるトリクロロエチレンを始めとする化合物類と、塩素殺菌により生成するトリハロメタン(以下THMと略)類があり、いずれもヘッドスペースガスクロマトグラフ質量分析装置(GC-MSと略)で分析するのが一般的である。ここで、注意が必要なのはTHMの温度依存性である。それも経時的に濃度変化が起こるため、試料移送にはTHMの生成を抑制するために酸を添加してpHを下げたり、還元剤を添加してその消長を防止する必要がある。また、管理面で注意が必要な点として、水処理工程でしばしば使用される活性炭の破過がある。その性質上、VOCの中で分散力が小さいクロロホルムからリークが始まる。分析技術者は、用水の定期分析において、クロロホルムリークの兆候を見逃してはならない。また、VOCは一般に極性が低く、同じような極性を持つ設備に収着を起こす。例えば、イオン交換樹脂に対する収着性も高く、樹脂の再生にTHMを多く含む水道水を使った場合、樹脂(ポリマー)にTHMが収着し、次にきれいな用水を流した場合、逆に樹脂からのTHM溶出を受けることになる。このような現象は、活性炭塔の後にイオン交換樹脂塔を設置している工程で見受けられる現象である。

(4) 農薬

農薬分析には液体クロマトグラフ質量分析装置(LC-MSと略)及び、GC-MSを使用する。水に溶けている(高極性)農薬の場合、基本的にはLC-MSで分析できるものが圧倒的に多く、最近の超高感度LC-MSであれば、相当数の農薬が一斉分析可能である。農薬分析で重要なことは、何月に分析(採水)するか?の決定と、周辺でどんなリスクがあるか?の調査である。筆者のところでは、毎年、全工場に対してリスクを聞き取り調査し、コアの農薬とリスク農薬を含めて、最も汚染リスクの高い6~7月に分析を実施する。また、痕跡でも農薬が検出された場合、今度は汚染リスクが低い筈の11月に再分析し、それが一過性のものか否かを見極めている。

(5) その他の分析手法

1) 理化学試験

少数試料の陰イオン分析は、多項目同時分析可能なイオンクロマトグラフを活用する。ただ、この場合ステディーステートが得られないことから、繰り返し分析によりその信頼性を確保しなければならず、多検体同時分析に有用な連続流れ分析との守備範囲は異なる。その他、最近では多くの試薬メーカーなどから、高性能な簡易分析キットが販売されており、現場分析やスポット分析に重宝する。また、社内で分析を躊躇する項目の1つにダイオキシン類がある。そのような項目は、割り切って外注に廻すことも重要な決定である。そのためにも日頃から社外分析機関の信頼性、納期、価格など必要な項目をピックアップし評価しておくことが必要である。

2) 生化学試験

近年、抗原抗体反応を利用した測定法が盛んに開発され、理化学試験用分析キットと同様、多くの試薬メーカーなどから販売されている。注意すべきは擬陽性が出易いことであるが、スクリーニングには極めて有効である。その他、固相抽出法による変異原性試験も化合物種を限定しないマクロ分析としての位置付けがあり、より高い安全・安心が求められる用水管理などで活用されている。一方、現場での原水管理法としてヒメダカを用いた魚毒性試験があり、特に、表流水や化学物質の混入若しくは、病原性物質の混入が予測される場合に有効である。

6. 分析機器の管理とデータの信頼性確保

分析が高度化すればするほど、分析数が増加すればするほど、迅速性が要求されればされるほど、分析装置は専用化の方向に進む。例えば、GC-MS分析の場合、分離カラムの交換をするだけでも①温度を下げ ②真空を破り ③カラムを交換し ④真空に戻し ⑤温度を上げ ⑥漏れ検査を実施と半日を要する。そのようなことでは、人が何人いても足りないばかりか、緊急時の要求速度について行けない。それより、目的別にセットアップされた装置を準備し、次から次に分析をするほうが、遥かに効率的である。特に、水分析の場合常に最高感度が要求され、コンタミネーションも許容できないことから、分析機器類の専用化が必要となる。また、実験室にも工夫が必要であり、室内での環境汚染に注意を払わねばならない。例えば、有機溶媒抽出をしている実験室と共通であれば、VOC分析に影響を及ぼす恐れがあるし、検水の近くで油性フェルトペンが使われただけでもトルエンの汚染を受けてしまう。筆者のところでは、用水分析の専用実験室を設け、床・壁・天井材は言うに及ばず、建具や備品に至るまで可能な限り有機溶剤の使用を避け、汚染防止への配慮を行っている。次に、問題になるのが膨大な装置の管理である。検出感度が高くバラツキが小さいだけでは駄目であり、カタヨリに問題があってはならない。その信頼性は一定の試薬の純度と化学天秤の精度に遡る。同時に、計器類の適合性や取扱い技術の信頼性が必要となる。それら一定の信頼性の中から得られた標準液を用いて、分析機器類の校正を行うのであるが、データのトレーサビリティは客観的に認知されなくてはならない。すなわち、その記録は明確であると共に改ざんされないよう工夫が必要である。これも弊社の例で恐縮であるが、1987年に環境計量事業所として登録し、機器類の日常点検、定期点検の方法と記録簿の整備、分析方法とそのバリデーションの確保及び、技術者教育のシステムに至るまで整備した。

設備が整った分析施設(当社の場合は分析科学センター)の分析信頼性が確保されて始めて、工場を含めた全社のデータ信頼性、言い換えれば飲料製品の品質信頼性に結びつくと考えられる。

7. 技術の共有化と用作品質保証レベルの向上

全国各地・世界各国には、イントラネットを用いて全項目についての技術解説を始め、法基準や処理技術についても情報を提供する。社外のインターネットにもリンクして、社内のイントラを充実させることで社内教育の教材として活用できる。更に、各工場が抱える個別問題については、解決のための技術支援を実施するが、今までの経験で有効と感じた方法に出張セミナーがある。これは、当該工場が抱える問題や興味のある課題に対して、集中講義すると共に対応策を指導するものであるが、全社から一箇所に集めて一般論を講義するのと違い、聴講者の関心度は当然の事ながら高く、極めて効率的なセミナーが実現する。以上のような対応に加え、pHや残留塩素、濁度、臭気、微生物等、日常的な分析を工場で実施し、それを技術支援することによって確実且つ、効率的な用作品質保証が安価に実施可能となる。

略歴

但馬 良一 (たじま りょういち)

サントリー株式会社品質保証部・分析科学センター所長

日本包装学会・理事/日本食品化学学会・評議委員/ILSI Japan 安性全部会・オフフレーバー分科会長/大阪生活衛生協会・理事/PETボトルBTB技術検討委員会・委員/環境計量士/公害防止主任管理者/大阪環境計量協会会員

安全性評価ミニ講座 (9)

水の安全とモニタリング・データの信頼性

(Water Safety and Reliability of Monitoring Data)

今回のシリーズ安全性評価II-4では、水の安全性を取り上げ、食品企業において製造に供する用水の品質をどのように保証しているかを具体的に飲料メーカーを例としてご紹介しました。食品衛生法で規定されている「飲用適」の基準を満足し、更により高いレベルの安全性と品質を保証するために必要な対応についてご理解頂けたと思います。

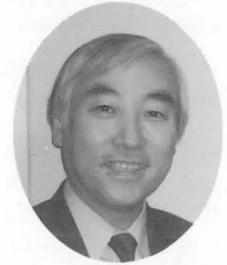
本文でご紹介したように、水道法では、微生物、重金属を始めとする金属類、有機化合物類、また農薬といった、水を汚染する可能性のある様々な項目について水質基準が設定されています。実際に飲料水や食品の製造に用水として使用される水がそれらの基準を満足しているかどうかを確認するためには、定期的な実施されるモニタリングが重要な役割を果たすこととなりますが、そのようなモニタリングも、サンプルの採取、輸送、保存、分析、そしてデータの管理といった一連の過程を通じ、高い信頼性が確保されなければ、本来の役割を果たすことはできません。水の安全性確認のためのモニタリングは、分析項目が多岐にわたり、また、高感度の分析を迅速に実施することが要求されることから、信頼性の確保はそれほど容易なことではありません。

水質基準が設定されている項目について分析法が定められているとはいえ、それぞれの検査項目について自社の分析機関で信頼できる分析法を確立するには、検出感度や再現性の確認、使用する分析機器の性能の確認・維持、分析者の技術水準の確認等が必要です。また、分析サンプルの取り扱いについても、採取手順の標準化、コンタミネーションの防止、輸送中や保存中の条件によって生じる分析対象物質の分解や保存容器への吸着の可能性に対する配慮等、検査項目の性質に応じ、様々な点に留意する必要があります。農薬のように使用時期に偏りがあり、年間で変動が予想される物質については、サンプリングの時期の設定も重要です。

安全性試験の分野においては、我が国でも1980年代からGLP制度の導入が進み、信頼性を確保する仕組が普及していますが、モニタリングや分析の分野への同じような制度の導入は米国やEUの状況に比べ、まだ遅れています。多くの企業は、社内分析の信頼性を確保し、また、外部検査機関での委託分析の信頼性を確認するため、独自の工夫を行っているのが現状だと思われます。分析法の信頼性の確認には、複数の検査機関にまたがったデータの比較が有効なこともあり、分析機関の枠を越えた情報の共有化も望まれます。今後モニタリングや分析の分野でも、データの信頼性を保証する制度の普及が進むことに期待したいと思います。

(ILSI Japanサイエンティフィック・アドバイザー 武居綾子)

微生物組換え体利用食品の 安全性評価実施基準案について - コーデックス・バイオテクノロジー応用食品 部会で合意された概要の紹介 -



日本国際生命科学協会 (ILSI Japan)
バイオテクノロジー研究部会・微生物分科会
明治乳業(株)研究本部 食品機能研究所

佐々木 隆

要 旨

本年3月、横浜でCodexバイオ部会が開催された。議論の中心は、微生物組換え体を利用した食品の安全性評価についてであった。討議の結果、全参加国・団体の合意が得られ本案はステップ8まで進んだ。

微生物組換え体に関する論議の特徴は、植物の組換え体と共通の部分は既に合意されている考えをほぼ適用し、微生物独自の問題を掘り下げて議論した点である。微生物独自の問題とは、例えば、微生物の増殖が盛んなこと、比較的短期間に遺伝学的変化を起こすこと、微生物組換え体が腸管内でなんらかの作用を及ぼしたり微生物間で遺伝子の移行を起こしたりする可能性があること、などである。このような複雑な背景があるものの、本会議の議論では現時点の科学的根拠に則って安全性評価を行おうとする姿勢が貫かれ、全体として科学的で納得できる内容のガイドラインとなった。

本稿では、発酵食品やその製造に関与する微生物にも触れながら、合意されたガイドライン案(4節、合計60段落)の概要について紹介する。

<Summary>

The fourth session of Codex Ad Hoc Intergovernmental Task Force on Foods derived from Biotechnology was held in Yokohama, Japan, 11 through 14 March, 2003. In this meeting it was agreed to adopt "Draft Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Produced Using Recombinant-DNA Microorganisms" to step 8 of the procedure.

Many issues related to food safety were discussed especially concerning features directly related to microorganisms: rapid growth, relatively high mutation rates, possible survival and colonization in human intestinal tract, gene transfer to and from intestinal bacteria, interaction with gastrointestinal flora, and so on. After discussion in the light of recent

Outline of "Draft Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Produced Using Recombinant-DNA Microorganisms" which was agreed in March, 2003.

TAKASHI SASAKI, Ph.D.
Food Functionality Research Institute,
Meiji Dairies Corporation.

biological information, the session succeeded in providing an overall scientific guideline which was agreed among the participants from all over the world.

This paper describes outline of the draft guideline containing 4 sections and 60 paragraphs, together with a brief introduction of microorganisms used in production of traditional and industrial fermented foods.

本年3月11日から14日、横浜でCodexバイオ部会の第4回会議が開催された。議論の中心は「微生物組換え体を利用した食品の安全性評価」についてであった。昨年の同会議で議論され、かなりまとまった案について、吉倉議長の卓越した議事進行のもと、整然と討議が進められた。最終的に全参加国・団体の合意が得られ、本案はステップ8まで進んだ。

本稿では、微生物を利用した食品(発酵食品など)の背景にも触れながら、合意されたガイドライン案について紹介する。

1. 食品と微生物

まず、微生物組換え体を利用した食品の安全性を考える際に必要な「食品と微生物の関わり」を確認しておきたい。一般に食品とは、ヒトが生きるために摂取しなければならないもので、植物・動物あるいはその加工品である。人類の誕生以来、長い年月の間にヒトが口に運んだ無数のものの中から本能的・経験的に生体維持や健康に良いと認めたものが食品である。すなわち、安全性を確認してから食べたのではなく、逆に、食べてみて歴史的に「安全性」を確認してきた、あるいは「安全」と考えているものである。

次に、食品と微生物の関わりについて考える。ヒトが食べる植物や動物は栄養に富むため、微生物の作用を受けやすい。地球の誕生以来、数多くの微生物が進化を遂げ、ヒトが地上に出現した時には無数の微生物が地球の至る所に存在していた。したがって、ヒトが食べようとしたすべてのものになんらかの微生物が付着し、増殖していたと考えられる。つまり、ヒトは意識せずに様々な微生物を口から摂取してきた。その中には、食品を腐敗させて毒性を示すなど、有害な微生物がいる。しかし、パンや各種の酒を作る酵母、チーズやヨーグルトなどを作る乳酸菌、その他発酵食品製造に欠かせない麹菌・酢

酸菌・納豆菌など、我々の食生活を支え、豊かにする有用な微生物もいる。また、ヒトの体にも多数の微生物が存在し、特に腸内には数百種類もの細菌が常在して健康に様々な作用を与えている。

すなわち、食品との関連で微生物の影響を考える際には、以上のような複雑で多様な関係を考慮する必要がある。今回合意されたガイドラインには、これらの多様な側面を検討しようとする努力が盛り込まれている。

2. 微生物利用食品と組換え技術の応用研究

伝統的な「微生物利用食品」とは、元の素材(植物あるいは動物)に特定の微生物(食品を発酵する微生物)が繁殖して、アルコールなど新たな物質が作られたり、味や風味が良くなったり保存性が向上するなど、有益性が付加されたものである。初めは自然にできたものを利用したが、多くの経験と試行の後、これら食品は意識的に作られてきた。

近代になって発酵食品の製造に関わる微生物が明らかにされ、食品産業で広く利用されるようになった。酵母・乳酸菌・麹菌などの中で特に重要な菌株については、1980年頃から世界中で遺伝子組換え研究が盛んに進められ、DNA組換え技術の応用によってビール・パン、発酵乳製品、各種の醸造食品などの製造分野で大きな効果が得られると期待されている。そして、先進企業による研究のみならず、欧州連合のもとでは各国の研究機関にわたるプロジェクト研究が長い間行われてきた。その他、日・米などの研究を含め、伝統的微生物利用食品(いわゆる発酵食品)の改良や効率の良い製造を可能にする応用研究が進められてきた。そして、産業的に有用で安全と考えられる微生物組換え体が作成されてきたが、今のところ微生物組換え体を利用した食品(生きた組換え体を含むもの)は市場に出ておらず、今後、本格的に実用化され、販売されるようになると思われる。

3. バイオテクノロジー研究部会・微生物分科会の取り組み

日本国際生命科学協会 (ILSI Japan) バイオテクノロジー研究部会・微生物分科会では、生きた微生物組換え体を利用した食品が市場に現れる可能性が考えられる状況のもとで、組換え食品の安全性評価に関して検討するため、1996年から活動を始めた。

しかし、生きた微生物組換え体の食品としての安全性評価に関する報告はほとんどなかったもので、様々な点について議論し、その一部をイルシー誌に連載した(1997年～1999年)。1999年にはILSI Europe Novel Food Task Forceが本件に関する体系的な報告書を出版したが、当分科会ではこれを翻訳して(文献1)情報の普及に努めた。

また、2000年には、生きた微生物組換え体の安全性評価に関する座談会を催した。この座談会では各方面の専門の先生を招き、多面的に討議して頂いたが、様々な情報を含む示唆の多いものとなった。この座談会の内容をまとめ、同時に上記の連載報告を再録した報告書(文献2)を作成した。

さらに、Codexバイオ部会で本件が議題として取り上げられ、厚生労働省を中心に本格的な準備が始まってからは、行政担当者に上記の出版物を参考にして頂くとともに、分科会メンバーが厚生労働省の方々に情報提供するなど、若干の貢献を行った。

例えば、2001年10月には厚生労働省の担当の方々と合同庁舎内で会合し、ILSI Japanの取り組みについて説明するとともに、食品製造に関わる微生物組換え体の研究・開発の世界的な状況などについて解説した。また、2003年1月には厚生労働省の要請により、Codexバイオ部会最終回にあたっての事前検討会を持ち、ガイドライン最終案に関する意見と疑問を伝え、一部については具体的な改訂の要望を提出した。

4. Codexバイオ部会で合意されたガイドライン

次に、本稿の主題である「ガイドライン」の内容紹介に移る。概要を簡単に紹介するので、正確な内容や詳細は元の報告書(文献3)を参照して頂きたい。

微生物組換え体に関する論議の特徴は、植物の組換え体と共通の部分は既に合意されている考えをほぼ適用

し、微生物独自の問題を掘り下げて議論した点である。微生物独自の問題とは、例えば、微生物の増殖が盛なこと、比較的短期間に遺伝学的変化を起こすこと、微生物組換え体が腸管内でなんらかの作用を及ぼしたり微生物間で遺伝子の移行を起こしたりする可能性があること、などである。特に腸内での出来事については科学的に解明されていないことが多いため、明確に規定することが困難なものも多い。このような複雑で未解明な背景があるものの、本会議の議論では現時点の科学的根拠に則って安全性評価を行おうとする姿勢が貫かれ、全体として納得できる内容のガイドラインができたと判断している。

ガイドライン案は、4節、合計60段落から成っている。以下、順に紹介する。

第1節：ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインの対象は、食品製造の歴史のある微生物(細菌・酵母・糸状菌など)の組換え体が生死を問わず含まれるか除去される食品・食品成分の安全性と栄養に関してである(食品製造の歴史のない微生物は適用範囲外であり、農業用の微生物や環境放出の安全性などの問題も対象外である)。

また、従来の食品やその製造に用いられる微生物は安全性評価を受けてきたわけではないし、化学物質や病原微生物の安全性評価法をそのまま食品に適用することはできない。したがって、微生物利用食品に適した方法が必要であり、生きた微生物の影響やヒトの腸内での影響なども考える必要がある。安全性評価は微生物組換え体を中心に食品中の代謝産物についても行うが、その際、長い間ヒトが食べてきた“conventional counterpart”(以下の定義参照)との比較によって行う。

第2節：語句の定義

“Recombinant-DNA Microorganism”：in vitroで組換えDNAを直接細胞などに注入して遺伝子を改変した細菌・酵母・糸状菌など。ここでは「微生物組換え体」と訳す。

“Conventional Counterpart”：微生物組換え体に対応する微生物株で食品製造・加工などで安全に使われた歴史を有するもの、または伝統的な食品製造微生物で作られ、安全性が確立している食品。ここでは「伝統的対照微生物(食品)」と訳す。

第3節：食品の安全性評価に関する序論

- ・微生物を利用した食品は古くからあり、従来の方法で改変された食品微生物は安全と考えられているが、科学的な安全性評価を受けてきたわけではない。微生物組換え体の安全性評価では、病原性や食品にふさわしくない性質がないことが必要である。
- ・動物を使った毒性試験はヒトがごく少量摂取する物質のリスク評価には重要だが、多種類の物質からなる食品の安全性評価では限界がある。ヒトの摂取量より遥かに多量に動物に与えることはできないし、微生物は腸内で生き延びることもあり、動物実験で評価することは困難である。ただし、DNA供与体・遺伝子・遺伝子産物が食品として安全に摂取された歴史がない場合には、適切な動物実験が必要である。
- ・従来の方法では食品全体の安全性評価が難しいので、微生物組換え体利用食品の安全性評価には「実質的同等性」の概念の適用が重要である。しかし、この概念は、食品の絶対的安全性を評価するのではなく、伝統的対照微生物(食品)との違いを検討して微生物組換え体(食品)の安全性を評価するものである。

<意図せぬ効果>

- ・組換え体を作成する際に、意図しない形質の付与あるいは欠失が起り得る。意図せぬ効果によって、遺伝子発現の変化、キメラタンパク質の生成、遺伝的不安定性の増加、代謝産物や代謝経路などの変化などがあり得る。これらは組換え技術のみならず、従来の育種技術でも起こる一般的なことであるが、安全性評価の際、微生物組換え体利用食品が意図せぬ不都合な効果を持つ可能性を減らすべきである。
- ・意図せぬ効果は多くの場合、導入した形質や代謝活性、挿入位置などから予測でき、ゲノム情報などを使って今後は簡単に予測できるようになるであろう。組換え体利用食品の安全性評価には意図せぬ効果を含めて多くのデータが必要だが、それらを総合的に考慮すればその食品がヒトの健康に悪い影響を与えないだろうという保証が得られる。この保証があつて初めて、微生物組換え体は第4節に示す安全性評価にかけられる。

<食品安全性評価の枠組み>

- ・微生物組換え体利用食品の安全性評価項目は、A)

微生物組換え体、B) 宿主と宿主の食品製造での利用、C) DNA供与体、D) ベクターを含む遺伝的改変の記述、E) 遺伝的改変の説明、などである。これらを実験で評価し、当局の求めがあれば生データを提出する。

- ・安全性評価の目的は、食品が害を与えないという保証を得ることである。対象は免疫不全の人・乳幼児・老人を含む全ての人々であり、新しい食品や微生物が伝統的対照微生物(食品)と比べて、安全性で遜色ないという結論を得ることが最終目標である。すなわち、リスク管理者が消費者の健康を守るのになんらかの方策が必要かどうかを判断し、適切な決定を下すためのものである。

第4節：一般に考慮すべき事項

- ・組換え体はストックカルチャーとして保存し、規制当局の求めに応じて提供する。

<宿主微生物>

- ・宿主は食品製造で安全な利用の歴史を持つもので、毒素・抗生物質・食品にふさわしくない物質などを産生する生物、遺伝的不安定性・抗生物質耐性・病原性をもたらす遺伝子を持つ生物は宿主として使ってはならない。菌株の同定・利用の歴史・遺伝子型と表現型などの記載が必要である。

<DNA供与体生物>

- ・供与体生物、中間体生物などについて、同定・安全性に関わる情報・遺伝子型と表現型・利用の歴史、とりわけ、病原性・毒素生産などの性質に関する記載が必要である。

<ベクターと構築物を含む遺伝的改変の記述>

- ・すべての遺伝的改変が明確に同定できる十分な情報が必要である。微生物株改変の記述には、遺伝的改変方法、DNAの起源・同定・機能、プラスミドのコピー数、中間宿主など、また、マーカー遺伝子・ベクター遺伝子・制御因子・DNAの大きさと同定結果・最終ベクター／構築物における位置と向き・機能など、改変DNAの情報を記述する必要がある。

<遺伝的改変の説明>

- ・遺伝的改変の影響を明確にするため、分子生物学的・生化学的記述が必要である。なお、挿入するDNAは意図する機能を実現するのに必要な配列に限定するのが望ましい。

- ・組換え体の遺伝的改変に関する情報では、導入遺伝因子とベクター、ゲノムへの挿入数、挿入遺伝因子のコピー数・配列情報、隣接配列、ベクターの配列などの情報、導入DNAのORF情報、有害な機能を有する可能性があるあらゆる配列、などが必要である。
- ・組換え体で発現しているすべての物質に関する情報では、遺伝子の転写あるいは発現産物の情報、導入した遺伝的改変が安定か、意図した効果が現れているか、融合タンパク質や機能の変化したタンパク質が現れているか、などの情報が必要である。

<安全性の評価>

- ・安全性評価は、導入する改変の性質や程度によってケース・バイ・ケースで実施する。その物質が食品中で安全に摂取された歴史のある場合には、従来の毒性試験は不要である。安全性を保証するデータが得られていない場合には、適切な動物実験などが必要であろう。

<発現産物：毒性と病原性に関わる形質の評価>

- ・発現産物が食品で新規なものであれば、食品中の機能と濃度を考えて毒性試験を行うことが必要である。産物がタンパク質の場合、アミノ酸配列と機能から毒性などの可能性を評価する。非タンパク性産物でこれまで摂取していないものは、構造、濃度、機能などに応じて毒性評価をする。評価項目は、代謝・慢性毒性・ガン原性、催奇形成など。
- ・供与体の望ましくない形質や遺伝子が、組換え体で発現したり移行したりしてはならない。発現産物の毒性を調べる追加試験が必要な場合も考えられる。

<キーとなる食品成分の組成分析>

- ・キーとなる食品成分の組成を、微生物組換え体、および伝統的対照微生物で作った食品で比較する。(食品中の産物が健康に悪い可能性があることを否定するため)

<代謝産物の評価>

- ・遺伝子改変によっては、新規な代謝産物ができたり量が変わったりする場合がある。また、混合培養の微生物集団の組成が変わり、有害な微生物あるいは物質が増加する可能性もある。複数の微生物による混合培養発酵では、組換え体が他の微生物に与える影響も考慮する。

<食品加工の影響>

- ・遺伝的改変によって、毒物の熱安定性増加・栄養素利用性の変化などが考えられるので、調理を含めた加工による組換え体利用食品の影響を検討すべきである。

<免疫学的影響の評価>

- ・組換え体タンパク質のアレルギー原性を調べる。アレルギー性のある生物由来の遺伝子は、アレルゲン遺伝子が含まれない証拠がない限り使うべきではない。また、組換え体が腸管免疫系に作用するかもしれないので、伝統的対応微生物と比較すべきである。

<ヒト腸管での微生物の生残性と定住性>

- ・組換え体が食品中で生きている場合には、腸管あるいは食品中の生菌数あるいは滞留時間、および、腸内フローラに対する影響などを示すことが望ましい。

<抗生物質耐性と遺伝子移行>

- ・食品製造に使われてきた微生物の多くはなんらかの抗生物質耐性を持つが、宿主として不適当だと考えなくて良い。しかし、移行可能な耐性遺伝子を持っている株は使うべきではない。抗生物質耐性以外の選択マーカー遺伝子を使うべきである。(ただし中間宿主でのみ用い、耐性遺伝子が最終的な組換え体に全く残らなければ問題はないと言える)
- ・摂取された組換え体と腸内微生物などとの間でプラスミドや遺伝子の移行は起こり得る。遺伝子移行の可能性を最小限にするためには、遺伝子を染色体に組込むのが好ましい。腸管内で宿主菌株の生存に優位性を与える遺伝子の利用は避けるべきであろう。

<栄養学的な改変>

- ・バイオ技術で栄養的な改変が行われたら、その食品で試験を行って改変の影響を調べ、総合的な栄養評価を行う。また、改変された栄養素の生物利用性と安定性も調べる必要がある。もし食品の組成が伝統的対応物と著しく変化した場合には、その組成に類似した伝統的食料と比較すべきである。生物利用性が変わったり食品の組成が伝統的食料と比べられない場合には、動物試験などが必要かもしれない。

<安全性評価法の見直し>

- ・科学の進歩に照らしてこの安全性評価に不備が見つかった場合には見直す。

5. まとめと今後の展望

本年3月のCodex会議で上記ガイドラインが合意された。その結果、微生物組換え体を利用した食品の安全性を評価するための共通原則や基準が国際的に明確になり、組換え体微生物を食品に応用する研究や開発にポジティブな刺激となっている。

そして、今年中にはCodexの正式決定となり、その後、各国政府がこれをもとに具体的なガイドライン作成に進むと思われる。その結果として、微生物組換え体を利用した食品が政府機関の審査を経て、ごく近い将来市場に現れる可能性が極めて高くなったことは確かであろう。ただし、発酵食品には大変多くの種類があり、一つの商品の販売量は膨大ではない。例えばビールやチーズという商品を考えても数多くの種類があるため、組換え食品を1種類開発しても、一般に期待される販売量は作物1品種と比べるとはるかに小さい。また、組換え食品に対する消費者の反応はまだまだ厳しいものがあり、有用性が明確で安全性が十分に確保された食品が消費者に理解されるまでは「微生物組換え体を利用した食品」が市場に溢れるようにはならないかも知れない。

今後、様々な可能性はあるが、今回、合意されたガイドラインが微生物組換え体およびそれを利用した食品の安全性を評価する科学的な土台になることは確かである。

参考文献

- 1) ILSI Europe Report Series: "Safety Assessment of Viable Genetically Modified Micro-Organisms Used in Food" (邦訳「食品に用いられる生きた遺伝子組換え微生物の安全性評価」倉沢璋伍監修、2000年11月出版)
- 2) ILSI Japan バイオテクノロジー研究部会・微生物分科会編：「生きた微生物を含む食品への遺伝子組換え技術の応用を巡って」(2001年4月出版)
- 3) Draft Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Produced Using Recombinant-DNA Microorganisms (At Step 8 of the Procedure)

略歴

佐々木 隆(ささき たかし) 農学博士

1973年	東京大学農学部卒業
1975年	東京大学大学院農学系研究科修士課程(農芸化学専攻)卒業
1978年	東京大学大学院農学系研究科博士課程(農芸化学専攻)卒業
1978年	サッポロビール株式会社中央研究所勤務
1983年	明治乳業株式会社研究所勤務、現在に至る

日本乳酸菌学会幹事(1990年～)、日本国際生命科学協会バイオテクノロジー研究部会委員(1996年～)、日本農芸化学会学術強化委員(2003年～)

2003年コーデックス食品表示部会報告 —「疾病のリスク低減表示」が最終ステップへ—

フレスコ・ジャパン代表
ILSI Japanサイエンティフィック・アドバイザー

清水 俊雄



Summary

This year's Codex Committee on Food Labelling was held in Ottawa in the beginning of May. The session was attended by about 200 delegates and observers representing 38 Members and 30 international organizations. This report summarized the discussion and agenda items, mainly the Guidelines of Use for Nutrition and Health Claims.

The Committee agreed to advance the Proposal Draft Guideline for Use of Nutrition and health Claims, which includes "Nutrient function claims", "Other Function Claims (formerly Enhanced Function Claims)" and "Reduction of Disease Risk Claims", to Step 8 for adoption by the Codex Alimentarius Commission.

This advancement will influence regulatory systems in member countries. Japanese Ministry of Health is expected to take a readership in this area with scientific and practical data and experience of the approval regulation of FOSHU (Foods for Specified Health Use).

1. はじめに

コーデックス委員会 (Codex Alimentarius) は、消費者の健康の保護と食品の公正な貿易の保護の確保を主な目的として、1962年に国連食糧農業機関 (FAO) と世界保健機関 WHO により設置された合同食品規格委員会であり、日本は1966年に参加している。1995年に設立された世界貿易機関 (WTO) が食品の国際規格の作成を委託したことにより、その重要性が大きく増大した。加盟国の国内規格は特別の理由がない限り、コーデックスで策定された規格を基礎とすることになっている。健康強調表示に関連する部会はカナダで開催される食品表示規格部会とドイツで開催される栄養・特別用途食品部会であ

る。原案の作成から始まり、加盟国の意見集約の後、最終討議・採択、加盟国への通知まで8つのステップがあり、国際会議が開催されるのはステップ3とステップ5である (表1参照)。

カナダを議長国とする食品表示部会は、4月26日に分科会が行われ、28日から5月2日に亘って本会議が開かれた。今年の焦点の一つは栄養・健康強調表示 (ヘルスクレーム) のテーマであった。日本の栄養機能食品の表示に相当する栄養素機能表示と、特定保健用食品の保健の用途表示に相当する高度 (その他) 機能表示に加えて、疾病のリスク低減表示の検討が行われた。

これらの表示は1999年に提案され、2000年から2002年にかけての検討の結果、昨年のハリファクス会議で

表1：Codexにおける規格の策定手順

ステップ1	Codex委員会は規格の設定検討を開始することを決め、担当の部会に割り当てる。
ステップ2	事務局が提案規格案を作成する。
ステップ3	提案規格案を各国政府・国際機関に送付し、コメントを要請する。
ステップ4	事務局は受領したコメントを担当部会に送付し、担当部会で規格案の改正を検討する。
ステップ5	改正された規格案は、Codex委員会に送付され、規格案として採択がなされる。
ステップ6	採択された規格案は、各国政府・国際機関に送付され、コメントが要請される。
ステップ7	事務局は、受領したコメントを担当部会に送付し、規格案の再改正が検討される。
ステップ8	規格案は、事務局からCodex委員会に再び提出され、国際規格として採択される。

step3からstep5にステージ・アップされ、今年の会議は最終ステップへ進むか否かの重要なターニング・ポイントとなっていた。

分科会には、17カ国の派遣団と15のNGOを中心とする国際機関が参加し、カナダを議長国として討議が行われた。昨年までの会議で結論に達していない部分を中心に討議が行われ、本会議で最終8ステップへ上げることが承認された。本会議は、38の加盟国の派遣団と30の国際機関の参加があり、議長団はカナダに加え、WHOとFAOからの派遣団により構成された。日本からは、厚生労働省、農林水産省、(独法)国立健康・栄養研究所、(財)日本健康・栄養食品協会、(財)食品産業センターに加え、ILSI Japanが参加した。今回の議事運営は、「栄養表示」及び「健康強調表示」の議題が、昨年まで長時間の議論が行われた「有機食品」と「遺伝子組換え食品」の前に討議され、議長団が「栄養・健康強調表示」をステップ・アップすることへの意欲が現れていた。



会場写真

2. 栄養及び健康強調表示の使用に関するガイドライン

(1) 討議内容

1) 適用範囲 (Scope)

- ① 「このガイドラインは食品の表示 (labeling) における栄養・健康強調表示の利用に関するものである。」の文章を、分科会においてNGOおよび発展途上国の提案を議論し、「このガイドラインは食品の表示と宣伝 (advertising) における栄養・健康強調表示の利用に関するものである。」に変更することになった。本会議では「宣伝」の言葉を追加するか否かの議論が行われたが、分科会の提案通り、追加することになった。しかし本会議の最後に異論が出て、事務局で再検討することとなった。表示部会の基準が商品の表示だけに留まるのか、新聞、テレビなどを含めた広告にまで拡大されるのか、企業にとっては重大な問題となる可能性がある。
- ② 栄養・健康強調表示を乳幼児用食品に認めるかの議論が行われ、分科会では「乳幼児用食品の栄養・健康強調表示は関連するCodex基準と各国の規則が特に設定された場合のみ許される。」となった。しかし本会議において、乳幼児用食品に関連する国際団体の巻き返しにより、「乳幼児用食品の栄養・健康強調表示は関連するCodex基準と各国の規則に特に設定されない限り、許されない」に変更され、乳幼児用食品の表示は、より厳しく制限される方向となった。
- ③ 分科会でアルコールを1.2wt%以上含む飲料のアルコール低減、カロリー低減に関する強調表示は禁止する旨の条文の提案がなされたが、健康強調表示の適用条件(条文72)に「各国での健康に悪影響がある食品

の表示の規制」と「健康に悪影響のある食品の過剰摂取を薦める健康強調表示の禁止」があることで充分であるとの結論に達し、本会議での議論は行われずに、条文には加えないことで終了した。

2) 定義

① 栄養成分含有表示と、比較強調表示に関しては前年までに合意が得られているとして、内容に関する本質的な議論は行われなかった。

② 分科会において、健康強調表示(ヘルスクレーム)の表示方法は従来、疾病のリスク低減表示にのみ採用されていた2step方式が、栄養素機能表示と高度(その他)強調表示の2つの表示にも適用されることとなり、本会議で最終的に、健康強調表示は下記の2つの部分により構成されることになった。

a) 栄養素の生理的役割または受け入れられた(acceptable)食品または食品成分と健康の関係に関する

b) その栄養素または食品成分に関する製品中の組成に関する情報

i) 栄養素機能表示 (Nutrient Function Claims)

定義については前年までに合意が得られているとして変更はなく、下記の通りで結論に達した。

「身体の成長、発達、および正常な機能における栄養素の生理的役割に関する表現」

ただし、例文は下記の通りの2step方式に設定された。

「(a) 身体の健康の維持と正常な成長と発育の促進についての栄養素の生理的役割。(b) 食品Xは栄養素Aの供給源である。」または「(b) 食品Xは栄養素Aの高い供給源である。」

ii) 高度(その他)機能表示 (Other Function Claims)

前年のハリファクス会議で、アメリカがまず栄養素機能表示と高度機能表示をひとつにまとめる提案をしたが、討議の結果、否決された。次の提案として、「enhanced function claim」の「enhanced」を「other」に変更することを提案し、採用された。今回、元の「enhanced」に戻すことをILSIが提案し、日本、南アフリカ、スイスの賛同を得て分科会と本会議で討議が行われた。しかしながら、「enhanced」が医薬品表示を暗示するとのことで、一部の国及び消費者団体が「enhanced」の言葉に反対したため元に戻すことは否決された。「other function claims」の意味は、「栄

養素機能以外の強調表示」となる。「other function」の言葉は単独に用いることが出来ず、常に栄養素機能表示を比較とすることが必要となり、使用しにくい定義となった。最初に提案したアメリカには国内に栄養補助食品栄養教育法(DSHEA)と栄養表示教育法(NLEA)の2本立ての法体系がある。この法体系とCodexのガイドラインとの整合性を取るために、まず2つを一体化することを提案したと考えられる。最初の案が否決されたことにより、實際上、栄養素機能表示と一体化するために「enhanced function claim」を「other」に変更することを提案したと考えられるが、結果としてアメリカにとって思わぬ援軍である消費者団体と発展途上国により最終合意を得ることになった。

「精神的効果(psychological effect)」について討議が行われ、分科会でILSIから「ブレイン機能」に変更する案が出されたが、最終的には削除され、生理機能と心理機能を合わせて「正常な機能」という言葉にまとめられた。本会議での最終的な定義は、「この表示は、全体の食事の中で、ある食品または食品成分を摂取することにより、身体の正常な機能または生物的活動への有用な効果に関するものである。そのような表示は健康への有用な貢献、機能の改善、健康維持または健康調整(modifying)に関するもの」と定められた。また、表示は下記の例が記載されることになった。

「(a) 成分Aは健康に関連する正常な機能と生物的活動を改善または調整(modifying)する効果を有する。(b) 食品Yは成分AをXg含む。」

iii) 疾病のリスク低減表示 (Reduction of Disease Risk Claims)

「リスク」を「リスクファクター」とする案が分科会で提案されたが、疾病のリスクファクターは多数あり、その多くは充分明らかになっていない。さらに「ファクター」の言葉は消費者を混乱させる可能性があることから、定義により「リスクファクター」の意味を含むようにすべきであるとの考えが会議の大勢を占めた。よって「リスクファクター低減表示」ではなく、原案通り「リスク低減表示」とするとの結論に達した。分科会の結論を受けて本会議で討議した結果、最終的に次のように定義された。「疾病のリスク低減表示は、全体の食事の中で食品または食

品成分を摂取することにより、病気が進行するリスクを減らすことに関するものである。」この表示の例としては、

「(a)成分Aまたは栄養素Aの低い健康的な食事は、病気Dのリスクを減らす可能性がある。(b)食品Xは成分Aまたは栄養素Aが低い。」または、「(a)成分Aまたは栄養素Aの多い健康的な食事は病気Dのリスクを減らす可能性がある。(b)食品Xは成分Aまたは栄養素Aが高い。」

3) 適用条件

栄養・健康強調表示を行う場合の前提条件として、下記の項目が定められた。

- ① 栄養表示、含有表示については、他のCodex規則、各国の規則に従うこと。
- ② 比較強調表示は、微量栄養素はNRV(栄養基準摂取量)の10%、微量栄養素以外の栄養素はその含有量とカロリー値の25%以上の差異が、比較する食品との間に存在するときに「低い」、「高い」、「供給源」などの表示ができる。
- ③ 健康強調表示
 - i) 健康強調表示は関連する最新の科学的実証に基づいていなければならない。表示の内容は科学的に受け入れられるデータに基づいて実証できる十分なレベルに達していなければならない。科学的実証は入手可能な最新の情報により評価・考察されなければならない。
 - ii) 健康強調表示は、製品の販売される国の信頼ある機関に受け入れられるものでなければならない。
 - iii) 食品成分が表示する有用性を持つ場合は、有用性を有する食品成分を定量するための正しい分析法が必要である。
 - iv) 健康強調表示をする場合には、「有用成分の定量法」、「対象とする人」、「有用性を発揮するための食品の使用法」、「過敏な人への警告表示」、「最大安全摂取量」、「食生活に合致した利用法」、「健康的な食事の維持が重要である」等の記載が必要である。

(2) 今後の予定

今回は議長団の積極的な議事運営により、上記の内容のガイドラインが最終段階であるStep8に進むこととなった。このことにより健康強調表示に関する本表示部会で

の討議は完結し、本年7月にローマで開催されるコーデックス本会議にガイドライン案として提案されることになる。このテーマに関して今後は、ドイツを議長国とする「栄養・特殊用途食品部会」において健康強調表示の科学的根拠、評価に関する討議が実施されることになる。

現在の日本の特定保健用食品には、疾病の名称を保健の用途に記載することはできない。今回、「疾病のリスク低減表示」が最終ステップに進むことが決まり、コーデックスのガイドラインに採用されることになったのを機会に、疾病の名前が特定保健用食品の表示の範囲に加えられ、更なる規制緩和を進めることが望まれる。

3. 栄養及び健康強調表示以外の議題

(1) その他のコーデックス部会から付託された事項

- 1) 栄養・特殊用途部会
「健康強調表示の科学的根拠に関するガイドライン案」作りに着手することに対し、合意された。
- 2) アジア調整会議
「機能性食品」に関するFAO/WHO専門家会議の組織化が勧告された。

(2) コーデックス規格基準案における表示規則の検討

- 1) 鮮果実野菜部会
6種の果実、野菜についての表示規則案が承認された。
- 2) 加工果実野菜部会
「果実缶詰の包装指針案」及び3種4品目の表示規則案が承認された。
- 3) 油脂部会
「オリーブオイル及びその絞るかすオイル」の表示規則案が承認された。
- 4) 魚・魚加工品部会
「乾燥塩漬けアンチョビ煮」の表示規則案を、他の表示規則との整合性をもつ名前に修正することが承認された。
- 5) 乳・乳製品部会
「クリーム・加工クリーム」、「ホエイパウダー」の表示規則案を承認した。「発酵乳」の表示規則案に関し、「加熱処理した発酵乳」の項に、「加熱処理ヨーグルト」を加えるという修正案をスペインが提案し、メキシコ、インド等の発展途上国が支持したが、原案通り承認した。冷蔵庫のない開発途上国にとっ

ては、加熱処理は必要であり、乳・乳製品部会では充分討議できなかつたと異議を表明した。

6) 食品添加物・汚染物質部会

「照射されたことの確認」の項については、「分析・サンプリング部会」で検討されており、表示規則案には「含めない」ことで合意した。

(3) 包装食品の表示に関する一般規格修正案

この案は前回の部会でステップ6となっていたが、「乳蛋白Milk Protein」の含有量を30%、35%、50%のいずれにするかの議論が続いていた。各国のコメントにおいて、50%以外の提案が無かつたこと等から、議長より「50%」での合意が求められ、最終的にステップ8に上げることで合意された。

(4) 栄養表示のガイドラインに関する修正案

前年の会議でステップ6まで進んだ現在の修正案は、エネルギー・タンパク質・炭水化物・脂肪の4項目を義務表示としている。これらに加えて、糖類、食物繊維、飽和脂肪酸、トランス脂肪酸、ナトリウムのどれか一つ以上を強調して独自に表示する場合、これら全てを義務表示とする案が論議されている。特に、トランス酸(Trans Fatty Acids)については、その安全性に関する充分な科学的根拠が定まっていなかつたという意見が出され、議論が沸騰していた。なお、日本はナトリウムが必須であることは適応外として認められている。さらに、ビタミン・ミネラルを表示する場合の最低含有量設定とそれらの表示を、一食当たりとするか、または100g当たりとするかなどの表現法については栄養特殊用途食品部会に検討を委ねることになった。

栄養表示のガイドラインに関する修正案は7月のローマでのコーデックス総会にステップ8として採択にかけることが合意された。

WHOより「食事、栄養及び慢性疾患予防に関する報告書」が策定されたことについての説明があり、2004年1月を目途に「食事、運動及び健康に関するグローバル戦略」が取りまめられるという報告がなされた。

(5) バイオテクノロジー由来食品の表示に関するガイドライン案

1) 用語の定義

本テーマはステップ6に進んできているが、昨年、

長い時間が議論に費やされたものの結論に達していなかつた。その内容は、Modern Biotechnologyの用語を使用するか否かが中心であった。モダン(現代)バイオテクノロジー(生物工学技術)の意味があいまいであり、消費者をミスリードするとの意見が出された一方、「遺伝子組換え食品」の表示は、消費者に安全でないという不安を与えることにより、消費者をミスリードすると言った意見が出されていた。

結局この問題は、合意に達せず、2004年に議論が持ち越されることになった。定義が定まらないまま後述の議論がなされたため、定義に立ち戻って、議論される場面があり、議論の進展が妨げられる状態がしばしば生じていた。

2) 表示の範囲

これはステップ3であり、前年まで下記の3項目の内、どこまでを表示の対象範囲とするかで鋭い対立の議論がなされていた。

- ① 対応する従来の食品と比較して、データの適切な分析により、その含有成分量、栄養的価値、食品または食品成分の目的とする用途に、受け入れられる範囲の自然の変動を考慮した上で差異がある場合
- ② 遺伝子組換え技術により得られた遺伝子組換えの生物体、タンパク質、またはDNAが含まれている場合
- ③ 遺伝子組換えの生物体、タンパク質、またはDNAが含まれていなくとも、遺伝子組換え技術を用いて製造された場合

アメリカ合衆国が、表示の範囲を上記①のみとすることを提案していた。従来の食品と実質的に差異がないと考えられる②と③の表示をすれば、消費者に安全でないことを暗示して、購買のミスリードに繋がることが削除する理由である。これに対して、主に「モダンバイオテクノロジー食品」の用語に反対を唱えていた参加者から、消費者には充分な情報を与えて、消費者自らが選択する機会を与えられるべきであるので、②と③を削除することには反対であるとの意見が出され、この問題で最終合意には達することができなかつた。

今年3月下旬に、議長が主要13カ国にレターを送付し、毎回議論が白熱するこの議題についての解決策を検討するワーキング・グループ(Friends of the Chair)を結成することと、その検討した結論を2004年の部会に答申することが提案されていた。各国とも、透明性の確保と参加の公平性が重要であると指摘し、同意が得られた。これ

により、日本も含めた23か国で構成されるワーキング・グループの結成が決定された。第1回会合は、今秋カナダにて開催予定である。これにより、全体会議での議論は1年間、先送りする結果となった。

(6) 有機食品の生産、加工、表示および流通に関するガイドライン案

有機食品の「判断基準」のテーマはステップ6まで進んできており、有機食品に使用可能な物質リストを作成するに当たっての「判断基準の原則」および「施肥及び土壌改良目的」、「植物病害、害虫駆除及び除草目的」、「食品製造或いは品質保持目的」の条件、判断基準が示されている。

「使用許可物質リスト」は、「判断基準」に基づき作成される使用許可物質リストであり、ステップは3である。基本的には各国が、判断基準に基づき作成すべきものとされ、このリストは各国が作成する際の、国際的に合意されたアドバイス・リストを提供するものであるとされている。

本会議に先だって開かれたワーキング・グループにより、両テーマについて討議が行われ、その結果が報告された。本会議での論議の結果、一部修正し、「判断基準」はステップ8に、「使用許可物質リスト」はステップ5に進めることとなった。ステップ8に進んだ「判断基準」については7月のコーデックス委員会において承認を得ることとなった。

(7) 包装食品の表示に関する一般規格の修正案：量的原材料表示

ステップ3である前回の部会会議において、ヨーロッパを中心に、量的原材料表示は、消費者保護の観点から有意義なことであるとして、ワーキング・グループで検討することになっていた。英国をコーディネーターとし、電子メールによる議論を踏まえて修正案が提出されたが、修正案は、表示を行うための条件が曖昧であったり、重複事項が多いなどで、多くの国、団体が反対をした。議長が項目ごとに検討を行った結果、検討案のほとんどの項目が検討課題のまま残されたため、このガイドラインはステップ3に止め、改めて次の会議で継続議論されることとなった。

(8) 原産国表示に関する討議資料

昨年の会議で原産国表示を表示部会会議の議題として取り上げるか否かについて議論が分かれていた。今回、英国が正式議題とするか否かの討議資料を作成した。この資料を基に討議した結果、WTO、WCOで同様のテーマが検討されているので重複すること、現行のテキストに示された製品の原産国表示の内容で充分である等の意見が多く、議長は本議題を打ち切ることとした。

(9) 食品表示とトレーサビリティに関する検討

現在、関連のテーマで検討されている一般原則部会・食品輸出入検査認証部会での結論を待って、必要であれば本部会で議論すべきとする意見と、本部会でも今から検討する必要があるとする意見に分かれたまま結論が出ず、更に議論を次回に持ち越すことになった。

(10) ミスリーディングに関する討議資料

米国が2001年に提案し、2002年に初めて論議された。昨年、オーストラリアをコーディネーターとしたワーキング・グループが作られ、電子メールによる検討がなされていた。各国よりの意見を基に検討したがまとまらず、結論として「今後重要になってくる問題ではあるが、现阶段の情報で取り組むのは時期尚早である。」とされ、次回再度論議することとなった。

4. 終わりに

コーデックスは、WTOに委託されて世界の食品の規格基準を定める会議である。各国の代表および関連する国際団体がそれぞれの国と組織の利害を基に、用語の設定から定義について、細かい部分の議論が行なわれる。基本的な討議内容は事前に実施される分科会での議論が重要であり、分科会での意見をまとめた報告書が本会議で討議されているが、本会議でも、分科会の討議に立ち返って議論されることもしばしばある。特に先進国と発展途上国、産業界団体と消費者団体とが対立することが多く、意見の一致を見ることは困難になってきているため、議長国の議員運営が重要となってきている。

健康強調表示に関しては、高度(栄養機能表示以外の)機能表示に加えて、疾病のリスク低減表示がStep8に進むことになり、各国での制度化が進むと考えられる。日本においても、科学的根拠を実証することを前提に、特

定保健用食品の表示の範囲が拡大することが必要であると考える。健康強調表示の制度を各国に根づかせる具体的な段階において、日本は特定保健用食品に「疾病のリスク低減表示」を認めるなど、国内の規制緩和を進めることで、特定保健用食品の許可品目が拡大することが期待される。

今回の議事運営については、日本からの派遣団は牛尾調整官を初めとして、保健機能食品の制度の実績を踏まえて、積極的に議論に参加し、議長国からも日本の貢献が評価され、会議出席者にも日本のプレゼンスが十分に認識されていた。次回の表示部会は、来年5月10日からカナダのモントリオールで開催される予定であり、その翌年からはマレーシアのクアラルンプールを予定している。2005年以降はアジアに議長国が移ることにより、アジアのプレゼンスが問われることになる。栄養・健康強調表示に関しては、ステップ8に進んだため、表示部会での討議はひと区切りついたことになるが、日本は機能性食品の定義付け、研究開発から、健康強調表示の制度化についても、世界に先駆けている。特に、栄養機能表示は栄養機能食品、高度(その他)機能表示は特定保健用食品と対応している。コーデックスの基準と整合性を有する制度を実際に機能させている唯一の国であることを強く認識し、国際的なイニシアティブを発揮し、この分野の真のオピニオン・リーダーとなるために、省庁間、学界、産業界の連携を充分取り、国際的な貢献を進めることが望まれる。

略歴

清水 俊雄(しみず としお) 農学博士

- 1970年 東京大学農学部農芸化学科生物化学研究室 卒業
- 1970年 旭化成工業株式会社 入社
機能性食品と植物バイオテクノロジーの研究開発
- 1990～94年 基礎研究所生化学研究室室長
- 1995～99年 食品研究所部長
- 1990～96年 農水省生物特定研究機構傘下の株式会社植物防御システム研究所取締役
- 1993～99年 (財)日本健康・栄養食品協会：特定保健用食品部技術部会 副部会長
- 1997～99年 健康と食品懇話会副会長
- 2000年4月 旭化成(株)を退社し、食品の科学と制度に関するコンサルタントとしてフレスコ・ジャパンを設立

日本国際生命科学協会 (ILSI Japan) 顧問、“食品機能表示全般”分科会長、協会誌編集委員

日本臨床栄養協会評議員、日本サプリメントアドバイザー機構認定委員長、日本栄養・食糧学会 栄養成分表示・栄養教育検討委員

ILSI HESIワークショップ 「トランスジェニックマウスを用いた短期発がん 性試験のリスク評価における有用性」

三菱ウェルファーマ株式会社
創薬本部研究部門安全性研究所

務台 衛



要 旨

1997年に第4回医薬品規制に関する国際調和会議において、医薬品の発がん性評価にトランスジェニックマウス(Tgマウス)を用いた試験モデルの応用を推奨するガイドラインが採択された。これを契機にTgマウスを用いた発がん性試験の有用性を検証するための国際共同研究が、ILSI環境保健科学研究所(HESI)を事務局として組織された。2000年秋にはHESIによりこの共同研究を総括するワークショップが開催され、Tgマウスを医薬品の発がん性評価に利用するための基盤的データが整備された。HESIは本年2月にフォローアップのワークショップを開催し、医薬品の発がん性評価へのTgマウスの適用状況と今後の課題について日・米・欧での情報の共有化を図った。ワークショップでは、Tgマウスを用いた発がん性評価が米国を中心に既に定着しつつあること、今後の利用拡大においては試験計画の最適化の検討や、さらなる背景データ収集の必要性が指摘された。

<Summary>

Short-term carcinogenicity assays using transgenic mice were adopted as relevant testing models for evaluating carcinogenic potential of pharmaceuticals in the Fourth International Conference on Harmonization. To validate utility of transgenic mice assays, ILSI Health and Environmental Science Institute (HESI) had organized an international research program that was collaborated with pharmaceutical industries, regulatory agencies and academia of 3 regions, Japan, United States and European Union. The results of this research program were reviewed in the workshop held by HESI in 2000, and a platform database for use of transgenic mice assays was established. In February of 2003, HESI hosted a follow-up workshop that provided general information regarding the application of transgenic assays to risk assessment in regulatory agencies, and facilitated discussion regarding selection of models, optimization of study design as well as impact of transgenic assay results in an integrated risk assessment. It was clarified in the workshop that transgenic mice assays have already been utilized in the US-FDA, and are expected by Japanese and European authorities but still have some future tasks in background data and optimization of study designs. Transgenic mice assays will be widely used in the near future. Therefore, continuous investigations including additional validation efforts are required to optimize study conditions of these assay models. Further contribution of ILSI HESI in this field will be expected.

Report of "Workshop on the Utility of Transgenic Assays for Risk Assessment" held by the ILSI HESI Alternatives to Carcinogenicity Testing Committee

MAMORU MUTAI, D. V. M. Ph.D.
Toxicology Laboratory
Pharmaceuticals Research Unit
Research and Development Division
Mitsubishi Pharma Corporation

1. はじめに

本年2月20日にワシントンDCにてILSI環境保健科学研究所 (ILSI Health and Environmental Sciences Institute, ILSI HESI) により主催されたワークショップ「トランスジェニックマウスを用いた短期発がん性試験のリスク評価における有用性 (Workshop on the Utility of Transgenic Assays for Risk Assessment)」に出席した。参加者は、日・米・欧の医薬品規制当局の審査担当者、政府研究機関の研究者および製薬企業研究者など計80人余りであり、日本からは国立医薬品食品衛生研究所の井上達先生、実験動物中央研究所の玉置憲一先生、臼居敏仁先生および製薬企業から2名(筆者を含む)が出席した。

本稿では、最初にトランスジェニックマウス (Tgマウス) を用いた短期発がん性試験とILSI HESIの関わりについて紹介し、その後、今回のワークショップの内容を報告する。

2. 医薬品の発がん性評価とILSI HESI

(1) 医薬品の発がん性評価に関わるICHガイドライン

1997年に開催された医薬品規制に関する日・米・欧の国際ハーモナイゼーション会議 (ICH-4) において、医薬品の発がん性評価に関わるガイドライン¹⁾が合意された。

このガイドラインでは、これからの医薬品の発がん性評価には、従来適用されてきたラットおよびマウスの2つの動物種を用いた発がん性試験の成績に基づく評価に代えて、ラットを用いた長期試験とTgマウス等を用いた短期試験を中心に、個々の医薬品の特徴に応じた様々なデータに基づいて総合評価することが推奨された (表1)。

従来の発がん性評価は、ラットとマウスを用いた3年間という長期間にわたる大規模な試験が中心であり、医薬品の開発プロセスの中で多額の試験費用と時間、そして多くの動物を要するなどの様々な問題があった。このガイドラインは、それらを踏まえ、新しい科学技術の導入を推奨することにより、医薬品の発がん性評価法を見直しつつ、新医薬品の効率的な開発や使用動物数の削減にも配慮した未来指向型のものであると言える。

(2) Tgマウスを用いる短期発がん性試験

発がん性評価に適用できる可能性のあるTgマウス (便宜上、ノックアウトマウスも含めている) としては、ICHガイドライン合意時には4つのモデルが知られていた (表2)。これらのモデル動物は、がん遺伝子を導入したマウスあるいはがん抑制遺伝子やDNA修復遺伝子を欠損させたマウスであり、自然発生の発がん率が高く、化学発がん物質への感受性も高いことが示唆されてい

表1 ICHガイドラインに示された医薬品の発がん性試験法

Table 1 Carcinogenicity studies for pharmaceuticals cited in the ICH guideline

試験系 Testing model	実験期間 Experimental period	動物数 Total number of animals	評価に要する期間 Periods needed for full evaluation
a) Rat	2年 2 y	400匹以上 400 \leq	3年 3 y
b) Mouse	1.5~2年 1.5-2 y	400匹以上 400 \leq	2.5~3年 2.5-3 y
c) Tg-mouse	6ヵ月~ 6 mo \leq	200匹以下 \leq 200	1年 1 y
d) その他の短期試験モデル Other short-term models	2ヵ月~1年 2 mo-1 y	200匹以下 \leq 200	6ヵ月~1.5年 6 mo-1.5 y

1. 従来のガイドライン: a、b)を主体に評価する。必要に応じメカニズム検討を含める。

Existing guideline: Carcinogenicity is evaluated based on a) and b), mechanistic studies included if necessary.

2. ICH ガイドライン: a)に加え評価対象に応じて適切な c)または d)を選択し、薬理作用やメカニズム検討を含め総合評価を行う。c、d)の代わりに、従来どおり b)を選択することも可能とする。

ICH guideline: Carcinogenicity is evaluated totally from all available information. Two studies, a) + c) or d) are required, however choice of a) + b) is still accepted.

表2 ILSI HESI ACTで検討されたTgマウスモデル
Table 2 Tg-mice models studied in the ILSI HESI ACT

モデル (マウスの系統)	導入・欠損遺伝子
Model (Strain)	Transfected or Inactivated gene
rasH2 mouse (CB6F1) ^{a)}	がん遺伝子: ヒトプロト型 c-Ha-ras 導入 Transfected Human prototype c-Ha-ras oncogene
p53 knockout mouse (C57BL/6) ^{a)}	がん抑制遺伝子: p53 (片側アレル) 欠損 Inactivated heterozygous p53 tumor suppresser gene
Tg.AC mouse (FCV) ^{a)}	がん遺伝子: v-Ha-ras 導入 Transfected v-Ha-ras oncogene
XPA knockout mouse (C57BL/6) ^{a)}	DNA 修復酵素: XPA (両側アレル) 欠損 Inactivated homozygous XPA (DNA excision repair) gene
XPA-p53 double knockout mouse (C57BL/6)	p53 (片側アレル) 欠損、XPA (両側アレル) 欠損 Inactivated heterozygous p53 and homozygous XPA genes

a) ICH ガイドラインで例示されたモデル (Testing models cited in the ICH guideline)

た。Tgマウスを用いる短期発がん性試験とは、これらのマウスを用い、従来法に比べてより短期間(6ヵ月)かつ少ない動物数(従来の半分以下)で発がん性を検出する試験モデルである。

(3) ILSI HESIの国際共同研究

ICHガイドラインが合意された時点では、これらのTgマウスを用いた短期発がん性試験モデルが医薬品の発がん性評価に有用であるかについては、十分な検証がなされていなかった。すなわち、ICHガイドラインの示した総合評価の枠組みを実現していくためには、がん原性の有無が既知の医薬品を使った検証研究、およびその結果得られたデータベースに基づいた各モデルの有用性評価が必要であった。しかし、短期発がん性試験モデルといえども実験期間は6ヵ月から1年を要することから、短期間で大規模なデータベースを確立するために多機関が参加した共同研究の必要性が高まった。そこで、ILSI HESIが事務局となり、日・米・欧の規制当局、製薬企業および受託試験機関が参加する国際共同研究(ILSI HESI Alternatives to Carcinogenicity Testing Committee, ILSI HESI ACT)が1997年に発足した²⁾。

この国際共同研究には、日・米・欧から計40余りの研究施設が参画した。そして、ヒトに発がん性のある医薬品、げっ歯類にのみ発がん性を示す医薬品、および発が

ん性のないとされている医薬品として計19物質を選び、4年間をかけて、表2に示す5つのTgマウスを用いた短期発がん性試験が行われた。これらの試験成績は、2000年11月にワシントンDC郊外でHESIが主催したワークショップで総括され、各モデル動物の特徴、既知がん原性物質の検出力、陽性対照物質への反応再現性などから、各モデルの発がん性評価への有用性と状況に応じた使い分けの根拠となるデータベースが確立された³⁻⁵⁾。その結果、動物の安定的供給、遺伝的安定性、陽性対照物質への反応再現性、既知発がん性物質の検出率などから、日本の実験動物中央研究所がヒト由来のがん遺伝子(c-Ha-ras)を導入し、作出したrasH2マウス^{6,7)}とがん抑制遺伝子(p53)を不活性化させることにより米国で作出されたp53ノックアウトマウス^{8,9)}の有用性が高く評価された。

3. HESI ACTワークショップ:トランスジェニックマウスを用いた短期発がん性試験のリスク評価における有用性

本年2月20日にワシントンDCにてHESIにより主催されたワークショップでは、ICHガイドライン合意後5年間を振り返り、Tgマウスモデルの全般的状況、日・米・欧の医薬品規制当局におけるTgマウスを用いた短期発がん性試験の評価状況、バイオ医薬品の評価への適

用するための新しいモデル確立、モデルの選択と実験計画の最適化、これら短期モデルを発がんリスクの総合評価への活用法等について報告され、日・米・欧の規制当局、製薬企業およびアカデミアの研究者の間で自由な意見交換が行われた。

(1) 日・米・欧の当局の現状およびTgマウスモデルへの期待

米国：FDA(食品医薬品局、Dr. A. Jacobs)

FDA医薬品評価研究センター(CDER)は、これまでにTgマウスの短期発がん性試験について79件の試験計画と23件の試験成績を審査している。これらの過半数はp53ノックアウトマウスを用いた試験であった。遺伝子障害性を有する化合物またはその疑いがある場合、FDA-CDERはp53ノックアウトマウスを用いた試験が有用であると判断しており、試験計画・成績の審査事例の過半数は本モデルであった。その一方、p53ノックアウトマウスの問題点として、試験間における陽性対照物質に対する反応性のばらつきを指摘した。皮膚に塗布する薬剤の場合、FDAはTG.ACマウス¹⁰⁾を推奨しているが、溶媒の種類により結果が変わることに注意する必要があることを指摘した。また、このモデルは発がん性物質と発がんプロモーターを区別できないことから、リスク評価における限界があることを示唆した。日本で作出されたrasH2マウスについては、遺伝子障害性の有無に関わらず適用しうるモデルであるとの見解を示したが、審査事例としては現在のところ4つの試験計画と1つの試験成績のみであるとのことであった。これまでの総括として、いずれのモデルを用いた場合でも単一の試験成績で早急に結論を導くのは誤りであり、発がんリスクの総合評価に関わる試験成績の1つにすぎないことを充分認識する必要があること、供試動物の週齢や試験期間などの試験条件について改善の余地があること、を指摘した。

欧州：EMA(欧州医薬品審査庁、Dr. J. W. van der Laan)

2002年7月にEMAの医薬品委員会(CPMP)は、「安全性作業部会の答申を受けて、Tgマウスを用いた短期発がん性試験のうちp53ノックアウトマウスとrasH2マウスを用いた6ヵ月試験の成績を申請資料として容認する」との趣旨の文書¹¹⁾を公表したことを紹介した。この決定は、検証化合物数、その試験成績、試験成績の医薬品評価への効果の検討の上でなされたとのことであった。す

なわち、上記の2つのモデルは遺伝毒性物質について十分な感受性を持っていることが評価され、一方TG.ACマウスは皮膚に塗布する薬剤については有用性があるが、発がん性評価全般に適用する場合の信頼性は不十分、XPAノックアウト¹²⁾およびXPA-p53ダブルノックアウトマウス¹²⁾についてはさらなる検証が必要と判断された。また、短期発がん性試験の試験計画上の留意点として、20～25匹/用量を用いること、トランスジェニックマウスだけでなく野生型マウスを用いた対照群および陽性対照群を含めることが必要であるとの認識を示した。

日本：厚生労働省(国立食品医薬品研究所安全性生物試験研究センター、井上 達センター長)

井上先生は、Tgマウスモデルの試験成績を解析することにより、発がんメカニズムや発がん閾値の検討が可能となることを事例に基づいて解説した。これらのモデルを用いた発がんリスク評価については、1つのモデルでの試験成績に複数の発がんメカニズムが関連していることに留意する必要があると指摘した。また、ICHガイドラインの理念を実現するためにはTgマウスを含む新しい試験系として、試験期間の短縮を含めた簡便化や、評価目的に応じた最適な試験モデルの組合せ選択ができるように、様々なモデルの開発を進めていくことが重要であるとの見解を示し、厚生科学研究における取り組み状況を紹介した。日本および欧米で開発されている様々な発がん性評価に適用可能なTgマウスモデルについて総括した上で、現時点では遺伝子障害性物質の検討にはp53ノックアウトマウスあるいはrasH2マウスが、非遺伝子障害性物質の検討にはrasH2マウスが選択され得ることを示唆した。

(2) 日・米・欧規制当局の考え方の相違について(ミシガン州立大学、Dr. J. Goodman)

Dr. Goodmanは3極規制当局の見解を総括し、Tgマウスモデルを用いた発がんリスク評価に進展がみられていること、これらの試験成績と他のリスク評価に関わることを統合して解釈することの重要性を示した。日・米・欧の当局の共通認識として、p53ノックアウトマウスとrasH2マウスは医薬品の発がんリスク評価に有用であると判断しているが、TG.ACマウスについては皮膚に塗布する医薬品に限定して意義があり、XPAノックアウトマウスに関しては実用化に至っていないと総括した。また、

Tgマウスでの試験成績は総合評価の一部であり、単独の試験成績で結論を導くのは早計であること、発がんリスク評価には、関連する様々な試験成績を踏まえる必要があることを強調した。

(3) 総合討論

上記の規制当局の見解を受け、現時点でのTgマウスの利用に関する課題について、総合討論が行われた。p53ノックアウトマウスについては、モデル選択時の理由となる「遺伝子障害性」の考え方の明確化、染色体異常誘発物質やヒト発がん性物質に関する感受性の追加検討の必要性が提案された。一方、rasH2マウスに関しては、遺伝子障害性および非遺伝子障害性の両者に感受性をもつことから高い期待が表明され、さらなる検証データの蓄積が望まれた。本モデルについては、近い将来、米国での供給体制が整うため、基礎データの蓄積が加速化されることが期待された。

試験に用いる動物数については、統計学的な見地から、ILSI HESI ACTの標準的な試験計画で規定されていた実験群あたり15匹では評価に不十分であり、20～25匹程度が妥当であるとの見解が確認された。p53ノックアウトマウスについては、試験期間、試験開始時の週齢、陽性対照物質の選択等に関する追加検討の必要性についての意見が出された。

Tgマウスを用いた試験成績を発がんリスク評価にいかに関活用していくかに関しては、いくつかのケーススタディに基づいて活発な意見交換が行われた。

4. おわりに

ICHガイドラインが合意された1997年の時点では、医薬品の発がん性評価の枠組みを根本から変える内容であっただけに、研究者の中には実績の少ないTgマウスを用いた短期試験モデルの有用性を疑問視する考え方もあった。しかし、ILSI HESI ACTの共同研究が大きな成果を収め、実証的な基盤ができたこと、またFDAが積極的にp53ノックアウトマウスの利用を推進したこともあり、これら短期試験モデルを医薬品の発がん性評価に用いることへのためらいは少なくなっている。また、今回のワークショップでは日本が作出したrasH2モデルの品質と有用性が高く評価され、米国での本格的な利用も始まろうとしている。6年前のガイドライン合意の頃には想像できない進展である。

Tgマウスを用いた短期発がん性試験モデルは、科学的有用性のみならず医薬品開発コストの低減と使用動物数の削減の点でも期待が大きいだけに、本ワークショップを含めHESI ACTがこれまで果たしてきた寄与は貴重なものといえる。また、これからの継続的な検証作業についてのHESI ACTへの期待も大きいものと思われる。

参考文献

- 1) ICH Harmonized Tripartite Guideline: Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals, The ICH Steering Committee (July 1997)
- 2) Robinson, D. and MacDonald J. S. (2001). Background and framework for ILSI's collaborative evaluation program on alternative models for carcinogenicity assessment. *Toxicol. Pathol.*, 29 (Suppl.), 13-19.
- 3) Goodman, J. I. (2001). A perspective on current and future uses of alternative models for carcinogenicity testing. *Toxicol. Pathol.*, 29 (Suppl.), 173-176.
- 4) Ashby, J. (2001). Expectations for transgenic rodent cancer bioassay models. *Toxicol. Pathol.*, 29 (Suppl.), 177-182.
- 5) Cohen, S. M. (2001) Alternative models for carcinogenicity testing: Weight for evidence evaluations across models. *Toxicol. Pathol.*, 29 (Suppl.), 183-190.
- 6) Yamamoto, S. *et al.* (1998). Validation of transgenic mice carrying the human prototype c-Ha-ras gene as a bioassay model for rapid carcinogenicity testing. *Environ. Health Perspect*, 106 (Suppl. 1), 57-69.
- 7) Tamaoki, N (2001). The rasH2 transgenic mouse: Nature of the model and mechanistic studies on tumorigenesis. *Toxicol. Pathol.*, 29 (Suppl.), 81-89.
- 8) Donehower L. A. *et al.* (1996). The p-53-deficient mouse: a model for basic and applied cancer studies. *Cancer Biol.*, 7, 269-278.
- 9) French, J. *et al.* (2001). The nature of the heterozygous Trp53 knockout model for identification of mutagenic carcinogens. *Toxicol. Pathol.*, 29 (Suppl.), 24-29.

- 10) Tennant, R. W. *et al.* (2001). The Tg.AC (v-Ha-ras) transgenic mouse: Nature of the model. *Toxicol. Pathol.*, 29 (Suppl.), 51-59.
- 11) CPMP SWP Conclusions and Recommendations with regard to the use of genetically modified animal models for carcinogenicity assessment (CPMP/SWP/2592/02, London, 27 June 2002)
- 12) Van Steeg, H *et al.* (2001). DNA repair-deficient Xpa and Xpa/p53+/- knock-out mice: Nature of the models. *Toxicol. Pathol.*, 29 (Suppl.), 109-116.

略歴

務台 衛(むたい まもる) 医学博士

- | | |
|----------|--------------------------------|
| 1985年 | 東京農工大学農学研究科獣医学専攻修了 |
| 1985年 | 三菱化成工業株式会社入社 |
| 1985年～ | 安全性研究所において医薬および農薬の安全性評価に従事 |
| 1987～94年 | 名古屋市立大学医学部第一病理学講座研究生 |
| 1999年 | 三菱東京製薬株式会社に出向、安全性研究所グループマネージャー |
| 2001年～現在 | 合併により三菱ウェルファーマ株式会社に社名変更 |

第4回 「栄養とエイジング」国際会議開催に向けて

ILSI Japan 栄養とエイジング研究部会
明治製菓(株) ヘルス・バイオ研究所
徳永 隆久

ご案内

ILSI Japanは、本年11月19日(水)～20日(木)の2日間、建築会館ホール(東京)において「ヘルスプロモーションの科学」のテーマで国際会議を開催いたします。

国内外で活躍されている先生方に、各国の健康増進施策、健康増進プログラムの効果、生活習慣病予防における栄養管理の重要性、健康管理を見据えたニュートリゲノミクスの活用について講演いただき、効果的なヘルスプロモーションの在り方を討論いたします。健康増進にご関心の皆様の多数の参加をお待ちしております。

The escalating lifestyle-related diseases that result in increased medical expenses are a deepening concern worldwide. Many countries suggest health promotion programs focusing on basic targets “diet,” “exercise,” “relaxation,” and “education” to maintain and promote healthier lifestyles. However, when considering diet, nutrient intake control is not the sole consideration. The use of functional foods are also note-worthy, as well as systems for health claims labeling and evaluation of food function, which are being widely discussed across the globe. Understanding the effects of health promotion programs, namely diet, exercise, and education, and reviewing up-to-date evaluation systems will be important for achievement of an on-going success in combating life-style related diseases. In response to the pressing issue of lifestyle-related diseases, ILSI Japan is convening the 4th International Conference on Nutrition and Aging: Science in Health Promotion on 19-20 November, 2003 in Tokyo.

国際会議の趣旨

生活習慣病の増加とそれに伴う医療費の増大は、世界的な関心事となってきました。多くの国で「運動」「栄養」

「休養」「教育」を軸とする健康増進プログラムが提案されています。特に「栄養」の観点からは、栄養素摂取量の調節のみならず、機能性食品摂取を通じた健康維持へのアプローチが注目され、精力的に食品への健康強調表

The 4th International Conference on Nutrition and Aging

TAKAHISA TOKUNAGA
Task Force on Nutrition and Aging, ILSI Japan
Director of Nutritional Science Center
Health & Bioscience Laboratories
Meiji Seika Kaisha, Ltd.

示の在り方、有効性評価基準の在り方について検討が続けられています。

健康増進プログラム、特に運動、栄養、教育の効果を確認し、最新の効果確認指標を吟味することは、生活習慣病の予防という面から、重要と考えられます。

ILSI Japanはこの差し迫った課題に対応すべく、第4回「栄養とエイジング」国際会議『ヘルスプロモーションの科学』を開催することとしました。

会議の構成

§ 1. 「世界の健康増進政策—概要と進行状況—」

「健康日本21」と「ヘルシーピープル2010(米国)」の二つのプログラム概要を紹介し、政策レベルでの健康増進効果を検討します。ケース事例として「ヘルシーピープル2000」の総括を紹介します。また、コミュニティレベルでのプログラムが医療費削減に実効を上げているケースを紹介し、市町村レベルでの活動の重要性を考えます。また、健康増進プログラムの今後の課題について情報交換を行い、解決のための方策を議論します。

§ 2. 「生活習慣病と健康増進プログラム」

介入試験の例とその効果について具体的に紹介し、健康増進プログラムに対する理解と協調を推進します。

§ 3. 「栄養改善効果と評価指標」

生活習慣病と合併症予防のための健康管理指標に関して議論します。遺伝的要因を加味した目標数値の設定、及び個人レベルでの健康管理のための指標組み合わせについても議論します。

§ 4. 「ニュートリゲノミクスが拓く健康づくり」

ニュートリゲノミクス技術は、ゲノムレベル(個のレベル)で健康評価ができます。また、この技術は迅速かつ簡便であるので、疫学研究にも応用できます。これらの特性を踏まえ、この技術がどのように健康増進に役立てられるかを議論します。

§ ポスターセッション

従来と同様にポスターセッションの場を設けました。関連テーマの演題を募集します。

参加登録方法ほか

6月下旬にお送りするファーストサーキュラーに登録申込用紙、ポスターセッション参加申し込み用紙を同封いたします。必要事項をご記入の上、郵送もしくはファクシミリで日本国際生命科学協会にお申し込み下さい。

国際会議への登録申込は2003年10月31日(金)とします。

ポスター発表の申込締め切りは8月28日(木)とし、英文のアブストラクトを9月26日(金)までにご提出下さい。アブストラクトは講演要旨集に掲載いたします。

☆登録料(登録料には2日間の会議参加費、講演要旨集の費用を含みます。)

会員	20,000円
一般参加者	30,000円
懇親会費	7,000円

☆サーキュラー請求先

日本国際生命科学協会 事務局

〒102-0083 東京都千代田区麹町2-6-7

(麹町R・Kビル1F)

電話：03-5215-3535

FAX：03-5215-3537

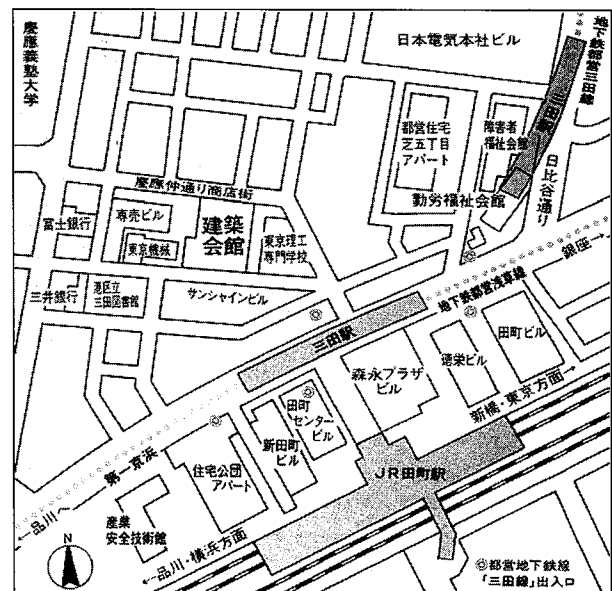
登録料、懇親会費の振り込み先はファーストサーキュラーで御案内申し上げます。

国際会議は建築会館ホールにて開催されます。下図をご参照下さい。

〒104-8414 東京都港区芝5-26-20

JR田町駅西口(三田口)から徒歩5分

都営地下鉄三田駅出口A3から徒歩3分



プログラム

<第1日目> 11月19日(水)

Wednesday November 19

8:30～	受付・登録 Registration	
9:30～9:40	開会の挨拶 木村 修一 (ILSI Japan 理事長) Introductory Remarks Shuichi Kimura (President, ILSI Japan)	
9:40～12:10	§ 1. 世界の健康増進政策「概要と進行状況」 Health promotion policy around the world: Overview and current status	
9:40～10:20	【基調講演】 日本の健康増進政策「健康日本21」と展望(仮題) 長谷川 俊彦 (国立保健医療科学院 政策科学部) “Healthy Japan 21” : Health Promotion Policy in Japan Toshihiko Hasegawa (National Institute of Public Health)	座長 高久 史麿
10:20～11:00	米国の健康増進政策「ヘルシーピープル2000」の総括と 「ヘルシーピープル2010」(仮題) アイリーン ケネディ (ILSI 本部) Overview of “Healthy People 2000” and “Healthy People 2010” : Health Promotion Policy in the USA Eileen Kennedy (Global ILSI)	座長 高久 史麿
11:00～11:40	地域における健康施策の成功例(仮題) 石津 政雄 (茨城県鹿嶋郡大洋村役場) A Successful Example of Health Promotion Program for Region Masao Ishizu (Taiyo village office, Ibaraki prefecture)	座長 高久 史麿
11:40～12:10	質疑応答 Question and Answer	
12:10～13:30	休憩 Break	
13:30～17:50	§ 2. 生活習慣病予防と健康増進プログラム Lifestyle-related diseases and health promotion programs	
13:30～14:10	「学童を対象とした介入プログラムと効果の実証」(仮題) ILSI SEA Intervention Program in School Children and Verification of Its Effect in Asia and Singapore ILSI SEA	座長 戸上 貴司
14:10～14:50	「職域におけるハイリスク者に対する疾病予防プログラムとその有用性」 荒尾 孝 ((財) 明治生命厚生事業団 体力医学研究所) Effect of a worksite health promotion program for the prevention of cardiovascular diseases in middle aged and high-risked employees Takashi Arai (Meiji Life Foundation of Health and Welfare)	座長 戸上 貴司

14:50～15:10	質疑応答 Question and Answer	
15:10～15:30	休憩 Break	
15:30～16:10	「要介護予防のための健康増進プログラム 鈴木 隆雄(東京都老人総合研究所) Health Promotion Program for Prevention of conditions Requiring Long-term Care in the Elderly in Japan Takao Suzuki (Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology)	座長 黒田 善雄
16:10～16:50	「生活習慣病予防と健康増進プログラム」 ローラ シモンズ(米国タフツ大学) Prevention of Lifestyle-Related Diseases and Health Promotion Programs Laura Simonds (Tufts University)	座長 黒田 善雄
16:50～17:30	「生活習慣病の予防、治療における運動・栄養の役割」 森谷 敏夫(京都大学大学院) The Role of Exercise for Prevention and Treatment of Lifestyle-related Diseases Toshio Moritani (Kyoto University)	座長 黒田 善雄
17:30～17:50	質疑応答 Question and Answer	
18:00～	懇親会 Reception	

<第2日目> 11月20日(木)

Thursday November 20

8:30～	受付・登録 Registration	
9:00～11:30	§ 3. 栄養改善効果と評価指標 Effect of nutritional improvement and standard for evaluation of nutritional improvement	
9:00～9:50	【基調講演】 「生活習慣病の一次予防とその評価(栄養アセスメント)指標」 香川 靖雄(女子栄養大学) Primary Prevention for Lifestyle-related Diseases and Standard for Evaluation of Care Yasuo Kagawa (Kagawa Nutrition University)	座長 武藤 泰敏
9:50～10:30	「肥満と糖尿病ケアに運動と栄養が果たす効果」 池田 義雄(タニタ体重科学研究所) Effect of Exercise and Nutrition on Obesity and Diabetes Yoshio Ikeda (Body Weight Scientific Institute)	座長 小林 修平
10:30～11:10	「高脂血症治療へのアプローチとその評価」 齋藤 康(千葉大学大学院) Treatment of hyperlipidemia and its evaluation Yasushi Saito (Chiba University)	座長 小林 修平

11:10～11:30	質疑応答 Question and Answer		
11:30～13:30	ポスターセッション および 休憩 Lunch Break and Poster Session		
13:30～18:00	§4. ニュートリゲノミクスが拓く健康づくり Health promotion based on nutrigenomics		
13:30～14:10	「疾病予防と疾病治療におけるニュートリゲノミクスの重要性」 ジョン ミルナー (米国国立がん研究所)	座長	荒井 緑一
	Importance of Nutrigenomics in Prevention and Treatment Strategies of Disease John A. Milner (National Cancer Institute)		
14:10～14:50	「ゲノムサイエンスから見た食物摂取効果の評価・展望と可能性」 白川 太郎 (京都大学大学院)	座長	荒井 緑一
	Evaluation of Food Consumption from the Point of View of Genomic Science : Prospects and Its Possibility Taro Shirakawa (Kyoto University)		
14:50～15:10	質疑応答 Question and Answer		
15:10～15:30	休憩 Break		
15:30～16:10	「食品の機能性と安全性評価のための新しいバイオマーカー： ニュートリゲノミクス」 ベン ファン オメン (オランダTNO栄養・食品研究所)	座長	篠原 和毅
	Nutrigenomics and nutritional system biology in a new biomarker for efficacy and safety concept Ben van Ommen (TNO)		
16:10～16:50	「長鎖脂肪酸の遺伝子発現に及ぼす作用のDNAアレイ解析」 松本 明世 (城西大学)	座長	篠原 和毅
	Analysis of the Comprehensive Effects of Long-chain Fatty Acids on mRNA Expression using a DNA Akiyo Matsumoto (Josai University)		
16:50～17:30	「ビタミンD受容体遺伝子多型からみた骨粗鬆症の栄養指導」 武田 英二 (徳島大学)	座長	篠原 和毅
	Nutritional Guidance for Osteoporosis Based on Types of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Eiji Takeda (Tokushima University)		
17:30～18:00	質疑応答 Question and Answer		
18:00～	閉会の挨拶 桑田 有 (ILSI Japan 栄養部会長)		
	Closing Remarks Tamotsu Kuwata (ILSI Japan)		

● 会 報 ●

I. 会員の異動 (敬称略)

入 会

入会年月日	社 名	代 表
2003. 4. 25	ソニー(株)	ライフサイエンスラボラトリー統括部長 眞峯 隆義

評議員の交代

交代年月日	社 名	新	旧
2003. 4. 14	月島食品工業(株)	研究所次長兼第一研究室長 東海林 茂	取締役研究所長 荻原 紘
2003. 5. 7	北海道糖業(株)	バイオ事業部長 森屋 和仁	技術研究所所長 枝川 滋
2003. 6. 19	山崎製パン(株)	常務取締役研究所長 丸岡 宏	常勤監査役 山崎 晶男
2003. 7. 2	大塚製菓(株)	消費者商品事業 開発部部长 大野 正広	チルド製品部 清水 精一
2003. 7. 7	(株)ニチレイ	加工食品カンパニー 研究開発部 益田 和明	取締役常務執行役員 村上 英彦

II. ILSI Japanの主な動き (2003年3月～2003年6月)

※特記ない場合の会場はILSI Japan会議室

3月2～10日	ヨーロッパ出張—JAS協会委託調査 (福富事務局長)	
3月 5日	PAN報告会	於：文京シビックホール
3月10日	栄養研究部会	
3月11～14日	Codexバイオテクノロジー特別部会	於：横浜
3月13日	韓国支部B. S. Sung事務局長来訪	
3月18日	運営委員会	
3月24日	JAS協会国際システム委員会	於：JAS協会
3月26日	編集部会	
	糖類研究部会	
3月27日	栄養研究部会	
	食品産業センター／コーデックス検討委員会	於：食品産業センター
4月 4日	冠講座戦略会議	
	食品産業センター／コーデックス検討委員会	於：食品産業センター
4月 9日	健康表示研究部会／表示全般分科会	

4月11日	栄養研究部会 健康表示研究部会／ニュートリジェノミクス分科会	
4月14日	バイオテクノロジー研究部会セミナー 食品産業センター／コーデックス検討委員会	於：食品産業センター
4月16日	国際協力委員会	
4月17日	食品安全研究部会／微生物分科会	
4月22日	「油脂で作る健康」シンポジウム準備会	
4月23日	編集部会 冠講座戦略会議	
4月24日	食品安全研究部会／アレルギー分科会 PAN荒尾班	
4月25日	食品安全研究部会／食品安全調査分科会	
4月28日	食品安全研究部会／微生物分科会	
4月30日	栄養研究部会 冠講座東大事務方打合せ	於：東京大学
5月 7日	食品安全研究部会／リスクアナリシスプロジェクト会議	
5月 9日	「栄養とエイジング」国際会議打合せ	
5月13日	運営委員会 ILSI Japan機能性食品セミナー（オランダ使節団）	於：オランダ大使館
5月14日	編集部会 健康表示研究部会／ニュートリジェノミクス分科会	
5月15日	糖類研究部会 「栄養学レビュー」編集委員会 冠講座東大打合せ	於：東京大学
5月16日	JBAリスク評価委員会	於：JBA
5月20日	健康表示研究部会／運営委員会	
5月21日	国際協力委員会 冠講座戦略会議	
5月22日	食品安全研究部会／微生物分科会	
5月26日	PAN荒尾班	
5月28日	平成15年度第2回理事会	
5月29日	国際協力委員会電話会議	
5月30日	バイオテクノロジー研究部会／植物分科会	
6月 3日	食品産業センター／コーデックス検討委員会	
6月 4日	「栄養とエイジング」国際会議組織委員会	
6月10日	健康表示研究部会／表示全般分科会	
6月11日	韓国支部Shin会長、Sung事務局長来訪	
6月12日	栄養強化食品研究部会	
6月13～14日	「油脂で作る健康」シンポジウム	於：昭和大学
6月15日	粟飯原先生一周忌	於：国際文化会館
6月16日	PAN荒尾班	
6月18日	運営委員会	
6月19日	糖類研究部会 食品安全研究部会／アレルギー分科会	於：食糧会館
6月20日	情報委員会 「栄養とエイジング」国際会議打合せ	
6月24日	食品安全研究部会／食品安全調査分科会	
6月25日	食品安全研究部会／分科会長会	
6月26日	「栄養とエイジング」国際会議打合せ 食品安全研究部会／微生物分科会 健康表示研究部会／機能評価分科会	於：ニチレイ 於：食糧会館
6月27日	事務局会議	

Ⅲ. ILSIカレンダー

「ILSI Japan耐熱性好酸性菌シンポジウム」

— 世界における食品汚染実態と対策の方向性 —

— 微生物学的基礎知識と検査方法の詳細 —

2003年8月27日

東京、千代田区麹町(弘済会館)

プログラム

10:10~10:55	オープニング (社)日本缶詰協会専務理事 農学博士 森光國 氏 「最近の微生物による食品事故の潮流とリスクマネジメント」
11:00~12:00	I) 三井農林(株) 後藤 慶一 氏 「耐熱性好酸性菌の基礎知識とその対策法」
13:00~14:30	II) ABECitrus Antonio Carlos Goncalves 氏 「ブラジル果汁における耐熱性好酸性菌汚染の状況と対策」
14:40~16:10	III) TNO Nutrition and Food Research Bob Hartog, M.Sc. 氏 「TAB contamination and control, the European situation」
16:10~16:40	IV) キリンビバレッジ(株) 丹羽 源廣 氏 「耐熱性好酸性菌の検出方法 — Peroxidaseを用いたA.acidoterrestris迅速判定キット」
16:40-17:00	総括 サントリー(株)微生物科学センター所長 佐脇 徹也 氏
17:10-19:00	交流会

参加費：15,000円(テキスト代および交流会を含む、会議費代として領収書発行可)

第4回「栄養とエイジング」国際会議

2003年11月19、20日

東京、港区芝(建築会館ホール)

プログラム

<第1日目> 11月19日(水)

Wednesday November 19

8:30~	受付・登録 Registration
9:30~9:40	開会の挨拶 木村 修一 (ILSI Japan 理事長) Introductory Remarks Shuichi Kimura (President, ILSI Japan)
9:40~12:10	§ 1. 世界の健康増進政策「概要と進行状況」 Health promotion policy around the world: Overview and current status

9:40～10:20	<p>【基調講演】</p> <p>日本の健康増進政策「健康日本21」と展望(仮題)</p> <p>長谷川 俊彦(国立保健医療科学院 政策科学部)</p> <p>“Healthy Japan 21” : Health Promotion Policy in Japan</p> <p>Toshihiko Hasegawa (National Institute of Public Health)</p>	座長 高久 史麿
10:20～11:00	<p>米国の健康増進政策「ヘルシーピープル2000」の総括と 「ヘルシーピープル2010」(仮題)</p> <p>アイリーン ケネディ (ILSI 本部)</p> <p>Overview of “Healthy People 2000” and “Healthy People 2010” : Health Promotion Policy in the USA</p> <p>Eileen Kennedy (Global ILSI)</p>	座長 高久 史麿
11:00～11:40	<p>地域における健康施策の成功例(仮題)</p> <p>石津 政雄(茨城県鹿嶋郡大洋村役場)</p> <p>A Successful Example of Health Promotion Program for Region</p> <p>Masao Ishizu (Taiyo village office, Ibaraki prefecture)</p>	座長 高久 史麿
11:40～12:10	<p>質疑応答</p> <p>Question and Answer</p>	
12:10～13:30	<p>休憩</p> <p>Break</p>	
13:30～17:50	<p>§ 2. 生活習慣病予防と健康増進プログラム</p> <p>Lifestyle-related diseases and health promotion programs</p>	
13:30～14:10	<p>「学童を対象とした介入プログラムと効果の実証」(仮題)</p> <p>ILSI SEA</p> <p>Intervention Program in School Children and Verification of Its Effect in Asia and Singapore</p> <p>ILSI SEA</p>	座長 戸上 貴司
14:10～14:50	<p>「職場におけるハイリスク者に対する疾病予防プログラムとその有用性」</p> <p>荒尾 孝((財)明治生命厚生事業団 体力医学研究所)</p> <p>Effect of a worksite health promotion program for the prevention of cardiovascular diseases in middle aged and high-risked employees</p> <p>Takashi Arao (Meiji Life Foundation of Health and Welfare)</p>	座長 戸上 貴司
14:50～15:10	<p>質疑応答</p> <p>Question and Answer</p>	
15:10～15:30	<p>休憩</p> <p>Break</p>	
15:30～16:10	<p>「要介護予防のための健康増進プログラム</p> <p>鈴木 隆雄(東京都老人総合研究所)</p> <p>Health Promotion Program for Prevention of conditions Requiring Long-term Care in the Elderly in Japan</p> <p>Takao Suzuki (Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology)</p>	座長 黒田 善雄

16:10～16:50	「生活習慣病予防と健康増進プログラム」 ローラ シモンズ(米国タフツ大学) Prevention of Lifestyle-Related Diseases and Health Promotion Programs Laura Simonds (Tufts University)	座長 黒田 善雄
16:50～17:30	「生活習慣病の予防、治療における運動・栄養の役割」 森谷 敏夫(京都大学大学院) The Role of Exercise for Prevention and Treatment of Lifestyle-related Diseases Toshio Moritani (Kyoto University)	座長 黒田 善雄
17:30～17:50	質疑応答 Question and Answer	
18:00～	懇親会 Reception	

<第2日目> 11月20日(木)

Thursday November 20

8:30～	受付・登録 Registration	
9:00～11:30	§ 3. 栄養改善効果と評価指標 Effect of nutritional improvement and standard for evaluation of nutritional improvement	
9:00～9:50	【基調講演】 「生活習慣病の一次予防とその評価(栄養アセスメント)指標」 香川 靖雄(女子栄養大学) Primary Prevention for Lifestyle-related Diseases and Standard for Evaluation of Care Yasuo Kagawa (Kagawa Nutrition University)	座長 武藤 泰敏
9:50～10:30	「肥満と糖尿病ケアに運動と栄養が果たす効果」 池田 義雄(タニタ体重科学研究所) Effect of Exercise and Nutrition on Obesity and Diabetes Yoshio Ikeda (Body Weight Scientific Institute)	座長 小林 修平
10:30～11:10	「高脂血症治療へのアプローチとその評価」 齋藤 康(千葉大学大学院) Treatment of hyperlipidemia and it's evaluation Yasushi Saito (Chiba University)	座長 小林 修平
11:10～11:30	質疑応答 Question and Answer	
11:30～13:30	ポスターセッション および 休憩 Lunch Break and Poster Session	
13:30～18:00	§ 4. ニュートリゲノミクスが拓く健康づくり Health promotion based on nutrigenomics	

- 13:30～14:10 「疾病予防と疾病治療におけるニュートリゲノミクスの重要性」 座長 荒井 綜一
ジョン ミルナー (米国国立がん研究所)
Importance of Nutrigenomics in Prevention and Treatment Strategies of Disease
John A. Milner (National Cancer Institute)
- 14:10～14:50 「ゲノムサイエンスから見た食物摂取効果の評価・展望と可能性」 座長 荒井 綜一
白川 太郎 (京都大学大学院)
Evaluation of Food Consumption from the Point of View of Genomic Science
: Prospects and Its Possibility
Taro Shirakawa (Kyoto University)
- 14:50～15:10 質疑応答
Question and Answer
- 15:10～15:30 休憩
Break
- 15:30～16:10 「食品の機能性と安全性評価のための新しいバイオマーカー：
ニュートリゲノミクス」 座長 篠原 和毅
ベン ファン オメン (オランダTNO栄養・食品研究所)
Nutrigenomics and nutritional system biology in a new biomarker for efficacy and safety concept
Ben van Ommen (TNO)
- 16:10～16:50 「長鎖脂肪酸の遺伝子発現に及ぼす作用のDNAアレイ解析」 座長 篠原 和毅
松本 明世 (城西大学)
Analysis of the Comprehensive Effects of Long-chain Fatty Acids on mRNA Expression using
a DNA
Akiyo Matsumoto (Josai University)
- 16:50～17:30 「ビタミンD受容体遺伝子多型からみた骨粗鬆症の栄養指導」 座長 篠原 和毅
武田 英二 (徳島大学)
Nutritional Guidance for Osteoporosis Based on Types of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms
Eiji Takeda (Tokushima University)
- 17:30～18:00 質疑応答
Question and Answer
-
- 18:00～ 閉会の挨拶
桑田 有 (ILSI Japan 栄養部会長)
Closing Remarks
Tamotsu Kuwata (ILSI Japan)
-

IV. 発刊のお知らせ

食品中のアクリルアミドの健康への影響

2002年6月25～27日 FAO/WHO合同専門家会合報告書

(Health Implications of Acrylamide in Food翻訳)

- 目次： 1. 背景
 2. 専門家会合の目的
 3. 分析方法
 4. 食品中のアクリルアミドの生成とその動態
 5. 食事による曝露
 6. 吸収、代謝、分布、排泄
 7. 発ガン性以外の毒性
 8. 発ガン性(遺伝毒性と発ガン性のメカニズムを含む)
 9. 結論及び勧告

資料1 FAO/WHO合同専門家会合参加者リスト

資料2 FAO/WHO合同専門家会合議事日程

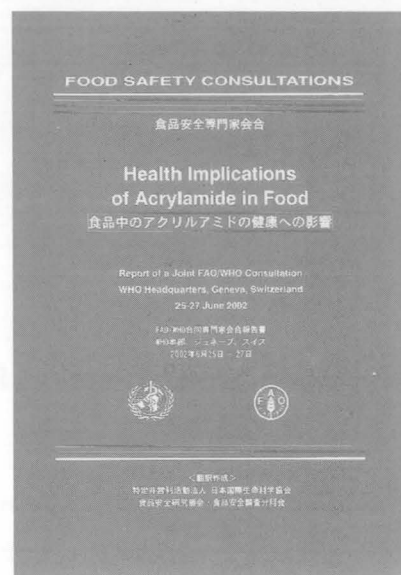
資料3 FAO/WHO合同専門家会合によって使用された主要な参考資料リスト

資料4 略号

添付：英文報告書原文

会員：1,200円 非会員：1,500円(各送料込み)

ILSI Japan事務局にご注文下さい。



Nutrition Reviews (Vol. 61, No. 5(Part II), 2003)

—International Symposium on Glycemic Carbohydrate and Health
 (ILSI Japan20周年記念国際シンポジウム Proceedings)

Glycemic Carbohydrate and Health: Background and Synopsis or the Symposium

Brain Mechanisms of Sweetness and Palatability of Sugars

Glycemic Carbohydrate and Body Weight Regulation

Effect of Glycemic Carbohydrates on Short-term Satiety and Food Intake

Effects of a High-sucrose Diet on Body Weight, Plasma Triglycerides, and Stress
 Tolerance

Glycemic Carbohydrate: An International Perspective

Carbohydrate and the Regulation of Blood Glucose and Metabolism

Glycemic Load and Chronic Disease

Glycemic Index of Local Foods and Diets: The Mediterranean Experience



Carbohydrate, Memory, and Mood

Dietary Carbohydrate, Glucose Regulation, and Cognitive Performance in Elderly Persons

Pathophysiologic Characteristics of the Activity-Stress Paradigm in Animal Models: Inhibitory Effect of Glucose on these Responses

Is a Re-evaluation of WHO Body Mass Index Cut-off Values Needed? The Case of Asians in Singapore

Glycemic Carbohydrates Consumed with Amino Acids or Protein Right after Exercise Enhance Muscle Formation

値段等はILSI Japan事務局にお問い合わせ下さい。

栄養学レビュー(Nutrition Reviews日本語版)

第11巻 第3号(2002/SPRING)

総 説：減量時の高いタンパク食——安全なのか、そして役に立つのか？ 実験的および疫学的データに関するレビュー

食事による産熱効果と肥満——矛盾した結果と方法論的変動について

食事評価における新しい食事摂取基準の適用——迷路の案内図

栄養素の急性欠乏症対潜在性欠乏症

報 告：腎結石症患者に行なわれているカルシウム摂取制限を廃止せよ

アルコールの過飲——重度の高ホモシステイン血症を起こした興味深い症例

新規のグルコキナーゼ活性化機序により少量の食事性フルクトースは肝グルコース取込みを劇的に増加させる

概日リズムの調節に3種のビタミンがかかわっている

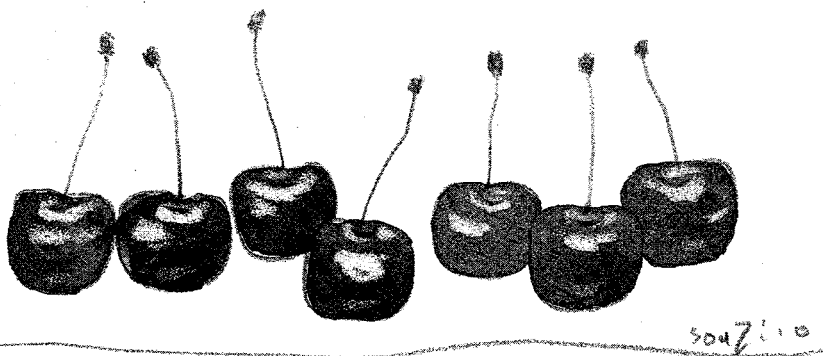
編集者への手紙：肥満においては食物の産熱効果は減少する

著者からの回答：食物産熱効果の科学調査における方法論的な多様性および矛盾によってもたらされる混乱

日本 の 動 向：特定保健用食品の最近の動向と課題

定 価：本体2,205円(税込)(本体：2,100円 送料：210円/冊)

出版元(建帛社 TEL:03-3944-2611)に直接ご注文下さい。(会員：毎号配布)



V. ILSI Japan 出版物

○ 定期刊行物

誌名	内容・特集	発行年月	備考
食品とライフサイエンス No. 1～No. 30	ILSI Japan機関誌 (内容・在庫等については事務局にお問い合わせ下さい)	1981.11.～ 1992. 3.	
ILSI・イルシー No. 31～No. 59	ILSI Japan機関誌 (内容・在庫等については事務局にお問い合わせ下さい)	1992. 6～	
No. 60	第9回「おいしさの科学」フォーラム、Codex残留農業部会、 微生物にかかわるリスクアセスメント、 食品微生物への組換えDNA技術の応用を考える(5)	1999. 6. 1999. 9.	
No. 61	第3回「栄養とエイジング」国際会議報告、第10回「おいしさの科学」 フォーラム、栄養と健康増進に係わるILSIの世界的視野での活動、 ILSIブラジル国際機能性食品セミナー	1999.12.	
No. 62	本部総会報告、アジア・パシフィック地域におけるILSI、 EDC講演会、機能性食品セミナー	2000. 3.	
No. 63	新時代に向けてのILSI、健康日本21、砂糖研究会研究報告、 FAO/WHOシンポジウム「バイオテクノロジーと食品の安全性」	2000. 6.	
No. 64	食品機能論から機能性食品科学へ、プロジェクトPAN始動、食事摂取 基準への歩み、FAO/WHO合同食品規格委員会・第28回コーデックス 食品表示部会報告、コーデックス・バイオテクノロジー応用食品(CTFBT) ワーキンググループ会議報告、機能性食品の健康表示	2000. 9.	
No. 65	「健康日本21」計画と栄養学・食品科学研究に求められること、 第11回「おいしさの科学」フォーラム、「茶と健康」セミナー、 シリーズ安全性評価Ⅰ「日本における農薬の安全性評価(1)」 「GLP制度」、コーデックス・バイオテクノロジー応用食品(CTFBT) ワーキンググループ会議報告、機能性食品の考え方と進展・ フランスと日本の比較、第3回アジア食品安全・栄養会議報告	2000.12.	
No. 66	21世紀を迎えてILSI Japanの役割と展望、食と免疫、新しい保健 機能性食品制度の概要、ベトナムにおける鉄欠乏症撲滅活動、 ワークショップ「プロジェクト“Take 10!”」、シリーズ安全性評価 Ⅰ-2「日本における食品添加物の安全性評価」「透明性の確保」	2001. 4.	
No. 67	私の医学研究とILSI、オリゴ糖の機能性と食品への応用、遺伝子組換え 農産物(GMO)検知技術の現状、中国のDRI、フランスにおける食品安 全への取り組み、シリーズ安全性評価Ⅰ-3「日本における農薬の安全性 評価(2)」「動物実験データのヒトへの外挿」、サッカリン、その発癌性 をめぐって、プロジェクトPAN、ベトナムにおける鉄欠乏症撲滅活動(2)、 ASEAN諸国の栄養・健康表示、HESI、ILSI SEA、今Codexでは(VI)、 「糖質と健康」シンポジウム	2001. 7.	
No. 68	20周年特集、狂牛病と口蹄疫、なぜ今、脂肪酸栄養か?、シリーズ安 全性評価Ⅰ-4「日本における一般化学品の安全性評価」「In Vitro試験」、 コーデックスと健康強調表示、健康増進へのアミノ酸の生理的役割、 Risk Science Institute	2001.11.	
No. 69	健康と科学、21世紀の健康科学—要素還元主義を超えて—、 「糖質(Glycemic Carbohydrate)と健康」シンポジウム報告、 アミノ酸とペプチドの生理機能、シリーズ安全性評価Ⅰ-5 「日本におけるダイオキシン類の安全性評価」 「化学物質の体内動態に関するデータ」、ヨーロッパにおける食品安全、 HESI事務局長来日、第2回ILSI機能性食品国際シンポジウム	2002. 1.	

No. 70	健康科学とそのあるべき姿、キノコが産生する生体機能調節物質、シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」酸乳由来ペプチドの血圧降下作用、シリーズ安全性評価Ⅰ-6「消費者と食品の安全性評価」、PASSCLAIM、ライフサイエンス活動計画(2002年度)、「機能性食品の科学をどのように発展させるか」	2002. 4.
No. 71	食品の機能表示について、脂溶性ビタミンの生理機能、シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」フラクトオリゴ糖の生理機能、2002年コーデックス食品表示部会報告、ILSI SEA肥満に関するシンポジウム・ワークショップ、ILSI SEAの科学活動	2002. 7.
No. 72	自主管理を中心とした化学物質総合管理、水溶性ビタミンの生理機能、シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」大豆タンパクのコレステロール低減効果、OECDにおける子宮肥大試験バリデーション、リスクアセスメントへの新たな取り組み、シリーズ安全性評価Ⅱ-1「遺伝子組換え食品の安全性評価」「予防原則の適用」シンポジウム「身体活動の増進とヘルス・プロモーション」、新しい欧州食品安全機関、BSE周辺をめぐる世界の動向	2002. 10.
No. 73	食の安全に今後もねばり強く取り組む、ILSI Japanの新たな飛躍を期待して、ミネラルの生理機能(1)ーカルシウムを中心にー、シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」ー4ー難消化性デキストリンの糖代謝および脂質代謝へ及ぼす影響、欧州連合の機能性食品評価プロジェクト：PASSCLAIM、シリーズ安全性評価Ⅱ-2「食品の微生物学的リスクアナリシス」、「定量的リスクアセスメント」、遺伝子組換え食品に対するヨーロッパでの動きー酵素業界からの見方ー、今Codexでは(VII)、ILSI Japanシンポジウム「食品の抗酸化機能とバイオマーカー」、「ILSI North America & ILSI Europe主催 Sugars and Health Workshopに参加して」、「第3回FOSIE全体会議」、「第1回リスクアナリシス・ワークショップー食の安全のためのリスクアセスメントー我が国におけるトレーニング・ニーズ」「茶葉分析プロジェクト始動」、【資料】韓国における健康機能食品に関する法律	2003. 1.
No. 74	リスクコミュニケーションについて、シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」ー5ーヘルスクレームの科学的評価に必要な基礎理論、シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」ー1ーニュートリゲノミクスへの期待、シリーズ安全性評価Ⅱ-3「機能性食品の安全性」、「ヒトにおける疫学データの安全性評価への活用」、「食品アミノ酸の適正摂取の評価に関する第2回ワークショップ」、ワークショップ「世界の茶品種の成分と世界の茶事情」、ライフサイエンス研究活動計画(2003年度)、2003年度ILSIグローバル(本部)総会報告、「油脂で創る健康」シンポジウムの聴きどころ	2003. 4.
No. 75	ヒューマンサービスと栄養学研究、ミネラルの生理機能(2)ー微量元素ー、シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」ー6ージアシルグリセロールの栄養特性、シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」ー2ーニュートリゲノミクスの誕生とその原理および食品への応用、食品ゲノミクス研究センター ILSI Japan寄附講座設置に向けて、シリーズ安全性評価Ⅱ-4「水の安全性評価」ー水質基準に基づく水の品質保証ー、「水の安全とモニタリング・データの信頼性」、微生物組換え体利用食品の安全性評価実施基準案についてーコーデックス・バイオテクノロジー応用食品部会で合意された概要の紹介ー、2003年コーデックス食品表示部会報告、ILSI HESIワークショップ「トランスジェニックマウスを用いた短期発がん性試験のリスク評価における有用性」、第4回「栄養とエイジング」国際会議開催に向けて	2003. 7.

栄養学レビュー	Nutrition Reviews 日本語版		建帛社
	(第1巻～第8巻までの内容については事務局にお問い合わせ下さい)	1992.10～	
		2000. 8.	
第9巻第1号	茶と健康、高齢者の慢性疾患におけるエネルギーの代謝適応、栄養と感染症、日本の動向：新しい肥満の判定と肥満症の判断基準	2000.11.	
第9巻第2号	エネルギー代謝調節と加齢——最近の研究成果とその意義、体重と生存率の関係に及ぼす年齢の影響、ビタミンEと記憶——ビタミンEは血管保護をしているか、低脂肪・高糖質食と動脈硬化のリスク、トランス脂肪酸と血漿リポタンパク質、日本の新しい高血圧治療ガイドライン	2001. 2.	
第9巻第3号	人乳中のミネラルおよび微量元素の調節—外因性および内因性要因、小児期の骨の健康状態に及ぼすカルシウムの役割、レプチンと骨—脳は骨の生態学を支配するか、ノックアウト遺伝子がレチノイドの代謝における細胞内レチノール結合タンパク質の機能を確認する、ビタミンEと高リスク患者の心臓病予防、特殊栄養補充法の証拠データベース、栄養の視点からみた五訂食品成分表	2001. 5.	
第9巻第4号	ビタミンAとHIV感染、母乳単独栄養、セレンの動態および必要量を検証する新たな試み、リポタンパクリパーゼ遺伝子多型と性特異的な虚血性脳血管疾患の危険性、アフリカ系米国人の肥満と死亡率、食事推奨量—30年の歴史、食品強調表示に対する国際的な取り組みの現状、食行動の仕組みと嗜好性とのかかわり	2001. 8.	
第10巻第1号	肉の摂取と大腸癌——疫学結果の再検証、糖尿病におけるミトコンドリア遺伝子発現——栄養の影響、植物ステロール類とそれらの誘導体、果物・野菜類の摂取と心臓発作の危険性、可溶性食物繊維および不溶性食物繊維を多く含む食事は2型糖尿病患者の血糖統制を改善し、高脂血症を低減する、食物繊維と大腸癌——適切な助言はなにか、保健機能食品制度と問題点	2001.10.	
第10巻第2号	食物繊維と体重管理、鉄と大腸癌のリスク ヒトにおける研究、苦味の科学と複雑さ、膀胱と糖尿病、過酸化脂質の臨床的意義	2002. 2.	
第10巻第3号	胎児形成不全と葉酸代謝、食物のエネルギー密度と体重調節、銅のホメオスタシス、アルコール摂取と死亡率、日本の動向：高血圧治療ガイドライン	2002. 5.	
第10巻第4号	母体栄養と新生児生存、骨のリモデリングの瞬間—骨に影響を及ぼす栄養素の介入効果について、野菜、果物の摂取と結腸直腸癌リスクの関係—何を信じるべきか、アメリカ心臓病協会の2000年版：食生活指針—要約レポート、糖尿病のガイドライン	2002. 8.	
第11巻第1号	高比重リポタンパク質——アルコール、エストロゲン、植物エストロゲンの影響、米国における食品強化の歴史と将来——公衆衛生の展望、亜鉛および鉄欠乏症を撲滅するための栄養強化戦略、亜鉛栄養とHIV感染、ABC——ステロールの吸収と排泄の調節にかかわる新しいトランスポーター、肥満症の診断と治療	2002.10.	
第11巻第2号	菜食への移行——鉄と亜鉛は大丈夫か、遺伝子組換え作物——ヒトの栄養改善のための可能性、糖質と満腹、ビタミンB ₁₂ 欠乏、TNF- α および上皮増殖因子——ビタミンB ₁₂ の新規機能か、脂肪細胞におけるグルココルチコイドは内臓肥満を促進する、新しい動脈硬化性疾患診療ガイドライン	2003. 2.	
第11巻第3号	減量時の高いタンパク食——安全なのか、そして役に立つのか？ 実験的および疫学的データに関するレビュー、食事による産熱効果と肥満——矛盾した結果と方法論的変動について、栄養素の急性欠乏症対潜在性欠乏症、アルコールの過飲——重度の高ホモシステイン血症を起こした興味深い症例	2003. 5.	

○ 栄養・エイジング・運動

	誌名等	発行年月	備考
国際会議講演録	栄養とエイジング(第1回「栄養とエイジング」国際会議講演録)	1993.11.	建帛社
国際会議講演録	高齢化と栄養(第2回「栄養とエイジング」国際会議講演録)	1996. 4.	建帛社
国際会議講演録	長寿と食生活(第3回「栄養とエイジング」国際会議講演録)	2000. 5.	建帛社
栄養学レビュー特別号	ケログ栄養学シンポジウム「微量栄養素」—現代生活における役割—	1996. 4.	建帛社
栄養学レビュー特別号	「運動と栄養」—健康増進と競技力向上のために—	1997. 2.	建帛社
栄養学レビュー特別号	ネスレ栄養学会議「ライフステージと栄養」	1997.10.	建帛社
ワーキング・グループ報告	日本人の栄養	1991. 1.	
ILSI Japan Report Series	食品の抗酸化機能とバイオマーカー	2002. 9.	
ILSIヨーロッパモノグラフィーズ	栄養のヒト免疫能に及ぼす影響(翻訳)	2002. 7.	
その他	最新栄養学(第5版~第8版) (“Present Knowledge in Nutrition”邦訳)		建帛社
その他	世界の食事指針の動向	1997. 4.	建帛社
その他	高齢者とビタミン(講演録翻訳)	2000. 6.	

○ 機能性食品

	誌名等	発行年月	備考
研究部会報告書	日本における機能性食品の現状と課題	1998. 7.	
研究部会報告書	上記英訳“The Status quo of Functional Foods and the Subjects to be Discussed”	1998. 6.	
研究部会報告書	機能性食品の健康表示—科学的根拠と制度に関する提言—	1999.12.	
研究部会報告書	上記英訳“Health Claim on Functional Foods”	2000. 8.	
ILSI Japan Report Series	日本における機能性食品科学	2001. 8.	
ILSI Japan Report Series	上記英訳“Functional Food Science in Japan”	2001.11.	

○ 油脂の栄養

	誌名等	発行年月	備考
ワーキング・グループ報告	油脂の栄養と健康	1991. 9.	
研究部会報告書	バーム油の栄養と健康(「ILSI・イルシー」別冊Ⅰ)	1994.12.	
研究部会報告書	魚介類脂質の栄養と健康(「ILSI・イルシー」別冊Ⅱ)	1995. 6.	
研究部会報告書	畜産脂質の栄養と健康(「ILSI・イルシー」別冊Ⅳ)	1995.12.	
研究部会報告書	魚の油—その栄養と健康—	1997. 9.	
ILSIヨーロッパモノグラフィーズ	油脂の栄養と健康(付:脂肪代替食品の開発)(翻訳)	1999.12.	

○ バイオテクノロジー

	誌名等	発行年月	備考
国際会議講演録	バイオ食品—社会的受容に向けて (バイオテクノロジー応用食品国際シンポジウム講演録)	1994. 4.	建帛社
研究部会報告書	バイオ食品の社会的受容の達成を目指して	1995. 6.	
研究部会報告書	遺伝子組換え食品を理解する	1999. 7.	
研究部会報告書	遺伝子組換え食品Q & A	1999. 7.	
ILSI Japan Report Series	生きた微生物を含む食品への遺伝子組換え技術の応用を巡って	2001. 4.	
その他	バイオテクノロジーと食品(IFBC報告書翻訳)	1991.12.	建帛社
その他	FAO/WHOレポート「バイオ食品の安全性」(第1回専門家会議翻訳)	1992. 5.	建帛社
その他	食品に用いられる生きた遺伝子組換え微生物の安全性評価 (ワークショップのコンセンサス・ガイドライン翻訳)	2000.11	

○ 糖類

	誌名等	発行年月	備考
国際会議講演録	Nutrition Reviews -International Symposium on Glycemic Carbohydrate and Health (ILSI Japan20周年記念国際シンポジウム講演録)	2003. 5.	
ワーキング・グループ報告	砂糖と健康	1990. 9.	
ILSI砂糖モノグラフシリーズ	糖と栄養・健康—新しい知見の評価 (翻訳)	1998. 3.	
ILSI砂糖モノグラフシリーズ	甘味—生物学的、行動学的、社会的観点 (翻訳)	1998. 3.	
ILSI砂糖モノグラフシリーズ	う触予防戦略 (翻訳)	1998. 3.	
ILSI砂糖モノグラフシリーズ	栄養疫学—可能性と限界 (翻訳)	1998. 3.	
その他	糖類の栄養・健康上の諸問題	1999. 3.	

○ 安全性

	誌名等	発行年月	備考
国際会議講演録	安全性評価国際シンポジウム	1984.11.	
研究委員会報告書	加工食品の保存性と日付表示—加工食品を上手に美味しく食べる話— (「ILSI・イルシー」別冊Ⅲ)	1995. 5.	
ILSIヨーロッパモノグラフシリーズ	ADI、許容一日摂取量 (翻訳)	2002.12.	
その他	ビタミンおよびミネラル類のリスクアセスメント (翻訳)	2001. 5.	
その他	食品中のアクリルアミドの健康への影響 (翻訳) (2002年6月25～27日 FAO/WHO合同専門家会合報告書 Health Implication of Acrylamide in Food 翻訳)	2003. 5.	

○ その他

	誌名等	発行年月	備考
その他	アルコールと健康 (翻訳)		2001. 8.

VI. 新着図書・資料のご案内

ILSI本部・各支部ならびに関連団体が最近発行した書籍および資料(事務局にて保管)をご紹介します。

「PASSCLAIM —食品のヘルスクレームを科学的に保証するための評価プロセス—」

PASSCLAIM, Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods Phase One: Preparing the Way Supplement of European Journal of Nutrition, Vol. 42, Suppl. 1, 2003

119頁、Steinkopff Darmstadt

ILSI EuropeがコーディネートしているEUの共同研究、ヘルスクレームのための科学的評価プロセス第1フェーズの発表が2002年秋のワークショップとして行なわれた。このワークショップにおける検討結果が公表された。第1フェーズでは、心疾患、骨粗鬆症、運動とフィットネスに焦点が当てられた。

この内容は将来、EUヘルスクレームの法制化に連なるものとして注目される。

「ビタミン類とミネラル類、食品への安全な強化法」

Vitamins and Minerals: A Model for Safe Addition to Foods

Reprint from *European Journal of Nutrition*, Vol. 42, No. 2, 2003

13頁、Steinkopff Darmstadt

不足しがちなビタミン類とミネラル類の食品への強化については、どのレベルまで強化するかが安全性の観点から注目されている。RDAを指標として、ビタミンB12、C、E、リボフラビン、ニコチン酸、パントテン酸はIRDAに、ビタミンB6、D、葉酸、ビオチン、銅、ヨウ素、セレンはRDAの50~100%、また鉄、亜鉛、カルシウム、リン、マグネシウムではRDAの10~40%が妥当とされた。

「食品用容器としてのポリエチレン」

Packaging Materials: 4. Polyethylene for Food Packaging Applications

(ILSI Europe Report Series)

20頁、ILSI Europe刊(2003)

ILSI Europe包装材タスクフォースのまとめによるシリーズ4冊目で、食品用容器として汎用されているポリエチレンについて、その本質、応用、安全性、環境問題について整理されている。

「ドイツにおけるアルコール飲料摂取量と死亡率の傾向」

Trend in Mortality Attributable to Current Alcohol Consumption in East and West Germany

Reprint from *Social Science & Medicine*, Vol. 56, No. 7, 2003

11頁、Pergamon

1990年代の東西ドイツにおけるアルコール摂取量と死亡率についてのデータを基に、アルコール飲料の功罪両面からの検討を試みた。東西ドイツにおける差がみられる。

「開発途上国における栄養のためのバイオ食品 —その必要性・機会・障害—」

Biotechnology-Derived Nutritious Foods for Developing Countries: Needs, Opportunities, and Barriers

Reprint from the *Food and Nutrition Bulletin*, Vol. 23, No. 4, The United Nations University, 2002

40頁、the United Nations University Press

2002年1月、ILSIおよびInternational Food Policy Research Institute (IFPRI) ならびにJoint Institute for Food Safety and Applied Nutrition (JIFSAN) がカンクーンで開催した開発途上国における栄養補給手段としてのバイオ食品についてのワークショップのまとめ。

開発途上国における栄養問題の解決に向けて、各地の特産農産物にモダン・バイオテクノロジーを応用することが期待されている。このための研究開発の支援も必要である。

●関連科学情報●

社団法人 日本食品科学工学会

創立50周年記念行事及び第50回大会開催のお知らせ

学会賞授賞式・受賞講演・記念式典・記念講演会・祝賀会

期 日：平成15年9月11日(木) 9時30分～19時30分

場 所：都市センターホテル東京(東京都千代田区平河町2-4-1)
(TEL. 03-3265-8211)

☆学会賞授賞式及び受賞講演 9時30分～12時00分 3Fコスモスホール
学会賞授賞式 9時30分～10時00分
受賞講演 10時00分～12時00分

☆創立50周年記念式典 13時30分～14時30分 3Fコスモスホール

☆記念講演会 14時30分～17時00分 3Fコスモスホール

講演1 日本の農業と食品産業に期待するもの

田中 秀征 (福山大学教授、元経済企画庁長官)

講演2 日本の宇宙開発の現状と将来

柴藤 羊二 (宇宙開発事業団特任参事)

(宇宙日本食の開発に向けて)

松本 暁子 (宇宙開発事業団医長)

講演3 食品の安全性評価とニュートリゲノミックス

荒井 綜一 (東京農業大学教授)

☆記念祝賀会 17時30分～19時30分 5Fオリオン

授賞式、受賞講演、記念式典、記念講演会にご出席の方は無料です。祝賀会は有料(会員10,000円、学生8,000円、非会員10,000円)です。

創立50周年記念第50回大会

期 日：平成15年9月12日(金)～13日(土)

場 所：東京農業大学世田谷キャンパス(東京都世田谷区桜丘1-1-1)
(TEL. 03-5477-2325)

日 程：9月12日(金)	9時30分～	一般講演、展示
	13時30分～17時	シンポジウムA, B, C
	17時30分～	ミキサー(レストランすずしろ)
9月13日(土)	9時30分～15時30分	一般講演、展示

大会参加費は、会員(前納7,000円、当日8,000円)、学生(前納、当日3,000円)、非会員(当日10,000円)です。

問い合わせ先

(社)日本食品科学工学会 事務局

〒305-8642 茨城県つくば市観音台2-1-12

TEL. 029-838-8116 FAX. 029-838-7153

次号 予告(2003年10月発行予定)

第4回「栄養とエイジング」国際会議開催を目前に控えて、その聴きどころを紹介します。

また、「食品ゲノミクスのためのILSI Japan寄附講座」の開講も迫っており、関連の記念行事などをお知らせするほか、「油脂で創る健康」シンポジウムの報告などを掲載する予定です。

編集後記

「食品安全委員会」が内閣府に創設され、7月1日から始動しました。ILSI Japanは食品安全委員会にも有用な情報の提供を続けていきたいと考えております。中村丁次先生による巻頭言にも、この分野でILSI Japanに寄せる期待が示されています。

食品の機能性および安全性評価のための新しい取り組みとして、「食品ゲノミクスのためのILSI Japan寄附講座」開設の準備が進められております。この取り組みについての紹介ならびに期待される領域についても紹介しました。

<T.H.>

イルシー ILSI JAPAN No.75

2003年7月 印刷発行

特定非営利活動法人

日本国際生命科学協会 (ILSI JAPAN)

理事長 木村修一

〒102-0083 東京都千代田区麹町2-6-7

麹町R・Kビル1階

TEL 03-5215-3535

FAX 03-5215-3537

ホームページ <http://www.ilsijapan.org/ilsijapan.htm>

編集：ILSI Japan編集部会

絵：岡元宗司

印刷：(株)リョーイン

(無断複製・転載を禁じます)
非売品

CONTENTS

- Human Service and Research of Nutrition
- Physiological Functions of Minerals (2) : Trace Elements
- Health Function Claims and the Scientific Substantiation – 6 –
Nutritional Characteristic of Diacylglycerol
- Applying Nutrigenomics to Food Sciences – 2 –
The Birth of Nutrigenomics and Its Basic Principle, with Special Reference to the Food Application
- ILSI Japan-Endowed Chair : Research Center for Functional Food Science and Nutrigenomics
- Safety Assessment II-4
Safety Assessment of Water—Quality Assurance to Meet Water Standards in Japan
Short Lecture on Safety Assessment (9)
—Safety of Water and Reliability of Monitoring Data
- Outline of “Draft Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Produced Using Recombinant-DNA Microorganisms” which was agreed in March, 2003
- Report of the Codex Committee on Food Labeling
- Report of “Workshop on the Utility of Transgenic Assays for Risk Assessment” held by the ILSI HESI Alternatives to Carcinogenicity Testing Committee
- The 4th International Conference on Nutrition and Aging

