

# イルシー ILSI JAPAN

2004

No.  
79

## 目次

- さらなる食品の安全性の確保に向けて  
内閣府食品安全委員会委員長 寺田 雅昭
- 食品安全委員会の発足と食品安全のこれから  
内閣府食品安全委員会事務局次長 一色 賢司
- シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」-10-  
牛乳由来の骨強化成分「MBP®」の機能  
雪印乳業株式会社 川上 浩
- シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」-6-  
多因子疾患としてのアレルギー予防の展望—遺伝・環境因子  
両面からのアプローチ  
京都大学大学院医学研究科 渡邊 映理 / 白川 太郎
- ダイオキシン類の耐用摂取量の設定と安全性評価  
国立医薬品食品衛生研究所 広瀬 明彦
- <食品の異臭>
  1. 食品安全研究部会での「食品の異臭」に関する取り組み概要
  2. トリクロロアニソール (TCA) による  
食品のカビ臭オフフレーバーとその防止策
  3. 酸性飲料におけるオフフレーバー ~グアイアコール~
- 食品リスク研究準備委員会の活動報告  
~食品安全研究部会に5つ目の分科会設立を目指して~
- 今イルシーでは
  1. 第4回アジア食品安全・栄養会議報告
  2. 「バイオテクノロジーを用いて開発された栄養食品  
—アジアでの取り組み—」に関するシンポジウムとワークショップ
- Vahouny-ILSI Japan難消化性糖質国際シンポジウム (2004)
- ワークショップ報告  
食品アミノ酸の適正摂取の評価に関する第3回ワークショップ
- フラッシュ・レポート  
鉄欠乏症撲滅活動のその後——研究室から現場へ——



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。

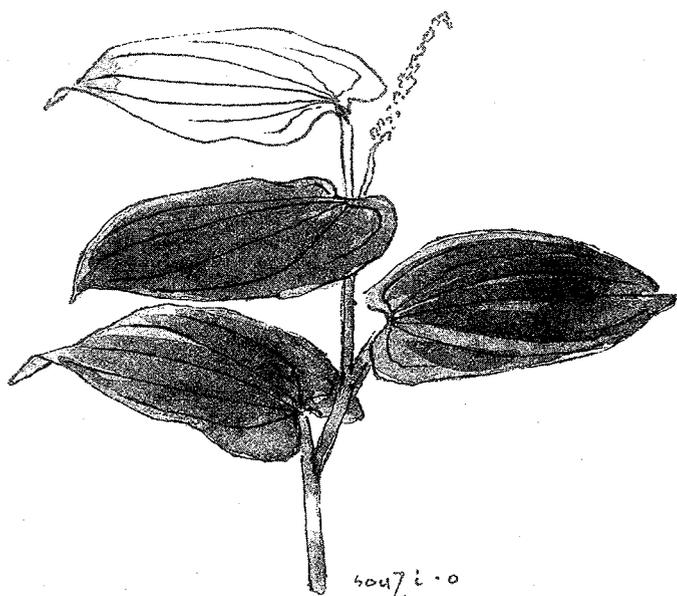


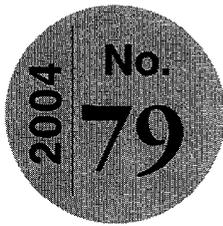
# イルシール ILSI JAPAN

## 目次

- さらなる食品の安全性の確保に向けて…………… 1  
寺田 雅昭
- 食品安全委員会の発足と食品安全のこれから…………… 4  
一色 賢司
- シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」 —10— …… 11  
牛乳由来の骨強化成分「MBP®」の機能  
川上 浩
- シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」 —6— …… 18  
多因子疾患としてのアレルギー予防の展望—遺伝・環境因子両面からのアプローチ  
渡邊 映理 / 白川 太郎
- ダイオキシン類の耐用摂取量の設定と安全性評価 …… 28  
広瀬 明彦
- <食品の異臭>
1. 食品安全研究部会での「食品の異臭」に関する取り組み概要…………… 35  
峯 孝則
2. トリクロロアニソール (TCA) による  
食品のカビ臭オフフレーバーとその防止策…………… 39  
但馬 良一
3. 酸性飲料におけるオフフレーバー ～グアイアコール～ …… 45  
藤田 理英子 / 後藤 慶一
- 食品リスク研究準備委員会の活動報告…………… 53  
～食品安全研究部会に5つ目の分科会設立を目指して～  
遠藤 光春

今イルシーでは	
1. 第4回アジア食品安全・栄養会議報告 .....	55
後藤 慶一	
2. 「バイオテクノロジーを用いて開発された栄養食品 .....	60
—アジアでの取り組み—」に関するシンポジウムとワークショップ	
吉原 利一	
Vahouny-ILSI Japan難消化性糖質国際シンポジウム (2004) .....	66
佐々木 一	
ワークショップ報告 .....	72
食品アミノ酸の適正摂取の評価に関する第3回ワークショップ	
門脇 基二	
フラッシュ・レポート .....	78
—鉄欠乏症撲滅活動のその後—研究室から現場へ—	
会報	
I. 会員の異動 .....	80
II. ILSI Japanの主な動き .....	81
III. ILSIカレンダー .....	82
IV. 発刊のお知らせ .....	82
V. ILSI Japan出版物 .....	83





# イリシ ILSI JAPAN

## CONTENTS

<b>Ensuring the Highest Food Safety</b> .....	1
MASAAKI TERADA	
<b>Food Safety Commission and Food Safety for Future</b> .....	4
KENJI ISSHIKI	
<b>Health Function Claims and the Scientific Substantiation —10—</b> .....	11
<b>Effect of Milk Basic Protein “MBP®” on Bone Metabolism</b>	
HIROSHI KAWAKAMI	
<b>Applying Nutrigenomics to Food Sciences —6—</b> .....	18
<b>Allergy Prevention as Multi-factorial Disease</b>	
<b>—Approach to Genetic and Environmental Factor</b>	
ERI WATANABE / TARO SHIRAKAWA	
<b>The Recent TDI Derivation and Risk Assessment of the Dioxin</b> .....	28
AKIHIKO HIROSE	
<b>&lt;Off-flavor in Food&gt;</b>	
<b>1. Outline of the Research Activity on the Off-flavor in Food in ILSI Japan</b>	
<b>Food Safety Research Committee</b> .....	35
TAKANORI MINE	
<b>2. Prevention of Musty Off-Flavor (TCA) Migration into Foodstuffs</b> .....	39
RYOICHI TAJIMA	
<b>3. The Off Flavor in the Beverage -Guaiacol-</b> .....	45
RIEKO FUJITA / KEIICHI GOTO	
<b>Action Report of the Preparatory Committee on Food Risk Analysis</b> .....	53
MITSU HARU ENDO	

## **Activities of ILSI Entities**

<b>1. Report on 4th Asian Conference on Food and Nutrition Safety</b> .....	<b>55</b>
KEIICHI GOTO	

<b>2. Report of "Pre-conference Symposium &amp; Workshop: Biotechnology-derived Nutritious Foods -Challenges and Opportunities in Asia"</b> .....	<b>60</b>
TOSHIHIRO YOSHIHARA	

<b>The Vahouny-ILSI Japan International Symposium on Non-digestible Carbohydrate (2004)</b> .....	<b>66</b>
HAJIME SASAKI	

<b>The Third Workshop on the Assessment of Adequate Intake of Dietary Amino Acids</b> ..	<b>72</b>
MOTONI KADOWAKI	

<b>Flash Report</b> .....	<b>78</b>
<b>–Subsequent Progress of Iron Deficiency Elimination Action in Developing Countries</b>	

## **From ILSI Japan**

<b>I . Member Changes</b> .....	<b>80</b>
<b>II . Record of ILSI Japan Activities</b> .....	<b>81</b>
<b>III . ILSI Calendar</b> .....	<b>82</b>
<b>IV . ILSI Japan's New Publications</b> .....	<b>82</b>
<b>V .ILSI Japan Publications</b> .....	<b>83</b>

# さらなる食品の安全性の確保に向けて

内閣府食品安全委員会  
委員長

寺田 雅昭



## 要旨

近年、我が国の食生活を取りまく環境が大きく変化したことに伴い、国民の食に対する関心が高まってきている。こうした情勢の変化に的確に対処するため、平成15年7月、食品安全基本法が施行され、内閣府に食品安全委員会が設置された。

食品安全基本法は、食品の安全性の確保に関し、基本理念を定め、関係者の責務・役割を明らかにするとともに、施策の策定に係る基本的方針を定めることにより、食品の安全性の確保に関する施策を総合的に推進することを目的としている。

食品安全委員会は、リスク管理機関からの独立性を確保するために内閣府に設置されており、主な役割として、①リスク評価、②リスクコミュニケーションの実施、③緊急の事態への対応が挙げられる。

平成15年度、リスク評価については、厚生労働省、農林水産省から食品健康影響評価の要請があった278品目のうち、63品目の結果を通知した。また、リスクコミュニケーションの推進を図るため、関係行政機関と連携しながら、全国各地で消費者などを対象に意見交換会等を実施した。このほか、食の安全に関する内外の情報収集体制の構築、緊急時対応マニュアルの策定に取り組んだところである。

食品の安全性の確保のためのリスク分析をより合理的に行うためには、安全性評価の基礎となる科学的知見の集積が必要なことは論を待たない。

食に関する科学的知見を有する方々の一層のご貢献を切にお願いする次第である。

\*\*\*\*\*

## <Summary>

Concerns over food among Japanese consumers have been increasing for past few years, partly due to substantial changes in the environment surrounding dietary habits in Japan. The Food Safety Commission was established In July 2003, under the Food Safety Basic Law, to deal effectively to secure food safety.

The purpose of the Food Safety Basic Law is to comprehensively promote policies to ensure food safety by establishing basic

principles, by clarifying the responsibilities and roles of relevant parties, and by defining a direction for policy formulation. The Commission was established in the Cabinet Office to guarantee independence from risk management organizations. The major tasks of the Commission are ① to conduct risk assessment, ② to implement risk communications, and ③ to respond to emergencies.

During 2003, the Commission Completed the risk assessments on 63 out of 278 foodstuffs at the request of the Ministry of Health, Labour and Welfare and the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries. Throughout the country, public meetings for consumers were held for the mutual exchange of information and opinions in cooperation with national administrative bodies to promote communication regarding risk. Furthermore, the Commission has been creating a new system; it is gathering both domestic and international food safety information, and has published the Emergency Response Manual.

It is obviously necessary to accumulate the scientific knowledge for a safety assessment and to make reasonable risk analyses that will ensure food safety in Japan. Therefore, I would appreciate it very much if anyone with full knowledge on food safety help activities of our Commission.

## 1. はじめに

食は、すべての国民にとって一日たりとも欠かすことのできない生活の基本要素であり、同時に多数の人々が関わっている産業の一分野でもある。

近年、食のグローバル化、新たな危害要因の出現、ならびに分析検出技術の精緻化などの食を取り巻く状況の著しい変化や、食品をめぐる事件や事故が頻発したことを契機として、食品の安全性に対する国民の関心が高まってきている。

こうした情勢の変化に的確に対処するため、昨年7月、食品安全基本法が施行され、内閣府に食品安全委員会が設置された。

ここでは、食品安全基本法及び食品安全委員会の概要と平成15年度の運営状況を紹介します。

## 2. 食品安全基本法及び食品安全委員会の概要

食品安全基本法は、食品の安全性の確保についての基本理念として、国民の健康の保護が最も重要であるとの基本的認識や、食品供給行程の各段階において適切な措置が講じられなければならないこと等を定めるとともに、関係者の責務及び役割や施策の策定に係る基本的な方針を規定することにより、食品安全行政を総合的に推進することを目的としている。

食品安全委員会は、リスク管理機関からの独立性を確保するために内閣府に設置されており、国会の同意を得て内閣総理大臣に任命された7名の委員によって構成さ

れ、その下に16の専門調査会及びその活動を支える事務局が置かれている。主な役割は、食品の安全性に関する科学的な評価(リスク評価)を一元的に実施することで、厚生労働省、農林水産省等のリスク管理機関に対しその結果を通知するほか、必要に応じて、講ずべき施策について勧告する。また、消費者をはじめとする幅広い関係者の間での意見や情報の交換(リスクコミュニケーション)を行うことや大規模な食品事故等の緊急時における対応も、その役割として挙げられる。

## 3. 平成15年度運営状況

平成16年3月末現在、厚生労働省、農林水産省から食品健康影響評価の要請があった278品目のうち、63品目について評価結果を通知した。また、リスクコミュニケーションの推進を図るため、関係行政機関と連携しながら消費者、食品関連事業者等の関係者を対象に、全国各地で意見交換会等を実施するとともに、食品安全モニター(全国で470名に依頼)によるアンケート調査、国民からの食の安全に対する疑問に答える「食の安全ダイヤル」の設置などを行った。このほか、食の安全に関する内外の情報収集体制の構築に取り組むとともに、食品安全委員会緊急時対応基本指針を策定したところである。

鳥インフルエンザの発生に際しては、鶏肉・鶏卵の安全性を含め、鳥インフルエンザに関する国民への正しい知識の普及を図るために、①内閣府、厚生労働省、農林水産省、環境省連名の「国民の皆様へ(鳥インフルエンザについて)」の公表、②食品安全委員会できりまとめた

「鶏肉・鶏卵の安全性に関する考え方」の発信、③講演会等を通じた情報交換等を行ったところである。

#### 4. おわりに

国民にとって最も重要な関心事は自分の健康であり、家族、友人の健康である。当然、国民は、「財産、地位等は健康に比べると重要性は低い」と考えていることが様々な世論調査でも明らかになっている。

食品の安全性は子孫にまで影響する身近な問題であり、生活習慣病の発生などにも大きな影響を与えるものである。食品の安全性の確保は、すべての国民にとって毎日の事柄であり、豊かな国民生活の基盤を成すものである。

今後とも、食品の安全に係る行政機関相互の緊密な連携を図り、国民の健康の保護を最優先として、国際的動向と国民の意見に配慮しつつ、科学的知見に基づいて、国民に信頼される食品安全行政が展開されることが必要となっているわけであるが、食品の安全性の確保のためのリスク分析をより合理的に行うためには、安全性評価の基礎となる科学的知見の集積が必要なことは論を待たない。

さらに、その科学的知見が専門化、複雑化する中で、今ほど最新の知見を正確かつ平易なかたちで情報提供していただくことが科学研究コミュニティに求められている時はないと言ってよいだろう。

食に関する科学的知見を有する方々の一層のご貢献を切にお願いする次第である。

#### 略歴

寺田 雅昭(てらだ まさあき) 医学博士

1961年 京都大学医学部卒  
 1966年 京都大学大学院医学研究科 修了  
 1974年 米国コロンビア大学人類遺伝学部 癌研究所助教授  
 1978年 国立がんセンター研究所発がん抑制研究室長  
 その後、同センター研究所血清部長、薬効試験部長、分子腫瘍学部長、副所長、所長を歴任  
 1999～2002年 国立がんセンター総長  
 2002～2003年 (財)先端医療振興財団副理事長

<審議会等の委員就任歴(1996年度以降)>

1996～2001年 食品衛生調査会会長  
 2001～2003年 食品衛生分科会会長  
 1997～2003年 厚生科学審議会(2001～2003年 厚生科学審議会会長)  
 2001～2003年 薬事・食品衛生審議会会長代理

# 食品安全委員会の発足と食品安全のこれから

内閣府食品安全委員会  
事務局次長  
一色 賢司



## 要 旨

BSE(牛海綿状脳症)問題への不安、輸入野菜の残留農薬問題、国内の無登録農薬の使用など、食に関する事件・事故が相次いで発生し、国民の不安感が高まった。世界各地からの食材の調達、新たな技術(機能性食品、遺伝子組換え)の開発など、食生活を取り巻く状況も大きく変化した。情勢の変化に対応し、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、関係者の責務・役割、施策の策定に係る基本的な方針、食品安全委員会の設置などを定めた食品安全基本法が制定された。委員会は、リスク管理を行う行政機関から独立して、科学的な食品健康影響評価(リスク評価)を客観的かつ中立公正に行う機関として、内閣府に設置された。委員会のもとには、16の専門調査会が設置された。委員会の主な任務は、リスク評価を行い、必要に応じて意見を具申、あるいは勧告を行うことである。さらに、リスクコミュニケーションを推進・調整し、食に関する緊急事態発生時には対策の要となることが定められている。委員会を、日本という国の事情にあったリスク評価機関に育て上げていただきたいと願っている。委員会を取り巻く食の安全に関する事柄を報告する。

\*\*\*\*\*

## <Summary>

In order to keep our foods safe, Congress passed the Food Safety Basic Law in May, 2003. Under the law, the Japanese government promotes the food safety policy. The Food Safety Commission was established in the Cabinet Office on July 1, 2003, and plays a central role for food safety in the government. The Food Safety Commission is the organization for risk assessment, independent of risk management organizations. With a basic recognition that the health protection of people is the most important issue, the Commission's mission primarily comprises the following three tasks' 1) Conducting a risk assessment on food in scientific, independent and fair manner, and making a recommendation to relevant ministries based upon the results from the risk assessment, 2) Implementing risk communication among stakeholders such as consumers and food-related business operators, 3) Responding to food-borne accidents and other emergencies. This paper also describes the food safety issues concerned in Japan and other countries.

## 1. 名もなく、清く、美味しく

我が国は世界で最も安全な食品が供給され、消費されている国の一つであるが、不安情報に影響され易い国でもあると感じられる。その背景には、食生活の歴史や、各食品の起源や移り変わり等<sup>1,2)</sup>について理解を深める努力が軽視され、さらに食生活の利益のみをとしリスクを否とする風潮があるのではないだろうか。食料の生産・調達分野でも分業化は進んでいる。努力しなければ食料の一次生産から消費までの仕組みが、理解できなくなっている。テレビ等から、最終製品の長所のみが繰り返し情報提供されている。食品取り扱いを業とする方は、名もない人々が、清く、美味しく食事ができるよう配慮

することも責任の一つである事を、食品衛生のプロとして自覚する必要がある。その自覚の中には食品衛生の啓蒙・普及者としての貢献が含まれる。消費者の自立努力と、食の専門家の売り上げや利益等に惑わされない自律努力が必要である。

食材はそのままでは、腐敗や変敗と呼ばれる変化を起し、食用不適となる場合もある。良い食品として信頼されるには、これまでの食経験を科学的に整理し、応用することが必要である。客観的な情報収集と、自主的な判断が必要である。「リスク、ゼロ」の食品はあり得ない。ここでいうリスクとは、「危害要因(ハザード)が引き起こす有害作用の起きる確率と、有害作用の程度の関数として与えられる概念」である。

表1 食品安全とリスク

食品安全	安全は、本来は過去の出来事が、平穩無事に終わったことを意味し、現在や未来については、安全性が高いと表現されてきた。食品分野では、英語foodsafetyの訳語として食品安全が当てられ、現在や未来についても平穩無事であることを願う意味も含められるようになった。リスク論的には、「食品に由来する、受け入れられないリスクがないこと」を意味する。
リスク	食品を食べた人の健康に悪い影響を及ぼす可能性を指す。正確には、リスクは、悪影響の起こる可能性(頻度)と、その被害の深刻さの両者を含む。リスクには適切な日本語訳が無いが、「確率的被害」と訳される場合もある。
ゼロ・リスク症候群	「食品に関する危険はゼロであるべきだ。ゼロにできるはずだ」という非現実的な観念に囚われている状態を指す。食品に関する不確かな危険情報や、小さなリスクに対しても、冷静な判断ができなくなる場合がある。結果として、大きなリスクを見落したり、招いてしまったりする原因になることがある。近年、分析技術の向上等もあって、食品安全にゼロ・リスクはあり得ないことが認識されている。
保護の適正水準	食品中の危害因子による健康被害から、適切に消費者を保護するための取り組みの目安。安全な食料の安定供給にとって重要な考え方である。高過ぎる水準は、食料の供給に障害となり、経済的混乱や、資源や環境に過剰の負担をもたらす。低すぎる水準では、食生活に由来する健康障害の増加が生じる。
リスクのトレード・オフ	あるリスクを小さくしようとすると、別のリスクが大きくなること。リスクを比較し、どの選択肢を選ぶかを客観的に考察し、選択することが必要となる。飲料水の場合、塩素消毒の塩素によるリスクを恐れて、塩素の使用を止めると、病原菌汚染のリスクが大きくなる。農薬の場合、使えば環境に影響を与え、人体にもリスクとなる可能性があるが、使わなければ、収穫量が減って飢餓等が増える可能性がある。
リスク・ベネフィット比較	リスクは必ず何らかのベネフィット(受益)を伴っているものであり、リスク管理はベネフィットとの兼ね合いで決まる。リスクの大きさと、ベネフィットの大きさを比較し、リスクが大きければ減少させ、小さければ受益と引き換えに、我慢することが望ましい。リスクの受忍者とベネフィットの受益者が同一の場合には良いが、両者が完全に異なる場合には対策が必要となる。
規制影響評価	ある規制を行う場合の、規制により得られるもの(疾病の未然防止等)と規制にかかる費用等(コスト)の評価。「リスクの大きさに見合った規制」であることを判断する指標となる。

食品の安全・安心問題で忘れてはならない点として、充分量の安全な食料が途切れることなく供給されることがある。世界中から食料を調達している我が国は、地球上の人口増加(特に発展途上国)、環境保全、新興・再興感染症、南北問題等の影響を覚悟する必要がある。自給率40%(カロリーベース)の我が国が、貧乏になり海外の食料を輸入できなくなる可能性もある。食料の国際貿易においてもWTO加盟国である我が国は、積極的な国際食品規格委員会(WHO/FAO/Codex)への働きかけが必要である。幸いCodexでは、我が国の吉倉副議長、宮城嶋事務局長が就任されている。国民全員の支援が必要である。

国際的な紛争やテロの影響は食品安全・安心分野にも影を落としている<sup>3,4)</sup>。米国は、テロ対策防止法を作り、農業や食品の管理を強化している。研究分野にも多額投資が行われている。我が国は危機管理に関する閣議決定を行い、緊急事態対処体制を定めている。食品分野でも、厚生労働省ならびに農林水産省と協力して、食品安全委員会が連絡体制の整備や、政府全体の緊急時対応要綱を取りまとめ、万一の事態に備えている<sup>5)</sup>。

## 2. 食品安全基本法と食品安全委員会

国民の健康の保護が最も重要であるという認識に基づいて、関係者の責務・役割、施策の策定に係る基本的な方針、食品安全委員会の設置などを定めた食品安全基本法が制定された<sup>6)</sup>。本法律では、食品にはゼロリスクはあり得ず、安全性を確保するためには、国民全員の協力が必要であることが謳われている。食品安全基本法は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下に、食品供給行程の各段階において、国際的動向及び国民の意見に充分配慮しつつ科学的知見に基づき、必要な措置を講ずることを規定し、基本的な方針を定め、施策を総合的に推進することを定めている。政府は、食品安全委員会における議論を受けて、食品の安全性確保に必要な措置の実施に関する基本的事項を2004年1月に閣議決定した<sup>5)</sup>。

食品安全委員会は、科学的な食品健康影響評価(リスク評価)をリスク管理機関(厚生労働省、農林水産省等)から独立して、客観的かつ中立公正に行う機関として、内閣府に設置された<sup>2)</sup>。主な任務は、①健康影響(リスク)評価、②勧告の実施、③関係行政機関への意見の具申、④科学的調査及び研究の実施、⑤リスクコミュニケーションの実施、⑥緊急の事態への対応である。委員会は、

毎週木曜日に、原則として公開で開催し、議事録等も公開している。専門調査会も原則として公開している。その他の活動状況等も、ホームページ<sup>5)</sup>等で、公開している。日本という国の事情にあったリスク評価機関に、育てていただきたいと願っている。

## 3. 食品とリスクアナリシス(リスク分析)

人生には望まない嫌なことも起きてしまう。食生活でも不都合が生じることがある。食品由来の健康被害を最少化するために、Codexでも検討を続けている。リスクアナリシスという手続きを用いてリスクを最少化する手法の有効性が認められている<sup>7)</sup>。リスク分析について、加盟国の合意を得るための話し合いが続けられており、合意は下記のような方向に向かっている<sup>8)</sup>。リスク分析は単なる分析作業ではなく、「食品の摂取によって有害事象にさらされる可能性がある場合に、その状況をコントロールするプロセスであり、科学的なリスクの評価(アセスメント)をするだけにとどまらず、最終的なリスク管理(マネージメント)と、情報交換やチェックシステムとしてのリスクコミュニケーションが一体として有効に働く枠組みを構築すること」である。この概念は、国際標準化機構(ISO)における、リスクマネージメントに相当するものであろう。ISOとCodex、国際獣疫事務局(OIE)あるいは経済協力開発機構(OECD)における、用語の整理・共有化が必要である。

リスク評価は「食品由来の危害(ハザード)に暴露されることにより起きることが知られているか、または起きる可能性のある健康への有害影響について、科学的に評価することであり、ハザード同定、ハザードの特性評価、暴露評価、リスク特性評価の4つの要素から成る。リスクを定性的および定量的に解析する一方、リスク評価に付随する不確実性をも明示すること」とされている。リスクマネージメント(管理)は、「リスクアセスメントの結果に基づいて、リスクの受容、最小化、削減のために政策の選択肢を検討し、適切な選択肢の実施を実行するプロセス」とされている<sup>9)</sup>。ISOは、これをリスクコントロールと称している。リスクコミュニケーションは、「リスク評価者・リスク管理者・消費者・産業界・科学者ならびに関係各位で、リスク評価の知見やリスク管理行動の判断の根拠含めて、リスク分析の全過程における、リスクに関連する事項・情報・意見・感覚について、双方向で交換すること」とされている。

#### 4. フードチェーン・アプローチ

食料の一次生産から消費までの全ての段階で、食品衛生に関する理解と忠実な行動が必要である。全ての国民による、一次生産から消費までの実態の理解が、食品の安全性確保と信頼性確保の基礎となる。米国の食品安全に関する大統領への報告書「From Farm To Table」も、本アプローチの重要性について力説している<sup>10)</sup>。BSE問題に苦しんだ欧州連合EUでも、食品安全白書の取りまとめにあたり、飼料を含むフードチェーン・アプローチを真っ先に取り上げている。Codexでは、食品媒介感染症対策や環境汚染からの食品の保護、あるいはマイコトキシンの汚染防止等には、一次生産から食卓までの連続した衛生管理が必要であることが合意されている。適正農業規範(GAP)や適正製造規範(GMP)の考え方の浸透が必要であり、その後にHACCP(危害分析・重要管理点監視)が導入されることが望まれる。HACCPによる衛生管理には、前提条件があると良くいわれるが、国民全員の食品衛生への理解と実施(食品個人衛生)と他人への思いやり(食品公共衛生)が基本的な土台ではないだろうか。

食品のリスク分析では、常にフードチェーン・アプローチを意識する必要がある。リスク評価においても、フードチェーンにおけるハザードの消長を科学的に解析すべきであり、特に汚染率が変動し、劇的な増殖や死滅を示す有害微生物では、より一層の調査研究が望まれる。リスク管理においても、フードチェーンの各段階での安全性確保の自覚と連帯意識を高めて行く必要がある。リスクコミュニケーションにおいても、国民全員のフードチェーン全体を理解しようとする努力がなければ、食品の安全性確保に関する相互理解は困難であると思われる。

#### 5. 食品のリスク評価をめぐる動き

食品は種類も多く、危害要因も多い、さらにはフードチェーンも複雑である。食品は生物由来であり、食べる人間も生物であり、生物は変化する。ハザードや食生活も変化している。リスク評価は、ケースバイケースで、科学的根拠を持って下記のような質問に答えていく作業だとも考えられる。

有害性確認：問題は何か？ どのような有害性なのか？ 証拠はあるのか？

有害性特定：どのくらいの量で、どのくらいの確率で病気になるのか？ どの程度の症状になるのか？

曝露評価：その要因をどの程度摂取しているか？ どこで、どの程度含まれるのか？ どのくらい増えるのか？ 減るのか？ どのくらいの量と確率で摂取されるのか？

リスク判定：どのような健康被害か？ どのくらいの頻度か？

質問の特性、答え方を出すまでの時間的余裕や検討すべき範囲、あるいは資金等によって答えは異なる。リスクを定性的および定量的に解析する一方、アセスメントに付随する不確実性をも明示することも要求される。良い質問が、良い回答の必須条件である。

大昔より、食料の量的確保、質的な向上を願って食料資源の開発改良が続けられている。遺伝子組換え食品に注目が集まっているが<sup>11)</sup>、組換え技術は食料資源開発技術の1分野である。従来技術と同様、技術は使い方次第であり、安全を向上させた食品も開発することができる。農業や食品分野の技術には国際的な特許が認められていることを、国民全員に理解を求めめる努力も必要である。

食品の安全性評価実験、特に動物実験等の採用において留意すべき事項には、次の様なものがある。食品の安全性試験は、ヒトで行うことが最も正確であるが倫理上の問題がある。ボランティアによる試食も提案されているが、どのように試験区を設定し、どのくらいの量をいつまで食べれば良いのか不明である。組成が単純な薬品や工業用製品等は、実験動物、動物細胞や微生物が毒性試験に用いられ、その結果からヒトへの作用を推定する方法が取られる。組成が均一であり微量で有害作用が観察されることを前提として、これらの毒性試験法は整備されている。しかしながら、純系の実験動物を用いても反応に個体差があり、ヒト集団の個体差は、純系動物に比べて遙かに大きい。

食品の毒性試験法の整備は困難であり、安全な食品でも薬品用の動物試験法では毒性ありと判定される場合もある。安全係数を100とすると、安全な消費量でも食べ過ぎであると判定される食品もある。安全に食べてきた食品成分も必要量に満たない量でしか食べられないこと

になり、欠乏症による健康障害を招いてしまう。組成が均一なこれらの食品成分に比べ、農作物に代表される丸ごと食品は成分組成も不均一で変動し、その毒性試験を実施する意義はあまり多くはない。餌に丸ごと食品を加えるとマウスやラットの栄養バランスの乱れが生じやすく、毒性学的影響の判定や栄養学的適格性の判断等が困難である。

これまで食べてきた食品を比較対照として、相対的に安全性評価を行う、組換え種子植物と微生物利用食品の安全性評価ガイドラインがCodex総会で採択されている。食品安全委員会でも、種子植物由来の遺伝子組換え食品の安全性審査基準等を策定し、組換え飼料の審査基準の検討を行っている。我が国はCodexから、引き続き遺伝子組換え動物性食品の安全性評価ガイドラインの策定等を討議する臨時部会の議長就任を要請されている。

遺伝子組換え技術を利用した機能性食品等の開発も試みられている。機能性食品という概念は各国で捉え方が異なっており、経済協力開発機構OECDではNovel Foods(新素材のみならず新加工法も含む)の1種類と捉えて、その安全性確保を検討している。食品としての経験がない食品をNovel Foodsと解釈し、製造方法や食べ方でも新規性があればNovel Foodsとして安全性を確認しようとしている。いわゆる健康食品と呼ばれる食品による健康被害の報告も続いている。管理の必要性は、基本的には食用の歴史を持つか否かで判断されることになると思われるが、これまで食べてきた食品もリスクを持ち、場合によっては毒性を示すことも忘れてはならない。Novel Foodsは、上市後の健康被害調査を行い、一定期間後に見直しを行うべきであるという意見もある。概念の具体化や対照群の設定等を含めて議論を重ねる必要がある。いわゆる健康食品や特定保健用食品のあり方について議論が続いており、食品機能の強調表示(ヘルスクレーム)については国際的な議論に発展している。

## 6. 有害微生物対策

平成14年の年食中毒統計によれば事件数・患者数は、サルモネラ属菌(465件・5833人)、ブドウ球菌(72件・1221人)、腸炎ビブリオ(229件・2714人)、病原大腸菌(96件・1640人)、カンピロバクター(447件・2152人)、ノロウイルス(267件・7746人)であった。平成15年は、ノロウイルス食中毒の報告は多かったが、何故か細菌性

食中毒の発生報告は少なかった。1996年の堺市を中心としたO157による大型感染症を忘れてはいけない。現在も、散発事例が各地から報告されている。2002年の病院と付属施設における、老人9名の死亡の原因もO157であった。健康保菌者もいるし、ハイリスクの人々もいることも忘れてはならない。O157以外にも、サルモネラや黄色ブドウ球菌による大規模な食中毒が発生している。欧米先進国では、リステリア・モノサイドゲネスによる食中毒の発生に苦しんでおり、我が国でも本菌に対する警戒を怠ってはならない。米国では、野菜に由来するA型肝炎ウイルスにより、3名の死者と数百名の患者を出した事例が報告されている。我が国では、獣肉の生食によるE型肝炎患者の発生が報告されている。現在、鳥インフルエンザによる鶏やアヒルの大量死が我が国を含む各国から報告され、ベトナムやタイからは人の感染死も報告されている。ウイルスは変異し易く、人への強い感染力を獲得する可能性もあり、油断はできない。鶏肉や卵の食用によって感染した事例はないと報告されている。

微生物学的リスク評価や管理は、発展途上の学際的領域である。フロンティア精神に富んだ人材の活躍の場として挑戦していただきたい。

## 7. 有害物質対策

我が国で9頭目となる、BSE検査陽性牛が確認された。21月齢の若い牛であり、典型的なBSEプリオンであるとされているが、国際的な評価は定まっていない。8例目のBSE検査陽性例も、23月齢の若い牛である。この場合の、異常プリオンの性状は従来からの典型例と異なっており、「非典型のBSE」とされている。大事なものは、ヒトへの健康影響と牛の健康影響の関係を冷静に見つめ、定量的なリスク評価を行うことである。我が国では、牛の脳等の危険部位と呼ばれる部位を食べる食習慣はなく、変形クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)の患者は一人もいない。特定危険部位と呼ばれる異常プリオンの蓄積する部位を取り除くリスク管理処置により、我が国のvCJD患者の発生は1人未満であろうと推定されている。一方、BSEのプリオン由来ではない自然発生による孤発型CJDは、100万人に1人の割合で発生し、人口1億2千万人の我が国では年間約120人の患者が発生している。BSEとvCJDの関係の冷静な見直しが国民各位に求められる<sup>12)</sup>。

大豆の甲状腺腫誘発物質やワラビの発ガン性物質など、有益な食品の中にも有害な物質のあることが、微量分析技術の進歩によって確認されている。量が少なくまた調理・加工により安全性を確保できるので問題にされていない。2002年春に、アクリルアミドがフライドポテト等の加熱食品から検出されることが報告され、食生活におけるアクリルアミドのリスクが調査されている。EUでは、セミカルバジドに対する調査も行われている。

エビ・カニや海藻類には毒素がかなり含まれているが、毒性を示さない形態であることが知られている。物質の量と存在形態あるいは調理や食べ方によって、その毒性に極めて大きな差が生じる。カドミウムは食材に広く分布し、その許容摂取量を巡ってCodexでも議論が続いている。我が国の科学的なデータの提出により、コメ(精米)の基準濃度案は、0.2を0.4mg/kgとして、各国にその妥当性について意見を求めるStep.5に変更されている。

「ある人の食べ物は、他人の毒」と大昔から言われているように、乳、小麦、そば、卵、落下生等の食品成分によりアレルギー症状を引き起こされる人がいる。表示による識別はアレルギー対策として有効な手段である。我が国では2002年4月より上記の5種の食品の表示が義務化され、19種のアレルゲンの表示も要請されている。実際の臨床例では、この19種のアレルゲンによる発症も多いことが示されている。

環境汚染物質の人体への影響を究明する研究も進められている。科学雑誌Scienceの1月9日号<sup>13)</sup>は、天然の鮭よりも養殖された鮭にはPCBs等の汚染物質の濃度が高いと報告し、国際的な議論が起き、その根拠を巡って訴訟も起こっている。ダイオキシン類も、脂溶性であるため食品を通じて経口的に摂取される割合が多いことが明らかにされている。人体への影響については不明な点も多いが、この20年間の対策により、ダイオキシン類の摂取量は確実に減っている。一方、微量であってもホルモン様の作用を示すことが懸念されている。人体への安全性に悪影響が推測される場合には、詳細な調査が行われ製造や使用等が禁止される場合もある。食品中の残留基準等の設定が成される場合もあり、その基準を超えないように規制して食品としての安全性が確保されている。

残留農薬は食品衛生法に基づいて、これまでに229農薬について約130種の農産物における基準が設定されている。国際的には、約700種類の農薬が使われており、

わが国では認可されていないものもある。厚生労働省は、残留農薬をポジティブ・リスト制により管理する事を決め、残留基準の設定や分析法の整備を急いでいる。全ての有害化学物質をゼロにすることはできない。どこまで許容できるかについて、新しい合意形成に向けた国民全員の食品衛生への理解が望まれる。畜水産等で使用される抗生物質や抗菌剤と耐性菌の出現の問題について、国際的な専門家による討論がFAO/OIE/WHOによって開始された。食品安全委員会も、調査を開始した。

## 8. おわりに

国会では、食育基本法の制定や消費者保護基本法の改正が提案されようとしている。安全な食料の安定供給には、分別ある人間が必要である。発展途上国における人口増も憂慮される。先進国では、HACCPおよびISO9000sなどの食品の衛生・品質管理に関わる国際的枠組みが強化されている。国際標準化機構ISOは、両者を含めたISO22000食品安全性マネジメント・システムを設定しようとしている。大きな流通として国境を越える食材や食品は、国際食品規格委員会Codexの基準に従うことが要求される。国内で生産され、各地域で小さな流通で消費される食材や食品では、それなりの工夫と改善により色・味・香りを楽しみつつ、安全性を確保することができる。土地、土地の食材や料理法・食べ方の多様性も尊重されるべきである。環境への影響も考えなければならない。

食料自給率の低い我が国の次の世代が貧乏になり、食べ物に困る可能性は否定できない。農場から食卓までのしっかりとした我が国のフード・システムが必要である。全ての人々がフード・チェーンの維持・発展に責任を感じ、何らかの役割を果たすことが必要である。

## 参考文献

- 1) P.F.Armesto著、小田切勝子訳：食べる人類史、早川書店(2003)
- 2) 柳澤嘉一郎：ヒトという生きもの、草思社(2003)
- 3) R.V.Lee, R.D.Harbison, F.A.Draghon： *Food Protection Trends*, 23, 664(2003),
- 4) 井上尚英：生物兵器と化学兵器、中央公論新社(2003)

- 5) 食品安全委員会ホームページ  
<http://www.fsc.go.jp/>
- 6) 寺田雅昭：学術の動向、8(11), 12(2003)
- 7) 宮城島一明：食品衛生研究、53(4), 8(2003)
- 8) 梅田浩史：食品衛生研究、53(7), 57(2003)
- 9) 豊福肇、春日文字：獣疫学雑誌、7(1), 3(2003)
- 10) 一色賢司：食品衛生研究、53(2), 37(2003)
- 11) 小林傳司：誰が科学技術について考えるのか、名古屋大学出版会(2004)
- 12) D. Normile：Science, 303,156(2004)
- 13) E.Stokstad：Science, 303,155(2004)

---

## 略歴

### 一色 賢司(いっしき けんじ)

- |            |                                   |
|------------|-----------------------------------|
| 1975年      | 九州大学大学院農学研究科修士課程 修了               |
| 1975年      | 北九州市環境衛生研究所 入所                    |
| 1990年      | 農林水産省食品総合研究所腐敗防止研究室長              |
| 1996年      | 健全性評価研究室長、微生物制御研究室長を経て、<br>上席研究官  |
| 1997～2002年 | OECD経済協力開発機構の新食品・飼料安全性部会<br>ビューロー |
| 1998～2004年 | お茶の水女子大学大学院併任教授                   |
| 2001年      | 独立行政法人食品総合研究所食品衛生対策チーム長           |
| 2003年      | 内閣府食品安全委員会事務局次長                   |

# シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」 - 10 - 牛乳由来の骨強化成分「MBP®」の機能

雪印乳業株式会社  
技術研究所食品機能研究室

川上 浩



## 要 旨

弊社の特定保健用食品「毎日骨ケアMBP®」は、2002年に厚生労働省から「骨密度を高める働きのあるMBP®（乳塩基性タンパク質）を含んでおり、骨の健康が気になる方に適した飲料です」という表示許可をいただいた。本製品は、骨の健康に関与するいくつかの特定保健用食品の中でも、「骨密度を高める」という健康表示を許可された唯一の食品である。MBP®は、乳清タンパク質中に微量含まれる塩基性領域に等電点を持つタンパク質の集合体である。MBP®には骨芽細胞の増殖や分化を促進する成分と、破骨細胞による骨吸収を抑制する成分が含まれており、骨の形成を助け骨の減少を抑えて骨密度を高め、骨を丈夫にする作用がある。健康な成人女性にご参加いただいたダブルブラインド・プラセボ試験では、6ヵ月後に「毎日骨ケアMBP®」飲用群で骨密度の有意な増加が確認された。高齢化社会を迎え、生活習慣に起因する骨の疾患が増えつつある今日、日常の食生活を通じて安全で無理なく骨代謝を改善し、骨の健康を維持することが大切である。今後、人々の健康づくりにお役に立てる有用な食品機能成分として、牛乳由来の骨強化成分「MBP®」の応用範囲がますます広がるものと期待している。

\*\*\*\*\*

## <Summary>

Our company's beverage, "Mainichi Hone Kea MBP®", has been approved as Food for Specified Health Use (FOSHU) with the claim on the label that "This product is suitable for people concerned about bone health, because it contains milk basic protein (MBP®) that increases bone mineral density". MBP®, isolated from fresh milk by cationic ion-exchange chromatography, contains several substances capable of both promoting bone formation and suppressing bone resorption. We studied the effect of daily intake of "Mainichi Hone Kea MBP®" on bone mineral density in a double-blind placebo-controlled trial. Thirty-three healthy women were randomly assigned to either the placebo or MBP® group with stratification according to body weight, height, body mass index, and bone mineral density. The mean value of bone mineral density in the MBP® group significantly increased in the 6th month, whereas that in the placebo group did not increase. As in Western countries, Japan has become an aged society with a correspondingly high incidence of osteoporosis. We hope that MBP® will become a nutritional component that increases peak bone mass and reduces the future risk of osteoporosis.

## 1. はじめに

弊社の特定保健用食品「毎日骨ケアMBP®」は、2002年に厚生労働省から「骨密度を高める働きのあるMBP®（乳塩基性タンパク質）を含んでおり、骨の健康が気になる方に適した飲料です」という表示許可を得た。本製品は、骨の健康に関与するいくつかの特定保健用食品の中でも、「骨密度を高める」という健康表示を許可された唯一の食品である。牛乳に含まれる乳塩基性タンパク質（Milk Basic Protein：MBP®）を関与成分とする本製品の開発過程において、その科学的根拠がどのような経緯で見出され応用されたのかをご紹介します。

## 2. ミルクの神秘を解き明かす

弊社は、人々の健康づくりに大きく生かされている牛乳、そして赤ちゃんの成長を支える唯一の栄養である母乳を中心に、「ミルクの神秘」を解き明かすための研究が続いている。動物（哺乳類）の赤ちゃんは、生まれて間もない数ヵ月間、母乳だけであれほどの成長を遂げる。動物は様々なものを食べて生きているが、食べられることを前提にこの世に存在するものは「ミルク」だけである。したがって、ヒトの母乳にはヒトにとって一番大切な、そしてヒトにとって最も適した成分が含まれているはずである。おもしろいことに、母乳は牛乳に比べて乳清（ホエイ）の比率が3倍以上も高いことが知られている。乳清が母乳に多いということは、“ヒトにとって乳清に含まれる成分が大切なのだという自然の摂理”を感じさせる。乳清には栄養学的に重要な成分だけでなく、様々な生理活性物質（機能成分）も含まれているが、その一つが今回ご紹介するMBP®である。

## 3. 骨の健康と牛乳

高齢化の進展に伴い、生活習慣病によって寝たきり介護を要する高齢者の数が増え、大きな社会問題となっている。寝たきり要介護者となる原因に関する調査では、骨折や転倒による骨の疾患が、脳卒中、老衰に次いで第3位を占めるといわれている。日本における骨粗鬆症の患者数は2000年に1,000万人を超え、ある程度の骨量減少が始まった予備軍も合わせると1,600万人に達すると推定されている。現在のところ、骨粗鬆症患者の80%は女性だが、80歳を過ぎると男性のリスクも女性と同等になる。

また、無理なダイエットに伴う骨密度の低下が、若い女性の間でも問題になり始めている。これから高齢化が益々進む中、骨に関連した疾患がさらに増えることが予想されており、私たちが健康で活動的な一生を過ごすためには、若い頃から普段の食生活などによって、骨の健康維持に心がけることが重要であると考えられている。

牛乳が骨の健康に有用であることはよく知られているが、その理由としては、骨形成に必要な栄養素であるカルシウムを豊富に含むことがあげられる。しかしながら、弊社は「牛乳が骨の健康に優れているのは、単にカルシウムが多いということだけではないのではないか？」という仮説を掲げ、10年以上もの間、骨を強くする牛乳成分の探求を続けてきた。乳を唯一の栄養源とする乳児では、骨代謝が活発に行われていることから、乳にはカルシウム以外にも骨代謝に影響を及ぼす機能成分が含まれる可能性がある。骨の健康を保つためには、骨の材料となるカルシウムを補給するだけでなく、骨の形成を助け骨の減少を抑えることが理想的である。そこで、こうした骨代謝を調節して骨密度を高める骨強化成分をミルクの中から探し求めた。その結果、骨を直接強くしてくれる成分「乳塩基性タンパク質（MBP®）」を牛乳の中に見出した。MBP®が骨を強くする効果については、培養細胞や実験動物ではもちろん、ボランティアの方々にご協力いただいたヒト飲用試験でも、有効性が確認されている。したがって、骨の健康に優れているミルクの本質が、カルシウムだけではなくMBP®にもあると考えている。

## 4. 乳塩基性タンパク質（MBP®）とは？

MBP®は、乳清タンパク質の中に微量含まれる塩基性（アルカリ性）領域に等電点をもつタンパク質画分である。脱脂乳や乳清を陽イオン交換樹脂で処理することによって得られる。MBP®という名称は、Milk Basic Protein（乳塩基性タンパク質）の頭文字をとったものである。脱脂乳をカゼインと乳清に分画し、さらに乳清をタンパク質と乳糖などに分け、それぞれの画分の骨代謝調節作用を調べた。その結果、乳清タンパク質が骨芽細胞（図1）による骨形成を促進すると共に、破骨細胞（図2）による骨吸収を抑制することが明らかとなった。さらに、乳清タンパク質の中から活性成分を絞り込んだ結果、塩基性の等電点をもつタンパク質の集合体であるMBP®が、骨形成促進作用と骨吸収抑制作用を合わせ持つことが明らかとなった。

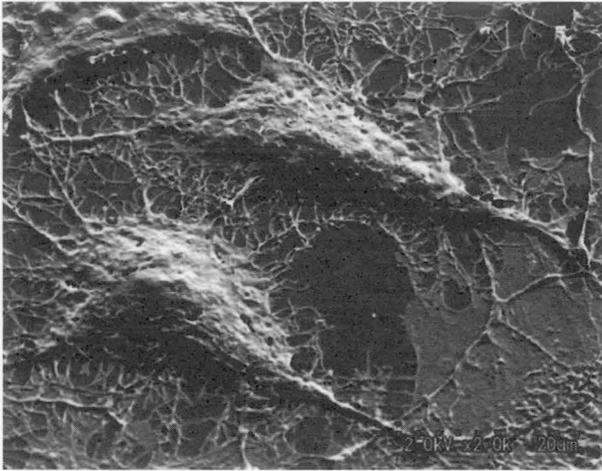


図1 骨芽細胞の走査電子顕微鏡写真(雪印乳業(株)技術研究所撮影)

Figure 1 Scanning Electron Micrograph of Osteoblast

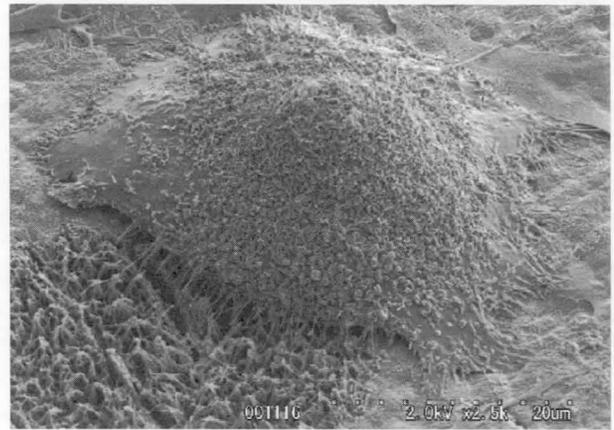


図2 破骨細胞の走査電子顕微鏡写真(雪印乳業(株)技術研究所撮影)

Figure 2 Scanning Electron Micrograph of Osteoclast

## 5. 乳塩基性タンパク質(MBP®)の生理作用

### (1) 骨芽細胞の増殖と分化に及ぼす作用

マウス骨芽細胞株MC3T3-E1細胞およびMG63細胞を用いて、DNA合成と骨基質コラーゲン産生に及ぼすMBP®の作用を調べた。図3に示すように、MBP®は濃度依存的に骨芽細胞の増殖を促進するとともに、骨基質コラーゲン生成の指標となるPICP(procollagen I carboxy-terminal propeptide)の産生を促進することが分かった。

### (2) 破骨細胞による骨吸収を抑制する作用

破骨細胞の骨吸収作用に及ぼすMBP®の効果を調べた。すなわち、ウサギ大腿骨から調製した単離破骨細胞

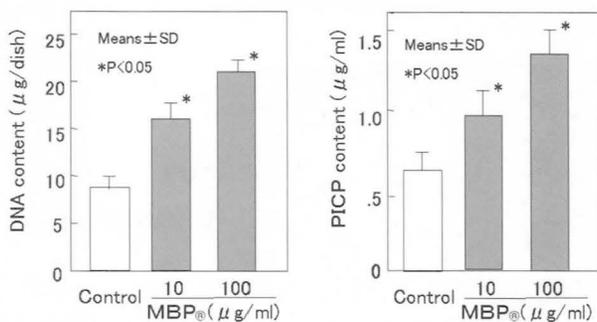


図3 骨芽細胞の増殖とコラーゲン産生に及ぼすMBP®の効果

Figure 3 Effects of MBP® on DNA Content and Procollagen Type 1 Peptide Formation of Osteoblast  
DNA content was measured after 18 hrs of incubation in an assay with or without MBP®. Procollagen type 1 peptide content was measured after 5 days of incubation in an assay with or without MBP®.

を、象牙片上でMBP®を含む培地と含まない培地を用いて48時間培養し、破骨細胞によって破壊された骨組織にあたるピットの数を測定した。図4に示すように、MBP®が濃度依存的に破骨細胞によるピット形成を抑制することから、MBP®の骨吸収抑制作用が明らかとなった。

### (3) 成長期ラットにおける骨形成促進作用

成長期ラット(SD系、雌、5週齢)にMBP®を4週間経口投与したところ、大腿骨の骨密度と骨強度が有意に高くなった。また、MBP®摂食群で骨形成マーカーである血清骨型アルカリフォスファターゼ(ALP)活性が有意に高くなったことから、MBP®が骨形成を促進していることが示唆された。さらに、脛骨の形態学的観察において、

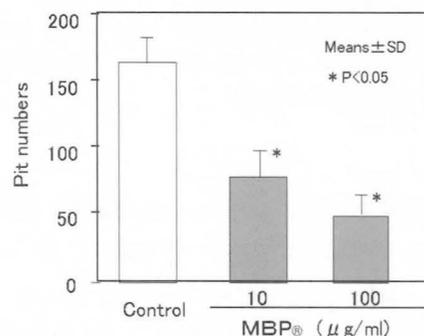


図4 破骨細胞による骨吸収を抑制するMBP®の効果  
Figure 4 Suppressive Effect of MBP® on Pit Formation by Osteoclast

The number of pit formed by the osteoclast on a dentine slice was counted after 48 hrs of incubation in an assay with or without MBP®.

MBP®の投与で海綿骨の増加と骨端成長板の伸長が認められた。したがって、MBP®は成長期における骨形成を促進する作用があると考えられた。

(4) 骨量回復モデルラットにおける骨基質増加作用および骨強度増加作用

卵巣を摘出した後、低カルシウム食で飼育して骨量を低下させたラット (SD系、雌、10週齢) を用いて、MBP®による骨量および骨強度の回復効果を調べた<sup>1)</sup>。本モデルは、無理なダイエットによりカルシウム不足とホルモンバランス異常に陥った若い女性のケースを反映すると考えられる。図5に示すように、MBP®配合飼料を3週間摂取させたところ、大腿骨の骨強度が有意に高くなった。また、丈夫でしなやかな骨を造る骨基質コラーゲンに特徴的なヒドロキシプロリンやヒドロキシリジンの含量も、MBP®の摂取で有意に高い値を示した。したがって、MBP®はコラーゲンなどの骨基質を増加させて、骨強度を高めるものと考えられた。

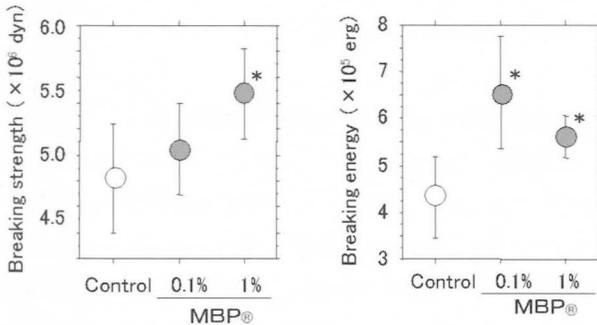


図5 大腿骨の骨強度に及ぼすMBP®の効果  
Figure 5 Effect of MBP® on Breaking Strength and Breaking Energy of the Femur

Ten-week old ovariectomized rats were fed a low calcium diet containing 0%, 0.1% or 1% MBP® for 3 weeks. Means±SD, \*p<0.05.

(5) 骨粗鬆症モデルラットにおける骨量減少抑制作用

閉経後の骨粗鬆症モデルラット (SD系、雌、55週齢) を用いて、MBP®が骨量の減少を抑制するかどうかを調べた<sup>2)</sup>。その結果、MBP®の摂取により、大腿骨の骨密度の低下が有意に抑制されることが明らかとなった (図6)。また、脛骨の非脱灰標本観察から、MBP®の摂取により海綿骨の減少が抑制されていることが確認された (図7)。さらに、骨基質コラーゲンの分解物であるデオキシピリジノリン (DPD) の尿中排泄量が、MBP®の摂取

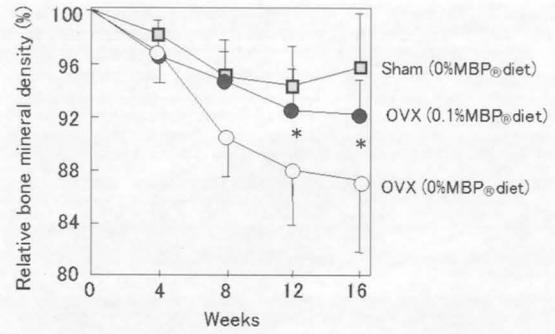


図6 骨粗鬆症モデルラットの骨密度低下に及ぼすMBP®の効果

Figure 6 Effect of MBP® on Decrease in Bone Mineral Density of Ovariectomized Rats

Fifty five-week old ovariectomized (OVX) rats and sham-operated rats were fed a low calcium diet with or without MBP® for 17 weeks. Values are means with 95% confidence intervals. A significant difference (\*p<0.05) was compared between the OVX (0% MBP® diet) group and the OVX (0.1% MBP® diet) group.

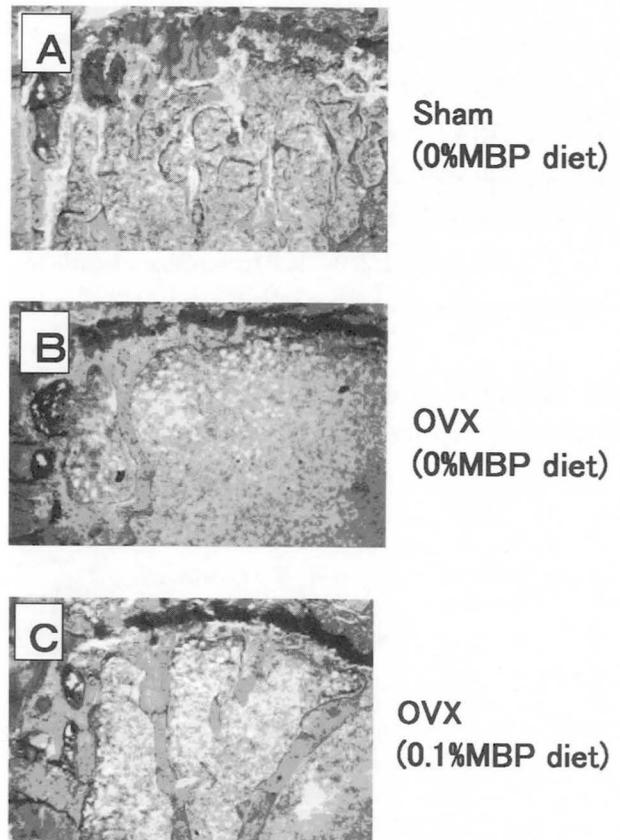


図7 骨粗鬆症モデルラットの骨量低下を抑制するMBP®の効果

Figure 7 Bone histology around the growth plate-metaphyseal junction in the proximal tibia from a sham-operated rat sham group (A), and from ovariectomized rats of the ovx-control group (B) and the ovx-0.1% MBP® group (C) after the 17-week feeding trial.

で有意に低下し、骨吸収が抑制されていることが明らかになった。したがって、MBP®には閉経後の骨吸収亢進による骨量の減少を抑制する作用があると考えられた。

**(6) ヒトにおける骨形成促進作用および骨吸収抑制作用**

健康な成人男性を対象に、MBP®を配合した清涼飲料を用いて飲用試験を行った<sup>3)</sup>。飲用開始前と16日後に採尿と採血を行い、骨代謝マーカーを測定した。その結果、図8に示すように、MBP®の摂取により骨形成マーカーである血清オステオカルシン濃度が有意に増加し、骨吸

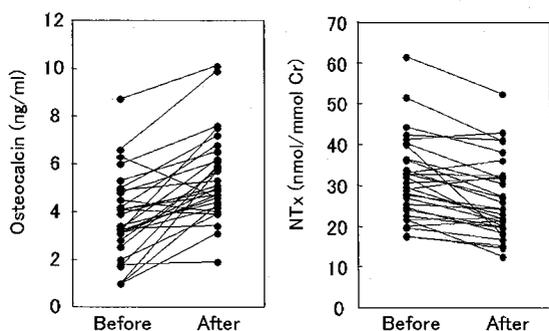


図8 成人男性におけるMBP®の骨形成促進作用と骨吸収抑制作用

Figure 8 Individual Changes in Serum Osteocalcin Concentrations (Left) and Urinary NTx Excretion (Right) before and after 16 Days of Ingesting an Experimental Beverage Containing MBP®

Increase in serum osteocalcin concentration was found in 28 of the 30 subjects, and decrease in urinary NTx excretion was in 24 of the 30 subjects.

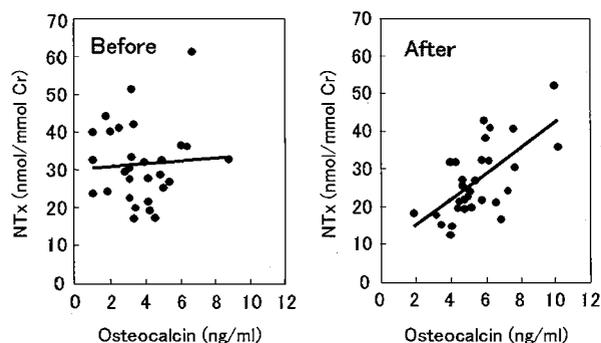


図9 MBP®の骨代謝改善作用

Figure 9 Relationship between Urinary NTx Excretion and Serum Osteocalcin Concentration before (Left) and after 16 Days (Right) of Ingesting an Experimental Beverage Containing MBP®

The correlation coefficient before ingestion was 0.0641 ( $P=0.7366$ ), and after 16 days was 0.6457 ( $P<0.0001$ ). Differences are considered significant if  $p<0.05$ .

収マーカーであるコラーゲンN末端テロペプチド (NTx)の尿中排泄量が有意に減少した。また、MBP®摂取後の血清オステオカルシン濃度と尿中NTx排泄量との間に有意な相関が生じ、骨形成と骨吸収がバランス良く保たれることが明らかとなった(図9)。したがって、MBP®が骨の再構成のバランスを維持しながら、骨代謝を活発にすることが示唆された。

**(7) ヒトにおける骨密度増加作用および骨代謝改善作用**

健康な成人女性を対象に、MBP®を配合した清涼飲料を用いて6ヵ月間の飲用試験を行った<sup>4)</sup>。参加者をMBP®摂取群とプラセボ群に分け、ダブルブラインドで実施した。骨代謝マーカーを測定した結果、3ヵ月後および6ヵ月後に、骨吸収マーカーであるコラーゲンN末端テロペプチド (NTx)の尿中排泄量が有意に低下していることが明らかとなった。また、図10に示すように、6ヵ月後における骨密度の増加率がMBP®摂取群で有意に高くなった。一方、試験期間中の食事記録を解析した結果、食事から摂取したカルシウム、マグネシウム、ビタミンDおよびビタミンKの量と骨密度の増加に相関はなかった<sup>5)</sup>。したがって、MBP®には骨密度を増加させる作用のあることが、ヒトボランティア試験で証明された。

**(8) MBP®の有効成分**

各種クロマトグラフィーを用いてMBP®をさらに分画し、骨芽細胞の増殖活性を指標に活性成分を探索した結

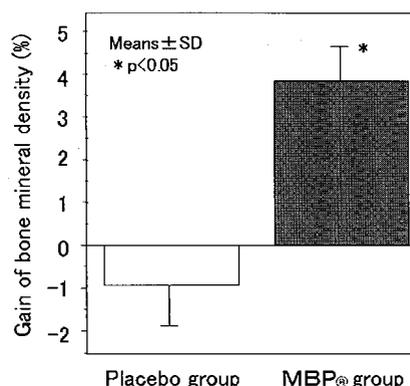


図10 成人女性におけるMBP®の骨密度増加作用

Figure 10 Gain of Bone Mineral Density in Healthy Adult Women Given Placebo Beverage or MBP® Beverage for Six Months

The bone mineral density was measured at the 1/10 portion from the distal end of the radius. The gain of bone mineral density was significantly higher in the MBP® group.

果、分子量17kDaの血液凝固因子高分子キニノーゲンのフラグメント1・2と、分子量10kDaのHMG (High Mobility Group) 様タンパク質が同定された<sup>6, 7)</sup>。また、単離破骨細胞による骨吸収の抑制活性を指標に活性成分を探索したところ、分子量12kDaのシスタチンが同定された<sup>8)</sup>。シスタチンは骨芽細胞からも産生されることが知られており、破骨細胞が骨を壊すために分泌するシステインプロテアーゼを阻害して、骨吸収を調節することが知られている<sup>9, 10)</sup>。MBP®に含まれるこうした複数の塩基性タンパク質による複合作用で、骨代謝改善作用や骨密度上昇作用が発現されていることが明らかになっている。

## 6. MBP®の安全性評価

MBP®は牛乳由来のタンパク質であるため、牧畜が営まれるようになった有史以前から人類には食経験がある。また、特定保健用食品をはじめ様々な食品への応用を踏まえた安全性を確保するために、GLP基準に則った急性毒性試験、亜急性毒性試験、亜慢性毒性試験、催奇形性試験および変異原性試験を第三者安全性評価試験専門機関で実施した。その結果、評価項目すべてにわたって特筆すべき所見はなく、食品素材としての安全性が確認されている。さらに、特定保健用食品としての表示許可を得る際には、医師の指導のもとに一日あたりの摂取目安量の5倍量を飲用した過量摂取試験や長期摂取試験も実施し、健康診断結果や臨床検査項目等に何ら問題のないことが確認されている。

## 7. MBP®の食品への応用

乳清由来のタンパク質であるMBP®は溶解性に優れ、特徴的な風味を有さないため、様々な食品に配合することができる。MBP®の有効成分はタンパク質であるが、その活性は加熱や共存成分の影響をほとんど受けないので、食品製造時の様々な加工処理(均質化・加熱殺菌・噴霧乾燥など)や保存にも耐えることができる。したがって、チルド製品、ロングシェルフライフ(LL)製品および常温流通製品など、液体および固体を問わず広範な食品群に応用することが可能である。特定保健用食品である清涼飲料「毎日骨ケアMBP®」は、飲むサプリメントとして手軽な形態になっており、嗜好性や乳糖不耐などの理由で牛乳や乳製品を好まれない方にも、幅広く飲用

していただける製品である。また、MBP®は様々な乳製品にも強化されており、プロセスチーズ、スキムミルク、フォローアップミルク、乳飲料、発酵乳、ドリンクヨーグルト、乳酸菌飲料、アイスクリームおよび乳性飲料などが上市されている。

## 8. 最後に

21世紀を迎え、様々な生活習慣病を普段の食事です予防することの重要性が、一層叫ばれている。また、高齢化の進展に伴い、生活習慣病によって寝たきり介護を必要とする高齢者の数が増え、大きな社会問題となっている。寝たきり要介護者となる原因に関する調査では、骨折や転倒による骨の疾患が、脳卒中、老衰に次いで第3位に位置すると言われている。これから高齢化がますます進む中、骨の疾患がさらに増えることが予想されており、私達が健康で活動的な一生を過ごすためには、若い頃から日常の食生活などによって、骨の健康に心がけることが重要であると考えられている。MBP®には骨芽細胞の増殖を促進する成分と、破骨細胞による骨吸収を抑制する成分が含まれており、骨の形成を助け骨の減少を抑えて骨密度を高め、骨を丈夫にする作用がある。健康な骨を維持するためには、骨形成を高めると共に骨吸収を適正なレベルに抑えることが重要である。生活習慣に起因する骨粗鬆症などの骨の疾患が増えつつある今日、日常の食生活を通じて安全で無理なく骨代謝を改善し、骨の健康を維持することが有益であると考えられる。MBP®は牛乳由来のタンパク質であるため、牧畜が営まれるようになった有史以前から人類には食経験があり、その安全性は保証されている。これからも、人々の健康づくりにお役に立てる有用な機能成分として、MBP®の応用範囲がますます広がることを期待している。

## 謝辞

今回ご紹介した研究は、明海大学名誉教授久米川正好先生、埼玉医科大学教授板橋明先生、ルーククリニック院長竹内晃先生のご指導も仰ぎ、弊社技術研究所の数多くの研究者によって成されたものです。この度は、弊社を代表して研究成果をご紹介させていただきましたので、この場をお借り致しまして深く感謝の意を表します。

## 参考文献

- 1) Kato, K., Toba, Y., Matsuyama, H., Yamamura, J., Matsuoka, Y., Kawakami, H., Itabashi, A., Kumegawa, M., Aoe, S. and Takada, Y. : *J. Food Biochem.*, 24, 467-476 (2000)
- 2) Toba, Y., Takada, Y., Yamamura, J., Tanaka, M., Matsuoka, Y., Kawakami, H., Itabashi, A., Aoe, S. and Kumegawa, M. : *Bone*, 27, 403-408 (2000)
- 3) Toba, Y., Takada, Y., Matsuoka, Y., Morita, Y., Motouri, M., Hirai, T., Suguri, T., Aoe, S., Kawakami, H., Kumegawa, M., Takeuchi, A. and Itabashi, A. : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 65, 1353-1357 (2001)
- 4) Yamamura, J., Aoe, S., Toba, Y., Motouri, M., Kawakami, H., Kumegawa, M., Itabashi, A. and Takada, Y. : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 66, 702-704 (2002)
- 5) Aoe, S., Toba, Y., Yamamura, J., Kawakami, H., Yahiro, M., Kumegawa, M., Itabashi, A. and Takada, Y. : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 65, 913-918 (2001)
- 6) Yamamura, J., Takada, Y., Goto, M., Kumegawa, M. and Aoe, S. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 261, 113-117 (1999)
- 7) Yamamura, J., Takada, Y., Goto, M., Kumegawa, M. and Aoe, S. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 269, 628-632 (2000)
- 8) Matsuoka, Y., Serizawa, A., Yoshioka, T., Yamamura, J., Morita, Y., Kawakami, H., Toba, Y., Takada, Y. and Kumegawa, M. : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 66, 2531-2536 (2002)
- 9) Lerner, U. H., Johansson, L., Ransjo, M., Rosenquist, J. B., Reinholt, F. P. and Grubb, A. : *Acta Physiol. Scand.*, 161, 81-92 (1997)
- 10) Johansson, L., Grubb, A., Abrahamson, M., Kasprzykowski, F., Kasprzykowska, R., Grzonka, Z. and Lerner, U. H. : *Bone*, 26, 451-459 (2000)

## 略歴

川上 浩(かわかみ ひろし) 農学博士

1982年	東京大学農学部農芸化学科 卒業
1982年	雪印乳業株式会社技術研究所基礎研究室
1988~90年	米国カリフォルニア大学デービス校留学
1996年	雪印乳業株式会社研究企画室
1999年	雪印乳業株式会社栄養科学研究所
2000年	雪印乳業株式会社技術研究所 現在に至る

# シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」-6- 多因子疾患としてのアレルギー予防の展望 —遺伝・環境因子両面からのアプローチ

京都大学大学院医学研究科  
健康増進・行動学分野



渡邊 映理 白川 太郎

## 要 旨

多因子疾患の一つであるアレルギー疾患の増加は、日本を含む先進国で著しい。わが国では、人口の約40%がアレルギー疾患に悩んでおり、深刻な社会医学上の問題になっている。アレルギー疾患は数多くの遺伝因子と環境因子が複雑に絡み合って発症すると考えられている。アレルギー疾患は第二次世界大戦後、急速な増加を見せたが、50年程の短期間でヒトの遺伝子変異が増加するという事は考えられず、環境因子の変化により疾患が増加したと予想される。

現在、生活習慣病などの多因子疾患においては遺伝因子と環境因子両面からアプローチするという取り組みが行われており、これから高齢化社会に向けて低コストでより優れた病気の予防方法や治療プログラムが考案されていくと期待される。アレルギー疾患に関しても、日本人では40以上の原因遺伝子が特定され、遺伝子間の相互関係や遺伝子発現のメカニズムにライフスタイルや環境、精神的ストレス心理的な因子が関わっていることから、疾患予防には遺伝・環境因子を視野に入れた包括的研究が必須であると考えられる。今回取り上げた、プロバイオティクスによるアレルギー予防は環境因子へのアプローチの一つであり、様々な多因子疾患における科学的証拠も得られつつあり、一般の関心も高い。今進められている熊本県小国町でのフィールド構築は日本でのアレルギーの包括的研究の先駆けとなるものである。アレルギーは、日本だけでなく、世界の先進国で増加の一途を辿っている疾患であるため、近い将来このフィールドから、世界に向けてのアレルギー予防に関する発信が実現できると期待される。

Applying Nutrigenomics to Food Sciences -6-  
Allergy Prevention as Multi-factorial Disease  
—Approach to Genetic and Environmental Factor

ERI WATANABE, M.P.H.  
Dept. of Health Promotions and Human Behavior,  
Kyoto University School of Public Health

TARO SHIRAKAWA, M.D., Ph.D.  
Professor,  
Dept. of Health Promotion and Human Behaviour,  
Kyoto University Graduate School of Public Health

**<Summary>**

Allergy affects millions of individuals in Japan, and other developed countries, and is a major source of chronic ill health in childhood, and of major health expenditure. Current treatments only control symptoms and there is an urgent need for a more fundamental understanding of the origins allergy in order to plan more effective treatment and prevention.

Previous researches indicated importance of environmental factors as well as genetic factors, which allows us to start intervention study for the prevention of allergic disorders. Shirakawa's group began a whole genome SNP search for allergic disorders at SNP Research Centre in RIKEN and his team has finally identified final 37 candidate SNPs for asthma. However, Allergy is multi-factorial disease and the mechanisms have been hardly discussed how identified genetic variants each other.

Immune system is effected by environmental and lifestyle factor and allergy is a disorder of the immune system. It is clear that the recent rapid rise in atopic disease has been in "developed" environments where exposure to infection to bacilli at lung and intestine has fallen swiftly due to improved hygiene. From Wakayama's study, Shirakawa et al. proposed that infection in early-life programme the immune system in a way that is antagonistic to the development of allergic disorder and it is well known that epidemiological surveys suggest that early development of mucosal flora is important to prevent future development of atopy.

Our group investigated all habitants to collect information on genetic, environmental and lifestyle factors at Oguni town, Kumamoto and we are now making a new model to integrate it and to predict the development of allergic disorders. Those studies will integrate ongoing genetic analysis with environmental and lifestyle factors and will be developed a preventive program.

**1. はじめに**

第二次世界大戦後、結核や肺炎といった細菌による感染症に成り代わって、いわゆる「生活習慣病」とよばれる多因子疾患が日本人の死因の上位を占めるようになった。多因子疾患は感染症とは異なり、その原因が複数の遺伝素因や環境・生活習慣と複雑に絡んでいる。環境要因によって遺伝素因にスイッチが入ることにより発症すると考えられるので、原因の究明や根本的な治療が困難とされてきた。

生活習慣や環境因子が多因子疾患の発症要因となっていることを考えると、疾病が起こってからへの対処よりも、発症そのものの予防の方が有効であると思われる。また一般的に、高齢になるほど様々な疾病に罹りやすくなるが、高齢化社会の到来や、多因子疾患に対する医療費の拡大、疾病に罹患した場合のQOL (Quality of Life) の低下などを鑑みても、多因子疾患予防の考え方はますます重要になってくるであろう。

近年、分子生物学の進歩に伴い、様々な多因子疾患に関連した遺伝因子の解析が進められている。解析が進み、疾患原因遺伝子と遺伝子発現、その発症メカニズムが明

確になれば、将来、個人の体質に合わせた予防・創薬・オーダーメイド医療が可能になると考えられている。

一方、多因子疾患の環境因子へのアプローチの一つとして、近年「機能性食品 (Functional Food)」が注目を浴びている。我々が毎日口にする食品は、多因子疾患が引き起こされるかどうかを決定する重要な環境因子の一つである。食品による環境因子の改善は、個人の住環境・職場環境の改善・精神的ストレス軽減といった他の環境因子の改善よりもはるかに個人レベルで実行しやすく、疾病予防に適した方法であると筆者は考える。経口摂取することでヒトに有益な作用を及ぼす「プロバイオティクス」に使われる菌体は、古来より人間が食品の保存や風味の向上のために用いてきたものがほとんどであるため、医薬品に比べて安全性の確立が容易である。経口摂取する食品の安全性確立は最重要課題であるが、医薬品ほど長期間にわたって *in vitro*・動物実験・治験の段階を経ることなく実用化できると考えられる。しかも発酵食品であるため、いったん菌株や製造工程を確立してしまえば医薬品と比べて安価に製造することも可能であると思われる。

このような遺伝・環境因子両面からのアプローチを組み合わせることによって、今まで困難であった多因子疾患の予防が現実のものになると期待される。

今回は、多因子疾患の一つであるアレルギー疾患を取り上げ、①遺伝因子への分子生物学的アプローチ ②機能性食品による環境因子へのアプローチ 両面からの取り組みをご紹介します、将来の多因子疾患治療への可能性を考察したい。

## 2. 環境因子の変化によるアレルギーの増加

疾患の発症原因は、遺伝因子と環境因子によって決定されると云われている。

例えば血友病や筋ジストロフィー病など、1種類の遺伝子の異常のみによる病気は、環境にほとんど関わりなく発症し、メンデル形式によって遺伝する(単因子疾患)。その一方で、糖尿病、高血圧、肥満、アレルギー、精神疾患など、発症頻度の高いありふれた病気(Common Disease: CD)は複数の遺伝因子と環境因子が複雑に影響し合い、発症が決定されていると考えられている(多因子疾患)。生活習慣病と呼ばれる疾患の大部分がこの多因子疾患であり、近年、先進国では増加の一途を辿っている。

多因子疾患の一つであるアレルギー疾患の増加は、日本を含む先進国で著しい。わが国では、人口の約40%がアレルギー疾患に悩んでおり、深刻な社会医学上の問題

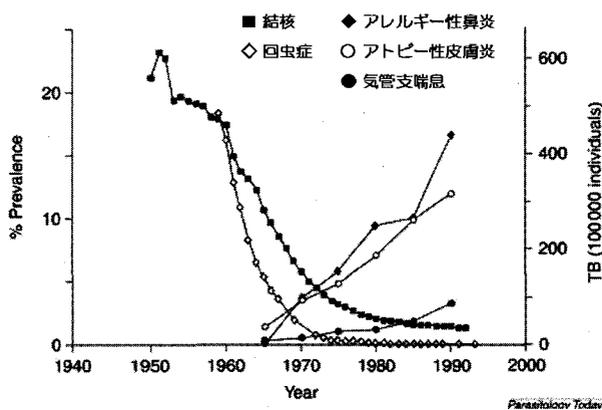


図1 アレルギー疾患と感染症の関係  
Figure 1 The connection between allergy and infection

引用-文献13(P187, Figure 1より)

になっている(図1)。このような状態は第二次世界大戦前にはほとんど見られなかった。アレルギー疾患は数多くの遺伝因子と環境因子が複雑に絡み合って発症すると考えられている。他の多因子疾患においても同じであるが、50年程の短期間でヒトの遺伝子変異が増加するということは考えられない。よって、環境因子の変化により疾患が増加したと思われる。では、どのような環境因子の変化が急速なアレルギー疾患の増加をもたらしたのだろうか。

### ①アレルゲンの増加

スギの植林面積の増加による花粉飛散・密閉型住宅の建設によるチリダニ増殖により、アレルゲンに暴露する機会が増えた。

### ②食生活・栄養の変化

戦後、日本における食生活の欧米化に伴って脂質の摂取量も増加し、内容にも変化が見られる。

### ③大気汚染の影響

気道アレルギーの増加は化学燃料排気ガスや粒子状物質の増加と関連があるとされる。

### ④感染症の減少

アレルギー疾患の先進諸国における増加要因の一つに、細菌や寄生虫感染症が減少したことが推測されている(図1)。感染症の減少や現代の過剰な抗菌志向が白血球の中にある免疫細胞の一つであるヘルパーT(Th)1細胞とTh2細胞\*のバランスを崩し、Th2優勢型になり、アレルギー疾患が増加するものと考えられている(図2)。

### ⑤精神的ストレスの増加

わが国をはじめとする先進国の職場状況は、大変にストレスフルである。ストレス由来の健康障害も急増しつつある。現代社会における心理・社会的ストレスによって引き起こされるストレス関連疾患の存在が知られ、すでに発症した生活習慣病の病態に対しては、種々のストレスは増悪因子として働くと考えられる。種々のストレスも免疫細胞であるTh1、Th2細胞\*のバランスを崩しTh2優勢型にする原因になることが解明されている(図2)。最近では、ニューヨーク世界貿易センターで同時多発テロ事件が起こった直後、マンハッタン地域で27%の成人喘息患者の症状が増悪していたという電話調査の報告があり、精神的苦痛やストレスとの関連が強く示唆されている。

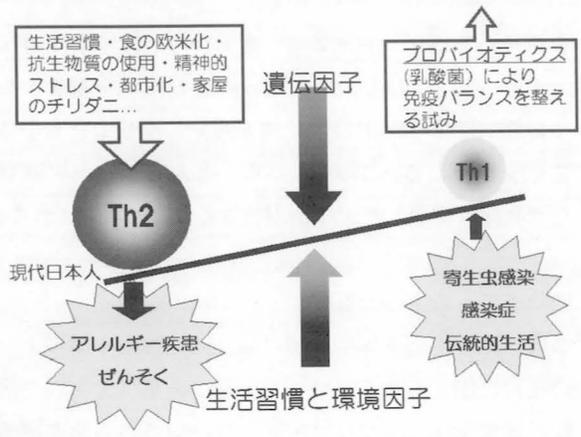


図2 Th1, Th2バランスとアレルギー疾患の環境要因  
Figure 2 Th1/Th2 balance and environmental factor in allergy

\*ヘルパーT細胞(Th: T helper cells)と免疫バランス  
免疫細胞の一種であるヘルパーT細胞は機能的にTh1型とTh2型に分けられ、Th1型は細菌・ウイルスなどの異物を攻撃・破壊して感染を防御、Th2はカビやダニ等に反応し、B細胞に免疫グロブリンE抗体を作らせる。この2つはお互いに拮抗作用があり、抑制し合っている。しかし、細菌・ウイルス感染の機会が減ることでTh1型が活性化しなくなると、拮抗作用が崩れTh2型を制御できなくなり、Th2型が過剰に働いてアレルギー反応を起こす。

3. 多因子疾患予防への取り組み

(1) 遺伝因子からのアプローチ—多因子疾患の原因遺伝子の同定と疾病予防

多因子疾患は、多数の遺伝因子と環境因子が複雑に関係し合って発症するため、単因子疾患の方法で原因遺伝子を捕らえることが困難であり研究も進んでこなかった。しかし2003年4月、ヒトゲノム計画という世界的なプロジェクトに基づいて、ヒトの全ゲノム(ヒトが持つ全遺伝情報のセット)の全ての塩基配列(30億塩基)が明らかにされた。将来この情報を基にして、多因子疾患の遺伝子解析、治療法に大きな進歩がもたらされると推測される。全ゲノムの解読により、疾患から原因遺伝子を絞り込むだけでなく、遺伝子の塩基配列の違いから疾患関連遺伝子を特定できるという可能性が広がったのである。

1) 遺伝子多型と疾患原因遺伝子

遺伝情報はDNA(デオキシリボ核酸、deoxyribonucleic acidの略)の塩基配列、つまりアデニン(A)・グアニン(G)・シトシン(C)・チミン(T)の4種類の塩基の並び方によって決定されている。この遺伝情報の中には、個人によって異なっている部分があるが、この個人の塩基配列の違いを「遺伝子多型」と呼んでいる。ありふれた病気の疾患関連遺伝子の変異は、集団内で現れる頻度の高い遺伝子多型(Common Variant: CV)であり、正常な人にも存在するが、患者における保有率が高いものであるとの考え方が提唱されている。

遺伝子多型にはいくつかの種類があり、遺伝子上のマーカー(標識になるような特徴)として使用されてきた。遺伝子多型の中でも1塩基の違いによる多型をSNPs(single nucleotide polymorphism、1塩基多型)といい(図3)、最近、遺伝子上のマーカーとして注目されている。SNPsは、数百塩基に一箇所の割合でゲノム中にあり、従来のマーカーよりも遺伝子上に高密度に存在する。よって、疾患との関連がより見つけやすい。ある疾患のグループと正常人グループにおけるSNPsのパターンや頻度を比較すれば、どのSNPsがどの病気と関連しているかという情報を得ることができる(図4)。このSNPs情報を利用して疾患関連遺伝子を検出すれば、多因子疾患の病態生理が解明され、将来は新薬の開発や疾病の予防、個人の遺伝的情報や体質に合わせたオーダーメイド医療に応用できるものと期待される。

ありふれた病気(Common Disease)を対象とした遺伝子の同定方法としては、①患者—対照研究と、②動物モデルを用いた解析が挙げられる。

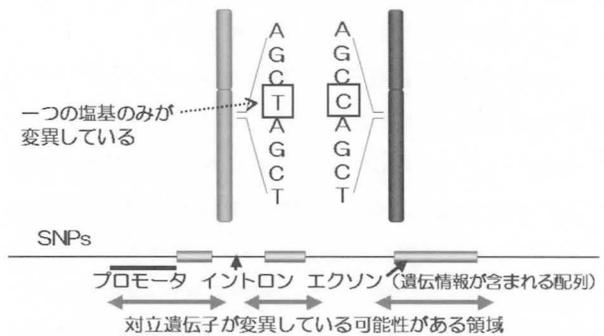


図3 1塩基多型 Single Nucleotide Polymorphism  
Figure 3 SNPs

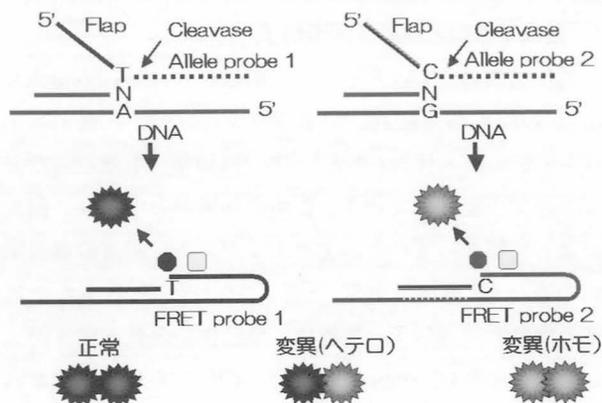


図4 SNP情報の検出  
Figure 4 Detection of SNP information

### ①患者-対照研究(ケースコントロールスタディ)

SNPsを用いた関連解析は「ありふれた病気に対する感受性は集団内のある共通の遺伝子変異が一因である可能性が高い」という仮説に基づき、ある疾患のグループと正常人グループとで、対立遺伝子頻度の差を統計的に検定する方法で行われる。

#### a.候補遺伝子アプローチ

既知の情報から、ある疾患に関する病態に関連すると予測される候補遺伝子を選択し、疾患感受性に直接影響を及ぼしていると思われるSNPsの頻度を疾患グループ、正常人グループで比較を行う。

#### b.連鎖不均衡マッピング

機能的な候補遺伝子を想定するのではなく、連鎖不均衡の強さから疾患感受性遺伝子の存在する領域を狭めていく方法。つまり集団内における疾患グループと正常人グループで全ゲノム領域の中での対立遺伝子の差異を見つけ、疾患感受性遺伝子を絞り込む。この方法は、家系を用いる方法と比較して、最終的な原因遺伝子を絞り込む作業が著しく簡便である。

理化学研究所遺伝子多型研究センターでは、日本人の標準SNPsのタイピング(読み込み)を行い、94症例の気管支喘息から得られた情報を元に大規模かつ体系的に気管支喘息の病態に関わる遺伝子の同定を試みている。喘息の感受性遺伝子について、疾患グループと正常人グループとで統計的な差が得られたSNPsについて症例数を増やし(1504サンプル)、詳細な解析を行っている。この方法で、最終的に37個のSNPを候補SNPとして抽出することができた。これらのSNPの一部は連鎖不均衡を示すクラスターを形成しており、さらに数

を絞り込める可能性もある。また、約半数は未知遺伝子であった。この方法は小児の喘息の検体を基礎としており、37個のSNPの中で成人喘息に関連したものはごく少数である。このことから、成人喘息と小児喘息では発症に関連したSNP群が異なることも示唆される。

### ②動物モデルを用いた解析

多因子遺伝疾患を解明するには、遺伝背景や環境を一定の条件に揃えられるマウスの存在が非常に大きい。例えば、理化学研究所ではアトピー性皮膚炎の病態を解明するため、動物モデルであるマウスを用いて研究が行われている。例えば、ヒトのアトピー性皮膚炎のモデルマウスとして有用と思われるNOA(Naruto Research Institute Otsuka Atrichia)マウスは、全身の無毛、潰瘍性皮膚病変、ひっかき行動、血清IgE(免疫グロブリンE)値の上昇を特徴とする。生後10週ごろより皮膚炎が出現し始め、20週で約90%の個体に発症を認める。このNOAマウスを用いて、皮膚炎の発症に関与する遺伝子の同定を目指して連鎖解析が行われた。5種類のマウス(C57BL/6, BALB/c, C3H/HeJ, DBA/2J)を選び、NOAマウスと戻し交配を行い、得られた交雑種N2約559匹を用いてマウスの全常染色体に関し全ゲノムスクランを行った。その結果、DBA/2Jと掛け合わせたマウスで、高脂肪食マウスは普通食マウスよりも皮膚炎発症率が有意に高く、高蛋白食はその中間となった。また、Th2有意とされているマウス(BALB/c, DBA/2J)はN2の発症率が高く、Th1有意とされているマウス(C57BL/6, C3H/HeJ)のN2は発症率が低くなった。これらの結果から発症の有無を決定する原因遺伝子のほかに発症を促進・抑制する修飾遺伝子の存在が示唆された。その後の解析で、この皮膚炎を修飾する遺伝子の候補領域をマウス第7、第13染色体に同定し、全ゲノムスクランの結果では第14染色体上のマーカー(D14Mit113とD14Mit225の間、約15cM)と皮膚病変の間に有意に連鎖を認めた(表1)。

このような結果をもとに、ヒトでのアレルギー疾患の候補遺伝子を同定することができると考えられる。

### (2)環境因子からのアプローチ

#### 1)プロバイオティクスによる多因子疾患予防の可能性

##### ①Hygiene hypothesis(衛生仮説)

先進国でアレルギー疾患が増加した原因の一つに、

表1 アトピー性皮膚炎関連遺伝子の候補領域

Table 1 Interaction Domain for atopic dermatitis related gene in NOA mice, an animal model of allergic dermatitis.

Model	Dermatitis	Mouse	Human
Noa mouse	Major Locus	Chr14	8p21, 14q11
	Modifier Loci	Chr7	11q13-21
	Modifier Loci	Chr13	5qcen-13

引用・改変

文献4、(p43・表1) 玉利真由美、長谷川耕一、白川太郎：アレルギー疾患モデル動物を用いたゲノム解析。アレルギー・免疫8：1127-1133, 2001

生活水準の向上や予防接種、抗生物質の使用で、乳児期に細菌やウイルスに感染する機会が奪われたことが挙げられる。

新生児の免疫系はTh2に傾いているが、本来は様々な病原微生物に感染したり、腸内フローラを形成する常在細菌群から刺激を受けたりすることによってTh1機能が次第に発達し、Th1/Th2バランスを取れるようになる。ところが乳幼児期に細菌等による感染の刺激がないと、免疫の発達がうまく行かず、免疫バランスが崩れてしまい、アレルギー疾患の発症につながるのではないかと考えられている。この仮説は、hygiene hypothesis (衛生仮説) と呼ばれている。

1989年に、Strachanはイギリスで生まれた17,414名を対象に23年間の追跡を行い、アレルギー疾患の保有率と家族数、同胞数について調査の結果を報告した。11歳、23歳時の気管支喘息や1歳までの湿疹保有率は同胞数が多いほど低下しており、生まれた順が遅いほどアトピー性素因の抑制効果が認められた。この結果からStrachanはhygiene hypothesisを提唱した。それ以降、アレルギーと感染症について様々な報告がなされた。過去には気管支喘息の有病率、トキソプラズマ、ヘリコバクター・ピロリ、A型感染ウイルス等各種のウイルスの抗体価、麻疹感染の皮膚反応陽性率と、アレルギーの各指標との関連が調査され、いずれもhygiene hypothesisを裏付けている。

感染症の一つである結核症は1960年代半ばより激減し、逆相関するかのようにはアレルギー疾患の増加が見られる(図1)。白川らが和歌山県で行った疫学的研究では、12~3歳児童におけるツベルクリン反応陽性群

は陰性群に対して、アレルギー疾患有病率が低く、Th2サイトカインレベルの有意な低下が見られ、逆にTh1サイトカインの有意な上昇が見られた。他国においても類似した結果が得られ、仮説を裏付けている。

また、疫学的にも、大家族で育った子どものアレルギー発症率は低い、早期から保育園などの集団生活を開始するとアレルギー発症率が低い、感染機会が多いとアレルギー疾患が少ない、といった報告がある。

hygiene hypothesisは感染症の原因となる細菌類だけでなく、食品等に含まれる乳酸菌等にも当てはまることが知られている。伝統的な暮らしを守り、乳酸菌で醗酵させた食品を多く摂取する民族にアレルギーの発症頻度が低いという疫学的な報告がある。彼らの腸内には腸球菌や乳酸菌が多いことが報告されている。そこで、乳酸菌の経口摂取によって腸内細菌叢を変化させ、アレルギー疾患の発症予防を行う方法が考えられてきた。

近年、プロバイオティクスとよばれるヨーグルト等の発酵食品によって、腸内細菌叢のバランスを整えるという試みがなされている。食品の摂取により免疫バランスが正常に戻され(図2)、アレルギー疾患の予防が期待できる。これは、環境因子から多因子疾患を予防しようとする方法の一つである。

## ②プロバイオティクスと多因子疾患予防の可能性

最近、機能性食品\*\*の一つとして注目されているプロバイオティクスは「宿主に保健効果を示す生きた微生物を含む食品」として定義されている。多くの研究により、腸内細菌が健康維持・増進や疾病の発症と密接な関係を持つことが明らかになってきている。ヒトの大腸内には多種多様な細菌が常在し、複雑な腸内細菌叢を形成しており、健康、老化、疾病との関連も徐々に解明されてきている。

ヒトに有効な保健効果を示すプロバイオティクスに用いられている菌株は菌株レベルで同定されたものである。使用菌種の大部分が乳酸菌である。乳酸菌は自然界に広く分布している菌で、消費したブドウ糖の50%以上を乳酸に産生する、細胞形態は桿菌または球菌、グラム陰性、カタラーゼ陰性(嫌気性)、運動性無、等の特徴を持った菌の総称である。乳酸菌は人間や動物の腸に生息し、古くから世界各地でヨーグルト・チーズ・パン・酒・醤油・味噌・漬物等、保存・風味向上を目的とした発酵食品製造に利用され、我々の食卓を豊かで多彩なものにしてきた。近年、人間の腸に生息して

おり、ヨーグルトの製造等に利用される *Lactobacillus* (乳酸杆菌) 属、*Bifidobacterium* (ビフィドバクテリウム) 属、*Streptococcus* (連鎖球菌) 属にさまざまな生理作用や免疫調節作用があることが明らかになってきた。

現在、様々な疾患の予防効果や人体に及ぼす好作用についてプロバイオティクスの科学的証拠が揃い始めてきている。腸内環境の改善をはじめ、発癌予防、血圧低下、コレステロール低下、*Helicobacter pylori* 抑制などの機能や、インフルエンザ感染・菌周病・大腸癌・炎症性腸疾患・腸管感染症などといった疾患への効果が *in vitro*、動物実験、ヒトを対象にした試験で確認されつつある。

#### 機能性食品\*\* (保健機能食品) と functional food

1991年、食品の健康への効能に関する表示として『特定保健用食品制度』が導入された。現在わが国では厚生労働省により、健康機能食品を「身体の生理的機能等に影響を与える保健機能成分を含んだ食品であって、健康の維持増進および特定の保健の用途に資するもの」と定義される『特定保健用食品』と、「高齢化、食生活の乱れ等により、通常の食生活を行うことが困難な場合などに不足しがちな栄養成分の補給・補完に資するもの」と定義される『栄養機能食品』の2つに分類している。

一方、米国では、1994年に栄養補助食品・健康・教育法が制定され、ビタミン、ミネラル、ハーブ等の科学的根拠に応じた機能表示が食品・医療品局 (FDA) へ届出ただけで可能となった。1998年に食品の身体の構造と機能に対する効果の表示内容についての規則が提案された。日本の機能性食品の英訳である functional food は、医療費の高騰や疾病予防効果のエビデンスの蓄積等から関心が高まっている。

#### 4. プロバイオティクスを使ったアレルギー予防 今までの研究

新生児の免疫系は Th2 に傾いており、動物実験では無菌マウスでは成長後も Th2 優位であり、免疫グロブリン E (IgE) に対する経口免疫寛容の成立には腸内細菌の存在が必須であることが示されている。また、離乳直後に抗生剤で一過性に腸内細菌を除去すると、成長してからも Th2 に傾いた免疫状態が続く。このことから乳幼児期における細菌刺激の低下は免疫システムと Th1/Th2 の免疫バランス発達を阻害している可能性がある。アトピー

症疾患発症のリスクファクターに2歳までの抗生物質投与が挙げられることが Hopkin、白川らの疫学的調査で証明されている。そこで白川らはまずアレルギー児童と正常児童で便中に存在する細菌に対する抗体の違いがあるか検討するため、和歌山県の中学生約800人の血清を調べ、アレルギー症状 (喘息・アトピー性皮膚炎・アレルギー性鼻炎・食物アレルギー) と *E.coli*, *B.vulgatus*, *B.longum*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcal enterotoxin A* の免疫グロブリン G 抗体産生を ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法で測定した。その結果、アレルギー症状を複数発症している集団は、健康集団に比べて *B.vulgatus* で有意に高い抗体産生を示した。また、アレルギー患者が少ないエストニアとアレルギー患者が多いスウェーデンで2歳の小児の便を調べた結果、アレルギー疾患児では好気性菌である *Staphylococcus aureus* が有意に多く、*Lactobacilli*, *Bifidobacteria* は少なかったことが示された。新生児から2年間の前向き調査では、アレルギー発症児は健常児と比べて、最初の1ヵ月の *Enterococci* と *Bifidobacteria* が低く、生後6ヵ月の *Staphylococcus aureus* が高く、12ヵ月での *Bacteroides* が低い傾向を示している。白川らを含む研究グループはこの研究結果を受け、日本におけるアレルギー発症につながる腸内細菌叢の同定を開始した。乳児の便中のグラム陽性・陰性菌の比率は1ヵ月以内に固定し (グラム陽性菌40%、グラム陰性菌60%)、抗生剤使用の児童で細菌種類のパターンが減るという可能性が示されてきている。また、アレルギーのリスクが高い児童では早期に何種かの菌が固定し、低リスク群との差がある可能性が示されている。現在50名のデータを解析しており、特定の菌の同定が可能かどうか研究を進めている。

このように、乳幼児期の腸内細菌のバランスが Th1/Th2 バランスに影響を及ぼし、アレルギー発症につながると思われる。早期のアレルギー予防方法を確立することは不可欠であるので、我々は予防方法の1手段としてプロバイオティクスを用いたアレルギー予防を検討し始めた。

近年海外で行われた、アレルギー疾患の予防や治療にプロバイオティクス等の微生物産物を利用した臨床試験は表のとおりである (表2)。細菌抽出物やプロバイオティクスを使った様々な試みがなされている。アトピー性皮膚炎の発症に関して、フィンランドの二重盲検試験の結果が報告されている。一親等以内もしくは両親にアト

ピー素因をもった乳児、もしくは児を妊娠中の母親に *Lactobacillus GG* を投与した結果、アトピー性皮膚炎の発症がプラセボ群に比べて半分になったという結果であり、プロバイオティクスがアレルギー疾患に有効である可能性を報告している。白川らはまず健康なヒトから単離した溶菌酵素加熱処理を施した乳酸菌の一種 (LFK ; lysed enterococcus faecalis FK-23 ; ニチニチ製薬K.K.) をマウスに投与する実験を行い、好酸球に対して有意な抑制作用を示した。また、中国においてツベルクリン (PPD) 反応陰性の通年性アレルギー性鼻炎患者にこの LFK を4週間経口投与した結果、鼻症状スコアの改善、PPD 反応の増強を示し、アレルギー症状スコアと PPD 反応間に有意な負の相関が認められた。これにより、LFK は経口投与で細菌やウイルス感染、BCG 接種以上に Th1 反応を誘

導する可能性が示唆され、乳酸菌製剤を使用してのアレルギー制御法が有効であることが分かってきた。

### 5. プロバイオティクスを使ったアレルギー予防 熊本県小国町での取り組み

今までの研究結果から白川らは、固定された集団で、各個人の遺伝子パターン、環境ライフスタイル要因をデータベース化し、その情報に基づいたアレルギー発症の予知を行うとともに、個人に合わせたオーダーメイドの処方を行うことを最終目標にフィールドを作成することにした。健康づくりに取り組んでいる、人口が確保され移動が少ない、地域全体、首長が取り組みに理解を示している、ということを経験に熊本県阿蘇郡小国町 (人口

表2 アレルギー疾患の予防・治療にプロバイオテックス、微生物産物を利用した最近の臨床試験 (文献14改変)  
Table 2 Clinical trials using microbial products in allergy prevention and therapy

試料	著者・発表年	疾患	症例数	臨床的効果の指標	結果
<i>Lactobacillus acidophilus</i> 含有ヨーグルト	Wheeler JG <i>et al.</i> 1997	喘息	成人15名	PEF、肺活量測定値、QOL	治療の間、各指標に有意差なし
<i>Lactobacillus GG</i> 「強化」配合牛乳	Majamaa H, Isolauri E. 1997	アトピー性湿疹	A) 小児13名 LGG 治療群 B) 小児14名 プラセボ群 C) 小児10名 LGG 投与の母親からの母乳摂取群	臨床的なスコア	一ヵ月後、A群とC群で同傾向の有意な改善が見られた。B群に改善は見られなかった。
<i>Bifidobacterium lactis</i> (Bb-12) 配合乳清 または <i>Lactobacillus GG</i> (LGG) 配合乳清	Isolauri E, <i>et al.</i> 2000	アトピー性湿疹	Bb-12 調合乳清 (A群, 9名), LGG 調合 (B群, 9名), プロバイオティクス無し (C群, 9名)	湿疹の重症度 (SCORAD)	A群・B群全員、C群の9名中4名に湿疹重症度の有意な改善が見られた。
<i>Lactobacillus GG</i>	Helin T <i>et al.</i> 2002	樺の抗原に反応するアレルギー性鼻炎・喘息	青年・成人38名	症候・投薬得点、open oral challenge test	治療群とプラセボ投与群の間に有意差は無かった。
<i>Lactobacillus GG</i>	Kalliomaki M <i>et al.</i> 2001	アトピー性湿疹	A) 小児36名 LGG 治療群 B) 小児28名 LGG 投与の母親からの母乳摂取群 C) 小児68名 プラセボコントロール群	アトピー性湿疹の存在および重症度 (SCORAD)	A群9/36名、B群6/28名、C群31/68名がアトピー性湿疹と診断された
脂質・糖質溶解処理済みの <i>M. vaccae</i> (DDMV) または、熱処理した <i>M. vaccae</i> (HKMV)	Shirtcliffe PM <i>et al.</i> 2001	アトピーによる喘息	16歳～60歳の成人42名 (DDMV群・HKMV群・プラセボ群)	朝の PEF 平均 (MMPEF)、症状・投薬得点、喘息増悪	DDMV群・HKMV群・プラセボ群に有意差がある指標は無かった。
熱処理した <i>M. vaccae</i> (SRL172)	Arkwright PD, David TJ. 2001	アトピー性皮膚炎	5～18歳の未成年41名	皮膚表面領域への影響 皮膚炎スコア 局所的ステロイド処方の効能	SRL172の治療グループで皮膚領域の影響と皮膚炎スコアの有意な減少が見られた。
Monophosphoryl lipid A (MPL) 補助剤 + 植物エキス	Drachenberg KJ <i>et al.</i> 2001	草・花粉の抗原に過敏な対象者の季節性アレルギー鼻炎・結膜炎	MPL 草花粉ワクチンを接種した 81名; プラセボ群61名	症候・投薬得点、草花粉による滴定皮膚皮刺試験	プラセボ群と比較して治療群は、症候・投薬得点に有意に改良され草花粉に対する皮膚感作程度の有意な減少が見られた。

8,000人)が選定された。プロバイオティクスによるアレルギー予防試験のため、関連企業に呼びかけを行い、また、代替医療・機能性食品に関する実態を把握し、市民の意識を高める目的で代替医療に関するアンケート調査を実施した。2,982名(18~82歳)が回答し、代替医療の月1回以上の利用経験は57%であり、内訳はサプリメント42%、マッサージ21%、漢方17%、整体11%、アロマセラピー・ハーブ5%、鍼灸4%、ヨガ2%、気功・太極拳1.5%であった。住民の代替医療への関心は高く、プロバイオティクス試験に関しても理解・関心を得られた結果であったと解釈される。

現在、成人と新生児を対象に試験研究を行っている。成人では、スギ花粉による花粉症の成人を対象に花粉が飛散すると思われる時期の3ヵ月前からFK-23を投与し、花粉症による鼻症状に対する効果を花粉飛散終了時まで追跡調査する。対象者からの血液採集により、遺伝パターンの判定を行い、アレルギー発症のパターンと投与食品に対する反応性を遺伝子レベルで検討する予定である。新生児では、ある種のプロバイオティクスを妊婦および新生児に投与することによりアレルギー発症が抑えられることが報告されているが、これは母親がアレルギー疾患を持つハイリスク集団での効果であり、またフィンランドでの集団の結果であり、日本人とは遺伝的背景が異なる。したがって日本人での有効性を調査すべく、安全性が確認されているプロバイオティクスを出生後から投与し、追跡調査を行い、対象者母子の遺伝的パターンも考慮し、アレルギー発症の有無を検討する予定である。この結果を元に、全住民の遺伝子・環境ライフスタイル要因に関する調査を行い、アレルギー発症のデータベースを作成するとともに様々な代替医療の手法を用いてアレルギーの個人レベルでの予防法の開発を目指して行く計画である。

## 6. おわりに

このように現在、生活習慣病などの多因子疾患においては遺伝因子と環境因子両面からアプローチするという取り組みが行われており、これから高齢化社会に向けて低コストでより優れた病気の予防方法や治療プログラムが考案されていくと期待される。アレルギー疾患に関しては、日本人では40以上の原因遺伝子が特定され、遺伝子間の相互関係や遺伝子発現のメカニズムにライフスタイルや環境、精神的ストレス心理的な因子がかかわって

いることから、アレルギー疾患の予防には遺伝・環境因子を視野に入れた包括的研究が必須であると考えられ、今進められている熊本県小国町でのフィールド構築は日本でのアレルギーの包括的研究の先駆けとなるものである。またアレルギーは先進国をはじめ世界で増加の一途を辿っている疾患であるため、近い将来このフィールドから、世界に向けてのアレルギー予防に関する発信が実現できると期待される。

## 参考文献

- 1) 白川太郎：生活習慣関連病モデルとしてのアレルギー疾患の予防戦略の構築—原因遺伝子解析からフィールドにおける予防実施疫学研究へ。最新医学51：136-189, 2004.
- 2) 国民衛生の動向, 2003年度版
- 3) 楊 星、白川太郎：アレルギー疾患の遺伝性素因。医学のあゆみ195：434-435, 2000
- 4) 玉利真由美, 長谷川耕一, 白川太郎：アレルギー疾患モデル動物を用いたゲノム解析。アレルギー・免疫8：1127-1133, 2001
- 5) 細野明義編：発酵乳の科学—乳酸菌の機能と保健効果— アイ・ケイコーポレーション
- 6) 福田早苗, 中島加珠子, 程雷, 笹原祐介, 渡邊映理, 白川太郎：アレルギー・免疫とプロバイオティクス—細菌感染,腸内細菌とアレルギー。アレルギー・免疫10：464-471, 2003
- 7) 福田早苗, 白川太郎：治療 プロバイオティクスによるアレルギー予防の試み。最新医学58：282-286, 2003
- 8) 程雷, 榎本雅夫, 大津暁子, 白川太郎：Th1/Th2バランスの破綻とアレルギー疾患の増加。Molecular Medicine 38：1436-1442, 2001
- 9) 辨野義彦編：プロバイオティクス。医学のあゆみ207：10, 2003
- 10) 中川武正, 石田明：Hygiene hypothesisとは。アレルギー・免疫11：455-460, 2004
- 11) 榎本雅夫, 程雷, 白川太郎：結核感染症とHygiene hypothesis。アレルギー・免疫11：514-519, 200
- 12) 程雷, 笹原祐介, 三好彰, 白川太郎。アレルギーはなぜ増えているか。小児難治喘息アレルギー学会会誌1：7-14,2003

- 13) Mao XQ, Sun DJ, Miyoshi A, Feng Z, Handzel ZT, Hopkin JM, Shirakawa T: The link between helminthic infection and atopy. *Parasitol Today*, 16: 186-8, 2000
- 14) Matricardi PM *et al.* Microbial products in allergy prevention and therapy. *Allergy*, 58: 461-71, 2003.

## 略歴

### 渡邊 映理(わたなべ えり)

- 2000年 明治大学農学部農学科卒業  
2002年 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康増進・行動学分野修士課程 修了  
現在 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康増進・行動学分野博士課程 在籍

### 白川 太郎(しらかわ たろう)

- 1983年 京都大学医学部 卒業(医師免許取得)  
1991年 連合王国オックスフォード大学医学部内科 留学  
1995年 連合王国オックスフォード大学医学部呼吸器科講師  
1999年 連合王国ウェールズ大学医学部大学院実験医学部 門助教授  
中華人民共和国第4軍医科大学付属西京医院呼吸器科客員教授  
中華人民共和国南京医科大学国際鼻アレルギーセンター分子アレルギー学部門客員教授  
2000年～現在 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康要因学講座健康増進行動学 教授  
2001年～現在 理化学研究所遺伝子多型センター・機能相関グループ・チームリーダー

# ダイオキシン類の耐用摂取量の設定と 安全性評価

国立医薬品食品衛生研究所  
総合評価研究室

広瀬 明彦



## 要 旨

1998年にWHO-IPCSが、ダイオキシンの体内蓄積性を考慮して体内負荷量という概念を用いて、耐受1日摂取量(TDI)の再評価を行った。これ以後、我が国を含めてヨーロッパ各国やJECFAなどの評価機関では、この評価法に従い耐用摂取量の算定を行ってきている。感受性の高いエンドポイントとしては、胎児期および授乳期暴露による次世代への影響がより感受性の高い毒性指標となることが明らかになった。いずれの評価機関も耐用摂取量設定のためにキーとなる実験報告のデータセットはほぼ同じものを使っているにもかかわらず、その値には違いが見られる。その原因は、胎児期および授乳期低用量暴露による影響に対する有害影響評価の違いと複雑な胎児期暴露における体内負荷量の算定法にあると考えられる。本稿では、各評価機関の耐用摂取量の算定方法を概説すると共に、その算定方法とダイオキシンの安全性評価に対する問題点について考察した。

\*\*\*\*\*

### <Summary>

WHO-IPCS re-assessed the TDI of dioxin, which was estimated from the body burdens of TCDD for the experimental animals in 1998. Then, the international and governmental assessment agencies had conducted the health assessment and the TDI derivation of dioxin using the similar method to the WHO-IPCS approach. The key endpoints were reproductive and developmental toxicity caused by in utero and lactational dioxins exposure. Each assessment agencies used the similar data set of the toxicity studies, however, there are some differences in the TDI derivation. The reason was mainly owing to the different assessment for the low-dose adverse effects and calculation method of body burdens based on the complicated kinetic analysis in fetal exposure. This report summarized the recent TDI derivation process in the international or governmental agencies, and discussed the future assignment of the dioxin risk assessment.

The Recent TDI Derivation and Risk Assessment of  
the Dioxin.

AKIHIKO HIROSE, Ph.D.  
Division of risk assessment  
National Institute of Health Sciences

## 1. はじめに

ダイオキシンは、塩素の置換された位置と数の違いにより75種類の同族体が存在するポリ塩化ジベンゾパラダイオキシン(PCDDs)と135種類の同族体が存在するポリ塩化ジベンゾフラン(PCDFs)の両方の化合物群を総称したものである。これらの化学物質の一部は、細胞内のAhレセプターと呼ばれる転写因子を介することにより同様の毒性を発現すると考えられており、毒性学的にはダイオキシン類として分類される。その中でも2,3,7,8-テトラクロロジベンゾパラダイオキシン(2,3,7,8-TCDD)が最も毒性の強い物質であるとされ、多くの実験はこの物質を用いて行われている。同様の作用メカニズムにより毒性を表す物質として、ダイオキシン様ポリ塩化ビフェニル(PCB)と呼ばれる1連の化合物も知られており、その塩素の置換位置により2つのベンゼン環が同一平面状に配置され、ダイオキシン類に類似した立体構造をとることにより同様の毒性発現をすると考えられている。これらのダイオキシン類およびダイオキシン様PCBの暴露により、発がん性や肝毒性、免疫毒性、生殖発生毒性など様々な毒性が発現することが知られ、しかも微量で発現する可能性が指摘されていることから、環境汚染によるヒト健康への影響が懸念されているところである。そのため、どの程度の暴露でヒト健康に影響をもたらすかを含め、行政政策的な観点からの耐用摂取量の設定およびその安全性の評価に関して、最も関心の高い物質である。

## 2. 耐用摂取量の設定

### (1) 耐用摂取量算定の根拠となる毒性

通常の化学物質の耐用摂取量は、最も感受性の高い毒性学的エンドポイントを基に算定される。ヒトを対象とした信頼性の高い疫学研究などの定量的な知見がある場合は、それを用いて設定することが理想的ではあるが、通常は疫学上の交絡因子を完全に排除することは難しく、動物実験で投与された化学物質の投与用量と毒性発現との用量反応関係をヒトに外挿して、ヒトにおける耐用摂取量を求めている。1990年代の前半頃までは、ダイオキシンに関して最も感受性の高い毒性はげっ歯類に対する発がん性であると考えられており、このエンドポイントを基に耐用摂取量の算定が行われてきた。この時、評価機関の多くは、ラットを用いた2年間の長期投与試

験における無毒性量：NOAELである一日体重あたりの投与量：1ng/kg/dayを基に、不確実係数(多くは100)を適用して耐容1日摂取量を設定していた。しかし、ダイオキシン類のように脂溶性が高く、排泄が遅い物質は、長い時間をかけて徐々に体内に蓄積していくことや、ヒトとラットでは数百倍も排泄速度が異なることから、投与量と蓄積濃度(=体内負荷量)との関係はヒトとラットで著しく異なることになり、投与量をベースにして毒性発現を比較するのは適当ではないということになった。したがって、近年は、体内負荷量を基に定量的な毒性評価を行うようになった。この体内負荷量という物差しを用いることにより、従来の発がん性よりも、胎児期および授乳暴露による次世代への影響が、より感受性の高い毒性指標となることが明らかになった。

### (2) WHO-IPCSによるTDIの設定

1998年にWHO欧州地域事務局および国際化学物質安全性計画(IPCS)は、その前のWHOでの評価が行われた1990年以降に集積された新しい科学的知見に基づきTDIの見直しを行った<sup>1)</sup>。その時、体内負荷量をベースにすると、妊娠・授乳期に母動物に2,3,7,8-TCDDを投与することによって次世代に現れた生殖器官発生異常や免疫異常が、最も感度の高い毒性であることが明らかになった。また、それ以前に指標にしてきた、長期投与による発がん性は、これらに比べ10倍以上も高い体内負荷量が必要であることも示された。この時のWHO-IPCSによる評価では、実験動物における体内負荷量が28~73 ng/kg以上から次世代への影響が現れると見積もられた。ヒトや実験動物に関するさまざまな知見から、ヒトと実験動物では同じ体内負荷量で毒性が発現すると仮定され、平衡状態時の摂取量と体内負荷量の関係を示す以下の近似式より、ヒトにおける摂取量が算出された。

$$\text{摂取量 (ng/kg/day)} = \frac{\text{体内負荷量 (ng/kg)} \times \ln(2)}{\text{[半減期 (day)} \times \text{吸収率]}}$$

28~73 ng/kgの体内負荷量を基に、ヒトでの食物からの吸収率を50%、また2,3,7,8-TCDDの推定半減期を7.5年と仮定することにより、1日摂取量が14~37pg/kg/dayと算出される。この1日摂取量に不確実係数10を適用して、TDI：1~4 pg/kg/dayが設定された。なお、不確実係数に関してはNOAELの代わりに最小毒性量：LOAELを用いたこと、体内負荷量を用いているために体内動態(toxico-kinetics)に関する不確実係数は

いらないうこと、体内負荷量の算定用の試験に用いられたげっ歯類よりヒトの方が感受性が低いと考えられること、ヒトにおける個体差が不明なこと、同族体ごとの半減期に関する知見が不足していることにより、総合的にみて不確実係数は10が適当であると判断された。

### (3) わが国のTDIの設定

わが国では、1996年厚生省の「ダイオキシンのリスクアセスメントに関する研究班」<sup>2)</sup>および環境庁の「ダイオキシンリスク評価検討会」<sup>3)</sup>において、それまでのWHOの算定方式に基づき、無毒性量1 ng/kg/dayに不確実係数として100または200を適用することにより、2,3,7,8-TCDDとしてのTDIをそれぞれ10 pg/kg/dayおよび5 pg/kg/dayとすることを提案した。しかし、上記1998年のWHO-IPCSの再評価を受け、1999年には我が国でも今度は厚生省と環境庁の合同専門家会合<sup>4)</sup>において、WHO-IPCSの考え方を基本とし、結果として数編の経胎盤および授乳暴露による次世代の生殖器官発達異常・免疫抑制に関する報告を、TDIの算定根拠として選択した。その際、実験の信頼と再現性を考慮してその他の同様の毒性を比較すると、Grayら(1997a,b)<sup>5,6)</sup>およびGehrsら(1997)<sup>7)</sup>の報告で母動物にTCDDを投与した場合に児動物に見られる開眼促進、精巣上体精子数の減少、雌性生殖器形態異常、遅延型過敏症の抑制等の影響が概ね体内負荷量として86 ng/kg以上で現れることを根拠にすることが妥当であると判断した。この値を上記の換算式に当てはめてヒトの1日摂取量に換算すると43.6 pg/kg/dayとなり、WHO-IPCSと同様の不確実係数10を用いて、TDIを4ng/kgと設定した(図1参照)。

### (4) EC食品科学会議やJECFAによる評価

2000年の11月と2001年5月の2度にわたって、ECの食品化学会議(European Commission- Scientific Committee on Food: EC-SCF)でダイオキシン類の安全性評価が行われた<sup>8,9)</sup>。基本的には1998年のWHO-IPCSの評価法に基づくものであるが、最も新しいデータとして、Faqiら(1998)<sup>10)</sup>やOhsakoら(2001)<sup>11)</sup>による精子生産量の減少という報告を最も感受性の高いエンドポイントであるとして体内負荷量を計算し、TDI算定のための出発点として使用している。その上で、根拠となった報告に示された単回あるいは数回の投与試験では、亜慢性の連続投与に比べ体内負荷量が高めになることを補正する計算を取り入れた。その結果、Faqiら<sup>10)</sup>の研究にあるように、Wistarラットを用いた方が感受性が高いと考えられ、補正の結果得られた体内負荷量: 40ng/kgから1日摂取量: 約20 pg/kg/day が求められた。不確実係数: 9.6 (NOAELの代わりにLOAELを用いたための不確実係数: 3と、感受性に関する個人差として不確実係数: 3.2)を適用して、TDIは2pg/kg/dayと算出された。さらに、長い体内消失半減期を考慮し、1週間耐容摂取量として14pg/kg/weekを勧告した。

JECFAでは2001年6月に、EC-SCFでの評価と同様のアプローチを用いて評価をおこなった<sup>12)</sup>。算定根拠となる体内負荷量の計算はEC-SCFの評価と同様にFaqiら<sup>10)</sup>のデータとOhsakoら<sup>11)</sup>のデータを基に行ったが、耐容摂取量としては体内中の半減期が長いことを理由に、EC-SCFの評価より長い1ヵ月あたりの耐容量(TMI)を計算した。両方のデータを基にTMIを算出すると40~100 pg/kg/monthと算出され、中間値を取って、70 pg/kg/monthを暫定TMIとして勧告した。

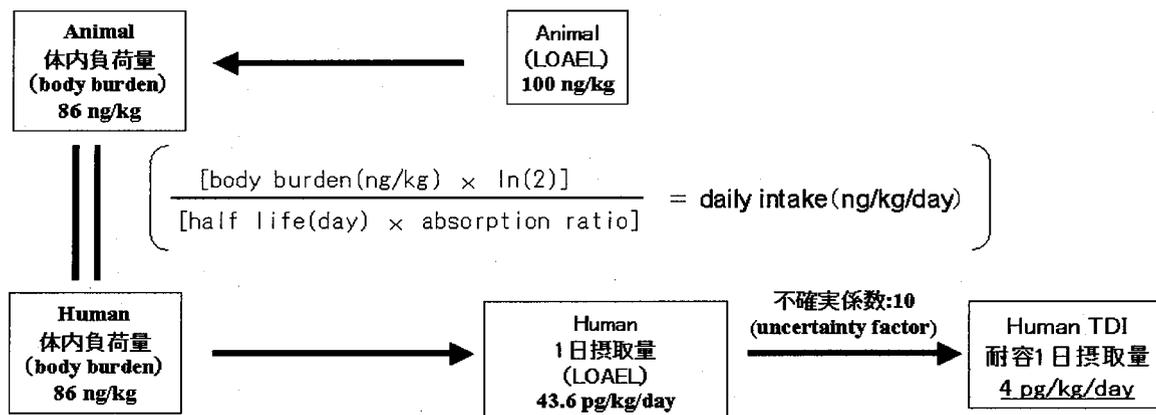


図1 我が国のTCDDに対するTDIの算出  
Figure 1 Derivation of TDI for 2,4,7,8-TCDD in Japan<sup>4)</sup>

(5) 米国EPAや英国食品基準局での評価

米国EPAの1994年以降の再評価ドラフトでは、動物実験およびヒトの疫学情報から導き出された体内負荷量を基に発がん性のリスクを計算している<sup>13)</sup>。その結果、1pgTEQ/kg/day当たりの発がんリスクは1000分の1であるとし、現在のバックグラウンドレベルの暴露におけるリスクは100～1000分の1の間にあると算出した。また、本来なら計算されるであろうRfD (Reference dose) については、現在のヒトの通常暴露レベルを大きく下回ることから算出せず、WHO-IPCSで算定されたTDI：1～4 pgTEQ/kg/dayはリスクマネージメントの目的としては妥当であるとしている。

英国食品基準局 (UK-FSA) では、基本的にはEC-SCFやJECFAにおける評価と同様のアプローチを取っており、妊娠16日の母ラットの体内負荷量33ng/kg/dayから1日摂取量：17 pg/kg/dayを求め、不確定係数：9.6を用いてTDIとして2pg/kg/dayを勧告した<sup>14)</sup>。EC-SCFやJECFAでは1週間や1ヵ月あたりの耐容量として勧告しているが、TDIとして表現する方が適切でわかりやすいとする理由で、TDIでの勧告値を採用している。

(表1 に各評価機関における耐用摂取量算定の概要を示した)

3. 暴露評価

(1) 毒性等価係数 (TEF) と毒性等量 (TEQ)

ダイオキシンの暴露評価を行うためには、同じ毒性発現メカニズムを共有する化合物群として統一的な毒性指標が必要になる。そこで、TDIの算定根拠になった2,3,7,8-TCDD以外のPCDDsやPCDFs、ダイオキシン様PCBsの毒性の強さを、2,3,7,8-TCDDを1としたときの毒性等価係数：TEF (Toxic equivalency factor) として示すことが、一般に広く用いられている。TEFは、ダイオキシン類に共通の毒性発現としてAhレセプターへの結合が第1段階で起きているという前提条件に立っているが、*in vivo*における相対的な毒性強度であるTEFを適切に求めるには、個々のダイオキシン様化合物長期投与毒性試験や催奇形性試験に関する情報が必要になる。しかし、実際には2,3,7,8-TCDD以外の報告はほとんどなく、短期投与と実験や*in vitro*試験、QSAR研究の結果などを用いている。その際、原則として、2,3,7,8-TCDDを陽性対照とした実験を採用すると共に、*in vivo*のデータを*in vitro*あるいはQSARのデータより優先する。また、*in vivo*のデータの中でも慢性、亜慢性、亜急性、急性の順にランク付けし、Ahレセプター依存的影響を解析した報告でも生化学反応より毒性発現を重視する。以上のような過程を踏んで、1997年にWHOでは30物質に対するTEFが再評価された<sup>15)</sup>。通常の暴露評価で使われるダイオキシン暴露量は、各ダイオキシン類の検出量に個々のTEFを乗算したものを

表1 各評価機関におけるTCDDの耐用摂取量算出の概略

Table 1 Summary of tolerable intake derivations for TCDD in the assessment agencies

	Endpoints in offspring	ref)	body burden (acute) (ng/kg)	body burden (long-term dosing) (ng/kg)	equivalent human intake	uncertainty factor	tolerable intake
WHO-IPCS <sup>11)</sup>	decreased sperm count in rats	5)	28		14 pg/kg/day	10	1-4 pg/kg/day
	immune suppression in rats	7)	50		25 pg/kg/day		
	increased genital malformations in female rats	6)	73		37 pg/kg/day		
	neurobehavioural (object learning) effects in monkey	17)	42		21 pg/kg/day		
Japan <sup>4)</sup>	decreased sperm count in rats	5)	86.8		43.6 pg/kg/day	10	4 pg/kg/day
	increased genital malformations in rats	6)	86				
	immune suppression in rats	7)	86.8				
EC-SCF <sup>9)</sup>	decreased sperm production in rats	10)	25	40	20 pg/kg/day	9.6	2 pg/kg/day (14 pg/kg/week)
JECFA <sup>12)</sup>	decreased sperm production in rats	10)	25	28 (linea model) 42 (power model)	423 pg/kg/month 630 pg/kg/month	9.6 9.6	44 pg/kg/month 66 pg/kg/month (70 pg/kg/month)
	decreased anogenital distance in male rats	11)	7.6	16 (linea model) 22 (power model)	237 pg/kg/month 330 pg/kg/month	3.2 3.2	74 pg/kg/month 103 pg/kg/month
UK-FSA <sup>14)</sup>	decreased sperm production in rats	10)	25	33	17 pg/kg/day	9.6	2 pg/kg/day

総和して得られる毒性等量：TEQ (toxic equivalent) として、2,3,7,8-TCDDの毒性強度に換算した値で表される。

## (2) 我が国と諸外国における暴露状況

1999年の我が国のダイオキシンのTDI再評価に伴って、ダイオキシン類の我が国における暴露実態の調査がまとめられた<sup>4)</sup>。ヒトへの主要なダイオキシン類暴露経路のうち、暴露全体の90%が食品経由であることが明らかになっており、平成9年度時点での平均的な1日摂取量は、2.60 pg-TEQ/kg/dayと見積もられた。食品由来の暴露量の推定はトータル・ダイエツト法を用いてその後も行われており、平成10～12年にかけて、2.01、2.25、1.45 pg-TEQ/kg/dayと算出されている。また、同一地区での1977年から1998年の間の6年度分の保存トータル・ダイエツト試料を用いた分析では、古い順から8.18、5.33、5.61、2.08、2.30、2.72pg-TEQ/kg/dayであることが明らかとなり、過去約20年間では徐々に摂取量が減少していることも示された<sup>16)</sup>。

WHO-IPCS (1998)における報告<sup>1)</sup>でも、ダイオキシン類の暴露の90%以上は食品経由の暴露であり、様々な汚染源(廃棄物、化学薬品の製造など)から放出されたものが農場や水源に蓄積し、その後陸上ならびに水中の食物連鎖を通じて生体に蓄積することが主な原因であるされている。ダイオキシン様PCB類を含んだ最近のEC-SCF (2000)の食品経由の暴露調査<sup>8)</sup>では、ヨーロッパ諸国の1日摂取量は1.3～2.7 pg-TEQ/kg/dayであり、その他の諸国の1日摂取量も0.33～4.6 pg TEQ/kg/dayと、我が国の摂取量と同レベルであることが示されている。さらに、JECFA (2001)<sup>12)</sup>の評価では各国の1日摂取量の中央値は0.5～3.7 pg-TEQ/kg/dayであるが、摂取量分布の90パーセントイル値では1.1～9.3 pg-TEQ/kg/dayであることも示されている。

## 4. 今後の課題

1998のWHO-IPCSの再評価<sup>1)</sup>を境に、各国および国際的な評価機関は、ダイオキシンの感受性の高い毒性指標として胎児期および授乳暴露による次世代への影響を重要視し、耐用摂取量の算定を行ってきている。その結果、耐用摂取量に対する基準期間は異なるものの、計算上のTDI換算値は1から4 pg/kg/dayの間となっている。いずれの評価機関も耐用摂取量設定のためにキーとなる実験

報告のデータセットはほぼ同じものを使っているにもかかわらず、数倍の違いが示されている。動物実験のデータからヒトへの外挿に対して不確実係数が使われているが、LOAELに対しては10あるいは9.6とほとんど変わらないことを考慮すると、どの実験報告を基に耐用摂取量の算定を行ったかが違いの大きな原因となっている。これには、ダイオキシン類による胎児期および授乳期低用量暴露によって引き起こされる次世代への影響に関する再現性の問題が大きく関係しているように思われる。2002年に我が国でまとめられたTDIの再評価の必要性の検討報告でも指摘されているように、最近のEC、JECFA、UKのダイオキシン類評価で使用されているFaqiら (1998)<sup>10)</sup>およびOhsakoら (2001)<sup>11)</sup>の報告にいくつかの問題点があると考えられる。まず、TCDDの精子細胞、精子に対する影響については多くの報告があるが、特にFaqiら (1998)<sup>10)</sup>の報告で認められる1日精子生産量などの精子指標への影響は、より高用量投与による実験においても再現されないなど、他の実験結果と整合性がとれていない。また、Ohsakoら (2001)<sup>11)</sup>によるAGD短縮は体重補正が行われておらず、しかも軽微な変化が断続的に認められただけであり、毒性学的な意義が弱いと考えられる。さらに、これらの精子数変化の再現性・整合性問題やAGD短縮の毒性学的意義付けを解決あるいは補強するような報告は、1999年以降は成されていない。また、JECFA (2001)<sup>12)</sup>の評価では、Faqiら (1998)<sup>10)</sup>とOhsakoら (2001)<sup>11)</sup>の両報告を用いていくつかの体内負荷量の計算を試みているが、結局、どちらか単一の報告を基にするのではなく、両報告から得られた体内負荷量のレンジの中央値をTDI算定の出発点としたことから、この両報告に対する毒性学的意義付けは必ずしも確定していないことがうかがい知れる。さらに、これらの胎児期および授乳期低用量暴露実験は単回あるいは数回暴露の実験であり、これらの実験データから、耐用摂取量という慢性暴露摂取量への変換における体内動態解析上の複雑さが上記の違いをさらに複雑にしているようである。この問題は、最近の内分泌かく乱物質の低用量問題と類似しているようにみえる。現時点では科学的に明確な解答を導き出すのは困難であり、今後の研究の進展が待たれるところである。

一方、耐用摂取量の違いはあるものの、各国政府では各評価機関での評価を受けて、汚染源を取り除くべく様々な対策を行ってきており、食品中の汚染濃度は徐々

にはあるが減少傾向にあるようである。しかし、TDI等の耐受摂取量の値が現在の平均的な1日摂取量とそれほど離れているわけではなく、摂取量分布から見ると、一部の人々では耐受摂取量をすでに超えているという現状もまだあることが考えられる。ダイオキシンの毒性が発現すると考えられる体内負荷量とTDI値との間には1000倍以上もの大きな開きがあるので、たとえ短期間、耐受摂取量を超えた摂取があってもすぐに体内負荷量が増加につながるとは考えられないので、それほど深刻な状況というわけではないが、長期的な汚染除去対策は今後とも必要であると思われる。また、ダイオキシンの暴露量を評価する基準としてのTEF/TEQにも問題がある。ダイオキシン暴露量を示すTEQに占める2,3,7,8-TCDDの割合は食品ごとに千差万別であるが、せいぜい数%から10%前後であり、TEQ値に寄与する割合は2,3,7,8-TCDD以外のダイオキシン類の方が圧倒的に大きい。したがって2,3,7,8-TCDD以外の各ダイオキシン化合物のTEF値の意味するところは大きいことになる。今後、各ダイオキシン類のTEF値の妥当性検証を含むダイオキシン類の安全性評価研究の進展や、さらなる国際的規模での発生源の削減対策がより重要な課題となってくるであろう。

## 参考文献

- 1) WHO European Centre for Environment and Health International Programme on Chemical Safety : EXECUTIVE SUMMARY Assessment of the health risk of dioxins : re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI) WHO Consultation, May 25-29 1998, Geneva, Switzerland (1998)
- 2) 厚生省：ダイオキシンのリスクアセスメントに関する研究班 中間報告書, 1996.6.28. (1996)
- 3) 環境庁：ダイオキシンリスク評価検討会中間報告, 1996.12.19. (1996)
- 4) 厚生省 & 環境庁 中央環境審議会環境保健部会、生活環境審議会、食品衛生調査会：ダイオキシンの耐受1日摂取量 (TDI) について、平成11年6月 (1999)
- 5) Gray, L. E., Jr., et al. : A dose-response analysis of the reproductive effects of a single gestational dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 146, 11-20 (1997a)
- 6) Gray, L. E., Jr., et al. : In utero exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters reproductive development of female Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 146, 237-244 (1997b)
- 7) Gehrs, B.C., et al. : Alterations in the developing immune system of the F344 rat after perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. II. Effects on the pup and adult. *Toxicology*, 122, 229-24 (1997)
- 8) EC Scientific Committee (SCF): Opinion of the SCF on the risk assessment of dioxin and dioxin-like PCBs in food. SCF/CS/CNTM/DIOXIN/8 Final, 23 November, 2000 (2000)
- 9) EC Scientific Committee (SCF): Opinion of the SCF on the risk assessment of dioxin and dioxin-like PCBs in food? update based on new scientific information available since the adoption of the SCF opinion of 22nd November 2000. SCF/CS/CNTM/DIOXIN/20 Final, 30 May 2001. (2001)
- 10) Faqi, A. S., et al.: Reproductive toxicity and tissue concentrations of low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male offspring rats exposed throughout pregnancy and lactation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 150, 383-392 (1998)
- 11) Ohsako, S., et al.: Maternal exposure to a low dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) suppressed the development of reproductive organs of male rats: dose-dependent increase of mRNA levels of 5 $\alpha$ -reductase type 2 in contrast to decrease of androgen receptor in the pubertal ventral prostate. *Toxicol. Sci.* 60: 132-134. (2001)
- 12) JECFA: Summary of the fifty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Rome, 5-14 June 2001 (2001)
- 13) US Environmental Protection Agency (EPA): Dioxin reassessment (draft documents on "Exposure and human health reassessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds". September 2000 (2000)
- 14) UK Food Standards Agency: Statements on the tolerable daily intake for dioxins and dioxin-like

- polychlorinated biphenyls. Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment. October 2001, COT/2001/7 (2001)
- 15) Van den Berg, M., *et al.*: Toxic Equivalency Factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for Humans and Wildlife. *Environ. Health Perspect.*, 106, 775-792 (1998)
- 16) 厚生労働省 報道発表資料：ダイオキシンの健康影響評価に関するワーキンググループ報告書について  
平成14年6月26日  
(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/06/h0626-3.html>)  
(2002)
- 17) Schantz, S. L., Bowman, R. E. (1989) Learning in monkeys exposed perinatally to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Neurotoxicol. Teratol.*, 11, 13-19

---

## 略歴

広瀬 明彦(ひろせ あきひこ) 医学博士

1984年 富山医科薬科大学薬学部 卒業  
1990年 東北大学大学院医学研究科博士課程 修了  
1990年 国立医薬品食品衛生研究所毒性部  
1995年 国立医薬品食品衛生研究所総合評価研究室  
日本トキシコロジー学会 評議員

## 〈食品の異臭〉

# 1. 食品安全研究部会での「食品の異臭」に関する取り組み概要

サントリー株式会社 品質保証部  
ILSI Japan 食品安全研究部会長

峯 孝則



### 要 旨

食品安全研究部会は2002年に成立した、まだ新しい研究部会である。この2年間の活動を通じて少しずつではあるが成果が見えてきている。今回は食品の異臭に関するテーマの取り上げということで、現在4つの分科会で活動している課題の中から、食品のカビ臭問題に関する取り組みと耐熱性好酸性菌に関する取り組みを紹介する。これらはいずれも食品の安全性問題というよりも品質に関する問題であり、多くの食品企業を悩ませている未解決の課題である。

前者はセルラーゼ活性を有するある種のカビが木材や紙類の防腐剤として使われるハロゲン化フェノールを、昇華性が高く強烈なカビ臭を有するハロゲン化アニソールに変換することで、食品への吸収着を起こし、食品にダメージを与えている。

一方、耐熱性好酸性菌の問題は、果汁を含む清涼飲料などで、ごく稀に強烈な薬品臭の苦情を発生させることがある。これは本菌が果汁などに含まれるフェルラ酸やバニリンをグアイアコールに変換することでこの臭いを生成するのであるが、本菌は酸性に強く耐熱性を有することから、一般の酸性飲料の殺菌条件下でも生残ができる。

これらの問題に関する科学的知見については、別稿に詳しく述べた。本稿においてはまず、食品安全研究部会全体の活動概要について説明する。

\*\*\*\*\*

### <Summary>

The food safety research committee is a still new committee in ILSI Japan founded in 2002. Through the activity for these two years, several results can be seen gradually. This time, the ILSI journal focusing on the issue of off-flavor (or taint) in food, we would like to introduce the subjects on the mold-like odor issue by Trichloroanisole in food and the medicine-like odor issue by Thermo-acidophilic Bacilli (TAB), which we investigate through the 4 task forces in food safety committee. These problems are quality issues rather than food safety and are unsolved subjects in which many food companies are suffered.

The former issue is that halogenated anisole converted by certain molds which possess cellulase activity from halogenated phenol, gives the damages by absorbing or adsorbing to foods. On the other hand, TAB causes very occasionally the complaint

### <Off-flavor in Food>

1. Outline of the Research Activity on the Off-flavor in Food in ILSI Japan Food Safety Research Committee

TAKANORI MINE, Ph.D.  
Quality Assurance Division  
SUNTORY Limited  
Chairman,  
ILSI Japan Food Safety Research Committee

of medicine-like odor such as “Seirogan-like odor”s in soft drinks contained fruit juice etc. This medicine-like odor is the odor of guaiacol converted enzymatically by TAB from ferulic acid, vanillin etc. which are constituents of fruit juices etc.. TAB can be still alive under sterilizing conditions of acidic soft drinks. As the scientific knowledge on these issues is described in other chapter in details, the outline of the food safety research committee will be explained in this chapter.

## 1. はじめに

食品安全研究部会は2002年から活動を始めたまだ若い部会であり、活動の成果がこれからいよいよ求められるところである。今回、本誌に投稿する機会を得たので、食品安全研究部会の活動概要と、成果の見えてきた「食品の異臭」に関する取り組み2題について、活動概要を紹介する。なお、「食品の異臭」に関する取り組みについては、続いて別稿にて詳しく紹介する。

## 2. 食品安全研究部会設立の経緯

食品安全研究部会は2002年から正式に活動を始めたが、母体はそれまでにあった「環境ホルモン(内分泌かく乱物質)部会」である。環境ホルモン問題は、当時、相当深刻な問題になりそうだという世界的観測のもと、ILSI Japanとしても取り組む必要があるということからスタートした。しかしながら、2001年当時、環境ホルモン問題は個別の研究はなされてきたものの、サイエンスとしての大きな動きがみえにくいということから、対象を食品安全全体に広げてはどうかという意見がでてきたため、「食品安全研究部会」に発展的に改組することになった。

スタートにあたり部会活動の狙いとして、①まずは会員企業の関心のある課題を取り上げる。②食品の安全性に関連があれば品質のテーマも取り上げる。③活動に際しては具体的な課題の方が目的が明確で取り組み易いので、まずは小さく目標設定して成果を出していく、という方針で臨んだ。

そこで会員企業の中から当部会活動に関心のある方々に参加していただき、現状の食品安全問題を提示しながら論議を行ない、最終的に次に述べる4つの分科会で活動していくことになった。

## 3. 食品安全研究部会の活動概要

4つの分科会の活動概要は次の通りである。

### (1) 食品安全調査分科会

(分科会長：ネスレジャパンマニュファクチャリング株式会社 渡辺 寛氏)

食品の安全性に関する国内外の情報を分科会メンバーが分担調査し、重要なものについてはメンバー相互に情報発信し、役立てていただいている。この取組みの中で昨年は、アクリルアミドに関するFAO/WHOの合同専門家会合(2002年6月開催)の報告書“Health Implication of Acrylamide in Food”について、ILSI Japanで翻訳の版権を取り、「食品中のアクリルアミドの健康の影響」としてその日本語訳を刊行した。今後この分科会では、JECFAでの「食品汚染物」に関する評価状況をフォローしていくことを主要活動の一つにおいている。

### (2) 食品アレルギー分科会

(分科会長：三栄源エフ・エフ・アイ株式会社  
鈴木 幸雄氏)

食品のアレルギー問題は近年、世界的に急速にクローズアップされてきたが、ILSI全体では特にILSI Europeでの取り組みが活発である。分科会活動としてはアレルギー寛容の問題と試験法の問題に特に軸足を置いているが、食品アレルギー全般にわたり情報収集、勉強会、翻訳、セミナー開催等の活動を行っている。

### (3) オフフレーバー分科会

(分科会長：サントリー株式会社 但馬 良一氏)

今回本誌で紹介する「食品の異臭」活動の一つ。この活動は本来、安全性の問題ではなく、品質管理の問題である。当部会の設立の狙いで触れた通り、食品の安全性に関連があれば品質のテーマも取り上げることにしたので、分科会として立ち上げた。取り上げているテーマは、強烈なカビ臭物質であるトリクロロアニソール(以下

TCA)によってダメージを受ける食品の異臭問題の解決である。この異臭問題はほとんどの食品企業で経験しているのではないだろうか。既に発生メカニズム、分析方法、応急の防止対策などが学術文献等に報告されているので、これまでの知見を整理し、発生防止に役立つ技術解説書のようなものを刊行することを活動の機軸に置いた。活動に際しては、多くの食品企業が加盟している財団法人食品産業センターに声をかけて共同で取り組むことにし、「カビ臭汚染防止研究会」を発足させた。この活動の技術的側面に関して、別稿に詳しく報告する。

#### (4) 微生物分科会

(分科会長：株式会社ニチレイ 高橋 観二郎氏)

食品中の微生物に関しては細菌による食中毒や原虫による水質汚染など、食品の安全性に直接関係する多くの問題があるが、参加企業においてはこれらの問題は各企業内で十分にケアがなされており、わざわざILSI Japanで取り上げるニーズはなかった。むしろここでも微生物の絡む品質問題の方に関心が高く、論議を踏まえた上で最終的に耐熱性好酸性菌を取り上げた。これは果汁飲料などで、ごく稀に強烈な薬品臭がするという苦情の主な原因となっている。すなわち果汁中に含まれるフェルラ酸やバニリンを本菌が酵素的に分解して、薬品臭の正体であるグアイアコールを生成するためである。

一般に果汁はpHが低いため、果汁中での細菌の増殖は困難だが、この菌種はpHが低くても、また通常の酸性飲料の殺菌条件でも死滅しにくく、製品中に生残できる。

昨年8月、国内から2名、ブラジルから1名、オランダから1名の専門家を招聘し、「ILSI Japan耐熱性好酸性菌シンポジウム」を開催した。多くの方に参加いただいたことから、この問題の関心の大きさが見て取れた(本誌76号59～60頁参照)。このテーマについても別稿に詳しく報告する。

このほかに昨年「食品リスク研究準備委員会」(準備委員長：明治乳業株式会社 遠藤 光春氏)を組織し、今後どのような活動にしていくか現在検討しているところである。今年は食品リスクに関する講演会をいくつか計画している。

食品安全研究部会は上記の通り、分科会形式でそれぞれの課題について、そこに参加する部会員毎に活動して

いる関係上、全体の動きが見えにくいところがある。そこで部会全体の会合を7月と12月(もしくは1月)の年2回開催し、全体の進捗状況の報告・相互論議・部会員の親睦を図っている。食品を取り巻く昨今の世情を反映してか、部会への参加企業も年々増えてきている。

#### 4. 食品の異臭に関する今年の取り組み：書籍の刊行

上で述べた通り、異臭問題の解決に向けて2つの分科会活動が進んでいる。すなわち、オフフレーバー分科会と食品産業センターとの共同で進めている「カビ臭防止研究会」並びに微生物分科会で進めている「耐熱性好酸性菌」の活動である。これら2つの活動に関してはこれまでの知見を書籍として今年、刊行する。

まず、TCAによる異臭問題は食品製造企業にとどまらず、木材パレットや段ボールを扱う業界、流通業界、倉庫業界、食品の輸出入業者あるいは海外の取り引き先などにも役立つであろう。また、各食品企業においては、包材取引先や製造委託先との間での品質管理の取り決めや共同品質管理活動などの際にも役に立つものと考えられる。いずれにしても、TCAによる食品の異臭問題は、発生の媒介となる木製パレットや段ボールが企業間にまたがって循環使用されるものだけに、一食品企業だけで取り組んでも発生を防止することはできない。こういった観点から、これから刊行する書籍を、是非、幅広い業界で活用して、カビ臭の発生防止に役立てていただければと思う。今年、和文と英文翻訳とを併載したものの刊行を予定している。また、この問題に関して将来、新たな学術的知見が明らかになれば継続して改定していく計画にしているため、内容的にも常に最新の知見を盛り込んだ充実した書籍にしたい。

一方、耐熱性好酸性菌問題については、これまでに数百報の論文が出ているが、これに昨年のシンポジウムで紹介された最新の知見も盛り込んで、この問題に関する包括的な最新書にしたいと考えている。こちらは英文での刊行を継続して計画している。

これらの書籍が食品産業界はもとより関係業界でも役立つことを願って、今後も活動を進めていきたい。

## 略歴

---

峯 孝則(みね たかのり) 医学博士

1971年	大阪市立大学大学院理学研究科修士課程卒
1971年	サントリー株式会社入社 研究所配属
1992年	同 分析科学センター所長
1997年	同 多摩川工場長
1999年	同 品質保証部長
2003年	同 品質保証部専任部長

日本食品衛生学会常任理事、日本食品化学学会理事、マイコトキシ  
ン研究会幹事、日本ミネラルウォーター協会技術委員長

## 〈食品の異臭〉

# 2. トリクロロアニソール (TCA) による食品のカビ臭オフフレーバーとその防止策

サントリー株式会社  
分析科学センター 所長

但馬 良一



### 要 旨

ヒトが「カビ様」と嗅覚・味覚で感じる物質としては、2-MethylisoborneolやGeosminなどの水中のカビ臭原因物質<sup>1)~3)</sup>を始め、様々な化合物が知られている。それらはしばしば食品に移行し、オフフレーバーの原因になる場合がある。中でも2,4,6-Trichloroanisole (以下TCAと略)は、食品や容器包装の原材料及び、最終製品から物流段階に至るまで汚染源が広範囲に存在し、なおかつその官能閾値がpptのレベルと極めて低いことから、食品メーカーにとって重要な管理項目と言える<sup>4), 5)</sup>。TCAとその類縁物質は、世界で様々な飲料や食品に対して汚染問題を引き起こしているが<sup>6)~8)</sup>、その防止策について紹介するものは少ない。以下に、多くの食品メーカーや包材メーカーが幾度と無く経験したであろうTCA汚染について、その概要を紹介し、食品メーカーの立場から現実的な防止策を紹介する。

\*\*\*\*\*

### <Summary>

Among substances which humans feel “mold-like” by smelling and tasting, there are various compounds including mold smell causing substances<sup>1)~3)</sup> in water such as 2-methylisoborneol and geosmin. They often migrate to the food, and there is a case in which they cause the off-flavor. In particular, 2,4,6-trichloroanisole (referred to as TCA, here in after) exists as a contamination source in a wide range in from raw materials, final products, and distribution stage of foods, containers and packaging. In addition, since its sensory threshold value is very low at a level of ppt, it can be said an important control item for food manufacturers<sup>4), 5)</sup>. Although TCA and its analogous compounds have been causing contamination problems toward various beverages and foods in the world<sup>6)~8)</sup>, very few reports are introduced on their prevention measures. This paper outlines TCA contamination, which would have been experienced by many food manufacturers and packaging material manufactures many times, and introduces practical prevention measures from the prospect of food manufacturers.

<Off-flavor in Food>  
2. Prevention of Musty Off-Flavor (TCA) Migration  
into Foodstuffs

RYOICHI TAJIMA  
Executive General Manager  
Research Institute for Quality Assurance,  
SUNTORY Limited

## 1. TCAの性質

構造式と物性は図1に示す通りであり、強烈なカビ臭と昇華性を有するという特徴を持つ。既に試薬メーカーから化学薬品として販売されているが、製造環境を汚染する恐れがあることから、食品メーカーや包材メーカーでの取扱いには厳重な注意が必要である。

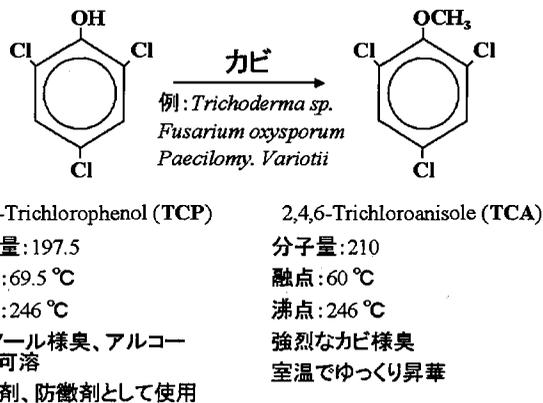


図1 カビ臭によるTCPからTCAへの変換

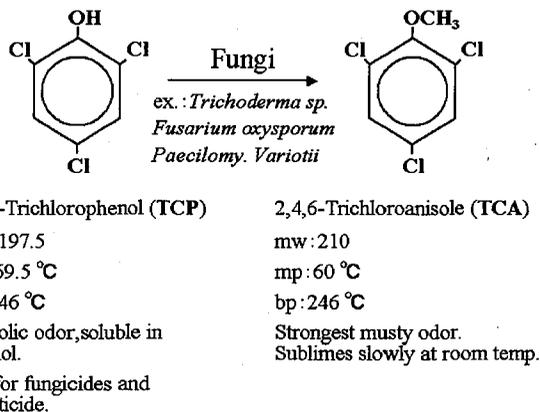


Figure1 Conversion of TCP to TCA by Fungi

### (1) 水中に含まれるTCAの官能閾値

水中に含まれるTCAの官能閾値は極めて低く、Nerys<sup>9)</sup>らによれば0.03pptと報告されている。また、その異性体である2,3,6-TCAの官能閾値は最強であり、0.3ppqとされている。さらに、Guadagai<sup>10)</sup>らは、訓練を受けた官能検査員と、受けていない検査員によって、認知可能な閾値に違いのあることを報告している。それによると、例えば80%の人がカビ臭として認知する濃度域は、訓練された人で18ppt、されない人では55pptであったとしている。ただ、筆者らは経験的に、現実の食品中の閾値は

感覚の鋭い人の場合で1ppt前後と考えている。質的には、カビ臭 (musty)、腐敗臭 (taint) などと表現されている。通常、食品中で5ppt以下の濃度では「味がおかしい」「いつもと味が違う」との表現が一般的であるが、10pptを超えると「カビ臭」として認知され始める。

### (2) 食品におけるTCA汚染の歴史

食品におけるTCA汚染の初めての報告は1966年Engelらによってなされている<sup>11)</sup>。それによると、鶏肉・鶏卵からカビ臭が感じられ、原因物質はTCAを始めその類縁物質と同定された。さらに、2,4,6-Trichlorophenol (以下TCPと略す)を始め塩素化フェノール類とその類縁物質も検出されている。詳細は後述するが、基本的には図1に示す通り、TCPはTCAの前駆体であり、TCPがある種のカビによってメチル化された結果、生成したものである。

その後、世界中で様々な食品への汚染が繰り返されている。日本で顕在化したのは、1976~77年であり、当時、多くの食品メーカー、包材メーカーが深刻な汚染渦に巻き込まれた経緯がある。

## 2. クリーム製品の現場検査法

食品中で、pptレベルの異臭を検出できる自動検査機は今のところ存在しない。機器分析では、ガスクロマトグラフ質量分析計を用いる方法が一般的であるが、要求される濃度域が極めて低いことから、高価な装置と相当の分析技術力が無ければ同定・定量は難しい。本項では、「現場検査法」として以下に紹介するに止める。詳細な機器分析については、参考文献を参照されたい<sup>12)~14)</sup>。

### (1) 官能検査法と注意点

現場での検査法は、現在のところ人による官能検査しかない。優れた官能検査員が居れば、その検査 (汚染の有無) は迅速かつ安価に実施でき、現場での検査法として優れている。ここで、重要なのは分析型官能検査を実施するのであるから、安定して感度良く、カビ臭を識別できる人をいかにして見つけ出すかである。また、注意が必要なのは、誰もが訓練で感度が高くなるわけではなく、そのような素質を持った人 (基本的には嗅覚細胞と味蕾細胞の多い人) を発見し、その人たちにTCAの臭いを覚えてもらい、常に最高の感度が出るように訓練することである。一般的には、TCA標準液を水または想定される

食品をベースとして濃度別に調製し、その違いを嗅ぎ分け、濃度順に並べて個人の弁別閾値を測定する方法を取る。管理に必要な要求濃度を満足する人だけを検査員として任命し、現場管理に当らせる。さらに、より高い精度を望むのであれば、検査の度に検出が必要な濃度域のTCA標準液を検査員に嗅いでもらい、それを検出できた時のみ検査を実施させれば、その信頼性は飛躍的に向上する。すなわち、分析機器と同様に、毎回、感度チェックを実施するのである。

### 3. 原因菌と思われる菌の同定

#### (1) 菌の同定法と原因菌

前述した通り、ハロゲン化アニソール化合物は、ハロゲン化フェノールのメチル化によって生成するのであり、TCAが検出されれば、その前駆体としてどこかにTCPが存在していたことになる。ここで、TCPはセルロースを多く含む材質に対する防黴剤として使用されることから、カビ臭原因物質の起源は木材にあることが多く、メチル化菌もしばしば木製パレットから検出される。TCPメチル化菌探索の代表的な方法を以下に示す。

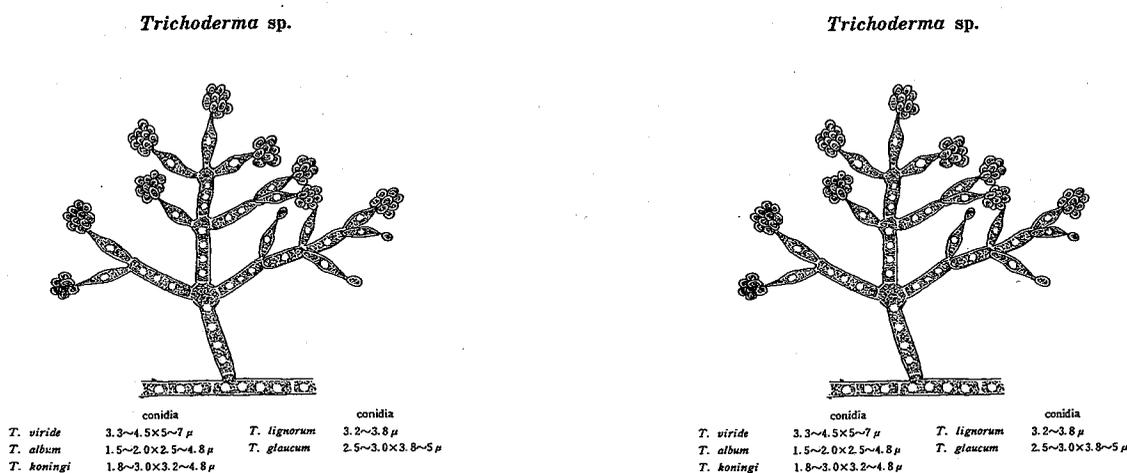
#### ◆TCPメチル化菌探索の方法

- ①木製パレットを鉤で削り、生理食塩水中で振り混ぜ、菌を遊離させる。
- ②0.45 μm程度のメンブレンフィルターで濾過し、更に削り粕を除去した後、ペプトン・グルコース寒天平板培地 (PGA) で培養する。
- ③菌が出現すれば定法により単離する。
- ④培養用試験管に調製したPG液体培地に単離した菌を加え、さらにTCP1 μgを添加した後、綿(またはシリコーン)栓をして30℃で培養する。
- ⑤15時間後、TCAの臭いが判る官能検査員によりTCAの生成を検査する。もしくは、機器分析することで、メチル化率を算出することができる。

筆者らは、本法により *Trichoderma* sp. が圧倒的に強いメチル化菌であることを確認している (図2)。

#### (2) 文献紹介

Tindaleらは、*Paecilomyces variotii*, *Fusarium oxysporum*を始め21種類のカビについてTCPメチル化率を測定し、中でも *Paecilomyces variotii* は59%のメチル化率があったとしている<sup>16)</sup>。



#### *Trichoderma viride*<sup>4,5)</sup>, *Trichoderma lignorum*<sup>6)</sup>

本菌は雨後の木材などに青かびをおもわせる糸状菌がよく生えている。これが *Trichoderma* に属するカビで、強い cellulase を産出し、繊維を分離するため、好んで繊維質のものに寄生する。聚落は羊毛状で、発育するに従い green の濃い conidia を着生する。裏面には Yellow の色素を産出する。

**形態** 本菌<sup>4,5)</sup> は栄養菌糸から、conidiophore を発育させ、樹枝状に分岐し、ラッキョウ型 sterigmata の先より conidia を分裂するが、粘性物質を産出するため、conidia は sterigmata の先に着集する。

**寄生** 本菌は木材、繊維質食品、牧草などからよく分離できる。  
*T. viride* は trichodermin 及び trichodermol を産出する。

図2 トリコデルマ菌<sup>15)</sup>

#### *Trichoderma viride*<sup>4,5)</sup>, *Trichoderma lignorum*<sup>6)</sup>

This fungus often grows on wood surface after raining as a filamentous fungus resembling *penicillium*.

This is a fungus belonging to *Trichoderma*, and is preferably parasitic on fibrous materials since it generates strong cellulase activity separating fiber. Its colony is a woolly state, and bears deep green conidia as it grows. It grows a yellow pigment on the rear face.

Figure2 *Trichoderma* sp.<sup>15)</sup>

#### 4. 原因究明の推定と対策

##### (1) TCA生成機構

TCPは防菌・防黴剤であるにもかかわらず、前述した *Trichoderma sp.* を始めとする一部のカビに対しては有効ではなく、TCPをメチル化することによって無毒化されてしまう。

前述の鶏肉・鶏卵でのカビ臭汚染も、鶏小屋を構成する素材(鶏小屋、餌箱、止まり木)に木材が使用されており、その木材に防黴剤としてTCPが使用され、メチル化菌によりTCAに変換された結果にほかならない。問題は、TCAには昇華性があること、ならびに官能閾値が極めて低いことである。空中を漂い、極性の低い物質があれば収着を起こす。それは食品(原料を含む)でも容器包装でも同様である。以上がTCAによるオフフレーバーの概要であるが、近年では、前駆体となるハロゲン化フェノールがTCPおよびその類縁物質ではなく、臭素化フェノール系防黴剤である2,4,6-Tribromophenolを前駆体とする2,4,6-Tribromoanisoleがカビ臭の原因となっている汚染が増加している。特に、ニュージーランドやオーストラリアなどの輸入木材を原料とした木製パレットでその傾向が強い<sup>17)</sup>。

##### (2) 食品への汚染機構<sup>4), 5)</sup>

食品への移行は、容器包装のTCAバリア性が低いために、物流過程で食品にTCAが移行する場合と、食品原料や容器包装が既にTCA汚染しており、それらを使用してしまった場合に大別される(図3)。以下にその特徴を解説する。

###### ①製造後、製品流通過程でTCAによる汚染を受けた場合:

同一パレットに積載された製品間でも積載高さごとにTCA濃度に違いが生じ、汚染パレットに近いほどTCA濃

度は高くなる。オフフレーバーはパレット単位に絞られる。同様に、コンテナの構成材質が汚染源であればその単位で起こり、倉庫の建築材であればその単位で起こる。

###### ②TCAで汚染された原料または、容器包装を使って製造した場合:

特徴として、製造日や製造時間との間に濃度分布が現れ易く、通常、製造ロット単位でオフフレーバーが出現する。

##### 1) 瓶入り食品の汚染

王冠またはキャップからTCAが侵入する可能性がある。その原因として、TCAのように極性が低い物質は、例えばポリエチレンのように極性が低く、分子間空隙の大きい樹脂に対する収着性は強くなり、比較的簡単に透過が起こる<sup>4), 5)</sup>。また、王冠内面樹脂やキャップ構成材質である合成樹脂の流通段階で既に汚染を起こしている場合もあるので、注意を要する。

##### 2) 缶入り食品の汚染

空き缶の保管環境や輸送環境における汚染がある。その原因として、缶内面塗膜へのTCA収着があり、TCPを含む木製パレットや、パルク積み時に使用されるセパレーターシートおよび、コンテナ内装材などが汚染源の可能性として挙げられる。

##### 3) 袋入り食品の汚染

ポリエチレンフィルムはシーラントとして汎用されるが、容易にTCAを収着・透過してしまう。そのような樹脂を原料として容器包装を製造すれば、充填される食品のTCA移行は避けられない。また、せっかく汚染していない容器包装に充填しても、物流環境での汚染リスクは前述の通りである。例えば30 $\mu$ m程度のポリエチレンの場合、2,3日の内にTCAが透過することも知られている<sup>4), 5)</sup>。

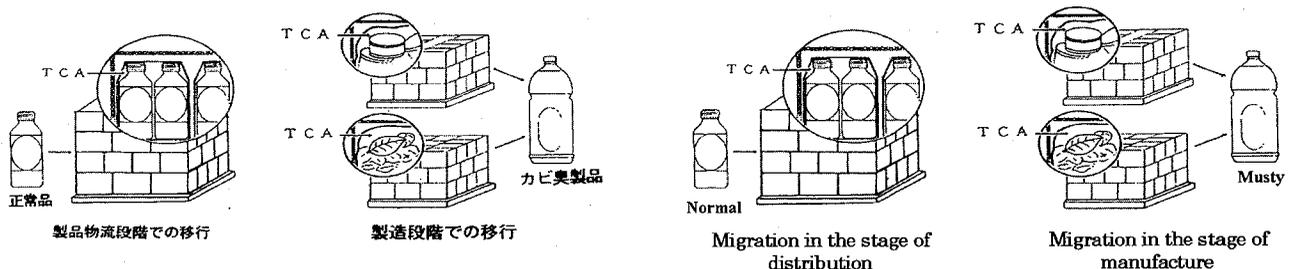


図3 食品へのTCA移行に関する2つの機構

Figure3 Two Migration Pathways of TCA into Foodstuffs

### (3) 対策

食品企業として物流保管倉庫の清掃や製品の先入れ、先出しは当然のこととして、それでも起こるカビ臭クレームに対して、以下の対策を提案する。

#### 1) 容器包装設計での対策

いずれも大きな経費が掛かるが、容器包装の設計で対策を取る場合は、高TCAバリア化することになる。具体的には、比較的極性の高い樹脂であるポリエチレンテレフタレート（以下PETと略）が有効である。例えばキャップの場合、瓶口最内面にPETを配することで、移行を完全に防止したとの報告がある<sup>4, 5)</sup>。同様に袋入り食品の場合もハイバリア・フィルムで構成することにより防止できる。

#### 2) 物流での対策

物流環境で対策を取る場合、特に注意が必要なのは木製パレットへの積載や木製品との同梱や保管である。この場合、TCP汚染していない材であることを分析的に確認しておく必要がある。もしくは、パレットの上にアルミシートを敷いたり、官能検査でカビ臭が無いことを確認した上で、できるだけ短期に安全な場所に移す必要がある。最も安全なのは、絶対にTCPやTCAを含まないパレットや段ボールなどを使用することである。木製パレットは総て危険かと言うとそうではなく、カビ臭の原因物質もその前駆体も全く含まないものもある。逆にプラスチック・パレットは絶対に安心かと言うとそうとも言い切れない。理由は、TCA雰囲気下に置かれたプラスチック・パレットは、TCAを収着しているからで、履歴の判らないパレットは例えプラスチックであっても要注意である。ただ、現実的にはカビ臭防止に対する管理が容易なプラスチック・パレットを使用することになるが、前述の通り食品をプラスチック・パレットに積載しているだけでは完全な対策とは言えず、納入された原料や容器包装が汚染していないことが必要である。そのために、関係するメーカーや業者と協働し、汚染防止に努める必要がある。近年発生している食品のTCA汚染の多くは、輸入材で製造された木製パレットにその起源があり、海外に向けてハロゲン化フェノール類の防黴剤使用を止めるよう働きかける必要がある。

### 参考文献

- 1) 及川栄作, 他: camオペロンの大腸菌高発現による2-MIBの分解, 水道協会雑誌, 64, 1, 25~31 (1995)
- 2) 住友恒, 他: By-products from biodegradation of the off-flavour 2-MIB, 水道協会雑誌, 59, 10, 28~34 (1990)
- 3) 青山幹, 他: Studies on earthy-musty odor in natural water, 衛生化学, 32, 2, 85~90 (1986)
- 4) 但馬良一, 他: 食品へのカビ臭移行防止(第2報) 移行メカニズム解明とその対策, 日本包装学会誌, 3, 1, 45~55 (1994)
- 5) 但馬良一, 他: 食品へのカビ臭移行防止、移行メカニズム解明とその対策, FFIジャーナル, 172, 21~27 (1997)
- 6) L.H.Aung *et al.*: 干しブドウにかび臭い不快臭を引き起こすクロロアニソールの起源研究, *J Agric Food Chem*, 44, 10, 3294~3296 (1996)
- 7) Steve Heimoff: Cleaning up Corky Wines, *The Wine Spectator*, Sep.30, 11 (1993)
- 8) Frank B. Whitfield *et al.*: Contamination of dried fruit by 2,4,6-trichloroanisole and 2,3,4,6-tetrachloroanisole adsorbed from packaging materials, *Chemistry and Industry*, 7, Oct, 661~663 (1985)
- 9) M. Nerys: Sensory Properties of the Chloroanisoles, *Chem Senses Flavour*, 1, 187~195 (1974)
- 10) D. G. Guadagni *et al.*: Odor threshold of 2,3,6-trichloroanisole in water, *J. Food Sci.*, 43, 1346~1347 (1978)
- 11) C. Engel *et al.*: Tetrachloroanisole: A Source of Musty Taste in Eggs and Broilers, *Sci.*, 154, 270~271 (1966)
- 12) 馬場亜希, 他: 食品へのカビ臭移行防止(第1報) カビ臭関連物質(TCA, TCP)の同時定量法確立と物流使用材中の含有量実態調査, 日本包装学会誌, 3, 1, 35~44 (1994)
- 13) Jean-marc Diserens: Rapid Determination of Nineteen Chlorophenoles in Wood, Paper, Cardboard, Fruits and Fruit Juices by Gas Chromatography/Mass Spectrometry, *J. of AOAC International*, 8, 3, 853~860 (2001)

- 14) N. Ochiai *et al.* : Determination of amounts of off-flavor compounds in drinking water by stir bar sorptive extraction and thermal desorption GC-MS, *Analyst*, 126, 1652~1657 (2001)
- 15) 角田 廣ら：マイコトキシン図説, 167 (地人書館, 1979) を元に一部英訳
- 16) C. R. Tindale *et al.* : 2,4,6-トリクロロアニソール生成における菌類の役割, 塩ビ食品衛生協議会技術参考資料, 176, 65~75 (1993)
- 17) 中田滝子, 他：輸入製材中のカビ臭及び前駆体含有量実態調査, 日本包装学会, 第11回年次大会要旨集, 30~31 (2002)

---

#### 略歴

但馬 良一(たじま りょういち)

サントリー株式会社品質保証部・分析科学センター所長

日本包装学会・理事/日本食品化学学会・評議委員/ILSI Japan  
食品安全性部会・オフフレーバー分科会長/大阪生活衛生協会・  
理事/環境計量士

〈食品の異臭〉

# 3. 酸性飲料におけるオフフレーバー ～グアイアコール～

三井農林株式会社



藤田 理英子 後藤 慶一

## 要 旨

近年、酸性飲料において耐熱性好酸性菌である *Alicyclobacillus acidoterrestris* による異臭変敗事故が起こっている。*Alicyclobacillus* 属細菌の特徴を考慮すると、日本の酸性飲料製品は本細菌にとって居心地のよい環境であり、ひとたび混入すると変敗事故につながる可能性は大きい。*Alicyclobacillus* 属細菌によって引き起こされる変敗現象としては「薬品臭がする」ということが挙げられ、この薬品臭の代表的な物質がグアイアコールである。グアイアコールはフェルラ酸からバニリン、バニリン酸を経て生成され、*A. acidoterrestris* はバニリン酸からグアイアコールへと進む酵素的な経路に関与する。また、バニリン酸(またはその前駆体)、*A. acidoterrestris*、そして *A. acidoterrestris* が増殖可能な条件が揃えば、グアイアコールは産生される。

*Alicyclobacillus* 属細菌に関する情報は、2003年に耐熱性好酸性菌統一検査法が策定されたことも含めて豊富になってきたが、未だ様々な問題や混乱が生じているのも事実である。なぜ事故が発生したのか状況を正確に把握し、どう対処するべきなのかを判断するためにも、*Alicyclobacillus* 属細菌やグアイアコール生成に関して正しく理解しておくことが必要である。

\*\*\*\*\*

### <Summary>

In recent years, there have been occurrences of the heat-resistant, acidophilic bacteria *Alicyclobacillus acidoterrestris* causing bad odors in acidic soft drinks. The particular characteristics of these bacteria make them well suited to the environment of acidic products in Japan, and once they get into the product, there is a high probability this will lead to incidents of contamination. The *Alicyclobacillus* genus may cause deterioration such as a medicine-like odor. Guaiacol is the substance responsible for this medicine-like odor. Guaiacol is produced from ferulic acid via vanillin and vanillic acid, and *A. acidoterrestris* is involved in the enzymatic pathway for production of guaiacol via vanillic acid. Production of guaiacol also

<Off-flavor in Food>

3. The Off Flavor in the Beverage - Guaiacol -

RIEKO FUJITA  
Laboratory of Beverage Development  
Food Research Laboratories,  
Mitsui Norin Co.,Ltd.

KEIICHI GOTO  
Food Research Laboratories,  
Mitsui Norin Co.,Ltd.

occurs when conditions of the presence of vanillic acid (or its precursors) and *A. acidoterrestris*, as well as an environment suitable to its growth are met.

While there is more information now available on the *Alicyclobacillus* genus, including the consensual detection method for heat-resistant, acidiphilic bacteria developed in 2003, still many problems and confusion remain. In order to correctly determine what circumstances lead to these incidents of contamination and to judge what action should be taken, it is necessary to gain a good understanding of *Alicyclobacillus* and guaiacol production.

## 1. はじめに

1982年、西ドイツで無菌充填された透明リング果汁飲料が製品の保存・流通時に異臭と濁りを伴って変敗するという事故が起こった。これは、耐熱性好酸性菌である *Alicyclobacillus acidoterrestris* が市販の飲料で引き起こした初めての事故例である<sup>1)</sup>。日本では1991年に丹羽らによって *Alicyclobacillus* 属細菌による輸入透明リング果汁の汚染が報告され<sup>2)</sup>、それ以降も、あまり表面化することは無いが本細菌による変敗事故がしばしば起こってきた。酸性飲料中で *Alicyclobacillus* 属細菌によって引き起こされる変敗現象としては「薬品臭がする」ということが挙げられる。この薬品臭の代表的な物質がグアイアコールである。

本稿では、どのような製品で *Alicyclobacillus* 属細菌による変敗事故が起こり、どのような経路でグアイアコールが生成されるか、および *Alicyclobacillus* 属細菌の検査法およびグアイアコールを出さないための対策について、これまでの報告を基に解説する。

## 2. *Alicyclobacillus* 属細菌の特徴

*Alicyclobacillus* 属細菌の特徴としては、①耐熱性のある芽胞を作る、②酸性条件下を好む (pH3~6)、③中~高温条件でよく発育する (20~70℃)、④絶対好気性 (微量の酸素でも生育する) ということが挙げられる (図1に *Alicyclobacillus* 属細菌の系統樹を、表1に *Alicyclobacillus* 属細菌の生育温度とpHに関する情報を示す)。現在、日本の飲料製品の容器は空気の透過が起こりうるペットボトルが最も多く、また、流通は常温である。春から夏にかけて高温多湿である気候を考えると、日本の酸性飲料製品というのは、*Alicyclobacillus* 属細菌にとって居心地のよい環境といえる。実際、*Alicyclobacillus* 属細菌のうち *A. acidoterrestris* (変敗事故のほとんどは *A. acidoterrestris*

によって引き起こされる) と *A. acidiphilus* は酸性飲料で増殖すること、また製品の種類によっては *Alicyclobacillus* genomic species 1 や *A. acidocaldarius* もしばしば増殖することが分かっている。もちろん殺菌工程はあるが、耐熱性の芽胞を有するため従来の商業的な殺菌では殺すことはできない。それゆえ、これらの細菌がひとたび混入すると変敗事故につながる可能性は大きい。

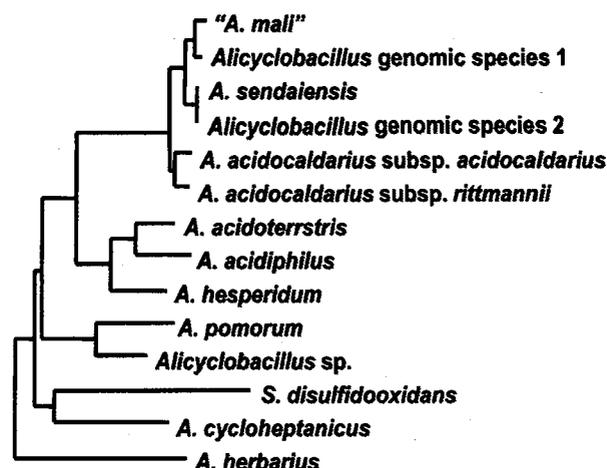


図1 *Alicyclobacillus* 属細菌  
現在、*Alicyclobacillus* 属細菌は9種および2遺伝種からなる。“*A. mali*” と *Alicyclobacillus* genomic species 1、および *A. sendaiensis* と *Alicyclobacillus* genomic species 2 は同一種である可能性がある。近年、新種と思われる株も飲料原料よりいくつか分類されてきている。

Figure 1 Genus *Alicyclobacillus*  
Currently genus *Alicyclobacillus* consists of 9 validated species and 2 genomic species. There is a possibility of some being the same species: “*A. mali*” and *Alicyclobacillus* genomic species 1, *A. sendaiensis* and *Alicyclobacillus* genomic species 2. Recently, several strains which are regarded as new species have been isolated from raw materials of beverages.

表1 *Alicyclobacillus*属細菌と生育温度とpH  
Table 1 Growth temperature and pH of *Alicyclobacillus*

菌種	生育温度域	至適温度	生育pH域	至適pH
" <i>A. mali</i> "	35-65	50	2.0-5.5	4.0-5.0
<i>Alicyclobacillus</i> genomic species 1	35-70	55-60	2.0-6.0	4.0-4.5
<i>A. sendaiensis</i>	40-65	55	2.5-6.5	5.5
<i>Alicyclobacillus</i> genomic species 2	35-70	55-60	2.5-6.0	4.0-4.5
<i>A. acidocaldarius</i> subsp. <i>acidocaldarius</i>	35-70	55-60	2.5-6.0	4.5-5.0
<i>A. acidocaldarius</i> subsp. <i>rittmannii</i>	45-70	63	2.5-5.0	4.0
<i>A. acidoterrestris</i>	20-55	40-50	3.0-6.0	3.5-4.0
<i>A. acidiphilus</i>	20-55	50	2.5-5.5	3.0
<i>A. hesperidum</i>	35-60	50-53	2.5-5.5	3.5-4.0
<i>A. pomorum</i>	30-60	45-50	2.5-6.5	4.5-5.0
<i>A. cycloheptanicus</i>	30-55	50	3.0-5.5	4.0
<i>A. herbarius</i>	35-65	55-60	3.5-6.0	4.5-5.0

### 3. 変敗事故が起こりやすい製品

これまでに果汁・野菜汁系飲料で薬品臭がするとのクレームのうち、国内外で最も事例が多いのがペットボトル、次いで紙容器の製品で、缶容器では滅多に起こらない(消費者クレームとしては事例が無い)。容量的にはサイズが大きいかほど事故頻度が増す傾向がある。これらは、残留酸素の絶対量と菌の混入確率が増すためであると考えられる<sup>3)</sup>。また、変敗事故はチルド製品ではほとんど無く、主に常温流通する製品で多くみられる。

国内外での変敗事故例はオレンジやアップルを使用した製品で多いが、パイン、ピーチ、パッションフルーツなど様々な果汁でクレームあるいは原因菌による汚染が認められている。また、果汁含量が30～60%で菌の生育が起こりやすい傾向にある(果汁の種類にもよる)。他に、果汁を微量に含むニアウォーター系飲料でも変敗が起こる。ベリー果汁入りのアイスティーでの変敗事例があるが<sup>4)</sup>、その他の飲料ではほとんどない。原因菌の汚染源は果汁であると考えられているが、近年、糖類<sup>5)</sup>やパルプ<sup>6)</sup>などの汚染事例も報告されている。

### 4. グアイアコール生成経路

グアイアコールは図2に示すようなフェノール性化合物で、具体的には正露丸等クレオソート製剤の様な臭いがする。官能閾値は数～10ppb程度で<sup>7)</sup>、非常にわずかな量でも感知することができる。ちなみに、*A. acidoterrestris*が原因で発生する異臭としてはグアイアコールの他にも

2,6-ジブロモフェノールや2,6-ジクロロフェノールなどがある<sup>8, 9)</sup>。これらの官能閾値は0.5～数十 ppt程度で<sup>7)</sup>、グアイアコールよりも1000倍強い(しかし産生量はグアイアコールに比べて多くない)。これらは塩素系の消毒薬のような臭いがする。

グアイアコールはフェルラ酸からバニリン、バニリン酸を経て生成される(図3参照)<sup>10)</sup>。フェルラ酸やバニリン、バニリン酸はもともと果汁中に含まれてもいるが、製品にする際、香料などとして添加されたりもする。この経路のうち、バニリン酸からグアイアコールが生成される経路は酵素的に進む。*A. acidoterrestris*はその酵素(Vanillic acid decarboxylase : Vdc)をコードする遺伝子(Vdc遺伝子)を持っている。Vdc遺伝子は*A. acidoterrestris*以外に一部の*Alicyclobacillus*属細菌、*Bacillus*属細菌および放線菌にも存在することが知られている。Vdc遺伝子はバニリン酸存在下で発現誘導される<sup>11)</sup>。つまり、バニリン酸(またはその前駆体)、Vdc遺伝子を持った微生物、そしてその微生物が増殖可能な条件が揃えば、グアイアコールは産生される。

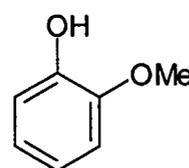


図2 グアイアコール  
Figure 2 Guaiacol

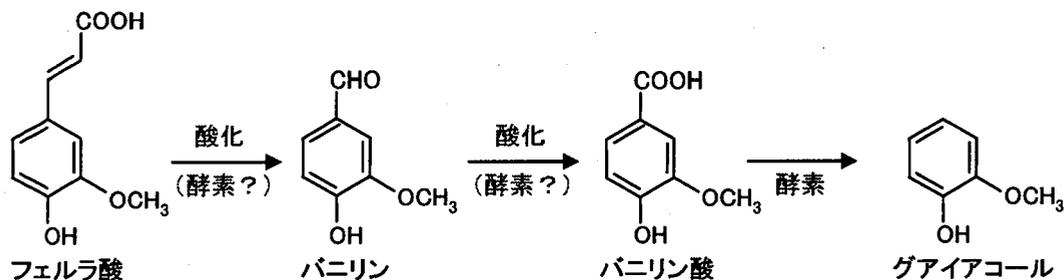


図3 グアイアコール生成経路  
Figure 3 Synthetic pathway of guaiacol

### 5. グアイアコール産生菌

Vdc遺伝子を持つ微生物、つまりグアイアコールを産生することが可能な微生物グループとしては、*Alicyclobacillus* 属細菌が有名である。しかし、その属の全ての菌種がグアイアコールを産生できるわけではない。*Alicyclobacillus* 属細菌の中では、先ほどから名前の挙がっている *A. acidoterrestris* がメジャーである。その他にも、*A. acidiphilus* および *A. herbarius* がグアイアコールを産生することが知られている<sup>12)</sup>、変敗事例としては報告されていない。また、近年 *A. hesperidum* の一部の菌株もグアイアコールを産生することが分かってきた<sup>13)</sup>。一方、*Alicyclobacillus* 属細菌以外に *Bacillus* 属細菌の一部の菌種もグアイアコールを産生することが分かっている。*B. subtilis*、*B. megaterium*、*B. polymyxa* (現在 *Paenibacillus polymyxa*) および *B. licheniformis* がそれである<sup>14)</sup>。*Bacillus* 属細菌は広く環境に存在するため、同様の変敗事故が様々な食品で起きる可能性があるといえる(報告事例はほとんど無い)。その他の属では、放線菌である *Streptomyces lividans* がグアイアコールを産生することが分かっている<sup>15)</sup>。

### 6. *Alicyclobacillus* 属細菌の検査法

#### (1) 統一検査法

ここでは、原料果汁中の *Alicyclobacillus* 属細菌を検出する方法について簡単に説明する。詳細は果汁協会編「耐熱性好酸性菌統一検査法」を参照して頂きたい(果汁協会報2003年3月号参照)。この検査法は、酸性の YSG 培地 (pH3.7) を用いて *Alicyclobacillus* 属細菌の至適生育温度付近で培養することにより、選択的に *Alicyclobacillus* 属細菌を検出する方法である。メンブレンろ過が可能な原料果汁はメンブレン法を、メンブレンろ過が困難な原

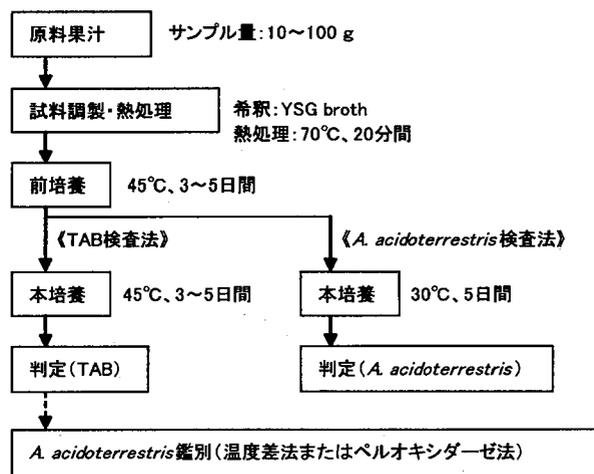


図4 統一検査法フロー【寒天混釈法・塗抹法】  
Figure 4 Flow of the consensual detection method [Pourplate and spreadplate method]

料果汁は寒天混釈法あるいは塗抹法(図4参照)を用いて行なう。ちなみに、メンブレンろ過が可能な果汁は寒天混釈法あるいは塗抹法でも検査可能である。

具体的には、まず、原料果汁を YSG broth を用いて適宜希釈し、これを試料とする。試料を 70°C で 20 分間熱処理を行なった後、ただちに冷却する。メンブレン法はこれをろ過し、培養してコロニーを検出する。寒天混釈法および塗抹法は冷却後の試料を 45°C で 3~5 日間培養(前培養)した後、各々の試験方法でプレートを作製し、培養してコロニーを検出する。コロニー検出は、培養温度の違いにより、*Alicyclobacillus* 属細菌全てを検出する方法 (TAB 検査法) と *A. acidoterrestris* のみを検出する方法 (*A. acidoterrestris* 検査法) の 2 つの方法に分けられる。これは 30°C、5 日間の培養で *A. acidoterrestris* は生育し

てくるが、その他の *Alicyclobacillus* 属細菌は生育してこない、という至適生育温度域の差を利用している。TAB 検査法で検出された菌について、*A. acidoterrestris* と他種 *Alicyclobacillus* 属細菌の鑑別を必要とする場合、検出された菌を釣菌し、温度差法(下記(2)-1)参照)またはペルオキシダーゼ法(下記(2)-2)参照)により鑑別を行う。

## (2) 鑑別法

### 1) 温度差法

*A. acidoterrestris* (および *A. acidiphilus*) がその他の *Alicyclobacillus* 属細菌よりも至適生育温度が低いことに着目した方法。もう一種のグアイアコール産生菌種 *A. herbarius* は分離例が極めて少ないこと、また、飲料中での生育が確認されていないことから、本手法では対象外としている。本手法を用いることにより、*A. acidocaldarius* グループの菌種と *A. acidoterrestris* を24時間以内に鑑別することができる。

具体的には、一白金耳の純粋コロニーあるいは混合コロニーを YSG 寒天培地2枚に塗抹し、1枚を 45℃、もう1枚を 65℃ で培養し、18時間後にコロニーの生育状況を確認する。

◀判定方法(写真1参照)▶

- ・45℃で明瞭なコロニーが見られた場合...*A. acidoterrestris* 陽性
- ・65℃で明瞭なコロニーが見られた場合...*A. acidocaldarius* グループの菌種陽性

(45℃および65℃の両方でコロニーが見られた場合は両菌種が混ざっていることになる。)

### 2) ペルオキシダーゼ法

*A. acidoterrestris* がグアイアコールを産生することに着目した方法。*A. acidoterrestris* の鑑別に用いるわけだが、正確には「グアイアコール産生菌鑑別」である。パニリン酸が含まれた培地に被検菌を接種して培養すると、その菌が *A. acidoterrestris* (またはその他のグアイアコール産生菌) の場合グアイアコールが産生される。そのグアイアコールをペルオキシダーゼおよび過酸化水素と反応させてテトラグアイアコールという褐色成分にし、OD470nm で測定、あるいは溶液の褐変を目視で判定する。

具体的には、一白金耳の新鮮コロニーをパニリン酸添加 YSG 培地に加え、45℃で1～数時間振とう培養する(静置でも良いが、適当に攪拌すると良い)。その上清に、フタル酸水素カリウム緩衝液、過酸化水素水およびペルオキシダーゼ(西洋わさび由来)を添加する。良く攪拌した後、数分～10分間放置した後、分光光度計でOD470nm の吸光度を測定、または目視で判定する。菌株を接種せず同様に操作した反応液をコントロールとする。

◀判定方法(写真2参照)▶

- ・コントロールと比較して0.1以上の差がある場合・・・グアイアコール産生菌陽性(目視の場合はコントロールと比較して明らかな色の差が見られれば陽性とみなす。)

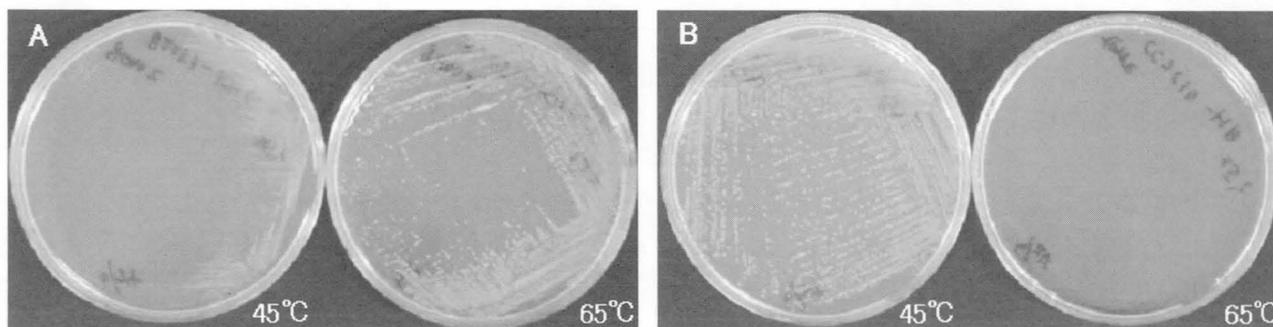


写真1 培養温度によるコロニー形成の違い

A : *A. acidocaldarius* グループのコロニー形成パターン、B : *A. acidoterrestris* の形成パターン。写真Aの様に45℃でうっすらと白くなるものもあるが、明瞭なコロニーが見られないので、これは *A. acidoterrestris* ではない。

Photograph 1 Difference of colony formation patterns at each temperature

A: Colony formation patterns of *A. acidocaldarius* group, B: Colony formation patterns of *A. acidoterrestris*. As photograph A shows, at 45℃ some parts are a light white color but a clear colony is not observed so it is not *A. acidoterrestris*.

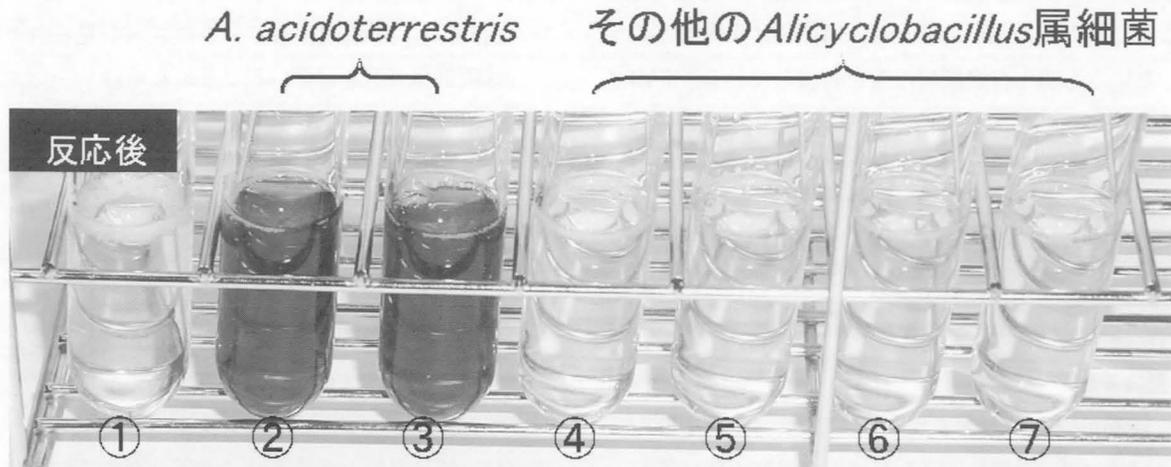


写真2 各コロニーを用いたときの Peroxidase 法の色調変化

① Control、② *A. acidoterrestris* B2067、③ *A. acidoterrestris* ATCC 49025<sup>T</sup>、④ *A. acidocaldarius* ATCC 27009<sup>T</sup>、⑤ *A. acidocaldarius* HP2、⑥ *Alicyclobacillus* genomic species 1 P2、⑦ *Alicyclobacillus* genomic species 1 DSM 11983

Photograph 2 Color change of Peroxidase method

① Control、② *A. acidoterrestris* B2067、③ *A. acidoterrestris* ATCC 49025<sup>T</sup>、④ *A. acidocaldarius* ATCC 27009<sup>T</sup>、⑤ *A. acidocaldarius* HP2、⑥ *Alicyclobacillus* genomic species 1 P2、⑦ *Alicyclobacillus* genomic species 1 DSM 11983

#### ■ ペルオキシダーゼ法の応用

ペルオキシダーゼ法を応用した、より迅速な *A. acidoterrestris* の検出法が日本果汁協会より考案されたので紹介する。

具体的には、統一法に準じて前培養したサンプル 100  $\mu$ l をパニリン酸添加 YSG 培地 2 ml に加え、45℃ で 3～24 時間培養する。以降ペルオキシダーゼ法と同様に処理し、溶液の色の変化をみる。必ずコントロール（培養していない果汁を用いて同様に操作した反応液）を置いて比較し、誤判定することがないように注意する。

なお、ペルオキシダーゼ法については極東製薬株式会社よりキット製品が市販されている。

## 7. グアイアコールを出さないためには

### (1) 使用原料の調査および管理

一般的に、*A. acidoterrestris* 汚染の原因は原料由来であることが多い。*A. acidoterrestris* に汚染された原料を使用して製造した製品は、その後おかれる状況によって菌の増殖、グアイアコール産生といった製品の変敗を引き起こす可能性が生じる。また、汚染された原料を使用することにより、製造環境（ラインなど）も汚染され、二次汚染を引き起こす可能性もでてくる。つまり、グアイアコー

ルを出さないための一番の対策は *A. acidoterrestris* 汚染のない原料を使用することである（単純なことであるが、汚染のない原料を仕入れることは、現状では難しいことかもしれない）。そのため、使用する原料および製造ラインについての微生物的な実態を把握することが重要になってくる。微生物検査によって *A. acidoterrestris* が検出されれば、その原料はグアイアコールによる変敗が起こりうる原料であると判断できる（ただし、*A. acidoterrestris* は元々それほど汚染頻度が高くないので、サンプリングする場所によっては検出されないケースも多々ある）。調査を行って現状を把握し、*A. acidoterrestris* 汚染のない原料の製造および受け入れなど、原料メーカーと製品メーカーが協力して原料管理を実施していくことが重要である。

### (2) 製品の保存・流通温度の管理

*A. acidoterrestris* が存在しても変敗が起きない場合がある。その要因の一つが温度である。*Alicyclobacillus* 属細菌が生育するためには 25℃ 以上の温度が必要であるので、それ以下の温度では増殖はほとんど起こらないものと考えられる（事実チルド製品では変敗事故はほとんど起こっていない）。従って、原料や製品の保管温度、流通温度などが、変敗発生の有無に大きく関与してくる。しかし、工場出荷後の温度管理については、検証が難しいのが実情である（特に小売店の段階では制御できない）。

### (3) 抗*Alicyclobacillus*属細菌剤

保存料あるいは抗菌剤をあらかじめ製品中に処方し、たとえば*A. acidoterrestris*が混入したとしても、製品中で増殖が起らないようにすることができる。このような物質としては、安息香酸ナトリウム、モノエステルP(三菱化学フーズ)、甘草油性抽出物(三井農林)あるいはポリフェノール類などがある。いずれも低濃度で*A. acidoterrestris*に効果を示すが、製品によっては、含有される成分によって抗菌・静菌力が低減することがあるので、事前の検証が必要である。ポリフェノール類は万能ではなく、耐性を示す株も存在する。また、一部の乳酸菌が産生するバクテリオシン(ナイシン)も非常に効果があるが、現在日本では食品への使用が認可されていない<sup>16)</sup>。

### (4) UHT殺菌

これまで一般的に採用されてきている商業的殺菌(95℃×数十秒)では殺滅することができない*Alicyclobacillus*属細菌の芽胞を、物理的に殺滅させるための有効な手段がUHT殺菌である。UHT殺菌機のタイプにはチューブラー式(混濁果汁用)のもの、プレート式(透明果汁用)のものがある。例えば110℃で1分程度、あるいは120℃で10～20秒程度で*Alicyclobacillus*属細菌の芽胞を殺滅することが可能である。ただし、果汁の種類および機械の種類によって殺菌条件は多少変化する、十分な予備検討が必要である。また、ブリックスの高い方が芽胞の耐熱性は高くなるという点も注意しなければならない。

### (5) フィルター除菌

熱をかけずに細菌の芽胞を除去するフィルターがキューノ社より市販されている。このフィルターは濾材がプラスのゼータ電位を持つ密度勾配構造をとっており、0.2～0.6 μm相当のサイズのフィルターで、透明系の果汁(シロップや糖類にも応用可能である)から、品質に影響を及ぼすことなく細菌芽胞を除去できると報じている。*A. acidoterrestris*を完全に除くことができない場合に有効であると考えられている<sup>17)</sup>。

### (6) 脱酸素・酸素吸収素材

*Alicyclobacillus*属細菌の生育に酸素は必要不可欠である。また、非常にわずかな量の酸素が存在しただけでも

生育することができる(酸素が無くなると生育をやめる)。この細菌に対してだけではないが、酸素がないと生育することのできない微生物対策用に、脱酸素・酸素吸収素材の開発が近年進められ、すでにいくつかの商品化されている<sup>18)</sup>。このような酸素バリアー性を有する素材の利用も*A. acidoterrestris*対策の一つとして有効である。

## 8. おわりに

以上、果汁飲料における*Alicyclobacillus*属細菌とグアイアコールに関して、その特性および対策について書き綴った。近年、*Alicyclobacillus*属細菌に関する知識や経験は豊富になってきたように思うが、未だこの細菌による事故はなくなるならない。なぜ事故が発生したのか状況を正確に把握し、どう対処するべきなのかを判断しなければならぬ。そのためにはやはり*Alicyclobacillus*属細菌やグアイアコール生成に関して正しく理解しておくことが必要である(本稿が少しでもそのお役にたてればと思う)。現在、ILSI Japan食品安全研究部会微生物分科会において*Alicyclobacillus*属細菌に関するハンドブックを執筆している。『分類から制御まで』と、その内容は幅広く、*Alicyclobacillus*属細菌に関する情報が多数掲載される予定である。そちらの方も熟読、活用していただければと思う。

## 参考文献

- 1) Cerny G *et al.* : Fruchtsaftverderb durch Bazillen : Isolierung und Charakterisierung des Verderbniserregers, *Zeitschrift für Lebensmitteluntersuchung und Forschung*, 179, 224-227 (1984)
- 2) 丹羽源廣, 他 : 輸入原料果汁より検出された新規耐熱性好酸性菌, 果汁協会報, 9月号 (1991)
- 3) Cerny H-A : *Alicyclobacillus acidoterrestris* : influence of oxygen content on growth in fruit juices, *Food Australia*, 52, 289-291 (2000)
- 4) Duong H-A & Jensen N : Spoilage of iced tea by *Alicyclobacillus*, *Food Australia*, 52, 292 (2000)
- 5) 古野三喜生 : 欧米の耐熱性好酸性菌事情, 果汁協会報, 10月号, 23-30 (2000)
- 6) Silva F V M : Establishing a new pasteurisation criterion based on *Alicyclobacillus acidoterrestris*

- spores for shelf-stable high-acidic fruit products, *Fruit Processing*, 4, 138-141 (2000)
- 7) Jensen N : *Alicyclobacillus* - a new challenge for the food industry, *Food Australia*, 51, 33-36 (1999)
- 8) Borlinghaus A & Engel R : *Alicyclobacillus* incidence in commercial apple juice concentrate (AJC) supplies - Method development and validation, *Fruit Processing*, 7, 262-266 (1997)
- 9) Jensen N & Whitfield F B : Role of *Alicyclobacillus acidoterrestris* in the development of a disinfectant taint in shelf-stable fruit juice, *Letters in Appl. Microbiol.*, 36, 9-14 (2003)
- 10) Rosazza J P *et al.* : Review : Biocatalytic transformations of ferulic acid : an abundant aromatic natural product, *J. Industrial. Microbiol.*, 15, 457-471 (1995)
- 11) 丹羽源廣, 他 : 酸性飲料有害菌 *A. acidoterrestris* の迅速検出法の開発, 果汁協会報, 11月号, 23-30 (2002)
- 12) Matsubara H *et al.* : *Alicyclobacillus acidiphilus* sp. nov., a new thermo-acidophilic  $\omega$ -alicyclic fatty acid-containing bacterium isolated from acidic beverages, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 52, 1681-1685 (2002)
- 13) 後藤慶一 : 高温性好酸性芽胞形成細菌 : *Alicyclobacillus* 属細菌, 防菌防黴誌, 28, 499-508 (2000)
- 14) 丹羽源廣 : グアイアコール検出キット (ペルオキシダーゼ法) による酸性飲料有害菌の管理, ジャパンフードサイエンス, vl.43, no.2, 23-28 (2004)
- 15) Chow K T *et al.* : Characterization of a vanillic acid non-oxidative decarboxylation gene cluster from *Streptomyces* sp. D7, *Microbiol.*, 145, 2393-2403 (1999)
- 16) Yamazaki K *et al.* : Use of nisin for inhibition of *Alicyclobacillus acidoterrestris* in acidic drinks, *Food Microbiol.*, 17, 315-320 (2000)
- 17) 松本健二 : フィルターによる高温性好酸性細菌芽胞の除去, *Beverage Japan*, 9, 88 (2001)
- 18) 甲斐 正次郎, 他 : ハイバリアPETボトルとオキシブロック, ソフト・ドリンク技術資料, 3, 99-112 (2002)

#### 略歴

##### 藤田 理英子(ふじた りえこ)

- 1999年 静岡県立大学食品栄養科学部 卒業  
2001年 静岡県立大学大学院生活健康科学研究科修士課程  
(食品栄養科学専攻) 修了  
2002年 三井農林株式会社入社

##### 後藤 慶一(ごとう けいいち)

- 1993年 静岡県立大学大学院生活健康科学研究科 卒業  
1993年 三井農林株式会社 食品総合研究所 入社  
2000年 微生物科学研究グループ グループ・リーダー  
現在に至る

# 食品リスク研究準備委員会の活動報告

## ～食品安全研究部に5つ目の分科会設立を目指して～

明治乳業株式会社  
ILSI Japan 食品リスク研究準備委員会  
遠藤 光春

### 要 旨

食品安全研究部内に、食品のリスク研究を行う5つ目の分科会を立ち上げるべく、「食品リスク研究準備委員会」が結成された。7社7名のメンバーを中心とし、事例研究を通してリスクアナリシスの手法を学ぶことを目標に、講演会形式の勉強会を開催している。

\*\*\*\*\*

#### <Summary>

For the preparation for the establishment of the 5th subcommittee under the ILSI Japan Research Committee on Food Safety to study on “risk of foods”, “the Preparatory Committee on Food Risk Analysis” was organized. In order to learn the risk analysis through case studies, the seven members from seven companies had been taking a leading part in its work and holding some lectures.

昨年5月、ILSI Japan 理事会の命を受けて食品のリスク研究を行う分科会立ち上げのためのプロジェクト・チームとして「食品リスク研究準備委員会」が結成された。

当初6社6名にアドバイザー1名と事務局1名を加えたメンバーでスタートし、活動目標ならびに活動方法について協議を重ねた。そして、①リスクアナリシスは欧米では1980年代から十分に検討されてきたが、日本ではまだよく理解されていない、②ILSI Japanでは、リスクアナリシスの中でも科学ベースで対応できるリスクアセスメントを活動の中心とする、③リスクアセスメントの方

法論が確立していなければ、リスクコミュニケーションはできない、④まず、食品安全研究部のメンバーがリスクアセスメントの手法について勉強する必要がある、という点を概ね確認した。当面の活動目標として、「様々な事例研究を通して、リスクアナリシス、特にリスクアセスメントの手法を学ぶ」を掲げ、小規模の食品リスク研究講演会(勉強会)を開催することとした。

講演会は昨年度2回開催しており、今年度も3回開催を予定している。

☆第1回食品リスク研究講演会

(2003年9月10日、ILSI Japan会議室)

- ・講演テーマ： リスクアセスメント・ケーススタディ「農業」
- ・講師： 武居綾子氏(有限会社イカルス・ジャパン)
- ・参加者： 20名
- ・講演内容(約2時間)
  - ①リスクアセスメントの枠組みと原則
  - ②米国における農業行政および発ガン物質の評価
  - ③除草剤アラクロールの評価米国では、科学的データに基づいてリスクマネージメントができるようであるが、日本においては、リスクデータを公開すれば過大な解釈が加えられて混乱を招く。国民性の違いが大きい。いかにリスクコミュニケーションを行うかが課題である。

☆第2回食品リスク研究講演会

(2003年11月13日、ILSI Japan会議室)

- ・講演テーマ：ダイオキシンのリスクアセスメント
- ・講師： 広瀬明彦氏(国立医薬品食品衛生研究所)
- ・参加者： 8名
- ・講演内容(約2時間)
  - ①ダイオキシンの発生メカニズム
  - ②ダイオキシンの毒性、発ガン性試験
  - ③TDI算定の考え方、日本と海外の評価の違い、Codex委員会の状況
  - ④リスクアセスメントの手順  
有害性確認→用量反応評価→暴露評価→リスク判定広範にわたる資料からダイオキシンのリスクアセスメントについて解説していただいた。また、リスクアセスメントの手順を詳細に説明していただいたので、その概要を理解することができた。  
なお、広瀬先生には講演内容を本誌にご投稿いただくことになっており、貴重な情報を全会員に提供できることは幸いである(本誌28ページ参照)。

今年度最初の講演会は5月に開催された。

☆第3回食品リスク研究講演会

(2004年5月19日、弘済会館)

- ・講演テーマ： 食品の安全に関わるリスクについて—食品企業の取り組み—
- ・講師： 山田友紀子氏(独立行政法人食品総合研究所)
- ・参加者： 44名
- ・講演内容(約2時間)
  - ①食品の安全性に関する考え方
  - ②食品の安全性に対する過去の対処例
  - ③食品の安全性に関するリスクアナリシス(Codexの定義)
  - ④リスクアナリシスの枠組み
  - ⑤リスクコミュニケーションの重要性

山田先生の講演内容も本誌次号に掲載される予定である。

本準備委員会も結成後1年を経過し、本来ならば食品安全研究部会の5つ目の分科会として活動しているべき時期といえる。しかし、ILSI Japanとしての明確な活動目標が定まらない中で、本年度も準備委員会のまま活動を継続している。準備委員会の会合は、基本的に奇数月の第2または第3水曜日に開催することとしている。現在メンバーは7社7名であるが、関心のある企業の皆さんのメンバー参加とアドバイスを切にお願いする次第である。また、前述したように本年度も食品リスク研究講演会を5月に開催したのに引き続き9月、ならびに来年1月にも企画しているので、多くの方にご参加いただき、情報を共有化できるよう希望する。

## 略歴

### 遠藤 光春(えんどう みつはる)

1971年	東北大学農学部卒業
1973年	東北大学大学院農学研究科修士課程修了
1973年	明治乳業株式会社入社、研究所配属
1994年	中央研究所分析研究室長
2000年	食品開発研究所分析研究部長
2004年	技術開発研究所分析技術研究部長

日本食品衛生学会常任理事(2002年～)

今イルシーでは

# 1. 第4回アジア食品安全・栄養会議報告

三井農林株式会社  
食品総合研究所

後藤 慶一



## 要 旨

第4回アジア食品安全・栄養会議 (4th Asian Conference on Food and Nutrition Safety) が3月2～5日、バリ島のBali International Conference Center (BICC, Nusa Dua) で開催された。今回の会議は、The Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) の協力を得、ILSI、ILSI Southeast Asia RegionおよびInstitute Pertanian Bogor (Bogor Agriculture University, Indonesia) によって主催され、またILSI各支部の後援により執り行われた。「Emerging Food and Nutrition Safety Issues and their Impact on Science, Health, and Economics (今後問題となる食品と栄養の安全性における科学、健康、経済への影響)」をテーマとして掲げ、リスクアセスメント、食中毒、微生物汚染および水質などに関する継続的な課題から、時代を先取りしたNutrigenomicsに至るまで、非常に幅広い内容で構成されていた。調査・研究報告は、口頭、パネル・ディスカッションおよびポスターにより行われた。参加者は世界20カ国から約290名を数えた。日本からは、演者である国立医薬品食品衛生研究所 山本茂貴博士および京都大学 西淵光昭博士にILSI Japan副理事長の戸上氏らが加わり、計6名が参加した。また、情報交換や親睦を深めるためのConference DinnerやField Tripにも多数参加し、インドネシアならではの取り組みの下、盛大に執り行われた。

\*\*\*\*\*

### <Summary>

The 4th Asian Conference on Food and Nutrition Safety was held in Bali from March 2-5, at the Bali International Conference Center (BICC, Nusa Dua). This conference was sponsored by ILSI, ILSI Southeast Asia Region and Institute Pertanian Bogor (Bogor Agriculture University, Indonesia) with the cooperation of The Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and the support of respective ILSI branches. Under the theme "Emerging Food and Nutrition Safety Issues and their Impact on Science, Health and Economics", a wide range of topics were discussed; from risk assessment, food poisoning, microbial contamination and water quality; to the topical area of Nutrigenomics. Research topics were addressed in oral, poster presentations and panel discussions. Participants numbering more than 290 came from 20 countries worldwide. From Japan there were a total of six attendants, including Mr. Togami, Vice Director of ILSI, Japan, Dr. S. Yamamoto of Institute of Health Science, MHLW and Dr. M. Nishibuchi of Kyoto University. Participation in several social activities such as

Activities of ILSI Entities

1. Report on 4th Asian Conference on Food and Nutrition Safety

KEIICHI GOTO

Food Research Laboratories,  
Mitsui Norin Co.,Ltd.

the Conference Dinner and Field Trip was also an opportunity for fostering good relationships and exchanging information, while enjoying Indonesia's generous hospitality and traditional, unique customs.

## 1. はじめに

3月1日、曇天のなか東京を発し、成田空港に到着したときには雪に変わっていた。諸手続を済ませた後、ルピアへの両替をしたが、現地とのレート差が相当あり(日本：1円＝約56ルピア、現地：1円＝約75ルピア)、必要最小限のみにとどめた。機中に乗り込み、いざ出発という段になったが、雪足がいっそう激しくなり、結局4時間30分も遅れて出発した。インドネシアのデンパサール空港に到着すると(インドネシアまでの所要時間は約6時間)、夜中の22時過ぎであるにもかかわらず高温多湿で、まさに梅雨明け後の日本を感じさせられた(今年は雨期が長引き、気温は例年に比べて少し穏やかだとのこと)。会期中はBICCのあるThe Westin Resortに滞在した。なお、2月29日および3月1日にPre-conference Satellite Symposium(テーマ：Biotechnology derived Nutritious Foods, Challenges and Opportunities in Asia)がBali Hilton Internationalで開催されていたが、そちらには参加していない。翌3月2日、受付時に、Ms. Veronita Rusil (ILSI Southeast Asia Region)が暖かく声をかけてくれ、気持ちが和んだのを覚えている。今回、初参加の私が、多少緊張した様子に映ったのであろうか。Ms. Rusilは現場指揮官的な存在で、会期中、いつも忙しくしておられた。



The Westin Resort

さて、本会議は、Plenary Session 1～6および Concurrent Sessions (3テーマ)をコアとし、Opening Session、Closing Plenary、Poster Session、Special CEO LectureおよびHot Topicsから構成されていた。その他、Closing Plenary 終了後、Concurrent Workshops (2テーマ)およびICE Satellite Seminarが行われた。また、Optional Field Tripとしてバリ島における米の灌漑システムの見学ツアーが用意された。これらのプログラムの内、筆者の都合により、主として微生物に関係のあるセッションに参加したので、そのトピックを以下に紹介する。

## 2. 微生物関連セッション

### (1) Opening Session

本分野における重鎮および行政関係の要人の列席のもと、Opening Sessionがスタートした。まず冒頭、Dr. Suzanne Harris (ILSI, USA)がILSIの使命と概略について説明した後、Mrs. Yeong Boon Yee (ILSI Southeast Asia Region, Singapore)、Dr. Aman Wirakartakusumah (Bogor Agricultural University, Indonesia) Mr. Dewa Made Beratha (Governor of Bali, Indonesia) およびDr. Rokhmin Dahuri (Minister of Marine and Fisheries, Indonesia)がILSI Southeast Asia Regionの紹介、アジア食品安全・栄養会議の紹介、今アジアで抱えている問題とその取り組み等について講演した。多くの演者が強調



Opening Session



Dr. Harris (ILSI-HNI)

していたことは、グローバルな食品の安全確保をどのように実現させていくかといった点で、その目標の実現に向けての方法や課題などはPlenary SessionおよびPoster Displayで多く取り上げられた。また、途中インドネシアの古典舞踊の実演を会場で披露していただき、非常に興味深く拝見した。

#### (2) Plenary Session 1

“Global Overviews on Emerging Food and Nutrition Safety Issues”のテーマで、FAOのDr. PineiroおよびWHOのDr. Embarekが、世界的な視野での食品の安全性確保の重要性について訴えた(途上国では下痢で年間200万人もの尊い命が失われ、またアメリカでは500~1,700万ドルもの費用が食中毒のために費やされている)。続いてNestleのDr. Motarjemiは「Consumers come first」のコンセプトのもと、消費者-行政-産業の調和が食の安全と信頼を導き出すと強調した。また、Dr. Soerakoesoemah (ASEAN)は鳥インフルエンザやBSEの話題について触れた。

#### (3) Plenary Session 2

“Microbes in Food: Issues and Challenges”のテーマでは、まず、“Using Risk-Based Approaches to Managing Food Safety”の題名でDr. Walls (ILSI, USA)より講演があった。前半では、食の安全を確保するためには“As Low As Reasonable Achievable (ALARA)”に基づくことが肝心で、その基準“Appropriate Level of Protection (ALOP)”は人への危害と経済的な諸費用とのバランスにより成り立つとの説明があった。また、後半ではRisk Analysisの概要を示し、何が“Risk”であるのかを見極め、



インドネシアの古典舞踊

その“Risk”の実態を科学的な見地から明らかにしていくことについて詳細を説明した。“An Food Safety Objective can be viewed as a “bright shining line” which is defined by “below is safe” and “above is not safe””とのこと。その後、Dr. Yamamoto (National Institute of Health Sciences)が日本におけるMicrobial Risk Assessment (MRA)の取り組み、およびタイ国と日本のジョイントプロジェクトについて紹介し〔詳細は西淵博士(京都大学)より後日発表された〕、一連のMRAを通じて学んだこと、および国際協力の重要性について報告した。MRAでは膨大な統計処理をしなければならず、それには数学者の協力が必要とコメントされた。

#### (4) Plenary Session 3

“Current Issues on Mycotoxins”のセッションでは、まずDr. Pineiro (FAO)がカビ毒の許容摂取量や許容値が各国間で異なる点を指摘し、もっと国際協調すべきであるとコメントした。Mahidol大学のDr. Songsakは、カビ毒が産生される条件や種類、検出事例、そして疾患との関わりについて発表し、またDr. Keeratipibul (Chulalongkorn University, Thailand)はHACCP的な管理(CCPは保存温度、加熱温度、前駆体物質など)により、カビ毒の被害を低減させることが出来ると報じた。

#### (5) Concurrent Sessions

“Microbial Contaminants Issues & Studies”では、各講演終了後にパネルディスカッションを設ける形式で行われた。まずDr. Nishibuchi(京都大学)が、アジア諸国およびアメリカの協力を得、流行した新規血清型を有するVibrio parahaemolyticusについて紹介し、その汚染源

の特定や、Vp-toxR、tdhおよびtrhに着目したPCR法によるRisk Assessmentに有効な手法について紹介した。また、数%の乳酸ナトリウムが *Salmonella* や *Listeria* などの病原細菌の抑制に効果があること (Mr. Doesburg, PURAC Asia Pacific, Singapore)、 *Pediococcus acidilactis* F-11株の産生する新規バクテリオシンを溶解し、生野菜にスプレーすることによりブドウ球菌の増殖を予防することができる (Dr. Rahayu, Gadjah Mada University, Indonesia) ことなどが引き続き報告された。講演終了後、Dr. Rahayuと話をしたが、現在着目しているバクテリオシンはNisinよりも分子量が小さく、今後構造解析を行っていくとのことであった。

#### (6) Hot Topics

Dr. Embarck (WHO)により、香港の高層マンションで発生したSARS感染拡大経路について報告があり、ある家庭で発生したSARSが換気口や水系を通じてマンション全体に伝搬していく様子がリアルに説明された。また、鳥インフルエンザやアクリルアミドの問題についても触れ、その対策やアジアへの提言についてコメントしていた。

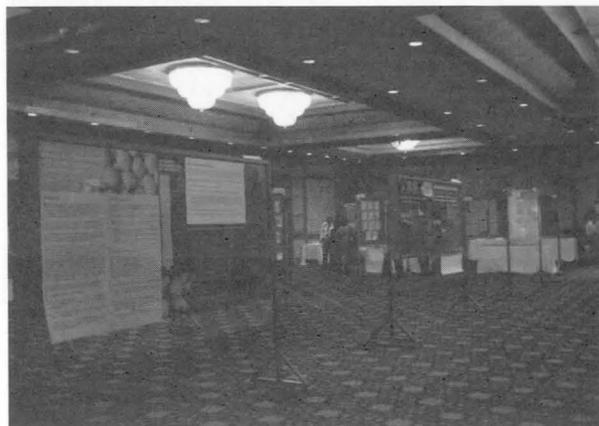
#### (7) Closing Plenary

“Challenges for the Next Decade: Biotechnology and Nutrigenomics”と題して、今回の会議の締めくくりのセッションが行われた。本セッションではGenome Projectがもたらした(今後もたらすであろう)成果と人の健康との関連(Nutrigenomics)について“Genome Revolution”と題して講演がなされた。Dr. Bhumiratana (NCGEB, Thailand)は、ゲノム解析の結果をどの様に人の健康に結びつけていくかを、機能的食品と老化やダイエットを題材にして説明した。また、NCI (USA)のDr. Milnerはガンと食品(食材)成分との関係についてゲノム解析の角度から面白おかしく説明してくれたので、非常に興味深く聞くことができた。途中、緑茶でガンを予防する試みについても触れていた。新しい学問や技術の湧出にはただただ目を見張るばかりで、強い刺激を受けた。

#### (8) Poster Session

ILSI Southeast Asian Branchの活動紹介のポスターが入り口を飾り、各支部での活動紹介、東南アジア各国での研究・調査報告など、総計32演題およびインドネシア風即席ラーメンの特別展示が催された。Dr. Estuningsih

(Bogor Agricultural University)は幼児用粉末食品の食中毒事故が多いことを指摘し、特に製品からは *Enterobacter sakazakii*が高頻度で分離されると報告した。*E. sakazakii*の食中毒との因果関係はまだ詳しく解明されていないので、今後の研究成果が期待される。Dr. Harmayani (Gadjah Mada University)は殺菌した乳酸発酵乳が高脂血症の予防に効果があると報じていたが、殺菌しない場合ではどうなるのか興味深い(発表者不在のため詳細不明)。Dr. Fegan (Food Science Australia)は病原性菌の食肉における分布について調査し、*E. coli* O157や *Salmonella*は口腔、皮、糞そして処理後の肉塊にある程度の頻度で見られ、パルスフィールド電気泳動解析の結果、肉塊の汚染は口腔や皮からの二次汚染であると報告していた。



ポスター発表

#### (9) Field Trip

朝8:30にホテルを出発し、約2時間かけてバリ島独自の灌漑システム「Telabah」の見学を行った。道中、添乗員さんによってそのシステムの説明があった。



バリ島の灌漑システム

「Telabah」は、最も川に近い水の取り入れルートである「Telabah Aya」、それが細分化された「Telabah Gede」、そして水田へつながる「Telabah Pamaron」から成り、どこことなく日本の田舎の風景が思い出された(米が主食という、それだけで親近感がわく)。山本先生と昼食をご一緒し、古寺を見学して帰途についた。バリ島というと、リゾートが連想されるが、今回のようなField Tripも情緒があって良かった。

### 3. おわりに

総括として、アジア諸国では食への安全性追求の取り組みについてオリジナリティーを有しながらも着々と進められており、その努力と成果を垣間見ることができた。一方で、欧米諸国は最先端の技術を駆使して新しい領域に踏み込んでおり、そこにギャップを感じる側面もあった。ある演者は「食の安全を確保するためには、新しい技術も必要だが、それに付随する教育と指導が必要である」とコメントしていたが、これは非常に重要なポイントであろう。また、ゼロ・リスクの考え方について、日本はゼロ・リスクの要望が拭い去れていないが、これは欧米諸国においても当てはまる場合もあるらしく、心情的な部分は影響が少なくないのだと思った。最後に、一連の会期を終えて、日本がアジア諸国、あるいは世界に果たす役割について、もっと何かできるのではないかと考えさせられた。

### 付記

(1) 会期中、Dr. Isabel Walls (ILSI Risk Science Institute, USA) と数回にわたり耐熱性好酸性菌 (*Alicyclobacillus* 属細菌) について話をした。Dr. Wallsは世界で唯一当該細菌に関する安全性評価実験について報告をした人物である。1999年に*Alicyclobacillus*属細菌に関する調査は終了したとのことであったが、筆者の*Alicyclobacillus*属細菌に関する報文を手渡したところ、興味深く見て下さり、本年8月にアメリカでFood Protection主催の*Alicyclobacillus*属細菌に関するシンポジウムがあることを教えていただいた。また、その幹事のDr. Parishに筆者の論文を送付していただけることとなった。

(2) Dinner Partyでたまたま隣に居合わせたDr. Umar Santoso (Gadjah Mada University) と話をしていたところ、かつて弊社のDr. Hara (茶類研究部会長) の案内で私の所属する研究所を訪問していたとのこと。“The world is narrow.”で、もう片隣の韓国人大学院生とともに、片言の英語で盛り上がりながら楽しいひとときを過ごした。

### 略歴

#### 後藤 慶一(ごとう けいいち)

1993年	静岡県立大学大学院生活健康科学研究科 卒業
1993年	三井農林株式会社 食品総合研究所 入社
2000年	微生物科学研究グループグループ・リーダー
	現在に至る

今イルシーでは

## 2. 「バイオテクノロジーを用いて開発された栄養食品－アジアでの取り組み－」に関するシンポジウムとワークショップ

財団法人電力中央研究所  
東京理科大学再生工学研究センター 招聘客員研究員

吉原 利一



### 要 旨

2004年2月29日と3月1日の2日間にわたって、ILSI東南アジア地域支部の主催によりインドネシアのバリ島において行われた、「バイオテクノロジーを用いて開発された栄養食品－アジアでの取り組み－」に関するシンポジウムとワークショップに参加した。本会議において提供された種々の情報・議論を下記のトピックスにまとめた：

- (1) アジアにおける食と栄養の問題
- (2) 栄養問題の解決法
- (3) バイオテクノロジーを用いた栄養強化食品の開発の現状
- (4) リスクの評価と一般大衆の技術に関する認識・受容

本会議を通じ、特に、アジアが抱える食と栄養の問題は我々が考えている以上に深刻であること、アジア諸国がこれを解決する手段としてバイオテクノロジーに寄せる期待は並々ならぬものであり、バイオテクノロジーによる栄養成分の改変をバイオテクノロジーのもつ種々の可能性の一つとしてのみ認識している先進諸国に比べ、より以上に真剣な取り組みが成されていることを肌で感じる事ができた。

\*\*\*\*\*

### <Summary>

A symposium and workshop named "Biotechnology-derived Nutritious Foods - Challenges and Opportunities in Asia" was held on 29 Feb. to 1 Mar. 2004 in Bali, Indonesia, prior to "4th Asian conference on food and nutrition safety". The program and contents of the meeting is summarized in some topics as follows:

Activities of ILSI Entities  
2. Report of "Pre-conference Symposium & Workshop: Biotechnology-derived Nutritious Foods - Challenges and Opportunities in Asia"

TOSHIHIRO YOSHIHARA, Ph.D.  
Research Scientist  
Lab. Environmental Science,  
Central Research Institute of Electric Power  
Industry, Japan (CRIEPI)  
Invited Visiting Researcher  
Regenerative Engineering Research Center,  
Tokyo University of Science

- (1) The current status of foods and nutritious issues in Asia
- (2) Expected methodologies to solve the issues,
- (3) Development of “Bio-fortified Crops” in Asia
- (4) Risk management for the technologies and the public acceptance.

From lectures and discussions related to these topics, it has been demonstrated that the issues are more serious than our recognition and Asian countries rely on the biotechnology and tackle it sincerely to be realized for the solution of the issues.

## 1. はじめに

本会議 (Symposium and Workshop on “Biotechnology-derived Nutritious Foods - Challenges and Opportunities in Asia”: 「バイオテクノロジーを用いて開発された栄養食品—アジアでの取り組み—」に関するシンポジウムとワークショップ) は、第4回を数える「食と栄養の安全性に関するアジア地域会議 (4th Asian conference on food and nutrition safety)」に先立ち、2月29日と3月1日の2日間にわたって、ILSI東南アジア地域支部の主催によりインドネシアのバリ島において行われた。出席者は、インド、インドネシア、シンガポール、タイ、フィリピン、マレーシア、中国などアジアにおける当該分野の中心的な研究者と、アメリカとオーストラリアからの招待講演者数名の、合計50~60名とごく限られたものであった。しかしながら、遺伝子組換え技術を用いて新しい作物を作り出している研究者だけではなく、栄養学や従来の農学の立場からこの問題を考えている研究者、また各国機関において専門的立場から食糧行政に携わっている官僚や東南アジアに拠点を置いて消費者の意識調査を行っている社会学者など、本課題に関わる幅広い立場の人たちが一堂に会して今後の方向性を議論することのできる



会議風景

非常に有意義な会議であった。ちなみに、本会議は、2002年に幅広い分野の専門家が集まって世界の食糧問題に関する議論を行い、問題点の集約・共有を図った経緯を引き継いで、特にアジアにおける食糧問題とこれに対するバイオテクノロジーの応用について特化して議論するために行われたものである。

筆者は、このシンポジウムとワークショップにおける我が国からの唯一の参加者として、筆者らの進める「遺伝子組換えによる米の鉄含有量向上」について講演を行うとともに、ワークショップに参加してアジア地域におけるこの種の問題と取り組みを知る機会を得たので、以下にその概要と感想を述べたい。

## 2. 会議の主な内容

### (1) アジアにおける食と栄養の問題

アジア (特に人口の増え続けるインドをはじめとした南アジア) では、生きるための食糧を得ることさえ困難な人々が現時点でも相当程度存在する (食と栄養に問題を抱える人口は世界中で約3,300万人におよび、その約半数がアジアに住んでいる人々であると概算されている)。また、エネルギーとしての食糧が足りていても、特定の栄養素が不足していることから健康を害したり、労働生産性が低下したりする人が多い。例えば、鉄欠乏から生ずる貧血だけでも南アジア地域のGDPを少なくとも2%減少させるという。特にこれらの問題が深刻なのは学齢期前の子供と妊娠中の女性で、現況での労働生産性の低下に加え、生育不全による将来的な生産性の低下をもたらす。鉄分のほかに不足している栄養素としては、ビタミンA、ビタミンB、ヨウ素、葉酸、亜鉛などが挙げられていた。

一方、伝統的な食に関する嗜好により、サモアやフィジーなどの西太平洋地域ではエネルギーの過剰摂取による肥満が問題となっている。また、これとは別にアジア

バイオテクノロジーを用いて開発された栄養食品—アジア諸国における現状と挑戦—に関する  
シンポジウムとワークショップ

## プログラム

第1日 2月29日(日)シンポジウム

開会挨拶 スザンヌ・ハリス(ILSI, USA)

### セッション1 概観

座長 セカーマン(ボゴール大学、インドネシア)

「途上国のためにバイオテクノロジーを用いて開発されたた栄養食品—その概要」

バーバラ・シュニーマン(カリフォルニア大学デービス校、USA)

「アジアにおける農業バイオテクノロジー問題と食品安全性」

M・アマン・ウィラカータクシュマー(ボゴール大学、インドネシア)

「アジアにおける栄養問題と取り組み」

エモン・ワサンウィスト(マヒドール大学、タイ)

### セッション2 よりよい主食を得るためのバイオテクノロジーの可能性

座長 デビッド・R・ラインバック(メリーランド大学、USA)

「イネの栄養価改善と農業経営にバイオテクノロジーを用いる利点」

ウィリアム・G・パドリーナ(国際イネ研究所、フィリピン)

「病原菌と乾燥ストレスに耐性を持つイネ—農業経営と食品の安全性に与える影響」

イネツ・スラマー(インドネシア科学研究所、インドネシア)

「イネの栄養価改善—鉄分強化への挑戦と実践的アプローチ」

吉原利一((財)電力中央研究所、日本)

### セッション3 バイオテクノロジーを用いて開発されたその他の作物や食品

座長 スシーラ・チャン(ギー・アン工科大学、シンガポール)

「バイオテクノロジー、バイオテクノロジーによる栄養分強化、および人類の健康」

ロス・ウェルチ(コーネル大学、USA)

「ウイルス抵抗性パパイヤ開発のその後」

スキラート・サクアナルンシリクー(農業省、タイ)

「よりよい栄養価のためのデザイナー作物」

アシ・ダッタ(国立植物ゲノム研究センター、インド)

「トウモロコシのタンパク質含有量の増加、先駆的な試み」

ジンジャン・ユ(中国農業大学、中国)

「マレーシアにおけるバイオテクノロジーによる栄養価改善作物開発例の紹介」

ウミ カルソム・アブ バカール(マレーシア農業技術研究所、マレーシア)

#### セッション4 バイオテクノロジーのリスク、認知、可能性のバランス

座長 コラソン・バーバ(食品栄養研究所、フィリピン)

「バイオテクノロジーによって栄養価を改善した食糧・飼料の安全性評価」

ブルース・シャシー(イリノイ大学、USA)

「アジアにおける食品バイオテクノロジーと消費者の認識」

ジョルジーナ・ケアンズ(アジア食品情報センター、タイ)

「栄養価と健康を改善するバイオテクノロジーの未来—アジアのために可能性を実現するには」

サッカリン・ブーミラターナ(国立遺伝子工学・バイオテクノロジー研究センター、タイ)

#### 第2日 3月1日(月)ワークショップ

ワークショップの枠組みと目的 デビッド・R・ラインバック(メリーランド大学、USA)

視点1: 「需要 Vs バイオテクノロジーを用いて開発された栄養食品の実現性」

バーティプロール・シバクマー(国立栄養研究所、インド)

視点2: 「アジアにおけるバイオテクノロジーを用いて開発された栄養食品の現状」

ソージオーノ・メールジョパウィーロ(植物品種保護センター、インドネシア)

グループディスカッション1

グループディスカッション2

中間報告

グループディスカッション3

グループディスカッション4

総括

閉会

は国・地域ごとの経済格差が大きく、個々の抱える食と栄養の問題も多様である。いわゆる先進国の仲間入りを果たした国や一部の大都市圏などでは、欧米と同様のエネルギーの過剰摂取や偏食による栄養障害が増加しており、最も食糧の不足しているインドでさえも2020年までに人口の20%が体重過多になると試算されている。この問題を先の栄養不足の問題と一律に論じることはできないが、アジアの内包する社会的問題の一つとして取り上げられており、興味深かった。

#### (2) 栄養問題の解決法

先進国であれば、個々の栄養が不足していれば対象の栄養素を凝縮した錠剤の服用が最も簡単な解決法である。また、日常的にサプリメントとして栄養ドリンクな

どから摂取することもできる。しかし、アジア諸国の多くにおいて、この方法は経済的な理由から困難である。そこで、主に作物の成分改良(栄養問題版「緑の革命」ともいふべき大きな技術改革が必要といわれている)と教育による食の多様化が有効な対策となる。しかしながら、教育による食の多様化は各地域の食文化と密接に関わる問題であり、容易ではない。また、交配等の従来法による品種改良には限界があり、時間もかかることから、必然的に近年発達したバイオテクノロジーによる解決に期待が寄せられている。とはいえ、バイオテクノロジーと一口に言っても遺伝子組換え技術だけではなく、特定の遺伝子をマーカーとして用いた従来法による育種の加速や組織培養による品種改良などを含めた総合的な技術としてとらえられている。これらの技術によって作られた

新しい品種を「バイオ(栄養)強化作物(Bio-fortified Crops)」と呼んでいる。

### (3) バイオテクノロジーを用いた栄養強化食品の開発の現状

栄養素不足の問題は先に示したうち、特に鉄とビタミンAが大きな割合を占めている。このため多くの研究がこの二つの栄養素を高めることに集中している。これまでにバイオテクノロジーを用いて鉄分やビタミンA含有量を高めた食品としては、遺伝子組換え技術によって我々の開発したフェリチンライス(高铁含有米)やポトリカスらの開発したゴールドンライス(高ビタミンA含有米)などがある。鉄分やビタミンAの他に米やトウモロコシに不足しているアミノ酸(メチオニンなどの含硫アミノ酸やリジン)含有量やタンパク質含有量そのものを増やす試みも行われている。また、鉄分に関しては鉄含有量を増やすのではなく、食物に含まれていて人体への吸収を阻害するフィチン酸などの物質の含有量を低下させることも検討されている。これらは自由に個々の成分を増減させて、あたかも洋服などのように好みのものを作ることが可能なことから、「デザイナー作物」などと呼ばれたりする。これについて本会議では、アジア各国においても先進国との共同で、あるいは独自の技術によって研究が進められていることが示され、実際の需要を抱える地域として先進諸国以上に真剣な取り組みが成されているように感じられた。これに対して、フィリピンにあるIRRI(国際イネ研究所)などではこれまでに収集した膨大なインディカ米の品種から、タンパク質、鉄分、ビタミンAのそれぞれについて高い含有量を持ったものを選抜し、育種の母本に用いる研究が進められていることが紹介された。これらの研究は、遺伝子組換え技術を用いない場合の品種改良の可能性と共にその限界を示すもので、非常に重要な知見であると思われた。

### (4) リスクの評価と一般大衆の技術に関する認識・受容

遺伝子組換え作物に対するリスク評価の問題はアジアだけの問題ではなく、世界的に共通した問題であり、従来から様々なところで議論が成されている。この議論において、遺伝子組換えを有用なツールとして積極的に用いようと考えている側は、この技術によって作出された作物を長い人類の歴史の中で食用に供されてきた作物と変わらないということを示す、いわゆる「実質的同等性」



参加者記念写真

の評価とその基準の問題として認識している。しかしながら、特に栄養成分の改変を標的とした場合、ある成分の増減により望まざる他の成分の増減があり得ること、個人によってある成分への許容量が大きく異なることなどにより、その評価は困難であることが本会議においても改めて指摘された。

一方、そうした問題以外にも、実質的な安全性とその評価、ならびに方法論を巡る議論には、PA(パブリック・アクセプタンス)の問題がある。本会議ではアジア地域におけるこの問題に関する調査結果が報告されたが、途上国におけるこの種の調査は非常に珍しく、ましてその結果が新しい技術を用いて作られた食物に対して概ね拒否的でないことを示したことから、多くの議論を呼んだ。その拒否的でなかった理由の一つに、特定の知識層について調査を行った結果であるとか、これらの技術の問題点を把握するための知識が普及していないためとの指摘もあったが、無作為に一般的な人々を対象としていること、これらの人々の新技術に関する知識が我が国における一般的な人々の持つ知識と大きな隔たりのないことが示されていた。したがって、この調査の結果は公的機関等による教育・情報開示の成功とそれによる技術への信頼感・期待感の高さが原因とのコメントがあったが、冷静にコストvsベネフィットの観点から論じられるべきと考えている人が多いことに、何が何でも反対とする風潮が多数を占める我が国との違いを大いに感じた。

最後に、これらの貴重な情報・議論に接する機会を与えて下さった日本ILSI、および東南アジアILSI事務局の方々にこの場を借りてお礼を申し上げます。

---

## 略歴

吉原 利一(よしはら としひろ) 農学博士

1988年 東京農工大学大学院農学研究科 修了  
1988年～現在 財団法人電力中央研究所主任研究員  
2003年～現在 東京理科大学再生工学研究センター招聘客員研究員  
1994～95年 農業生物資源研究所依頼研究員  
1998～99年 オーストラリア連邦科学・産業研究機構 (CSIRO)  
客員研究員  
1997～2002年 明海大学非常勤講師

[受賞] 日本植物細胞分子生物学会 技術賞(2000年)

# Vahouny-ILSI Japan 難消化性糖質国際 シンポジウム (2004)

明治乳業株式会社  
研究本部 食機能科学研究所  
佐々木 一



このたび、食物繊維に関する研究を中心の議題とする Vahouny シンポジウムを、これまでのシンポジウムの主催組織である The Vahouny Symposia と、ILSI Japan が共同で主催するという形で、日本で開催する運びとなった。Vahouny シンポジウムを紹介する機会を与えられたので、シンポジウム開催にいたった経緯、Vahouny シンポジウムの由来、今回のシンポジウムの内容について紹介させていただく。

## 1. 発端

昨年12月に、ワシントンDCのILSI本部で行われたグリセミック・インデックスに関する専門家会議の終了後に、Bonfield氏とKritchevsky氏にお会いし、Vahouny シンポジウムの内容についてお話を伺うことになった。両氏は、このシンポジウムの開催母体である The Vahouny Symposia を主催しておられる。Vahouny シンポジウムを日本で開催して欲しいという依頼が、両氏より石巻専修大学の坂田隆教授にあり、坂田教授が ILSI Japan へ相談を持ってこられたため、ワシントンDCでの専門家会議の開催日にあわせて、シンポジウムの詳細をお聞きしようということになった次第である。その席上で、両氏は、ILSI Japan が共催することは、願ってもないことで、是非お願いしたいとの意向を示された。帰国後、ILSI Japan の共同主催を前向きに考え、理事会に諮ってみようということになり、理事会の了承を得て2004年度の ILSI Japan の事業として執り行うことになった。

## 2. Vahouny シンポジウム

The Vahouny Symposia は非営利法人として、食物繊維についての栄養学を中心とした研究に関するシンポジウム (The Vahouny Fiber Symposium) を組織している。これまでのシンポジウムの内容は、冊子もしくはCD、または国際学術誌の特集号として発表されている。基本的に4年ごとにワシントンDCで開催されてきたこれまでのシンポジウムの内容から判断すると、食物繊維に関する学術的発表・討議の場として優れた集会であると思われる。このシンポジウムの名称は、George Washington 大学医学部の元教授であり、食物繊維に関する研究の先駆者である George Vartkes Vahouny 氏の名前を冠したものである。Vahouny 教授は、1981年に開催された第1回、および1984年の第2回のシンポジウムを組織した人物であり、第2回のシンポジウムの後に他界された。第3回のシンポジウムからは、Vahouny 教授の名を冠している。このシンポジウムには、産官学のうち、官からの参加も積極的に行われてきたように見受けられる。このシンポジウムが何かを決定して、行政に提案するわけではないが、ここに集まる研究者が食物繊維の研究分野では無視できない人たちであり、どのような意見を主張し、交換するかを聞くことにより、食物繊維に関する研究者の意識の変遷を知ることができると考えているためではないかと思われる。

## これまでのシンポジウム

- The First Washington Symposium On Dietary Fiber (4/21-24, 1981, Washington DC, George Vahouny and David Kritchevsky)
- The Second Washington Symposium On Dietary Fiber (4/24-28, 1984, Washington DC, George Vahouny and David Kritchevsky)
- The Third Vahouny Fiber Symposium (4/19-22, 1988, Washington DC, James W. Anderson, Charles T. Bonfield and David Kritchevsky)
- The Fourth Vahouny Fiber Symposium (4/13-16, 1992, Washington DC, Charles T. Bonfield and David Kritchevsky)
- The Fifth Vahouny Fiber Symposium (3/26-29, 1996, Washington DC, Charles T. Bonfield and David Kritchevsky)
- A Satellite Symposium In Association With Nutrition Adelaide 98 (12/3, 1998, Adelaide, Australia, Charles T. Bonfield and David Kritchevsky)
- The Millennium (Sixth) Vahouny Fiber Symposium (3/20-23, 2000, Washington DC, Charles T. Bonfield and David Kritchevsky)

カッコ内は、開催日時、場所、代表組織委員の順。

### 3. ILSI Japan 共催の意義

食物繊維についての研究では、日本で多くの優れた報告があるのは、誰からも聞くところである。しかし、その大部分は日本以外では知られていないということも聞く。理由は明らかで、これは、日本国外への主張が足りない、下手なためだと言われている。ILSI Japan の出番はそのようなところにあり、今回のシンポジウムを共催する意義はそこにある。例えばプロバイオティクス、プレバイオティクスの世界も、日本が先駆けて開拓してきた分野である。それが、『プロバイオティクス』、『プレバイオティクス』というような言葉まで作られ、欧米にお株を奪われたような状況になってしまっている。そのようなことを避けるためには、日本からの発信の場を設ける必要がある。ILSI Japan の役割の一つである。

### 4. Vahouny 氏、Kritchevsky 氏、Bonfield 氏

ところで、Vahouny 氏の名は、食物繊維に携わっている方々にはなじみが深いかもしれないが、そうでない人にとっては初めて聞く名前であろうと想像する (Vahouny 氏の容姿は写真参照)。幾人かの方々にお聞き

したところ、やはりそのような返答であった。そこで、氏の食物繊維研究も含めた研究経歴について調べてみた。Vahouny 氏の発表文献を、『Pub Med』で年代ごとに調べると、コレステロールの腸管吸収についての文献があり、そのような一連の研究の後に、コレステロール吸収を抑制する因子として食物繊維が有効であることを示す文献が、1978年に現れる。食物繊維への興味は、この研究が発端になっていると思われる。その後、食物繊維がコレステロール吸収を抑制する機構についての一連の研究へと続いてゆく。すなわち、コレステロール代謝の研究のなかで、食事に含まれる食物繊維が吸収を調節していることを知り、食物繊維が機能因子として重要であるとの考えに至り、研究を深めていったと思われる。その後、キチン、キトサンのコレステロール吸収抑制効果についての報告もしている。Vahouny シンポジウムシリーズの第1回目は1981年に開催されているため、食物繊維の重要性を認識し始めた数年後に、最初のシンポジウムを組織したことになる。シンポジウムには、Burkitt 氏ら、食物繊維研究の先駆者を招き、歴史を踏まえた内容構成になっている (Burkitt 氏については、写真および写真説明を参照)。



写真左：Vahouny氏(左)とBurkitt氏。第2回シンポジウムにて(1984年)。



写真右：Kritchevsky氏(左)とBonfield氏。ILSI本部にて(2003年12月)。

Vahouny氏は、1986年に54歳で急逝した。第3回のシンポジウムから氏の名前を冠している。

Burkitt氏は、ウイルス性リンパ腫(Burkitt lymphoma)の発見者として世に知られているが、食物繊維の疫学研究の先駆者であることはあまり知られていないようである。Burkitt氏は軍医としてのキャリアの後に、アフリカのウガンダに外科医として赴き、同僚のTrowell氏の協力により、現地の住民の診療や観察を通して、食物繊維が注目される基になる発見をしている。現地の住民たちの便が、西洋諸国の人々とは異なり、極めて量が多く、やわらかく、また、悪臭を持っていないことを観察した。現地の人々には、西洋諸国に多い肥満や糖尿病などの成人病、また大腸癌がほとんど見られないため、便の性状の違いが、これらの病気の頻度の低さと関係しているのではないかと推測した。これは、アフリカの人々の食事が、未加工の植物素材を用いて調理されているためであり、そのような素材には、消化されない成分(植物細胞壁など、すなわち食物繊維)が多いためであると考えた。西洋諸国の食事は、このような消化されない成分を多く含むことはなく、むしろ精製された素材を使って調理されている。この違いが、腸管内の環境を変化させ、成人病や大腸癌の原因を生じさせているのではないかと推論した。

第1回シンポジウムから、代表組織委員としてKritchevsky氏の名がある。氏は、フィラデルフィアのWister研究所に所属されていて、Vahouny氏と同じように、コレステロール吸収などの脂質代謝を主題として研究してこられた。生化学者としての観点から食物繊維の研究をされ、Vahouny氏の共同研究者として共著の文献が多数ある。またBonfield氏は、第3回シンポジウムから代表組織委員になられている。フロリダ在住で、本業は医薬関連のコンサルタント会社の経営である。今回の日本でのシンポジウムでは、米国側の組織委員として、発表者の選抜、スポンサー候補会社との接触などで活躍しておられる。Kritchevsky氏、Bonfield氏については、お会いしたときの写真があるので、これも参照していただきたい。

## 5. 今回のシンポジウムについて

食物繊維が働く主な部位は腸管であり、また腸管の中でも大腸内の環境を大きく左右することによりさまざまな機能を発揮する。しかし、腸管内の変化は複雑であり、どのような反応が生じているかをすべて把握することは困難である。状況証拠を積み重ねて推測するにとどまらざるを得ないが、得られる状況証拠だけでも、食物繊維を摂取した場合、極めて多岐にわたる現象の引き金が引かれていることは明らかである。そのため、食物繊維に関する研究は、現象論のみから見れば、栄養学が網羅するほぼすべてととってもいい領域が含まれることになる。それらの中でも、現在特に注目されている分野の研究についてまとまった発表をしていただくという趣旨

でテーマの選択をさせていただいている。特に、これまでのVahounyシンポジウムでは強調されなかった腸管免疫についての話題や、プロバイオティクス・プレバイオティクスについての日本の観点を紹介、また、グリセミック応答(食後血糖の変化)と肥満、生活習慣病との関連についての最新の話題が盛り込まれている。ワークショップでは、現在大きな話題となっている食物繊維のエネルギー値の問題を取り上げている。もう一つのワークショップでは、ILSI Japanに参加している糖関連各社が集ま

る糖類部会がまとめたグリセミック応答について、部会としての意見の発表も予定している。

今回のシンポジウムは、これまででもそうであったように、企業からの寄付や助成金を募って運営するという形を取るため、ふんだんに経費をかけられない状況での開催である。そのため、スピーカーの方々への謝礼や、交通費については失礼なお願いをする場合も生じられると思われる。スピーカーの方々にはこのような事情をご理解の上参加していただいていることを付け加えさせていただく。

### Vahouny-ILSI Japan難消化性糖質国際シンポジウム2004開催要項

会 期：2004年9月27～29日

場 所：国立オリンピック記念青少年総合センター国際交流棟  
東京都渋谷区代々木神園町3-1

組織委員：池田義雄(日本食物繊維学会理事長)  
貝沼圭二(国際農業研究協議グループ(CGIAR)科学理事会理事)  
木村修一(昭和女子大学大学院教授、ILSI Japan理事長)  
坂田 隆(石巻専修大学理工学部教授)  
菅野道廣(熊本県立大学学長)  
細谷憲政((財)日本健康・栄養食品協会理事長、東京大学名誉教授)  
Charles Bonfield (Vahouny Symposia)  
Suzanne Harris (ILSI)  
David Kritchevsky (The Wister Institute)

主 催：Vahouny Symposia  
特定非営利活動法人 日本国際生命科学協会(ILSI Japan)

共 催：International Life Sciences Institute (ILSI)

後 援：食品新素材協議会  
(社)日本栄養士会  
(社)日本栄養・食糧学会  
日本食物繊維学会  
(財)日本ビフィズス菌センター  
日本臨床栄養学会

参加費：一般40,000円  
会員(後援団体会員を含む)30,000円

## 講演プログラム (予定)

第1日目 2004年9月27日 (月)

9:00 登録受付

9:30 Opening Address 木村修一 (昭和女子大学大学院、ILSI Japan 理事長)

### Morning Session HISTORY OF DIETARY FIBER

9:40 History of Vahouny Symposium Charles Bonfield (Vahouny Symposia)

10:10 Historical overview of dietary fiber David Kritchevsky (Wistar Institute)

10:40 Break

11:00 Dietary fiber and lipid metabolism, an overview 菅野道廣 (熊本県立大学)

11:30 Fiber and intestinal regularity Susan Sungsoo Cho (Kellogg Company)

### Afternoon Session PHYSIOLOGY AND IMMUNOLOGY

13:00 Dose-dependent stimulatory and inhibitory effect of SCFA on colonic epithelial cell proliferation  
坂田 隆 (石巻専修大学理工学部)

13:30 Dietary fiber: a new modulator for distribution of immune cells around intestinal crypt  
石塚 敏 (北海道大学大学院農学研究科)

14:00 Gut immune system as a pivotal site to direct the antigen-specific immune response to either allergy or tolerance  
戸塚 謙 (東京大学大学院農学生命科学研究科)

14:30 Break

15:00 Simulation techniques of colonic fermentation and intestinal epithelial function for studying prebiotics  
Nina Rautonen (Danisco Innovation)

15:30 New insight in the gastro-intestinal effects of dietary fiber and prebiotics  
Christine Cherbut (NESTEC Ltd.)

16:00 Insoluble dietary fibers : the major modulator for the viscosity and flow behavior of digesta  
高橋 徹 (三重大学生物資源学部)

17:30 Reception

第2日目 2004年9月28日

8:30 登録受付

### Morning Session NUTRITION

9:00 Stimulation of mineral absorption by indigestible carbohydrates 太田篤胤 (城西国際大学薬学部)

9:30 Mechanism for the stimulatory effect of indigestible oligosaccharides on passive calcium absorption from the small and large intestine  
峯尾 仁 (藤女子大学人間生活学部)

10:00 Break

10:30 Protein nutrition involving fermentable indigestible carbohydrates 坂口 英 (岡山大学農学部)

11:00 Effect of dietary indigestible carbohydrates on the rate of SCFA delivery to peripheral tissues  
KE Bach Knudsen (Danish Institute of Agricultural Sciences)

11:30 Dietary fiber in clinical nutrition Pedro A. Prieto (Abbott Laboratories)

### 12:00-14:30 POSTER SESSION

### 15:00-18:00 WORKSHOP

I Energy value of dietary fiber, resistant starch, oligosaccharides and sugar alcohols

II Dietary fiber and intestinal bacterial ecosystem

## III Glycemic response : current aspects

第3日目 2004年9月29日

8:30 登録受付

Morning Session		GLYCEMIC RESPONSE
9:00	Glycemic response and weight control	演者未定
9:30	Glycemic response of Japanese foods	杉山みち子 (神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部)
10:00	Glycemic control with indigestible carbohydrates including polyols	Geoffrey Livesey (Independent Nutrition Logic Ltd.)
10:30	Break	
11:00	Clinical aspects of postprandial hyperglycemia	大門 眞 (山形大学医学部)
11:30	Glycemic response and diabetes	佐々木 一 (明治乳業(株)食機能科学研究所)
12:00	Glycemic response : Canadian and European aspects	Fred Brouns (Cerestar R & D Center)
Afternoon Session		PRO - & PRE - BIOTICS
13:30	Lactic acid utilizing intestinal bacteria, a key component of colonic microflora that explains the effect of pro- and pre-biotics	牛田一成 (京都府立大学大学院農学研究科)
14:00	Finger-printing of large intestinal bacterial ecosystem by spectrum of carbohydrate fermentation rate	Ole H øjberg (Danish Institute of Agricultural Sciences)
14:30	Break	
15:00	Clinical aspects on inflammatory bowel disease and dietary fiber	松枝 啓 (国立精神・神経センター国府台病院)
15:30	Prebiotic effects of Bifidogenic Growth Stimulator	内田勝幸 (明治乳業(株)食機能科学研究所)
16:00	Minimal flora for the development of the intestinal mucosa in the gut ecosystem	梅崎良則 (株)ヤクルト本社中央研究所
16:30	Closing Address	Suzanne Harris (ILSI)

## 略歴

## 佐々木 一 (ささき はじめ) 理学博士

1976年	山形大学理学部卒業
1979年	名古屋大学理学研究科修士号
1980年	スタンフォード大学生命科学部 留学
1983年	名古屋大学理学研究科博士号
1983年	スタンフォード大学生命科学部 研究員
1984年	財団法人発生生殖生物学研究所、株式会社バイオ科学研究所 研究員
1992年	明治乳業株式会社
	現在にいたる

現在：明治乳業株式会社食機能科学研究所 課長

# ワークショップ報告

## 食品アミノ酸の適正摂取の評価に関する 第3回ワークショップ

新潟大学農学部栄養生化学教授

門脇 基二



### 1. ワークショップの目的

一昨年、昨年と、国際アミノ酸科学協会(ICAAS)の支援により開催されてきた食品アミノ酸の適正摂取の評価に関するワークショップは、回を重ね、今回、第3回ワークショップがニース郊外にて開催された。前回までのワークショップで浮き彫りにされたこととして、アミノ酸・タンパク質の過剰摂取については、特にヒトでの有害性に関する明確な科学的知見の報告がこれまでなされてこず、また幸いにもそのような状況が起こってこなかったこともあり、その最大許容量や機序に関してはほとんど研究がなされてこなかったということ、したがって、アミノ酸の過剰摂取を評価するパラダイムはまだ成立しておらず、非栄養素に用いる既存の手法はヒトのマクロ栄養素の評価には使えないこと等が議論されてきた。

今回はさらに歩を進め、このような過剰量を意識した上で食事摂取アミノ酸の適正摂取の範囲を検討する際、考慮すべき諸要因として、ライフステージや病理学的・生理学的状態等の影響、さらに食品の法規制を行う際に基盤となる個人・集団間の差異、その他アミノ酸摂取のリスクアセスメントに関する科学的諸問題の討議に焦点を絞った。

### 2. ワークショップの日程

2003年10月23日、24日にフランス、ニース郊外において、表1に示したプログラムに従って18名のスピーカーと3名の討論者、その他11名の参加者により会議が進められた。4つのセッションをさらに7つのサブセッションに分けて発表・討議が行なわれたが、各セッションの最後にもまとめの討議が行われ、最後に総合討論が行われた。

### 3. ワークショップの成果

まず、ワークショップ全体の導入として、Young 博士より第1回、第2回会議の要約と今回の目標が参加者全員に示された。まだ我々はアミノ酸摂取評価の決定的パラダイムを持っていない。近年米国で導入された食事摂取基準(DRIs)、特に許容上限摂取量(UL)設定の手法は、アミノ酸を含むマクロ栄養素には適用できないことが明らかになってきている。今回のワークショップでは“アミノ酸摂取の適正評価のパラダイム”を確立するという我々の戦略的目的に向けて、今後どのような展開をすべきかを討議し、提案していただきたい。この一連のワークショップ(AAAWs)は、最終的にはアミノ酸摂取によって健康の増進と病気の減少に最大の寄与が図れるような健全な科学情報を提供できるであろう。

(1) セッションⅠ：アミノ酸の適正摂取範囲を検討する際に考慮すべき諸要因 — ライフステージ、病理学的・生理学的状態、他の栄養素の影響 —

最初のセッションのサブセッション1で、Furst博士は考慮すべき諸要因の中でヒトのアミノ酸所要量に焦点を絞り、その現状、評価技術、健常な大人の実質推奨量等を概説し、所要量を定める上で必要な基本的要素について講演した。Pencharz博士は、初期の成長と発達におけるアミノ酸の必要性について概観した。技術的な問題から子供のアミノ酸必要量に関するデータが乏しいことを指摘し、最近開発されたIndicator Amino Acid Oxidation (IAAO) 法の適用により初めて得られた直接的なヒト試験データを報告した。ヒト新生児のモデルとして子豚 (Piglet) の適合性を紹介した。Fukagawa博士は加齢とタンパク質代謝及び加齢に伴いよく見られる疾患を概説した。含硫アミノ酸と生活習慣病との関係に触れる一方、含硫アミノ酸の重要性として抗酸化酵素の誘導、細胞の酸化還元平衡への寄与、タンパク質の翻訳後修飾等を強調し、高齢者は含硫アミノ酸を若干多めに摂取すべきであろうと指摘した。Soeters博士は疾病時のアミノ酸の利用率は健康時とは異なること、いくつかのアミノ酸は疾病時には条件付き必須アミノ酸になることを示した。重症時にはアミノ酸の大量投与は有効でなく、少量を頻度を多くして投与することが勧められる。また、終末期の肝疾患では例外的にアミノ酸毒性が見られると述べた。下村博士は、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) は筋肉タンパク質ではヒト必須アミノ酸の35%以上を占め、哺乳類で必要とされるアミノ酸の40%以上を占めること、BCAAの酸化は骨格筋中で起こり、運動で増加すること、さらに骨格筋での酸化の機構を解説した。また最近の研究で、運動でBCAAの必要量が高まることを示唆する結果を報告した。

サブセッション2では、Millward博士は他の食事摂取マクロ栄養素 (炭水化物と脂肪) がアミノ酸摂取の適正性を定める上での役割を概説し、エネルギー平衡がタンパク質所要量に大きく影響し、重要な要素であることを強調した。

(2) セッションⅡ：食品の法規制を設定する際に基礎となる個人・集団間における差異

サブセッション3では、“Pharmacogenomicsとアミノ酸の適正摂取範囲における個人差”について、Caldwell

博士が個々人の遺伝的多様性が薬の効きかたに影響することの理解が大きく進歩したこと、この情報を使って薬の安全性と有用性が向上したこと、そしてPKUを例に、Pharmacogenomicsがサプリメント等としてのアミノ酸使用の安全性と有用性に有用な情報を提供する手段としての可能性があることを示唆した。遠藤博士は子供では種々の疾病が高アンモニア血症の原因になることを踏まえ、尿素回路を構成する酵素の異常症および関連する代謝異常症の病因、治療について概説した。Rand博士は生物現象の特徴は多様性であり、食事と健康の関係は複雑であること、利用できるデータは個人ごとに、食べ物、時間、食べ方が違うこと、それゆえ統計学者がその解析と推定に必要なこと、解析では回帰分析と分散分析が良く使われること、解析のためにはモデルとデータが必要であることを指摘した。

サブセッション4では、マクロ栄養素、特にアミノ酸摂取の規制上、適正摂取の上限の範囲を決める基礎について、毒性学者の視点からRenwick博士が、行政の立場からMartin博士が概説した。Renwick博士は個々のアミノ酸の安全性評価はタンパク質の栄養研究データではできないこと、NOAELと安全係数から添加物のADIを決める方法は生体異物の評価では長い経験があり、個々のアミノ酸のhealth-based guidance valuesを決める適切な基礎を与えるであろうことを述べた。Martin博士はDRIと実際の必須アミノ酸摂取との比較から、工業国ではアミノ酸供給は公衆衛生上の問題ではないが、特定集団にも問題がないという訳ではないこと、機能性食品用途としてのアミノ酸の使用は国それぞれの規制の方法で規制されるであろうこと、その際考慮される主要な案件は共通していて、製品の安全性と製品の組成に伴う健康表示の正当性であること、健康表示についてはまだ世界的合意は得られていないが、少しずつ合意が得られつつあること、科学者はこのルールと展開を知っていなければならないことを述べた。

(3) セッションⅢ：アミノ酸摂取のリスクアセスメントに関連する科学的諸問題

サブセッション5ではハザードとマーカーについて取り上げ、アミノ酸の過剰摂取に伴うヒトへの有害性について、Garlick博士がこれまで報告されている約120の文献をレビューし、動物試験、ヒト試験データを解説した。Glu, Asp, Pheについてはかなりのヒト、動物試験データ

がある。Gln、BCAAはデータが少ない。結論としては通常食のアミノ酸パターンと大きく離れた場合、成長期の動物で成長抑制の報告がある。起こり方は多様であり、説明できる統一機構はない。最も有害な危険性のあるアミノ酸はMet、Cys、Hisである。これらは急性毒性はないが組織障害を起こし、血中のホモシステインとコレステロールが上昇し、長期投与では慢性疾患への懸念がある。一般的にはアミノ酸サプリメント摂取で重篤な副作用の証拠はない。いずれのアミノ酸も安全な摂取上限を設定できるほどの十分なデータはない、と述べた。Srivastava博士は「ガン診断上のバイオマーカー：栄養学研究へのモデル」と題し、病気進行の生物学は複雑なプロセスで、細胞の変化と代謝事象につながる多段階のステップから成ること、この分子事象は実験室で解析でき、ガンのような疾患を検知し、食事摂取を含む環境での生物学的暴露をバイオマーカーとすることができることを述べた。しかし、栄養研究には食事とガンを定量的に測定する手段がない。したがって、食事摂取あるいは代謝のバイオマーカーは食事と病気間の関係を確立するデザインの研究に適用できるかもしれない、との示唆があった。

サブセッション6はヒトのデータと実験、動物試験データからヒトに外挿する際の問題について、Baker博士が講演した。アミノ酸の作用面からのヒトと実験動物との間の大きな違いは、①成長期の動物では摂取アミノ酸の大部分はタンパク質の増加蓄積に使われるが、ヒトでは成長期でも摂取のほとんどは維持に使われる。②動物では侵襲的方法での解析が一般的だが、ヒトでは極めて限られる。③ヒトはアミノ酸の摂取濃度や摂取バランスに対してどのように感ずるか応答できるが、動物はできない。アミノ酸の新しい(薬理学的)使用法が発見されており、これに伴い耐性上限の確立は必須である。ブタ試験ではThr、Glu、BCAAの過剰摂取にはかなり耐性がある。これらのことを述べられた。木村博士はラットでのアミノ酸摂取の適正評価について、毒性あるいはバイオマーカーとなる有害代謝物(toxic metabolites)の同定と、もう一つはアミノ酸過剰投与で呼気に出る二酸化炭素から代謝限界を推定する2つのアプローチを紹介した。Baracos博士はアミノ酸代謝研究で動物モデルを使用することには長所と短所があるが、長所の一つは侵襲的方法が使え、組織を使って原点での代謝の特性を評価できることであるとした。概念的にも技術的にも難しい腸管でのアミノ酸代謝実験で、最近、小腸における栄養素の

処理の重要性が明らかにされた。腸管壁でのアミノ酸の移動、腸管の動脈-静脈差の評価、腸管から門脈への正味(net)の移動、初回通過(first pass)時の代謝は重要で、侵襲的方法なしには不可能であると述べた。

サブセッション7の食品由来とサプリメント由来のアミノ酸の摂取量評価のアプローチでは、Gibney博士がほとんどの食品タンパク質のアミノ酸組成は分かっているが、食事からのアミノ酸摂取の推定は、どのような組み合わせで食されているかのデータがないので極めて難しいこと、サプリメントからの摂取の推定は、ブランドが種々で地域性があり、商品寿命も絡んでくるので問題が多いことを述べ、アミノ酸サプリメントの消費者になるprobability、使用頻度の分布関数のprobability、市場特性、食事アミノ酸摂取の分布関数のprobabilityのデータ入手が可能であれば解析は可能である、と結んだ。

#### (4) セッションIV：総合討論

はじめに、討論者として参加したTontisirin博士、Fernstrom博士、岸恭一博士が見解を述べた。FAOのTontisirin博士は、現在FAO/WHOのExpert Consultationでタンパク質とアミノ酸について議論中であること、アミノ酸の上限については、摂取、代謝、要求量についてさらにデータと情報が必要で、これにRA(Risk analysis)を適用するのは時宜を得ていること、Codexが食品の安全にこの手法の適用を強調し改良しているが時間がかかっていることを述べ、ICAASとYoung博士がリードするこの活動は国際社会にアミノ酸の研究とさらなるデータベース作成の刺激を与え、消費者への適切なガイドラインとなり、利益をもたらさだろう、とFAOとしての賛意を表明した。ついでFernstrom博士は、2nd AAAWのプロシーディングからRodricks博士の発言を引用し、“行政官は、科学者が適切な情報を提供しなければ、アミノ酸の上限設定に従来の非栄養物質(foreign chemicals)の安全性評価法をそのまま当てはめてしまう危険性がある”と指摘した。食品での個々のアミノ酸の安全な摂取レベルの定義が行き着くところとして、総合討論での議論を提案した。岸博士は、アミノ酸栄養での根本的な課題はHarperの定義によれば、過剰、インバランスおよび拮抗作用(Antagonism)であること、所要量は食事摂取N量、IAAパターン、I/D比によること、毒性は食事タンパク質レベルに左右されること、アミノ酸栄養を考える場合、常にアミノ酸パターンを考慮すべきであること

を指摘した。

#### (5) 各セッションでの討論

最後に各セッションでの討論と合わせ、主な意見を列挙してみる。

○(Young: ロードマップ(アミノ酸摂取評価のための戦略マップ)の視点からの諸問題、どのアミノ酸に焦点をあてるべきか?)

・(Renwick) ポイントとなる点は、①一体我々の目指すバイオマーカーとは何であるか、②それをどのようにして動物実験とヒトとの間で橋を架けるか、③我々はそれを一体どのようにしてヒトの研究に取り込んでいくか。

・(Fukagawa) 含硫アミノ酸は重要である。細胞内での酸化還元シグナル上、特に重要。

要求量、摂取量は加齢に伴い増加する可能性がある。急性の過剰摂取はアミノ酸代謝とその経路に影響する。他のアミノ酸は含硫アミノ酸代謝のキーである。

・(Hebuterne) 加齢に伴うSarcopenia予防の観点から特定アミノ酸の要求量増についてはどうか。

・(下村) タンパク質摂取のタイミングも非常に重要である。運動直後のタンパク質摂取は筋肉の量、強度ともに増加させる。

・(Garlick) すべてのアミノ酸を一緒に試験する方法はない。グループとしても困難だ。Neurological effectsを変えるアミノ酸は多いが作用機序が違う。すべて、独立に試験されるべきだ。

・(Young) 自分としては、まず含硫アミノ酸とArgあたりが適当と思う。

○(Young: ヒトの標的グループはどこにおくべきか? 集団内の最も感受性の高い人か、あるいはある集団への勧告値を出すべきか?)

・(Pencharz) アミノ酸過剰摂取に関連して、遺伝的によりの程度変動があるのか分からない。

・(Caldwell) Sensible upper limitsにすべし。

・(Gibney) 上限を設定しても消費者が求めるのを止められない。

○(Cynober: どの動物モデルがどのアミノ酸に使えるか? また、バイオマーカーは? アミノ酸の混合物の取扱いをどうするか?)

・(Pencharz) Pheでは子豚がいい。乳幼児のモデルとしては新生児のブタ。

・(Soeters) Risk groupから考えるべきだろう。

・(Renwick) 混合物で毒性をマスクする例が知られている(Gly, SerがMetの毒性を軽減)。還元的アプローチ(Reductive approach)を採用せざるをえない。その後、その知識をもって潜在的な相互作用を議論すべし。

○(試験デザイン上考慮すべきことは?)

・(Fernstrom) ヒトはアミノ酸サプリメントを食事に混ぜて摂ることはない。摂取は食事と切り離されているので標準的な動物での毒性試験とは異なる。

・(Young) 特定アミノ酸の摂取と血中レベルの関係を示すデータは?

・(Garlick) スポットサンプルでなく、データを採取すべきだ。

・(Cynober) プラセボは必要か?

・(Bier, Renwick) 必要ない。

#### 4. まとめ

今回のワークショップの内容は、前回同様その詳細がJournal of Nutrition Supplement Issueとして本年6月に刊行されることになっている。また、本年10月には第4回のワークショップが神戸にて開催される予定である。第4回では初めて具体的アミノ酸に絞り、動物モデルとバイオマーカー、さらに動物試験データからいかにヒト試験に適用するかの議論にまで展開することが期待されている。

本ワークショップの立ち上げ時から終始一連の活動のリーダーとして指導されてきたVernon Young博士(MIT教授)は、昨年初めに腎臓に腫瘍が見つかり、摘出術を受けられた。その後一時は快方に向かわれたものの、第3回ワークショップ終了後に肺への転移が見つかり、治療されていたが、本年3月末についに帰らぬ人となられた。今後は組織委員の先生を中心に、Young博士の遺志を継いでワークショップを通しての活動は継続してゆく。皆様の一層のご支援をお願いしたい。

(支援をしている国際アミノ酸科学協会の連絡先:

電話: 03-3537-7021、E-mail: esato@icaas-org.com)

表1 “3rd Workshop on the Assessment of Adequate Intake of Dietary Amino Acids”

- Factors Affecting Amino Acid Adequacy and Their Regulatory Impact -

Program

First Day October 23, 2003

Introduction : Background to the 3<sup>rd</sup> AAW and objective

Dr. V.R. Young (Massachusetts Institute of Technology, Boston, USA)

Session I : Inherent factors affecting the range of adequate intake of amino acids

Session Co-chair : Dr. V.R. Young & Dr. X. Hebuterne (Service de Gastroenterologie et Nutrition, Nice France)

Sub-session 1. Effect of life stage and pathophysiological state on the range of amino acid intake adequacy

i) What are the essential elements needed for the determination of amino acid requirements in humans ?

Dr. P. Fürst (University of Bonn, Bonn, Germany)

ii) Amino acid needs for early growth and development

Dr. P.B. Pencharz (University of Toronto and Hospital for Sick Children, Toronto, Canada)

iii) Advancing age and factors influencing the balance between amino acid requirements and toxicity

Dr. N. K. Fukagawa (University of Vermont, Burlington, USA)

iv) Amino acid adequacy in pathophysiological states

Dr. P.B. Soeters (University of Maastricht, Maastricht, The Netherlands)

v) Promotion of branched-chain amino acid catabolism by exercise

Dr. Y. Shimomura (Nagoya Institute of Technology, Nagoya, Japan)

Sub-session 2. Macronutrient intakes as determinants of dietary protein and amino acid adequacy

Dr. D. J. Millward (University of Surrey, Guildford, UK)

Session Discussion (Sub-session 1 & 2)

Session II : Variation among people and populations as a basis for setting regulation

Session Co-chair : Dr. D. M. Bier (USDA/ARS Children's Nutrition Research Center and

Baylor College of Medicine, Houston, USA) & Dr. P. Fürst

Sub-session 3. Pharmacogenomics and individual variations in the range of amino acid adequacy

i) Pharmacogenetics and individual variation in the range of amino acid adequacy : The biological Aspects

Dr. J. Caldwell (University of Liverpool, Liverpool, UK)

ii) Clinical manifestations of inborn errors of the urea cycle and related metabolic disorders during childhood

Dr. F. Endo (Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto, Japan)

iii) Variability in planning and assessment : Statistical considerations and models

Dr. W.M. Rand (Tufts University School of Medicine, Boston, USA)

Sub-session 4. The bases for setting the upper range of adequate intake for regulation of macronutrient intakes, especially amino acids

i) Establishing the upper end of the range of adequate and safe intakes for amino acids: A toxicologist's viewpoint

Dr. A.G. Renwick (University of Southampton, Southampton, UK)

ii) From a health promotion standpoint

Dr. A. Martin (French Food Safety Agency [AFSSA : Agence Francaise de Securite Sanitaire des Aliments] Maisons-Alfort, France)

Session Discussion (Sub-session 3 & 4)

Second Day October 24, 2003

Session III : Scientific issues associated with the risk assessment of amino acid intake

Session Co-chair : Dr. L.A. Cynober (Paris 5 University and Hotel-Dieu Hospital, Paris, France) & Dr. D. J. Millward

Sub-session 5. Hazards and markers

i) The nature of human hazards associated with excessive intake of amino acids

Dr. P. J. Garlick (University of Illinois, Urbana, USA)

ii) Biomarkers for cancer diagnosis : Implications for nutritional research

Dr. S. Srivastava (NCI, National Institute of Health, Bethesda, USA)

Sub-session 6. Human data and experimentation, problems with extrapolating from non-human data sources

i) Animal models of human amino acid responses

Dr. D. H. Baker (University of Illinois, Urbana, USA)

ii) Research progress on approaches to the assessment of amino acid adequacy in rats

Dr. T. Kimura (Ajinomoto Co., Inc., Kawasaki, Japan)

iii) Animal models in the study of amino acid metabolism : how might they be best exploited ?

Dr. V. E. Baracos (University of Alberta Cross Cancer Institute, Edmonton, Canada)

Sub-session 7. Approaches to assessment of exposure to food- and supplement-derived amino acids

Dr. M. J. Gibney (Trinity Center for Health Sciences, Dublin, Ireland)

Session Discussion (Sub-session 5, 6 & 7)

Session IV : General Discussion

Session Co-chair : Dr. V.R. Young & Dr. L.A. Cynober

Closing

Dr. V.R. Young

**略歴**

---

**門脇 基二(かどわき もとに) 農学博士**

1975年 東京大学農学部卒業  
1979年 東京大学大学院農学系研究科博士課程中退  
1979年 東京大学農学部助手  
1990年 米国ペンシルバニア州立大学医学部研究員  
1993年 新潟大学農学部助教授  
1998年 新潟大学農学部教授

日本学術会議栄養・食糧科学研連委員(第19期)、  
日本栄養・食糧学会理事、日本農芸化学会代議員、日本畜産学会  
代議員、必須アミノ酸研究委員会委員(幹事)

## フラッシュ・レポート

### 「鉄欠乏症撲滅活動のその後——研究室から現場へ——

ILSI CHP Japan代表

戸上 貴司

#### 1. ベトナム

本誌66号、67号(共に2000年発行)およびILSI CHP Japan Newsletter 2004年1月号で報告したように、ベトナムではILSI CHPとベトナムの国立栄養研究所(National Institute of Nutrition)とが共同で、魚醬をキレート鉄剤で強化するプロジェクトを進めている。一連の開発研究の最後として、18ヵ月にわたり14,000人の農村地域の住民に対して鉄強化魚醬を通常の食事に取り入れたところ、図1、2に示すように、鉄欠乏性貧血を顕著に改善することが実証された。ベトナム政府の国策として魚醬を鉄強化することが決定され、その基金の一部を確保するために、食品の微量栄養素強化を支援する国際的なコンソーシアムGAIN(Global Alliance for Improved Nutrition)に本プロジェクトの全国展開を提案した。その結果、2003年4月に本プロジェクトはGAINの支援プロジェクトとして仮認可され、それ以後、全国展開に向けての計画が進んでいる。

貧血の有病率(%)

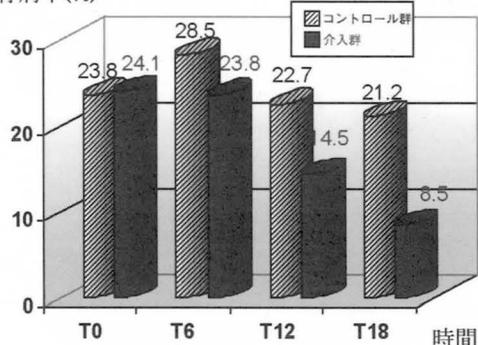


図1 18ヵ月間の実証介入試験における貧血(ヘモグロビン濃度<120g/L)有病率の変化

血清フェリチン濃度<12.0 μg/Lの対象者の割合(%)

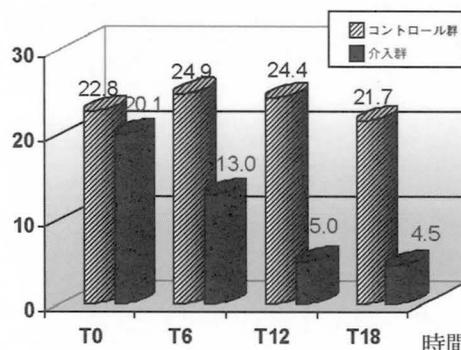


図2 18ヵ月間の実証介入試験における血清フェリチン濃度<12.0 μg/Lの対象者の割合の変化

2004年1月にGAINの専門家と世界銀行の支援チームから成るGAINのミッションがベトナムを訪問し、ベトナム政府、ILSI CHPと共に、本プロジェクトを全国展開するための具体的な実施計画を議論した。実施計画は、製造と物流、品質保証、啓発と教育および進捗のモニタリングと評価の4部門から成り、それぞれが5年計画に基づいて全国展開を進めることになっている。

#### ①製造と物流

ベトナムの魚醬は200工場以上の製造拠点があるが、大手30社で全国の魚醬需要の70%を供給している。計画では、5年間で大手30社の80%を占める普及品を鉄強化し、最終的に全魚醬の80%を鉄強化しようと考えている。初年度にベトナム北部と中部の大型2工場を導入し、2年後には北部と中部の7工場ならびに南部の2工場、3年後には南部の9工場、4年後にはさらに10工場追加し、5年後には大手30工場に拡大していく予定である。

## ②品質保証

魚醬がキレート鉄剤で正しく強化され、市場でも正しく販売されなければならない。そのために、工場での品質保証プログラムばかりでなく、市場の卸売・小売店を含めて、保健省の管轄下で強化魚醬の品質を管理する品質保証プログラムが展開される。

これら製造・品質保証システムの分野では、これまでベトナムの食品産業では不十分であったGMP, HACCP等の新しい手法を導入し、魚醬産業の品質全体の嵩上げを図りたいと考えている。そのために、ILSI CHP Japanの派遣でその分野の専門家のボランティアにご協力いただき、マニュアル作り、教育、実践指導にあたっていただく計画を立てている。

## ③啓発と教育

微量栄養素としての鉄が健康にとってどれほど大切か、どのような食品から鉄分を摂取することができるか、鉄強化された魚醬が鉄の摂取にいかに大切かといったことを、ベトナム国民にわかりやすく、かつ広く伝える必要がある。米国の疾病予防センター (Center for Disease Control and Prevention) をはじめ、この分野の世界の専門家の支援を仰ぎながら、啓発プログラムの開発から普及までの活動を進めていく。

## ④モニタリングと評価

最後にこれらの活動のモニタリングと評価を行うことが重要である。

ベトナムにおける全国展開が計画に沿って進むよう、すべての活動の進捗情報をモニタリングする仕組みを開発・導入する。と同時に栄養摂取状況を定期的に調査し、本プロジェクトの活動がベトナム国民の鉄欠乏症貧血の改善にどのように貢献しているのか評価を行う。

このように、ベトナム政府ではILSI CHPと共に、これまでの調査・開発研究の成果に基づいて国策としての魚醬の鉄強化プログラムを進めている。今後も日本から協力できる分野、例えば製造、品質保証に関わるGMPやHACCP等では、積極的な貢献を続ける。

## 2. フィリピン

ILSI CHP Japan Newsletter 2004年1月号で、フィリピンのFNRI (Food and Nutrition Research Institute) と共同で、米の鉄強化策を研究し始めたことを報告した。この研究では強化方法として、米の表面への鉄剤のコーティングと米粉に鉄剤を練り込むイクストルーデインの2方法を、また、鉄剤としては硫酸第一鉄および超微粉化ピロリン酸第二鉄を試験している。鉄剤は、本試験に先立つ予備試験で、色調、官能試験等で選択され、体吸収性の研究調査を基に選ばれた。硫酸第一鉄は食品の鉄強化でよく使われる製剤であり、超微粉化ピロリン酸第二鉄はILSI Japan栄養強化食品研究部会のメンバーである太陽化学株式会社の、食品強化を目的とした鉄製剤である。

6種類の組み合わせの鉄強化米 (6mg鉄/100g米) をフィリピンの環境で保存し、その経時変化を色調、官能、鉄残量、微生物等、多岐にわたり分析している。2004年4月に3ヵ月の保存試験の結果をFNRIと総合評価したところ、今後、鉄強化米として可能性のある3種類を使って、貧血症の人々を対象として実証試験を行なうことを決定した。実証試験は2004年第3四半期に開始し、6ヵ月間継続する予定である。この実証試験が鉄強化米の商業化に発展することを期待している。

●会 報●

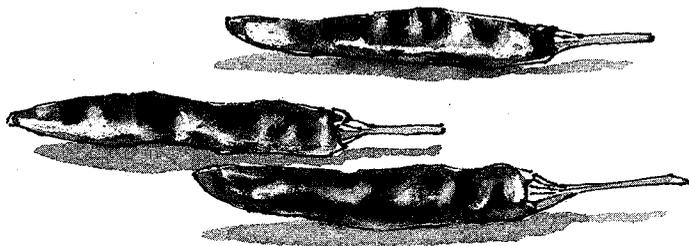
I. 会員の異動(敬称略)

入 会

入会年月日	社 名	代 表
2004.4.26	カゴメ(株)総合研究所	バイオジェニックス研究部部长 稲熊 隆博

評議員の交代

交代年月日	社 名	新	旧
2004.4.12	三菱化学フーズ(株)	学術調査部長 阿部 貴宏	常勤監査役 山口 忠重
2004.4.19	シンジェンタシード(株)	代表取締役社長 矢込 俊吾	営業・開発本部長 谷川 敬次郎
2004.4.26	クノール食品(株)	商品開発研究所部長 和田 吉正	取締役商品開発研究所長 伊賀 維津雄
2004.5.10	オムロンヘルスケア(株)	商品事業統括部 生体計測事業部 肥満ソリューショングループ 金 家正	商品事業統括部 肥満ソリューション課 小川 浩司
2004.5.17	大正製薬(株)	セルフメディケーション事業グループ R&D担当 執行役員 福留 潤一	セルフメディケーション研究開発部門 取締役 相原 弘和



504720

## Ⅱ. ILSI Japanの主な動き (2004年3月～2004年5月)

※特記ない場合の会場はILSI Japan会議室

3月 3日	事務局会議
”	Vahouny シンポジウム打合せ
3月 4日	バイオテクノロジー研究部会
3月 8日	運営委員会
3月 9日	ILSIグローバル事務局長電話会議
3月10日	食品リスク研究準備委員会
3月11日	ISO/TC34/WG9専門分科会に出席(農林水産消費技術センター)
3月18日	理事会
3月19日	冠講座幹事会
3月24日	編集部会
”	食品安全研究部会/アレルギー分科会
3月26日	糖類部会
3月31日	茶類部会
4月 5日	Vahouny シンポジウム企画委員会
4月 6日	食品産業コーデックス対策委員会に出席(食品産業センター)
4月 7日	事務局会議
4月13日	運営委員会
4月14日	食品安全部会/オフフレーバー分科会
4月15日	国際協力委員会
4月16日	バイオテクノロジー研究部会
4月20日	機能性食品科学戦略会議
4月22日	糖類部会
4月23日	編集部会
4月26日	食品安全部会/調査分科会
4月27日	香料調査研究検討会
”	Vahouny シンポジウム企画委員会
4月29～30日	ILSI東南アジア地域支部総会に出席(シンガポール)
5月 7日	本部理事会対応打合せ
5月11日	会計システム打合せ
”	ILSIグローバル事務局長電話会議
5月17日	Vahouny シンポジウム組織委員会、企画委員会
5月19日	講演会「食品の安全に関わるリスクについて」(弘済会館)
5月20日	機能性食品科学戦略会議
”	栄養部会
”	ISO/TC34/WG9専門分科会に出席(農林水産消費技術センター)
5月21日	ISO/TC34/WG8専門分科会に出席(農林水産消費技術センター)
5月26日	編集部会
5月31日	食品安全部会/微生物分科会

## Ⅲ. ILSIカレンダー

### 栄養部会セミナー

2004年9月2日

場所未定(東京)

塩飽 邦憲先生(島根大学医学部) 「アジア人における肥満の評価方法について」

ほか、1~2名の演者を予定

### Vahouny・ILSI Japan 難消化性糖質国際シンポジウム

2004年9月27~29日

東京、渋谷区代々木(国立オリンピック記念青少年総合センター)

参加費:一般 40,000円

会員(後援団体会員を含む) 30,000円

## Ⅳ. 発刊のお知らせ

### 栄養学レビュー (Nutrition Reviews日本語版)

第12巻 第3号(2004/SPRING)

総説:大豆レクチンとルナシンの抗癌作用の可能性について

水分補給——21世紀の課題

アテローム性動脈硬化における血管内皮細胞の活性化を調節する食事脂肪酸の作用機構

報告:亜鉛の摂食調節——ニューロペプチドYの役割

アブラナ科の野菜にみられる癌予防効果は抗酸化剤応答配列(ARE)で説明がつくであろう

食事による癌予防を研究するための消化管腫瘍マウスモデル

HIVの母子感染とビタミンAおよび $\beta$ -カロテンの効果

アディポネクチン——エネルギーホメオスタシスの制御者

鉄とパーキンソン病——キレート剤は救いとなるか

過体重と肥満状態は短命の予測値に関係している

肥満とメタボリック症候群における人種差の特徴の理解

日本の動向:健康増進法——背景と狙い

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

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

ILSI Japan ホームページ (<http://www.ilsijapan.org/ilsijapan.htm>)

### ○ 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.	
イルシー No. 31～No. 69	ILSI Japan機関誌 (内容・在庫等についてはホームページをご覧くださいか、事務局にお問い合わせ下さい)	1992. 6～ 2002. 1.	
No. 70	健康科学とそのあるべき姿、キノコが産生する生体機能調節物質、酸乳由来ブヘ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周辺をめぐる世界の動向	2002.10.	
No. 73	食の安全に今後もねばり強く取り組む、ILSI Japanの新たな飛躍を期待して、ミネラルの生理機能(1)ーカルシウムを中心にー、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、茶葉分析プロジェクト始動、【資料】韓国における健康機能食品に関する法律	2003. 1.	
No. 74	リスクコミュニケーションについて、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)ー微量元素ー、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、水の安全性評価ー水質基準に基づく水の品質保証ー、水の安全とモニタリング・データの信頼性、微生物組換え体利	2003. 7.	

No. 76	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	2003.10.	
No. 77	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	2004. 1.	
No. 78	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、サウロポス・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. 4.	
No. 79	東京大学ILSI Japan寄付講座発足に寄せて、茶カテキンの体脂肪低減作用、ニュートリゲノミクスを基盤とした健康長寿科学創成の試み、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」、東京大学大学院農学生命科学研究科 イルシージャパン寄付講座「機能性食品ゲノミクス」開設記念式典概要報告、FAO/WHO合同食品規格計画 第25回栄養・特殊用途食品部会 会議報告、ILSI HESIランチョン・セミナー開催、2004年度ILSI Japanライフサイエンス研究活動計画、2004年度ILSIグローバル（本部）総会報告	2004. 7.	
	さらなる食品の安全性の確保に向けて、食品安全委員会の発足と食品安全のこれから、牛乳由来の骨強化成分「MBP®」の機能、多因子疾患としてのアレルギー予防の展望—遺伝・環境因子両面からのアプローチ、ダイオキシン類の耐用摂取量の設定と安全性評価、食品安全研究部会での「食品の異臭」に関する取り組み概要、トリクロロアニソール（TCA）による食品のカビ臭オフ・フレーバーとその防止策、酸性飲料におけるオフ・フレーバー ～グアアイアコール～、食品リスク研究準備委員会の活動報告、第4回アジア食品安全・栄養会議報告、「バイオテクノロジーを用いて開発された栄養食品—アジアでの取り組み—」に関するシンポジウムとワークショップ、Vahouny-ILSI Japan難消化性糖質国際シンポジウム（2004）、食品アミノ酸の適正摂取の評価に関する第3回ワークショップ		
栄養学レビュー	Nutrition Reviews日本語版 （第1巻～第9巻までの内容についてはホームページをご覧ください、事務局にお問い合わせ下さい）	1992.10～	建帛社
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. 8. 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—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	2002. 8.	

第11巻第1号	<p>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</p> <p>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</p>	2002.10.	
第11巻第2号	<p>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<sub>12</sub>欠乏、TNF-αおよび上皮増殖因子—ビタミンB<sub>12</sub>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</p>	2003. 2.	
第11巻第3号	<p>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</p>	2003. 5.	
第11巻第4号	<p>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</p>	2003. 8.	
第12巻第1号	<p>大豆イソフラボン、可溶性接着分子、プロバイオティクス、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型糖尿病易罹患者素因保持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</p>	2003.11.	
第12巻第2号	<p>機能性食品に含まれるイソフラボンの生理活性、小児期における過体重は成人の健康に影響を及ぼすか、体重管理における人工甘味料の有効性、乳糖不耐症、ピロロキノリンキノン(PQQ)</p>	2004. 2.	
第12巻第3号	<p>大豆レクチンとルナシンの抗癌作用の可能性について、水分補給—21世紀の課題、亜鉛の摂食調節—ニューロペプチドYの役割、食事による癌予防を研究するための消化管腫瘍マウスモデル、アディポネクチン—エネルギーホメオスタシスの制御者、過体重と肥満状態は短命の予測値に関係している、健康増進法—背景と狙い</p>	2004. 5.	

## ○ 栄養・エイジング・運動

	誌名等	発行年月	備考
国際会議講演録	栄養とエイジング(第1回「栄養とエイジング」国際会議講演録)	1993.11.	建帛社
国際会議講演録	高齢化と栄養(第2回「栄養とエイジング」国際会議講演録)	1996. 4.	建帛社
国際会議講演録	長寿と食生活(第3回「栄養とエイジング」国際会議講演録)	2000. 5.	建帛社
栄養学レビュー特別号	ケログ栄養学シンポジウム「微量栄養素—現代生活における役割—	1996. 4.	建帛社
栄養学レビュー特別号	「運動と栄養」—健康増進と競技力向上のために—	1997. 2.	建帛社
栄養学レビュー特別号	ネスレ栄養学会議「ライフステージと栄養」	1997.10.	建帛社
ワーキング・グループ報告	日本人の栄養	1991. 1.	
ILSI Japan Report Series	食品の酸化機能とバイオマーカー	2002. 9.	
ILSIヨーロッパモグラフィシリーズ	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.	
ILSI Japan Report Series	機能性食品科学とヘルスクレーム	2004. 1.	

## 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

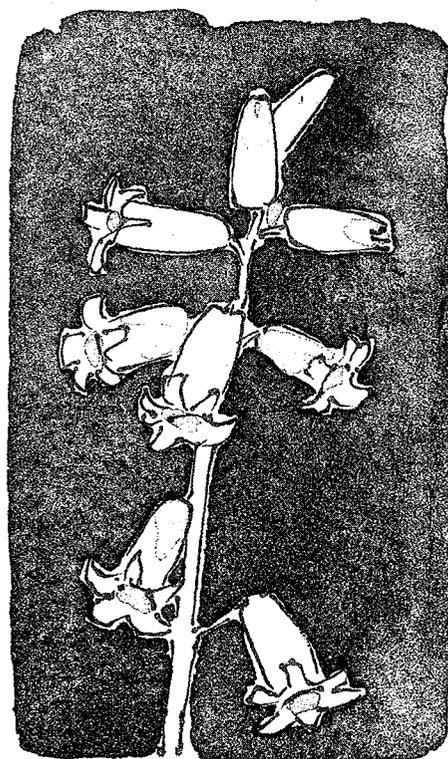
	誌名等	発行年月	備考
国際会議講演録	国際シンポジウム 糖質と健康 (ILSI Japan20周年記念国際シンポジウム講演録・日本語版)	2003. 12.	
国際会議講演録	Nutrition Reviews -International Symposium on Glycemic Carbohydrate and Health (ILSI Japan20周年記念国際シンポジウム講演録・英語版)	2003. 5.	
ワーキング・グループ報告	砂糖と健康	1990. 9.	
ILSI砂糖モノグラフシリーズ	糖と栄養・健康—新しい知見の評価(翻訳)	1998. 3.	
ILSI砂糖モノグラフシリーズ	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 (Am. J. Clin. Nutr., 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ー加工食品を上手においしく食べる話ー (「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.



5047200

### 次号 予告(2004年10月発行予定)

巻頭言は本年より新しく本協会の理事に就任された、株式会社三菱化学生命科学研究所 関谷剛男氏にご執筆いただきます。「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」、「ヘルスクレームの科学的根拠」の各シリーズも継続して掲載するほか、食品安全、Risk Assessment、Codex表示部会などについて取り上げます。

### 編集後記

暑い夏がやってまいりました。内閣府食品安全委員会の活動もますます具体化してきたようです。今号では巻頭言として食品安全委員会の寺田雅昭委員長に委員会の指針を、また一色事務局次長に具体的な活動内容をご執筆いただきました。

長らく編集委員長として本誌の発行に当たってまいりましたが、次号よりその任をバトンタッチさせていただくことになりました。これまで、ご期待に添えない点多々あったかと存じますが、この10年の間に本誌の出版を通してILSI Japanの存在と事業内容を紹介できたと自負しております。食品関連の分野のみならず、健康・栄養・安全・環境に関わるさまざまな局面で、国内外からますます期待される協会に発展することを期待します。本誌ともども皆様方からのご協力をお願いいたします。

(T.H.)

# イルシー ILSI JAPAN No.79

---

2004年7月 印刷発行

特定非営利活動法人

日本国際生命科学協会 (ILSI JAPAN)

理事長 木村修一

〒102-0083 東京都千代田区麹町2-6-7

麹町R・Kビル1階

TEL 03-5215-3535

FAX 03-5215-3537

ホームページ <http://www.ilsijapan.org/>

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

- Ensuring the Highest Food Safety
- Food Safety Commission and Food Safety for Future
- Health Function Claims and the Scientific Substantiation – 10 –  
Effect of Milk Basic Protein “MBP®” on Bone Metabolism
- Applying Nutrigenomics to Food Sciences – 6 –  
Allergy Prevention as Multi-factorial Disease  
—Approach to Genetic and Environmental Factor
- The Recent TDI Derivation and Risk Assessment of the Dioxin
- <Off-flavor in Food>
  1. Outline of the Research Activity on the Off-flavor in Food in ILSI Japan  
Food Safety Research Committee
  2. Prevention of Musty Off-Flavor (TCA) Migration into Foodstuffs
  3. The Off Flavor in the Beverage –Guaiacol–
- Action Report of the Preparatory Committee on Food Risk Analysis
- Activities of ILSI Entities
  1. Report on 4th Asian Conference on Food and Nutrition Safety
  2. Report of “Pre-conference Symposium & Workshop: Biotechnology-derived  
Nutritious Foods -Challenges and Opportunities in Asia”
- The Vahouny-ILSI Japan International Symposium on Non-digestible  
Carbohydrate (2004)
- The Third Workshop on the Assessment of Adequate Intake of Dietary Amino Acids
- Flash Report  
—Subsequent Progress of Iron Deficiency Elimination Action in  
Developing Countries