

イルシー ILSI JAPAN

2004

No.

77

目 次

- 新年を迎え、ILSI Japanの発展の方向を探る
- シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」－8－
大豆ステロールの生理機能
- シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」－4－
ニュートリゲノミクスの国際的動向
- サウロボス・アンドロジナス（アマメシバ）の安全性問題
- 第2回PASSCLAIM本会議参加報告
- “イルシー ジャパン寄付講座「機能性食品ゲノミクス」” が開設された
- ILSI環境保健科学研究所（HESI）ワークショップ
 1. 薬剤による再分極遅延の心循環リスク評価（QT間隔延長）
 2. トキシコゲノミクス——リスクアセスメントにおける有用性と課題
- フラッシュ・リポート
 - 日本食品衛生学会第86回学術講演会で「食品安全研究部会」を紹介
 - 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』参加報告



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

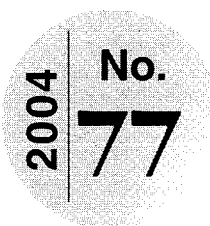
国際生命科学協会(International Life Sciences Institute, ILSI)は、1978年にアメリカで設立された非営利の団体です。

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。



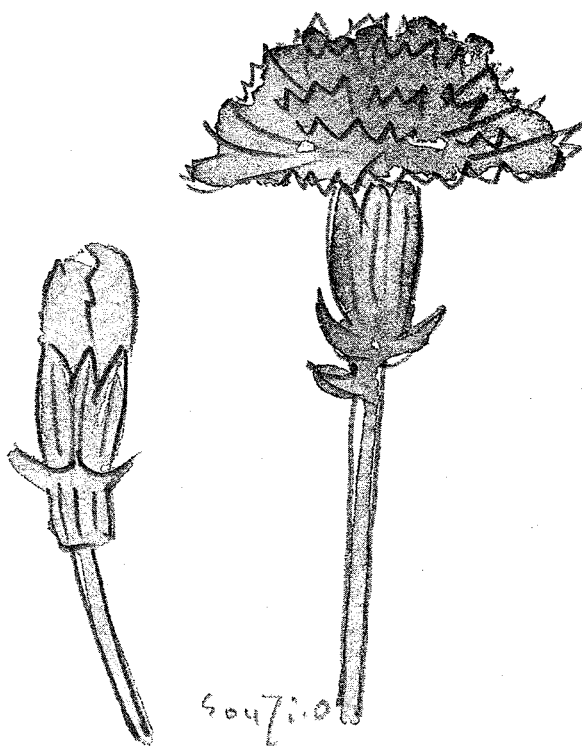
イルシー ILSI JAPAN

目次

新年を迎え、ILSI Japanの発展の方向を探る	1
木村 修一	
シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」 —8—	4
大豆ステロールの生理機能	
佐藤 斉	
シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」 —4—	9
ニュートリゲノミクスの国際的動向	
清水 俊雄	
サウロボス・アンドロジナス（アマメシバ）の安全性問題	15
呉 堅／梅垣 敬三	
第2回PASSCLAIM本会議参加報告	19
末木 一夫	
“イルシー ジャパン寄付講座「機能性食品ゲノミクス」” が開設された	24
倉沢 瑋伍	
ILSI環境保健科学研究所（HESI）ワークショップ	
1. 薬剤による再分極遅延の心循環リスク評価（QT間隔延長）	28
橋本 宗弘	
2. トキシコゲノミクス——リスクアセスメントにおける有用性と課題	35
有賀 千浪	
フラッシュ・リポート	41
——日本食品衛生学会第86回学術講演会で「食品安全研究部会」を紹介	
——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』参加報告	

会報

I. 会員の異動	46
II. ILSI Japanの主な動き	46
III. ILSIカレンダー	48
IV. 発刊のお知らせ	49
V. ILSI Japan出版物	51
VI. 新着図書・資料のご案内	56





イロシ ILSI JAPAN

CONTENTS

Expected Roles of ILSI Japan for the New Year	1
SHUICHI KIMURA	
Health Function Claims and the Scientific Substantiation –8–	4
Physiological Function of Soy Sterol HITOSHI SATO	
Applying Nutrigenomics to Food Sciences –4–	9
International Movement of Nutrigenomics TOSHIO SHIMIZU	
Safety Problem of <i>Sauropus androgynus</i> (Amameshiba)	15
JIAN WU / KEIZO UMEGAKI	
The Attendance Report of the Second Plenary PASSCLAIM Meeting	19
KAZUO SUEKI	
ILSI Japan - Endowed Chair of Functional Food Science and Nutrigenomics Was Established in the University of Tokyo	24
SYOGO KURASAWA	
Report of ILSI HESI Workshop	
1. Cardiovascular Risk Assessment	28
MUNEHIRO HASHIMOTO	
2. Toxicogenomics in Risk Assessment: Assessing the Utility, Challenges, and Next Steps	35
CHINAMI ARUGA	
Flush Report	41
—Introducing ILSI Japan Food Safety Research Committee in the 86th Meeting of the Food Hygienic Society of Japan	
—The 4th International Conference on Nutrition and Aging	

From ILSI Japan	
I . Member Changes	46
II . Record of ILSI Japan Activities	46
III . ILSI Calendar	48
IV . ILSI Japan's New Publications	49
V . ILSI Japan Publications	51
VI . New Publications and Documents from ILSI Entities & Others	56

新年を迎え、ILSI Japanの発展の方向を探る

昭和女子大学大学院教授
ILSI Japan理事長

木村 修一



1. 二次予防から一次予防への転換期を迎えて

昨年発表された日本人の平均寿命が、男性で78.32歳、女性ではなんと85.23歳を超えた。日本の女性が世界で初めて85歳の壁を破ったことになる。もちろんこれは喜ぶべき現象である。しかし、欧米先進国と異なり、日本における高齢化の速度が極めて高いことも相俟って、この現象に対する社会的適応に四苦八苦しているといえよう。ガンや骨粗鬆症をはじめとする生活習慣病 (life-style related diseases) が増加し、さらには、寝たきり老人 (bedridden elderly) や痴呆 (dementia syndrome) も増えるなど、どのような介護システム (effective nursing system) を整備すべきかといった新たな社会問題が提起されている。注目しなければならないのが、アメリカでは、高齢者のボランティア活動者が日本に比べて多いという事実である。つまり元気な高齢者が多いことを示している。今や我が国でも、単に物理的な長生きではなく、自立していける元気さをもった長生きでなければ幸せではない、という考え方が定着しつつある。

来るべき21世紀における健康政策ともいえる「健康日本21」の中身も、日本人の置かれているこのような状況を背景に立案されたと言っても過言ではない。種々の病態を含めて、高齢化に伴うさまざまな心身の変化が、遺伝的素因と環境、特に栄養条件に大きく左右されていることが明らかになるにつれて、これまでの「早期発見、早期治療」を特徴とする二次予防から、「病気の予防やそ

のリスクの軽減」を標榜する一次予防に重点を移したことは明白である。さらには運動の重要性と連動して、日常生活の中での食事の重要性がクローズ・アップされており、生活習慣病の予防ならびにそのリスクの軽減に生活の果たす役割は極めて大きいことが示された。

考えてみると、ILSI Japanのこれまで行ってきたさまざまな活動の基本が、こうした運動の方向性と一致していることを改めて感ずるのである。

2. 食品の持つ重要性の認識

二次予防の主役の1つが食物であることは上の事情からも言えよう。私たちは「食物」が病気を防ぎ、病状を軽減する。そして時によってはそれを治す可能性もある」という考え方を抵抗なく受け入れていた。この「医食同源」(「薬食同源」)の思想がアジア人にとってはごく自然の考え方だからであろう。食品の機能をすべて栄養素に置き換えて論ずる近代的な栄養学は欧米の研究を見習って発展を遂げたが、食品のもつ多様な機能を科学の目で見直す研究は、むしろ日本が一步リードしたと言えよう。特に微生物を用いた発酵食品を古くから摂取しており、伝統的にバイオの技術を発展させてきた土壌があったことも背景にある。こうした中で、日本では1980年代の始めに、文部省のプロジェクト研究として「食品機能の系統的解析」がスタートした。筆者もその一員として参加したが、この研究がさらなる発展を遂げ、食品の機能に

関する基礎的研究を大いに発展させ、機能性食品の誕生を理論的側面から助長する働きをした。1991年には、曖昧とも言えるある程度のヘルスクレームが許された「特定保健用途食品」が生まれ、世界で初めての「機能性食品の誕生」と騒がれた。しかし日本の薬事法における「食薬区分の不明瞭さ」もあって機能性という語が使えない上に、ヘルスクレームにも大きな制限があるため、本来の「機能性商品」の出現とは言えないであろう。いわゆる健康食品志向食品にはその内容にいかがわしいものもあり、その評価にはさまざまな問題があることは事実で、薬品評価の方法でしか科学的な評価が出来ないところにその問題の本質があるのではないかと筆者は考えている。生活習慣病の予防やそのリスクの軽減に食品の機能が関与することは確かなことであり、食品機能の独自の評価法の研究の進展が望まれる。ILSI Europeが提案した食品機能のマーカーの探索も重要な課題であろう。

3. β -カロテン問題にみる薬品と食品の違い

最近のショッキングな科学的情報のなかで、「 β -カロテンの大規模介入試験の思わぬ結末」は薬品関係者だけでなく、食品・栄養関係者にもインパクトの強いものであった。

その1つは1994年から行われたフィンランドにおけるACBTトライといわれるもので、男性喫煙者2万9000人を対象に β -カロテン20mg投与と偽薬投与を比較したものである。5年から8年の追跡の結果、 β -カロテン投与群の方が偽薬群と較べて肺ガンによる死亡率が18%高く、総死亡でも8%高いという思わぬ結果で、介入試験を中止した。もう1つの例は1996年から行われたアメリカのCARETと呼ばれる介入試験で、1万8000人の喫煙およびアスベスト被曝者を対象に β -カロテン30mgにレチノール(ビタミンA)26,000IUをプラスして投与した群と擬薬投与群を比較したものである。平均4年の追跡の結果、これも β -カロテンとレチノールを投与した群の方が肺ガンによる死亡率が28%高く、総死亡率でも17%高いという思いもよらぬ結末で、やはり介入試験を中止したのであった。これまでの多くの疫学調査で、野菜、特に緑黄色野菜を食べている人ほど肺ガンその他の癌にかかりにくいことが報告されていた。筆者も東北大

学の公衆衛生学教室の久道茂教授の主宰した宮城県住民のガン発生の疫学調査のお手伝いをしたことがある。血液の β -カロテン濃度の定量を受け持ったのである。その時に印象的だったのは、どこの地域でも女性は男性よりも血中 β -カロテン濃度が高いことだった。同じ家に暮らしていても女性が高いのはどういう訳なのだろうか?と疑問に思ったことであった。筆者は、女性の方が、カボチャやサツマイモなど、 β -カロテン含量の多いものを食べているからではないか、そして男性は、一般的に言えば、栄養的に質素な昼飯を食べ、酒を飲むなどの酸化ストレスに曝されることが多いので、 β -カロテンの摂取が低いだけでなく、消費が多いのではないかと考えている。さて、久道教授から、つい最近この調査結果の報告をいただいた。血中 β -カロテンのレベルを4段階にわけて、追跡調査をしてきた結果、 β -カロテンのレベルが高いほど、ガン及びその他の疾病による死亡率が低いことが明らかになったのである。

この場合の結果とフィンランドならびにアメリカで行われた介入試験結果との差をどう説明すべきか、種々の議論があることは知っている。しかし筆者は、「 β -カロテンという単一物質」と「緑黄野菜という複合系の食物」との違いであると考えている。いわば薬と食品の違いと言えよう。緑黄色野菜には β -カロテンだけでなく、ビタミンC、E、B群、食物繊維、そしてさまざまな機能を持つ生理活性物質が含まれている。また日本の調査の場合は、野菜自体も複数混合されている。これらが複合的なメカニズムでガンを防ぐ働きをしていると考えられる。喫煙という条件がついた場合、これを抑えるにはさらに複雑なメカニズムが要求されるのであろう。おそらく β -カロテンもその一部を担っているに違いない。しかしこの物質単独だけではガンを抑えられないということがあっても不思議ではないような気がする。この事実は、食品の持つ機能を単一物質の作用だけで説明できないことを示唆している。要因に分解してメカニズムを解くことは重要な手法であるが、複合的な要因をそのまま評価する方法があれば、それこそが食品機能を評価する適切な方法になりうるのである。筆者がニュートリゲノミクスに期待するのは、まさにこの点が大きいのである。機能性食品の評価法はおそらくこれまでの単一物質の作用を明らかにする方法では難しいと考えられるからである。

4. これからのILSI Japanの役割

去年は、ILSI Japanにとって、いろいろな意味で重要な年であり、しかも内容の濃いものであったと思う。ILSIの特徴の1つでもある国際的な連携の下に開催した国際会議も、エネルギーな会員の協力のおかげで成功を収めたと言えよう。去る11月に行われた第4回「栄養とエイジング」国際会議は、特にILSI Japanの活動成果を踏まえ、「ヘルスプロモーションの科学」という副題をつけて行われた。

また、東京大学に冠講座を新設したことはILSI Japanにとっては、これまでにない大事業である。我が国では、NPOとして初めて冠講座を作ったことになる。一次予防こそ、健康で長生きを実現するための戦略であり、「健康日本21」が掲げているガイドラインでもある。国際的なハーモニーを考慮しながら、機能性食品の定義、バイオマーカーの選定などを含む評価の方法などを、ILSI Japanの冠講座を中心にその検討を進めることも我々の大きな役割であろう。

略歴

木村 修一（きむら しゅういち）農学博士

1956年	東北大学農学部 卒業
1958年	東北大学大学院農学研究科修士課程 (農芸化学専攻) 修了
1961年	東北大学大学院農学研究科博士課程 (農芸化学専攻) 修了
1962年	東北大学農学部助手(栄養学専攻)
1966年	東北大学助教授
1971年	東北大学教授
1989年	東北大学農学部長 東北大学遺伝子実験施設長 伴任
1993年	東北大学定年退官 昭和女子大学大学院教授
1996年	日本国際生命科学協会 会長
2001年	特定非営利活動法人 日本国際生命科学協会 理事長

受賞： 日本栄養・食糧学会 学会賞(1980年)
第36回毎日出版文化賞(1982年)
日本ビタミン学会 学会賞(1994年)

シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」 - 8 - 大豆ステロールの生理機能

味の素株式会社
調味料・食品カンパニー食品研究所

佐藤 斉



要 旨

『健康サララ』は大豆胚芽を原料とする食用油で、「コレステロールの体内への吸収を抑える働きがある天然の植物ステロールを豊富に含んでいるので血中総コレステロールや悪玉 (LDL) コレステロールを下げるのが特長です」という表示を許可された特定保健用食品である。大豆の胚芽部分に植物ステロールが多く含まれることに着目し、大豆胚芽の割合を高めた大豆原料から油脂を調製した。この大豆胚芽油について、動物評価およびヒトでの摂取試験によりコレステロール低下作用を確認している。大豆胚芽油の植物ステロール含量は1.7%であり、大豆油 (0.3%) に比べて高濃度である。大豆胚芽油のコレステロール低下作用は高濃度に含まれる植物ステロールによるものと考えられる。

<Summary>

“KENKO SARARA” is edible oil extracted from hypocotyle enriched soybean raw material.

“KENKO SARARA” has been approved to label claims that “the product helps in reducing your serum total- and LDL-cholesterol level because it is rich in natural phytosterols, which suppress absorption of the cholesterol from a diet” as Food for Specified Health Use (FOSHU).

We noted that hypocotyle of soybean contained many phytosterols. Soybean-germ oil was extracted from hypocotyle-enriched soybean raw material and its capacity for cholesterol lowering effects were evaluated in animal and human study. The total sterol content in Soybean-germ oil was 1.7% which is higher than that in Soybean oil (0.3%). The higher sterol content in Soybean-germ oil may be related to its enhanced cholesterol lowering effects.

1. はじめに

第5次循環器疾患基礎調査による日本人の血清総コレステロール値の結果では、高脂血症と診断される血清総コレステロール220mg/dl以上の者は男性25.1%、女性32.9%であった¹⁾。また、血清コレステロール値と冠動脈疾患のリスクを調べた調査によれば、冠動脈疾患のリスクは200mg/dlに対して240mg/dlで2倍に上昇することが明らかにされている²⁾。欧米人に比べて冠動脈疾患の発症が低いと考えられている日本人においても、生活習慣の欧米化に伴い、罹患のリスクが高まっている。

近年、食品成分を科学的に解析し、健康への有効性について検討がなされている。我々は血中コレステロールの上昇を抑え、適正な状態に保つ素材として、大豆等に含まれる天然成分で植物の細胞膜に含まれる植物ステロールに着目した。植物ステロールの血中コレステロール濃度の低下効果は、50年にわたる多くの動物評価およびヒトでの臨床試験によって明らかにされている。なお、米国FDAにおいて、植物ステロールに関して心臓冠動脈疾患(CHD)のリスク低減の健康表示が認められている³⁾。

『健康サララ』は大豆の胚芽の割合を高めた大豆原料から調製した食用油で、「コレステロールの体内への吸収を抑える働きがある天然の植物ステロールを豊富に含んでいるので血中総コレステロールやLDLコレステロールを下げるのが特長です」という表現を2001年に許可された特定保健用食品である。本稿では植物ステロールを豊富に含むこの大豆胚芽油の生理的な特性について紹介する。

2. 大豆胚芽油とは

大豆は日本人が古来より食してきたなじみ深い食材である。大豆の持つ効能に

関して、多くの研究成果が発表されており、近年では日本に限らず欧米においても、大豆が持つ生理機能が注目されている。我々は大豆について生理活性物質の分析を詳細に実施した結果、胚芽部分(組織学上では“胚軸”、以下“胚芽”と記す)に、コレステロールと構造が類似しており(図1)、コレステロールの体内への吸収を抑える働きを持つことで知られる植物ステロールが多く含まれることを確認した。

そこで、大豆の胚芽部分の割合を高めた大豆原料から搾油し、植物ステロールをロスさせないように、独自の精製技術により油を調製した(以下、大豆胚芽油と称す)。大豆胚芽油は大豆油の約5.5倍の植物ステロールを含む。また、植物ステロールの組成も特徴的で、大豆由来のステロールに比べて、 β -シトステロールの比率が高いうえに、大豆ではほとんどみられない $\Delta 7$ 型のステロール($\Delta 7$ -スティグマステノール、 $\Delta 7$ -アベナステロール、シトロスタジエノール)が含まれている(表1)。一方、脂肪酸組成は大豆油と同様である⁴⁾。

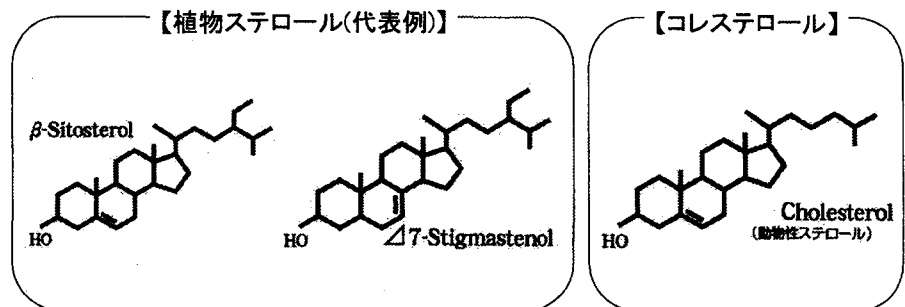


図1 植物ステロール(代表例)とコレステロールの構造
Figure 1 Structure of Phytosterol and Cholesterol

表1 大豆胚芽油の植物ステロール組成

Table1 Phytosterol Composition of Soybean-germ Oil and Soybean Oil

	Amounts in Soybean-germ Oil mg/100g	Amounts in Soybean Oil mg/100g
Total phytosterol	1714	299
Campesterol	123	63
Stigmasterol	120	54
β -Sitosterol	916	164
$\Delta 7$ -Stigmasterol	255	18
$\Delta 7$ -Avenasterol	87	ND
Citrostadienol	212	ND

3. 大豆胚芽油のコレステロール低下効果

(1) コレステロール負荷ラットでのコレステロール代謝への影響

高コレステロール食 (0.5%コレステロール、0.25%コル酸ナトリウム負荷) と共に大豆胚芽油を5週齢雄性ラットに4週間摂食させ、血清および肝臓中のコレステロール濃度について大豆油を対照として評価を実施した。大豆胚芽油摂取群では大豆油摂取群に比べて血中および肝臓コレステロール値が有意に低値を示した(各々 $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$) (表2)⁴⁾。また、大豆胚芽油および大豆油からステロールを調製し、各々のステロールについて、コレステロール蓄積抑制効果を評価した。その結果、大豆胚芽由来のステロールは大豆油由来のステロールに比べて、血中および肝臓コレステロールの上昇抑制作用が強く、糞中へのコレステロール排泄量が多いことを確認している⁵⁾。

(2) ヒトにおける血中コレステロール低下効果について

1) コレステロール負荷系での評価

大豆胚芽油がヒトの血中コレステロールを低下させる作用を有するかどうかを確認する目的で、大豆胚芽油を含むマヨネーズを使用した無作為割付によるヒトでの有効性評価を実施するとともに、生体への副次作用の有無を検討した。試験の対象

としては食事性のコレステロールに応答性の高い被験者を選択することにした。本研究では血清総コレステロール値が140~260mg/dlの健康成人男性91名を対象とした。被験者には鶏卵1日2個を3週間食べてもらい、1日当たりコレステロールを560mg (鶏卵100gあたりコレステロール470mg含有) 負荷することにした。その結果、被験者の血清総コレステロール値の有意な上昇がみられ、平均で4%の上昇を確認した。程度の差はあるが6割もの被験者が食事性のコレステロールに反応する結果となり、鶏卵負荷により、血中コレステロールが応答するタイプと応答しないタイプがあることが確認された。これらの被験者の中から、血清総コレステロール値の上昇が大きい30名を選出した。尚、この30名においては卵2個の負荷により、平均で血清総コレステロール値は12%の上昇が観察された。

食事性コレステロールにレスポンスが高い被験者に、鶏卵と共に試験油22gのうち大豆胚芽油量が0, 11, 22g/日となるように対照のサフラワー油と組み合わせて3週間摂取してもらった。その結果、サフラワー群 (大豆胚芽油0g) では血清総コレステロールおよびLDLコレステロールの上昇がみられたのに対し、大豆胚芽油11g, 22g摂取群では共に血清総コレステロールおよびLDLコレステ

表2 ラットでの血清および肝臓コレステロールレベルに及ぼす大豆油と大豆胚芽油の影響

Table2 Effect of Soybean oil and Soybean-germ oil on Cholesterol Levels in the Serum and Liver of Rat

	Chol (-)		Chol (+)	
	Soybean oil	Soybean oil	Soybean oil	Soybean-germ oil
Body weight gain (g/28days)	210.3 ± 17	207.6 ± 31.5	210.4 ± 20.2	
Food intake (g/day)	19.9 ± 1.5	19.6 ± 1.9	19.2 ± 1.4	
Liver weight (g/100g body weight)	2.74 ± 0.10	4.83 ± 0.35	4.46 ± 0.26**	
Serum (mg/dl)				
Total cholesterol	70.0 ± 14.0	97.5 ± 33.6	69.6 ± 21.2*	
HDL-cholesterol	53.8 ± 11.0	16.8 ± 7.9	25.5 ± 9.6	
VLDL+LDL-cholesterol	16.3 ± 4.2	80.8 ± 36.6	44.1 ± 16.5**	
VLDL+LDL-cholesterol/HDL-cholesterol	0.31 ± 0.10	6.74 ± 5.14	2.02 ± 1.29**	
Triglyceride	86.0 ± 17.0	66.8 ± 5.5	72.3 ± 15.5	
Liver (mg/g wet liver)				
Cholesterol	7.6 ± 0.9	33.1 ± 4.3	24.8 ± 3.7**	
Triglyceride	19.1 ± 5.2	84.3 ± 17.9	78.9 ± 17.3	

Values expressed as Mean±SD. n=10

Significantly different from Soybean oil Cho(+) group (Student's T test)

:** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

Rats were fed the experimental diet for 4 weeks.

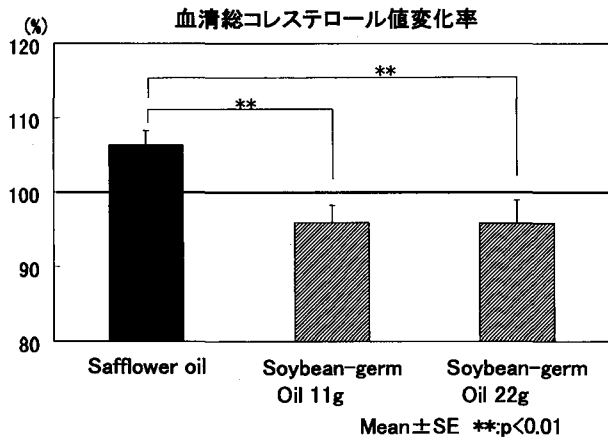


図2 血清総コレステロールにおける大豆胚芽油の影響
Figure2 Effect of Soybean-germ Oil on Serum Total Cholesterol Levels

Values are expressed as mean ± SE. Subjects consumed 22g safflower oil (n=9) or 11g safflower oil+11g soybean-germ oil (n=9) or 22g soybean-germ oil (n=10) for 3 weeks.

Rate of variation means the percentage as the initial value.

ロールの低下が認められた(図2)。また、大豆胚芽油11gと22g摂取ではコレステロール低下効果は同等であったことから、11g/日の摂取で有効性があることが確認された⁶⁾。これは日本人の食用油摂取量10～12.5g/日の範囲内であり、日常の食用油摂取量での大豆胚芽油の有効性を示すものである。

2) コレステロールが高めの方での評価

血清総コレステロール値が190～260mg/dlの成人男性49名を対象として、大豆胚芽油11gを含むマヨネーズ15g(植物ステロール188mg含有)あるいはサフラワー油を含むマヨネーズ15g(植物ステロール26mg含有)を12週間摂取した際の血清コレステロールの変動を調べた。

その結果、対照のサフラワー油摂取群では血清総コレステロールの変化が認められなかった(データ略)。一方、大豆胚芽油摂取群では摂取4～8週にかけて、血清総コレステロールが低下する傾向がみられ、初期値と比較して、摂取4週において有意な低下が認められた($p<0.05$) (図3)。さらに、血清総コレステロール220mg/dl以上の被験者のみで解析を行ったところ、初期値に対して、摂取4週および8週において血清総コレステロールの有意な低下が認められた(共に $p<0.01$) (図3)⁷⁾。また、血清総コレ

ステロール値が初期値に対して10%以上低下した人数も大豆胚芽油摂取群が対照群を有意に上回った($p<0.01$)。

一方、試験マヨネーズの12週間摂取に伴い、体調の不良を訴えるものはなく、医師による問診及び生化学検査結果から、副次作用は観察されなかった。

4. メカニズムについて

摂取したコレステロールは遊離脂肪酸、モノグリセリド、リン脂質や胆汁酸と共にミセルを形成し、可溶化する。この際に植物ステロールが存在するとコレステロール同様にミセルに溶解する。ミセルはステロールを溶解する能力に限界があり、植物ステロールの存在により相対的にコレステロールのミセルへの溶解量は低下する。その結果、コレステロールの吸収が低下すると報告されている^{8,9)}。

ラットの評価において、大豆胚芽油が糞中への中性ステロイド排泄を促進することを確認しており¹⁰⁾、大豆胚芽油のコレステロール低下作用は大豆胚芽油に含まれる植物ステロールによる腸管でのコレステロール吸収抑制作用と考えられる。

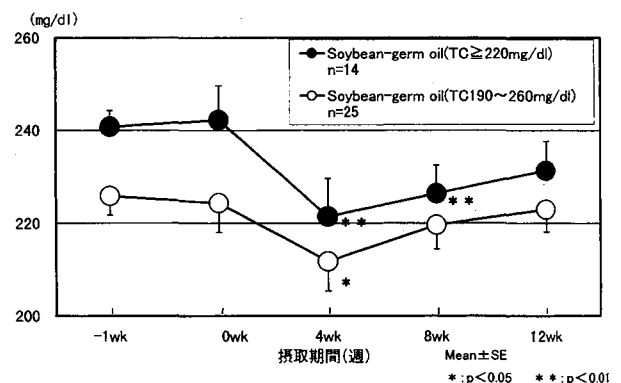


図3 大豆胚芽油長期摂取における血清コレステロール変化

Figure3 Changes in Total Cholesterol in the Soybean-germ Oil intake

Comparison of categories based on Initial Value. closed circles: total cholesterol value is upper 220mg/dl, n=14, open circles: total cholesterol value is 190~260 mg/dl, n=25 Values are mean ± SE. **P<0.01 *P<0.05 from the start of the study (0week).

5. おわりに

大豆胚芽油は大豆のステロールを豊富に含む食用油であり、食用油として日常的な量を摂取することで、コレステロール値が高めの方において、コレステロール値の上昇を抑制し、適正域に維持する効果が認められたことから、動脈硬化などの生活習慣病のリスク低減に役立つものと期待される。

参考文献

- 1) 健康栄養情報研究会編, 国民栄養の現状 平成12年厚生労働省国民栄養調査結果P63 第一出版 (2002)
- 2) J. Stamler, D. Wentworth & J. D. Neaton, *JAMA*, 256, 2823 (1986)
- 3) Department of Health and Human Services (Food and Drug Administration) , Food labeling: Health claims; Federal Register Vol. 65, 21CFR Part 101 (2000)
- 4) Y. Ozawa, H. Sato, A. Nakatani, O. Mori, Y. Hara, Y. Nakada, Y. Akiyama & Y. Morinaga, *J. Oleo Sci.*, 50, 217 (2001)
- 5) 石崎太一他 第41回日本油化学講演要旨集 p196 (2002)
- 6) H. Sato, K. Ito, K. Sakai, Y. Morinaga, E. Sukegawa, T. Kitamura, H. Shimasaki & H. Itakura, *J. Oleo Sci.*, 50, 649 (2001)
- 7) H. Sato, K. Ito, K. Sakai, Y. Morinaga, I. Tashima, E. Sukegawa, H. Shimasaki & H. Itakura, *J. Oleo Sci.*, in press
- 8) I. Ikeda, K. Yanaka, M. Sugano, G.V. Vahouny & L.L. Gallo, *J. Lipid Res.*, 29, 1573 (1988)
- 9) I. Ikeda, Y. Tanabe & M. Sugano, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 35, 361 (1989)
- 10) 原佳子他 第55回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集p16 (2001)

略歴

佐藤 斉(さとう ひとし)

1991年	東北大学農学部食糧化学科修士課程 修了
	味の素株式会社入社 中央研究所配属
1999年	同 食品研究所配属

シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」-4- ニュートリゲノミクスの国際的動向

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

By the rapid growth of so called “omics” science such as transcriptomics, proteomics, metabolomics, nutrigenomics technology came into nutrition science. Applying genomics tools in nutrition research, influences of nutrients to metabolic pathways and homeostatic control and the effect in the early phase of a diet-related disease could be understood. New biomarkers for the functional foods, whose health claim is discussed for the global standards of the evaluating system, are expected to be developed by nutrigenomics technology. Participated the 2nd International Nutrigenomics Conference, the author introduces the updated information on the research and development in this field, including the relationship between nutrients and the physiological functions, metabolism related issues, personalized nutrition and genetic screening.

1. はじめに

人間のゲノムの全塩基配列が解析されたことにより、関連する技術の開発が一挙に進み、transcriptomics、proteomics、metabolomicsなどの“-omics”科学が栄養学研究においても、活用されるようになった。現在、脚光を浴びているニュートリゲノミクスとは栄養研究に遺伝子科学を応用する技術であり、遺伝子発現とそれに伴う酵素の代謝経路の促進と抑制を網羅的に解析できる。この技術を活用することにより、栄養素が代謝経路とホメオスタシスにどのように影響を及ぼし、それにより生活習慣病の進行段階にどのように効果を発揮するかを理解することが可能になる。ニュートリゲノミクスは多成分での解析が可能であるため、混合系である食品に相応

しい技術である。更に、病気の症状が発現する前段階の解析ができるため、食品の持つ一次予防の機能（疾病のリスク低減）を解明することも可能となる。

疾病のリスク低減に関する表示は1998年にEUのFunctional Food Science in Europe (FUFOS) プロジェクトにおいて提案され、1999年にはCodex委員会表示部会の国際基準となるガイドラインに取り入れられた。更に、2003年のオタワでのCodex表示部会において疾病のリスク低減の表示を国際基準として最終のStep 8に上げることが決定された。しかしながら、疾病のリスク低減表示については、我が国だけでなく海外でも「予防」との差が明確でないことが問題点として論議を呼んでいる。ニュートリゲノミクスの解析結果が蓄積されて行くと従来使用されてきた生化学的バイオマーカーによる評価と合わせ

Applying Nutrigenomics to Food Sciences -4-
International Movement of Nutrigenomics

Dr. TOSHIO SHIMIZU
Fresco Japan
Scientific Adviser to ILSI Japan

て、有効性を定量的に解析することになり、生活習慣病の種類毎に、バイオマーカーと疾病・リスク因子との関係が解明される。その結果、「予防」と「リスク低減」の差を明確に表現する方法を生み出すことが期待される。更に、ニュートリゲノミクスは個人の遺伝子情報を解析し、各人のGenotypeに相応しい食品を提供するテーラーメイド食品の開発を実現する技術でもある。

今回、アムステルダムで、約100人の国内外の研究者を集めて第2回の国際会議が開かれたため、そこで得られた知見を基に、ニュートリゲノミクスの国際動向をまとめた。

2. ニュートリゲノミクスの技術領域とその可能性

(1) 機能とメカニズム解析

ニュートリゲノミクスは栄養素により発現する転写因子とそれらがターゲットとする遺伝子を同定し、関連する代謝経路を解明することにより、栄養素およびその代謝物によって起きる細胞や臓器特異的な遺伝子発現シグナルを検証することができる。

U. Silerらによって報告されたリコペンとビタミンEによる前立腺がんへの効果はその例である。雄のコペンハーゲン・ラットを用いて、3試験群の食餌中にはそれぞれリコペン200ppm、ビタミンE 540ppm、あるいはその両方を添加した。腫瘍組織を分析しリコペンとビタミンEによって誘導された遺伝子制御を調べた結果、対照群と比較して、リコペン、ビタミンE投与群はともに腫瘍組織中の遺伝子発現を制御していた。ビタミンEはアロマターゼを抑制することによってエストロゲン代謝を阻害していた。リコペン投与群および併用投与群では、腫瘍組織遺伝子の70%が抑制され、前立腺における遺伝子発現に対するリコペンの阻害作用を示唆した。どちらの群でも、最も強く抑制がみられたのはステロイド・シグナルのターゲット遺伝子であり、最大で1/24まで抑制されていた。腫瘍組織中のステロイド合成に関する遺伝子が制御され、腫瘍組織におけるテストステロンの活性化およびシグナリングのエンドクリン回路を阻害することにより、前立腺がんの抑制効果を有すると示唆された。

K.S. Kornmanらは、n-3高度不飽和脂肪酸、イソフラボン、抗酸化ビタミンを用いて、免疫-炎症反応が栄養素の影響を受けることを明らかにしたと報告した。先天性の免疫反応に関する主要な分子経路について、ニュートリゲ

ノミクスと免疫-炎症メカニズムの2つの観点から検討し、遺伝子発現に対する栄養素の役割と栄養素によって影響を受ける作用機構に関連する遺伝子変異の役割を明らかにしている。先天性免疫反応のマーカーに対するインターロイキン1 (IL-1) 遺伝子変異の影響、心血管疾患に対するヒトでの効果、心血管疾患の症状発症における酸化型LDL-コレステロールとIL-1遺伝子変異との相互作用について検討した結果、上記の食品成分が心血管疾患のリスクを低減する効果を有することが示唆された。このことより、ニュートリゲノミクスは免疫メカニズムの遺伝学、慢性疾患における炎症反応の役割、食品成分の主要な炎症制御反応への効果に関して、有用な手段になると期待される。

日本の加藤先生の報告では、グルテンによりコレステロール合成に関与する数種の遺伝子とコレステロール処理の律速酵素の遺伝子発現が増加し、その結果として血中コレステロールが低減することがラットで明らかにされた（詳細は本誌No. 75, p13～p17参照）。

Mullerは食品成分によって発現に影響を受ける遺伝子とタンパクとの関係が生体恒常性（ホメオスタシス）と制御経路を踏まえて解明されたとされるものを表1のようにまとめている。このアプローチには突然変異マウスモデルと細胞モデルは欠かせない手法であり、遺伝子やタンパクの発現に対する栄養素の制御メカニズムを示す分子経路を解明できると報告している。

表1 栄養素-遺伝子相互作用を介する転写因子経路
Table 1 Transcription-factor pathways mediating nutrient-gene interactions

栄養素	化合物	転写因子
主要栄養素		
脂質	脂肪酸	PPARs, SREBPs, LXR, HNF4, ChREBP
	コレステロール	SREBPs, LXR, FXR
炭水化物	グルコース	USFs, SREBPs, ChREBP
タンパク質	アミノ酸	C/EBPs
微量栄養素		
ビタミン	ビタミンA	RAR, RXR
	ビタミンD	VDR
	ビタミンE	PXR
ミネラル	カルシウム	Calcineurin/NF-ATs
	鉄	IRP1, IRP2
	亜鉛	MTF1
その他の食品成分		
	フラボノイド	ER, NF- κ B, AP1
	生体異物	CAR, PXR

AP1: 活性化タンパク1、CAR: 構造的活性受容体、C/EBP: CATTエンハンサー結合タンパク、ChREBP: 炭水化物応答因子結合タンパク、ER: エストロゲン受容体、FXR: フアルネソイドX受容体、HNF: 肝細胞核因子、IRP: 鉄制御タンパク、LXR: 肝X受容体、MTF: 金属応答転写因子、NF- κ B: 核因子 κ B、NF-AT: 活性T細胞核因子、PPAR: ペルオキシソーム増殖活性受容体、PXR: プレグナンX受容体、RAR: レチノイン酸受容体、RXR: レチノイドX受容体、SREBP: ステロール応答因子結合タンパク、USF: 上流制御因子、VDR: ビタミンD受容体

M. Muller, Wageningen University Nature reviews Genetics Vol 4, p315-322, April 2003

突然変異マウス、特にノックアウトマウスは栄養素がどの転写因子に関与しているかを明確にする上で有効な手段となる。ノックアウトマウスモデルの例として、高度不飽和脂肪酸(PUFAs)の脂質代謝に対する影響を調べた最近の実験が報告されている。PUFAsは通常、脂肪酸の酸化反応に関与する複数の遺伝子の発現を促すが、ペルオキシゾーム増殖活性受容体(PPAR α)欠損マウスではこの反応が起こらない。この欠損マウスでは、PUFAsは脂質生成に関わる遺伝子発現を抑制することが明らかになった。同様に、レチノイン酸受容体欠損マウスはビタミンAの分子レベルでの作用機序の解明に役立つ。ノックアウトマウスを用いた他の研究例を表2に示す。

表2 栄養学に関連した遺伝子発現の研究一覧
Table 2 Gene-expression profiling studies related to nutrition

分野	主題	使用動物	組織
加齢とカロリー制限	カロリー制限による加齢関連遺伝子発現の逆戻り	マウス マウス マウス マウス	骨格筋と能 肝臓 心臓 脳
代謝症候群	インスリン耐性	ヒト	骨格筋
糖尿病	DNAのメチル化 TGF	ヒト ヒト	多種 脾臓ランゲルハンス島
特定の転写因子の役割	HNF1 HNF4 α LXR α PPAR α MTF1	マウス マウス マウス マウス マウス	肝臓 肝臓 脂肪 肝臓 胎仔肝臓
栄養素による遺伝子制御	亜鉛 脂肪酸 たんぱく質 短鎖脂肪酸	ラット ラット ラット ヒト	腸管 脾臓 肝臓 大腸

HNF: 肝細胞核因子、LXR: 肝臓X受容体、MTF: 金属応答転写因子、PPAR: ペルオキシダーゼ増殖活性受容体、TGF: 形質転換成長因子
M. Muller, Wageningen University,
Nature reviews Genetics Vol 4, p315-322,
April 2003

使用できるノックアウトマウスの種類が増えれば、栄養素のシグナル経路解明もより一層進み、代謝と刺激シグナル経路との相互作用を解く手がかりが得られる可能性がある」と報告している。

(2) システム生物学への展開

J. Greef、B. OmmenやMullerは、ニュートリゲノミクスの手法をシステム生物学(systems biology)へ発展させることの必要性和有用性を強調している。これは栄養素とターゲットとする遺伝子との分子レベルでの相互作用を明らかにする前項の研究に加えて、特定の栄養素に関連する遺伝子やタンパク、代謝シグナルを全てリストアップし、栄養素によって引き起こされるホメオスタシ

スの微量な変化を総合的に研究するというものである。前項の研究は、食品と疾病の関係を研究することが主となるのに対して、この手法では、全体のホメオスタシスの中での微量な変化を総合的に捉えることにより、病気になる前の先行指標を見出すことができ、食品と健康との関係を探ることができる。

この研究を進めるためには、栄養素および主要代謝物によって起きる臓器特異的な遺伝子発現シグナルを検証することや、食事が関与する疾病を誘発する代謝制御異常のプロセスを知るために栄養素に関わる制御経路と病気の前期段階に関連する代謝経路との相互作用を解明すること、食品が関与する糖尿病や高血圧、動脈硬化などの疾病のリスクファクターとなる遺伝子型をヒトで同定し、その関与の度合いを定量すること、更には食品の影響を受ける初期の代謝制御異常を示すバイオマーカーを構築することが必要であると述べている。

トランスジェニック動物や細胞モデル、RNA干渉(RNAi)、遺伝子発現の誘導システム(Tet-Onのようなテトラサイクリン誘導発現システム)などの従来の分子生物学は、遺伝子発現レベルや栄養素センサーの機能を調節するのに必要であり、それらを総合的に利用することにより栄養素のターゲット遺伝子の発見や、メカニズムの解明が可能になる。システム生物学において病気の先行指標である分子マーカーを同定するためにも、Transcriptomics、Proteomics、Metabolomicsの連携が必要となる。

(3) テーラーメイド食品

栄養に関する生体反応、例えばコレステロール低下や高脂質あるいは低脂質な食事に対する反応に、遺伝的に異なる特質があることが知られている。ヒトの代謝異常と同等であるマウスにおいて、高脂質な食事が脂肪生成に及ぼす影響の強さおよび糖尿病のリスク上昇に関連する染色体部位が同定されている。この結果は、食事による脂肪生成に関与しているのは一遺伝子ではなく、遺伝子変異のネットワークであることを示唆している。更に、マウスを用いた実験により、食品に対する嗜好性などのより複雑な特質についても、遺伝子型で説明できることが示されている。

H.-G. Joostは、最近同定された一遺伝子変異の例として味覚受容体の変異型について報告している。これは食品成分に対する生体反応における一遺伝子変異の例であり、味覚の鋭敏性という、より複雑なメカニズムの原因

であることが示された。多くの複雑な資質や疾病が遺伝子多型により説明できるのと同様に、栄養素に対する生体反応の多様性のほとんどは遺伝子多型に基づいていると考えられる。更に、マウスの体重増加は遺伝的要因のみならず、母体から受け継いだ非遺伝的な環境、おそらく主要栄養素により作り出される体内環境によって「プログラミング」されていることが示された。このことは例えば、マウスの胎児期において特定の食事を摂取させることにより、DNAのメチル化が起こり、その後の遺伝子発現が変化することから示唆される。こうした動物実験や将来的にはヒトにおける研究が、ヒトの疾病予防や好ましい食事の確立のためには非常に重要になるであろう。

J. M. Ordovasは、遺伝的因子と健康状態との相互関係に着目し、ある種の食事に感受性の高い人を特定したり、感受性に対する個人差の発生する機序を分子レベルで解明した結果を報告している。遺伝子と食事の関連性を解明する研究において、心血管疾患リスクファクターと候補遺伝子上の特定の対立形質との間に相互作用があることが実証された。

食事性脂肪に対する血中コレステロールの上昇作用を持つAPOE遺伝子上にapoE4形質を持つ男性では食事の変化によりコレステロールが変化するが、APOA4-360遺伝子多型上にAPOA4-2形質を持つ人のコレステロール値は、食事の変化に影響されない。食事から摂取する高度不飽和脂肪酸の血中コレステロールに対する影響が、APOA1遺伝子上のプロモーター部位の多型によって変化することも報告された。すなわち、75番目のグアニンがアデニンである人は、高度不飽和脂肪酸の摂取が増加するとHDL-コレステロールも上昇する。一方、その部位がグアニンの場合は高度不飽和脂肪酸の摂取量が増加するとHDL-コレステロールは低下する。PPARAとPPARG部位に関しても同様の関係がみられた。しかし、このような発見はまだごく一部であるため、ここで得られた知見を臨床的あるいは予防的に活用するには、BMIや性別、疾病状態、人種、遺伝子といった他の相互作用に関わる多くの遺伝子やより複雑な解析が必要である。

R. Gill-Garrisonは、個人の遺伝子型を解析して食事指導を行う会社Scionaを紹介した。既にアメリカで1枚149ユーロのチップを用いて営業を実施しているとのことである。サンプルは頬の内側を採取用綿棒でこすって採取する。下記の7種類の遺伝子多型を分析する。

皮膚・毛髪などの修復関連：MTHFR 遺伝子

フリーラジカル関連：MnSOD遺伝子

解毒作用関連：CYP1A1、GSTM1、GSTP1、GSTT1遺伝子

アルコール代謝関連：ALDH2遺伝子

この遺伝子多型の解析結果を基に、肉・魚・野菜・果物・穀物・飽和脂肪酸・砂糖・抗酸化ビタミン・葉酸・アルコールなど摂取に関する食生活、喫煙・体重調節・運動などの生活習慣について個人ごとのアドバイスをを行うとのことである。

(3) ニュートリゲノミクスからパーソナルニュートリションへ

A. Jungの報告によれば、米国にある国際食品情報協議会(International Food Information Council)のフォーカスグループによる研究では、消費者にとってニュートリゲノミクスという言葉はわかりにくい、恐ろしい、数学的、病気の名前のように聞こえる、などと受け止められていた。消費者は明らかにニュートリゲノミクスより、パーソナルニュートリションまたは個人別栄養学(individualized nutritionまたはpersonalized nutrition)という言葉为好むことがわかった。更に、消費者は栄養学的な情報が自分や家族の健康をより良くするために役立つことはわかっており、遺伝学的な運命をある程度コントロールするのが可能なことを好ましく思っている。

EUにおける消費者のニュートリゲノミクス(栄養-遺伝子相互作用)に対する調査の結果、消費者は健康的な食事がどういうものか知ってはいるが、自分の食生活を変える必要はないと考えており、食習慣を変えるのは非常に困難だということが示された。このように食生活を改善することの動機が弱い現状において、個々人に合わせた栄養、すなわちパーソナルニュートリション(Personalized nutrition またはIndividualized nutrition)という考え方は、より健康的な食事を取り入れるよう消費者に働きかけるきっかけになると考えられる。

(4) 解析機器

H. Irthから、食品抽出物中の生物活性物質を迅速に特定し、同定するハイ・リソリューション・スクリーニング(HRS)という新規のスクリーニング技術が報告された。HRS技術は、生化学スクリーニングと化学分析とを組み合わせたものを基本としており、HPLCとコンピュータ

でつながれたマイクロ・フロー反応装置において生化学分析が行われる。同時に、各サンプル化合物はマスペクトルによって質量分析される。60分以内に、生物活性物質の総数と各化合物の分子量、マスペクトルなどの化学的データが得られる。アンジオテンシン変換酵素(ACE)を用いたケーススタディでは、機能性食品抽出物の解析にHRS技術が応用できることが示された。

3. ディスカッション

初日の、講演と懇親会との間の1時間強の時間を使って、ニュートリゲノミクスに関する下記の3つのテーマについてディスカッションが行われた。

- ①薬品と食品の間の境界
- ②ヨーロッパにおけるニュートリゲノミクス
- ③現実化した科学とその関係者(消費者、法律家など)とのコミュニケーション

筆者は①のディスカッションに参加し、興味ある話が聞け、有意義であったので、その概要を報告する。

1. 薬品ゲノミクス(pharmacogenomics)と栄養ゲノミクス(nutrigenomics)に差異があるか?

<差異>

- ①nutrigenomicsは天然品を取り扱うが、pharmacogenomicsはそうではない。
- ②pharmacogenomicsは病気の治療が主な目的であるが、nutrigenomicsは予防またはリスク低減である。
- ③nutrigenomicsは混合物が対象となるが、pharmacogenomicsは主成分が単一である。
- ④nutrigenomicsは食経験のある既知物質が中心であるが、pharmacogenomicsは新規物質を対象とすることが多い。

<共通点>

- ①生物の遺伝子を網羅的に扱う技術であることは、nutrigenomicsでも、pharmacogenomicsでも同じである。
- ②いずれも、健康・病気に関する遺伝子を解析することでは共通である。

2. 栄養はゲノミクスの応用分野であることを、一般大衆および行政に納得させるために何をすることが必要か?

- ①GMOを含む遺伝子に関する正しい知識を伝える必要がある。



- ②タバコの害をいくら啓蒙しても減らないように、基本的に難しい。オランダの喫煙者は増加しており、30%を越えた。

- ③それは会社の宣伝が上手いためであり、ニュートリゲノミクスの宣伝をする会社はまだない。

- ④大衆の教育は難しいが、できる。例えば、葉酸の胎児に対する効果を啓蒙した結果、8年間で50%の対象女性が葉酸を摂取するようになった。

- ⑤日本には個別評価型の特保制度があり、現在約400が許可されて、消費者が認知し、市場も拡大している。消費者は健康に関する情報を知りたいがっている。問題はヘルスクレームの科学的実証が難しいことであるが、ニュートリゲノミクスはそのための良いツールになると期待される(筆者の発言)。

- ⑥ニュートリゲノミクスの用語は広義にはβカロチン強化穀物などGMOを含む。狭義のニュートリゲノミクス(栄養または食品による遺伝子発現の調節)をGMOからは区別する用語の提案をすることにより、一般大衆のGMOに対する恐怖感をなくす必要がある。

⇒これについては次の日の発表で、“Individualized Nutrition”および“Personalized Nutrition”の言葉が提案された。

4. 今後の展望

ニュートリゲノミクスはひとつの新しい道具である。それは遺伝子増幅技術とハイブリダイゼーションの微細チップ化技術の組み合わせによりできている。そして、得られた結果は膨大な情報量であり、その全てを解析するには網羅的なデータベースが必要であり、解析には多

大の時間と労力が必要となる。しかしながら、液体クロマトグラフィーやNMRなしに現在の生化学の発展は考えられないように、ニュートリゲノミクスには無限の可能性があり、今後の食と健康の分野の発展には欠くことのできない技術であると考えられる。一つ一つの生体内反応を解明しなければならなかった機能性成分のメカニズムが、3万もある遺伝子発現の情報により、生体内の代謝マップ全体の動きが一挙に数値化される。

この技術はすでに医薬品のメカニズム解析に用いられてきたため、基礎技術は確立し、チップに載せるセル遺伝子の数も、装置の操作性も飛躍的に向上している。

しかしながら食品は医薬品と下記の点で異なるため、医薬品とは異なる機能性研究が必要であるが、ニュートリゲノミクスは食品の機能研究に相応しい特徴を有していると考えられる。

- ①摂取対象は、主として健康人または半健康人である。
- ②生理機能成分は高度に精製されることはなく混合系で利用される。
- ③食品は食経験のある成分よりなっている。
- ④機能評価は疾病の治療効果ではなく、健康の維持・増進効果、更には疾病に至る前の予防（リスク低減）効果に対する評価である。

このような特性を持つ食品の研究開発を進める上で、ニュートリゲノミクスにより下記のことが可能になると期待される。

- (1) 混合系での機能成分の有効性評価、特に生活習慣病の初期段階での有効性評価
- (2) 安全性評価
- (3) 食品成分間または食品と医薬品間の相乗・相加・相殺効果の解明
- (4) 遺伝子多型による機能性食品の個人別処方

最終的には、ニュートリゲノミクスは個人毎に最適の食品を明らかにして提供することで、食事に関わる生活習慣病を予防するための個人を対象とした継続的な栄養戦略を作り上げることを可能にする技術である。

このようにゲノミクス技術は食品こそ、その長所を最大限発揮できる分野といえよう。

欧米では、今回のコンフェレンスも含め各種のプロジェクトにより情報の共有化も進み、食品の機能性や安全性の解明に寄与する情報が蓄積されてきている。それらの情報の基となる遺伝子プロファイリングが国際的な評価基準の一つとなって来れば、ニュートリゲノミクスの

情報なしには製品の有効性や安全性を論じることができなくなる可能性もある。既に、OECDの化学物質安全性評価にDNAマイクロチップが用いられ、国際基準になろうとしている。機能性食品の研究開発と制度化のパイオニアである日本が、ニュートリゲノミクスの急激な発展期において現状では遅れをとっていることは明らかである。ニュートリゲノミクスは単に得られた遺伝子プロファイルの結果を眺めていても開発の成果につながることは少ない。一大学、一企業が情報を長期間内部に止めてしまえば、たとえ日本の中では前を走っていても、世界の進歩の中では、駅伝に例えれば繰上げスタート組のトップでしかない。医薬品に比べて研究開発費の少ない食品及び栄養の分野においてニュートリゲノミクスによる成果を出して行くためには、大学及び各企業で得られた結果をできる限り共有することが必要である。このことにより欧米に追いつき、追い越すことが可能である。

世界は広く、多くの研究者がこの分野で鎬を削っている。各研究グループの国内での情報の共有化に加えて、日本の成果を海外で発表することにより、国際会議の場で議論に参加し、その議論の中から最新の情報と考え方をいち早く取り入れることも必要である。昨年（2003年）12月に発足したILSI Japanの東大冠講座をその良いきっかけとし、食と健康の分野で、日本が世界のリーダーとなることを期待したい。

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プレスコ・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

サウロポス・アンドロジナス(アマメシバ)の安全性問題

独立行政法人 国立健康・栄養研究所
食品表示分析・規格研究部



呉 堅



梅垣 敬三

Summary

Sauropus androgynus (SA, which is called "Amameshiba" in Japan), a member of *Euphorbiaceae* family, is a kind of vegetable cultivated in India, Malaysia, Indonesia, southwest China, and Vietnam. The leaf of the vegetable is widely consumed and is normally ingested after cooking. In late 1994, SA was imported into Taiwan from the Indo-Malaysia region. Some Taiwanese, especially young and middle-aged women, have been ingesting SA regularly because they believe that SA might have a remarkable effect on weight reduction. By the end of 1995, over 200 patients have developed progressive dyspnea and cough after consuming SA in Taiwan. In August 2003, 3 patients who ingested the extract of SA leaves and had strikingly similar clinical presentations to Taiwan's case were reported in Japan. The sales of processed foods of SA were prohibited dated September 12 based on Food Sanitation Law in Japan by Ministry of Health, Labour and Welfare for preventing future healthy damage, which could be caused by SA. We believe that if the case of health food-induced problems in the past is made the best use of, a similar problem can be prevented.

1. はじめに

2003年8月にアマメシバ(学名: サウロポス・アンドロジナス)の加工品によるものと疑われる重度の健康被害事例が2件、厚生労働省に報告された。同様な健康被害の事例は1994年から1995年にかけて台湾で多数報告されていた。厚生労働省はこの健康被害の拡大を防ぐため、食品安全委員会と薬事・食品衛生審議会の意見を聴取したうえ、食品衛生法第4条の2第2項に基づきアマメ

シバの粉末・錠剤などの販売を9月12日付で禁止、官報に告示した。さらにこの措置について、厚生労働省は国民から幅広くコメントを募集することにし、その提出方法などを発表した。今回のアマメシバに対する販売禁止の措置の発動は、台湾において同様の被害事例が多数認められていることから、食品衛生上の危害の発生を防止するための緊急措置と考えられている。

本稿では、アマメシバの利用実態、健康被害の事例およびその対策について台湾衛生署の報告を中心に紹介する。

Safety Problem of *Sauropus androgynus*
(Amameshiba)

JIAN WU, Ph.D.
Researcher,
Division of Applied Food Research,
National Institute of Health and Nutrition
KEIZO UMEGAKI, Ph.D.
Project Leader,
Division of Applied Food Research,
National Institute of Health and Nutrition

2. アマメシバ(天芽芝)について

アマメシバはトウダイグサ科の植物であり、学名は *Sauropus androgynus*、または *Sauropus albicans* である。アマメシバは、中国の雲南省南部、ベトナム、インド、インドネシア、フィリピンなどの東南アジア地域に生育し、高さが1.5m前後に達する植物であり、野菜として主に葉が食用にされている。葉は深緑色で長さ2~6cm、幅1.5~3cmである。その生育環境は25℃~30℃であり、10℃以下になると成長が停止し落葉する。アマメシバは、マレーシアやインドネシアなどの国々で古くから野菜として食べる習慣がある。現地ではこの野菜を *Chekor manis* あるいは *Asin-asin* と呼ぶ。食べる習慣としては、炒めて食べる、あるいはスープに入れて食べるのが一般的である。マレーシアにおいては1週間に1回116~200g程度を摂取しているという調査結果がある。

文献によると、アマメシバの葉1kgに、タンパク質70g、脂肪10.4g、カルシウム7.4g、鉄0.21g、β-カロテン0.01g、ビタミンC 1.0gが含まれている。そのほか、アマメシバは薬物成分であるパパペリンを含有するという報告もあり、大量摂取することによりめまいや意識障害などの副作用を起こす可能性が指摘され、高齢者は大量に摂取しないようにという勧告が出されていた。しかし、マレーシアではこれまでにこの野菜による中毒の報告はなかった。日本で問題となったアマメシバ商品について、国立医薬品食品衛生研究所等が検査したところ、パパペリンは検出できなかったと報告されている。

3. 台湾におけるアマメシバによる健康障害について

アマメシバは1982年頃、“守宮木”という名の野菜として台湾に輸入された。その後、減肥効果があると宣伝され“減肥菜”という名称で爆発的に栽培して摂取されるようになった。1994年から1995年にかけて、アマメシバの摂取との関係が疑われる肺機能障害の症例が多数報告された。被害者の多くはアマメシバをダイエット目的で利用した女性であり、それらの症例報告をまとめると、患者数は計278人で、うち9人死亡、8人が肺移植手術を受けていたという。筆者らは台湾の行政機関“衛生署”の協力を得て、台湾行政院衛生署がまとめたアマメシバに関する報告(1996年3月25日付)、および被害発生当時の緊急対応策を入手した。その主な内容を紹介する。

(1) アマメシバに関する台湾行政院衛生署の報告

台湾における最初の中毒症例は1994年8月23日に報告された。被害者は55歳の女性で40数日間アマメシバを摂取し、不眠、食欲不振と呼吸困難などを訴えて受診した。当時、アマメシバによる中毒であることは確認できなかった。1995年6月から8月にかけて、台湾各地からアマメシバの摂取による中毒が疑われる症例が多数報告された。被害者の多くは、肥満の若い女性で、呼吸困難を訴えて受診したケースが多かったが、既知の呼吸器疾病としては診断できず、詳細を聞いたところ、全ての患者がアマメシバを摂取したことが判明し、その野菜との関連が疑われた。衛生署は、アマメシバによる中毒事例の因果関係を検討するため、1995年8月25日以前に衛生署に通報された44例の患者に対して、電話による聞き取り調査と患者のカルテ資料の調査を行った。その結果、44例のうちの3例は、喘息の既往歴があるため、検証対象から除外した。残る41例に対する調査の結果は以下の通り。

患者における毎日の平均摂取量は131g、平均食用日数は35日、平均累積摂取量は4,100gである。アマメシバの産地、食べ方(生、加熱など)、食べる部位(葉、茎)、保存方法(冷蔵など)、調味料の添加などの相違にかかわらず、中毒症状を発症した。呼吸困難は主要な症候で、摂取期間中、あるいは摂取中止後ある期間経過した後にも発現した。12名の患者の肺機能測定結果では、全て閉塞性肺疾患の所見を示した。また一部の患者におけるPerfusion and ventilation scanの検査結果では、両側肺の下部および、左中肺部の閉塞性肺疾患を示した。高解像度の胸部コンピューター断層撮影(HRCT)は気管壁の肥厚および拡張の変化を示した。その他、患者の肺組織病理切片の結果から、器質性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎と診断された。他の臨床症状は、睡眠障害、食欲不振であり、一部の患者では皮疹、不整脈が見られた。これらの症状については、アマメシバ摂取を中止しなくても次第に消失した。最も患者に長期間苦痛を与えたのは閉塞性肺疾患による呼吸困難であった。

以上の中毒症例は、全ての被害者において共通の特徴がある。それはアマメシバを摂取したことである。すなわち、アマメシバがこの中毒事例と関係していることはほぼ否定できない。アマメシバはマレーシアにおいて長年の食経験があるが、類似する中毒報告はなかった。ところが、台湾において数多くの中毒症例が発生した。ど

のような原因によってこのような違いが起きているかについて、衛生署は以下の可能性を推測した。

(A) 利用者側の要因：

1. 潜在的な疾病との関係：中毒を起こしやすい個体であることが疑われたが、多くの中毒患者では、肝、腎および肺の既往歴はなかった。言い換えると、健康人でも発症しており、潜在的な疾病とのかかわりは否定された。
2. 代謝性の素因：一部の患者にはある特殊の酵素が欠乏しているか、あるいは、ある特殊の酵素が異常に活性化しているか等、体質との関連が想定されたが、特定することはできなかった。
3. 感染後の交叉反応との関連：一部の患者では、発症の数日前に軽い風邪をひいていた。風邪ウイルスの感染による抗体がアマメシバの成分と交叉反応して中毒症状を引き起こすのではないかと推察された。しかし、患者の肺組織の病理切片および血中抗体濃度の検査結果から、その可能性は否定された。

(B) アマメシバ側の要因

1. 食べる部位：マレーシアでは、主に柔らかい葉が食用とされている。台湾では葉と茎を一緒に食べていた。しかし、被害者の中には葉だけを食べていた人もいたため、葉は安全ということとは言えない。
2. 食べる量：報道によると、マレーシアでは1週間に約116～200gを食べている。台湾の人は、痩せる目的で、毎日150gを大量に摂取していた。この量は、マレーシア人の摂取量の約7倍以上であり、摂取量の違いが中毒症状を引き起こした原因である可能性が極めて高い。
3. 調理の方法：一般的な食用の経験から、アマメシバは加熱すれば毒性がなくなり、安心して食用にできるといわれている。しかし、台湾では加熱して摂取した人でも中毒症状が見られ、一般的な食用の経験は不確かのものであると考えられた。
4. ウイルスの存在：アマメシバにウイルスが生存し、そのウイルスが上気道を経由して体内に入った可能性が考えられた。しかし、肺組織の病理切片からウイルスは発見できず、その可能性は否定された。

5. 他の外来物質：例えば残留農薬や痩せる薬物成分の添加の可能性が考えられた。しかし、アマメシバのサンプルおよび患者の血中、尿中からそのような物質は検出できなかった。

6. 有毒な亜種が原因の可能性：アマメシバは *Sauropus* 属であるが、台湾の栽培者によると、7種類の亜種が存在している。それらの亜種は外観が非常によく似ている。従って、我々は今回の中毒事件を引き起こした原因物質は有毒な亜種ではないかと推察した。これについては国内の標本を収集し、植物の鑑定や成分分析の結果待ちである。

7. パパベリン成分の関与：確かに一部の中毒患者においては、不整脈、昏睡、めまい、悪心、吐き気、便秘、下痢、皮膚の発疹などのパパベリンとの関連が疑われる副作用が認められた。しかし、より多く認められる呼吸困難、不眠、興奮状態などの症状はパパベリンの副作用には見られないので、パパベリン成分が原因ではないと認識された。

(2) 台湾におけるアマメシバによる健康障害への対応について

台湾の衛生署は、アマメシバによる健康障害の報告を受け、下記のような措置を迅速に取ったという。①衛生署は市場に減肥作用を称する植物の商品が出回っている情報を把握した後、その商品の流通ルートを積極的に調査した。さらに、市民から食用後に体調不良などの苦情が寄せられはじめたことから、直ちに健康被害情報を提供させるためのホットラインを開設した。地方衛生部門は、該当商品の違法な広告内容に対して法律に基づいて処罰を行い、同時にマスコミを介して当該商品を食用しないように市民に呼びかけた。②衛生署は関係する学者や専門家を集め、健康被害に関する検討を行った。その結果、肺障害の発生はアマメシバの食用と密接に関係していることを認識した。そこで、マスコミを通じた情報公開や呼びかけをさらに行った。また、医学的な研究報告を集め、税関に海外からの輸入禁止を要請した。生産者に対しては生産の中止を呼びかけた。また、生産者にアマメシバの生産を停止あるいは他の植物の生産に変更するよう、農業行政部門に対して行政指導を要請した。③本事例を受け、市民に正しい摂取方法(摂取量)に関する認識や正しいダイエットの考え方や方法を教育した。

4. 日本におけるアマメシバによる健康障害について

アマメシバは日本では1996年に沖縄で栽培されるようになった。現在アマメシバの生産量、流通量については明らかではないが、関係生産団体によると、主として沖縄で生鮮アマメシバは年間300トンが生産され、大部分が県外向けに出荷されているとの情報がある。今年の8月に厚生労働省はアマメシバ加工品による健康被害の事例2件(3例)を報告した。3例はいずれも約半年間、アマメシバ加工品を摂取した後に、息切れや呼吸困難などの症状が出現し、閉塞性細気管支炎と診断された。そのうちの2例は、家族内(母と娘)の同期発症である。3例ともに呼吸困難などを引き起こす他の原因が見当たらないこと、ならびに過去に台湾で多数の患者が出た「アマメシバ摂取による閉塞性細気管支炎」と症状、所見および経過が酷似していることから、報告例は台湾の事例と同様にアマメシバの摂取により閉塞性細気管支炎が発症した可能性が極めて高いと考えられた。

5. おわりに

食品や健康食品が関係した健康障害は、食品以外の因子(栄養状態、医薬品との併用、個人の体質など)が複雑に影響するため、その問題が明確になることは極めて稀といっても過言ではない。台湾で発生したアマメシバの問題も、当初はアマメシバが肺障害の原因になっていることが想定できなかった。そのため、国内外において発生した過去の健康障害の事例を把握し、類似した問題の発生に対して、日頃から注意しておくことがとても重要な対策である。

アマメシバは、「栄養価が高く、東南アジア地域では食経験がある」ということから、安心して摂取されていると思う。しかし、本来の食経験は、アマメシバを生で摂取、あるいはダイエット目的に利用するものではなかった。ダイエットや他の健康効果を期待して摂取する場合、本来の食材として摂取するよりも、「大量に、連続して、長期間摂取する」という特徴がある。このような状態では、いくら食経験が過去にあると言っても安全であると断定はできない。

今回の問題に限らず、特にダイエットが関係したいわゆる健康食品の危害事例は、日本で発生した中国製ダイエ

ット食品と肝障害、ベルギーや日本の関西地方で発生したアリストロキア酸を含む生薬(ダイエット食品)と腎障害など、これまでも多くある(これらの情報の詳細は、独立行政法人 国立健康・栄養研究所の「健康食品安全情報ネット」を参照。サイトは<http://humpty.nih.go.jp/food/>)。このような過去の経験を生かして、健康食品による健康障害の惨事が繰り返されないことを望む。

略歴

呉 堅(う ちえん) 学術博士

1984年	中国上海中医薬大学医学部卒業
1999年	日本東京大学大学院生命環境科学系博士課程(広域科学専攻)修了
1990年	中国上海中医薬大学付属病院および付属研究所勤務(臨床医、助手)
1993年	日本東京大学医学部客員研究員
2001年	日本科学技術庁STAフェローとして 国立健康・栄養研究所食品科学部に所属
2002年	独立行政法人 国立健康・栄養研究所 食品保健機能研究系研究員

梅垣 敬三(うめがき けいぞう) 薬学博士

1980年	静岡薬科大学薬学部製薬学科卒業
1985年	静岡薬科大学大学院薬学研究科博士課程修了(薬理学専攻)
1985年	アメリカ合衆国ミシガン州立大学生化学部客員研究員
1986年	国立栄養研究所研究員
1990年	国立健康・栄養研究所主任研究官
1994年	国立健康・栄養研究所室長
2001年	独立行政法人 国立健康・栄養研究所室長
2003年	健康食品の安全性情報ネットワーク構築プロジェクトリーダー併任

受賞:	日本食品衛生学会奨励賞受賞(1994) 日本栄養改善学会賞(2003)
-----	--

第2回PASSCLAIM本会議参加報告

ILSI Japan 国際協力委員会

末木 一夫



要 旨

EUは機能性食品の制度化に向けた活動として1995年にECプロジェクトとしてFUFOSE (Functional Food Science in Europe) を起ち上げ、2000年に健康強調表示(ヘルスクレーム)のType A (Enhanced Function Claims) およびType B (Reduction of Disease Risk Claims) を提案した(3種類の報告書が公表)。このプロジェクトをひきついでPASSCLAIMプロジェクトが2001年からECの合意に基づいた活動として2005年にかけて進められており、CODEX CCFL, CODEX CCNFSU, CODEX Asia, 等と連動した動きとして精力的に進められている。このPASSCLAIMに関する第1回本会議は昨年ベルリンで開催されたが、第2回本会議が今年の10月29～31日にかけて17ヵ国、約70名の参加者を得て、ボルドー(フランス)で開催された。会議はPASSCLAIMのITG - E, F, G, Hによる検討報告発表。当会議参加者で構成された6ワーキング・グループがステアリング・コミッティーによって提案された“食品および食品成分における健康強調表示(ヘルスクレーム)の科学的実証化に関する、より広範囲な中間的＜暫定的＞基準の設定案”について討議し、これらの討議を踏まえてまとめを作成する作業。「EUプログラム(食品の質と安全)」。「栄養・健康強調表示に関するEU規則案に関する最近の展開」から構成されており、本会議の結論が出された(結論については、誤解があると良くないので、報告書を入手後、紹介させていただく)。その結果は、各ITGの報告書と共に学術誌に投稿される。本報告においては、PASSCLAIMプロジェクトの紹介と第2回PASSCLAIM本会議の概要を紹介する。各ITGの詳細な報告については別の機会にできればと思っている。

<Summary>

EU successfully completed FUFOSE (Functional Food Science in Europe) project<1995 - 2000> for suggestion of claims for both Type A (Enhanced Function Claims) and Type B (Reduction of Disease Risk Claims) together with 3 publications.

After closing this project, EC concerted action “Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods (PASSCLAIM)” was initiated <2001 - 2005>. Aims of PASSCLAIM are the followings.

- 1) To produce a generic tool with principles for assessing the scientific support for health-related claims for foods and food components which are eatable and drinkable
- 2) To evaluate critically the existing schemes which assess the scientific substantiation of claims
- 3) To select common criteria for how markers should be identified, validated and used in well-designed studies to explore the links between diet and health

Based on such aims, the first plenary meeting was held last September at Berlin. And then, The second plenary meeting of PASSCLAIM was held at Bordeaux on 29 - 31 October 2003 under about 70 participants (17 countries). The aims of this meeting are as follows:

- 1) To present the reports of the individual theme groups
 - (E) Insulin sensitivity and diabetes risk
 - (F) Diet-related cancer
 - (G) Mental state and performance
 - (H) Gut health and immunity
- 2) To evaluate the applicability of the draft of wider interim criteria
- 3) To develop a further set of wider interim criteria that will be finalized by the Consensus Group

At this meeting, a set of wider interim criteria was discussed. Conclusion of the second plenary meeting will be published next year together with the report of ITGs (E, F, G, H). And many scientific issues are also simultaneously presented. I will be able to introduce or report these issues at the other chances later.

第2回PASSCLAIM (Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods) 本会議：＜2003年10月29～31日、ボルドー・フランス＞に参加したので、その概要について紹介する。

1. 第2回PASSCLAIM本会議の背景

ILSIヨーロッパはECの合意をもとにした行動（以下：CA）である“PASSCLAIM”を2001年4月に開始し、2005年の終了予定期間までに、適切な確証された評価項目を用いて実証された正しい証拠に基づく高度機能表示（Enhanced Function Claims：タイプA表示）と疾病のリスク低減表示（Reduction of Disease Risk Claims：タイプB表示）を提唱した、ヨーロッパにおける機能性食品の科学（FUFOSE）におけるCAを築き上げる、PASSCLAIMの目的について下記に記載する。

- 1) 飲食に供する食品及び食品成分に関する健康強調表示（以下：ヘルスクレーム）について科学的に評価できる原則を有する一般的なツールを創りあげること。

- 2) 表示の科学的実証を評価する既存のスキームを批判的に評価。

- 3) 食事と健康の間の関連性を検討する、十分に計画がたてられた試験で用いられ、同定、確証されるべきマーカーに関して共通の基準を選択する。

本プロジェクトの第1期では、3件の生理学的分野（心血管系疾病・骨の健康と骨粗鬆症・運動能力とフィットネス）に焦点をあてた各評価検討グループ（以下：ITG）がこれらに関連する表示を支持するマーカーの現在の活用と実証の関係について批判的に評価した。第4番のITG（ITG-D）では、このような表示を規制するスキームに関する現在の世界の状況を総括した。上記のITG - A, B, C, Dの検討評価報告に基づいて、中間的＜暫定的＞基準のドラフト設定（a draft set of interim criteria）が作成され、第1回PASSCLAIM本会議で討議後、今年の3月に発表された（*European Journal of Nutrition*, Vol. 42, Supplement 1）。

第2期では、4件の生理学的分野（インスリン感受性と糖尿病のリスク：ITG-E・食事関連性ガン：ITG-F・

精神状態と行動：ITG-G・腸の健康と免疫能：ITG-H)において、基準の中間的＜暫定的＞設定がどのように利用されるべきかをレビューした。この作業に基づいて、第2回PASSCLAIM本会議において、より広範囲の中間的＜暫定的＞基準の設定が創りあげられ、レビューされる。

第3期、すなわち最終期では、食品と食品成分に関するヘルスクレーム関連表示についての科学的な支持についての合意基準が、アカデミア・産業界・行政・消費者の同席の下に開催される第3回PASSCLAIM本会議で評価検討されて承認されることになる。

2. 第2回PASSCLAIM本会議

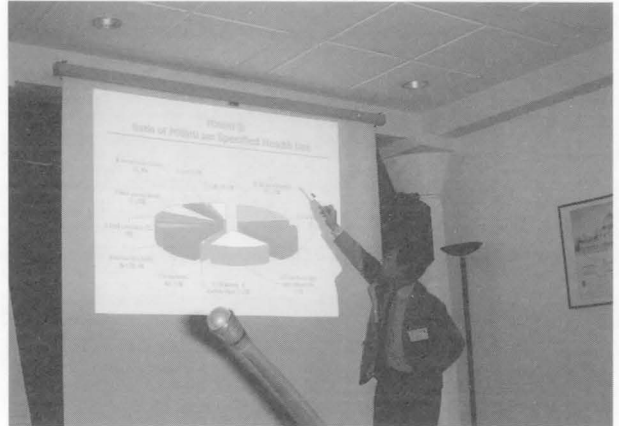
(1) 目的

- ・ ITG - E, F, G, Hの報告発表
- ・ 広範囲な中間的＜暫定的＞基準の設定案 (draft set of wider interim criteria) の適切性についての評価
- ・ 合意グループによって結論づけられる上記設定案のブラッシュアップ

(2) ステアリングコミッティーメンバー

委員長：Prof. Nils-Georg Asp, Lund University and Swedish Nutrition Foundation
(スウェーデン)

委員：Prof. Aggett, University of Central Lancashire, イギリス
Dr. Jean-Michel Antoine, Groupe Danone, フランス
Dr. France Bellisle, INRA, フランス
Dr. Laura Contor, ILSI Europe, ベルギー
Prof. Bruce German, Nestle, スイス
Dr. Jurgen Lucas, European Commission, DG Research, ベルギー
Dr. Detlef Muller, Procter & Gamble, ドイツ
Prof. Gerhard Rechkemmer, Technical University of Munich, ドイツ
Ms. Sandra Tuijtelars, M.Sc., ILSI Europe, ベルギー
Dr. Hans Verhagen, Unilever Health Institute, オランダ



PASSCLAIM Plenary Session中に行われたILSI Europe機能性食品タスクフォース会議で、日本のFOSHUと機能性食品について説明する

(3) プログラム概要

- ・ PASSCLAIMの背景
- ・ ITG - E, F, G, Hグループの報告発表
- ・ 広範囲中間的＜暫定的＞基準の設定案 (draft set of wider interim criteria) の発表
- ・ 6ワーキンググループ(以下：WG)にわかれて、上記案についての討議
(本会議参加者を6等分し6WGが構成される)
- ・ 各WGによる討議報告・議論
- ・ 上記報告・議論に基づいての上記案のWG代表グループによる修正報告
(WG代表グループ：各WG議長および副議長)
- ・ ステアリング・コミッティーによる、上記討議を踏まえた修正案の提出と議論
- ・ より広範囲な中間的＜暫定的＞基準 (set of wider interim criteria) の第2回本会議としての結論発表
(後日、参加者に配布される。現時点では未入手)
- ・ EUプログラム (The Sixth Framework Programme: Food Quality and Safety) の紹介：Dr.Jurgen Lucas (European Commission Directorate-General Research Directorate E: Biotechnology, Agriculture and Food Unit.2:Food Quality)
- ・ EUの栄養・健康強調表示規制における最近の展開：David P. Richardson (Chairman ITG - D)

(4) 食品および食品成分における健康強調表示(ヘルスクレーム)の科学的実証化に関する、より広範囲な中間的<暫定的>基準の設定案

内容の概略は以下のようである。

序文においては、既存の法制化のもとで、科学的根拠にもとづいた機能に関するヘルスクレームをすべきで、科学的実証の質が重要であり、対象となる集団の特定がなされるべきとしてある。

基準においては、科学的実証におけるヒト試験の重要性和その試験を実施するに際して、被験者の特定、食事歴、対象群の設定、摂取量と食事パターン、試験期間、統計手法、摂取量と機能の相関、作用機序の検討、ヒト試験で直接評価できない場合のマーカーの利用に関して、マーカーの精度、特異性、感度、再現性等について記載。

(5) 会議概要

第2回PASSCLAIM本会議には約70名(17カ国：イギリス14、ドイツ8、イタリア7、オランダ7、ベルギー7、フランス6、スイス4、スウェーデン4、フィンランド3、アメリカ2、チェコ2、日本2、ノルウェー2、オーストリア1、スペイン1、デンマーク1、マレーシア1：国名のあとの数字は人数)が出席した。前記したように、ITG-E, F, G, H各グループの検討結果報告を聞いた後に、ステアリング・コミッティーから提出された、“食品および食品成分における健康強調表示(ヘルスクレーム)の科学的実証化に関するより広範囲な中間的<暫定的>基準の設定案”について、6WGに分かれて討議がなされ、それらの討議内容の発表、発表内容についての議論、議論のまとめ、といった手順で会が運営され、最終的にステアリング・コミッティーが本会議結論として、“食品および食品成分における健康強調表示(ヘルスクレーム)の科学的実証化に関するより広範囲な中間的<暫定的>基準の設定”について発表するということに進められた。この発表内容については、細かい部分を詰めた後に後日当会議参加者に配布されると共に、各ITGグループの検討報告内容と合わせて、学術誌(European Journal of Nutrition)に公表される。私のメモでは誤った情報を与えてはいけないので、それらの報告書を入手した時点で改めて紹介したい。

討議内容に関して、特に印象に残ったのは、有効性の評価法としてヒト試験の必要性がすべてのWGから報告されたのに対して、疫学調査の利用については1/3の2WGでしか合意がなされなかったという点である。また、アカデミアからは、医薬品の試験に用いられている用語(例えばプラセボ等)は用いるべきでなく、食品の試験に特有の用語を用いるべきであることが提案された。日本でも現在、ヒト試験について同様の議論がなされているが、かなりスタンスが異なることを感じさせられた。こうした会議ではワーディングに関する議論はつきもので(会議の注意事項にはワーディングの議論は避けると記載してあるが)、このあたりについては、残念ながら議論に参画することは難しかった。

こうした、物事を決める手順、枠組み、組織運営等(産・官・学が同席)、今後、日本として討議内容以上に学ぶべきことがあるように思える。特に、日本の機能性食品である、保健機能食品制度の実施ガイドライン等が整備されていない現在、特定保健用食品のガイドライン作成に早急に取り組むことが、消費者による信頼度、認知を高めることになるとともに、関連企業・アカデミアの開発促進につながると思う。また、消費者の適切な健康維持に役立つ食品が、日本だけでなく、日本発の機能性食品として世界の健康維持に役立つのではないだろうか。なお、各ITGグループからの報告については、膨大であるので、食品の健康に対する有益性に関する可能な表示について、体脂肪沈着、インスリン感受性、血糖値レベルの調節についてのみ例示されたものを以下に示す。機会を見て、逐次紹介をさせていただくことにしたい。

「ターゲット機能：体脂肪沈着」

食品の健康に対する有益性に関する可能な表示
 <ターゲット機能の修飾に基づいた表示>

- 体重増加リスクの低減
- 体重減少への寄与
- 体脂肪を減らす
- 腹部脂肪を減らす

<他の関連した機能マーカーの修飾に基づいた表示>

- エネルギー/食物摂取を減らすのに役立つ
- 食欲を抑える
- 満腹感を増やす
- 代謝率/エネルギー消費を高める
- 脂質酸化を増加させる(?)

「ターゲット機能: インスリン感受性」

健康に対する有益性に関する可能な表示

＜ターゲット機能の修飾に基づいた表示＞

- ・ インスリン感受性の改善
- ・ インスリン媒介グルコース配分の増加
- ・ 代謝性症候群のリスクの低減を助ける

「ターゲット機能: インスリン感受性」

健康に対する有益性に関する可能な表示

＜他の関連した機能の修飾に基づいた表示＞

- ・ 体内の脂肪組成の改善
- ・ 体内の飽和脂肪の減少
- ・ 血漿非必須脂肪酸の低下
- ・ 血清酸化－抗酸化バランスの改善
- ・ 生理学的血管拡張の改善
- ・ インスリン感受性低下および/あるいは高血糖者の血管機能の改善
- ・ インスリン感受性低下および/あるいは高血糖者の血管機能の改善

「ターゲット機能 血糖値レベルの調節」

食品の健康に対する有益性に関する可能な表示

＜ターゲット機能の修飾に基づく表示＞

- ・ 血糖値調節の改善
- ・ 血漿グルコースレベルの低下
- ・ 食後血糖値上昇の抑制
- ・ グルコース耐性の改善(耐糖能改善)
- ・ II型糖尿病のリスク低減
- ・ 長期高血糖合併症のリスク低減に役立つ

＜他の関連した機能の修飾に基づいた表示＞

- ・ 血流へのグルコース流出を抑制
- ・ グルコース配分の増加
- ・ インスリン分泌の第一相を増加

最後に、会議終了後の半日、有名なワインの産地のひとつである、サンテミリオン(メルロー種を主に栽培している)地区を訪れて、東の間のボルドーの雰囲気を楽しんだことは、会議の運営・内容の素晴らしさと共に長旅の疲れを忘れさせてくれるものであった。ワインとシャトーからの眺望こそ、抗ストレス機能を持つ真の機能性食品かも知れない。



サンテミリオンのブドウ畑

略歴

末木 一夫(すえき かずお)

1973年	富山大学大学院薬学研究科修士課程 修了
1973年	日本ロシュ株式会社入社、研究所配属
1987年	日本ロシュ株式会社化学品本部
1996年	ビタミン広報センター・センター長 兼務
1997年	ロシュ・ビタミン・ジャパン株式会社に転属(分社化)
	ビタミン広報センター・センター長 継続
2002年	ロシュ・ビタミン・ジャパン株式会社退社
2002年	健康日本21推進フォーラム事務局長

“イルシー ジャパン寄付講座 「機能性食品ゲノミクス」"が開設された

ILSI Japanサイエンティフィックディレクター

倉沢 瑋伍



ILSI Japanでは、2003年度新規事業として食品機能性の科学を推進することとなり、その推進組織としてライフサイエンス研究委員会とは独立した組織「食品機能性研究フォーラム」を新設した。食品の機能性研究は、日本発のものではあるが今や欧米に追い越されようとしている状況にあり、日本の優位性を保つには最先端のニュートリゲノミクスを活用した研究を直ぐにでも立ち上げる必要があることから、今年度は東京大学に寄付講座「機能性食品ゲノミクス」を設置し、先行研究をスタートさせることとなったものである。寄付講座の申請は東京大学側でも好感され、阿部啓子教授の絶大なるご支援を得て支障なく諸手続きが進行し、12月1日講座開設となった。ILSI Japanとしては、これまでの調査を主体とした調査研究活動だけでなく、実際の研究を伴う調査研究活動がスタートした。

1. 2003年度の新規事業食品機能性研究プロジェクトにより寄付講座を開設

ILSI Japanでは、機能性食品の科学をどう進めるかについて2年余りに亘って議論してきた。理事会では、足立堯、末木一夫、清水俊雄の3氏に委嘱したタスクフォースチームの提言を受け、ILSI Japanに独立した組織「食品機能性研究フォーラム」を設置し本年度新規事業として調査研究事業を開始することが決まった(組織図参照)。

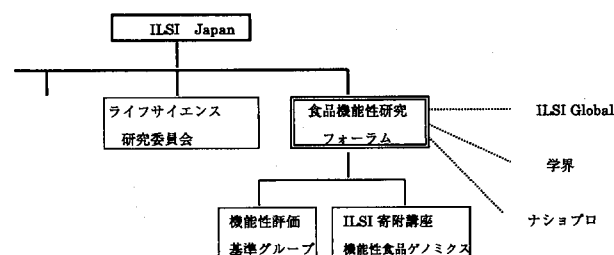
本分野の研究は早急に開始する必要があることから、本年度は、フォーラムの下に東京大学大学院農学生命科学研究科にILSI Japan寄付講座を開設し、まずは参加各社の独自のスタンドポイントによるニュートリゲノミクス研究を開始することを目途とした。本事業を推進するために、清水俊雄氏にコーディネーターを委嘱した。

2003年度総会で本件新規事業が承認されたのを受け、東京大学大学院農学生命科学研究科の学科長他大学関係者との事前相談を行ったところ大変に好意的に受け入れられる環境にあることがわかり、直ちに会員宛に寄付講座参加の呼びかけをすることとなった。寄付講座の趣意(別掲)に多くの会員の賛同を得て申請書類をまとめ、6月農学部スタッフ会議で正式に申請が受理された。直ちに教官選考委員会が設置され、ルールに従い教官の公募が行われた。公募期間は数カ月を要することから、教官を含めて寄付講座の最終承認を教授会で得られたのは10月であった。寄付講座開設は12月1日と決まった。講座開設に先立つ11月27日、東京大学とILSI Japanの共催による記者会見を行い、各メディアに寄付講座の内容、ILSI Japanの戦略を発表した。大学側では奨学寄付へのお礼の意味を込めて、寄付講座開設記念式典・講演会、記念祝賀会を2004年1月29日東京大学山上会館にて開催するとしており、佐々木総長もその場で寄付会社トップと親しく歓談したいとのことである。

ILSI Japan-Endowed Chair of Functional Food
Science and Nutrigenomics was Established in the
University of Tokyo

SHOGO KURASAWA, Ph.D.
Scientific Director
ILSI Japan

当初、寄付講座は参加会員20社、寄付金5,000万円(1年あたり)を予定していたが、最終的には予想外の27社もの多くの参加を得たが、寄付金額は4,600万にとどまった。寄付金5,000万円は講座運営の最低必要額であることから、しばらく様子を見てから参加したいとする会員には次年度からの参加を期待すると共に、今年度1口参加の会員には次年度増口していただくことを期待したい。



食品機能性研究事業推進のための組織図

ILSI Japan 寄附講座設置の趣旨

CODEXの食品表示部会において、高度機能表示と疾病リスク低減機能表示の実施に向けての議論が進められており、現在Step5に進むことになっている。食品へのヘルスクレームには科学的根拠に基づく評価法の確立が急務であり、ヨーロッパ連合では、PASSCLAIM (Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on food) プロジェクトを開始した。

“医食同源”の現代科学として日本が世界へ発信した機能性食品のサイエンスが、近年、ヨーロッパ・北米に追い上げられてきている。日本の食品産業発展に欠かせない、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、欧米と競合しうるレベルに高める必要があり、そのためには総務庁の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、食品機能解明研究に大型国家プロジェクト・研究費を導入する戦略が必要である。

ILSI Japanとしての提案は、まず、食品産業界の意志として、学会と連携し、先行研究を大学と共同で実施し、研究成果を集積し、行政に対してバイオの重点領域として食品への関心を高め、次世代の機能性食品研究に大型予算を取り込むことにある。

2. 寄附講座の概要

今般、東京大学で承認されたILSI Japan 寄附講座の概要は別掲のとおりである。研究室は農学部1号館に設置される。寄付者として寄付講座での研究に参加できるのは下記27社の寄附講座参加会員となる。

寄附講座参加会員 (27社)

アサヒビール(株)、味の素(株)、アピ(株)、池田糖化工業(株)、(株)伊藤園、花王(株)、鐘淵化学工業(株)、キッコーマン(株)、協和発酵工業(株)、(株)コカ・コーラ アジア・パシフィック研究開発センター、サントリー(株)、昭和産業(株)、太陽化学(株)、高砂香料工業(株)、(株)ニチレイ、(株)日清製粉グループ本社、日本食品化工(株)、日本ハム(株)、長谷川香料(株)、不二製油(株)、松谷化学工業(株)、三井農林(株)、(株)ミツカングループ本社、明治製菓(株)、明治乳業(株)、森永製菓(株)、森永乳業(株) (五十音順)

3. ILSI Japanの今後の戦略

前述タスクフォースチームでは、研究のツールとしてニュートリゲノミクスを用いることおよびバイオマーカーの選定と基準化作業について以下のように提言している。

(1) ニュートリゲノミクス

解読されたヒト遺伝子情報を利用するニュートリゲノミクスの研究開発が加速しており、食品成分が遺伝子発現に及ぼす影響を解析する科学が実用化されようとしている。ニュートリゲノミクスにより、下記のことが可能になる。

- 1) 混合系での機能成分の評価
- 2) 安全性評価
- 3) 所要基準値設定
- 4) 食品成分間また食品と医薬品間の相乗・相加・相殺効果の解明
- 5) 遺伝子多型による機能性食品の個人別処方

食品と医薬品では下記の点で異なる。食品の機能評価に相応しいニュートリゲノミクスを用いることにより、新しい評価系を提案することが可能である。

- ①食品は食経験のある成分よりなっている
- ②生理機能成分は高度に精製されることなく混合系で利用される

東京大学大学院農学生命科学研究科「機能性食品ゲノミクス (ILSI JAPAN)」寄付講座の概要

1. 設置年月日 (設置期間)	平成15年12月1日 (平成15年12月1日～平成20年11月30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
4. 寄付者	特定非営利活動法人日本国際生命科学協会 (ILSI Japan)
5. 寄付者の概要	<p>食品安全、栄養、健康に関する諸問題について、科学調査研究を推進するために1981年に設立され、また2001年には特定非営利活動法人 (NPO) として認証された科学団体。</p> <p>食品関連企業80社を会員に擁し、国際的なネットワークの中で高度な科学情報の提供者としてFAOやWHO等の国際団体にも登録されている。</p> <p>(そのうちで寄付行為に参加するのは27社)</p>
6. 寄付金額	総額 230,000,000円
7. 寄付方法及び時期	<p>現金で納入 (分割)</p> <p>平成15年10月 46,000,000円 平成16年10月 46,000,000円</p> <p>平成17年10月 46,000,000円 平成18年10月 46,000,000円</p> <p>平成19年10月 46,000,000円</p>
8. 担当教官名及び職名	客員助教授 松本一朗、助手 未定、技官 未定
9. 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性食品の設計・開発の主要基盤を提示し、学術的研究・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。
10. 研究内容及び研究課題	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
11. 期待される成果	<p>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。</p> <p>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。</p>
12. 備考 (寄付講座の英語名)	ILSI Japan-Endowed Chair of Functional Food Science and Nutrigenomics



記者発表にて
本講座の趣旨を説明するILSI Japan 理事長



寄付講座担当の松本一朗助教授

③摂取対象は、主として健康人または半健康人である。

④機能評価は疾病の治療効果ではなく、健康の維持・増進効果、更には疾病に至る前の予防(リスク低減)効果に対する評価である。

(2) バイオマーカーの選定と基準化

食品機能性評価のためのバイオマーカーと健康状態・疾病との関係に関する作業部会を設置し、種々のバイオマーカーとその評価方法を調査し、疾病との相関性、評価方法の難易度、疫学的関係等を考慮に入れて最適なバイオマーカーの選択を行う。

対象分野例は以下の通りである。

- Gr1 腸の健康と整腸作用
- Gr2 骨の健康と骨粗鬆症
- Gr3 心疾患、血管系疾病
- Gr4 糖尿病
- Gr5 歯の健康と虫歯
- Gr6 関節、筋肉の健康と運動能力
- Gr7 生体防御と免疫
- Gr8 癌
- Gr9 ストレスと行動
- Gr10 肥満
- Gr11 メンタルヘルスと脳機能 (PM 含む)
- Gr12 視力と目の健康
- Gr13 抗酸化

上記の目的を達成するには、ILSI Japan 単独では不可能で、大型国家プロジェクト・研究費を導入する戦略が必要である。そこで今般の寄付講座開設の位置付けは、先ずは食品産業界の有志として、学界と連携し、先行研究を大学と共同で実施し、研究成果を集積し、行政に対してバイオの重点領域として食品への関心を高め、次世代の機能性食品研究に大型予算を取り込むことにある。

食品機能性研究フォーラムでは、寄付講座での研究の進捗を見極めつつ、大型国家予算導入のための諸施策とバイオマーカー選択分野の絞込みと評価チーム「機能性評価基準グループ」の設置が急務となる。

略歴

倉沢 璋伍(くらさわ しょうご) 農学博士

- | | |
|-------|--|
| 1966年 | 東京大学農学部卒業 |
| 1966年 | 味の素株式会社中央研究所入社 |
| 1972年 | (財)微生物化学研究所出向 |
| 1977年 | (財)微生物化学研究所主任研究員 |
| 1989年 | 味の素株式会社中央研究所副部長 |
| 1992年 | 日本国際生命科学協会
バイオテクノロジー研究委員会委員長 |
| 1994年 | 味の素株式会社品質保証部統括部長 |
| 1995年 | 早稲田大学理工学部講師 |
| 1999年 | 農林水産省食品表示問題懇談会
遺伝子組換え食品部会小委員会委員 |
| 1999年 | 日本国際生命科学協会事務局次長
(サイエンティフィック・ディレクター) |

ILSI環境保健科学研究所 (HESI) ワークショップ

1. 薬剤による再分極遅延の心循環リスク評価

(QT間隔延長)

ファイザー株式会社
中央研究所 安全性研究統括部
ポートフォリオマネジメント部

橋本 宗弘



要 旨

抗不整脈薬以外の薬剤について、QT間隔の延長と希にtorsade de pointes (TdP) を含む心室性頻拍不整脈の副作用を惹起する事例が報告され、その副作用回避が医薬品開発における重要な課題になっている。QT間隔延長の評価について、日米欧3極共通の非臨床試験計画の基本的なあり方と指針を与えるためのICH S7Bガイドライン (ヒト医薬品による心室再分極遅延 (QT間隔延長) の潜在的可能性を評価するための安全性薬理試験ガイドライン) の検討は2001年5月から開始された。ICH S7Bガイドラインの討議のために、非臨床試験の特性とその有用性に関するデータベース構築のための共同研究がILSIにおいてなされている。本ワークショップでは、HESI NCCVSでの研究成果の報告とともにABPI、ICH S7BおよびJPMAにおけるデータの収集活動の結果が報告された。今回のワークショップの結果、更にデータの蓄積を必要とするが、コアとなり得る非臨床試験の特性はある程度明らかになってきている。今後は非臨床試験のデータベースから得られた情報による非臨床試験の意義と臨床リスク予測における役割についてICH S7BとE14 (臨床QTガイドライン) での議論が重要になると考えられる。

<Summary>

Assessment of potential of QT interval prolongation caused by non-antiarrhythmic drugs has been an issue for drug development because QT prolongation increases a risk of ventricular tachyarrhythmia, including torsade de pointes when combined with other risk factors. However, there is no scientific consensus on approaches and no international consensus on regulatory recommendations. ILSI HESI NCCVS (Nonclinical Cardiovascular Safety Subcommittee) was organized to develop the nonclinical database for assessing drug effect on ventricular repolarization. In this workshop, in addition to HESI NCCVS activities, ABPI (Association of the British Pharmaceutical Industry), ICH S7B and JPMA (Japanese Manufacturer Association) QT PRODACT initiatives were also reported and discussed.

Although more data were needed to give a conclusive view, it became clearer about characteristics and utility of nonclinical test systems. It is very important to discuss the utility of nonclinical studies to predict a risk in humans between ICH 7B EWG and ICH E14 EWG.

1. はじめに

2003年6月3, 4日にアメリカ合衆国ヴァージニア州アーリントンにおいてILSI環境保健科学研究所 (International Life Sciences Institute, Health Environmental Sciences Institute) の主催による心循環リスク評価のためのワークショップ (Cardiovascular Risk Assessment workshop) が開催された。

心電図のQT間隔 (QRS complexの開始からT波終了までの時間) は心室の脱分極および再分極の持続時間を示す。抗不整脈薬以外の薬剤について、QT間隔の延長と希にtorsade de pointes (TdP) を含む心室性頻拍不整脈の副作用を惹起する事例が報告され、医薬品の販売もしくは開発中止の原因となることがあり^{1, 2)}、その副作用を回避するための非臨床試験および臨床試験における評価法の開発が医薬品開発において急務となっている。TdPは多型性心室性頻拍不整脈で (図1)、時として心室細動による致命的な不整脈になる場合がある。抗不整脈薬以外の薬剤で生ずるTdPの頻度は非常に低く、2,000~10,000人に1人と推定されているが、TerfenadineやCisaprideにおいては10,000人または120,000人に1人であるという報告もある^{3, 4)}。このように、薬剤で誘発されるQT間隔の延長は時として不整脈の副作用となりうるが非常に稀であるため、通常の臨床試験ではこの副作用を検出することが非常に困難である。従って、非臨床試験で如何に精度良くその潜在リスクを検出・評価できるかが課題となっている。QT間隔の延長とTdP発生の原因との関係を示す

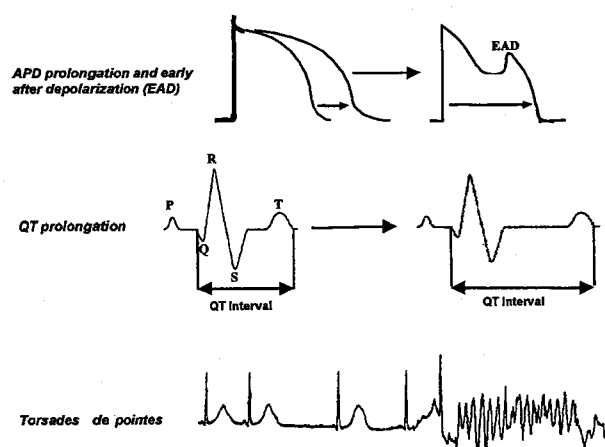


図1 心筋活動電位、心電図と不整脈

Figure 1 Action Potential Duration, Electrocardiograph and Arrhythmia

データは乏しいが、QT間隔延長に他の危険因子 (例えば低カリウム血症、器質的変化を伴う心疾患、徐脈) が加わった場合には、TdP発生の危険性が増加するといわれている。このようなことから、QT間隔延長を指標とした評価が非臨床および臨床試験で一般的に用いられている。

本ワークショップには、アメリカ連邦食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) およびアメリカ医薬品工業協会 (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhARMA) を中心に、日・米・欧の非臨床試験の専門家のみならず臨床試験関係者が約500名参加し、非臨床試験の問題、その有用性と課題について討議が行われた。

2. ヒト医薬品によるQT間隔延長の評価とILSI HESIについて

(1) ヒト医薬品によるQT間隔延長の評価とICHガイドライン

医薬品によるQT間隔延長についてのガイドラインに基づいた規制当局の対応として、欧州で最初に、非臨床および臨床の評価のための指針 (コンセプト) が欧州規制当局 (Committee for Proprietary Medical Products (CPMP) of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) により1997年に発表された⁵⁾。また、2001年3月には、カナダ厚生省 (Health Canada) からQT間隔延長についての非臨床試験および臨床試験についてのガイダンス案 (Assessment of the QT Prolongation Potential of Non-Antiarrhythmic Drugs) が発表された。

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 (International Conference for Harmonization, ICH) による対応は、2000年11月に非臨床ガイドラインがトピックとして採択されたのち (ICH S7B: ヒト医薬品による心室再分極遅延 (QT間隔延長) の潜在的可能性を評価するための安全性薬理試験ガイドライン)、2001年5月からその議論が開始され、表1に示したように現在まで合計6回の会議が開催されている。2002年2月にStep 2文書に合意し、各極の規制当局を通じて外部からの公式意見収集⁶⁾を2002年8月末まで行った。2002年9月の会議では、外部から収集したコメントに基づき討議を行った結果、試験戦略の改定および統合的リスク評価 (Integrated Risk Assessment) の考え方を導入することが合意された (図2)。

表1 ICH S7B会議の経過

Table 1 Progress of ICH S7B guideline

- Step 1 (Draft 1): 東京(舞浜) 5月21-24日, 2001
- Step 1 (Draft 2): Ottawa 8月21-23日, 2001
- Step 1 (Draft 3): Toronto 10月22-25日, 2001
- Step 2: Brussels 会議 2月2-7日, 2002
- Step 3: 公式コメント収集 8月, 2002
- Step 3 (Draft 1): Washington 9月9-12日, 2002
- Testing strategyの改定
- Integrated Risk Assessmentの考え方の導入
- Integrated Risk Assessment 案: 1月13日, 2003
- 臨床QTワークショップ(ワシントン): 1月13-14日, 2003
- Step 3 (Draft 2): 東京(舞浜) 2月2-6日, 2003
- Integrated Risk Assessmentの作成。
- 安全域の算定根拠についての討議
- 臨床QTガイドラインEWG(E14)との検討開始(S7Bとの合同会議)
- ILSI CV Safety Workshop(ワシントン): 6月3-4日, 2003

また、2002年11月にFDAおよびカナダ厚生省から臨床試験についてのガイダンス案 (ICHではE14トピックとして採用)、“Preliminary Concept paper: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-antiarrhythmic Drugs”が提示され、非臨床試験と臨床試験ガイドラインとの整合性をはかるための合同会議が2003年2月のICH会議で開かれた。

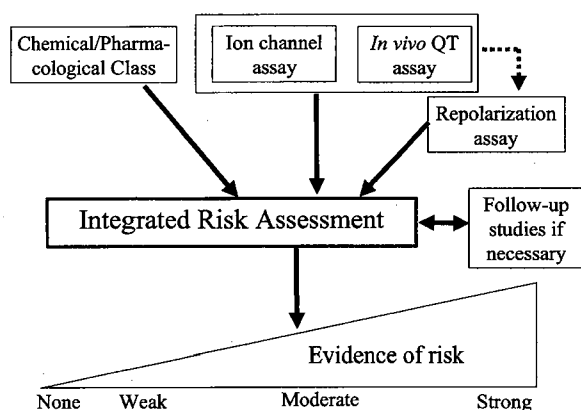


図2 非臨床試験戦略 (ICH S7Bドラフトガイドラインより)

Figure 2 Nonclinical test strategy cited from the draft of ICH S7B guideline

(2) HESIワークショップの目的

ガイドライン作成のためには、それぞれの試験方法の特性 (利点、欠点) を明らかにする必要があるが、それぞれの試験の感度・特異性について総合的に評価されたものが今までなかった。そこで、本ワークショップでは会議開催では、以下のようなことを目的としている。

- *in vitro*および*in vivo*の非臨床試験のデータ収集活動から得られた結果の統合的リスク評価に対する提言。
- *in vitro*および*in vivo*での作用の強さから安全域を求める方法とその妥当性および受け入れ可能な域値
- 統合的リスク評価における*in vitro*および*in vivo*非臨床試験の価値と役割の比較
- 心室再分極過程に与える薬物の作用の評価における非臨床試験戦略の定義
- 心室再分極過程に与える薬物の作用を検出するための*in vitro*および*in vivo*非臨床試験の感度と特異性
- 心室再分極過程に与える薬物の作用を検出するための*in vitro*および*in vivo*非臨床試験の感度を向上させる方法

3. 非臨床試験のデータ収集活動について

(1) ABPIのサーベイ結果

ABPI (Association of the British Pharmaceutical Industry) では100の薬物を次の5つのカテゴリーに分類し、文献データベースについて回顧的解析を行った結果⁶⁾が、AstraZenecaのW. Redfern博士から報告がなされた。

- ① I_{Kr} を阻害し再分極過程の遅延を生ずるIaおよびIII型抗不整脈薬でQT間隔延長を効能として企図された薬物
- ② 治療量でTdPが生ずることによるリスクのために市場から回収もしくは販売中止された薬物
- ③ ヒトにおいてTdP発生の確認があり、数多くの症例報告がある薬物
- ④ ヒトにおいて単発的なTdPの報告がある薬物
- ⑤ ヒトにおいて単剤治療ではTdPの報告がない薬物

解析対象項目は、hERG (ヒトカリウムチャネル I_{Kr} の α サブユニットをコードする遺伝子) を導入した細胞で確認される I_{Kr} の抑制濃度、 APD_{90} (90%再分極が得られる心筋活動電位持続時間 (Action Potential Duration, APD) およびイヌの *in vivo* 試験でQTc間隔延長を生ずる濃度とヒトの治療用量における遊離血中濃度 (effective therapeutic plasma concentrations, $ETPC_{unbound}$:) との比較を行った。調査対象となった100薬物のうち、 I_{Kr} および $ETPC_{unbound}$ の両データが得られた化合物は52薬物であった。

I_{Kr} への影響：

カテゴリー1、2および3の薬物について、hERGの IC_{50} と $ETPC_{unbound}$ の比はそれぞれ0.1～30、0.31～13および0.03～35倍の範囲にあった。カテゴリー4についてのこの比は幅広く分布し、0.13 (spafloxiacin) ～35700 (Nifedipine) 倍であった。カテゴリー5の薬物の比は、ほとんどの場合30倍を超えるものであった。

APD_{90} への影響：

カテゴリー1およびカテゴリー2の薬物については一部の例外を除き (amiodarone と terfenadine)、hERGを抑制する濃度で10～20%延長した。その他のカテゴリーの薬物については、 APD_{90} と I_{Kr} の両方のデータが得られたものは少なかった。限られたデータではあるが、カテゴリー3の薬物では APD_{90} の延長は見られたがその時の濃度は I_{Kr} の抑制濃度より高く、カテゴリー4の5薬物ではその作用は明確でなく、 APD_{90} の延長、短縮および2相性の反応が見られた。

In vivo のQTc間隔への影響：

カテゴリー1の薬物は、 I_{Kr} 、 APD_{90} および $ETPC_{unbound}$ に近接した濃度で10～20%の延長が認められたが、amiodaroneのみは *in vitro* (I_{Kr} 、 APD_{90}) の濃度より低い濃度でQTc間隔への影響が見られた。カテゴリー2の薬物については、 I_{Kr} の IC_{50} と同じかそれより低い濃度でQTc間隔の延長作用が見られた。

ヒトQTc間隔への影響：

QTc間隔の影響を生ずるヒト血中濃度が報告されているのは、ほとんどカテゴリー1の薬物であった。

以上をまとめると、カテゴリー1の薬物は、hERGの IC_{50} 、 APD_{90} の延長およびイヌまたはヒトにおけるQTc間隔延長を与える濃度は $ETPC_{unbound}$ と非常に近似した値を示した。hERGの IC_{50} と $ETPC_{unbound}$ の比は0.1～30の範囲にあった。また、カテゴリー2および3の薬物について I_{Kr} と $ETPC_{unbound}$ の比から求められる安全域は約30倍であった。

(2) ICH S7Bによるデータ収集

ICH S7Bでは、非臨床試験の有用性を調査するため、日・米・欧の製薬企業 (JPMA、PhRMA、EFPIA) にデータの提供を呼びかけた。その結果、15社から提供されたデータと文献167報についてまとめた成績が、PhRMA代表であるMerck社のP. Siegl博士から報告された。薬物はFDAの分類に従い、ヒトで催不整脈作用がある (32陽性薬物) および、ないと考えられている薬物 (21陰性薬物) を対象に、イオンチャネル、活動電位および *in vivo* QT試験について解析を行った。

イオンチャネルアッセイ：

イオンチャネルに対する作用は、hERGを哺乳類細胞に発現させた系 (HEK、COS、Ltk-)、hERGをアフリカツメガエルの卵母細胞に発現させた系、単離心室心筋細胞およびAT-1細胞で得られたデータが提供された。陽性薬物はarsenic trioxideを除き25/26の化合物で、陰性薬物は12/14の薬物にhERG/ I_{Kr} に抑制が認められた。その特性は、次のようなものであった。

- ・ 卵母細胞を用いた系は作用の強さを低く見積もる
- ・ hERG アッセイは被験物質の I_{Kr} 阻害作用を見るのに十分な信頼性がある
- ・ AT-1 細胞を用いた系はhERG アッセイとほぼ同等の作用の強さが見られた

- hERG と心筋細胞の結果は、ほぼ同等な作用の強さであった
- hERG アッセイで求めた抑制濃度の差は、施設間で一般的に3倍以内の範囲にあった

以上のことから、 I_{Kr} 抑制が再分極遅延のメカニズムの一つとして考えられたが、イオンチャネルの結果が必ずしもリスクのシグナルにはなりえないと考えられた。しかしながら、対照薬と比較を行えばhERG アッセイは I_{Kr} 阻害作用に起因するQT間隔の延長を評価するに十分な価値があると考えられる。

再分極 (APD) アッセイ：

再分極アッセイについては、プルキンエ繊維（データ数84：イヌ41、ウサギ29、ヒツジ7、モルモット3、ブタ3、フェレット1）、乳頭筋（データ数42）、ランゲンドルフ（データ数27）、心室筋細胞（データ数16）およびその他の標本（データ数7）の結果が入手可能で、それについて評価を行った。

評価可能であった21個の陽性薬物は全てhERG/ I_{Kr} では抑制が認められているが、プルキンエ繊維を用いたAPD₉₀の試験では10/21の薬物に抑制が認められず、結果に種差は認められなかった。一方、陰性薬物については6個の薬物の報告があり、そのうち4個の薬物に延長が見られた。プルキンエ繊維と乳頭筋はほぼ同様の結果を与えていたが、心筋細胞やランゲンドルフについては結論を導き出すのに十分な情報を得ることができなかった。

プルキンエ繊維や乳頭筋を用いたAPD₉₀を指標とする試験はリスク評価に限界があり、また、同時に陽性対照薬を用いて試験を行っても、再分極試験単独では被験物質のリスクを否定することはできないと考えられた。

in vivo QT測定：

麻酔下と無麻酔動物の試験について解析が行われた。

麻酔については、イヌ（データ数39）、モルモット（データ数20）、モルモット（データ数20）およびウサギ（データ数5）が検討対象となった。陽性薬物は、amiodaroneを除く18/19の薬物（arsenic oxide以外はhERG/ I_{Kr} 陽性）でQT間隔の延長が確認された。一方、陰性薬物は5個の薬物（hERG/ I_{Kr} 陽性）が評価の対象であったが、CiprofloxacinのみにQT間隔の延長が認められた。

無麻酔動物の試験では、イヌ（データ数21）、モルモット（データ数4）、サル（データ数4）およびマーモセット（データ数1）が評価の対象となった。陽性薬物は9個の

薬物全てにQT間隔の延長が見られたが、評価対象となった2個の陰性薬物はいずれもQT間隔の延長は見られなかった。

*in vivo*試験全体の結論として、*in vitro*試験に比べプロトコールに多様性があり、血中薬物濃度の情報が乏しく明確な結論を出すためにはさらなるデータが必要であった。しかしながら、麻酔薬が評価に影響を与えるような結果は認められなかった。

以上、ICH S7Bに提供されたデータの分析結果では、hERGアッセイは施設間で一致した結果が得られている。一方、プルキンエ繊維もしくは乳頭筋を用いたAPD₉₀試験はヒトでのリスクを排除するには不十分であり、*in vivo*のQT測定について結論を出すにはさらにデータが必要であると考えられた。

(3) HESI NCCVS

HESI NCCVS (Non Clinical Cardiovascular Study Subcommittee) では、非臨床試験のヒト心筋の再分極への影響を予測する能力を検討するためのprospectiveな研究として、表2に示した12の薬物（6陽性、6陰性）を

表2 HESIおよびQTPRODUCTでの評価薬物

Table 2 Test substance list used in HESI NCCVS and JPMA QTPRODUCT initiatives

Positive	Negative
astemizole	amoxicillin ^{a)}
bepiridil ^{a)}	aspirin ^{a)}
cisapride ^{a)}	captopril ^{a)}
haloperidol ^{a)}	propranolol ^{a)}
terfenadine ^{a)}	verapamil ^{a)}
thioridazine ^{a)}	nifedipine
MK-499 ^{a)}	ciprofloxacin
E-4031	diphenhydramine
quinidine	Standard Positive
pimozide	d/-sotalol

a: Compounds used only in HESI NCCVS.

用いて行った結果について、L. Hanson (Pfizer)、S. Mittelstadt (P&G)、G. Gintant (Abott) およびD. Rampe (Aventis) 博士らが報告を行った。

用いられた実験系は、hERG遺伝子を導入したHEK293細胞を用いた I_{Kr} の抑制作用の検討 (ZenasおよびChan Testの2施設での比較)、イヌプルキンエ繊維を用いたAPD₉₀に対する作用の検討 (実施施設Quinlites)、イヌテレメトリーによるQT間隔に与える影響の検討

(実施施設 Quinlites) である。これらの試験は全てブラインドで行われ、また、血中濃度の測定を行い、作用が認められた濃度 (*in vivo* 試験では血中濃度) と ETPC と比較し、安全域の算定を行った。

I_{Kr} の抑制作用の結果は、2施設においてよく一致しており、その抑制濃度の差は3倍以内であった。陽性薬物は、イヌテレメトリー試験で全てQT間隔の延長が認められ、そのときの血中濃度は I_{Kr} の IC_{50} と近接しており、また ETPC_{total} と比較して、Bepridil で1/4、Cisapride で6倍、Haloperidol で1.3倍、Pimozide で5倍、Terfenadine で4倍およびThioridazine で35倍であった。陰性薬物は、Diphenhydramine がETPCの約10倍の血中濃度で非常に軽度のQT間隔の延長が見られたのみで、その他の薬物では全く作用は認められなかった。一方、APD₉₀ について延長が見られたのは陽性薬物でCisaprideとHaloperidolのみであった。陰性薬物でもVerapamilで延長と短縮の2相性の影響が見られたのみで、その他の陽性、陰性の薬物については影響かむしろ短縮が見られる場合があった。

(4) JPMA QTPODACT

日本製薬協は製薬企業44社、受託研究機関6社からなるQT PRODACT (QT Interval Prolongation Project for Database Construction) タスクフォースチームを結成し、2002年から活動を開始した。本活動の概略について著者が報告を行った。

QT PRODACTの当初の目的は、安全性薬理の通常のプロトコールで実施されるQT評価のための日本国内におけるデータベース構築であったが、各試験系の感度および特性を明らかにし、ヒトにおけるリスクの推定のためのデータベースを提供することにより、ICH7Bのガイドライン作成への一助とすることも重要な位置付けとなってきた。ILSIのデータベースの補完のみならず、ILSIでは得られていない情報を提供することも重要である。計画・実施されている試験は、モルモット乳頭筋標本を用いたAPD試験、麻酔イヌ、イヌテレメトリーおよびサルテレメトリーによる*in vivo* QT評価と薬物の血中濃度分析である。評価対象の薬物は、表2に示したように、ILSIの12薬物 (6陽性薬物、6陰性化合物) に対し、それを含めた19化合物 (11陽性薬物、8陰性化合物) である。評価項目は、用量 (濃度) 反応性、APD試験の有用性、各試験の感度、種差、施設間差、QT間隔の心拍数 (R-R間隔) に対する補正の方法、ETPCを用いた安全域の算

定、S7Bの統合的リスク評価に対する提言および非臨床試験の戦略についてである。本ワークショップの時点では、試験は進行中でありその結果を報告することはできなかったが、2003年9月29～30日オランダで開催される、Safety Pharmacology Societyにおいて報告される予定であり、参加者からその結果について大きな関心と期待が寄せられていた。

4. HESI NCCVSワークショップのまとめ

全体の発表を終えた後、総合討論が行われ今回の会議について以下のような結論がまとめられた。

イオンチャネルアッセイについて I_{Kr} の抑制濃度は、陽性薬物について*in vivo* のQT間隔の延長を生ずる遊離血中濃度とよく相関していた。しかしながら、陰性薬物でも抑制作用が認められることが高頻度であり、リスクの検出には有用な方法であるが、単独では過大に評価してしまうおそれがある。一方、APDアッセイは陽性薬剤でもしばしば無影響の結果を与えることがあり、リスク評価という観点では現時点では有用性に問題点があることが示唆された。しかしながら、最終的結論を導き出すためには、JPMA QTPRODACTで実施されているモルモット乳頭筋を用いたAPDアッセイの結果を確認する必要があり、試験結果の報告に高い関心が寄せられていた。

in vivo の試験としては、麻酔動物での試験と無麻酔動物 (特にテレメトリー) の比較に関心が寄せられた。麻酔動物では、薬物の影響によって嘔吐や振戦など心電図が精度よく収集できない場合に利点がある。しかしながら、麻酔薬が循環器系に与える影響の懸念 (一般に心拍数が高くなる) や経口投与ができない、長時間の観察ができない等の欠点があることが指摘された。一方、無麻酔動物では、長時間の心電図の記録やクロスオーバー試験ができる利点があるが、動物の状態によって心拍数に変動しその影響を受けやすいことが指摘されている。QT間隔は心拍数 (R-R間隔) によって影響されるためその補正が必要であり、補正式の用い方に十分な科学的正当性が要求される。QT間隔の延長それ自身は不整脈の評価にはならないため、催不整脈の動物モデルの利用についても議論があった。科学的には非常に関心のある課題であるが、ヒトの不整脈発生にどの程度予見性があるのか、更なる科学的妥当性の検討が要求されている。

5. 終わりに

ICHでの議論が始まった当初は、本ガイドラインは心室性頻拍性不整脈を予見するための現在利用可能な非臨床試験について概説する計画であったが、議論を重ねるにつれ試験戦略提言のための基礎試験のデータベースが意外に整備されていないことが問題となった。ILSIはデータベースの構築の対応をいち早く開始し、本ワークショップでその成績が報告された。その一方、既存の文献および製薬企業にあるバックグラウンドデータの再整備も進められ、ABPIの結果およびICH S7Bのサーベイの結果として報告された。また、日本からはJPMaのQTPRODUCTの活動が紹介され、その成果について高い関心が寄せられた。

年内には、これら世界的なデータベース構築およびその整備の作業が進み、その結果については9月29, 30日にオランダで開かれるSafety Pharmacology Society Meetingおよび11月12～15日に大阪で開かれるICH6で紹介され、一層議論が深まっていくことが期待される。今後は、非臨床試験のデータベースから得られた情報による非臨床試験の意義と臨床リスク予測における役割について、ICH S7BとE14での議論が重要になると考えられる。

参考文献

- 1) Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R: The Potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications: Eur Heart J; 21, 1216-1231 (2000)
- 2) Crumb W and Cavero I: QT interval prolongation by non-cardiovascular drugs: issues and solution for novel drug development. Pharm Sci Technol Today 2, 270-280 (1999)
- 3) De Abajo FJ, Rodriguez LAG. Risk of ventricular arrhythmias associated with non-sedating antihistamine drugs. Br J Clin Pharmacol; 47, 307-313 (1999)
- 4) Darpo, B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. Eur Heart J Supplements; 3 suppl K:K70-K80. (2001)

- 5) Committee for Proprietary Medical Products (CPMP) of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, CPMP/986/96: Point to consider: The assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medical products (1997)
- 6) 厚生労働省医薬品審査管理課: 「ヒト用医薬品による心室再分極遅延 (QT間隔延長) の潜在的可能性を評価するための安全性薬理ガイドライン(案)」について、平成14年4月25日
- 7) Redfern W.S., et al. Review: Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. Cardiovasc Res, 58, 32-45. (2003)

略歴

橋本 宗弘 (はしもと むねひろ) 医学博士

1980年 東北大学薬学研究科修士課程 修了
 1980年 三菱油化株式会社 入社
 (その後に統合により、三菱化成株式会社)
 1989年～現在 アップジョンファーマシューティカルズリミテッド入社
 その後合併・統合により、ファルマシア・アップジョン、ファルマシアを経て、現在ファイザー株式会社に在籍
 1984年～1985年、1991年～1993年 北里大学医学部薬理学教室研修生
 1999年～2000年 ICH-S7A EWG (安全性薬理試験ガイドライン) ラポーター・トピックリーダー
 2001年～現在 ICH-S7B EWG (QT延長に関する安全性薬理試験ガイドライン) ラポーター・トピックリーダー
 専門: 炎症・アレルギー、安全性薬理

ILSI環境保健科学研究所(HESI)ワークショップ

2. トキシコゲノミクス—

リスクアセスメントにおける有用性と課題

田辺製薬株式会社
薬物動態研究所探索毒性グループ

有賀 千浪



要 旨

ILSI HESIゲノミクス研究委員会は、ゲノム研究進展に伴い注目されるゲノミクス技術のリスクアセスメントへの応用を検討するため、1999年に設置された。日米欧30社余りの製薬・化学企業と学術研究者、行政関係者の参加のもと、共同実験等を通じて検討が実施されてきたが、今回その成果報告、ならびに今後の課題を認識する目的で2日間にわたってワークショップが開催された。

初日は、研究委員会の3つの毒性ワーキンググループ(腎毒性、遺伝毒性、肝毒性)、ならびにデータベースワーキンググループから、これまでの取組みの報告がなされた。共同研究の結果からは、ゲノミクス技術が毒性メカニズム解析に期待されること、またプラットフォーム間比較や実験誤差等の問題が共通課題として認識された。2日目には、各国関連行政機関担当者からレギュラトリーの観点からのプレゼンテーションに続き、様々なトピックスについてパネルディスカッションが行なわれた。

産官学、様々な立場の研究者に対し、サイエンスをベースに自由な議論の場を提供するILSI HESIの活動は貴重なものであり、安全性・毒性評価における更なる活動が期待された。

<Summary>

In 1999, the ILSI Health and Environmental Sciences Institute (HESI) Genomics Committee, which consists of experts and advisors from academia, regulatory authorities and industries in the US, Europe and Japan, was established to address issues relative to application of genomics technologies in risk assessment of chemicals including pharmaceutical products. The committee has been conducting collaborative scientific programs since its foundation. A workshop was held in June 2003, in Fairfax, Virginia in order to share the scientific achievements of the committee and to discuss future issues and challenges in the field of toxicogenomics.

Report of ILSI HESI Workshop
2. Toxicogenomics in Risk Assessment:
Assessing the Utility, Challenges, and Next Steps

CHINAMI ARUGA
Exploratory Toxicology and DMPK Research
Laboratories
Tanabe Seiyaku Co., Ltd.

On the first day of the workshop, current status of the collaborative studies were presented by the representatives of the Working Groups for hepatotoxicity, nephrotoxicity, genotoxicity and database. The results obtained in these studies suggested that genomics data were highly informative for analyzing mechanisms of toxicity, although there was concern over variability in gene expression data. On the second day, panel discussions on various topics were held following presentations on the viewpoints on application of genomics data in risk assessment from the regulatory authorities. Through the workshop, participants could obtain updated scientific and regulatory information about toxicogenomics.

The activities of ILSI HESI supporting international scientific forums of scientists from academia, regulatory authorities and industries, are expected to further contribute to the progress of toxicogenomics for risk assessment of chemicals.

1. はじめに

2003年6月5-6日、米国ワシントンD.C.郊外のバージニア州Fairfaxにおいて開催されたILSI HESIゲノミクス研究委員会のワークショップ-Toxicogenomics In Risk Assessment: Assessing The Utility, Challenges, And Next Steps-に参加した。日米欧・産官学の毒性関連研究者、行政担当者の約100名が会し、ILSI HESIゲノミクス研究委員会のこれまでの共同研究結果の報告、ならびに、リスクアセスメントのためのゲノミクス技術使用に関する課題と可能性について、2日間にわたって活発な議論が行われた。その概要について報告する。

2. ILSI HESIゲノミクス研究委員会について

近年のゲノム配列解析の進展と、遺伝子発現研究における技術革新 (DNAマイクロアレイ技術) により、生体現象を遺伝子発現変動の網羅的な解析によって捉えようとする“ゲノミクス”研究が盛んとなった。毒性研究の分野においても着目され、“トキシコゲノミクス”としてその応用が期待されている。

DNAマイクロアレイを用いたゲノミクス技術は、すでに基礎科学の分野においては、ひとつの探索的アプローチとして定着した感があるが、リスクアセスメントとして応用するためには、行政関係者を含め関連研究者で多

表1 ILSI HESIメカニズムに基づくリスクアセスメントへのゲノミクスの応用研究委員会メンバー

Table1 Membership of ILSI HESI Committee on Application of Genomics to Mechanism-Based Risk Assessment

Abbott Laboratories	エーザイ株式会社	公的機関
Amgen, Inc.	Eisai Co., Ltd.	Public Center
AstraZeneca	三共株式会社	
Aventis Pharmaceuticals	Sankyo Co., Ltd.	国立医薬品食品安全性研究所(日本)
Bayer AG	住友化学工業株式会社	NIHS (Japan)
Berlex Laboratories	Sumitomo Chemical Co., Ltd.	国立がん研究所(米国)
Biogen, Inc.	三菱ウェルファーマ株式会社	NCI (U.S.)
Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals	Mitsubishi Pharma Corporation	国立トキシコロジー研究センター(米国)
Bristol-Myers Squibb Co.	明治製菓株式会社	NCTR (U.S.)
Dupont Haskell Laboratories	Meiji Seika Kaisha, Ltd.	国立環境衛生研究所(米国)
Eli Lilly and Company	田辺製薬株式会社	NIEHS (U.S.)
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals	Tanabe Seiyaku Co., Ltd.	国立公衆衛生・環境研究所(オランダ)
Hoffmann-La Roche, Inc.		RIVM (Netherlands)
Johnson & Johnson Pharmaceuticals	サイエンティフィック・アドバイザー	米国陸軍環境衛生研究センター
Merck and Company	Scientific Advisers	U.S. USACEHR
Novartis Pharmaceuticals		米国空軍
Pfizer, Inc.	米国国立がん研究所(NCI) Dr. Fornace	U.S. Air Force
Pharmacia, Inc.	National Cancer Institute	米国環境保護庁
The Procter & Gamble Company	英国サリー大学Dr. Gibson	U.S. EPA
Sanofi-Synthelabo, Inc.	University of Surrey	米国食品医薬品局
Schering AG	ウィスコンシン医科大学Dr. Roman	U.S. FDA
Schering Plough Research Institute	Medical College of Wisconsin	欧州医薬品審査庁
Syngenta	ゲノミック・リサーチ研究所(TIGR) Dr. Quackenbush	EMEA
Wyeth-Ayerst Research	The Institute for Genomic Research	
	ミシガン州立大学Dr. Zacharewski	
	Michigan State University	

くのデータを共有し検討することによって、精度の問題をはじめ基礎となる知見を収集し、データの応用と解釈に関する合意を形成していくことが必要となる。

ILSI HESIでは、1999年にこの問題を認識し、ILSI HESIゲノミクス研究委員会 (Technical Committee on Application of Genomics to Mechanism - Based Risk Assessment) を発足させ、日米欧30社余りの製薬・化学企業と学術研究者、行政関係者の参加のもと、ゲノミクス技術のリスクアセスメントに関する共同研究を開始した。表1 (Table 1) に参加機関についてまとめた。日本からも弊社を含め、6社が参加している。

研究委員会内には、3つの毒性ワーキンググループ (腎毒性、遺伝毒性、肝毒性) が設置され、共同実験が進められている。各ワーキンググループの共同研究で使用された化合物等を表2 (Table 2) に、DNAマイクロアレイのプラットフォームを表3 (Table 3) に示した。また、データベースワーキンググループが設置され、欧州バイオインフォマティクス研究所との協同で、トキシコゲノミクスの公的データベース開発が進められている。

表2 各ワーキンググループの共同研究において使用された化合物等

Table2 Compounds or treatment used for collaborative studies in each Working Group

腎毒性ワーキンググループ Nephrotox WG	遺伝毒性ワーキンググループ Genotox WG	肝毒性ワーキンググループ Hepatox WG
cisplatin puromycin gentamycin	cisplatin benzo(a)pyrene MMS bleomycin taxol x-ray mitomycin C 4NQO ENU H ₂ O ₂ etoposide hydroxyurea	clofibrate methapyrilene

表3 各ワーキンググループの共同研究において使用されたDNAマイクロアレイとプラットフォーム

Table3 DNA microarrays and platforms used for collaborative studies in each Working Group

DNAマイクロアレイ DNA microarray	プラットフォーム Platform
Atlas Glass Microarrays Human 1.0	ClonTech
Atlas Rat Toxicology Array II	ClonTech
DuPont Rat Microarray Chip	Molecular Dynamics - Spotted Array
GeneChip Murine Genome 11K	Affymetrix
GeneChip Murine Genome U74A	Affymetrix
GeneChip Rat Genome U34A	Affymetrix
NIEHS Rat p_43 Array	NIEHS - Spotted Array
NIEHS Rat Chip - P 49 Array	NIEHS Custom Platform
NIEHS Rat Chip - P 59 Array	NIEHS Custom Platform
NIEHS Rat P 52 Array	NIEHS Custom Chip
NIEHS Rat P 56 Array	NIEHS Custom Platform
Phase-1 Rat Toxicology Array 250	Phase-1
Phase-1 Rat Toxicology Array 700	Phase-1
Rat GEM 1	Incyte
Rat GEM 3	Incyte
RWJPRI Rat Mega A	Spotted Array

3. 研究委員会活動報告

ワークショップ初日には、共同実験をはじめとしたこれまでの研究委員会の活動成果が紹介された。以下に、各ワーキンググループの報告を記す。

(1) 腎毒性ワーキンググループ

ワーキンググループ代表のDr. Afshari (Amgen社) から、これまでの研究結果について報告があった。腎毒性グループでは、ゲノミクス技術について、a) 毒性メカニズム同定の可否、b) 異なるプラットフォーム間でのデータ比較、c) リスクアセスメントへの適用の可否、の3点の検討を目的とし、これまで前者2課題について取り組んできた。

共同実験では、既知の腎毒性3化合物(表2)について、従来の毒性評価法に加え、ゲノミクス解析を実施したところ、遺伝子発現応答のパターンは、既知の腎毒性発現メカニズムと一致していると結論された。また、遺伝子発現は、投与4時間後から変動がみられ、早期のバイオマーカーとしての可能性も示唆された。

プラットフォーム間でのデータ比較については、遺伝子のアノテーション(注釈)がそれぞれ異なるために、難しい課題であることが判明した。

腎毒性ワーキンググループでは、ゲノミクス解析に加え、たんぱく発現の網羅的解析(プロテオミクス)にも同時に着手しており、そこからいくつかの新しい腎毒性マーカーの同定も行なわれた。これらのマーカーは、今年新たに発足したILSI HESIバイオマーカー研究小委員会に引き継がれ、共同検証実験が実施されることになっている。

(2) 遺伝毒性ワーキンググループ

ワーキンググループ代表のDr. Ronald Newton (Eli Lilly社) から、報告があった。遺伝毒性ワーキンググループでは、ゲノミクス技術と従来の遺伝毒性評価法との比較を目的とし、12の直接的変異原物質(表2)について、マウスリンフォーマ細胞とhuman TK6細胞を用いた標準的試験プロトコルで共同実験が行なわれた。

その結果、遺伝毒性の検出感度という点においては、現在の解析技術では、ゲノミクス技術より従来の遺伝毒性評価法の感度が高いことが明らかとされた。一方、今回の解析結果から、遺伝毒性の発現メカニズム同定という点でゲノミクスデータが有用である可能性が示唆されたこと

のこと。今後は、適切な統計解析法、プラットフォーム間比較、実験誤差等について更なる検討が必要であろうとのことであった。

(3) 肝毒性

ワーキンググループ代表のDr. Roger Ulrich (Rosetta Inpharmatics社) から報告がなされた。肝毒性ワーキンググループでは、2化合物(表2)を用いて、他のワーキンググループ同様、いくつかのプラットフォーム間でデータ比較を行なうとともに、動物実験、ゲノミクス実験についてもラボ横断的にリプリケイト(反復実験)を実施し、データの精度検討に取り組んだ。

その結果、clofibrateの実験では、異なるラボ間で実施されたリプリケイトにおいて大きなばらつきがみられた。変動要因の追求も含め、ゲノミクス解析の専門ベンチャーへの解析委託を行った結果、全体的にデータのばらつきは見られるものの、clofibrateによって主に影響を受けることが知られているパスウェイ上の遺伝子については、データの一致性はみられたとのことであった。また、変動要因として、各ラボのスキャナーの設定が一番影響を与えること、またデータが特に大きくはずれていた参加企業の1社では、ハイブリダイゼーションプロトコルの改変を行なっていることなど詳細な技術的問題が明らかにされた。methapyrileneの実験では、データのばらつきは比較的小さく、methapyrileneで影響をうけるとされる遺伝子は全てのリプリケイトで変動が検出された。

また、プラットフォーム間の比較については、腎毒性ワーキンググループと同様、遺伝子アノテーションと搭載遺伝子の違いから困難であることが指摘された。

Dr. Ulrichは、ゲノミクスデータの解析においては、ラボ間、プラットフォーム間で各遺伝子の発現値として再現される必要はなく、パスウェイや生物学的解釈の再現が示されたら、成功であるということを強調した。

以上、各毒性ワーキンググループの共同研究の取り組みから、遺伝子発現(mRNA量)の網羅的測定をエンドポイントとしたゲノミクス技術は、特に、毒性のメカニズム解析においてその有用性を期待できることが示唆され、また、プラットフォーム間の差異やデータのばらつきを生む原因についても多数の貴重な知見が得られた。ゲノミクスのデータは、1遺伝子の個別変動として取り上げ

た場合、従来の毒性評価におけるエンドポイントと比較すると、データの安定性から問題があるが、関連する一連の遺伝子セットの変動として扱った場合、生物現象を特徴付けるといふ点から、信頼性の高い(robustな)エンドポイントとなり得るといふ印象をもった。

(4) データベースワーキンググループ

ワーキンググループ代表のDr. William Mattes(Pfizer社)から、公的トキシコゲノミクスデータベース開発の取組みについて紹介があった。毒性ワーキンググループの共同実験においても認識されたように、プラットフォーム間でのアノテーション差異等、ゲノミクス実験固有の複雑さから、リスクアセスメントへの応用を目指すデータ解析のためには、公的な統合データベースの必要性が高い。データベースワーキンググループでは、2002年に、ゲノミクスデータベース開発の世界的リーダーである欧州バイオインフォマティクス研究所(European Bioinformatics Institute: EBI)と提携し、ゲノミクスデータと従来の毒物評価項目との両方を収容する統合データベース開発を目指している。ゲノミクスデータベースの標準フォーマットとして知られているMIAME規格(Minimum Information About a Microarray Experiment)では、毒性評価に関連する項目が少ないこと、また、毒性学の分野においては、“ontology”といわれる用語・概念の定義、分類の標準化が遅れていることが、トキシコゲノミクスデータベース構築にあたって課題となることが指摘された。

引続き、EBIのDr. Assunta Sansoneから、既に完成した試作データベースの紹介があり、今後、研究委員会で得られたデータを収容して、2004年前半には公表される見込みとのことであった。

4. 行政機関の考え方について

ワークショップ2日目には、パネルディスカッションに先立ち、各国関連行政機関担当者からの発表が行われた。

米国食品医薬品局(USFDA)医薬品評価センター(CDER)のDr. John Leightonは、現時点では、ゲノミクスデータの活用については課題があり、規制面での活用の可能性は比較的低いとのことであった。FDAでは、2002年5月に、“safe harbor”の概念を打ち出し¹⁾、規制上の影響なしに通常の申請データに付随してトキシコゲノミクスデータを提出するよう推奨している。現在、

FDAではトキシコゲノミクス学際委員会を中心に、データ解釈の標準化について組織横断的な取組みを行ない、DNAマイクロアレイのメーカーやトキシコゲノミクスデータベースを扱うベンチャーとの協同作業も積極的に行なっているとのことであった。

FDA医療機器・放射線保健センター(CDRH)のDr. Joe Hackettの発表では、CDRHが診断ツールとしてゲノミクス技術の評価に取組み、データの再現性や標準化の課題に関心を持っているとのことであった。

米国国立環境衛生科学研究所(NIEHS)のDr. Raymond Tennantの発表では、最近設立された国立トキシコゲノミクス研究所(National Center for Toxicogenomics: NCT)の使命と目的が概説された。NCTでは、バイオマーカーの同定といった比較的短期のゲノミクス技術活用の目標とともに、長期的な目標として、化学物質の生物システムへの影響に関する情報ベースCEBS(Chemical Effects in Biological Systems)の開発に取り組んでいくとのことであった。

米国環境保護局(USEPA)のDr. Paul Gilmanによると、EPAは、2002年にゲノミクスデータに関する臨時的政策を出したとのこと。EPAでは、第一に、ゲノム関連のツールについての知見を増大させ、次のステップとして、ゲノミクス、構造活性相関(SAR)および他の方法論も組み込む包括的な“computational toxicology(計算毒性学)”戦略を考えているとのこと。今後、FDA、NIEHSとの協力関係を強固にし、環境リスクアセスメントにおけるゲノミクス技術の活用を検討していくとのことであった。

日本の国立医薬品食品衛生研究所(NIHS)の井上達先生は、都合により欠席されたが、NIHSの主導により、ゲノミクス技術のリスクアセスメントへの適用について、最終的には毒性予測スクリーニングに応用することも目指し、多くの重要な研究プログラムが進行中である内容の発表がワークショップ主催者から示された。

欧州医薬品審査庁(EMA)のDr. Jean-Marc Vidalの発表では、EMAにゲノミクスデータは未だ提出されていないが、それらが、今後多くの知見をもたらすであろうことに注目しており、欧州医薬品委員会(CPMP)主導で、ファーマコジェネティクス特別委員会をはじめとして、リスクアセスメントにおけるゲノミクスの応用を探索するためのワーキンググループが多数展開されてきているとのことであった。

5. パネルディスカッション

行政機関担当者からの発表に引続き、研究委員会ワーキンググループ代表がパネリストに加わり、様々なトピックスについて活発な討論が行なわれた。

解析、技術的な話題としては、種、年齢、投薬期間をまたがる外挿性という点において、ゲノミクスがどのように応用できるのかといった点、遺伝多型の影響についての懸念や、また、個別遺伝子がパスウェイかについては相当な議論があり、パスウェイレベルの変化を第一に重視すべきとの意見と、がん遺伝子などのキー遺伝子では、単一の変化で充分意義があるとの意見が出された。

数人の製薬企業研究者からは、ゲノミクス技術はスクリーニングもしくはアッセイ系という位置付けにおいて(リスクアセスメントの一部ではなく)、医薬品開発の初期段階においてまず始めに活用されることが強調された。

規制上の問題では、FDAの“safe harbor”政策について概念をより明確化すべきとの要望や、当局にゲノミクスデータを提出する場合、生データが必要か否かについて議論となり、当局担当者間でも解析結果のみでよいという意見と、当局担当が生データから解析内容に責を負うべきとする意見にわかれた。

6. おわりに

以上、2日間のワークショップで、ゲノミクス技術のリスクアセスメントへの応用について、数々の貴重な意見の共有化、ならびに今後の課題認識がなされた。

今回、ポスターセッションも設置され、私も、肝毒性ワーキンググループのclofibrate試験と同プロトコールで、剖検前絶食処置のゲノミクスデータに与える影響について検討した結果を発表することができた。ILSI HESIゲノミクス研究委員会のような国際的コラボレーションに参加するのは、私自身初めての経験であり、欧米、特に米国の行政機関担当者と企業研究者が活発に議論する様子には新鮮な驚きも有った。日本のガイドライン策定等のプロセスと比較すると、技術的に比較的未熟な段階から、規制面の議論になることに多少違和感もあったが、ゲノム研究進展に伴う現在の科学の成果を、遅れをとることなく自分達の分野に役立てようとする意気込みが感じられた。一方、日本からの参加企業は共同研究開始後に研究委員会に参画したことから、研究面での

実質的な貢献をすることはできなかったが、様々な立場の研究者に対しサイエンスをベースにした自由な議論の場を提供するILSI HESIの活動は非常に貴重なものであり、今後、安全性・毒性評価における更なる活動を期待したい。

参考文献

- 1) Pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug development and regulatory decision making: report of the first FDA-PWG-PhRMA-DruSafe Workshop. *J. Clin. Pharmacol.* 2003 Apr; 43(4): 342-58.

略歴

有賀 千浪(あるが ちなみ)

1993年	京都大学大学院農学研究科修了
1993年	田辺製薬株式会社入社 安全性研究所において医薬品の毒性評価に従事
1997～1999年	京都大学大学院医学研究科研究生
1999～2001年	理化学研究所、文部科学省調査員
2001年～現在	薬物動態研究所探索毒性グループ 毒性評価へのゲノミクス応用研究に従事、 トキシコゲノミクス・プロジェクトリーダー

フラッシュ・レポート

日本食品衛生学会第86回学術講演会で「食品安全研究部会」を紹介

ILSI Japan 食品安全研究部会長

峯 孝則

10月30、31日、盛岡市で開催された表記の学会で、例年にはない「研究会紹介」ポスターセッション案内が学会誌に掲載されたことから、食品安全研究部会の活動を世に知っていただくため応募した。ポスターは両日を通して展示され、ポスターでの研究発表に連動して、両日の午後各1時間が説明の時間であった。食品安全研究部会から、明治乳業の遠藤氏（食品リスク研究準備委員長）、アサヒビールの望月氏（同左副準備委員長）、サントリーの但馬氏（オフフレーバー分科会長）、それに小生の4名が交代でポスターの説明に当たった。

事前にILSI Japan事務局で出版リストを作成していただいたものの50部とILSIパンフレットを持参し、説明時にお渡しした。持参したものは全て出尽くした。写真はポスターの一部と説明の4氏である。



この研究会紹介に出展した団体は以下の12団体である。

①東北食中毒研究会、②マイコトキシン研究会、③日本リスク研究学会・食の安全リスク研究部会、④予測食品微生物学研究連合会、⑤ウォーター研究会、⑥農薬残留分析研究会、⑦第3回国際向流クラマトグラフィー会議、⑧ATPふき取り検査研究会、⑨食の効能評価学術研究会、⑩食品流通におけるHACCP導入協議会、⑪日本国際生命科学協会「食品安全研究部会」、⑫AOAC インターナショナル日本セッション

次頁に講演要旨集に掲載した紹介文を示す。

食品安全研究部会は昨年からスタートしたまだヨチヨチ歩きの部会であり、世に活動を知っていただくためにも、小さな一歩ではあるが、活動や成果を積極的に公表していきたい。来年1月、ワシントンで開催されるILSI総会でもポスター紹介する。

題 名 (特定非営利活動法人日本国際生命科学協会)「食品安全研究部会」活動の紹介

発表者名 (所属名) 〇 峯 孝則、渡辺 寛、岡村弘之、鈴木幸雄、但馬良一、高橋親二郎、遠藤光春、望月直樹(食品安全部会)

1. 国際生命科学協会(ILSI)とは

国際生命科学協会(International Life Sciences Institute; ILSI<イルシー>)は1978年米国で設立された非営利団体です。本部はワシントンにあり、全世界に日本を含め14支部があります。ILSIの活動はサイエンスに立脚して、健康・栄養・安全・環境に関わる問題の解決、調査研究などをおこない、成果を世界に公表しています。ILSIでは今後、①食品安全、②肥満、③バイオテクノロジー、④機能性食品の4分野に力を入れていくことにしています。

特定非営利活動法人日本国際生命科学協会(ILSI Japan)は1981年に設立され、現在81社が加盟しています(理事長:木村修一 昭和女子大学教授)。ライフサイエンス研究委員会の中に、7つの研究部会(①食品安全、②栄養、③健康表示、④バイオテクノロジー、⑤糖類、⑥茶類、⑦栄養強化食品)がありますが、今回、「食品安全研究部会」の活動を紹介します。

2. 研究会の目的、対象者等

食品安全研究部会(以下「部会」と略)は食品企業を中心に現在26社、延べ42名が参加しています。目的は食品の安全性に関する研究等の情報調査、個別問題の解決を目指しています。

3. 活動状況

部会の下に4つの分科会(①食品安全調査、②アレルギー、③オフフレーバー、④微生物)を設けて活動しています。更に、「食品リスクアセスメント」について現在立上げ準備をしているところです。活動に関して実践女子大学教授、西島基弘先生にアドバイザーをお願いし、適宜ご指導をいただいています。

3. の①は食品安全に関して信頼できる世界の研究機関、行政機関、学術文献、行政情報などを調査し、情報発信しています。②は食品アレルギーに関して、研究動向の調査・勉強会を実施しています。

③は安全性問題ではありませんが、食品産業全体の課題として、オフフレーバーによる食品品質ダメージについての問題解決を図ることを目指しています。④も③同様に微生物による食品品質ダメージの解決に向けて取り組んでいます。活動のアウトプットとしては、セミナーやシンポジウムの開催、出版を行います。部会の機関誌はありませんが、ILSI Japan全体の機関誌、「ILSI・イルシー」が年4回刊行されています。

4. 入会方法(会費、誰でも入会できる?等)

NPO団体である本協会の定款では、誰でも入会資格を有します。入会費と年会費等につきましては、ILSI Japanの事務局にお問合せください。

5. 事務局又は入会連絡所

特定非営利活動法人 日本国際生命科学協会
(ILSI Japan) 〒102-0083 東京都千代田区麹町
2-6-7、麹町R・Kビル1階

電話(03)5215-3535、FAX(03)5215-3537

<http://www.ilsijapan.org/ILSIJAPAN.htm>

6. その他特記事項

昨年9月、FAO/WHOから刊行されました「Health Implication of Acrylamide in Food(食品中のアクリルアミドの健康への影響)」を国内での翻訳権を得て、食品安全調査分科会で翻訳し、ILSI Japanから非売品として出版しています(希望者には実費で頒布します)。

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』参加報告

森永乳業株式会社
 栄養科学研究所
 園木浩文、篠田一三

生活習慣病の増加とそれに伴う医療費の増大は、世界的にも深刻な状況を迎えつつあり、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、実践されている。なかでも「栄養」については、摂取栄養素の適正化に加え、特定の食品成分による健康維持、とりわけ生活習慣病予防へのアプローチが盛んに行なわれている。また、いわゆる食品の機能に関しては健康強調表示や有効性評価基準の在り方についても精力的な検討が重ねられている。一方、ヒトゲノムの解明とそれに関連する科学技術の進歩とともに、栄養学者もこれらの手法を応用し食品の機能に関する研究を見事に発展させている。

このような状況を踏まえ、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』が開催された(2003年11月19日・20日 東京・港区芝 建築会館ホール)。国際会議期間中には当日受付を含め、約240名の参加があり、この分野に寄せられる期待の大きさがうかがわれた。

会議の冒頭に木村 修一 日本国際生命科学協会理事長より、「本会議のテーマである『ヘルスプロモーションの科学』の目的は、単に寿命を延長するのではなく、健康な時間を長く送るために何が必要かを科学的に明らかにすることであり、機能性食品に期待される効果やその評価方法を含めて議論していきたい」との開会の挨拶があった。

会議は下記の4セッションが企画され、国内外から招かれたそれぞれの分野の第一線で活躍されている先生方による講演が行なわれた。講演と並行してポスターセッションも企画され、関連分野の研究成果、全24演題が発表された。また、運営面での様々な工夫も見られ、講演の合間には本会議のテーマの1つである「運動」を皆で実践するため、ILSI CHP Japanで作成した日本版「Take 10!」を見ながらの体操が織り交ぜられるなど参加者のリフレッシュも図られた。

1日目の会議終了後にはNEC芝倶楽部に場所を移し、懇親会が盛大に催された。出席者は100名を超え、会場の至るところで講演者とのディスカッションや参加者間での情報交換が活発に行なわれた。懇親会ではバイオリンの生演奏も催され、出席者同士の人脈構築にとっても有意義なひとときを提供する場となった。



会議場写真



懇親会写真

<第1日目>11月19日(水)

セッション1:「世界の健康増進政策一概要と進行状況」

【基調講演】 「日本の新たな健康政策・健康日本21とその展望」

長谷川敏彦(国立保健医療科学院 政策科学部 部長)

「ヘルシーピープル・・・健康なライフスタイル:米国の健康に関する課題」

アイリーン ケネディ(コロンビア大学教授補、前ILSI グローバル事務局長)

地域における健康施策の成功例

石津 政雄(茨城県鹿島郡大洋村 村長)

セッション2:「生活習慣病予防と健康増進プログラム」

「元気で健康な国民からなる国家作り シンガポールの経験」

チャン・ヤム ヨック イン(シンガポール健康増進会議)

「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効性」

荒尾 孝((財)明治生命厚生事業団 体力医学研究所)

「要介護予防のための健康増進プログラム『地域高齢者における老年症候群の予防』」

鈴木 隆雄(東京都老人総合研究所)

「AMERICAN ON THE MOVE™:より健康なライフスタイルのためのコミュニティ組織」

ローラ M シモンズ

(The Partnership to Promote Healthy Eating & Active Living, Inc.)

「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 人間・環境学研究科)

<第2日目>11月20日(木)

セッション3:「栄養改善効果と評価指標」

【基調講演】 「生活習慣病の一次予防とその評価指標(栄養アセスメント)」

香川 靖雄(女子栄養大学)

「肥満と糖尿病の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 所長)

「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 細胞治療学)

セッション4:「ニュートリゲノミクスが拓く健康づくり」

「疾病予防と治療戦略におけるニュートリゲノミクスの重要性」

ジョン A ミルナー(米国 国立がん研究所)

「ゲノムサイエンスからみ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 医学研究科健康増進行動学分野)

「有効性と安全性を測る新しいバイオマーカーにおけるニュートリゲノミクスと

栄養システム生物学の役割」

ベン ファン オメン(オランダTNO栄養・食品研究所)

「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 薬学部医療栄養学科)

「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 医学部病態栄養学)

会議の詳細については、本誌次号に報告を掲載予定であるが、各セッションの概要は次のようなものであった。

まず、セッション1では「世界の健康増進政策—概要と進行状況」と題し、政策レベルで実践されている「健康日本21」と「ヘルシーピープル2010(米国)」について、それぞれの健康増進プログラムの理念やその概要が紹介された。またコミュニティレベルで実際に成果を上げている茨城県大洋村における施策例も併せて報告された。



ポスターセッション

次にセッション2では「生活習慣病予防と健康増進プログラム」として、海外からは、国家を挙げて運動、食事、喫煙などの問題に取り組んでいるシンガポールでの実践例や、米国にて実践されているコミュニティ組織に基づく体重増加抑制プログラムが報告された。一方、日本における話題として、新たに考案された職域レベルでの介入(運動・栄養)プログラムの成果や、高齢者における老年症候群対策の重要性、および運動による肥満予防効果のメカニズムならびに筋肉、脳神経系に及ぼす運動の効果が紹介された。

2日目は、早朝より「栄養改善効果と評価指標」をテーマにしたセッション3が開催され、生活習慣病の一次予防におけるアセスメントの意義が確認された。特に基調講演では血圧計の家庭への普及や身体計測法の開発などに加え、最近では遺伝子の一塩基多型(SNP)に基づいた情報も得られるようになり、個人差(体質)に応じたアセスメントが可能になりつつあるとの報告がなされた。その後、肥満あるいは糖尿病におけるBMIと基礎代謝の意義、および動脈硬化のリスクファクター(高脂血症や糖尿病)への対策についてそれぞれ概説され、いずれも診断基準を念頭に置きながら、個々のレベルで食生活や運動を是正していくことの重要性が指摘された。

セッション4として取り上げられた「ニュートリゲノミクスが拓く健康づくり」では、ニュートリゲノミクスに代表される新たな概念と将来の展望について触れ、疫学調査や介入試験を根拠に疾病予防を展開してきた従来の栄養学とは異なり、新しい栄養学は個人の遺伝子(体質)に応じた栄養管理を切り拓くために有用な情報を提供することが強調された。ひき続き、各分野における具体的な研究成果として、高度な統計手法を駆使し、多くの候補遺伝子の中から疾病の前段階を捉え得るBiomarkerを探索する試みや、アレルギー疾患に関連した遺伝子の解析結果にもとづく機能性食品によるアレルギー予防の可能性、また様々な生理効果をもたらすことが知られる長鎖脂肪酸の遺伝子発現調節機能や、ビタミンD受容体の遺伝子多型と骨密度との関係から示唆される骨粗鬆症予防の為の栄養指導のあり方について報告された。

本国際会議の締めくくりとして、桑田 有 日本国際生命科学協会栄養部会長により、各演題でポイントとなった図や表を用いた総括がなされ、今回の国際会議の意義と成果を会員相互に再確認した。また、東京大学大学院農学生命科学研究科に創設されるILSI寄付講座「食品機能解析ゲノミクス」に触れ、そこで得られたエビデンスが4年後に開催予定の「栄養とエイジング」国際会議で発表されることを期待する、との挨拶をもって盛会のうちに無事閉会した。

生活習慣病は我々個人にとっても身近な問題であるが、その患者数の増加は世界各国が直面している社会問題である。特に世界に先駆けて超高齢社会に到達する日本においては、その状況はさらに深刻であり、『ヘルスプロモーション』を推進する意義は極めて大きい。本国際会議では国家をはじめ市町村あるいは地域、各職場など、さまざまなレベルで進められている健康増進への取り組みや、「ニュートリゲノミクス」という概念に基づいた機能性食品の可能性など、ホットな話題が提供された。参加者にとっては『ヘルスプロモーション』のあり方を再確認し、「栄養とエイジング」に関する新たな方向性を見出すことの出来た大変意義深い会議であった。

●会 報●

客員研究者 パスカル・ムケ氏

本協会では、フランス大使館科学技術部、農学・農産加工担当のパスカル・ムケ氏を、客員研究者として受け入れ、日仏間に共通の科学研究活動を担当していただくこととなりました。前任者同様、皆様のご協力をお願いします。

I. 会員の異動(敬称略)

入 会

入会年月日	社 名	代 表
2003. 11. 13	アラハタ(株)	常務取締役 品質管理・研究担当 廿日出 郁夫
2003. 12. 26	ジボダン ジャパン(株)	品質保証部マネージャー 土屋 一行

評議員の交代

交代年月日	社 名	新	旧
2003. 10. 7	(株)ヤクルト本社	中央研究所研究管理部 主席研究員 尾崎 洋	中央研究所研究管理部 副主席研究員 郷木 達雄
2003. 12. 15	長谷川香料(株)	知的財産部 牛腸 忍	知的財産部 高橋 文雄

社 名 変 更

年 月 日	新	旧
2003. 10. 1	帝人ファーマ(株)	帝人(株)
2004. 1. 1	DSMニュートリション ジャパン(株)	ロシュ・ビタミン・ジャパン(株)

II. ILSI Japanの主な動き (2003年9月～11月)

※特記ない場合の会場はILSI Japan会議室

9月 1日	健康表示研究部会／ニュートリゲノミクス分科会
9月 2日	PAN荒尾斑
9月 3日	健康表示研究部会／ニュートリゲノミクス分科会 情報委員会 運営委員会
9月 8日	バイオテクノロジー研究部会
9月 9日	栄養研究部会 健康表示研究部会／運営委員会
9月10日	食品安全研究部会／食品リスク研究講演会

9月11日	健康表示研究部会／ニュートリゲノミクス分科会
9月12日	ニュートリゲノミクス訪欧ツアー打合せ 食品安全研究部会／微生物分科会
9月17日	「タンパク質のアレルギー性に関するワークショップ」(共立薬科大学)
9月18日	国際協力委員会
9月24日	食品安全研究部会／アレルギー分科会
9月25日	栄養研究部会 健康表示研究部会／ニュートリゲノミクス分科会
9月30日	糖類研究部会
10月 1日	情報委員会
10月 6日	PAN荒尾班
10月 8日	バイオテクノロジー研究部会／植物分科会 食品安全研究部会／オフフレーバー分科会 「フランス機能性食品ミッション」来訪
10月14日	意見交換会(食糧会館)
10月15日	健康表示研究部会／運営委員会 食品産業センター・コーデックス対策委員会(福富)
10月16日	栄養研究部会
10月17日	ニュートリゲノミクス訪欧ツアー打合せ 運営委員会 JAS協会・国際標準化システム委員会(福富)
10月18日～11月1日	機能性食品研究実情調査とILSI Europe PASSCALIM ワーク ショップ参加のため訪欧(福富、末木)
10月21日	糖類研究部会
11月 1日～8日	TNOニュートリゲノミクス国際会議に参加のため訪欧 (ILSI Japan 調査団)
11月 5日	農林水産消費技術センター ISO委員会(福富)
11月 6日	食品安全研究部会／調査分科会
11月 7日	栄養研究部会
11月12日	情報委員会 国際協力委員会
11月13日	食品安全研究部会／リスク研究会
11月17日	PAN荒尾班
11月18日	寄付講座幹事会 バイオテクノロジー研究部会
11月19～20日	第4回「栄養とエイジング」国際会議(建築会館)
11月21日	食品安全研究部会／分科会長会
11月25日	寄付講座全体会
11月26日	健康表示研究部会／運営委員会 ライフサイエンス委員会(食糧会館)
11月27日	寄付講座記者会見(東京大学)
11月28日	糖類研究部会(前半：Dr. Andersonとの懇談会)

Ⅲ. ILSIカレンダー

ILSI本部総会および学術集会

2004年1月16日～22日

アメリカ、ワシントン

Preliminary Meeting Schedule:

- Jan. 16 ILSI Branches Meeting
- Jan. 17 ILSI & ILSI RF Board of Trustees
 - ILSI International Sugars Coordinating Committee
 - ILSI International Functional Foods Coordinating Committee
- Jan. 18 ILSI HESI Assembly of Members
 - ILSI Assembly of Members
 - ILSI Poster Session
- Jan. 19 ILSI International Organizations Committee Codex Breakfast
 - ILSI RSI Scientific Session - *Achieving Harmony in Risk Assessment: Overcoming the Fear Factor*
 - ILSI North America Scientific Session - *Sleep, Energy and Health*
 - ILSI HESI Scientific Session - *Adverse Drug Reactions: A Threat to Public Health*
 - ILSI International Food Biotechnology Committee
 - ILSI IOC Framework
- Jan. 20 ILSI HESI Emerging Issues Committee
 - ILSI NA/CHP Scientific Session - *Obesity/Physical Activity*
 - ILSI North America Scientific Session - *Nutrition and Immunity*
 - ILSI HESI Scientific Session - *Conducting a Comprehensive Evaluation of the Human Allergenic Potential of Novel Proteins*
 - ILSI International Organizations Committee
 - 2005 ILSI HESI Scientific Program Planning Committee
- Jan. 21 ILSI North America Scientific Session - *Heat-formed Compounds in Food: Past, Present and Future*
 - ILSI HESI Board of Trustees
 - ILSI NA/ILSI HESI/ILSI RSI Scientific Session - *Hot Topics*
 - Packaging Safety Assessment*
 - Enterobacter Sakazakii*
 - Exposure Analysis*
 - Impact of Federal Peer Review Requirements on Regulation*

ILSI Japan総会・講演会

2004年2月24日(火) 午後1時～

東京、千代田区平河町 (都道府県会館)

4th Asian Conference on Food and Nutrition Safety

2004年3月2日～5日

アメリカ、ワシントン、インドネシア、バリ

プログラム：March 2 Plenary Session 1: Emerging Food and Nutrition Safety Issues and Their

Impact on Science, Health, and Economics

Plenary Session 2: Microbes in Food: Issues and Challenges

Plenary Session 3: Current Issues on Mycotoxins

Poster and Presentations Display

March 3 Plenary Session 4: Emerging Issues on Chemicals and Other Contaminants in the Food Chain

Plenary Session 5: Water Quality and Safety

Plenary Session 6: Safety Assessment of Nutrients and Non-nutrients Added to Food

Concurrent Sessions

・ Oral Presentations

・ Symposia: Risk Assessment on Chemical Contaminants in Asia Mycotoxins of Concern

March 4 Closing Plenary: Challenges for the Next Decade: Biotechnology and Nutrigenomics

IV. 発刊のお知らせ

国際シンポジウム 糖質と健康

G. HARVEY ANDERSON・木村修一・足立 堯 監修

ILSI Japan 糖類研究部会 編

(ILSI Japan 20周年記念国際シンポジウム講演録)

第1編 糖質と健康 (Glycemic Carbohydrate and Health)

序 章 糖質と健康——シンポジウムの背景と概要

第1章 糖の甘さとおいしさの脳機構

第2章 糖質 (Glycemic Carbohydrate) と体重調節

第3章 短期満腹感と摂食量に及ぼす糖質 (Glycemic Carbohydrate) の影響

第4章 高砂(ショ)糖食の体重、血中中性脂肪とストレス耐性に及ぼす影響

第5章 糖質 (Glycemic Carbohydrate) ——国際的展望

第6章 炭水化物と血糖ならびに代謝調節

第7章 グリセミックロードと慢性疾患

第8章 地方食のグリセミックインデックス——地中海食の場合

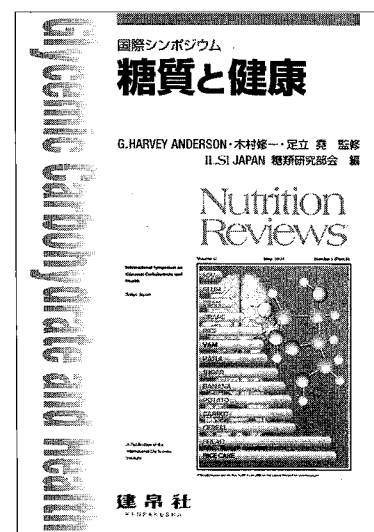
第9章 炭水化物、記憶と気分

第10章 高齢者における食事性炭水化物、グルコースの調節と認識力

第11章 活動性ストレスパラダイムが惹起する病態の特徴とその発症における血漿グルコースの役割

第12章 WHOの定めるBMI境界線は再検討が必要か——シンガポール在住アジア人のケース

第13章 運動直後の高血糖反応性糖質とタンパク質の同時摂取による筋肉づくりの促進



第2編 「医学的・栄養学的な見地からの砂糖に関する調査研究」

糖の腸管吸収に及ぼす神経因子の¹⁸F-FDG/PETによる解析 ——甘味は腸管からの糖の吸収を促進するか
砂糖溶液の甘味刺激が脳血液動態に及ぼす影響 ——特に溶液中炭酸ガスの影響

ショ糖の吸収を遅くするための技術

免疫パラメータを低下させる拘束ストレスに対する砂糖の影響

健常者における異なる糖質の血糖・インスリン・中性脂肪の反応

砂糖摂取のタイミングと運動能力について

定価：3,675円（税込）（本体：3,500円 送料：1冊の場合210円、2冊以上の場合無料）

出版元（建帛社 TEL：03-3944-2611）に直接ご注文下さい。

尚、ILSI Japan会員は2割引になりますので、御注文の際にその旨お伝え下さい。

栄養学レビュー（Nutrition Reviews日本語版）

第12巻 第1号（2003/AUTUMN）

総 説：大豆イソフラボン——安全性に関する総説

可溶性接着分子——循環器病のサロゲートマーカーか

プロバイオティクス——ヒトの健康を考える

報 告：抗酸化ビタミンであるビタミンE、Cとアルツハイマー病のリスク

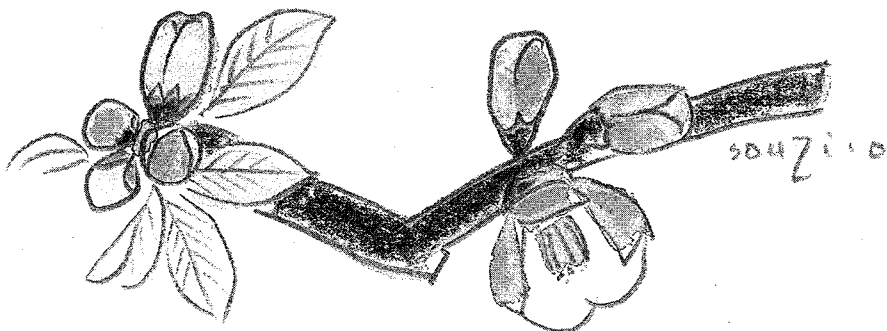
肥満と乳癌リスクおよび死亡率との関係

体重および身体活動状態の適度の改変により2型糖尿病易罹患素因保持者の発病の予防あるいは遅延が可能である

日本の動向：口腔と全身の健康——8020研究の現状

定価：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. 65	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～ 2000.12. 2001. 4.	
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!”」、日本における食品添加物の安全性評価、透明性の確保		
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、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?、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世紀の健康科学ー要素還元主義を超えてー、「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、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	健康科学とそこのあるべき姿、キノコが産生する生体機能調節物質、酸乳由来ペプチドの血圧降下作用、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、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、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組み、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	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、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、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	2003. 1.	

No. 74	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リスクコミュニケーションについて、ヘルスクレームの科学的評価に必要な基礎理論、ニュートリゲノミクスへの期待、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)―微量元素一、ジアシルグリセロールの栄養特性、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、水の安全性評価 ―水質基準に基づく水の品質保証―、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、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.	
No. 76	食品安全委員会の発足、「キシリトール+2」製品の再石灰化促進効果、トランスクリプトミクスの有効活用に向けて、食品の安全性評価からリスクアセスメントへの進化をたどる、リスクコミュニケーション、カロテノイドの食品機能性、「油脂で創る健康」シンポジウム、食品の血糖応答と健康を取り巻く最近の動向、ILSI HESI-JSOT学術年会参加、第4回「栄養とエイジング」国際会議各セッションの聞きどころ	2003.10.	
No. 77	新年を迎え、ILSI Japanの発展の方向を探る、大豆ステロールの生理機能、ニュートリゲノミクスの国際的動向、サウロボス・アンドロジナス(アマメシバ)の安全性問題、第2回PASSCLAIM本会議参加報告、「イルシージャパン寄付講座「機能性食品ゲノミクス」」が開設された、ILSI HESIワークショップ「薬剤による再分極遅延の心循環リスク評価(QT間隔延長)」」「トキシコゲノミクス―リスクアセスメントにおける有用性と課題」	2004. 1.	
栄養学レビュー			建帛社
	Nutrition Reviews 日本語版 (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～	
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. 8.	
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	2000.11.	
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証する、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. 2.	
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わり	2001. 5.	
		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、膵癌と糖尿病、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一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一何を信じるべきか、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.
第11巻第4号	食物中の葉酸と神経管——イスラエルで提案された三重介入試験、短鎖フラクトオリゴ糖の免疫刺激と腸管の健康増進特性、メタボリックシンドローム、食事性鉄の吸収調節に対するヘプシジン関与の可能性、パーキンソン病を悪化させるホモシステインと葉酸欠乏	2003. 8.
第12巻第1号	大豆イソフラボン、可溶性接着分子、プロバイオティクス、抗酸化ビタミンであるビタミンE、Cとアルツハイマー病のリスク、肥満と乳癌リスクおよび死亡率との関係、体重および身体活動状態の適度の改変により2型糖尿病易罹患者の発病の予防あるいは遅延が可能である、口腔と全身の健康	2003.11.

○ 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シリーズ	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	パーム油の栄養と健康 (「ILSI・イルシー」別冊Ⅰ)	1994.12.	
研究部会報告書	魚介類脂質の栄養と健康 (「ILSI・イルシー」別冊Ⅱ)	1995. 6.	
研究部会報告書	畜産脂質の栄養と健康 (「ILSI・イルシー」別冊Ⅳ)	1995.12.	
研究部会報告書	魚の油—その栄養と健康—	1997. 9.	
ILSIヨーロッパモノグラフシリーズ	油脂の栄養と健康 (付：脂肪代替食品の開発) (翻訳)	1999.12.	

○ 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

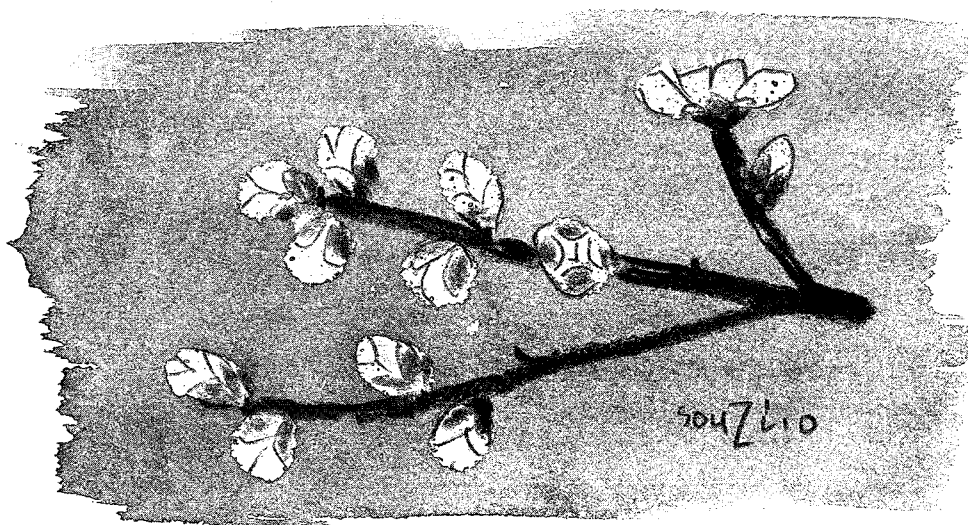
	誌名等	発行年月	備考
国際会議講演録	国際シンポジウム 糖質と健康 (ILSI Japan20周年記念国際シンポジウム講演録・日本語版)	2003. 12.	
国際会議講演録	Nutrition Reviews -International Symposium on Glycemic Carbohydrate and Health (ILSI Japan20周年記念国際シンポジウム講演録・英語版)	2003. 5.	
ワーキング・グループ報告	砂糖と健康	1990. 9.	
ILSI砂糖モノグラフシリーズ	糖と栄養・健康—新しい知見の評価 (翻訳)	1998. 3.	
ILSI砂糖モノグラフシリーズ	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 (<i>Am. J. Clin. Nutr.</i> , Vol. 62, No. 1 (S), 1995 翻訳)	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—加工食品を上手に楽しく食べる話— (「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。

食品媒介性寄生生物

Foodborne Protozoan Parasites
(ILSI Europe Report Series)

39頁、ILSI Europe刊 (2003)

食品を製造する上で、世界中で問題とされる主な寄生生物として、クリプトスポリジウム属、ジアルジア属、シクロスポラ属、トキソプラズマについて、生物としての性質、発症例や管理方法などを紹介。

新規食品の安全性評価と、使用に当たっての安全性を決定する考え方

The Safety Assessment of Novel Foods and Concepts to Determine Their Safety in Use
(ILSI Europe Report Series)

43頁、ILSI Europe刊 (2003)

従来の製造法および遺伝子組換えによる製造法により作られた新規食品ならびに新規食品成分について、従来の毒性試験から安全性に対する新しいアプローチまでをまとめた。ILSI EuropeのNovel Food Task Forceが作成し、2002年11月にバルセロナで行われたワークショップにおける討論に基づいてまとめなおしたもの。

植物および植物性食品原料を食品および栄養補助食品に使用するにあたっての安全性評価の手引き

Guidance for the Safety Assessment of Botanicals and Botanical Preparations for Use in Food and Food Supplements
(ILSI Europe Report Series)

47頁、ILSI Europe刊 (2003)

「機能性」を持つ植物および植物性食品原料を使用するにあたっての安全性評価に必要なデータについて考えるとともに、リスクアセスメント方法を開発するための助言が述べられている。ILSI EuropeのNatural Toxin Task Forceの専門家グループが作成し、2002年5月にマルセイユで行われたワークショップにおける討論に基づいてまとめなおしたもの。

食物アレルギー

Food Allergy
(ILSI Europe Concise Monograph Series)

40頁、ILSI Europe刊 (2003)

ILSI Europeではすでに“Food Allergy and other adverse reactions to food”と題するConcise Monographを1994年に出版しているが、ヨーロッパで特に子供の食物アレルギーが増えていることもあり、本来の食物アレルギーと食品によって引き起こされるその他の有害反応との区別をはっきりさせるためにも、アップデート版が必要と考えられた。食物アレルギーの生理学的メカニズムにも触れている。

Carbohydrates : 栄養と健康の側面

Carbohydrates: Nutritional and Health Aspects
(ILSI Europe Concise Monograph)

30頁、ILSI Europe刊 (2003)

Carbohydratesの栄養と健康の側面に関する最新の科学的知見についてのレビュー。1991年に出版されたILSI Europe Concise Monograph “Starches and Sugars: A Comparison of Their Metabolism in Man”のアップデート版。

次号 予告(2004年4月発行予定)

昨年始動した「機能性食品ゲノミクス」関連の記事を掲載するほか、「ヘルスクレームの科学的根拠」のシリーズでは、茶カテキンの機能性について紹介していただきます。また、第4回「栄養とエイジング」国際会議の詳細、ILSIグローバル総会、ILSI Japan総会についてご報告します。

編集後記

2004年の新春を皆様と共に迎えることができ、喜ばしく存じます。

本号では、ニュートリゲノミクスの国際的動向や、HESIワークショップなど広い視野からの報告と並んで、「大豆ステロールの生理機能」「アマメシバの安全性問題」など、身近な話題も提供しました。

昨年末にスタートしたイルシージャパン寄付講座「機能性食品ゲノミクス」を本誌も支援すると同時に、将来の成果を期待したいと思います。また、食品安全、健康と栄養に関する活動についても、会員の皆様と共に盛り上げていきたいと存じます。

<T.H.>

イルシー ILSI JAPAN No.77

2004年1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

- Expected Roles of ILSI Japan for the New Year
- Health Function Claims and the Scientific Substantiation – 8 –
Physiological Function of Soy Sterol
- Applying Nutrigenomics to Food Sciences – 4 –
International Movement of Nutrigenomics
- Safety Problem of *Sauropus androgynus* (Amameshiba)
- The Attendance Report of the Second Plenary PASSCLAIM Meeting
- ILSI Japan - Endowed Chair of Functional Food Science and Nutrigenomics Was
Established in the University of Tokyo
- Report of ILSI HESI Workshop
 1. Cardiovascular Risk Assessment
 2. Toxicogenomics in Risk Assessment: Assessing the Utility, Challenges,
and Next Steps
- Flush Report
 - Introducing ILSI Japan Food Safety Research Committee in the 86th
Meeting of the Food Hygienic Society of Japan
 - The 4th International Conference on Nutrition and Aging