

イリシー ILSI JAPAN

2005

No.

84

目次

- 食品安全にむけた国立医薬品食品衛生研究所の役割
国立医薬品食品衛生研究所 長尾 拓
- シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」 —11—
Packaging the Genome to Accelerate Biotechnology
アフィメトリクス社 ジョン・ブルーム
- 臨床栄養管理
徳島大学大学院 武田 英二
- 2つのフードチェーンのはざままで
食品の安全性確保と食品によるアレルギーをながめる
武庫川女子大学 扇間 昌規
- 伝承生薬に抗腫瘍薬のシーズ物質を求めて
東京薬科大学 竹谷 孝一
- ILSI 本部リスク研究所 Dr. Isabel Walls 講演会
——米国におけるリステリア (Listeria monocytogenes) のリスク——
- ILSI-IFBiC / ILSI Japan バイオテクノロジー・シンポジウム/ワークショップ
- 2nd JOCS-ILSI Japan Joint Symposium 2005
「油脂で創る健康」最新の油脂研究と栄養行政の新しい動き
- FAO/WHO合同食品規格計画 第28回コーデックス委員会(総会)報告
- 今ILSIでは
ILSI環境保健科学研究所(HESI)事務局長、Dr. Holsapple 来日
- フラッシュ・レポート
第5回食品リスク研究講演会
——食経験の少ない食品の安全性評価について——
特別サマーセミナー「パブリックヘルスと栄養疫学、日本と米国の例」



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400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。



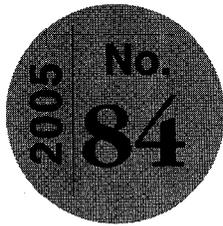
イルシ ILSI JAPAN

目次

- 食品安全にむけた国立医薬品食品衛生研究所の役割1
長尾 拓
- シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」 —11—6
Packaging the Genome to Accelerate Biotechnology
ジョン・ブルーム
- 臨床栄養管理14
武田 英二
- 2つのフードチェーンのはざままで
食品の安全性確保と食品によるアレルギーをながめる22
扇間 昌規
- 伝承生薬に抗腫瘍薬のシズ物質を求めて33
竹谷 孝一
- ILSI本部リスク研究所Dr. Isabel Walls講演会
——米国におけるリステリア (*Listeria monocytogenes*) のリスク——45
高橋 観二郎
- ILSI-IFBiC / ILSI Japan バイオテクノロジー・シンポジウム/ワークショップ ..52
橋本 昭栄
- 2nd JOCS-ILSI Japan Joint Symposium 2005
「油脂で創る健康」最新の油脂研究と栄養行政の新しい動き58
米久保 明得 / 桂木 能久 / 松本 晁暎 / 竹内 弘幸

FAO/WHO合同食品規格計画	66
第28回コーデックス委員会（総会）報告	
岩田 修二	
今ILSIでは	83
ILSI環境保健科学研究所（HESI）事務局長、Dr. Holsapple 来日	
武居 綾子	
フラッシュ・レポート	86
——第5回食品リスク研究講演会	
——食経験の少ない食品の安全性評価について——	
——特別サマーセミナー「パブリックヘルスと栄養疫学、日本と米国の例」	
会報	
I. 会員の異動	90
II. ILSI Japanの主な動き	91
III. ILSIカレンダー	91
IV. 発刊のお知らせ	92
V. ILSI Japan出版物	93
VI. 新着図書・資料のご案内	97





イロシ ILSI JAPAN

CONTENTS

- The Roles of National Institute of Health Sciences (NIHS) in the Food Safety Assessment**1
TAKU NAGAO
- Applying Nutrigenomics to Food Sciences —11—**6
Packaging the Genome to Accelerate Biotechnology
JOHN BLUME
- Clinical Nutritional Care**14
EIJI TAKEDA
- Food Allergy Is a Coupling Factor That Links the Two Food Chains in Respect to Food Security**22
MASANORI SEMMA
- Searching Works for Antineoplastic Substances from Traditional Crude Drugs**33
KOICHI TAKEYA
- The Lecture Meeting by Dr. Isabel Walls (Senior Scientist, ILSI Risk Science Institute) ···45**
– Control of *Listeria monocytogenes* in Foods in the USA –
KANJIRO TAKAHASHI
- ILSI-IFBiC / ILSI Japan Biotechnology Symposium/Workshop**52
SYOEI HASHIMOTO
- The 2nd JOCS-ILSI Japan Joint Symposium 2005**58
Topics of Fats and Oils: New Trends of Scientific Evaluation and Nutritional Policy
AKIE YONEKUBO / YOSHIHISA KATSURAGI
AKITERU MATSUMOTO / HIROYUKI TAKEUCHI

Report of the 28th Session of Codex Alimentarius Commission66
SHUJI IWATA

HESI Executive Director, Dr. Holsapple in Japan83
AYAKO S. TAKEI

Flush Report86
—— Safety Assessment of Foods without a Long History of Use
—— Summer Seminar “Public Health and Nutritional Epidemiology — Cases in Japan and the US”

From ILSI Japan

I. Member Changes 90
II. Record of ILSI Japan Activities 91
III. ILSI Calendar 91
IV. ILSI Japan's New Publications 92
V. ILSI Japan Publications 93
VI. New Publications and Documents from ILSI Entities & Other 97



食品安全にむけた国立医薬品食品衛生研究所の役割

国立医薬品食品衛生研究所
所長

長尾 拓



要 旨

厚生労働省直轄の研究所である国立医薬品食品衛生研究所は、医薬、食品行政の内外ネットワークの要として、食品の安全性に深くかかわっている。所員は国際会議にも招かれて活躍しているが、従来からILSIとの関係は少なからずあった。一方、食品安全委員会においては、専門科学者として、安全性評価の審議に参加している。

仕事の内容は、主に化学物質（農薬、汚染物質、食品添加物等）、生物系（微生物やかび毒）、および新開発食品（遺伝子組換え食品、健康食品等）にわけられ、特に、食薬の境界領域にある健康食品は問題が多く、我々の研究所の役割は大きい。その他、食物アレルギーも扱っている。近年、情報分野も強化し、食品の安全性情報および解析の発信もしている。最後に、レギュラトリー・サイエンスの考え方と食品安全フォーラムについて基本的スタンスを述べた。

今後とも、本研究所とILSIとの関係は相互に深めていくことが望まれる。

<Summary>

NIHS serves as a center for assessing the food safety in Japan, as well as a base of the food and drug regulation. NIHS has also contributed to a community that is comprised of international and domestic food safety agencies, including Codex, OECD and Japan Food Safety Commission.

NIHS is a branch within the Ministry of Health, Labour and Welfare, and conducts researches for ensuring safety of three categories of foods; (i) chemicals (pesticides, food contaminants, food additives, etc.), (ii) biological substances (microorganisms, fungus toxins, etc.), (iii) newly developed food materials (genetically modified foods, health foods, foods that are not clearly categorized into food or drug, etc.). Unlike conventional foods, experience and expertise with the category (iii) are very limited, and NIHS is only one research institute responsible for evaluating the safety of both food and drug in Japan. Therefore, our institute may be most characterized by the safety evaluation of the category (iii). In addition to the three categories above, we continuously monitor information about food allergens and conduct researches on them to protect the consumers. NIHS is also responsible for helping the public get the accurate, science-based information about food safety to improve their health. Notably, NIHS has distributed the latest food safety information around the world on the web, and has offered a web-based public and comprehensive database of food

allergens. Furthermore, NIHS provides supports for the Food Safety Forum, which is organized by the Regulatory Science Council of the Pharmaceutical Society of Japan.

NIHS recognizes that communications and collaborations among a variety of agencies and organizations with different missions are critical for development and application of science-based food safety regulation. The link between ILSI and NIHS will definitely help improving the international standards of food safety risk assessment.

1. はじめに

世を挙げて食の安全が叫ばれている。ほんの少し歴史をさかのぼれば、食は生き長らえるための手段そのものであり、飢餓を逃れるために如何に食を確保するかが社会問題であった。現在、生活レベルの向上により美食の流行と相まって食の安全への意識はさらに高揚し、生活の基盤である食に対する人の過敏性と、その安全に関わる、リスクコミュニケーションを含めた研究業務の重さを再認識せざるを得ない状況にある。

当国立医薬品食品衛生研究所(国立衛研)は、医薬品、食品をはじめ国民生活に密接に関連する化学物質の品質、有効性ならびに安全性の評価に関する試験・研究を行なっている厚生労働省管轄の研究機関である。平成14年4月の組織再編で、厚生労働省直轄研究所の食品関連部門が、当研究所に統合され、当所食品部門は、化学物質系、生物系、新開発食品系にわたるさらに広い範囲の食品の安全性の評価に関する試験研究を担うことになっ

た(表1)。体制としては、(a)理化学関連の食品部と食品添加物部、微生物関連の衛生微生物部と食品衛生管理部からなる食品分野、(b)安全性生物試験研究センターの毒性部、病理部、変異遺伝部、総合評価研究室、さらに機能生化学部を加えた生物系分野、(c)安全情報部の食品担当部署からなる情報関連分野よりなり(図1)、国内外に多くのネットワークを持ちながら、試験研究を推し進めている。

以下、化学物質系、生物系、新開発食品系にわけて、最近の主な研究内容を記述し、次いで、国際活動、情報関連分野につき、研究内容の記述を行なうが、詳しくは、各部のホームページ等を参照いただきたい。

2. 化学物質系

(1) 農薬等

現在、残留農薬等はネガティブリストで規制されている。これは、原則、残留してはいけない農薬等だけをり

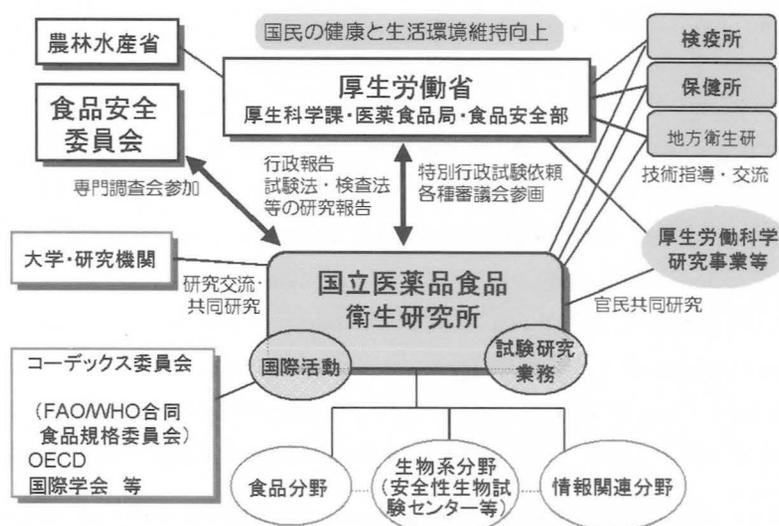


図1 食品安全のネットワークにおける国立医薬品食品衛生研究所の役割

Figure 1 The roles of National Institute of Health Sciences in the network of food safety

ストにしたものであるが、近年、食品添加物規制の考え方と同様、使えるものだけをリストにしたポジティブリストの考え方に変わってきた。平成17年11月に告示され、6カ月の猶予期間をおいた後、平成18年5月からの施行が予定されている。当所食品部が中心となり、全国の地方衛生研究所や登録検査機関の協力のもと、分析法開発が進められている。動物用医薬品についても公定分析法の検討等、常に行政と連絡をとりながら対応している。

(2) 各種汚染物質

「食品汚染物の一日摂取量調査」を、1970年代から地方衛生研究所と共同で実施してきている。また近年では、ダイオキシン類の摂取量調査も実施している。これらのデータは、各省庁の委員会や報道でいつも引用される、日本人についての基礎データとなっている。

(3) 食品添加物

現在日本では食品添加物は指定制度であり、申請により認可を受けたもののみが使用可能である。この考え方に基づいて、(i)指定申請された添加物の規格・試験法の妥当性の検証、(ii)平成7年度に指定免除で使用が認められた既存添加物の安全性評価が行なわれている。なお、この既存添加物の安全性評価については、現在も継続中であるが、この中で、安全性生物試験センターで試験を行った「アカネ色素」が、安全性に問題があることがわかり、リストから削除された。

また、(iii)国際的に汎用されている食品添加物、香料化合物を新規に食品添加物に指定するという施策の転換に基づいて、順次規格基準の設定を行っている。さらに、第8版食品添加物公定書の改正を、今年度末の告示を見据え、現在、最終報告書作成を行っている。さらに、食品衛生法の器具・容器包装の規格試験法の全面改正を検討してきており、今秋の告示に向けて現在、薬事・食品衛生審議会において審議中である。

3. 生物系

(1) 微生物

食中毒菌に関するものとしては、生食用の食肉、野菜等とかかわる腸管出血性大腸菌およびサルモネラ食中毒の予防に関する基礎研究を行っている。また、近年問題

視されてきているピブリオ、赤痢菌等についても原因食品での生態および検査手法に関して地方衛生研究所の協力を得ながら研究を進め、リスクアセスメントのための基礎データを収集しているところである。遺伝子組換え微生物応用食品の安全に関する研究として、乳酸菌およびモデル組換え乳酸菌を用いて、動物腸管内での遺伝子の漏出、免疫源となる微生物の安全性をどのように評価して行くべきかを示した。

(2) かび毒

我が国でまだ基準値が設定されていないが国際的に対応が急がれているカビ毒を対象に、基準値設定の根拠となる科学的基礎データを現在収集している。また、主要なカビ毒による食品の汚染実態調査や腸内細菌によるアフラトキシンB1の分解に関する研究、食品中のアフラトキシンやデオキシニバレノールの分析法に関する研究を行っている。

4. 新開発食品系

(1) 遺伝子組換え食品

遺伝子組換え食品等のバイオテクノロジー応用食品については、1)安全性に関する科学的知見の蓄積、2)安全性審査基準への反映、検査体制の確立を目的として研究を行なっている。組換え食品の安全性評価では、導入遺伝子産物の安定性、アレルギー性について、重視して研究を行なっており、より一層の安全確保、消費者の不安解消に努めている。また、安全性未審査の遺伝子組換え食品の国内での流通を未然に防ぐため、Bt10トウモロコシとBtライスに対する定性分析法を作成した。

(2) 健康食品等

健康食品分野をはじめ、絶えず、*ad hoc*の検討課題が山積している。

例えば、アマメシバの健康被害物質の探索などの研究を行なってきた。また、健康食品で薬品成分が入っている場合などは、食品と薬品の両方を扱っている当研究所が対応することが適切と考えられる。

5. その他

昨年秋に東北・北陸地方を中心に多数発生したスギヒ

ラタケ摂取によると思われる急性脳症に関しては、スギヒラタケの化学分析、対応研究の検討も協力機関と共同で行なっている。また、平成13年4月にアレルギー物質を含む食品に関する表示制度が創設され、特定原材料(卵、乳、小麦、そば、落花生の5品目)を含む食品については、特定原材料を含む旨の表示が義務付けられた。食物アレルギーに関しては、1)食品アレルギー検知キットの開発とバリデーション、2)食物アレルギーの標準品開発に関する研究を行なっている。

6. 国際活動

国際的活動としてFAO/WHOの食品規格委員会であるコーデックス委員会の食品衛生部会(CCFH)、遺伝子組換え食品特別部会(CTFBT)、分析サンプリング法部会(CCMAS)、食品添加物専門家会議(JECFA)に委員としてあるいは厚生労働省のアドバイザーとして参加し、規格および安全性の評価に携わっている。また、WHOの微生物リスクアセスメント(JEMRA)や国際食品微生物規格委員会(ICMSF)に委員として参加している。さらに、OECDの高生産量化学物質評価プログラム、新規開発食品・飼料に関するタスクフォース会合に出席し、安全性評価に必要となる情報の収集に努めている。また、ILSIとの関係では、微生物関連分野、遺伝子組換え食品分野の国際シンポジウムやILSI主催の国際学会などの学会で、当所職員が講演を行う場合があり、国際的基準の作成にいたる過程で、協力を行なっている。

7. 情報関連分野

2003年4月に組織再編により安全情報部ができ、新たに食品の安全性に関する情報の調査・研究に係わる2室(食品微生物情報および食品化学物質情報)が加わった。

活動としては、1)「食品安全情報」の定期発行；WHOやFAOなどの国際機関、EU、米国、英国、カナダその他各国の食品の安全性に関する最新情報、アラート情報、規制情報などを日常的にモニターして、その中から重要と思われるニュースや情報を中心に要約を作成し、「食品安全情報」として隔週で当所ホームページから提供している。2)上記の「食品安全情報」の他、食品添加物等の規制データベース、国内外で問題となった事項について情報を収集した「トピックス」、厚生労働

省との協力のもとに同省の通知等を収載した「最新のお知らせ」などを当所ホームページの食品関連サイトから提供している。3)食品の安全性に関する情報の調査と解析:食品の安全性に関する国内外の情報のうち特に重要と思われる事項について、食品の化学物質に関する情報、食品微生物に関する情報に分けて、より詳細な文献や情報の調査および解析を行っている。例えば、これまでメチル水銀や残留ホルモン剤に関する情報調査を行っており、これらは国としてのリスク評価作業に活用されている。また、アレルギー・データベースの構築をし、当研究所ホームページから提供している。

8. レギュラトリー・サイエンスと食品安全フォーラム

国立医薬品食品衛生研究所は、「科学技術を人間に最も望ましい形に調整する」というレギュラトリー・サイエンスの概念を常に意識して業務を遂行している。2年前の食品安全フォーラムで内山充名誉所長は次のように述べている。「食品におけるレギュラトリー・サイエンスの最終目標は、食による健康の維持向上である。単純に安全を確保するだけでよいというものではない。また、食品に関連する新知識や新技術を生み出すだけで満足せず、それをいかに国民生活と国民の健康向上に結びつけるかが重要である。そのために、手段あるいはメディアとして行政の役割は大きい。」

医薬品では、すでに産業界と行政および大学がオープンに議論できるフォーラムを複数立ち上げている。そして、本年、東京大学に医薬品評価科学講座が発足し、活発な活動を開始している。日本薬学会のレギュラトリー・サイエンス部会の活動の一部として行なっている食品安全フォーラムも国立衛研からさらに大学等へと輪を広げてゆきたい。このフォーラムは、ILSIの活動目的に合致している部分もあると思うので、交流は双方に有益であろう。

略歴

長尾 拓(ながお たく)薬学博士

- | | |
|-------|------------------------------------|
| 1965年 | 東京大学薬学部 卒業 |
| 1967年 | 東京大学大学院薬学系研究科修士課程 修了 |
| 1967年 | 田辺製薬株式会社生物研究所 |
| 1989年 | 東京大学薬学部教授 (毒性薬理学講座) |
| 1997年 | 東京大学大学院薬学系研究科教授 (薬効安全性学) |
| 2001年 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 2002年 | 国立医薬品食品衛生研究所所長 |
| [受賞] | 日本薬学会技術賞 (共同)「塩酸ジルチアゼム」
(1988年) |

シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」- 11 - PACKAGING THE GENOME TO ACCELERATE BIOTECHNOLOGY

Affymetrix Inc.
Vice President, RNA Products

John Blume, Ph.D.



The year 2003 marked the completion of the human genome project. We now find ourselves in the wonderful position of trying to make sense of the 3.1 billion bases that define us as humans. Scientists today have the daunting task of leveraging the genome sequences for the benefit of humankind - to develop new drugs and to better combat disease.

However, for most researchers, sifting through the avalanche of genome sequence to identify biologically important genetic information has been difficult, impractical and many times impossible. Less than a decade ago, we existed in a world where analyzing 10 to 100 genes made up more than enough research for a Ph.D. thesis. Today, scientists use microarrays to simultaneously monitor thousands of genes in a single experiment. And to fully explore the complexity of the genome, recent data tells us that we need to analyze even higher numbers of genes and transcripts than the original 30-50,000 predicted from early drafts of the human genome sequence. Additionally, we need to examine the millions of genetic polymorphisms that make each of us unique.

The invention of high-density microarray technology¹⁻³⁾ revolutionized broad scale genetic analysis and provided scientists with the tool needed to for genome-wide discovery^{4,5)}. This technology is bringing the genome to individual scientists, industrial scale initiatives, and ultimately the clinic.

Technology and the Genome

Genetic information content on microarrays has continually increased in part due to locating the business in Silicon Valley. Just as Moore's Law⁶⁾ benefits neighboring semiconductor firms, photolithographic manufacturing methods (Figure 1) have allowed DNA array information content to increase nearly 100 fold in the past 10 years. The first commercial arrays sold in 1994 contained 16,000 probes; in 2004, commercial arrays accommodated over 1.3 million probes, able to measure expression for all known protein-coding genes in the human genome - nearly 50,000 transcripts - with 11 fold redundancy.

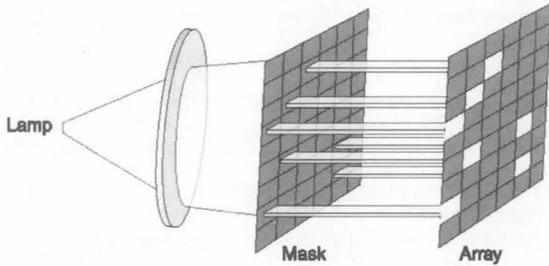


Figure 1 Through a combination of photolithography and combinational chemistry, high-density microarrays offer more genetic information than ever before, including the complete known coding content of the human genome.

Yet, microarray technology has tremendous room for continued growth - submicron lithographic methods are routinely used in semiconductor fabrication - allowing for higher-densities and more content on the same sized arrays, with the same flexibility for different “power” present in the microprocessor industry. Microarray technology enables scientists to explore multiple views of the genome in all its dimensions, including gene expression and DNA analysis.

Expression Analysis

High information content tools for genetic analyses allow researchers to look at the entire genome at one time. This objective and hypothesis-free analysis method has enabled scientists to discover the genetic pathways that are disrupted in a wide range of diseases, from cancer to multiple sclerosis^{7,8)}. The literature is now replete with examples in which these high information genetic analysis tools have been used to extend our molecular understanding of disease and to identify the pathways which modulate it. Furthermore, the successful use of expression profiling to classify complex diseases allows researchers to identify genetic changes that are more likely to be causative of disease and, therefore, better diagnostic indicators and novel therapeutic targets. Across multiple disciplines, gene expression analysis is helping scientists to discover drugs, stratify disease, predict patient outcome, and make better therapeutic choices.

Nowhere is this fundamental change more profound than in cancer research, where hundreds of microarray studies are offering new hope for diagnosing, classifying and treating both common and rare cancers (Figure 2).

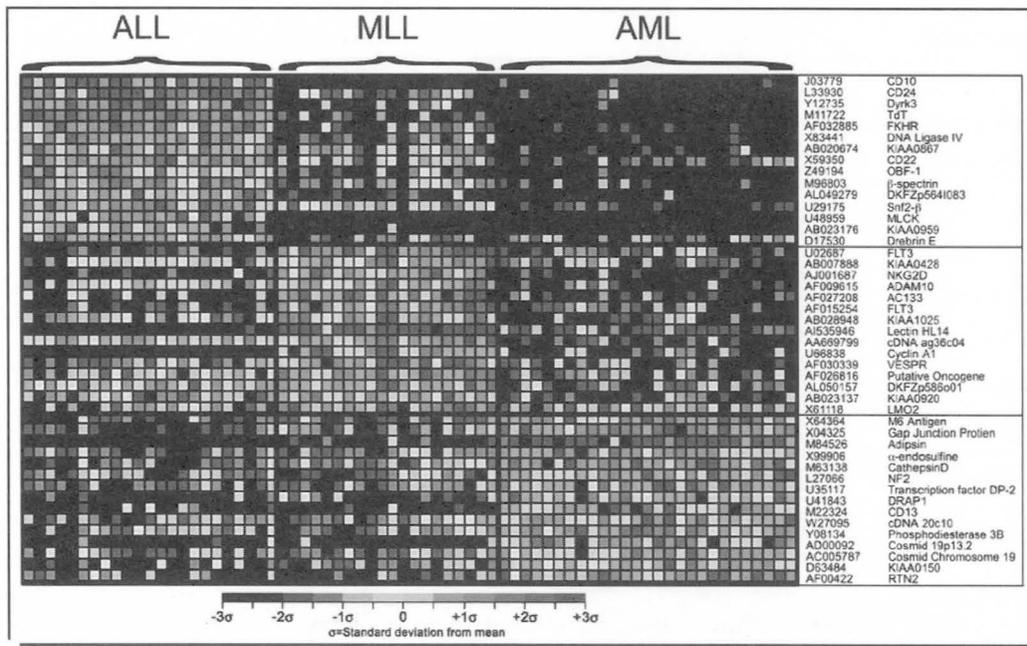


Figure 2 Expression profiling by Armstrong *et al.*, classified patient samples to the appropriate type of cancer (acute lymphoblastic leukemia, mixed lineage leukemia or acute myelogenous leukemia with 95% accuracy. Acute lymphoblastic leukemia patients with a MLL gene translocation have a particularly poor prognosis⁷⁾.

Studies on medulloblastoma⁹⁾, prostate cancer¹⁰⁾, breast cancer^{11,12)}, lung cancer¹³⁾, colon cancer¹⁴⁾, renal cell carcinoma¹⁵⁾, and diffuse large B-cell lymphoma¹⁶⁾ are just a few examples of cancers in which established gene expression classification systems have been developed, often offering important prognostic indications for cancer outcome and recurrence, as well as patient response to treatment. Studies have thus far been retrospective, but future maturation and commercialization of the technology, promises prospective uses in the clinic and direct impact on patient treatment.

Splice Variants

A large part of proteome diversity is a direct result of changes in splicing patterns. High-density microarrays provide the processing power needed to measure the large number of splice variants that are generated from limited numbers of gene structures. Scientists are now using microarrays to measure approximately one million known or predicted exons, providing high-resolution information that is helping uncover the details of disease genetics. Exon arrays enable scientists to expand their search for the genetic causes of disease from the 30,000 known genes, to hundreds of thousands RNA transcripts in a single experiment.

While there are an estimated 30,000 genes in the human genome, each gene is typically comprised by 10 or more exons, small blocks of DNA that can rearrange or “splice” together to create different RNA transcripts. Those transcripts can each create a different version of a protein, which can directly affect health and disease development. Up to now, researchers have

had no practical way to look these alternative splice transcripts across the genome, giving them only a very limited picture of the mechanisms of disease. Exon arrays feature over five million probes used to measure expression from over one million exons.

Beyond the Coding Regions of the Genome

The data capacity now afforded by microarray technology is enabling the entire genome to be examined, not just the well-annotated portions. Gingeras et al. have used these microarrays to scan the entire non-repetitive sequence of the human genome. Strikingly, his research group found that up to 35 percent of the genome is actively transcribed and exported into the cytoplasm^{17,18)}-far exceeding the previously estimated 2 percent. In addition, by simply looking across eight chromosomes, his group identified another approximately 1 million unique transcription fragments not present in any existing database. As a result of such discoveries in organisms ranging from human¹⁷⁻¹⁹⁾ to microbe²⁰⁾ to plant²¹⁾, a more complex view of genome structure and function is emerging. In addition to commonly accepted splice variants, array experiments have identified new regions of transcription, alternate start and stops sites, exotic forms

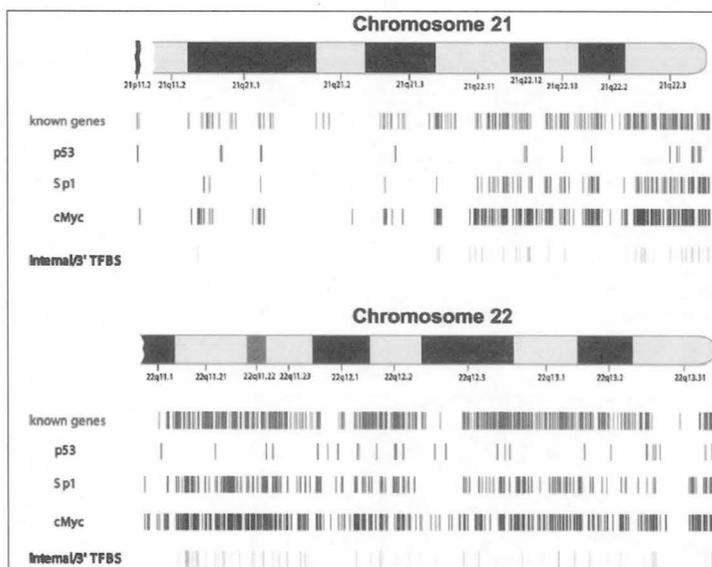


Figure 3 Cawley *et al.*, mapped transcription factor binding sites (TFBS) for Sp1, cMyc and p53 using microarrays representing the complete sequence (both coding and noncoding regions) of chromosomes 21 and 22. Their findings suggest over 50,000 binding sites for these three factors alone. Only 22% of the mapped factors are located at the expected 5' -termini of protein-coding genes, the remainder were either internal or 3' to known genes.

of splice structures, and coordinately regulated sense and antisense transcription. Future studies will undoubtedly uncover further layers of genome complexity, as scientists examine additional genome structure/function relationships, including transcription factor binding sites (Figure 3)¹⁹, sites of chromatin modification, sites of DNA methylation, and chromosomal origins of replication.

DNA Analysis

To fully understand human diversity, we first need to identify those regions of the genome where variation occurs and then develop high information tools to interrogate those differences. In a hallmark experiment, Perlegen Sciences Inc. used arrays to simultaneously resequence the entire non-repetitive regions of the genome. Just over 200 arrays, each containing over 60 million probes, are needed to resequence a complete human genome, and by scanning up to 50 genomes, Perlegen uncovered more than 3 million common single nucleotide polymorphisms (SNPs). As a new Silicon Valley based biotech startup, Perlegen created the first full-genome human haplotype map and has reached agreements with major pharmaceutical companies to conduct whole-genome population-wide association studies. These large scale pharmacogenomic studies are

expected to accelerate the development of important therapeutics and diagnostics while reducing the risk of adverse drug reactions²².

SNP information from Perlegen and from the public domain are now used in microarrays able to broadly genotype over 100,000 SNPs per individual in a single commercial microarray experiment^{23,24}. The ability to readily conduct broad-scale genotyping has revolutionized linkage analysis and association studies, allowing researchers to identify disease-associated genetic loci in record time for disorders ranging from diabetes²⁵ to macular degeneration²⁶. Array-based genotyping has also been successfully used for loss of heterozygosity (LOH) studies^{27,28} and chromosomal copy number studies²⁹, offering predictive results diagnostic for cancers such as melanoma³⁰.

While genotypic analysis of 100,000 SNPs is a formidable achievement, it is clear we will need even higher densities to fully understand the complex genetics of common diseases, such as hypertension or diabetes. A new generation of genotyping arrays covers more than 500,000 SNPs (Figure 4), enabling never before possible population-wide whole-genome association studies.

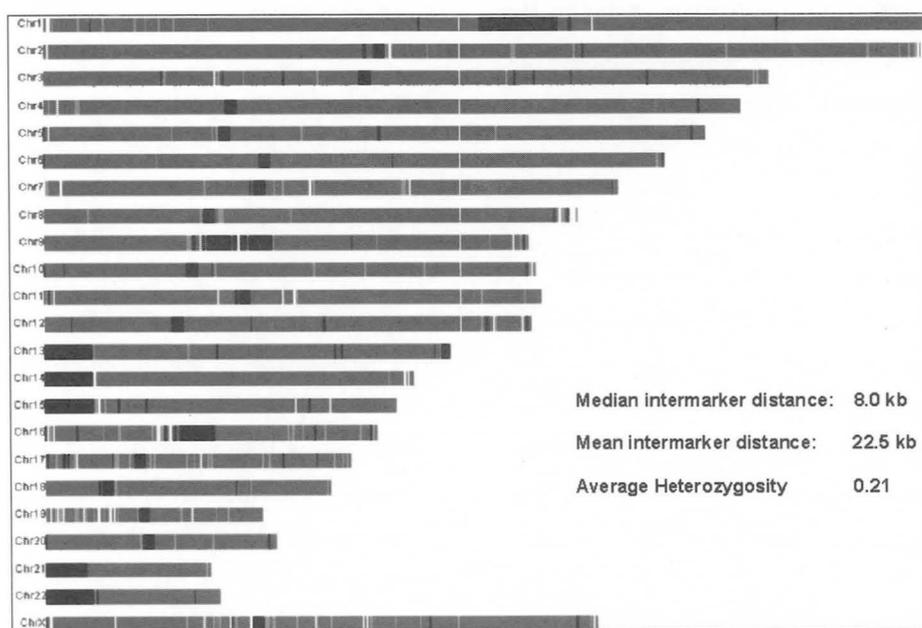


Figure 4 Microarrays for DNA analysis offer information rich tools with high-density SNP coverage distributed throughout the human genome.

For instance, the Harvard Medical School - Partners HealthCare Center for Genetics and Genomics is using these 500K arrays to investigate at an unprecedented scale the genetic origins of atherosclerosis, a condition where the arteries become clogged. More than 1,200 patient samples from the Women's Health Study will be genotyped for 500,000 SNPs. The Women's Health Study, an ongoing 10-year National Institutes of Health (NIH) funded study of cardiovascular events in 38,000 women.

Future Challenges and Standards

The ability to share data helps advance scientific discovery. As researchers compare their array data within and between laboratories, standardized array methodologies and data reporting criteria will be essential. We are actively involved in a number of consortia aimed to provide guidelines and standards for microarray applications. The Microarray Gene Expression Data (MGED) Society has taken the first step by developing data reporting guidelines^{31,32}, enabling scientists to properly compare data from different experiments. However, guidelines will also need to address variability in data generation and interpretation. There are at least four key areas for microarray optimization and standardization: study design, variation in platform, analysis method variation, and "back-end" statistical analyses³³. By standardizing each of these areas, complete microarray analysis can be performed according to defined standards and protocols necessary for regulated applications.

Developing the Microarray Ecosystem

Since the first description of microarray technology¹, an entire industry has evolved, including numerous types of compact microarray readers, robotic spotters, hybridization stations and reagents. This array ecosystem has now grown beyond its first market of basic scientific research, as companies like Roche and bioMerieux take the technology into clinical and consumer fields.

The Roche AmpliChip CYP450 Test is the world's first diagnostic microarray cleared for use in Europe and the United States to identify certain naturally occurring

variations in the drug metabolism genes, CYP2D6 and CYP2C19. Variations in these drug metabolizing genes affect the rate at which an individual metabolizes many common drugs used to treat diseases including cardiovascular disease, high blood pressure, depression and ADHD. Knowledge of these variations, when considered with other contributing factors, can help a physician select the best drug and set the right dose for a patient sooner, as well as avoid drugs that may cause the patient to suffer adverse reactions.

Ultimately, GeneChip arrays can be designed for any organism of commercial or scientific interest, not just humans. For the first time, bioMerieux, a world leader in *in-vitro* diagnostics located in Marcy l' Etoile, France, has applied microarray technology to develop the *FoodExpert-ID*[®] system. bioMerieux announced the launch of *FoodExpert-ID* in late February of this year. Powered by *GeneChip*[®] technology developed by Affymetrix, Inc., the microarray enables scientists to simultaneously identify the absence or presence of 33 different species of animals in virtually any sample. The array identifies each organism by detecting DNA sequences specific to each animal, allowing species composition to be determined and thereby safeguarding the purity and authenticity of food and feed.

Industrializing the Genome

Taking advantage of 96-well microtiter plate robotics, automation of the complete microarray workflow now allows 96 separate samples to be simultaneously analyzed on a single high throughput array format (Figure 5). This high throughput array system fits into the standard 96-well infrastructure of pharmaceutical research and large-scale biology, and represents a simple and relatively inexpensive way for scientists to industrialize microarray research for applications such as compound profiling, toxicology and biomarker discovery. Using a 5-micron array format, scientists can literally package the complete human genome (at 15 bp resolution) on a single 96-array plate. Similarly, in this format, researchers can genotype millions of SNPs per plate, enabling whole-genome

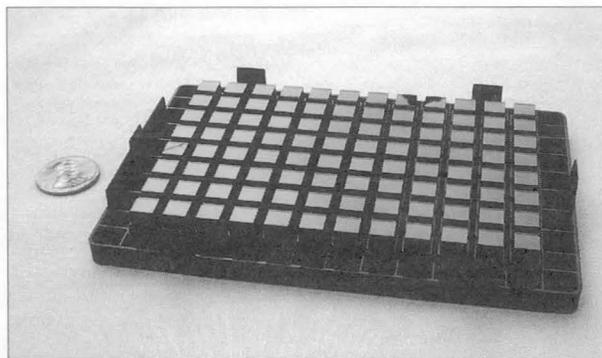


Figure 5 By packaging the genome into various formats, including an high throughput 96-array format, scientists can ask different types of questions, examining which genes are differentially expressed, what genetic variations exist among and between people, and how changes in genes affect their function.

association studies and advanced clinical trials. Furthermore, the ability to resequence megabases at a time in a single 96-array format allows scientists to sequence large parts of the human genome and multiple complete genomes of many microbes in a single experiment.

The Value of Biotechnology

The biotechnology industry can take credit for the invention and development of the microarray. This new industry has fostered success by creating an ecosystem of technology and innovative new approaches that enable the information content of the human genome to be packaged and digested. Array technology is an excellent example of a biotechnology innovation that has migrated into academic basic research as well as clinical and consumer markets. The history and success of the microarray industry illustrates that its value not only resides in drug development and disease diagnosis, but also in the improved science and technology brought to society.

Intellectual Property and Innovation

Continuing to sustain and develop the value that biotechnology delivers to science and society, require a strong system of protection for intellectual property. In both the private and public sectors, innovation must be coupled with incentive for researchers to perform the

kinds of work that will lead to breakthroughs in understanding and treating the human condition. However, the carte blanche patenting of naturally occurring gene sequences cannot be viewed in the best interest of scientific research, innovation or competition. The plethora of gene patents being issued today carries the potential to stymie rather than encourage research. While we support patenting innovative ways of looking at the human and other genomes, and support patenting of products and processes, such as therapeutics that come from this research, the patenting of gene sequences themselves is contrary to our basic belief that as much genetic information as possible should be in the public domain as to encourage both the quality and quantity of research.

References

- 1) Fodor, S. P. *et al.* Light-directed, spatially addressable parallel chemical synthesis. *Science* 251, 767-73 (1991).
- 2) Fodor, S. P. *et al.* Multiplexed biochemical assays with biological chips. *Nature* 364, 555-6 (1993).
- 3) Pease, A. C. *et al.* Light-generated oligonucleotide arrays for rapid DNA sequence analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, 5022-6 (1994).
- 4) Lockhart, D. J. *et al.* Expression monitoring by hybridization to high-density oligonucleotide arrays. *Nat Biotechnol* 14, 1675-80 (1996).
- 5) Schena, M., Shalon, D., Davis, R. W. & Brown, P. O. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 270, 467-70 (1995).
- 6) Moore, G. Cramming more Components onto Integrated Circuits. *Electronics* 38, 8 (1965).
- 7) Armstrong, S. A. *et al.* MLL translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nat Genet* 30, 41-7 (2002).
- 8) Steinman, L. & Zamvil, S. Transcriptional analysis of targets in multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 3, 483-92 (2003).
- 9) MacDonald, T. J. *et al.* Expression profiling of

- medulloblastoma: PDGFRA and the RAS/MAPK pathway as therapeutic targets for metastatic disease. *Nat Genet* 29, 143-52 (2001).
- 10) Lapointe, J. *et al.* Gene expression profiling identifies clinically relevant subtypes of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 811-6 (2004).
 - 11) Huang, E. *et al.* Gene expression predictors of breast cancer outcomes. *Lancet* 361, 1590-6 (2003).
 - 12) West, M. *et al.* Predicting the clinical status of human breast cancer by using gene expression profiles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 11462-7 (2001).
 - 13) Beer, D. G. *et al.* Gene-expression profiles predict survival of patients with lung adenocarcinoma. *Nat Med* 8, 816-24 (2002).
 - 14) Notterman, D. A., Alon, U., Sierk, A. J. & Levine, A. J. Transcriptional gene expression profiles of colorectal adenoma, adenocarcinoma, and normal tissue examined by oligonucleotide arrays. *Cancer Res* 61, 3124-30 (2001).
 - 15) Twine, N. C. *et al.* Disease-associated expression profiles in peripheral blood mononuclear cells from patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer Res* 63, 6069-75 (2003).
 - 16) Shipp, M. A. *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 8, 68-74 (2002).
 - 17) Kapranov, P. *et al.* Large-scale transcriptional activity in chromosomes 21 and 22. *Science* 296, 916-9 (2002).
 - 18) Kampa, D. *et al.* Novel RNAs identified from an in-depth analysis of the transcriptome of human chromosomes 21 and 22. *Genome Res* 14, 331-42 (2004).
 - 19) Cawley, S. *et al.* Unbiased mapping of transcription factor binding sites along human chromosomes 21 and 22 points to widespread regulation of noncoding RNAs. *Cell* 116, 499-509 (2004).
 - 20) Katou, Y. *et al.* S-phase checkpoint proteins Tof1 and Mrc1 form a stable replication-pausing complex. *Nature* 424, 1078-83 (2003).
 - 21) Yamada, K. *et al.* Empirical analysis of transcriptional activity in the Arabidopsis genome. *Science* 302, 842-6 (2003).
 - 22) Lazarou, J., Pomeranz, B. H. & Corey, P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama* 279, 1200-5 (1998).
 - 23) Kennedy, G. C. *et al.* Large-scale genotyping of complex DNA. *Nat Biotechnol* 21, 1233-7 (2003).
 - 24) Matsuzaki, H. *et al.* Parallel genotyping of over 10,000 SNPs using a one-primer assay on a high-density oligonucleotide array. *Genome Res* 14, 414-25 (2004).
 - 25) Sellick, G. S., Garrett, C. & Houlston, R. S. A novel gene for neonatal diabetes maps to chromosome 10p12.1-p13. *Diabetes* 52, 2636-8 (2003).
 - 26) Klein, R. J. *et al.* Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 308, 385-9 (2005).
 - 27) Hoque, M. O. *et al.* High-throughput molecular analysis of urine sediment for the detection of bladder cancer by high-density single-nucleotide polymorphism array. *Cancer Res* 63, 5723-6 (2003).
 - 28) Dumur, C. I. *et al.* Genome-wide detection of LOH in prostate cancer using human SNP microarray technology. *Genomics* 81, 260-9 (2003).
 - 29) Bignell, G. R. *et al.* High-resolution analysis of DNA copy number using oligonucleotide microarrays. *Genome Res* 14, 287-95 (2004).
 - 30) Garraway, L. A. *et al.* Integrative genomic analyses identify MITF as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma. *Nature* 436, 117-22 (2005).
 - 31) Spellman, P. T. *et al.* Design and implementation of microarray gene expression markup language (MAGE-ML). *Genome Biol* 3, RESEARCH0046 (2002).
 - 32) Brazma, A. *et al.* Minimum information about a microarray experiment (MIAME)-toward standards for microarray data. *Nat Genet* 29, 365-71 (2001).
 - 33) Group, T. T. A. B. P. W. Expression profiling - best practices for Affymetrix array data generation and interpretation in clinical trials. *Nat Rev Genet* 5, 229-237 (2004).

略歴

John E. Blume, Ph.D. is currently Vice President, RNA Products for Affymetrix, Inc, directing the research, development, and marketing functions for the successful gene expression product lines for that company. He joined Affymetrix in 2002 as Vice President, Expression Research as part of Affymetrix's AffyLabs internal research think-tank. Dr. Blume came to the microarray technology space from the world of diabetes drug discovery having spent six years in big pharma at Sandoz/Novartis and five years in small biotech at Metabolex, Inc. identifying novel targets for small molecule therapeutic development. Dr. Blume completed his graduate studies in Biochemistry at the University of Illinois at Urbana-Champaign and followed with a post-doctoral fellowship at the Roche Institute of Molecular Biology. Dr. Blume has lived in the San Francisco Bay Area with his wife and two children since 1997.

臨床栄養管理

徳島大学大学院
ヘルスバイオサイエンス研究部・臨床栄養学
武田 英二



要 旨

入院患者の栄養管理は医療の基盤であり重要であるが、栄養管理するためには栄養アセスメントが必要である。栄養アセスメントには4項目があり、1) 患者の体重変化、食事摂取状況、生活習慣などの問診による把握、2) 体格指数、%理想体重、%体重減少などの身体計測による把握、3) 血中アルブミン濃度やタンパク分解速度などの臨床検査データによる把握、4) 栄養エネルギーバランスの把握がある。エネルギー摂取量が不十分であれば脂肪や筋肉が分解されてエネルギーとして利用されることになる。エネルギー摂取不足が長期間続くと栄養不良になり予後は不良になって死亡率や有病率が上がる。反対に、エネルギー摂取量が過剰であれば肥満や関連疾患を併発することになる。

このように栄養状態と健康の関係や急性疾患の回復に栄養が大切であることが知られている。しかし、栄養不良が外科手術患者や入院患者に多いことが最初に指摘されてから30年が経過したが、今日でも入院患者に栄養不良が多いことが指摘されている。そこで、栄養管理をチーム医療として取り組むこと、すなわちニュートリション・サポート・チーム (NST) による栄養管理の成果が期待されている。栄養アセスメントを含む栄養管理によって患者の予後改善だけでなく、患者や病院に対する経済効果も成果が期待される。

<Summary>

Not only for healthy people, but also for hospitalized patients, Nutritional assessment has become an essential component of the nutritional care. There are four categories in nutritional assessment. The first is the consultation to understand the change of body weight, food intake, and life style in the patients. The second is anthropometric analysis which provides information on body mass index, percentile of ideal body weight, percentile of weight loss and others. The third is serum albumin concentration and protein catabolic rate which are particularly important parameters in laboratory assessment. And the fourth is to understand nutrition energy balance. If insufficient energy is derived from dietary intake, requirements will initially be met by utilization of stored energy in the form of fat in adipose tissue. Once these reserves are depleted, lean tissue (muscle) will be used as an energy source. Prolonged inadequate energy intake

in relation to requirement will result in undernutrition, which has important prognostic significance in terms of morbidity and mortality. A sustained level of energy intake which results in energy surplus will result in obesity and its many associated health risks.

The important relationship between nutritional status and health, and particularly the critical role of nutrition in recovery from acute illness or injury, are well documented, although it is now almost thirty years since the prevalence of malnutrition among hospitalized surgical and medical patients were first reported, such malnutrition still occurs. Therefore, the cooperative support by nutritional support team will be required for the understanding of nutritional balance. Nutritional support service using nutritional assessment also provides economical advantages in both patients and hospitals.

1. 栄養管理とは

栄養管理は疾患の病態や病期により、方法や意義が異なる。入院患者では30～55%が栄養不良あるいはその危険性が指摘されており、大きな問題となっている。例えば入院時は正常であった葉酸、アルブミン、上腕三頭筋皮脂肪厚、体重・身長比、上腕筋囲、リンパ球数、ヘマトクリットなどの75%以上の項目が入院によって低下し、長期入院で栄養状態はさらに悪化する。栄養不良になると、原疾患の治癒が遅れ、合併症が多くなるため、入院期間が長くなり、有病率と死亡率が高くなるので医療費を上げることになる。一方、生活習慣病の代表とされる2型糖尿病も5年前の約1300万人から約1700万人に増加している。

急性期の外科栄養管理、急性膵炎や熱傷時には中心静脈栄養や経腸栄養による栄養管理が必要であり、糖尿病、肥満、食物アレルギー、先天性代謝異常症、腎不全、高脂血症、高血圧などの慢性疾患では長期的な食事管理が中心になる^{1, 2)}。

2. 栄養管理のチーム医療

近年、医療現場での栄養管理をチーム医療として行う必要性が認識され、医師、管理栄養士、看護師、薬剤師、その他の職種で構成されるニュートリション・サポート・チーム (NST) による栄養管理が行なわれようとしている。NSTでは栄養アセスメントや経口摂取、経腸栄養法や経静脈栄養法を駆使した栄養療法を行い、治療に深く貢献することが目標である (図1)。

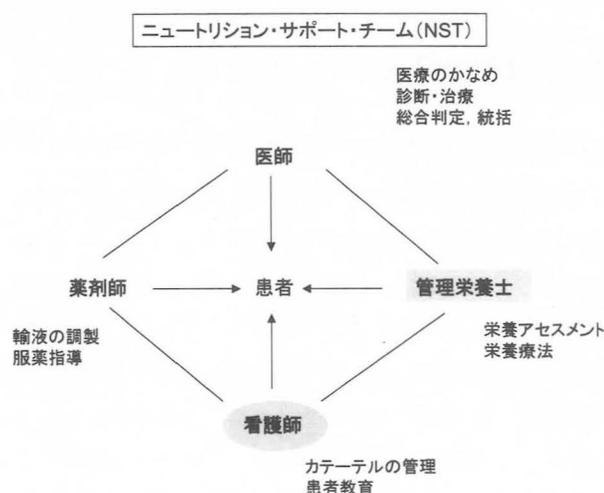


図1 NSTによる栄養管理の仕組み

Figure 1 Nutritional care system by nutritional support team (NST)

慢性疾患に対する栄養管理の成果すなわち治療効果として、1型あるいは2型糖尿病患者に対して低エネルギー、低脂肪および低ナトリウム食による栄養食事療法を行うと、血糖、脂質濃度、体重、尿中アルブミン排泄は改善し、入院期間は短縮することが明らかにされている。特に、長期の教育効果では、血糖や体重は開始前よりはるかに良いレベルにコントロールされた。これらの結果から、栄養療法は糖尿病治療や合併症予防、さらに医療費も問題になっているが、このような栄養療法は医療費を節約する効果も期待されている。約20年間の欧米での栄養管理の成果のまとめから、栄養管理は重要と考えられる (表1)³⁾。

表1 臨床における栄養管理の意義 (アメリカ)

Table 1 Role of clinical nutritional care

<p>1. 入院患者に栄養不良が多い</p> <p>2. 栄養不良は医療費を上げる</p> <p>1) 治癒が遅れる</p> <p>2) 合併症が多い</p> <p>3) 有病率および死亡率が高い</p> <p>4) 入院期間が長い</p> <p>3. 栄養サポートにより医療費は節約でき、健康状態も改善する</p> <p>4. 経腸栄養の有効性が著明である</p> <p>5. 経腸栄養の方が経静脈栄養より経済的である</p> <p>6. 栄養サポートで費用便益効果が認められた</p> <p>1) 入院患者</p> <p>2) 妊産婦</p> <p>3) 糖尿病患者</p>

3. 栄養管理の実践

(1) 栄養アセスメント

患者の栄養管理が必要であるかを判断するためには栄養アセスメントが必要である。栄養アセスメントとは、各個人の栄養状態を、問診、身体計測、臨床検査、栄養エネルギー出納評価することであり、客観的に総合的に評価する。栄養アセスメントによって、①栄養療法の適応の決定、②栄養障害の程度の診断、③栄養療法の処方の決定、④栄養療法の効果の判定、⑤疾患予後の推定を行う。対象となる患者は、入院患者および外来患者で、放置すればどうなるかを推定して開始するが、栄養治療の効果を判定するためにも栄養アセスメントを継続して行う(図2)。

初期の栄養アセスメントはスクリーニングとしての意義があり、時間をかけて多くのデータを集めるのではなく、迅速に患者の栄養状態と栄養補給の状況を評価し、栄養療法の適応を決定する。重症患者や手術後の患者のように、急激に状態の変化する急性期疾患患者に対するアセスメントや、慢性疾患などの病態変化の少ない患者に対する栄養アセスメントがある。

1) 問診

初期栄養アセスメントにおいては、問診によって患者の病歴を調査する必要がある。病歴調査に際しては、体重、食習慣の変化、消化器機能の変化、基礎疾患の重症度、食習慣などについて調査する。入院患者の食事調査では、主治医がオーダーした食事を全量摂取できないことも多く、食事調査によって実際に摂取している食事をできるだけ正確に評価

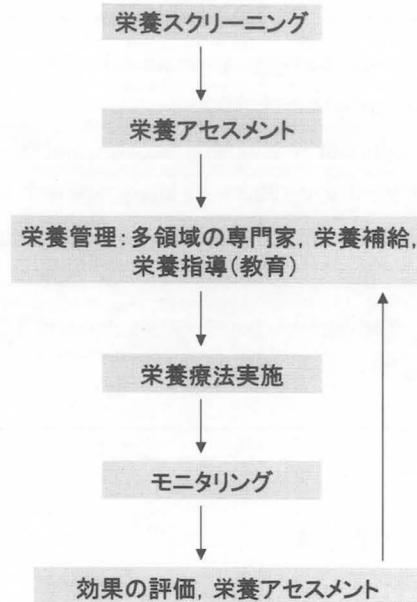


図2 栄養管理の過程

Figure 2 Process of nutritional care

する必要がある。また、外来患者においても、食事摂取量を把握し、栄養指導することが重要である。

2) 身体計測

身長、体重、上腕囲、上腕皮脂厚、肩甲骨下部皮脂厚、腹囲(ウエスト囲)、腰囲(ヒップ囲)などを測定する。身長と体重からbody mass index (BMI; 体格指数=体重(kg)/身長(m²)を算出し、上腕囲と皮脂厚から上腕筋囲(上腕筋囲(cm)=上腕囲(cm)-3.14×上腕皮脂厚(cm))を求め、これらによりタンパク・エネルギー栄養状態を評価する。BMIは22を標準とし、25.0以上では肥満で18.5未満はやせである。上腕筋囲は長期にわたるタンパク・エネルギー栄養不良の指標となり、成人男性の平均値は23.3cm、女性では20.0cmである。また、内臓脂肪蓄積とメタボリック症候群との関係が指摘されている。内臓脂肪を評価するために腹囲の測定が必要である。また、ウエスト(W)とヒップ(H)の周囲を計測したW/H比が男性では1.0以下、女性では0.9以下が望ましく、これを超えるものを上半身肥満としてメタボリック症候群発症の危険因子となる。

脂肪組織とそれ以外の組織の電気伝導性の違いを利用する生体電気インピーダンス分析法(Bioelectrical Impedance Analysis: BIA)により、体脂肪率(%Body Fat: %BF)や細胞内外の水分量などを評価する。しかし、胸腹水、浮腫および食

事摂取量などの影響を受けるので注意が必要である。日本人の身体計測基準値 (Japanese Anthropometric Reference Data JARD 2001) がある⁴⁾。

3) 臨床検査

一種類の検査で病態や栄養状態を判断できないので、種々の検査を組み合わせる必要がある。また、検査の精度、時間、方法によって値は変動するので注意が必要である。

a. 血清タンパク

アルブミンは血清タンパクの60%を占め、臓器タンパク量を最もよく反映している。血中濃度は合成速度、分布状態および分解速度によって決定される。アルブミンの合成に窒素摂取量の6%を使用するが、合成速度は摂取タンパク量、温度、血漿浸透圧によって左右される。手術後や熱傷患者ではアルブミンは血管内から血管外へ移行するが、逆に飢餓の時には血管外から血管内へ移行する。アルブミンは腸管や血管内皮で1日に全体の6~10%しか分解されないため、半減期は比較的長い。また、低栄養患者に高カロリー輸液で充分量の糖、脂肪、アミノ酸を投与しても血清アルブミン値が上昇するには2週間を要する。したがって、血清アルブミン濃度で短期間に起こった栄養状態の変化を把握することは困難である。

アルブミン合成の低下は甲状腺機能低下症、コルチゾール過剰、生理的ストレス状態、肝障害でみられる。アルブミンの分解は生理的ストレス、代謝亢進、クッシング症候群、悪性腫瘍の時に亢進し、飢餓や代謝低下時に減少する。アルブミンが多量消失する熱傷、ネフローゼ症候群、タンパク喪失性胃腸症、さらに水分負荷や脱水の時に血清アルブミン濃度は変動する。

一方、肝臓で合成される血清タンパクの中で、トランスフェリン、プレアルブミン、レチノール結合タンパクおよびインスリン様成長因子 (IGF-1) は半減期が短く、状態によって急速に変化するので、ラピッド・ターンオーバー・プロテインと呼ばれる。また、これらの値は高カロリー輸液などによる栄養治療中でも、あるいはアルブミン製剤投与によっても影響を受けない (表2)。

b. 血清脂質

血清総コレステロール (TC) や中性脂肪 (TG)

表2 栄養評価に用いられる血清タンパク質

Table 2 Serum proteins in nutritional assessment

	アルブミン	トランスフェリン	プレアルブミン	レチノール結合タンパク質	インスリン様成長因子 (IGF-1)
半減期	17~23日	8~10日	2~3日	12時間	2~8時間
基準値	3.5~5.0g/dL	200~400mg/dL	16~40mg/dL	7~10mg/dL	0.55~1.4IU/ml
栄養障害					
軽度	3.0~3.5g/dL	150~200mg/dL	10~15mg/dL		
中等度	2.0~3.0g/dL	100~150mg/dL	5~10mg/dL		
高度	2.0g/dL以下	100mg/dL以下	5mg/dL以下		

は脂質代謝異常の指標とされる。TCが上昇する疾患は高脂血症のほかにネフローゼ症候群、甲状腺機能低下症、胆道閉塞、糖尿病などである。肥満や運動不足とともに脂質 (総脂肪摂取量と動物性食品からの飽和脂肪酸) や糖質 (菓子、砂糖、果物など) の摂取過剰やアルコール多飲が高脂血症の栄養因子となる。

c. 窒素出納

窒素出納は最終的に体タンパクの増減判定に重要である。摂取タンパク量を求め、その窒素量と尿中、糞便中、その他の総窒素排泄量の差から求める。普通、尿以外の喪失は少ないので尿中窒素量だけでもよい。尿中総窒素量は尿中尿素窒素排泄量と4gの尿素窒素以外の窒素化合物の和、あるいは尿中窒素量の125%と考えられる。窒素出納を求めるには1日当たりの総窒素排泄量あるいは尿素窒素排泄量を測定し、次式から算出する。

$$\text{窒素出納 (g/日)} = \text{摂取タンパク質量 (g/日)} \div 6.25 - (\text{尿中総窒素排泄量 (g)} + 2)$$

+2は便、皮膚などからの窒素損失量 (g/日) である。普通便中の総窒素量は1~2gであるが、下痢便では1日4~5gにも及ぶことがある。窒素出納が正であればタンパク同化、負であれば異化である。

d. クレアチニン身長係数

24時間の蓄尿により、患者の24時間のクレアチニン排泄量を測定する。クレアチニンの尿中排泄量は全身の筋肉量と相関する。理想体重の標準クレアチニン排泄量 (女性18 (16~22) mg/理想体重kg、男性23 (20~26) mg/理想体重kg) に対する、患者の24時間クレアチニン排泄量との比をクレアチニン身長係数とする。これが60~80%を中等度、60%以下を高度の低栄養状態と判定する。日差変動、肉を食べたときの影響、加齢とともにクレアチニン排泄量は低下することなどを考慮する。

e. 免疫学的検査

栄養障害によって免疫能は低下するが、細胞性免疫能を表す総リンパ球数と遅延型皮膚過敏反応が用いられる。末梢血中の総リンパ球数 (TLC) (/mm³) は、通常は2,000/mm³以上 (白血球の20~50%) であるが、栄養状態が不良になると減少する。また、栄養状態が不良になると、精製ツベルクリン (Protein Purified Derivative : PPD) を用いた皮内反応 (ツベルクリン反応) が減弱または陰性化する。

4) エネルギー必要量

a. 急性期患者のエネルギー必要量

Harris - Benedictの式や体重当たりの基礎エネルギー消費量 (Basal Energy Expenditure : BEE) を算出し、活動係数とストレス係数をかけることによって求める。基礎エネルギー消費量は心臓や呼吸など生きていく上で必要不可欠なエネルギー量で、Harris-Benedictの式 (男性=66.5+13.8×体重(kg)+5×身長(cm)-6.8×年齢、女性=655.1+9.6×体重(kg)+1.8×身長(cm)-4.7×年齢) を用いて算出するか、成人では20~22kcal/kgとする。活動係数は、患者の活動状況によって必要エネルギー量は変化するため、活動状況に応じた係数を使用する。ストレス係数は、患者に加わったストレスの程度によっても必要エネルギー量は変化するため、こちらも状況に応じた係数を使用する (表3)。

重症であったり代謝変動のためにエネルギー必要量を予測することが困難な患者では、間接カロリー・メーターを用いてエネルギー消費量を測定す

る。その上で、活動係数やストレス係数を用いて必要量を得る。体温の上昇、手術、火傷、外傷、感染症などではエネルギー消費量が增大する。

本測定により求められる呼吸商 (respiratory quotient ; RQ) は排泄するCO₂/消費するO₂の比である。RQは栄養素によってほぼ一定しており、糖質が燃焼した場合には1.000となり、脂肪では0.707となる。タンパク質は体内で完全に分解されないので一定したRQは得られず、平均で0.801である。すなわちRQはエネルギーとなる基質の割合を示す。

健常者では通常、糖質優位の燃焼パターンを示すが、飢餓状態・肝硬変・糖尿病など異化亢進状態では内因性の脂肪が動員され、脂肪優位の燃焼パターンを示す。特に肝硬変患者では、肝障害の程度が高度になるとその傾向が強い。神経性食思不振症患者では、高度な飢餓状態にあると、著明な異化亢進状態にあり、エネルギー基質として主にタンパク質が利用される。

b. 慢性疾患患者のエネルギー必要量

通常の活動であれば、体重 (kg) ×30~35kcal/kg、活動が少ないときは体重 (kg) ×25~30kcal/kg、活発なときは体重 (kg) ×35kcal/kg以上とする。乳児では成人の3倍、幼児では成人の2倍が必要である (表4)。

c. 栄養管理での注意

成人患者にとって心肺機能を維持するための最低量が基礎エネルギー消費量 (BEE) の20~22 kcal/kgである。したがって、体重が60kgであれば1200~1300kcalが最低必要である。さらに活動量やストレスにより30kcal/kgや40kcal/kgが必要になる。1000kcal以下しか投与されていないことも多いが、これではエネルギー不足である。エネルギーを充分

表3 エネルギー必要量の算出

Table 3 Assessment of energy requirement

エネルギー必要量(kcal/日) = 基礎エネルギー消費量 × 理想体重 × 活動係数 × ストレス係数

基礎エネルギー消費量: 20~22kcal/kg/日

(成人)

理想体重(kg): 身長(m)² × 22

活動係数: ベッド上安静 1.2

ベッド外活動 1.3

ストレス係数: 小手術 1.2

中等度手術 1.2~1.4

大手術 1.3~1.5

多発外傷 1.4

重症感染症 1.6

熱傷 1.2~2.0

表4 各年代における水分および栄養所要量

Table 4 Nutritional requirement in different ages

	新生児	乳児	幼児	学童	成人
水分(ml/kg/日)	80~100	120~150	100~120	60~80	40~50
エネルギー(kcal/kg/日)	120	100~120	80~90	60~70	30~40
タンパク質(g/kg/日)	2.5	2.5~3.5	2.5~3.0	2.0~2.5	1~1.2
(%)	10	10~15	10~15	10~15	10~15
脂質(g/kg/日)	5~7	3~6	2~3	1.5~2.5	0.6~1.1
(%)	40~50	30~45	25~30	25~30	20~25
糖質(g/kg/日)	11~15	10~18	10~15	8~12	4~6
(%)	40~50	40~60	50~65	50~65	50~65

に与えた上で、糖質、脂質、タンパク質の割合や栄養素の種類や質を考えることが重要である。そこで、次に肝疾患の病態を考慮した栄養管理法について示す。

4. 肝疾患の栄養管理

(1) 肝疾患の病態

肝疾患では食欲不振や嘔気などによって栄養摂取量が不足する。特に黄疸、腹水貯留、浮腫、食道静脈瘤や出血性潰瘍からの消化管出血、感染などを合併するとさらに著明になる。また膵外分泌量の低下、胆汁うっ滞、胆汁酸欠乏に基づく消化・吸収障害も栄養摂取不足の一因となっている。その結果、肝硬変の65%がタンパクエネルギー栄養障害 (protein-energy malnutrition: PEM) になるが、その34%がカシオコア様、18%がマラスムス様で49%が混合型を呈する。肝硬変に合併する耐糖能異常の頻度は、糖尿病が30～60%、境界型糖尿病を含むと70～90%とされ、その原因としては肝臓のグルコキナーゼ活性低下、血中遊離脂肪酸濃度上昇、高グルカゴン血症、インスリン受容体数の低下などが挙げられる (図3)。糖尿病を合併する肝硬変患者では肝不全のリスクが高くなり、糖尿病は肝硬変の予後因子のひとつとされる⁵⁾。

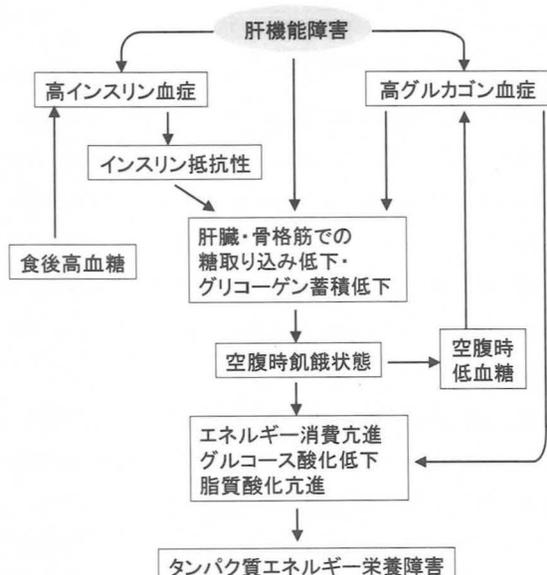


図3 肝硬変の栄養障害発症メカニズム

Figure 3 Mechanism of nutritional impairment in cirrhotic patients

(2) エネルギー必要量

低栄養状態の肝硬変患者にエネルギーとして40kcal/kg、タンパク質として1.44g/kgを1カ月間投与すると、骨格筋および体脂肪量の増加、ブドウ糖酸化の増加、脂肪酸化および遊離脂肪酸の減少がみられ、エネルギー代謝および栄養状態は著しく改善した⁶⁾。したがって、エネルギー必要量は必ず確保することが重要である。エネルギー必要量は基礎エネルギー消費量 (BEE) から求められるが、BEEはHarris-Benedict式で算出するか、標準値として20～22kcal/kgとする。病態が複雑な場合は間接カロリー・メーターで安静時エネルギー消費量を測定してBEEとする。エネルギー必要量はBEEに活動指数とストレス係数を乗じて求めるが、肝硬変のストレス・ファクターは1.2～1.4とする。病状の安定した患者では非タンパクエネルギーは25～30kcal/kgで、そのうち炭水化物は50～65%で脂肪は35～50%とする。栄養障害があり感染や出血の危険のある患者では非タンパクエネルギー量は35～40kcal/kgであり、タンパク質を1.5g/kg投与する (表5)。

(3) 代償期肝硬変患者の栄養管理

窒素バランスを保つためには1.0～1.2g/kgのタンパク摂取が必要である。食事摂取量が充分であるにもかかわらず、タンパク低栄養が改善しない患者では、アミノ酸の不均衡の改善を目指してBCAA顆粒を経口投与する。BCAA顆粒の投与により、肝細胞におけるタンパク合成は促進、分解は抑制され、血清アルブミン濃度は上昇する⁷⁾。一般に、血中アルブミン濃度が3.5g/dl以下の場合

表5 肝硬変患者の栄養管理法

Table 5 Guideline for nutritional care in cirrhotic patients

	非タンパク質・エネルギー* (kcal/kg/day)	タンパク質 (g/kg/day)
安定期	25～30	1.0～1.2
栄養障害	35～40	1.5
感染・出血		
肝性脳症		
I度, II度	25～30	0.5より開始, BCAA製剤
		1.0～1.5, BCAA製剤
III度, IV度	25～30	1.0, BCAA含有輸液

*:炭水化物:脂質=50～65%:35～50%
(Clinical Nutrition 16: 43-55, 1997 を改変)

がBCAA投与の適応であるが、Fischer比やBTR (BCAA/チロシン比)の変動を参考にす。窒素平衡を正に保つためには、エネルギー代謝を改善することが重要である。肝硬変患者では夜間の絶食状態が健常人の飢餓に相当すると考えられるので、就寝前には軽食を摂取することが望ましい (late evening snack)^{8, 9)}。1日の摂取熱量のうち200kcal程度を就寝前に摂らせる分割食を指導する。その際、BCAA顆粒は朝、夕、就寝前に服用させると、夜間の骨格筋における異化亢進を抑制するのに効果的と考えられる。また、浮腫や腹水を認めないときでも、潜在的に体内に水分が貯留しやすいので、塩分は7g以下に制限する。

(4) 非代償期肝硬変患者の栄養管理

血中アンモニアの上昇や肝性脳症の既往のある人には非タンパクエネルギー量は25~30kcal/kgとする。タンパク質投与量は最初0.5~0.6g/kgから始め、0.25~0.5g/kgずつ増やして、タンパク分解が亢進している患者では1.0~1.5g/kgとする。タンパク不耐であれば感染症などの因子を除いた上でBCAAを投与するが、肝性脳症が悪化した状態でもタンパク量は減量することなくBCAA投与を最初から行う。軽度 (I度、II度) の肝性脳症ではタンパク制限は必要とせず、重度 (III度、IV度) であればBCAA豊富な1.0g/kgのタンパクを経静脈輸液で投与する¹⁰⁾。

タンパク摂取量を増加させると血中アンモニア濃度が上昇し、肝性脳症を生じる患者では、ラクチオールやラクツロース、また難吸収性抗菌薬の経口投与によるアンモニア対策が必須となる。これらの治療を併用しながら摂取タンパク量を漸増する。肝硬変の50%に1日約10~30gの脂肪吸収不良がみられるので、MCTにより脂肪便は減少する。さらに微量栄養素欠乏も10~50%にみられるので注意する必要がある。腹水などが原因で食欲が低下している患者では、1回の食事量を減らして回数を増やすように指導し、さらに肝不全用経腸栄養剤による栄養治療を考慮する。

5. おわりに

ゲノムプロジェクトにより全遺伝子の情報が入手可能になった。糖尿病、動脈硬化、高血圧、肥満症、がん、アレルギーといった生活習慣病のそれぞれに、どんな遺

伝子が関わっているかも、かなり詳しくわかってきた。したがって、それぞれの遺伝子発現から、どんなものを食べればよいかをゲノム情報により予測することが可能になりつつある。それにより、摂取した食品および食品を構成する成分が、体内のさまざまな組織で、どの遺伝子にどのように作用するかをDNAマイクロアレイで網羅的に評価できるようになった。ある食品・栄養素を摂取した後、肝臓、筋肉、腸管、脳などの遺伝子がどの程度に発現が増減したかを明らかにして、疾患を予防および治療する新規の栄養管理法開発が期待される。

<参考文献>

- 1) 武田英二：臨床病態栄養学、文光堂、2004
- 2) 武田英二、中屋豊、高橋保子：実践臨床栄養学メモ、文光堂、2003
- 3) 日本病態栄養学会編：NSTガイドブック、メディカルレビュー社、2004
- 4) 日本人の新身体計測基準値 JARD2001、栄養評価と治療 19 (suppl.) メディカルレビュー社、2002
- 5) Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, *et al.*: Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 20: 119, 1994.
- 6) Campillo B, Bories PN, Leluan M, *et al.*: Short-term changes in energy metabolism after 1 month of a regular oral diet in severely malnourished cirrhosis patients. *Metabolism* 44: 765-770, 1995
- 7) Okuno M, Moriwaki H, Kato M, *et al.*: Changes in the ratio of branched chain to aromatic amino acids affect the secretion of albumin in cultured rat hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 214: 1045-1050, 1995
- 8) Chang WK, Chao YC, Tang HS, *et al.*: Effects of extra-carbohydrate supplementation in the late evening on energy expenditure and substrate oxidation in patients with liver cirrhosis. *JPEN* 21: 96-99, 1997
- 9) Swart GR, Zillikens MC, van Vuure JK. *et al.*: Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *BMJ* 299: 1202-1203, 1989
- 10) Plauth M, Merli M, Kondrup J, *et al.*: ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clinical Nutrition* 16: 43-55, 1997

 略歴

武田 英二(たけだ えいじ) 医学博士

1974年	徳島大学医学部医学科 卒業
1974年	徳島大学医学部附属病院医員 (小児科)
1975年	高松病院医師 (小児科)
1978年	米国インディアナ大学医学部研究員 (実験腫瘍学)
1981年	徳島大学医学部助手 (小児科)
1986年	同 医学部附属病院講師 (小児科)
1989年	同 医学部講師 (小児科)
1992年	同 教授 (病態栄養学)
1999年～2001年	栄養学科長
2003年	徳島大学病院「食と健康増進センター」長 21世紀COE「ストレス制御をめざす栄養科学」 拠点リーダー
2004年	国立大学法人徳島大学大学院・教授 (臨床栄養 学部門) 現在に至る

日本病態栄養学会理事、日本臨床栄養学会理事、日本消化吸収学会理事、日本栄養改善学会評議員、日本栄養・食糧学会評議員、日本生化学会評議員、日本ビタミン学会幹事、日本骨代謝学会、日本小児科学会、日本先天代謝異常学会、日本腎臓学会、日本栄養アセスメント研究会世話人、中国・四国骨代謝研究会幹事、米国骨代謝学会

〔受賞〕 財団法人康楽会 康楽賞 (1988年)
日本ビタミン学会 学会賞 (1998年)
日本栄養・食糧学会 学会賞 (2004年)

2つのフードチェーンのはざままで 食品の安全性確保と食品によるアレルギーを ながめる

武庫川女子大学
薬学部 教授

扇間 昌規



要 旨

地球上では、科学技術の発展に伴い変化しているといっても、人間が必要とする食品原材料は根本的には、地球上に生命が出現して以来、間断なく続く食物連鎖の成員たる生物に依存している。食物連鎖を形成する食物は、多量の非自己成分からなる異種生物で、宿主の免疫系には病原体と同等の認識と応答をされる危険な自然の産物である。その危険性を回避する消化器系の機能と免疫系の調節の乱れから、ヒトでは食品アレルギーが発症することがある。生体の側のアレルギー発症機構は21世紀の今日でも不明な点が多く、発症後の治療や対応しかない。食品アレルギーを完全に予防することは現在は不可能であるが、アレルゲンを知った後ならばその摂取を避けることにより、その後の予防は可能となる。

2005年の夏には日本人を含む7名の宇宙飛行士を乗せたスペースシャトル「ディスカバリー号」の打ち上げ、宇宙船外での修理作業、予定変更後、無事帰還という印象的な2週間があった。地球上からはるか上空の隔絶された宇宙船内の飛行士に、絶対安全な食事を提供するために研究された食品製造管理の戦略である HACCP をこれまでになく身近に感じ、その成果が現在、世界中の国々で食品の安全性確保の基本的理念として活用されている事実を認識する出来事であった。

世界的に、消費者の健康が最重視されるようになった今日、食品アレルギーは患者とその家族だけの問題として処理されるべきではなく、国民は等しく安全性の確保された食品の摂取が保障されなければならない。食品の安全性を確保するためのフードチェーンにおいて、最終製品のみならず原料生産から各製造工程で、厳密に HACCP の理念が食品アレルゲンにも適応される時代に来ている。

<Summary>

To supply absolutely safe food to astronauts working in the space isolated up above the world so high, the fundamental concept of Hazard analysis Critical Control Point (HACCP) has been established and introduced in the US space program during the mid 1960s. After the introduction of HACCP, the concept has been successfully applied in the

Food Allergy Is a Coupling Factor That Links the
Two Food Chains in Respect to Food Security

MASANORI SEMMA, Ph.D.
Professor
Department of Health Sciences
School of Pharmaceutical Sciences
Mukogawa Women's University

control of quality as well as safety in low-acid canned foods in the USA, and many food companies in many industrialized countries have adopted the approach. At the first time, only the safety of end products were assessed by microbiological testing and chemical-biochemical analyses and measurement of physical properties. HACCP is essentially a system designed to prevent the occurrence of potential food safety problems caused by the inherent risks attributable to each process of food preparation, therefore presently in many countries, HACCP approach has been applied to raw material and process control to guarantee consumers' safe, healthy, and nutritious foods. All along the food chain from farm to table, that is from the production, processing, trade and consumption of food, each step should be incorporated in the fundamental components of risk analysis; assessment, management and communication, Human factors of stakeholders and consumers, as well as governments obliged to protect public health.

In contrast to the food chain for food supplying system of human society, another food chain controls the equilibrium of ecosystem on the surface of the earth. Feeding relationships between the plants and animals or prey and predator comprises cycles to utilize fundamental substances as well as energy effectively. However, this chain represents an aspect of a keen and dangerous struggle for survival of each organism.

Food, from an immunological point of view, is recognized as a non self material to be excluded equally to the invading microbes. To gain and convert energy to survive, host equips an ingenious system of digestion that decomposes the dangerous materials to common components to be absorbed and utilized safely to compose own components. The disorder of both the defense barrier of the digestive system and immune control could induce food allergy.

Allergy induced by food is a serious risk problem crossing over the two food chains inherent in raw materials and consumers, and not limited only to the patients and their families. Along the second food chain, and adopting HACCP concept, it is important to complete systems more effective than labeling the limited allergens on the final food products.

1. はじめに

2005年の夏は日本人を含む7名の宇宙飛行士を乗せたスペースシャトル「ディスカバリー号」の打ち上げ、宇宙船外での修理作業、予定変更後無事帰還という印象的な2週間があった。地球上からはるか上空の隔絶された宇宙船内の飛行士に、絶対安全な食事を提供するために研究された食品製造管理の手法であるHACCPが、これまでになく身近に感じ、その成果が現在、世界中の国々で食品の安全性確保の基本的理念として活用されている事実を認識する出来事であった。一方地球上では、科学技術の発展に伴い変化しているといっても、人間が必要とする食品原材料の生産は根本的には、地球上に生命が出現して以来間断なく続く食物連鎖の成員たる生物に依存しているのである。近年食品関連分野では「フードチェーンにおける安全性確保」という言葉が汎用されるが、本編では生態系に在る「食う・食われる」という相互関係の連関を経て人間が食物を確保するに至る食物連鎖と、人間社会における「食品の生産から消費まで」の食

品供給を確保する鎖との間で、食品の安全性の問題を特に食品アレルギーと関連させて考えてみる。

2. 食うか食われるかのフードチェーン (食物連鎖)

(1) 食物は生物

生物は生きるために食物を獲得するし、そうしなければ生き残れない。食物はその中にエネルギーを保持する有機物質を含む化学物質であり、造り出すのは生物である。生き残るとは摂取したエネルギーを変換して生命活動を営み次世代に繋ぐということである。39億年前に誕生した原始生命体は、存亡の危機に起こり得る一網打尽を回避するために多様性を広げたが、生存競争を生むことになった。水と炭酸ガスと太陽エネルギーから糖と酸素を産生する緑色植物の出現はその後の地球上の生物の生存形態を決定し、「食う・食われる(捕食・被食)」のヒエラルキーと食物を介するエネルギーと化学物質の流れを定めていったと言えよう。すなわち自然界の生物は、

階層の基盤を独立栄養の緑色植物が生産者として支え、その上には、陸上では植食動物—肉食動物の順に消費者の層を成し、雑食動物であるヒトが最高位の消費者となるピラミッド型の生態的地位が構築されて、量的関係で均衡が保たれている。水中生物間でも同様に成り立つこの相互依存関係を古典的な食物連鎖 (Food chain) と呼ぶ。各階層の生物の死骸などの処置には細菌・微生物が分解者として加わり自然界の物質の再利用に深く関与するが、微生物も生きた生物を利用することから、最近はこの関係は生態系で包括的にとらえる food web (食物網) と呼ばれる。生命は他の生命によって支えられていることを示すのが食物連鎖・食物網である。

(2) 多様性と特異性

地球上の生物が多様性を広げたことは、それら生物体の構造と、生体内の機能にかかわるタンパク質に表現されている。現存する生物は、自己増殖しないウイルスやリケッチアを含めて、DNAおよびRNAの、合わせて5種類の塩基の配列の様式 (遺伝情報) により、共通の20種のアミノ酸をペプチド結合で連結させ、対応するタンパク質 (遺伝子産物) を合成している。すなわち、生命は共通の材料で独自の配列を造り上げることで、生物多様性と種特異性を生み出すことになる。

(3) 生存競争

食物連鎖は「捕食・被食」の鎖であるが、食われる側の生物は、食う側の食物になるために生存しているわけではない。その種の存続か消滅かにかかわる生存競争の一つの局面を捉えた概念に過ぎない。種の消滅を避けるための様々な工夫や戦術を生み出して生き残ってきた。数で凌ぐ (短期間での世代の早期交代) 生き残り方、擬態でだましたり、有毒物質を産生して危険情報として発信したりなどである。そうすると、当然食う側も命がけである。食わなければ生き残れない、しかし生体の一部を乗っ取り、やがて全体に波及する危険性に満ちた生き物を食わなければならないという熾烈な生存競争こそが、食物連鎖の実態であろう。

(4) 食物は危険

人類が注射という技法を発明して、食物を口から摂取することの意味がはっきりしたと言える。食物とりわけタンパク質を注射で体内に直接入れると、免疫反応で排

除されるし、時には激しいアレルギーを生じさせる。また免疫系は、侵略する病原体から生体を守ってくれると思われていたが、生体に必要とされる赤血球 (輸血) や臓器 (移植) も排除してしまうことも明らかになった。免疫系は自己の体内に非自己成分が侵入すると等しく排除する極めて排他的で利己的なシステムである。食物も当然非自己成分であるから免疫系を刺激する物質を多量に含んでいる。免疫系は食物をも病原体と同等の侵略者と見なす。

(5) 危険物を安全物へ

食われる側の生物が手間暇かけて造り上げた完成品を、食う側の生物は取り入れてそのまま使用しない。そのまま体内に取り入れて、生存の場を乗っ取られる危険性を回避するために、自己成分と共通の材料であるアミノ酸分子のレベルまで消化分解して取り入れる様式を採用している。全く同一の機能をもつタンパク質の場合でも、それらのアミノ酸を自己の遺伝情報に順って、結合し直し、自己のタンパク質に作りかえてから使用する。

(6) 異物の活用と排除

このように考えると、食物は異種生物の産物であるから本質的には決して安全な物ではないと言える。生物は食わなければ滅びるし、食ったら滅びる危険性というジレンマを消化 (管) という戦略で切り抜けていると考えらるべきである。異種タンパク質を分解酵素で断片化、細分化し、さらにアミノ酸にまで分解してから利用する方法は、単細胞生物から免疫系を獲得していない動物まで同様に採用している安全性確保の手段である。免疫系を進化させた動物で、異種タンパク質を利用する方法と異種タンパクを排除する方法を比較すると、ある段階まで極めて高い類似性が認められることは興味深い (図1)。何らかの原因により体内に侵入した異種タンパク質は、マクロファージなどの細胞に貪食されて細胞質の食胞、リソソーム内で消化され、断片化される。断片化がアミノ酸20数個の長さのペプチド鎖で終わったところから、免疫応答を開始させる段階に進む。この過程を抗原処理というが、抗原は細胞質内を自由に拡散することはない。免疫系で対応される異物が抗原である。

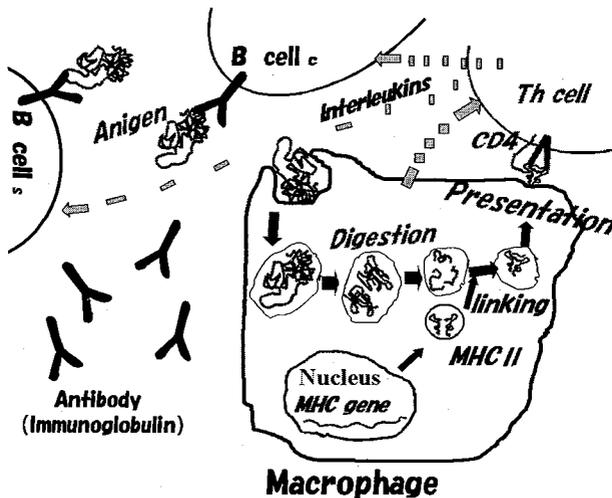


図1 抗原特異的な抗体産生経路の概略

Figure 1 Outline of antigen specific antibody production

B cell c: B cell expressing the receptor against conformational epitope of the antigen

B cell s: B cell expressing the receptor against sequential epitope of the antigen

Th: helper T cell

(7) 異物排除の手続き

抗原由来のペプチド断片は、この細胞内で別途、主要組織適合複合体 (Major Histocompatibility Complex: MHC) 遺伝子にコードされて合成されてくる2本のポリペプチド鎖 (MHCクラスII分子と呼ばれる) が形成する溝構造内に収められ、再度細胞膜上に出現する (抗原提示という)。この手続きによってのみ、抗体産生を調節し、補助する抗原特異的ヘルパーT細胞が活性化される。一方、抗体産生細胞の前駆体であるB細胞は各細胞表面に、独自の1種類の抗原受容体を発現して待ちかまえているので、抗原物質は膨大な数のB細胞の中から、その表面構造と相補的に合致する受容体を持つ細胞を選ぶ。選ばれたB細胞だけが、上のヘルパーT細胞からの指令情報で、増殖し抗体産生細胞に分化成熟し、受容体と同じ構造を基礎にした抗体 (免疫グロブリン分子) を合成、分泌する。この図に示すように、T細胞も表面に抗原受容体を持つが、B細胞の場合と異なり、抗原分子そのものに反応することができない。T細胞はMHC分子と外来抗原の断片ペプチドの結合体でないと応答できない細胞である。T細胞への抗原の仲立ちをするマクロファージは抗原提示細胞 (antigen presenting cell) と呼ばれる。昔から知られていたマクロファージは、非自己タンパク質を取り込んで抗原処理するところまでは消化

管内の異物利用の工程と同じであるが、それに引き続く異物排除の工程である抗原提示能力も同時に備えていたのである。ヘルパーT細胞は表面に細胞分化のマーカー分子であるCD4も発現している。CD4分子はMHCクラスII分子に結合し抗原提示を補強する機能マーカーでもある。免疫系の細胞間はこのような抗原に特異的な情報伝達と同時に、可溶性の伝達分子インターロイキン類を介して機能の調節をしている。

3. 消化管の内と外

(1) 体内の外界

消化管は口から肛門まで続く1本の管であるので、管腔内は外界の延長で、口腔に意図的に取り入れた飲食物ばかりでなく、飲食物に混在する、あるいは外界から口腔内に非意図的に入った生物やウイルス、その他の微細な化学物質も燕下され管内に合流する。消化管は多種多様な物質に曝され、他方、物質や微生物の方は、生体内で最も過酷な化学的環境である強塩酸と、消化酵素の攻撃に曝される。それらの試練に耐え抜いた物質は管内で濃縮もされ、微生物は生き残る。外界と接する最前線の防御を担う消化管の粘膜機構から、生体は必要とする物質に対しては積極的に吸収を行うが、異物を容易に侵入させない。

(2) 消化管と免疫系

栄養素の吸収は大部分小腸で行われるが、その管腔側には微絨毛を林立させた1層の粘膜上皮細胞が連結して高い山と深い谷のような絨毛を形成し、表面積を拡大して、通過する成分と接する機会を増大させている。消化を終えて基本単位分子にまでなった栄養素の大部分は、特有の輸送機構により粘膜上皮細胞に取り込まれ、細胞質を横断して、粘膜固有層側にある毛細血管あるいは乳糜管に吸収されて体循環に合流して利用される。

消化管は柔軟で、蠕動運動で順に絞って内容物を押し進めるので空間は無いが、腸管の管腔側の表面を、地下水で濡れた石造りの地下道にたとえると、表面に突き出ているのが絨毛突起の先端部で、表面を濡らすのが上皮細胞が分泌する粘液に相当し、所々にあるマンホールの蓋がパイエル板になぞらえられるだろう。パイエル板は腸管免疫の司令部で、表層は管腔内の抗原を取り込むとされるM細胞が覆い、その下にマクロファージやリンパ

球が分布し、そこで抗体産生前駆B細胞を、IgA産生細胞へ誘導している。抗原に遭遇したB細胞はパイエル板を出て血液循環に入った後、成熟して再び腸管粘膜の固有層に戻り（ホーミング）、二量体のIgAを産生する。二量体IgAは粘膜上皮細胞内に取り込まれて、分泌成分を付与された後、管腔側に放出される。分泌成分が結合した二量体IgA（分泌型IgAと呼ぶ）は消化酵素による分解を免れるので、その後に消化管内に侵入する同一の抗原を捕縛して排出することができ、生体の防御に大きく貢献する。

(3) 食物の侵入

ところで、食物アレルギーが起きるためには、それ以前に少なくとも1回は、食物が未消化の段階のタンパク質またはポリペプチドのレベルで、体内の免疫系に遭遇していたことを物語っている。しかしながら、それらがこの精巧な腸管構造を通過して免疫系に到達できる経路および、病原体由来のポリペプチド類との差異に関する詳細は解明されていない。何らかの原因により、粘膜上皮細胞自身の損傷や、隣り合う上皮細胞間の結合（tight junction）の異常など、消化管粘膜構造に傷害が生じると、高分子物質の管腔からの侵入は起こる。このような別ルートから侵入した食物由来の未消化タンパク質に対して免疫系が反応して、上と同じように分泌型IgAを送り出すと、以後その食物由来タンパク質を管腔内で捕縛してしまうので、アレルギーを起こし得ないが、同時に貴重な栄養素を捨て去るという事態は回避しなければならないからである。

4. 食品アレルギー

(1) 食品とは

ここからは食品（すなわち、我が国の食品衛生法第4条で定義されている、医薬品および医薬部外品を除いた、すべての飲食物という行政用語として、その理念を加味しつつ）を対象とするが、科学的には食物と同じである。食品中に存在しアレルギー反応を引き起こす原因物質（抗原）をアレルゲンという。食品中のアレルゲンはほとんどがタンパク質である。

(2) 食品アレルギー

体内に侵入した非自己成分を排除しようとするのが抗

原特異的な免疫反応である。この生体反応が、関連する局所を組織ごと修復して有害刺激を排除しようとする炎症反応の形態を呈するのがアレルギーである。食品アレルギーの大部分は、アレルゲンに対して産生された抗体すなわちIgEという免疫グロブリンが引き起こす、I型アレルギーあるいは、アナフィラキシー型に分類される反応である。

(3) IgEと肥満細胞

アレルゲンの最初の侵入に対応して、マクロファージ、B細胞、ヘルパーT細胞など免疫系の細胞間の共同作業で作られたIgEは、循環系に入り、外界との境界をなす皮膚や粘膜、気管支などの組織に存在する肥満細胞（マスト細胞）の膜表面上に保持される。この細胞はIgEのFc部に特異的で親和性の高いレセプター（FcεRI）を発現しているからであり、Fab部の方は自由で、抗原を待ちかまえる状態にある。IgEは血中に最も豊富な（10mg/mlのレベル）抗体であるIgGの10万分の1周辺を変動する濃度であり、血中の生物学的半減期が約3日の短命な抗体であるが、この受容体に結合すると、数週間安定に存在し得る。この状態の肥満細胞は「感作された」という。一般に抗原との最初の遭遇時には、アレルギー反応は生じないので気づかない間に終わっていることが多い。しかし、「あの時何ともなかったから大丈夫」がアレルギーを引き起こす危険な落とし穴である。

この感作期間中に同一アレルゲンが再度体内に侵入すると、肥満細胞上で待機しているIgEのFab部で特異的に抗原抗体反応が生じ、アレルゲンが隣り合うIgE分子間を架橋する。これが引き金になり、FcεRIを介した肥満細胞膜の関連物質が活性化され、ヒスタミンなど化学伝達物質やプロスタグランジンやロイコトリエンなど生理活性物質が放出される。これらの活性物質が周辺の細胞に作用して速やかに炎症を誘導し拡大する。免疫反応をアレルギー反応に変換する重要地点が肥満細胞上のFcεRIと言える。消化管粘膜が損傷すると、アレルゲンの侵入が増幅されることになる。食品アレルギーのうち最も危険な反応として、毛細血管の拡張と血管透過性高進の結果、急激な血圧低下によるショックがあり、死に至る場合がある。

(4) アレルゲンと宿主要因

食品は正規の摂取経路としての口から始まる消化器系

を経て、安全な自己成分レベルにまで消化され、吸収されるべき成分である。食品は本質的に人間以外の生物に由来する非自己成分であるから、体内に侵入すれば排除されるべき物質である。このことは、これまでアレルギーを引き起こす食品としてあげられている原材料中のアレルゲンのほとんどはタンパク質であることから、明らかである。それらのタンパク質の構造に共通性があるかという点、全て解明されたわけでもないが、ほとんど否定的である。しかしながら、一般的な物理化学的性質として認められるのは、分子量が1万~7万、消化酵素で消化され難い、熱処理に安定というごく当たり前のものである。

宿主（ヒト）の側の消化器系の機能が異常を来すと、未消化のタンパク質が吸収されて免疫系を刺激することは充分考えられる。乳児期の頃は、消化管粘膜の構築も未完成で、消化酵素の活性も不十分であり、限られた食品をくり返し摂取することが普通であるうえ、腸管の感染症にも罹患しやすく、それによる粘膜の傷害がさらに拡がると、アレルゲンタンパク質を吸収する機会が増加する。乳児期は、食品アレルギーの発症頻度の高い年齢階層である。

宿主の免疫応答性が遺伝的影響を受けることは既に明らかにされている。典型的な例は主要組織適合遺伝子複合体（Major Histocompatibility Complex: MHC）の解明である。この遺伝子でコードされるタンパク質が形成するユニークな溝構造内に、外来抗原由来のペプチド断片を結合する抗原提示から、T細胞に情報が伝達されて免疫応答が開始される。すなわち、この溝構造のユニークなアミノ酸配列の差は個体の遺伝情報に基づくので、ヘルパーT細胞への抗原提示の能力に影響し、抗体産生能の差に反映されるということになる。

ヒトゲノムの解析が進むなかで、たくさんのアレルギー・アトピー遺伝子の候補が見つけられている。その中で、肥満細胞上のFcεRIを構成する一つのサブユニットをコードする遺伝子がアトピー遺伝子として知られている。

(5) 環境要因

疫学の考え方も近年、急性感染症から、遺伝背景を中心に、宿主要因を取り巻く様々な環境要因が複雑に絡み合って宿主の健康を障害するというものになってきている。食品アレルギーも実は、食品中の原因物質に対する

免疫反応という単純な関係だけで説明できる生易しい現象ではない。免疫系自体が自律神経系、内分泌系とクロストークしており、化学的、物理学的刺激で変動し、社会的な圧力（飢餓や精神的ストレス）に影響されることも次第に判明してきている。食文化・食習慣・調理法の違いによって、ある国ではアナフィラキシー・ショックを起こす代表原材料であるピーナッツでも、アレルギーをほとんど起こしていない国も存在するし、ソバは我が国特有のアレルゲンの一つである。また食品流通の国際化で、新規の果実で新たなアレルギーが出現する事実は、過去でも現在でも存在する。これらのことは、人間の社会における食品のアレルギーと食品の安全性確保を介して、生物界の食物連鎖という第1のフードチェーンと、生産から消費までの食品供給にかかわる第2のフードチェーンとが密接に連結する問題であり、解決への何らかのヒントが得られるかも知れないことを示唆している。

5. 異物を迎え撃つ抗体からながめる

(1) 抗体の機能部位（図2）

抗体のマクロナ形は基本的にアルファベットのY字型である (a)。抗体は糖鎖を持つ糖タンパク質であるが、抗原との反応に関与するのは免疫グロブリン遺伝子でコードされる免疫グロブリンというタンパク質で、長さの違う2種のポリペプチド鎖（H鎖とL鎖）からなる対称分子という化学的特徴を模式化したのが (b) である。これをタンパク分解酵素で切断後分画すると、抗原との結合性を持つFabと、抗原には結合しないが結晶化するFcに分かれる (c)。そこでY字型で表す場合、抗原は両端に結合させて描く (d)。

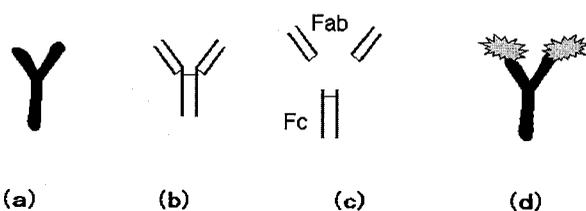


図2 抗体分子の形状とタンパク分解酵素消化分画

Figure 2 Shape and fractionated part of an antibody molecule

(a) simplified, (b) including H chains and L chains linked by disulfide bondings

(c) fractionated parts of Fab and Fc

(d) two spiky ellipses represent antigen molecules bound to antibody

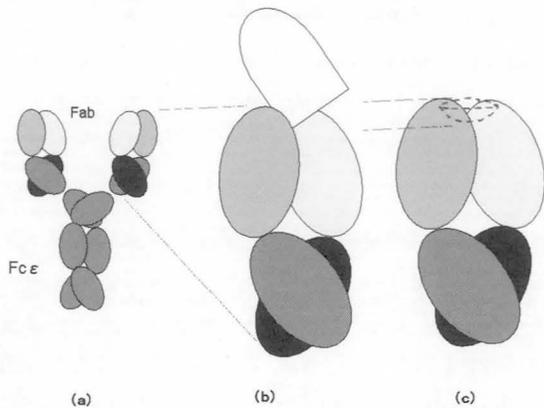


図3 ドメイン構造の連結で構成されるIgE分子
 Figure 3 IgE molecule represented by linking of domains
 (a) Fab and Fc ϵ
 (b) The Fab lysozyme complex, simplified from structure analyzed by Amit *et al.*(1986)
 (c) size and position of antigen binding site of the antibody molecule

(2) 構成要素

現実のH鎖、L鎖は直線ではなく、約110個のアミノ酸配列ごとに立体的基本構造単位が完成し、繰り返される。この基本単位をドメインと呼ぶ(図3)。楕円体でドメインを表し、アレルギーに関与する免疫グロブリンE(IgE)をモデル化し、FabとFcに分割すると(a)のように表現できる。IgEを構成するH鎖は ϵ 鎖である。次に、卵白リゾチームを抗原にしてマウスに作らせた特異抗体とリゾチームを反応させた複合物の構造モデル(ヒトの抗体でも基本的に同じ)を楕円体で模式化すると(b)のようになる。抗原の一部がFabの先端のH鎖とL鎖の両ドメイン構造に挟まれていること、抗体の1ドメインとリゾチームを構成するアミノ酸はそれぞれ約110個と120個であることを示し、さらに、(c)では抗体の抗原結合部の大きさは、先端の両ドメインで形成される立体構造であるが、直径約2nmの容器に相当する大きさであることを示した。このことから生体は、いかなる大きさの抗原物質に対しても、抗体の先端の2nmの定まったサイズで対応していることが分かる。逆に、これによって抗原側の決定基(エピトープ)の大きさも規定されることになり、抗体よりはるかに大きい抗原物質のどこにエピトープが存在しているかが重要になる。

(3) 抗原のエピトープ構造と抗体が対称構造であることの意味

先に示した図1は、リンパ節など免疫器官内でタンパ

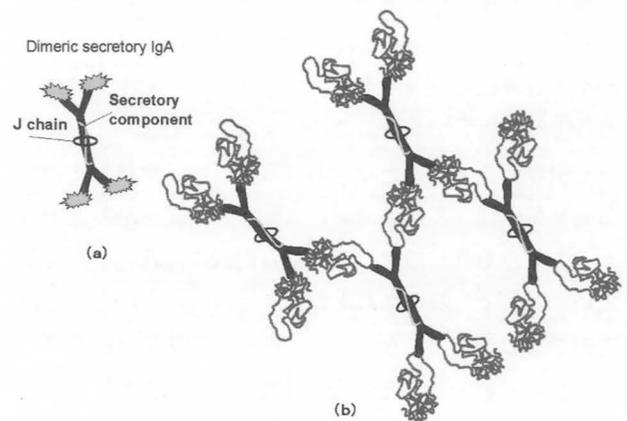


図4 二量体構造の分泌型IgA
 Figure 4 Dimeric model of secretory IgA
 (a) binding with monovalent antigen molecules
 (b) immune complex formed by dimeric IgA molecules and divalent antigens

ク抗原分子が抗体産生を誘導する過程を単純化したものである。球状タンパク質分子の表面は、1次構造がそのまま露出しているか、ペプチド鎖が折りたたまれて1次構造では離れていたアミノ酸残基同士が寄り合って露出しているかのいずれかである。それに対応するB細胞の受容体は抗原分子の表面を2nmで捉えるが、それぞれs(sequential)あるいはc(conformational)のエピトープのみに結合することを強調して示した。抗原と反応したそれらのB細胞だけが、ヘルパーT細胞の指令(インターロイキン-5や-4 IL-5、IL-4など; IL-5はIgA、IL-4はIgEの産生に重要である)に従い増殖し、抗体産生細胞に成熟して、受容体と同じ抗原特異性を持った抗体・免疫グロブリンを産生する。図4には粘膜の防御に貢献する分泌型IgA(J鎖で二量体を形成し、1本鎖の糖タンパク質である分泌成分を結合している)の抗原結合様式をモデル化した(a)。また(b)は、先の2つのエピトープをもつ1つの抗原分子を、対応する2種のIgA分子が捉えて、小さな抗原分子を巨大な免疫複合体に巻き込む概念図である。実際は抗原の構造により3次元的凝集塊が形成される。これは抗体が対称構造を有していることに起因する現象である。

(4) IgEとアレルゲンでアレルギーが起きないことも

食品アレルギーの担い手になる抗体は、分子量約19万のIgE分子で、そのH鎖すなわち ϵ 鎖は、Fc部分がIgG(γ 鎖)や単量体のIgA(α 鎖)よりドメインが1つ多い

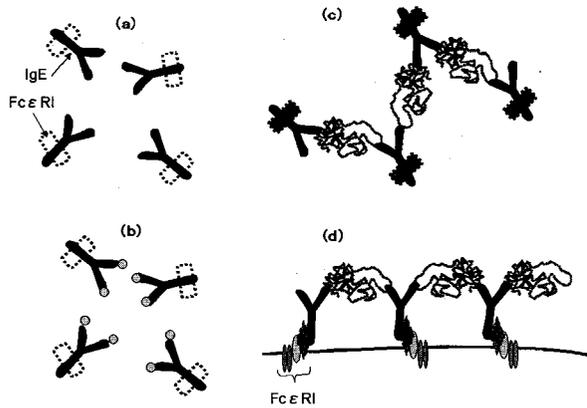


図5 肥満細胞膜上のFcεRI受容体に結合したIgE分子
Figure 5 IgE molecules bound to FcεRI receptors on mast cell

- (a) no antigen bound
(b) monovalent antigen bound
(c) bridge formation arranged by divalent antigen and respective specific IgE antibodies
(d) antigen bridge affects the subunits of FcεRI receptors

(図3 (a))。IgEは肥満細胞膜上に分布しているIgEのFc部に特異的な高親和性受容体FcεRIに結合して、細胞を感作状態にする。図5には受容体に結合したIgEを示すが、IgEの長さは約15nm、肥満細胞の直径を約15μmとすると、Yの高さが1.5cmならば直径15mの球の表面との関係になる (a)。肥満細胞にIgEが結合しただけでは通常ヒスタミンの遊離は起こらない。またそのIgEに抗原が結合しても、隣り合うIgEとの間に架橋がなければ、やはりヒスタミン遊離は起きない (b)。架橋が形成されるためには、同一分子中に2つ以上のエピトープをもつ抗原 (多価抗原と呼ぶ) でなければならない、それらのエピトープに特異的な2種以上のIgE (多価抗原にそれぞれ対応する多数のB細胞クローンが産生するのでポリクローン抗体という) が結合している時に限られる (c)。なお (d) は肥満細胞の細胞膜の断面を模式化した図で、サブユニットで構成されるFcεRIも模式化している。抗体分子の対称型が架橋形成にも重要な要因なのであり、細胞膜上では2次元に広がる架橋で充分であることが推測される。

(5) 検査陰性と食品の工夫

上で見た抗原と特異的IgEの結合は、アレルギーの検査や低アレルギー性の食品を製造する場合の課題を提供している。1価の抗原は*in vitro*検査でアレルギー患者の血清IgEと結合するが、肥満細胞のヒスタミン遊離を調

べる*in vivo*皮膚テストでは陰性となることが類推できる。一方、多価抗原を人工的に処理して1価にすればアレルギー性が消失することも推測できる。また分子量が1万以下の小さい球状タンパク質は多価抗原であっても、立体的に架橋形成に必要な2種のIgEを同時に結合させるエピトープ間の空間が無いからであるかもしれない。

6. その他食品アレルギーに関連して

(1) 経口免疫寛容と抗体産生調節

意図的であれ、非意図的であれ経口的に取り込んだ非自己タンパク質 (抗原) に対して、免疫系は機能するが、食品に向けては病原体のような排除作用を全身的に発揮しないとすると経口免疫寛容説が昔から唱えられている。それによれば、食品アレルギーは経口免疫寛容の破綻によって生じると説明する。いずれの場合でもそれらのタンパク質は完全に消化されない形で消化管粘膜を通過して来ており、免疫系はその構造を記憶していなければ起こりえない現象である。したがって、生体防衛的にはIgAを産生させるが、食品であればIgAを産生しない制御機構があり、何らかの原因でそれが破綻するとIgAではなくIgEを産生するという巧妙さを有していることになる。ヘルパーT細胞の分泌するB細胞・抗体産生細胞への指令はIL-5はIgA産生に、一方IL-4はIgE産生に誘導し得るので、詳細な機構の解明と、アレルギーの治療、さらに進んでアレルギーの予防への応用が期待される。

(2) 交差反応性

抗原と抗体の結合は、抗原のエピトープと、抗体のFabの先端のH鎖とL鎖のドメインで形成される直径約2nmの容器に相当する抗原結合部の間で起きる構造相補的 (カギとカギ穴式) な非共有結合である。ある抗原物質で誘導された抗体のこの容器の中に偶然、全く別の物質がはまり込むことが自然界では起きている。この現象を交差反応と呼ぶ。別の物質にはそれに特異的な別のB細胞が存在して、対応する抗体を産生するはずであるが、既存の抗体が代わって反応してしまったと解釈すべき現象であり、1次構造および3次構造的に類似性のある部分構造を持つ物質が自然存在することを示している。異物の排除なら望ましいことであるが、アレルギーでは大変なことが起きる。というのは特定のアレルゲンで産生され、肥満細胞上で再度のアレルゲン侵入を待つ (感作)

IgEに、初めて侵入した別のタンパク質が偶然結合してしまい、架橋を形成すれば、その後は全く同じ経過でアレルギーを引き起こすからである。感作した抗原とは別の抗原でアレルギーが起きるのである。

(3) 口腔アレルギー症候群

実際、口腔アレルギー症候群 (oral allergy syndrome: OAS) と命名された疾病はこれに相当する可能性がある。特定の花粉症やゴムアレルギーの患者 (食物アレルギーの患者ではない!) が、特定の植物性食品を摂取した直後から、口唇や口腔内、さらに鼻、目の粘膜にアレルギー症状が現れる。シラカバ花粉アレルギーをもつ患者は、リンゴや桃で、ブタクサ花粉アレルギー患者はメロンやバナナで発症している。また、ラテックスアレルギー (ゴムに接触して感作される) 患者にバナナ、アボカド、キウイフルーツ、栗等によりOASが起こりやすいことを注意しなければならない。この反応は、逆の組合せでも起こる可能性がある。

(4) 医薬品で食品アレルギー

これまでしばしば引用したリゾチームは、細菌細胞壁のムレイン中の糖鎖を分解する酵素 (EC3.2.1.17) であるため、人は、量産しやすい鶏卵白から精製して天然の抗菌物質として食品添加物や医薬品の消炎酵素剤に配合して利用している。このために医薬品で予期せぬアナフィラキシーが副作用として生じる危険性がある。しかし卵アレルギーの人でもアレルゲンがリゾチームでなければアレルギーは生じない。そのためには使用されているリゾチームは高純度 (他の卵白成分の混在がない) でなければならない。

アレルギーの人にとって食品中のどのタンパク質が真のアレルゲンであり、併存する他のタンパク質は当人にはアレルゲンではないということが判定できる検査法が必要であり、実現は可能である。

インフルエンザHAワクチンは、孵化鶏卵内で増殖させたインフルエンザ・ウイルスを精製・処理したものが用いられるので、リゾチーム・アレルギーの人にも危険である。鶏卵中のリゾチームを除去する操作をしていないからである。

このように、特定のタンパクを単離して精製して使用する目的がない限り、原材料側から特定のタンパク質を除去することはコストがかかりすぎるのが現状である。

7. 第2のフードチェーン

(1) 食品原料

以上のように自然の摂理として存在する第1のフードチェーン、すなわち食物連鎖は、地球上の生物の生存に必要なエネルギー源供給の合理的な階層的分配を保障し、生態系のバランスを保持する支柱である。しかし生物の生き残りを賭ける「食うか食われるか」という生存競争の上に成り立つ現象であるから、食われる側は容易に食われないための工夫と戦略法を編み出し、食う側はさらにそれを凌ぐ能力を進化させてきた。言い換えれば食う側にとって、食物 (食われる側の生物) は危険で安心できない物だからである。

卵白リゾチームは、鳥類が子孫を安全に残すための武器で、微生物の侵略 (古典的な食物連鎖では解釈困難 food web (食物網)) を防ぐ工夫である。ヒトもリゾチームを持っているが、鳥類の完成品を体内に入れて代用することはできない。他の卵白成分と同様に危険な物質であるが、口から摂取すれば消化管内で安全なアミノ酸レベルにまで消化されるので、それを吸収して、再利用するシステムを完成している。しかし、遺伝要因およびその他の環境要因により、アレルギーが発症することがある。この例のように、食品の原材料はヒトにとっては、危険性を潜在的に保有していると考えられることができる。

(2) HACCPとフードチェーン

宇宙飛行士に絶対的に安全な食品を供給することを目的として立てられた戦略がHACCPであり、その基本理念は食品製造工程には必ず危険性が存在するという前提に立つことである。この理念が世界の国々の食品供給の「生産から消費まで」のフードチェーンの安全性確保の政策に採用されている。

(3) 食品衛生法

食品衛生法は、その目的を第1条に、「この法律は、食品の安全性の確保のために公衆衛生の見地から必要な規制その他の措置を講ずることにより、飲食に起因する衛生上の危害の発生を防止し、もって国民の健康の保護を図ることを目的とする。」と掲げている。食品アレルギーの成立は、遺伝を中心とする宿主要因を生物的、物理・化学的、および社会的環境要因が取り囲む近年の疫学的車輪モデルに当てはめると、他の多くの疾患と同一

レベルになる。すなわち、食品アレルギーは患者側だけの問題ではなく、日本の法律の効力が及ぶ国民として、危害の発生から保護されるべき危害の一つであると言えよう。アレルギー発症の生体内の機序については、昔よりはるかに詳細な研究成果が蓄積されてきているが、現在のところ、治療法に注意が注がれている。

(4) 1次予防

現在の一般医療の基盤は1次予防の重視であり、病気にならないための対策である。食品アレルギーを予防するには、アレルゲンを摂取しないこと以外に確実な方法はない。アレルゲンを回避するためには、消費者は少なくとも現時点で自らに傷害をもたらすアレルゲンは何であるかを正確に理解することと、当該アレルゲンが含まれていない食品を摂取するという組合せしかない。

(5) アレルギー物質を含む食品に係る表示制度

わが国でも2002年以降、ようやく「アレルギー物質を含む食品に係る表示制度」が動きだした。そこでは「アレルギー物質を含む食品については、特定のアレルギー体質を持つ方の健康危害の発生を防止する観点から、食物アレルギーを引き起こすことが明らかになった食品のうち、特に発症数、重篤度から勘案して表示する必要性の高い小麦、そば、卵、乳および落花生の5品目（以下「特定原材料」という。）を含む加工食品については、当該特定原材料を含む旨を記載しなければならないとした」との趣旨が説明されている。同時に、「あわび、いか、いくら、えび、オレンジ、かに、キウイフルーツ、牛肉、くるみ、さけ、さば、大豆、鶏肉、豚肉、マツタケ、モモ、やまいも、リンゴ、ゼラチン、（2004年にバナナが追加）の20品目を「特定原材料に準ずるもの」と定めた）可能な限り表示するよう努めるよう指示がなされた。他方では、食品中の「特定原材料」5品目を検査する免疫検査キットも完成した。

(6) 食品安全基本法

2004年には、食品安全基本法が施行され、その第1条に目的が、「科学技術の発展、国際化の進展その他の国民の食生活を取り巻く環境の変化に適確に対応することの緊要性にかんがみ、食品の安全性の確保に関し、基本理念を定め、並びに国、地方公共団体及び食品関連事業者の責務並びに消費者の役割を明らかにするとともに、

施策の策定に係る基本的な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」と謳われ、第3条では「食品の安全性の確保は、このために必要な措置が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講じられることにより、行われなければならない」と基本理念を掲げている。そして第4条で「農林水産物の生産から食品の販売に至る一連の国の内外における食品供給の行程（以下「食品供給行程」という。）におけるあらゆる要素が食品の安全性に影響を及ぼすおそれがあることにかんがみ、食品の安全性の確保は、このために必要な措置が食品供給行程の各段階において適切に講じられることにより、行われなければならない」と、フードチェーンの各段階での危険性存在の可能性を明記している。

さらに、第5条で「食品の安全性の確保は、このために必要な措置が食品の安全性の確保に関する国際的動向及び国民の意見に十分配慮しつつ科学的知見に基づいて講じられることによって、食品を摂取することによる国民の健康への悪影響が未然に防止されるようにすることを旨として、行われなければならない」と予防の重視を強調している。

次に国、地方公共団体、および食品関連事業者の責務が続き、第9条は消費者の役割として、「消費者は、食品の安全性の確保に関する知識と理解を深めるとともに、食品の安全性の確保に関する施策について意見を表明するように努めることによって、食品の安全性の確保に積極的な役割を果たすものとする」と、安全性確保への積極的な意見表明が求められている。

(7) 食育基本法

2005年7月には、食育基本法が施行されたが、その第3条では「食育の推進に当たっては、国民の食生活が、自然の恩恵の上に成り立っており、また、食に関わる人々の様々な活動に支えられていることについて、感謝の念や理解が深まるよう配慮されなければならない」といささか押しつけがましい文言が記されているが、これは、食に係わる人々は、国民から信頼され、感謝されるような安全な食品を供給しなければならないという責務を意味していると解釈すれば良いであろう。

(8) 何をなすべきか

以上、少々くどいほど関連法の条文を引用したのは、

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、食品の安全性確保の措置を、国、地方公共団体、食品の原料生産から製品製造工程、輸送、販売に関わる人々、さらにはそれを食する消費者の各々が適切に講じなければならないということである。人々は食品アレルギーと食品中のアレルゲンについての知識を絶えず蓄え、生産から各製造工程でのアレルゲンの混入および残留に関するHACCPを確立して運用する方向に進むべきであろう。食品アレルギーは患者とその家族だけの問題として処理されるべきではなく、国民は等しく安全性の確保された食品の摂取が保障されなければならない。リスクアセスメント、リスクマネジメント、およびリスクコミュニケーションへの消費者の積極的な参加が必要であり、科学的根拠に基づいた適正で迅速な対応を自発的に遂行する時が来ている。

簡便な家庭用のアレルゲン検査キットも開発され、市販され始めた。現在のアレルゲン表示制度は様々なところで改良されていくことになるであろう。

8. おわりに

食物連鎖を形成する食物は多量の非自己成分からなる異種生物で、宿主の免疫系は病原体と同等の認識と対応をする危険な自然の産物である。その危険性を回避する消化器系の機能と免疫系の調節の乱れから、ヒトでは食品アレルギーが発症することがある。生体の側の発症機構は21世紀の今日でも解明されておらず、発症後の適切な治療や対応が限度である。食品アレルギーを完全に予防することは現在不可能であるが、アレルゲンを知った後ならばその摂取を避けることにより、その後の予防が可能となる。食品の安全性を確保するためのフードチェーンにおいて、最終製品のみならず原料生産から各製造工程で厳密にHACCPの理念が食品アレルゲンにも適応される時代に来ている。

参考文献

- 1) Amit A.G., *et al.* Science 233, 747-53 (1986)
- 2) Brostoff J and Challacombe S.J. Food allergy and intolerance, Bailliere Tindall, London (1987)
- 3) 上野川修一 他編 食品アレルギー対策ハンドブック サイエンスフォーラム 東京(1999)

- 4) 清野 宏、他編 粘膜免疫 腸は免疫の司令塔 中山書店 東京 (2001)
- 5) Wan T. *et al.* Nature Immunology 3, 681-86 (2002)
- 6) Jackson W.F. Food Allergy ILSI Europe Concise Monograph Series (2003)

略歴

扇間 昌規(せんま まさのり) 薬学博士

- | | |
|-------|---------------------|
| 1969年 | 京都大学薬学部 卒業 |
| 1971年 | 京都大学大学院薬学研究科修士課程 修了 |
| 1974年 | 京都大学大学院薬学研究科博士課程 修了 |
| 1975年 | 兵庫医科大学助手 |
| 1982年 | 武庫川女子大学薬学部助教授 |
| 1998年 | 武庫川女子大学薬学部教授 |

所属学会 日本薬学会、日本食品衛生学会(評議員)、
日本食品化学学会(事務局長)、日本法科学技術学会
日本免疫学会

伝承生薬に抗腫瘍薬のシーズ物質を求めて

東京薬科大学薬学部
教授

竹谷 孝一



要 旨

近代科学の発展は、人類の病との苦闘において自然界より見出されてきた生薬の薬効知識を明らかにするとともに、それらの有効化学成分を単離して化学構造を明かし、その構造と薬効、生体内での作用機序なども解明し、有用な医薬品を多数、世に送り出してきた。また、これらがシード化合物となって幾多の合成医薬品も創製されてきた。現在も、世界中の製薬会社、大学、研究所などでは、同様なアイデアのもとでサンプルが収集され、種々の生理活性スクリーニングを指標に医薬品開発が行われている。ここでは、高等植物を中心とした生薬成分から開発されたがん治療薬とその候補物質を紹介するとともに、当研究室で見出してきた抗腫瘍活性物質の探索研究に的を絞ってご紹介する。また、おわりに医薬品と健康食品のカテゴリーについて私の個人的な見解を述べさせていただいた。

<Summary>

The human has found a lot of medicinal herbs through a fight against illness. The medicinal herbs have been used in a treatment of illness as the crude drugs. Development of modern science has brought many useful medicines to the human by isolating the pharmacological active principles of crude drugs on the basis of their working knowledge and elucidating the chemical structures. Also, the relationship between the chemical structures and biological activities has brought many new useful medicines. Even now, in the similar scheme, many samples are collected and the research for the development of medicines has been carried out by various kinds of physiology activity screening in the pharmaceutical companies, universities, research institutes etc. all over the world.

In this paper, I introduce cancer treatment medicines and candidate materials developed from higher plants, and the search studies of the antitumor activity materials carried out in our laboratory. In addition, I describe my personal opinion about a categorization of medical supplies and health foods at the end.

Searching Works for Antineoplastic Substances
from Traditional Crude Drugs

KOICHI TAKEYA, Ph.D.
Professor Department of Natural Products
and Medicinal Chemistry,
School of Pharmacy,
Tokyo University of Pharmacy & Life Science

1. はじめに

古来、人類は病との苦闘において天然界より多くの薬草を見つけ出し、乾燥などの簡単な加工をして、保存可能でいつでも使用できるようにした生薬を治療に供してきた。近代科学の発展は、それらの有効化学成分を単離して構造を明らかにするとともに、化学構造と薬効、生体内での作用機序などを解明し、有用な医薬品を多数、世に送り出してきた。また、これらがシード化合物となって幾多の合成医薬品も創製されてきた。現在、世界中の製薬会社、研究室などでは、このような伝統医療で用いられている薬草知識などを基に、種々の生理活性スクリーニングを指標にして医薬品を開発するという作業が行われている。ここでは、「植物を中心とした生薬成分から開発されたがん治療薬と当研究室で見出してきた抗腫瘍活性物質の探索研究」に的を絞ってご紹介するとともに、おわりに医薬品と健康食品のカテゴリーについて私の個人的な見解を述べさせていただいた。

かつてがんは不治の病であり、がん患者は有効な抗がん剤の発見を切望していた。このような背景における抗がん活性物質探索研究の初期においては、抗がん作用物質の単離に関する論文発表の度にセンセーショナルにマスコミに取り上げられ、実験段階における抗がん性、抗腫瘍性、細胞毒性の活性がすべて同一視されて、臨床での抗がん活性を示しているかのごとくマスコミのみならず研究者においても乱用され、がん患者に無用の混乱を来したことがあった。そこで1982年にSuffnessらにより提案がなされ、これらの表現が規定された。すなわち、試験管内の腫瘍細胞に対して活性を示した時に細胞毒性 cytotoxicity、実験動物での腫瘍細胞に対して有効性を示した時に抗腫瘍活性 (antineoplastic または antitumor) と言い、人間のがんに対して臨床上有効性を示した時に、はじめて制がん性あるいは抗がん性 anticancer という表現を用いることになった。¹⁾

2. 抗腫瘍活性を有する高等植物成分

高等植物から得られた抗がん剤として²⁾、すでに臨床に用いられているものとして、ニチニチソウ *Vinca rosea* (*Catharanthus roseus*) から得られるビンブラスチン (VLB,1) やビンクリスチン (VCR, 2)、ポドフィラム根 (*Podophyllum peltatum*) から得られるポドフィロ

トキシシン(3)の誘導体のエトポシド etoposide などが従来使用されていた。また、最近では、喜樹 (*Camptotheca acuminata*) のカンプトテシン(4)⁴⁾の誘導体イリノテカン、北米産の西洋イチイ *Taxus brevifolia* から得られる taxol(5)もすでに臨床上の使用が認可されている⁵⁾。その他、*Curcuma aromatica* から得られる curcumol(6)³⁾ は中国で子宮頸がんの使用され、Oridonin(7)も *Rabdosia* spp. から単離され臨床試験を受けている。さらにその他に *Cephalotaxus* 属植物からの harringtonine(8)をはじめとする *Cephalotaxus* アルカロイド類、雷公藤 *Tripterygium wilfordii* からのジテルペン triptolide(9)類、イヌサフラン *Colchicum autumnale* からの colchicine(10)、ニガキ科植物からの bruceantin(11)をはじめとする苦味成分のカッシノイド類、ニシキギ科 *Maytenus* 属植物からの maytansine(12)など、数多くの植物成分由来の抗がん活性物質が臨床的にテストを受けてきている段階である(図1)。これらについて、もう少し詳細に説明する。

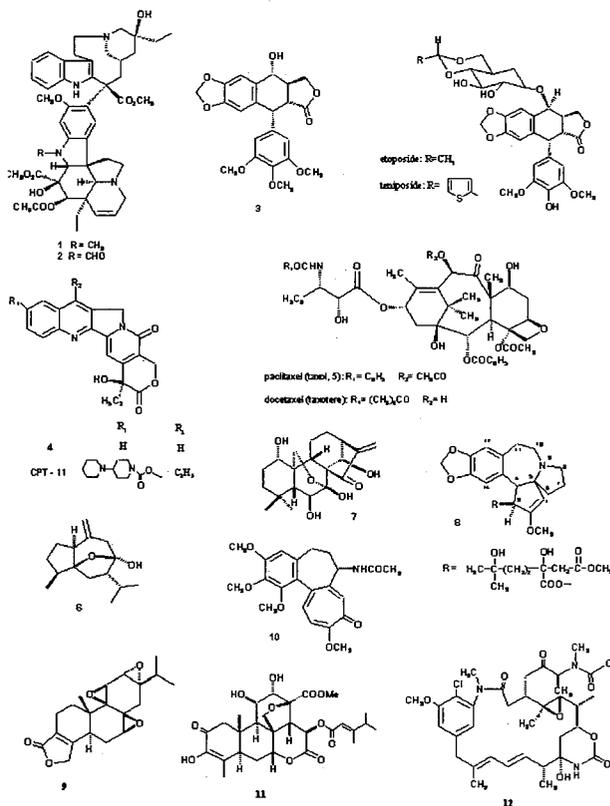


図1 植物より見出された抗がん薬
Figure 1 Anticancer Agents from Higher Plants

(1) 抗ガン剤として薬効成分が臨床応用されている植物

ニチニチソウ *Catharanthus roseus* から得られる抗ガン剤：キョウチクトウ科ニチニチソウの葉の煎液は、熱帯諸国の民間療法として糖尿病のような物質代謝性疾患に対し使用されている。また、止血、歯痛時の洗浄液、創傷洗浄液、降圧を目的とした薬草として用いられている。このニチニチソウの抗糖尿病作用物質の探索研究において、ニチニチソウ抽出物を投与した実験動物が、重度の白血球数減少に起因する感染症に陥り死亡するという事実を認めた。この作用物質が抽出成分中のピンカアルカロイドであることが特定されたのを機会に、固形がんや白血病の治療薬としての開発が開始され、BLB, VCRが臨床用抗がん剤として実を結んだ。しかし、これらアルカロイドは乾燥葉1トンから数グラムしか得られず、植物組織培養、合成などによる供給が検討されている。

ポドフィルム (*Podophyllum peltatum*) 含有成分：ポドフィロトキシン誘導体の抗ガン剤：メギ科ポドフィルムの根は、アメリカ・インディアンによって駆虫薬、催吐薬、瀉下薬として民間療法で使用されていた。ポドフィルム根からのアルコール・エキスより得られる樹脂は、ポドフィリン podophyllin と呼ばれる無晶形粉末で、細胞分裂阻止作用が認められ、抗腫瘍活性物質の探索研究が行われた。その結果、樹脂中より主活性物質としてポドフィロトキシン(3)が同定された。本物質はコルヒチン(7)より毒性が低く、正常細胞より変異細胞に対する細胞毒性が強いという選択性を有していたので、多くの誘導体が作成され、エトポシド、テニポシドと呼ばれる誘導体は、肺の小細胞ガン、精巣ガン、ホジキン病、大型細胞リンパ腫などのヒト腫瘍に対して顕著な治療効果を示し、現在、臨床適用されている。

喜樹 (*Camptotheca acuminata*) 含有成分：カンプトテシン誘導体の抗ガン剤：中国産のカンレンボク *Camptotheca acuminata* (ヌママズキ科) から得られるカンプトテシン(4)は、動物実験において顕著な抗腫瘍活性が認められ、臨床試験が試みられたが、出血性膀胱炎などの重篤な副作用のため開発が中断されていた。沢田らによってカンプトテシンを母化合物とするアナログ合成が行われ、そのうちの一つ塩酸イリノテカン (CPT-11) は抗がん活性を維持して水溶性化に成功し、重篤な副作用も軽減化することができたため、医薬品として承認され、国内では肺がん、婦人科系のがん、大腸がん、胃がんなどの9種類のがんに適用が認められているが、

海外では現在、大腸がんのみに適用が認められている。

西洋イチイ *Taxus brevifolia* から得られる抗ガン剤：パクリタキセル (タキソール) は米国 National Cancer Institute (NHI) での植物抽出物の抗腫瘍スクリーニングでその活性が認められ、1971年、Waniらによってタイヘイヨウイチイ *Taxus brevifolia* (イチイ科) から単離、構造決定されたものである。この化合物は水に極めて難溶性であったが、製剤化技術により克服され臨床試験が試みられた。ところが、重篤な過敏症状の発現により臨床応用が断念されていた。しかし、重篤な過敏症状の発現を抑制する目的で、パクリタキセルを投与する前に副腎皮質ステロイド剤、ヒスタミンH1およびH2受容体拮抗剤を投与することにより、臨床応用が可能となった。パクリタキセル注射剤の臨床試験は1984年から米国で開始され、卵巣がん、非小細胞肺がん、乳がんなどを主な適応症として全世界で広く使用されている。パクリタキセルのタイヘイヨウイチイ中の含量は0.002%と非常に低いために、当初、供給が限られていたが、半合成法が確立され、現在は安定して供給されている。この供給問題における研究のひとつとして、ドセタキセルはヨーロッパイチイ *Taxus baccata* の針葉から抽出、分離される 10-deacetylbaaccatin III を前駆体に半合成され、Taxotere という名で抗がん剤として市販されている。

(2) その他、抗がん剤開発をめざして研究された植物

Curcumol (6) : 温莪述 *Curcuma aromatica* (ショウガ科) より有効成分として分離され、中国で臨床試験が行われ、子宮頸がんの有効であったとの報告がある。

Oridonin (7) : 延命草などの *Rabdosia* 属植物 (シソ科) より実験動物腫瘍に対して有効な多種類の ent-カウレン型ジテルペン類が見出されているが、これらの中で oridonin が中国で臨床試験が続けられている。

Harringtonine (8) : イヌガヤなどの *Cephalotaxus* 属植物 (イヌガヤ科) から得られる特異なアルカロイド類は、実験動物腫瘍において活性が認められた。 *C. harringtonia* から活性物質として得られた harringtonine は中国において臨床試験が行われ、白血病の患者に有効であったとの報告がされている。

Triptolide (9) : クロズル (雷公藤、*Tripterygium wilfordii*) はニシキギ科の多年生のツル性植物で、本植物より抗腫瘍活性物質としてジテルペンである triptolide が分離、構造決定されている。本化合物とその関連化合

物は近年、リュウマチ治療薬としての開発でも注目されている。

Colchicine (10) : イヌサフラン *Colchicum autumnale* (ユリ科) に含有されるアルカロイドの colchicine は、急性の通風疾患に選択的に効果を示すとともに、有糸分裂を阻害して倍数体をつくる重要な薬物となっているが、この誘導体は慢性骨髄性白血病および悪性リンパ腫、乳がんなどの臨床的効果が報告されている。

Bruceantin (11) : エチオピア原住民ががん治療の目的で用いているニガキ科 *Brucea* 属植物より抗腫瘍活性物質として bruceantin をはじめとする quassinoid 類が単離、構造決定された。quassinoid 類はニガキ科植物の苦味物質でもあり、最近、抗マalaria 作用も報告されている。

Maytansin (12) : *Maytenus serrata* (ニシキギ科) より、0.00002% の収量で得られた抗腫瘍活性物質で、KB 細胞、L1210、P388、Sarcoma 180、ルイス肺がん、Walker 256 などの実験腫瘍に有効性を示した。他のニシキギ科植物および微生物 *Nocardia* spp. よりもメイタンシン関連化合物が得られて種々検討されたが、毒性が強いため中断にいたったものの、誘導体の作成による減毒化が期待される。

3. 抗腫瘍成分探索のための活性スクリーニング

抗腫瘍活性を実験動物で評価する検定法には、固形腫瘍を用いて免疫系などの間接的な作用機序に基づいて行う方法と、がん細胞への直接毒性をテストする腹水型腫瘍モデルを用いて行う方法の2種類がある。固形腫瘍系で開発されたものにはカワラタケのクレスチンやシイタケからのレンチナンのように、副作用はあまりないが薬効的にも顕著ではないという類のものが多い。一方、直接毒性を指標として見つけ出されたものは活性は強いが、毒性のほうも強く、副作用が伴う化合物が多い。現在、アメリカのがんセンター (NCI) では、抗がん剤開発経費の効率化のもと、臨床患者より分離した人がん細胞を培養し、約50種類の各種のがんについて一斉スクリーニングを行なっている^{3, 5-10)}。この結果の評価は mean graph と呼ばれるグラフで表され、肺、腎、肝、胃、腸等の各種腫瘍細胞に対する効果を一種の抗腫瘍スペクトルとして、全体的に見ることができ、各薬剤に対する感受性が指紋領域のように見られる。日本のがんセンター

やがん研でもすでにこの手法が取り入れられ、今まで以上に確率の高い方法として注目されている。

抗腫瘍活性スクリーニング法には、従来、表1に示すような方法が知られているが^{1, 11-14)}、NCIでは抗腫瘍活性のスクリーニング法に“disease oriented”な方法^{5, 15, 16)}、免疫的な効果を考慮したBRM (biological response modifiers)^{17, 18)}プログラムも開発・採用してきた。そして、多くの抗腫瘍性新規構造を有する化合物や新作用機序物質を植物¹⁹⁻²²⁾、微生物^{23, 24)}、海洋産生物^{4, 12)}などから単離・構造決定してきている。

ここでは、当研究室で実施している細胞系を用いる細胞毒活性テストと、マウスの腹水腫瘍Sarcoma180Aによる抗腫瘍活性テストで見つけ出した抗腫瘍活性物質を通し、生薬成分の化学的研究の一端を紹介したい。

表1 抗腫瘍活性スクリーニングシステム
Table 1 Screening Systems for Antitumor Activity

Tumor	Host animal	Inoculation		Administration ^{*1}		Criteria of activity ^{*2}
		size	site	route	period	
Leukemia and ascites tumor						
Sarcoma 180A	ICR	10 ⁶	i.p.	i.p.	1-5	TPCV
Ehrlich carcinoma	ICR	5×10 ⁶	i.p.	i.p.	1-5	MST
P388 leukemia	CDF1	10 ⁶	i.p.	i.p.	1,5,9	MST
L1210 leukemia	CDF1	10 ⁵	i.p.	i.p.	1-5	MST
MM2 mammary carcinoma	C3H/He	10 ⁶	i.p.	i.p.	1-9	MST
B-16 melanoma	BDF1	homogenate	i.p.	i.p.	1-9	MST
Meth-A	BALB/C	2×10 ⁵	i.p.	i.p.	1-5	MST
Colon26 adenocarcinoma	CDF1	homogenate	i.p.	i.p.	1-9	MST
Yoshida Sarcoma	Donryu rat	10 ⁶	i.p.	i.p.	1-9	MST
AH-13	Donryu rat	10 ⁶	i.p.	i.p.	1-9	MST
Solid tumor						
Lewis lung carcinoma	C57BL/6	5×10 ⁵	s.c.	i.p.	1-11	TWD17 or MST
Colon38 adenocarcinoma	BDF1	homogenate	s.c.	i.p.	1-11	TWD17 or MST
Meth-A	BALB/C	10 ⁶	s.c.	i.p.	1-11	TWD14
Ehrlich carcinoma	ICR	5×10 ⁶	s.c.	i.p.	1-11	TWD14
B-16-BL6	C57BL/6	2.5×10 ⁵	s.c.	i.p.	1-11	^{*3}

*1 Drugs were administered on the indicated days.

*2 TPCV; total packed cell volume, MST; mean survival time, TWD; tumor weight on the day (Tumor weight was determined with calipers LXW2/2).

*3 Tumor size on the day 18, numbers of pulmonary nodules and weight of lymph node on the day 35.

4. 抗腫瘍活性成分の探索研究

当研究室では抗腫瘍活性スクリーニングに細胞系 (P388 lymphocytic leukemia cells, Chinese hamster V-79 cells, nasopharynx carcinoma (KB) cells) を用いる細胞毒活性テストと、マウスの腹水型のSarcoma 180Aによる抗腫瘍活性テストを行い、活性のあった検定試料につ

き成分検討を行っている。抗腫瘍活性を有する生薬のスクリーニング試料は、日本国内をはじめとしてインドネシア、南米、中国、韓国などの生薬類および採集品を広く世界の各地から収集している。現在までに約4,000種以上の材料をスクリーニングに供し、活性が認められた生薬検定エキスについては活性成分の精査を行ない、1) キャラボク *Taxus cuspidata* var. *nana*からのタキサン系化合物、2) *Casearia sylvestris*より得られる抗腫瘍性クレロダン型ジテルペン、3) *Eurycoma longifolia*などのニガキ科植物から得られる細胞毒性カッシノイド、鎖状トリテルペンおよびカンチンアルカロイド、4) *Hedychium coronarium*, *Rabdosia excisa*, *Podocarpus macrophyllus*から得られる細胞毒性ジテルペン系化合物、5) *Maytenus ilicifolia*から得られる細胞毒性トリテルペン、6) クスリウコン *Curcuma xanthorrhiza*から得られるピサボラン型セスキテルペン、7) イヌガヤ *C. harringtonia* f. *drupacea*からの *Cephalotaxus* アルカロイド、8) アオツツラフジ *Cocculus trilobus*から得られる抗腫瘍性モルヒナン型アルカロイド Sinococuline および関連化合物など、など、多数の報告²⁾ をしてきたが、その中で特に有望な天然資源として見出されたものに茜草根 (*Rubia cordifolia*, *R. akane*の根) からの抗腫瘍性環状ヘキサペプチドがあり、これを中心にその研究成果の一部をここでは記述する。

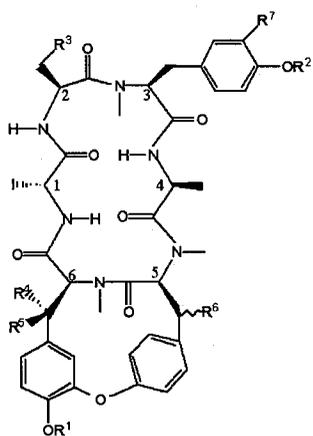


図2 アカネより得られた抗腫瘍性環状ペプチド類
Figure 2 Antitumor Cyclic Peptides from Rubia Plants

5. 環状オリゴペプチド: *Rubia* spp. から得られるRA系化合物

(1) RA系化合物の構造

茜草根としてはアカネ科植物の日本産アカネ *Rubia akane*、中国産の *R. cordifolia* およびヨーロッパ産の *R. tinctorum* の3種が主に知られている。マウス Sarcoma 180 腹水型腫瘍およびマウス白血病 P388 腫瘍に対する抗腫瘍活性試験では、前の2種は抗腫瘍活性を示したが、後の1種は活性を示さなかった。抗腫瘍活性を示した茜草根の抽出物は、この活性を指標に活性本体の追求を行った。その結果、活性本体物質として、環状オリゴペプチド類を得ることができた。すなわち、そのアルコール抽出物を水にけん濁し、ベンゼン、酢酸エチルエステルの溶媒で分画したところ両方の画分が活性を示したので、両画分を精査したところ、8種の化合物が得られ、*Rubia akane* に因んで RA-I - VIII (13 - 20)²⁵⁻²⁹⁾ と命名した。後の本格的臨床開発をめざした大量処理においては、さらに配糖体や一部の構成アミノ酸の異なる化合物などが単離され、天然から分離された環状オリゴペプチドは全部で17種と二量体1種となった。

<i>Rubia cordifolia</i>							
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
RA-I (13)	H	Me	OH	H	H	H	H
RA-II (14)	Me	H	H	H	H	H	H
RA-III (15)	Me	Me	OH	H	H	H	H
RA-IV (16)	Me	Me	H	OH	H	H	H
RA-V (17)	H	Me	H	H	H	H	H
RA-VI (18)	Me	Me	OH	H	H	H	H
RA-VII (19)	Me	Me	H	H	H	H	H
RA-VIII (20)	Me	Me	Me,OH	H	H	H	H
<i>Bouvardia ternifolia</i>							
bouvardin (29)	H	Me	H	H	H	β-OH	H
deoxybouvardin (RA-V) (17)	H	Me	H	H	H	H	H
microbial transformation products							
O-desmethyl-bouvardin	H	H	H	H	H	β-OH	H
bouvardin-catechol	H	H	H	H	H	β-OH	OH

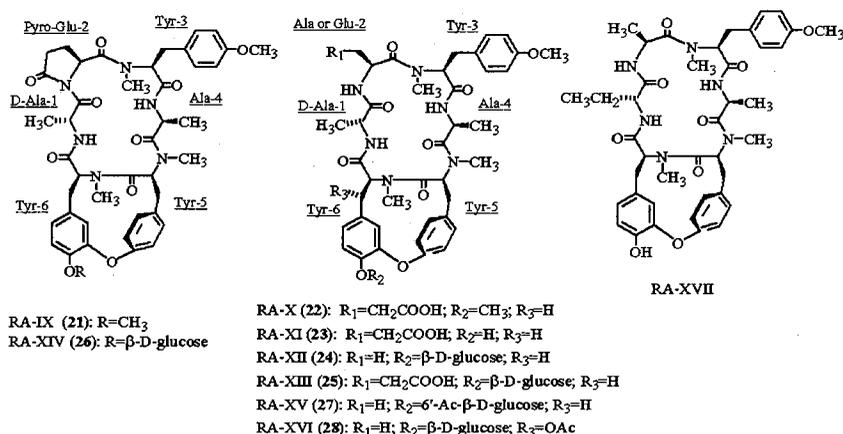


図3 アカネより得られた微量の抗腫瘍性環状ペプチド類
Figure 3 Minor Antitumor Cyclic Peptides from Rubia Plants

これらの化合物はIRデータ3390, 1640 cm⁻¹にアミド結合に由来する吸収を有し、オリゴペプチドであろうと思われた。RA-VIIの¹³C-NMR データより3個のC-Me、3個CH₂、3個のN-Me、2個のO-Me、6個のCH、18個の芳香環炭素(11個の3級炭素、7個の4級炭素(C-C結合3個およびC-O結合4個))、そして6個のカルボニル炭素の存在が確かめられた。

RA-VII (19) の加水分解により、D-alanine1個、L-alanine2個、N-methyl-4-methoxy-L-phenylalanine、およびエーテル結合を有するN-methyltyrosine二量体 が得られた。その結果、RA-VIIは、アラニン3分子および3分子のチロシン誘導体より成る環状ヘキサペプチドであることが示唆された。この知見によりRA-VIIの構造は、エーテル結合を有する二環状ヘキサペプチドであることが推定された。しかし、この時点ではアミノ酸のシーケンスや立体化学的配位の決定には至らず、最終的にはRA-V (17) のp-bromobenzoateを作製してX線結晶解析により確定した。また、このRA-Vの化学構造をもとに、種々の化学反応および機器分析によりRA-I (13) からRA-VIII (20) までの構造的関係が図2に示すように決定された。すなわち、RA-VI (18) は、RA-III (15) の残基3の配位異性体で、D-O-methyl-tyrosineであることが明らかとなり、また、RA-VIII(20)はRA-III分子のL-serineの代わりにL-threonineが置換していることが明らかとなった。これらの環状オリゴペプチドのうち、茜草根中のRA-VIIおよびRA-Vが主成分であることが認められている。

さらに、微量成分としてRA-IX(21)および RA-X(22)もこのRA系化合物の一員として単離された。これらの構

造は、RA-IXではRA-VIIの分子中の残基Ala-2がピログルタミン酸に置き換わったものであり、またRA-Xでは残基Ala-2の代わりにグルタミン酸を有している。RA-XI (23)も類似のケースで分子中にグルタミン酸を有しており、RA-Vの残基Ala-2がグルタミン酸に代わったものである。RA-XII(24) - XVI(28)は、ヘキサペプチドの配糖体として、RA-XVIIはRA-Vの残基1のD-アラニンがD-2-アミノ酪酸になった環状ペプチドとして分離された(図3)。³⁰⁻³⁴⁾

(2) 細胞毒性および抗腫瘍活性

化合物RA-Vおよびn-hexyl ether誘導体を用いてKB細胞、リンパ性白血病P388細胞およびMM2乳がん細胞に対し細胞生長阻害効果を検討したところ、*in vivo*で最も強い抗腫瘍活性を示した。RA-Vおよびn-hexyl ether誘導体では、それぞれKB細胞に5×10²μg/mlおよび5×10²μg/ml、MM2細胞に1×10²μg/mlおよび1×10²μg/mlより高い濃度で明らかに生長抑制を示した。このように、n-hexyl ether誘導体の細胞増殖抑制はそれぞれの腫瘍細胞系に対してRA-Vよりも強い活性作用を示し、その活性は投与量依存性を示していた。^{35,36)}

顕微鏡的に観察するとマイトマイシンCで処理されたKB細胞は、変型し、核の拡大および不全が認められたが、RA-V およびそのn-hexyl ether誘導体で処理された場合は、明らかに細胞数が激減して細胞の縮小化が著しく観察された。

RA-IVはRA-VIIより水酸基が1個多く、両者の¹³CNMR データの比較により、Tyr-6のβ-carbon(β)に結合していることが判明した。RA-VIIのTyr-6に起因する Cβシグナ

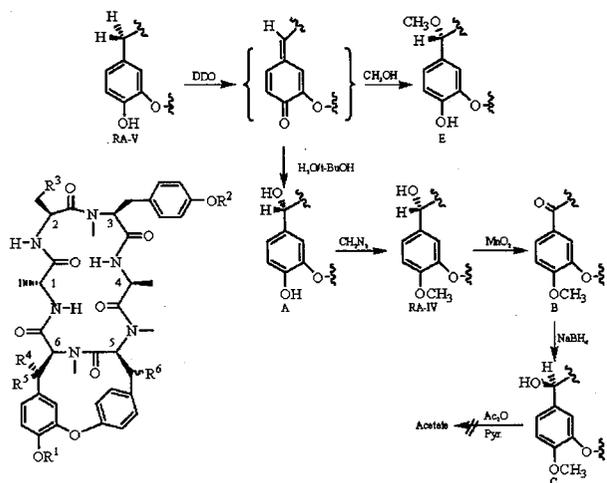


図4 RA-V誘導体の調製
Figure 4 Preparation of RA-V Derivatives

ルδ35.56 (t)は、RA-IVにおいて73.49 (d)に低磁場シフトしているが、その他の両者のシグナルはほぼ一致していた。次に、Tyr-6の位置に酸素官能基を導入する目的で、図4に示すようにRA-Vの2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ) 酸化を試みた。本反応は選択的に、メタノール中では化合物Eを与え、水溶性 *tert*-BuOH 溶液では90%の収率で化合物Aを与えた。化合物Aは、ジアゾメタンでメチル化するとRA-IVを与えた。さらに、RA-IVにおける水酸基の配位を確かめるためそのエピマ

ーを合成した。このエピマーは、無水酢酸-ピリジン中、室温でアセチル化されないことからα配位が示唆された。すなわち、Tyr-6のベンジルのβ側は、このチロシンのN-メチル基の立体障害が大きく、したがって本反応ではα側のみから攻撃されるからである。最終的にX線結晶解析からもRA-IVの水酸基はS配位と決定された。

また、天然の環状ヘキサペプチド(RA-I, II, III, IV, V, VII)および関連化合物についてマウスのリンパ性白血病P388 に対する抗腫瘍活性を検討した。マウスに対し10 mg/kg/day (RA-VII および RA-IIIには例外的に4.0および2.0 mg/kg/day)を5日間連続で*i.p.*投与した。その結果を図5に示す。これら環状ペプチド類の抗腫瘍活性に対する僅かな違いは、ある程度は分子の疎水性で説明できるが、Tyr-6のCβ位のαプロトンに大きな置換基を導入したRA-IVの誘導体 A, A-diAc, E, E-Meおよび E-Ac,は著しく活性を減少させることが認められた。同様の置換をCβ位に行っても活性の減少は観察されなかったことより、RA系化合物のα側に大きな置換基を導入することは活性を減少させるものと結論された。これは抗腫瘍活性発現のメカニズムに重要な影響を持つものと思われ、RA-IVの活性減少はβ側の阻害仮説に結びつくものと思われる。

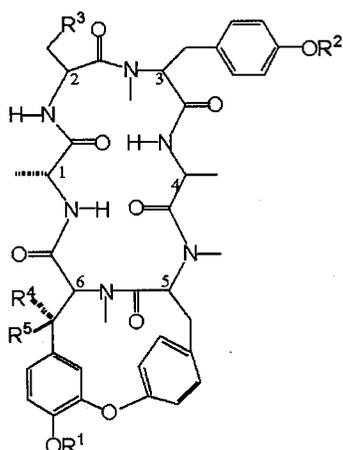


図5 アカネより得られた環状ペプチドとその誘導体の抗腫瘍活性
Figure 5 Antitumor Activity of Cyclic Peptides from Rubia Plants and Their Derivatives

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Antitumor activity ^{a)} T/C (%)
RA-I	H	Me	OH	H	H	169.3
RA-I-diAc	Ac	Me	OAc	H	H	182.8
RA-II	Me	H	H	H	H	142.2
RA-III	Me	Me	OH	H	H	179.4 ^{b)}
RA-VI	Me	Me	H	OH	H	149.0
RA-V	H	Me	H	H	H	187.4
RA-VII	Me	Me	H	H	H	173.6 ^{c)}
A	H	Me	H	OH	H	126.3
A-diAc	Ac	Me	H	OAc	H	98.2
B	Me	Me	H	=O	=O	171.9
C	Me	Me	H	H	OH	160.0
E	H	Me	H	OMe	H	118.5
E-Me	Me	Me	H	OMe	H	132.0
E-Ac	Ac	Me	H	OMe	H	116.9

a) P388 : 10⁶ cells/0.1 ml, *i. p.*, CDF1 mice (n = 6).

Dose : 10.0 mg/kg., *i. p.*, day 1-5.

b) Dose : 2.0 mg/kg.

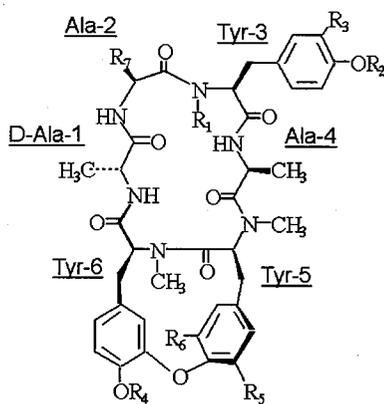
c) Dose : 4.0 mg/kg.

より活性が強く、より毒性の少ないRA-系化合物を得るためにRA-Vのフェノール性部分を置換した誘導体の作製を試み、それらの化合物の構造活性相関 (QSAR) を分子の疎水性の観点から考察した。RA-Vのフェノール性部分に側鎖の炭素数が異なるものを置換して log P (P: 1-オクタノール/水系による分配係数) を求め、RA-Vのエーテル誘導体の活性値 (log 1/IC₅₀) をプロットすると、その活性値は炭素数が増すにしたがって上向きの放物線あるいはバイリニアな関係を示す。その際、至適log P値は3.5から4.9の間に入った。また、エステル誘導体についても検討したところ、似たような関係を示し、至適log P値は6.3から6.7の間であり、エーテル誘導体よりも高い値を示していた。RA-Vのエーテル誘導体のILS (150 および 160%)、最低致死量 (MLD) および親水性係数の関連性をHansch-Fujita 式およびKubinyiバイリニア式に従って解析した。Hansch-Fujita式から得られた放物線モデルをILSおよびMLDに適用したところ、それほどよい結果は得られなかったが、この曲線から判断すると、ILS 150および160%の至適log P値はMLDと重なっているため、RA-Vのエーテル誘導体はその辺を考慮して選ぶべきものと考えられた。すなわち、なるべくMLDの至適log p値を避け、ILSの至適log p値に近いlog 1/D値を選ぶべきで、この観点から見れば、RA-VIIおよびRA-Vの*n*-hexylエーテルが最も相応しい化合物と言える。

一方、薬物有効域の指標となる治療比がマイトマイシンC (MMC) では10であったのに対して、RA-VIIでは

400と良好な結果が得られた。RA-VIIの活性メカニズムに関しても検討を行ったところ、核酸の取り込みに障害のない濃度で、³H-leucineが取り込まれないことからタンパク合成阻害作用があるものと思われる。また、KB細胞に対するRA-Vの致死効果は、明らかにMMCとは異なり、RA-VIIはvincristineのように時間依存性であると結論された。さらに、RA-VIIはColon 38 (s.c.-i.p., s.c.-i.v.)、P388 (i.p.-i.v.)、L1210 (i.p.-i.v.)、Meth A (s.c.-i.p.)、およびM5076 (i.p.-i.p.) に対しても効果を示し、肺転移性のB16-BL-6 (s.c.-i.v.) に対しても阻害活性が認められた。さらに、最近、純粋伸長因子およびリボソームを用いての活性機構研究から、RA-VIIはペプチドトランスフェラーゼとして位置づけられ、関連物質の bouvardin (29) および RA-XII (24) に類似しており、RA-VII (19) は成熟リボソーム³⁷⁾ と結合することによって機能するものと思われる。

RA-VII (RA-700) は現在、日本のNCIにおいて臨床の第I相試験を終了している。さらに、RA-700については人がんを用いた*in vitro*における第II相試験が行われている。肺がん (PC-6) のヒト腫瘍細胞を用い、まずRA-700は時間依存性であることを確かめた。次にRA-700の腫瘍細胞に対する感受性率を調べたところ、それぞれ卵巣がん67%、大細胞肺がん22%、胸部がん17%および直腸がん10%であることを確かめた。RA-700は、他の5種の標準抗がん剤 (adryamycin, mitomycin C, cisplatin, vinbrastine, 5-FU) とほぼ同程度の化学的感受性を示すが、抗腫瘍スペクトルは異なっていた。最終的に、従来



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
29	H	Me	H	Me	H	H	Me
30	Me	Me	H	Me	OH	H	Me
31	Me	Me	H	Me	H	OH	Me
32	Me	Me	OH	Me	H	H	Me
33	Me	Me	OH	Me	OH	H	Me
34	Me	H	H	Me	H	OH	Me
35	Me	Me	OH	H	H	H	Me
36	Me	H	H	H	H	H	Me
37	Me	H	H	Me	OH	H	Me
RA-VII (19)	Me	Me	H	Me	H	H	Me
RA-II (14)	Me	H	H	Me	H	H	Me
RA-V (17)	Me	Me	H	H	H	H	Me
RA-X (22)	Me	Me	H	Me	H	H	C ₂ H ₄ COOH

Structures of RA-VII and Its Metabolites

図6 RA-VIIとRA-Xの代謝産物
Figure 6 Metabolic Products of RA-VII and RA-X

の抗がん剤とは関係なく、独自のスペクトルを示すので有望な抗がん剤として注目されている。³⁸⁾

(3) RA-VIIおよびRA-Xの代謝³⁹⁻⁴¹⁾

ラット肝ミクロソームおよびウサギの胆汁を用いて生体内代謝を検討した。好気性の状態でNADPH系の存在下、RA-VIIをラット肝ミクロソームとインキュベートする代謝産物の検索と、ウサギの胆汁中の代謝産物を検討する両面から実験を実施したところ、9種の代謝物(29-37)とRA-IIおよびRA-Vを分離することができた(図6)。

RA-VIIとラット肝ミクロソームとのインキュベート実験では、RA-Vおよび化合物29が、代謝混合物の主代謝産物としてクロロホルムエキスから単離された。化合物29の構造は、[N-demethyl-Tyr-3]RA-VIIと同定され、化合物30および31はそれぞれ[ε1-hydroxyl-Tyr-5]RA-VIIと[ε2-hydroxyl-Tyr-5]RA-VIIであると決定された。

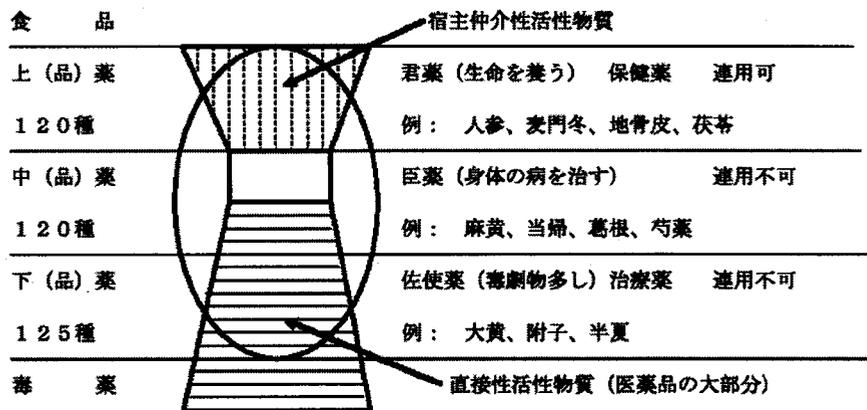
また、RA-X(22)をウサギに投与したとき、胆汁中にRA-X-Naとして75%が回収された。RA-X-Naは、マウス白血病性P388に*i.v.*投与したとき、抗腫瘍活性を示さなかった。

6. おわりに

我々は、人類が自らの臨床経験を通して見出してきた薬草生薬の薬物知識をヒントに、その薬効成分を探索して医薬品開発を目指して研究しているが、この生薬の薬効と日常使用概念を論理的にまとめたものに『神農本草経』という中国最古の本草書があり、医薬品と健康食品を考えていくうえで重要な示唆を与えてくれていると考えている。

古代より人類は生活の営み、病との闘いに直面し、食物になるもの、薬物になるものを自らの臨床体験を通して選別してきた。このような背景のもと、約4000年ほど前に伝説として伝えられる中国の炎帝、神農は、山野を訪ね歩いて薬草を見つけ出し、中国医学の基礎を固めたといわれている。その著作である『神農本草経』は実際には後漢時代の名医、張仲景や華陀荷よって書かれたといわれているが、神農はこの本草書の365種の薬物を上薬120種、中薬120種、下薬125種に分類した。上薬とは君薬ともいふべきもので、身体を補益し、人の生命を養うことを主目的とするもので、無毒で長期間連用しても害がなく、不老長寿を願うものはこれを服用すると良いと記載している。中薬とは臣薬ともいふべきもので、体力を養うことを主目的とするもので、無毒と有毒のもの

表2 神農本草経 張仲景、華陀
Table 2 The Herbal Classic of the Divine Plowman



(注)
 人参(ニンジン): 朝鮮人参の根
 地骨皮(ジコッピ): クコの根皮
 麻黄(マオウ): マオウの地上茎
 葛根(カクコン): クズの根
 大黃(ダイオウ): ダイオウの根茎
 半夏(ハンゲ): カラスビシャク塊茎

麦門冬(バクモンドウ): ジャノヒゲの根の膨大部
 茯苓(ブクリョウ): サルノコシカケ科のマツホドの菌核
 当帰(トウキ): トウキの根
 芍薬(シャクヤク): シャクヤクの根
 附子(ブシ): トリカブトの根

があるので適宜に配合して用いなければならない。これを適宜に服用すると病を防ぎ、精気、体力を強めることができる」と記載している。また、下薬とは佐使薬ともいふべきもので、病を治すことを主目的とするもので、有毒のものが多く、長期間連用には適さず、回復したら服用をやめるものである。寒熱や邪気を払い、疾患を癒すことができると記載しており、今日の治療薬に相当するものかと思われる。

この上薬、中薬、下薬の考え方は、漢方・中医学での基本となっており、病にかからぬよう体力を充実し、精力を強めることにより、外的要因に対して体の偏重が生じて、常に健康時の体の恒常性（ホメオスタシス）が保てるよう配慮した療法が取られている。表2に上薬、中薬、下薬相当の生薬を入れ、まとめてみたが、表2からも明らかなように上薬から下薬に向かって、薬物生理作用の強い生薬が配置されている。すなわち、体の偏重が大きくなればなるほど、薬物生理作用の強い生薬を用いないと本来のホメオスタシス状態に戻せないことになる。現在、医療現場で使用されているほとんどの医薬品は下薬相当の生薬有効成分をベースとして医薬品開発されたものである。したがって、下薬（医薬品）のようなリスクの多い薬物の適用に当たっては、薬剤師、医師が対応するのが当然であるが、上薬のように連用しても害がなく、リスクのほとんどない薬物は、一般人の知恵で健康維持に用いられても一向にかまわないのではないかと思う。このような背景で、食品衛生法、薬事法が作られているかと思うが、誰もが気軽に購入できる健康食品（上薬）に医薬品（下薬）相当の薬効効果を期待するところにも、しばしば新聞で見かけるような健康食品事故の引き金があるように感じる。健康維持と病気治療を混同してはいけないということである。長寿社会を迎え、みんなが医療費を効率的・有効的に使用していかなければならない時代、自分の健康はある程度自分で管理（セルフメディケーション）していかなければならず、寝たきりの長寿ではなく、生き生き長寿社会をめざして、医学、薬学、看護学、栄養学、理学療法学、リハビリテーション、高齢者スポーツなどの専門領域者により、一般人が気軽にアドバイスを受たり、講習を受たり、参加できる施設の拡充が必要であると考え。国は病気に対する医療保険の徴収、支出の制度による医療費の削減ばかりを考えているが、病気になるのを未然に防ぐ方策の一つとして、軽医療・予防医療の目的に医療機関外で

の医師・薬剤師・看護師・栄養師などの専門家のアドバイスによる一般用医薬品、健康食品、一般用医療機器などの購入、スポーツ施設の利用などに関して医療保険的サポートを考えても良いのではないかと考える。

健康に関する総合的な啓蒙と施設拡充にもっと本腰を入れ、軽医療は本人の知恵と周囲の共同体でサポートしていける体制を築き上げていくべきである。

参考文献

- 1) Suffness M., Douros J., *J. Nat. Prod.*, 45, 1-14 (1982).
- 2) 糸川秀治、竹谷孝一、一柳幸生、森田博史、“高等植物より得られる抗腫瘍活性物質の研究”、*薬学雑誌*, 119(8), 529-583 (1999).
- 3) Boyd R. W., Shoemaker R. H., Cragg G. M., Suffness M., “New Avenues of Investigation of Marine Biologicals in the Anticancer Drug Discovery Program of the National Cancer Institute” in “Pharmaceuticals and the Sea” ed by Jefford C. W., Rinehart K.L., Shield L. S., pp. 27 - 43 (1988), Technomic Publishing Co., Lancaster, Pennsylvania.
- 4) Sawada S., Okajima S., Aiyama R., Nokata K., Furuta T., Yokokura T., Sugino E., Yamaguchi K., Miyasaka T., *Chem.Pharm.Bull.*, 39 (6), 1446-1454 (1991).
- 5) Ed by Suffness M., “TAXOL, *Science and Applications*”, CRC Press (Boca Raton, 1995).
- 6) Suffness M., “New Approaches to the Discovery of Antitumor Agents” in “Biologically Active Natural Products”, ed by Hostettmann K., Lea P.J., pp. 85 - 104 (1987), Clarendon Press, Oxford.
- 7) Suffness M., “Development of Antitumor Natural Products at the National Cancer Institute” in “Gann Monograph on Cancer Research”, ed by Takeuchi T., Nitta K., Tanaka N., No. 36, pp. 21 - 44 (1989), Japan Scientific Societies Press, Tokyo.
- 8) Goldin A., Schepartz S. A., Venditti J. M., DeVita V. T. Jr., “Historical Development and Current Strategy of the National Cancer Institute Drug Development Program” in “Methods in Cancer Research”, ed by DeVita V. T. Jr., Buseh H., Vol. 16A, pp. 165 -245 (1979), Academic Press, New York.
- 9) Venditti J. M., Wesley R. A., Plowman J., *Adv.*

- Pharmacol. Chemother.*, 20, 1 - 20 (1984).
- 10) Driscoll J. S., *Cancer Treat. Rep.*, 68, 63 - 76 (1984).
 - 11) Cassady J. M., Baird W. M., Chang C.-J., *J. Nat. Prod.*, 53, 23 - 41 (1990).
 - 12) Ed. by Cassady J. M., Douros J. D., "Anticancer Agents Based on Natural Product Models", Academic Press, New York (1980).
 - 13) Ed by Aszalos A., "Antitumor Compounds of Natural Origin", CRC Press, Boca Raton, Florida (1981).
 - 14) Ed by Pettit G. R., Cragg G. M., Herald C. L., "Biosynthetic Products for Cancer Chemotherapy", Elsevier, New York (1985).
 - 15) Alley M. C., Scudiero D. A., Monks A., Hursey M. L., Czerwinski M. J., Fine D.L., Abbott B.J., Mayo J.G., Shoemaker R. H., Boyd M. R., *Cancer Res.*, 48, 589 - 601 (1988).
 - 16) Scudiero D. A., Shoemaker R. H., Paull K. D., Monks A., Tierney S., Nofziger T. H., Currens M. J., Seniff D., Boyd M.R., *Cancer Res.*, 48, 4827 - 4833 (1988).
 - 17) Oldham R. K., *J. Biol. Resp. Modif.*, 1, 81 - 100 (1982).
 - 18) Ed by Talmadge J. E., Fidler I. J., Oldham R.K., "Screening for Biological Response Modifiers", Kluwer Academic Publishers, Boston (1985).
 - 19) Suffness M., "The Discovery and Development of Antitumor Drugs from Natural Products" in "Advances in Medicinal Plant Research", ed by Vlietinck A. J., Dommissie R. A., pp. 101 - 133 (1985), Wissenschaft liche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
 - 20) Suffness M., Douros J., "Drugs of Plant Origin" in "Methods in Cancer Research", ed by DeVita V.T., Bush H., Vol 16, Part A, pp. 73 - 126 (1979), Academic Press, New York.
 - 21) Tsukagoshi S., "Antitumor Natural Products Other Than Antibiotics under Development in Japan" in "Gann Monograph on Cancer Research", ed by Takeuchi T., Nitta K., Tanaka N., No. 36, pp. 45 - 55 (1989), Japan Scientific Societies Press, Tokyo.
 - 22) Pettit G. R., Smith C. R., Singh S. B., "Recent Advances in the Chemistry of Plant Antineoplastic Constituents" in "Biologically Active Natural Products", ed by Hostettmann K., J.Lea P., pp. 105 - 116 (1987), Clarendon Press, Oxford.
 - 23) Takeuchi T., Nitta K., "Novel Antitumor Antibiotics Developed in Japan" in "Gann Monograph on Cancer Research", ed by Takeuchi T., Nitta K., Tanaka N., No. 36, pp.3 - 19 (1989), Japan Scientific Societies Press, Tokyo.
 - 24) Douros J.D., *Recent Results Cancer Res.*, 63, 33 - 48 (1978).
 - 25) Itokawa H., Takeya K., Mihashi S., Mori M., Hamanaka T., Sonobe T., Itaka Y., *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 1424 - 1427 (1983)
 - 26) Itokawa H., Takeya K., Mori N., Hamanaka T., Sonobe T., Mihara K., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 284 - 290 (1984)
 - 27) Itokawa H., Takeya K., Mori M., Sonobe T., Serisawa N., Hamanaka T., Mihashi S., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 3216 - 3226 (1984).
 - 28) Itokawa H., Takeya K., Mori N., Kidokoro S., Hamanaka T., *Planta Medica*, 51, 313 - 316 (1984).
 - 29) Itokawa H., Morita H., Takeya K., Tomioka N., Itai A., Itaka Y., *Tetrahedron*, 47, 7007 - 7020 (1991).
 - 30) Itokawa H., Takeya K., Mori N., Sonobe T., Mihashi S., Hamanaka T., *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 3762 - 3768 (1986).
 - 31) Itokawa H., Yamamiya T., Morita H., Takeya K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 455 - 459 (1992).
 - 32) Morita H., Yamamiya T., Takeya K., Itokawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, 40, 1352 - 1354 (1992).
 - 33) Takeya K., Yamamiya T., Morita H., Itokawa H., *Phytochemistry*, 33, 613 - 615 (1993).
 - 34) Hitotsuyanagi Y., Ishikawa H., Hasuda T., Takeya K., *Tetrahedron Lett.*, 45, 935 - 938 (2004).
 - 35) Itokawa H., Takeya K., Mori N., Takanashi M., Yamamoto H., Sonobe T., Kidokoro S., *Gann*, 75, 929 - 936 (1984).
 - 36) Itokawa H., Takeya K., Mori N., Sonobe T., Hamanaka T., Mihashi S., Takanashi M., Yamamoto H., *J. Phamabio-Dun.*, 8, s-63 (1985).
 - 37) Sirdeshpande B. V., Toogood P. L., *Bioorg. Chem.*, 23, 460 - 470 (1995).
 - 38) Inoue K., Mukaiyama T., Kobayashi T., Ogawa M., *Investigational New Drugs*, 4, 231 (1986).
 - 39) Itokawa H., Saitou K., Morita H., Takeya K., Yamada

- K., *Peptide Chemistry*, 357 (1991).
- 40) Itokawa H., Saitou K., Morita H., Takeya K., Yamada K., *Chem. Pharm. Bull.*, 40, 2984 - 2989 (1992).
- 41) Morita H., Yamamiya T., Takeya K., Itokawa H., Sakuma C., Yamada J., Suga T., *Chem. Pharm. Bull.*, 41, 781 - 783 (1993).

略歴

竹谷 孝一(たけや こういち)薬学博士

- 1972年 東京薬科大学薬学科 卒業、薬剤師免許取得
1977年 東京薬科大学大学院博士課程修了、薬学博士号を取得
1977年 ドイツ生薬製剤メーカー Dr.Madaus社化学研究部客員研究員
1978年 東京薬科大学第一生薬学教室助手
1984年 東京薬科大学第一生薬学教室講師
1989年 東京薬科大学第一生薬学教室助教授
1999年1月～ 東京薬科大学天然医薬品化学教室教授

日本生薬学会誌 *Natural Medicines* 編集副委員長 (1990年～1999年)
ファルマシア編集委員 (2003年～)
日本生薬学会評議委員 (2001年～)

[受賞] 日本生薬学会学術奨励賞 (1994年)

ILSI 本部リスク研究所 Dr. Isabel Walls 講演会

——米国におけるリステリア (*Listeria monocytogenes*) のリスク——

ILSI Japan 食品安全研究部会微生物分科会

株式会社ニチレイフーズ

高橋 観二郎



2005年3月29日(火) 13:00~15:00にわたり、表題の講演会が東京・麹町のILSI Japan 事務局会議室にて開催された。食品安全研究部会を中心に約25名の聴講者が集まった。

米国では毎年約2,500名がリステリアに感染し、約500人が死亡するという、大変なリスクとなっていることが紹介された。従来の培養法による管理でなく、リスクサ

イエンス(統計学に基づく)による管理が必要な状況にあることも紹介された。

帰国後、送付して頂いたサマリーがあるので、詳細はこれに譲るが、日本においてもリステリア感染は避けることのできない問題になる気配を充分感じたことを報告する。



講演される Dr. Isabel Walls



熱心な聴講風景

The Lecture Meeting by Dr. Isabel Walls
(Senior Scientist, ILSI Risk Science Institute)
- Control of *Listeria monocytogenes* in Foods
in the USA -

KANJIROU TAKAHASHI
Professional
Planning & Steering Group
Research & Development Division
Nichirei Foods Inc.

CONTROL OF *LISTERIA MONOCYTOGENES* IN FOODS IN THE USA

Isabel Walls, ILSI Research Foundation/
Risk Science Institute, 1, Thomas Circle,
Washington DC 20005, USA.

Background information on *Listeria monocytogenes* in the USA

Listeria monocytogenes is a foodborne bacterial pathogen that can cause listeriosis, a severe disease that can result in septicemia, meningitis, and spontaneous abortion. *L. monocytogenes* is widespread in the environment and present at low levels in many ready-to-eat foods. Invasive listeriosis typically occurs in susceptible individuals including patients with cancer; pregnant women or neonates; transplant recipients; patients with AIDS; and the elderly^{8,9,22}. The current level of listeriosis in the USA is estimated to be around 3.3 cases per 1,000,000 population per year, based on the US FoodNet surveillance data³. Listeriosis has an estimated case fatality rate of 20 to 40%, considerably higher than most other foodborne pathogens^{7,16}. Reducing the incidence of foodborne listeriosis requires controls throughout the food chain to minimize the likelihood that food becomes contaminated with *L. monocytogenes* and to prevent growth of *L. monocytogenes* to high numbers in ready-to-eat foods that support growth of this pathogen. This can be achieved by implementing Good Agricultural Practices (GAP), Sanitation Standard Operating Procedures (SSOP), Good Management Practices (GMP), Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) systems and good consumer handling practices.

Within the genus *Listeria* are six species: *L. monocytogenes*, *L. innocua*, *L. ivanovii*, *L. welshimeri*, *L. seeligeri*, and *L. grayi*. Of these, only *L. monocytogenes* is recognized as an important human pathogen. A number of serotypes of *L. monocytogenes* have been designated (1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4bX, 4c, 4d, 5, 6a, 6b)¹⁰ but only three serotypes (4b, 1/2a and 1/2b) account for 96% of human infections reported in the U.S.A.²³. In

foods, *L. monocytogenes* can exist as viable, non-viable or injured cells. *L. monocytogenes* can be injured as a result of exposure to processing treatments such as sublethal heating, drying, irradiation, or exposure to chemicals such as sanitizers, preservatives, and acids⁵. Under ideal conditions in food systems injured *L. monocytogenes* can repair sublethal damage and regain pathogenicity. In addition, *L. monocytogenes* can exist in biofilms, which facilitate survival and persistence of this organism^{1,17,25}.

Most of our knowledge of the routes of foodborne transmission of *L. monocytogenes* has been gained through study of epidemiological data from outbreak investigations of human listeriosis.

In 1981, an outbreak of listeriosis occurred in the Maritime Provinces of Canada¹⁹. The vehicle of transmission was identified as commercially-prepared coleslaw. Cabbages used to prepare coleslaw were traced to a sheep farm where an outbreak of listeriosis had killed several sheep. Use of manure from infected sheep as fertilizer was suspected as a factor in this outbreak. Thirty-four cases of listeriosis in pregnant women resulted in spontaneous abortions, stillbirths, or live births of ill infants. Seven nonpregnant adults who showed no evidence of immunosuppression had symptoms of meningitis, sepsis, and aspiration pneumonia. A 41% mortality rate was associated with this outbreak. All patient isolates were identified as serotype 4b, as were *L. monocytogenes* isolates recovered from unopened packages of coleslaw. This farm-associated outbreak suggests the need for education of farmers on the importance of good agricultural practices in controlling human diseases such as listeriosis.

In June of 1985, queso fresco soft cheese was implicated as the vehicle of infection in an outbreak of listeriosis in Southern California¹⁴. A total of 142 cases involving 93 pregnant women or their offspring and 49 nonpregnant immunocompromised adults were documented in Los Angeles County, CA. Forty eight deaths were recorded, accounting for a mortality rate of 33.8%. The majority of afflicted individuals (62%) were pregnant Hispanic women.

The mean incubation period in these patients was 31 days, with a range of 11-70 days. This incubation period is far longer than what is normally observed for foodborne pathogens, and serves to highlight the difficulty of pinpointing food vehicles when investigating cases of listeriosis.

In this outbreak, the cheese was most likely manufactured from a combination of raw as well as pasteurized milk, and the cheese plant that manufactured the incriminated cheese was found to harbor *Listeria* as an environmental contaminant. The epidemic strain in this outbreak was a serotype 4b, and this serotype was recovered from unopened packages of queso fresco and cotija Mexican-style cheese.

During the period of August 1998 to March 1999, 101 cases of listeriosis were reported in 22 states²⁾. Twenty-one fatalities (15 adult deaths, 6 miscarriages) were recorded in this outbreak. The outbreak strain was isolated from packages of hot dogs as well as environmental samples taken from the hot dog manufacturing plant. The start of the outbreak coincided with the replacement of a large refrigeration unit near a hot dog packaging line. Plant records revealed an increase in the incidence of *Listeria* species from product contact surfaces coincident with construction at the plant. The outbreak highlights the need for environmental testing in processing plants that produce high-risk foods and for manufacturers to consider the impact of construction on the likelihood of product contamination.

An outbreak involving an unusual serotype 3a of *L. monocytogenes* was linked to consumption of butter in Finland¹⁵⁾. All patients involved in the outbreak (n=25) were hospitalized in a tertiary care hospital, the only site for organ transplantations in Finland. Patients involved in the outbreak had intense immunosuppression and were more likely to have had malignancy or organ transplantation than matched control patients. The median weight of the butter consumed by outbreak patients was estimated to be 224 g (range 0-1708g). Testing of butter samples revealed wide variation in the levels of *L. monocytogenes*; most samples were in the range 5-60

cfu/g but one 7 g sample contained 11,000 cfu/g.

Most human cases of listeriosis do not appear to be outbreak-related, but rather occur as sporadic illnesses confined to a single individual. The US CDC conducted population-based active surveillance for *L. monocytogenes* infections which revealed that two food-borne sources, uncooked hot dogs and undercooked chicken, were epidemiologically linked with onset of illness²¹⁾. The CDC conducted a second major case-control study in order to identify dietary risk factors for sporadic listeriosis²⁰⁾. Three hundred and one cases of listeriosis were confirmed in this study. Foods in refrigerators of patients were examined for presence of *Listeria*. Sixty-four percent of refrigerators (79 out of 123 examined) yielded a *L. monocytogenes* isolate. Of 2,229 foods examined, 11% were positive for *L. monocytogenes*. Of the *L. monocytogenes*-positive foods, 33% matched patient isolates. Sixty-seven percent of dairy isolates matched patient strains, implicating dairy products as sources of *L. monocytogenes*. Thirty-two percent of sporadic cases of listeriosis could be attributed to eating foods purchased from delicatessen counters, soft cheeses, and undercooked chicken²⁰⁾.

A noninvasive form of listeriosis resulting in febrile gastroenteritis has been documented in several outbreaks^{4, 18)}. Unlike invasive listeriosis, the median incubation period prior to onset of symptoms is short, typically 18-20 hours. The relationship between invasive and non-invasive listeriosis is unclear and confounds acquiring good information on incubation period and infectious dose¹⁶⁾.

Risk analysis

Risk analysis provides a framework to collect and analyze the best available scientific information on a hazard that presents a human health risk. Risk managers consider this scientific information as well as other important information, (e.g., economic issues, risk perception, cultural and environmental factors,) identify a range of options to manage the risk, and select the best option from the various possibilities. Risk analysis

involves risk assessment, risk management and risk communication. The process often begins with risk management, in which the problem is defined, and the goals of the risk analysis are articulated.

Microbial Risk Assessment

Microbial risk assessment provides a systematic means for assessing the severity of microbial hazards and the likelihood that they will occur. When assessing risks, the nature of the hazard, the likelihood that an individual or population will be exposed to the hazard, and the likelihood that exposure will result in an adverse health effect are considered. Codex defines risk assessment as a scientifically based process consisting of four steps: i) hazard identification; ii) hazard characterisation; iii) exposure assessment; and iv) risk characterisation. The ILSI RSI revised framework for microbial risk assessment includes three phases: problem formulation, analysis and risk characterization^{12, 13}. Conceptually, the framework is similar to the Codex definition.

Risk Profile

The development of a risk profile is a systematic planning step in which the goals, breadth and focus of the risk assessment are identified, as well as the regulatory and policy context of the assessment. Specific questions to be addressed should be described. The relevant information needed, the methods that will be used to analyze the data, and the assumptions inherent in the analysis should be noted. A key element is that dialogue is established between risk assessors, risk managers and other stakeholders during this phase to ensure that the appropriate scientific concerns are addressed and that the risk assessment provides the information necessary for making sound risk management decisions. The risk profile can include the Hazard Identification step described by Codex.

Exposure Assessment

When characterizing exposure to microbial pathogens, the key issues are the frequency of occurrence and the levels of pathogen in food or water. The amount of food or

water consumed should also be established.

Characterization of Human Health Effects/ Dose-Response

Characterization of human health effects includes identifying the host and dose-response analysis. The host population may be the general population, or specific susceptible populations. Epidemiological data can help to determine who the susceptible populations are. A dose-response analysis is undertaken to characterize the relationship between dose, infectivity and the likelihood and severity of the spectrum of adverse health effects associated with the hazard in an exposed population. A major assumption in dose-response modeling for microbial risk assessment is that a single microbial cell has a very small but finite probability of causing illness¹¹. Dose-response relationships may be determined by human volunteer feeding trials, but for many bacteria, such trials may not be ethical as the bacteria may cause life-threatening diseases. Animal models have been used to develop dose-response models, but their utility is limited due to the uncertain correlation with the human response to the pathogen. Despite these uncertainties, dose-response relationships have been derived based on studies in animal models and human illness data for both the normal healthy population and for many at risk populations¹¹.

Risk Characterization

In the risk characterization, the results from the analysis phase are combined to give an estimate of the risk. The magnitude and severity of the risk should be quantified. The questions asked in the problem formulation phase should be answered. Figure 1 is a risk characterization curve showing the results of a risk ranking for *Listeria monocytogenes* in various foods, based on the predicted cases of listeriosis associated with the foods, on a per serving basis. In the USA, deli meats, frankfurters (not reheated) and pâté and meat spreads pose a much greater risk (about 1 case of listeriosis per 10⁷ servings is predicted) than hard cheeses, cultured milk products and processed cheeses, where the predicted level of illness is approximately 1 case of listeriosis per 10¹⁴

servings.

ILSI Risk Science Institute Expert Panel Report on *L. monocytogenes*

The ILSI Risk Science Institute convened an Expert Panel to consider the use of a risk-based approach for achieving continuous improvement in reducing cases of listeriosis ²⁴⁾.

The panel concluded that certain foods pose a high risk for potentially causing listeriosis. High-risk foods have all of the following properties: (1) have the potential for contamination with *L. monocytogenes*; (2) support the growth of *L. monocytogenes* to high numbers (3) are ready-to-eat; (4) require refrigeration; and (5) are stored for an extended period of time.

Control strategies are needed in the food chain from pre-harvest through consumption to minimize the likelihood that food will become contaminated by *L. monocytogenes* and to prevent the growth of the organism to high numbers. The ILSI Risk Science Institute Expert Panel identified three main strategies for ensuring continuous improvement in reducing foodborne listeriosis: 1. Preventing contamination of foods with *L. monocytogenes*; 2. Preventing growth of *L. monocytogenes* to high numbers in foods; and 3. Science-based education messages targeted to susceptible populations and their caregivers. Of these, the Expert Panel concluded that preventing growth of *L. monocytogenes* to high numbers would have the greatest impact in reducing cases of listeriosis.

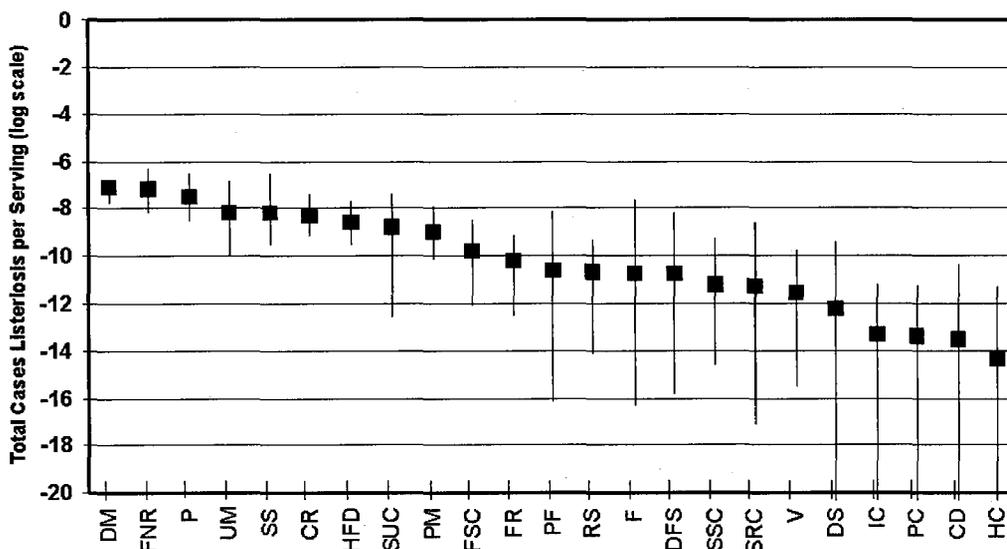


Figure 1. Predicted Cases of Listeriosis (log scale) Associated with Food Categories for the Total United States Population on a per Serving Basis ¹¹⁾

[The box indicates the median predicted number of cases of listeriosis (log scale) and the bar indicates the lower and upper bounds (i.e., the 5th and 95th percentiles). The y-axis values are presented on a log scale. For example a log of -6 is equivalent to 1 case of listeriosis in a million servings.]

DM = Deli meats; FNR = Frankfurters (not reheated); P= Pate and Meat Spreads; UM= Unpasteurized Fluid Milk; SS= Smoked Seafood; CR = Cooked Ready-to-eat Crustaceans; HFD = High Fat and Other Dairy Products; SUC = Soft Unripened Cheese; PM = Pasteurized Fluid Milk; FSC = Fresh Soft Cheese; FR = Frankfurters (reheated); PF = Preserved Fish; RS = Raw Seafood; F = Fruits; DFS= Dry/Semi-dry Fermented Sausages; SSC = Semi-soft Cheese; SRC = Soft Ripened Cheese; V = Vegetables; DS = Deli-type Salads; IC= Ice Cream and Frozen Dairy Products; PC = Processed Cheese; CD = Cultured Milk Products; HC = Hard Cheese.

Dose-response models predict that the risk of listeriosis increases as the number of organisms in a food increases and can be used as a scientific basis for a target level, below which the organism should be reduced to minimize the likelihood of listeriosis in high-risk populations. This requires implementation of effective food safety control measures and ensuring that these control strategies are consistently met. Most effective strategies to control *L. monocytogenes* in high-risk foods include: 1. Good Manufacturing Practices, sanitation standard operating procedures and HACCP programs, to minimize environmental *L. monocytogenes* contamination and to prevent cross-contamination in processing plants and at retail; 2. An intensive environmental sampling program in high risk processing plants, along with an effective corrective action plan to reduce the likelihood of contamination of high risk foods; 3. Time and temperature controls throughout the entire distribution and storage period, including establishing acceptable storage times of foods that support growth of *L. monocytogenes* to high numbers; 4. Reformulating foods to prevent or retard the growth of *L. monocytogenes*, and 5. Using post-packaging treatments to destroy *L. monocytogenes* on products.

Science-based education and risk communication strategies aimed at susceptible populations and focused on high-risk foods should be delivered through health care providers or other credible sources of information. Exquisitely sensitive consumers may become ill when exposed to low numbers of *L. monocytogenes* or other opportunistic pathogens so reducing the risk to this population could be achieved by maintaining them on restricted low microbial diets during those periods when they are most severely immunocompromised. High-risk individuals (i.e., the elderly, pregnant women and most of the immunocompromised) should be provided with guidance on healthy eating, including specific information on high-risk foods that they should avoid, and strategies to reduce their risk, such as thorough cooking, avoidance of cross-contamination, and short-term refrigerated storage of cooked perishable foods. Those at low risk for listeriosis should receive information on safe food

handling practices, preferably starting at a pre-school age.

References

- 1) Blackman, I.C., and J. F. Frank. 1996. Growth of *Listeria monocytogenes* as a biofilm on various food-processing surfaces. *J. Food Prot.* 59:827-831.
- 2) CDC. 1999. Update: multistate outbreak of listeriosis—United States, 1998-1999. *MMWR* 47:1117-1118
- 3) CDC. 2004. Preliminary FoodNet Data on the Incidence of Infection with Pathogens Transmitted Commonly Through Food - Selected Sites, United States, 2003. *MMWR* 53 (16):338-343.
- 4) Dalton, C.B., C.C. Austin, J. Sobel, P.S. Hayes, W.F. Bibb, L.M. Graves, B. Swaminathan, M.E. Proctor, and P.M. Griffin. 1997. An outbreak of gastroenteritis and fever due to *Listeria monocytogenes* in milk. *N. Engl. J. Med.* 336:100-105
- 5) Donnelly, C.W. 2002. Detection and isolation of *Listeria monocytogenes* from food samples: Implications of sublethal injury. *J. AOAC Int.* 83:495-500.
- 6) FAO/WHO, 2004. Food Safety Risk Analysis: An Overview and Framework Manual. (In press.)
- 7) Farber, J.M., and P.I. Peterkin. 1999. Listeria. In: *The Microbiology of Food* (Lund, B.M, Baird-Parker, A.C., and Gould, G.W., Eds.), pp.1178-1232. London:Chapman and Hall.
- 8) Gellin, B.G., and C.V. Broome. 1989. Listeriosis. *JAMA* 261:1313-1320
- 9) Goulet, V., and P. Marchetti. 1996. Listeriosis in 225 non-pregnant patients in 1992: clinical aspects and outcome in relation to predisposing conditions. *Scand. J. Infect. Dis.* 28:367-374.
- 10) Graves, L.M., B. Swaminathan, and S.B. Hunter. 1999. Subtyping *Listeria monocytogenes*. In: *Listeria, listeriosis and food safety*.
- 11) HHS/USDA. 2003. (U.S. Department of Health and Human Services/ US Department of Agriculture.) Quantitative assessment of the relative risk to public health from foodborne *Listeria monocytogenes* among selected categories of ready-to-eat foods.

- <http://www.foodsafety.gov/~dms/lmr2-toc.html>
- 12) ILSI RSI, 1996. A conceptual framework to assess the risks of human disease following exposure to pathogens. *Risk Analysis* 16: 841-848.
 - 13) ILSI RSI, 2000. Revised Framework for Microbial Risk Assessment. ILSI Press, Washington DC.
 - 14) Linnan, M.J., L. Mascola, X.D. Lou, V. Goulet, S. May, C. Salminen, D.W. Hird, M. L. Yonekura, P. Hayes, R. Weaver, A. Audurier, B.D. Plikaytis, S.L. Fannin, A. Kleks, and C.V. Broome. 1988. Epidemic listeriosis associated with Mexican-style cheese. *N. Engl. J. Med.* 319:823-828.
 - 15) Lyytikäinen, O., T. Autio, R. Majjala, P. Runtu, T. Honkanen-Buzzalski, M. Mjettinen, M. Hatakka, J. Mikkola, V.-J. Anttila, T. Johansson, L. Rantala, T. Aalto, H. Korkeala, and A. Sutonen. 2000. An outbreak of *Listeria monocytogenes* serotype 3a infections from butter. *J. Infect. Dis.* 181:1838-1841.
 - 16) Mead, P.S., L. Slutsker, V. Dietz, L.F. McCaig, J.S. Bresee, C. Shapiro, P.M. Griffin, and R.V. Tauxe. 1999. Food-related illness and death in the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 5:607-625.
www.cdc.gov/ncidod/eid/vol5no5/mead.htm.
 - 17) Norwood, D.E., and A. Gilmour. 2000. The growth and resistance to sodium hypochlorite of *Listeria monocytogenes* in a steady-state multispecies biofilm. *J. Appl. Microbiol.* 88:512-20.
 - 18) Salamina, G., E.D. Donne, A. Niccolini, G. Poda, D. Cesaroni, M. Bucci, R. Fini, M. Maldini, A. Schuchat, B. Swaminathan, W. Bibb, J. Rocourt, N. Binkin, and S. Salmosa. 1996. A foodborne outbreak of gastroenteritis involving *Listeria monocytogenes*. *Epidemiol. Infect.* 117:429-436.
 - 19) Schlech, W.F. III, P.M. Lavigne, R.A. Bortolussi, A.C. Allen, E.V. Haldene, A.J. Wort, A.W. Hightower, S.E. Johnson, S.H. King, E.S. Nicholls, and C.V. Broome. 1983. Epidemic listeriosis: Evidence for transmission by food. *N. Engl. J. Med.* 308:203-206.
 - 20) Schuchat, A., K.A. Deaver, J.D. Wenger, B.D. Plikaytis, L. Mascola, R.W. Pinner, A.L. Reingold, C.V. Broome, and The *Listeria* Study Group. 1992. Role of foods in sporadic listeriosis. 1. Case-control study of dietary risk factors. *JAMA.* 267:2041-2045.
 - 21) Schwartz, B., C.A. Cielsielski, C.V. Broome, S. Gaventa, G.R. Brown, B.G. Gellin, A.W. Hightower, L. Mascola, and The Listeriosis Study Group. 1988. Association of sporadic listeriosis with consumption of uncooked hot dogs and undercooked chicken. *Lancet.* 2:779-782.
 - 22) Slutsker, L., and A. Schuchat. 1999. Listeriosis in humans. In: *Listeria, Listeriosis and Food Safety*, 2nd edition (Ryser, E.T., and Marth, E.H. Eds.). New York, NY: Marcel Dekker, Inc., pp. 75-95.
 - 23) Tappero, J.W., A. Schuchat, K.A. Deaver, L. Mascola, and J.D. Wenger. 1995. Reduction in the incidence of human listeriosis in the United States-Effectiveness of prevention efforts? *JAMA.* 273:1118-1122.
 - 24) Walls, I., 2005. Achieving Continuous Improvement In Reductions In Foodborne Listeriosis - A risk Based Approach. A Report from the ILSI Risk Science Institute Expert Panel on *Listeria monocytogenes* in Foods. *Journal of Food Protection* (in press).
 - 25) Wong, A.C. 1998. Biofilms in food processing environments. *J. Dairy Sci.* 81(10):2765-70.



ILSI-IFBiC / ILSI Japan バイオテクノロジー・シンポジウム/ワークショップ

社団法人 農林水産先端技術産業振興センター
企画調査部長

橋本 昭栄



“The Nutritional and Safety Assessment of Foods and Feeds Nutritionally Improved through Biotechnology” Symposium and Workshop were held in Tokyo on May 24-25, 2005. It was organized by IFBiC and the ILSI Japan Biotechnology Committee. A satellite symposium on biotechnology was also held in Osaka, Japan, on May 23, 2005.

The events drew 130 attendees, including opinion leaders from Japanese government, academia, and industry.

1. はじめに

モダンバイオテクノロジーによって開発された作物の栽培は、昨年度、世界で8千万ヘクタールを超えるまでに増加したが、これらの作物は従来の作物と成分が等価のもの（いわゆる実質的同等性）であり、現在のアセスメントはこの範疇に入るもののみを対象としている。

一方、モダンバイオテクノロジーに期待が寄せられている、栄養成分を改善した作物の開発は急ピッチで進められており、近々市場に出てくる趨勢にある。ILSI本部の国際食品バイオテクノロジー委員会（International Food Biotechnology Committee: IFBiC）は昨年、これらの作物のアセスメントについての考え方を、世界の専門家の検討を経て、改善した栄養成分の栄養評価と従来の実質的同等性のコンセプトの適用の可能性の両面からの検討を行い、「バイオテクノロジーにより栄養改善した食品および飼料の栄養ならびに安全性アセスメント（Nutritional and Safety Assessments of Foods and Feeds

Nutritionally Improved through Biotechnology）」としてまとめ、米国食品工学会の「食品科学と食品安全に関する包括的レビュー」として刊行した。

この論文では結論として以下の勧告を行っている。

勧告1. 全ての栄養的に改善された食品および飼料は、これらの食品および飼料を開発するために使用された技術に関してでなく、人間および動物の栄養ならびに健康上起こりうる影響に関して評価されるべきである。

勧告2. 栄養的に改善された食品あるいは飼料の安全性アセスメントは、安全に使用されてきた歴史をもつ適切な比較対象物と新しい食品あるいは飼料との相対的なアセスメントとで始められるべきである。

勧告3. 栄養的に改善された新しい作物の安全性および栄養アセスメントは、成分分析を含むべきである。適切な比較対象物が全く確認できない程度まで栄養成分が変更される場合には、アセスメントは食品あるいは飼料の提案された使用および摂取の状況において栄養素の变化したレベルの安全性に焦点を合わせるべきである。

勧告4. 栄養的に改善された食品および飼料の安全性ならびに栄養上の影響を評価するために、食事およびその結果として生じる食事暴露における製品の提案された使用状況において、ケース・バイ・ケースの原則に基づいたデータを開発する必要がある。

勧告5. 対象とされる成分分析の現行のアプローチは、栄養的に改善された作物の成分変更を検出するために推奨される。新しいプロファイリング技術は、複雑な代謝経路およびその中間連結成分を特徴づけるために適用されるであろう。これらのプロファイリング技術も、特定の栄養素あるいはその他の代謝生成物に関する情報を生じさせるため、対象とされる方法で使用することが可能である。しかし、プロファイリング法を使用する前に、ベースラインのデータを集める必要があり、その方法は世界的に有効で調和されたものでなくてはならない。

勧告6. 実験動物による試験は、安全性アセスメントの他の成分に由来する観察を確認する上で有益な役割を果たし、それによって安全性保証を加える。しかし、実験動物および対象とされる家畜の試験は、適切な感度を欠いているため、対象とされる分析によって検出されなかった意図しない微細な成分変化を明らかにする見込みはない。

勧告7. 動物供餌試験は、対象とされる種において行われ、変更された作物、作物の成分、副産物の使用から

期待される栄養特性を証明するべきである。

勧告8. 上市前アセスメントによって、製品が販売される前に安全性および栄養上の問題が確認されるだろう。逆に健康問題を有することが科学的に確かめられたいかなる新しい製品も、市場に出されることはない。栄養的に改善された食品の上市後のモニタリングは、上市前の暴露アセスメントを実証するため、あるいは食事摂取量のパターンの変化を確認するために役立つかもしれない。上市後のモニタリングは、科学的に有効な試験可能な仮説が存在する場合、あるいは上市前の暴露アセスメントを実証する目的にのみ行われるべきである。

2. ILSI-IFBiC / ILSI Japan バイオテクノロジー・シンポジウム/ワークショップ

IFBiCはこの論文の内容の紹介と、勧告への意見を広く求めるために、フランス (OECDおよびEU) とアルゼンチンでシンポジウムとワークショップを開催してきた。さらに、今年当初にも日本でシンポジウム・ワークショップを開催する予定であったが、諸般の事情で5月23-25日に開催することとなった。

5月23日は大阪でシンポジウム、5月24日は東京でシンポジウム、5月25日は東京でワークショップを開催した。

Program

May 24

1. Welcome, Background, Workshop Objectives, and Agenda

Dr. Kimura, ILSI Japan

2. Overview of ILSI, ILSI IFBiC and Task Force Project

Dr. Kevin Glenn *ILSI Task Force Chair*

3. Biotechnology Improved Nutrition

Dr. Martina McGloughlin *Univ. of California, Davis*

4. Development of Iron-fortified rice using gene manipulation techniques and the safety assessment as food

Dr. Toshihiro Yoshihara *Central Res. Inst. Electric Power Industry*

5. High tryptophan rice for animal feed

Dr. Kyo Wakasa *Tokyo University of Agriculture*

6. Safety Assessment of Nutritionally Improved Foods and Feeds Developed through the Application of Modern Biotechnology

Dr. Ian Munro *Cantox, Inc., Toronto*

7. Nutritional Assessment Process for Nutritionally Improved Food Crops

Dr. Bruce Chassy *Univ. of Illinois*

8. GM Feed Ingredients in Animal Nutrition

Dr. Richard Phipps *Univ. of Reading*

9. Role of Analytical Techniques in Identifying Unintended Effects in Crops

Dr. Ray Shilito *ILSI IFBiC Chair*

10. The Feasibility of Postmarket Monitoring of Foods Derived through Biotechnology to Identify Effects on Human Health

Dr. Ian Munro

May 25

1. Welcome, Background, Workshop Objectives, and Agenda

Lucyna Kurtyka

2. Nutritional Assessment Process for Nutritionally Improved Food Crops

Dr. Bruce Chassy

3. Nutritional Assessment of Feeds Derived Through Modern Biotechnology

Dr. Richard Phipps

4. Breakout Group Discussions

(A) Approaches to the Safety Assessment of Nutritionally-Improved Foods and Assessing the Impact on Human Nutrition

(B) Approaches to the Nutritional Assessment of Animal Feeds

5. Reports from Breakout Groups

シンポジウムは海外からは論文を纏めた専門家の中から、Dr. Martina McGloughlin (Univ. of California, Davis)、Dr. Ian Munro (Cantox, Inc., Toronto)、Dr. Bruce Chassy (Univ. of Illinois)、Dr. Richard Phipps (Univ. of Reading) に、さらにILSI本部からIFBiC 部会長のDr. Ray Shilito、タスクフォース分科会長のDr. Kevin Glenn、シニアサイエンスマネージャーのMs. Lucyna Kurtykaに、講演を行ってもらった。

また、日本での開発状況について、電力中央研究所吉原利一上席研究員（食品）、東京農業大学 若狭暁教授（飼料）に講演を行ってもらった。

ワークショップはDr. Bruce Chassy（食品）とDr. Richard Phipps（飼料）にプレゼンテーションを行ってもらい、その後、食品と飼料に分かれてそれぞれの先生を座長にグループディスカッションを行い、勧告案が支持された。

講演内容については報告書を読んでもらえばわかるが、追加されているものなどについて以下に述べる。なお、内容は東京会場での講演を中心にした。

(1) ILSI IFBiC とその活動

Dr. Kevin Glenn ILSI IFBiC 分科会長
(大阪はMs. Lucyna Kurtyka)

ILSIの一般的な説明のあと、1988年にIFBC (International Food Biotechnology Council) を設立し、専門家によるバイオテクノロジー応用植物由来の食品の安全性評価法の検討を行い、1990年にレポートを作成し、OECD、FAO、WHO、Codexや各国の規制当局に科学的なバックグラウンドとして提供したことを披露した。IFBiCはILSI本部に同時に設立され、現在に至っている。



IFBiCのタスクフォースとして

・作物成分データベース

実質的同等性を検証するための成分のデータベースの開発提供

<http://www.cropcomposition.org>

- ・バイオテクノロジーの応用により栄養改善した食品
および飼料の栄養ならびに安全性評価

今回のワークショップのテーマで、すでにOECDやアルゼンチンでワークショップ開催

<http://www.ift.org/pdfs/crfsfs/crfsfsv3n2p0035-0104ms20040106.pdf>

- ・動物試験のベストプラクティス
遺伝子組換え飼料の動物でのパフォーマンスを試験するガイドライン

<http://www.ils.org/publications/publist.cfm?publicationid=476>

- ・タンパク質の安全性評価

バイオテクノロジーで作られた作物に導入されたタンパク質の安全性試験に関するガイダンス・ドキュメントで以下のものを含む

- アレルギー誘発性
- 規制の枠組み
- タンパク質以外のバイオテクノロジー産物の安全性評価
- 栄養、健康への有益性、環境へのインパクトのよう
なその他の事項

2005年末から2006年当初に発表予定があり、最初の3テーマについてはヨーロッパ食品安全庁から引用されている。

(2) バイオテクノロジーによる栄養改善

Dr. Martina McGloughlin (Univ. of California, Davis)

育種の歴史と遺伝子組換え技術の説明の後、植物バイオテクノロジーの世代として、
1) 農業のための系統
2) 日持ちや栄養などの品質向上の系統
3) 医薬品製造などの植物工場
4) エネルギーなど



の再生可能資源 の4つの世代の説明があった。

植物代謝工学の説明があり、健康増進・栄養向上のための育種の説明があった。

High- Lysine/ Methionine

- ・ Feed Rations/pollution
- ・ Amaranthus (potato)

- ・ 15kDa-zein ↑ SR Soy
- ・ Δ Dzr1 degrades mRNA

High Protein

Cytokinin rescue pair kernels fused single kernel two embryos small endospe ↑ ↑ protein ↓ ↓ CHO

Artificial Proteins

MB1 ? soybeans

ASP-1-sweet potato

Omega-3 "Fish Oil" D6D

Canola SDA-DHA-EPA

CV/thrombosis Cancer/

Arthritis/Cognitive/

Mental/ premies

W-6 GLA- Safflower:

Neurodegenerative/inflam

Vitamins: bcarotene C E g.TMT

Minerals: Fe, Ca

Phyto protectors: bcarotene Lycopene, resveratrol, glucosinolates, folate

Increase Stearate Canola

Margarines, Shortenings,

Reduce Saturates/ Inc. Oleic

Dressings spreads

MCFA: Ergogenic oils

Starch High Amylose (resistant starch) inhibit 2 isoforms SBE

Fibre - increase

Polymers, inulins,

FOS, lignans,

Oligofructans

GI Tract health

Competition/SC Fatty acid, Bifidobacteria

Low-Stachyose galatose,

raffinose: No need for Beano!

Fibre-decrease digestible

Brwn midrib -Decreased lignin(Sorghum) COMT

Lower antinutrients Phytate

ToxinsGlycoalkaloid (potato) AS solanine

phytohaemagglutinins

Allergens (remove)

- ・ Removal p34 in soy Peanuts, Gluten RyeGrass
(報告書に含まれていないものも多い)

最後に国際的なコンセンサスについても述べた。

(3) 鉄強化したコメの開発

吉原 利一 (電力中央研究所上席研究員)

日本での栄養価を高めたGM植物の開発の現状の説明と、鉄強化米の開発の技術的な内容を説明した。



日本で開発されている事例としては、豆臭の少ないダイズ、アレルギーを減らしたコ

メ、高タンパク質にしたダイズ・コメ・ジャガイモ、青臭さを減らしたトマト、オレイン酸を高めたダイズ・コメ、アミロースを減らしたコメ・サツマイモ、鉄含量を高めたコメなどがある。

コメの鉄含量を増やすにはフェリチンを増やせば良いが、植物体全体にフェリチンを高発現させると、茎などで鉄がトラップされてしまい目的とする穀粒には鉄はたまらない。プロモーターの選択により穀粒部分にだけフェリチンを高発現させることで鉄含量の高いコメを作ることができた。

(4) 飼料用に開発した高トリプトファン米

若狭 暁 (東京農業大学教授)

トリプトファンの合成系は Chorismate を Anthranilate 合成酵素で Anthranilate を合成し、トリプトファンへとつながるが、通常はこの Anthranilate 合成酵素にトリプトファンによるフィードバック



阻害がかかる。トリプトファンにセンシティブでない Anthranilate 合成酵素 (α サブユニットの3アミノ酸の違い) を導入することでフィードバック阻害のかからない合成系ができ、トリプトファン含量の多いコメを作ることができた。

(5) モダンバイオテクノロジーの応用によって栄養改善した食品および飼料の安全性評価

Dr. Ian Munro (Cantox, Inc., Toronto)

栄養改善した遺伝子組換え食品・飼料の安全性評価の考え方は、そうでない遺伝子組換え食品・飼料の安全性評価の考え方と原則的に変わらず、キーとなる要素は



- ・挿入遺伝子の評価
- ・発現タンパク質の安全性
- ・成分分析 (実質的同等性)
- ・食品・飼料の使用・暴露のパターン
- ・動物安全性試験
- ・総合評価

であることをあらためて述べた。

(6) 栄養改善した農作物の栄養評価

Dr. Bruce Chassy (Univ. of Illinois)

いろんな食用作物の起源について述べた。なお、この情報は

<http://www.hort.purdue.edu/newcrop/history/lecture05/lec05.html> に詳しい。また、ヒトの栄養と健康増進成分 (食物繊維

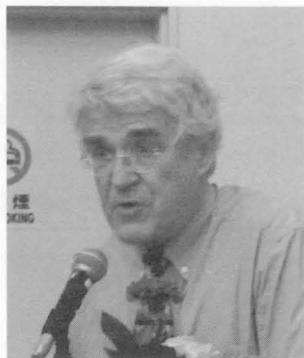


など)、毒素について述べた。作物の栄養成分とそのばらつきについてIFBiCの成分データベースも使い説明した。また、世界の栄養不足の状況について説明した。ケーススタディとして α トコフェロールを増やした大豆油について説明し、報告書の勧告4へとつないだ説明を行った。

(7) 動物の栄養とGM栄養成分

Dr. Richard Phipps (Univ. of Reading)

前提として、世界人口の増加、作物改良の比率の鈍化、作物生産の40%のロス、食糧に使える土地の減少、環境問題への懸念を挙げた。その上で、農学への挑戦は持続的なやり方での食糧・飼料の増



産の必要性と合致すること、そしてバイオテクノロジーがそれを手助けできるかを説明した。現在上市されているGM作物はほとんど飼料に使われているが、安全性も栄養性も慣行の作物と差がない。動物の栄養にとって利益のある栄養強化バイオ作物には、アミノ酸組成、ミネラル吸収、エネルギー含量を向上したものがある。

(8) 意図しない影響を確認するための分析技術の役割

Dr. Ray Shilito (IFBiC 部会長)

基本的な考え方の他に、マイクロアレイによるmRNAのプロファイリング、LC-NMRによるプロファイリングの分析法の説明と、プロファイリングの解析についても解説を行った。



(9) バイオテクノロジー食品のヒトの健康に対する影響を確認するための上梓後のモニター

Dr. Ian Munro (Cantox, Inc., Toronto)

現在行われているバイオテクノロジー応用食品のプレマーケット・アセスメントと、現在行われている食品添加物のポストマーケット・サーベイランスについてOLESTERAとASPARTAMEを事例に説明をおこなった。その上で、ポストマーケット・モニタリングについて考察した。その上で、ポストマーケット・モニタリングは科学的に組み立てられた仮説に基づいて行わなければならないこと、モニタリングは使用された技術によるのではなく、すべての食物と同様に行うこと、また、それは

ケース・バイ・ケースで決められた、よく定義されたストラテジーに基づくこと、ポストマーケット・モニタリングは特定の場合は役に立つかも知れない、とまとめた。

略歴

橋本 昭栄(はしもと しょうえい)

1972年	金沢大学大学院理学研究科(修士)修了
1972年	サントリー(株)入社 ビール研究室、研究企画部、先進技術応用研究所
2005年	社団法人 農林水産先端技術産業振興センターに出向 企画調査部長

2nd JOCS-ILSI Japan Joint Symposium 2005

「油脂で創る健康」

最新の油脂研究と栄養行政の新しい動き

明治乳業株式会社 米久保 明得

花王株式会社 桂木 能久

ミヨシ油脂株式会社 松本 晁暎

日清オイリオグループ株式会社 竹内 弘幸

JOCS（日本油化学会）とILSI Japanの共催による第1回目のシンポジウムが、平成15年6月に昭和大学上條講堂で開催されてから早くも2年が経過しました。このたび、第2回目のシンポジウムの開催が計画され、平成17年7月1日（金）・2日（土）に昭和大学上條講堂にて開催されました。

油脂は脂肪酸グリセリドのみならず脂溶性の機能性成分を含む広い意味の「あぶら」で、これらをうまく組み合わせ、適切な量とバランスの油脂を食べることにより生活習慣病を予防し、人びとの健康に役立てようというのが、今回のシンポジウムの目標です。本シンポジウムでは、国内外の脂質栄養に携わる著明な研究者を招聘し、食生活の中で油脂をどのように利用するかについて、科学的根拠に基づく最先端の話題が紹介されました。

第一日目は「油脂と界面科学」および「特保制度の新しいあり方」に関するシンポジウムと講演が行われました。第二日目は「ビタミンE輸送タンパク質の発見とその後の進展」および「脂質栄養の最前線」に関する教育講演、ならびにこれからの5年間の指標となる「日本人の食事摂取基準（2005年版）」のシンポジウムが予定どおり実施されました。

また、一般公募による研究発表（ポスターセッション：今回は8題の参加）や4社の企業による展示も実施されました。2日間で105名ほどの参加者がありました。

さらに、懇親会では梅雨空の一時の晴れ間ではありましたが、17階のレストランからの夜景を楽しみつつ、国内外の先生方との懇親を深めることができました。このシンポジウムを良い機会として、再び油脂の栄養と健康に関するさらなる研究の発展を祈念した次第です。

The 2nd JOCS-ILSI Japan Joint Symposium 2005
Topics of Fats and Oils: New Trends of Scientific
Evaluation and Nutritional Policy

AKIE YONEKUBO, Ph.D.
Meiji Dairies Corporation

YOSHIHISA KATSURAGI, Ph.D.
Kao Corporation

AKITERU MATSUMOTO, Ph.D.
Miyoshi Oil & Fat Co., Ltd.

HIROYUKI TAKEUCHI, Ph.D.
The Nisshin Oil Group, Ltd.

The 2nd JOCS-ILSI Japan Joint Symposium on Fats and Oils was held at Kamijou Auditorium of Showa University on July 1~2, 2005.

The oil is overall composed of glycerol ester of fatty acids and fat soluble functional components. Thus, the purpose of this meeting is to prevent the life-style related diseases by appropriate quantity and balance of oils, and to promote human health.

Famous lipid nutritionists of inland and overseas invited to this symposium introduced how to use of oils in daily diet based on scientific evidence.

“Oil and science of interface” and “Regulation on Food for Specified Health Use” were discussed on the first day. “Discovery of Vitamin E Transporting Protein and its subsequent progress” and “The Forefront of the Science of Lipid Nutrition” was discussed on the second day.

There were also Poster presentation (8 themes) and the exhibit (4 companies).

About 105 people attended to this meeting during two days. At the convivial banquet, we foster closer relationships with the speakers inland and overseas.

(明治乳業株式会社 米久保 明得)

プログラム

1日目 7月1日 (金)

9:50	開会の挨拶	組織委員長 田嶋 和夫氏
10:00~12:00	シンポジウム〔1〕油脂と界面科学	座長 島崎 弘幸氏
	1. 特異な物理化学現象を示すリン脂質二分子膜の界面科学	田嶋 和夫氏 (神奈川大学)
	2. 医薬品、栄養素および化粧品の適用部位としての皮膚の有用性と経皮吸収	杉林 堅次氏 (城西大学)
12:30~13:30	ランチョンセミナー	座長 菊川 清見氏
	いま話題のコエンザイムQ10の魅力	山本 順寛氏 (東京工科大学)
14:00~15:00	招待講演 (Plenary Lecture)	座長 木村 修一氏
	“Current Trends in Fats and Oils”	Mr. Mark Matlock (AOCS President, 2003-4., Archer Daniels Midland Co.)

15:30~17:30	シンポジウム〔2〕特保制度の新しいあり方 1. 保健機能食品の現状と展望 2. 新しい特定保健用食品制度と表示	座長 松本 晁暎氏、桂木 能久氏 山田 和彦氏 (国立健康・栄養研究所) 井上 浩一氏 (関東学院大学)
18:00~20:00	懇親会 (事前登録制、無料)	
2日目 7月2日 (土)		
10:00~11:00	教育講演 (1) (Plenary Lecture) ビタミンE輸送タンパク質の発見とその後の親展	座長 佐藤 和恵氏 新井 洋由氏 (東京大学)
11:00~12:00	教育講演 (2) (Plenary Lecture) 脂質栄養の最前線	座長 戸谷 洋一郎氏 板倉 弘重氏 (茨城キリスト教大学)
12:00~13:00	— 昼 休 み —	
13:00~14:00	ポスターセッション (討論)	座長 米久保 明得氏、高橋 美奈子氏
14:30~16:30	シンポジウム〔3〕栄養所要量から食事摂取基準へ 1. 食事摂取基準 (2005年版) の概要 2. 食事摂取基準 —医師の立場から—	座長 高松 清治氏、青山 敏明氏 佐々木 敏氏 (国立健康・栄養研究所) 近藤 和雄氏 (お茶の水女子大学)
16:30	閉会の挨拶	組織副委員長 木村 修一氏

◆シンポジウム〔1〕油脂と界面化学

特異な物理化学現象を示すリン脂質に分子膜の界面化学

田嶋 和夫 (神奈川大学工学部)

リン脂質二分子膜の相転移現象の精密解析と、二分子膜と油脂との協同効果について、詳細が示された。リン脂質二分子膜モデルの温度による相転移の確認から、細胞膜における非微生物的、非化学的な構造の崩壊を説明できる可能性が示され、今後の研究の広がりが期待される。また、リン脂質二分子膜に飽和可溶化以上の油を添加していった際の特異的な透明化現象を三相エマルションと呼び、このような油脂のナノエマルションは、多くの実用的開発が進む可能性が示された。今後、油脂食品を開発する上で、大きなヒントになり得る。

(花王株式会社 桂木 能久)

医薬品、栄養素および化粧品の適用部位としての皮膚の有用性と経皮吸収

杉林 堅次 (城西大学薬学部)

皮膚は多くの外因性物質に対するバリアーとして機能する一方、薬剤の適用部位としても用いられており、選択的透過膜としての性質を持っている。皮膚表面に適用された物質が血管中に移行するためには、表皮を通過して真皮に移行し、さらに毛細血管を通過しなければならない。皮膚浸透の律速段階は表皮中の角質層の透過であり、透過速度は物質濃度、皮膚中の拡散係数、皮膚の分配係数によって決定される。一般的に脂溶性の高い物質は皮膚に分配しやすく、分子量は拡散係数に影響する。皮膚浸透の仕組みと速度について、計算式を用いた解説が行われた。

(花王株式会社 桂木 能久)

◆ランチョンセミナー

「今話題のコエンザイムQ10の魅力」

山本 順寛 (東京工科大学バイオニクス学部)

コエンザイムQ10はミトコンドリアでのATP生産に必須であり、強力な抗酸化物質である。その存在は、ミトコンドリアに限らず各種オルガネラ膜、血液中にもユビキタスに存在するキノン (ユビキノン) であり、その抗酸化作用は分子中のアシル水素の反応性による。その抗酸化作用は、高齢化と共に細胞内濃度が低下することから、これを補うことにより、抗加齢やがん予防などさまざまな健康効果が期待されている。本講演ではコエンザイムQ10の発見、精製からそのがん予防食品への可能性まで、Q10研究の第一人者ならではの講演であった。

(花王株式会社 桂木 能久)

◆招待講演

Current Trends in Fats and Oils

Mark Matlock

(AOCS President 2003-04, Senior Vice President Food Research of Archer Daniels Midland Company)

世界の油脂産業における最新の情報が紹介された。まず、最初に、トランス酸摂取量、米国でのトランス酸表示制度の経緯、2006年から義務付けられるFinal Ruleの詳細が示された。さらに、ヨーロッパおよびカナダの現状が紹介された。次に、脂肪酸栄養について、特にn-3系脂肪酸の健康への影響が示され、WHOおよび各国で提唱されているn-6/n-3比率や、n-3系脂肪酸の1日あたりの摂取基準がまとめられた。各国間において推薦する摂取量に格差があるものの、n-3系脂肪酸の摂取量を上げる必要性については一致している。さらに、2004年に、EPAとDHAに対してQualified Health Claimが認められ、これら脂肪酸を含む食品には、冠動脈疾患へのベネフィットを表示することが可能となった。また、今年になってUSDA (米国農務省) から発表になった新しいFood Pyramidが紹介された。脂質については、“Low Fat Products”の摂取は、米国社会で増え続ける肥満の手助けにはならないこと、さらに飽和脂肪酸とトランス酸の摂取は控え、モノおよびポリ不飽和脂肪酸を摂取することがキーポイントであることが紹介された。最後に、近年、油脂産業界で話題になっているジアシルグリセロールの体重低減作用とその作用機構、さらに糖尿病患者への応用が紹介された。

本講演では、世界中の油脂に関する規制、健康に及ぼす影響、食事に関する最新情報が示され、前アメリカ油化学会会長であり、長年にわたって油脂産業界に貢献してきた演者ならではの内容であった。

(花王株式会社 桂木 能久)

◆シンポジウム〔2〕特保制度の新しいあり方

1. 保健機能食品の現状と展望

山田 和彦 (独立行政法人 国立健康・栄養研究所)

少子高齢化が進み生活習慣病が広がるなかで、食品による健康の保持増進が期待されている。古くから医食同源の言葉はあるが、日本は機能性食品の概念を提案し、世界に先駆け制度化した。1991年には、特定保健用食品と名称変更し、機能を表示できる食品として法制化している。現在、特定保健用食品は栄養機能食品とともに、保健機能食品として扱われ、「いわゆる健康食品」とは区別されている。今後、国民が様々な食品の機能を理解できるように、正確で十分な情報提供と普及啓発を行い、安全性を一層確保することが大切である。平成17年2月、厚生労働省の「健康食品に係る今後の制度のあり方検討会」の提言を受け、特定保健用食品制度が改正された。新しい特定保健用食品制度については、井上浩一先生の「新しい特定保健用食品制度の概要とその特徴」の項で紹介する。

本講演では日本の食生活、海外の食生活が山田和彦先生から簡潔に紹介された。何をどれだけ食べればよいのか？ 諸外国にはイラストを用いた、わかりやすいフードガイドがある。日本でも、昨年末から厚生労働省、農林水産省がフードガイド検討会を開き、新しい「食事バランスガイド」を作成した。このガイドは食品を主食、副菜、主菜、牛乳・乳製品、果物に区分し、1日の摂取量を「1つ (またはSV・サービング)」単位で表わし、食事の望ましい組み合わせや量をイラストで示している。また、これはエネルギー摂取量2,200±200kcalの成人を主に対象とし、生活習慣病予防の観点から、特に30～60歳代の男子肥満者、朝食の欠食率の高い単身者、母親となる子育て世代に焦点を合わせている。さらに厚生労働省は、国民が健やかで心豊かな生活を送るには、1人1人がバランスの取れた食生活を送ることが重要であり、日常の食生活で不足しがちな栄養素を補給する食品や特定の保健効果を有する食品を、国民が適切に利用することのできる環境整備を行うことが重要であると提言してい

る。そのためには、国民が様々な食品の機能を十分に理解できるように、正確で十分な情報提供が行われることが大切であり、「健康食品」においては表示できる内容を充実させることが重要であると提言している。

食品の栄養表示は、2005年度から「日本人の食事摂取基準」として見直された。見直しの主なポイントは栄養素やエネルギーについて確率論を採用したこと、「望ましい範囲」を決めたことである。これにより「推定平均必要量」、「推奨量」、「目安量」、「目標量」、「上限値」の5つの指標が採用された。食品の栄養素の機能表示は表示事項、表示方法、表示基準について保健機能食品制度により定められている。しかし栄養機能食品については消費者に誤認させるような悪用を防ぐため、表示禁止規定を新たに創設し、「栄養機能食品（栄養素〇〇）」という表示を義務付け、食品中の他の成分・物質による機能表示ではないことを明らかにしなくてはならない。また「食生活は、主食、主菜、副菜を基本に、食事のバランスを。」の表示も義務付けられた。しかし食品の機能表示から正確で十分な情報を全て得ることは難しい。消費者が食品の選択にあたり、科学的かつ客観的な情報を得るには健康食品の安全性・有効性情報等のデータベースの活用が有効である。

(ミヨシ油脂株式会社 松本 晁暎)

2. 新しい特定保健用食品制度の概要とその特徴

井上 浩一（関東学院大学 人間環境学部）

「新しい特定保健用食品（新トクホ）制度の動き」、「新トクホ制度の概要とその特徴」が紹介された。平成16年6月、厚生労働省の「健康食品に係る今後の制度のあり方検討会」により、健康食品の具体的な表示内容の充実、表示の適正化、安全性の確保、普及啓発等が提言され、本年2月から、その見直しが実施された。新トクホでは「条件付き特定保健用食品（条件付きトクホ）」と「規格基準型トクホ」、「疾病リスク低減表示」が新たに導入された。

「条件付きトクホ」は、身体での作用機序が不明であっても、「科学的根拠が必ずしも確立されていない」と表示することで、トクホ認定への道を開くものである。許可された食品は「条件付き」であることが明確に判るように、「条件付き」の許可マークを新たに設けることになった。しかし安全性や安定性等の条件については現行通りであり、従来通りの資料の提出が必要である。

「規格基準型トクホ」は平成17年4月末、新開発食品調査部会において承認され、パブリックコメントを経て6月施行された。これにより、科学的根拠が蓄積され、表示許可件数の多い成分については規格基準を設け、その適合性によりトクホ認定されることになった。このため、薬事食品衛生審議会や食品安全委員会の個別審査は必要なく、手続きも簡略化された。しかし規格基準となるべく要件は別途定められている。

また関与する成分の疾病リスクの低減効果が医学的にも、栄養学的にも国内外で確立されている場合には、特定保健用食品の枠内で、疾病リスクの低減表示が認められた。現在、カルシウムと葉酸についてのみ、疾病リスクの低減表示は可能である。新たな栄養成分の疾病リスクの低減表示には、複数の疫学的研究をメタアナリシスした論文が必要である。さらに特定保健用食品には、「食生活は、主食、主菜、副菜を基本に食事のバランスを」の表示が義務付けられた。

新トクホ制度は機能性食品に係る消費者保護の法規制ではない。どちらかといえば、保健機能食品制度の規制緩和である。この制度改革により開発コストが低減され、明確な科学的根拠があればより突っ込んだ表示も可能になり、簡素化された手続きは業界にとって魅力あるものに思われた。しかし制度改革から、3カ月以上が経過した。条件付きトクホの申請は順調ではない。新トクホ制度は審査する側と、される側の思惑にズレが生じているかもしれない。(ミヨシ油脂株式会社 松本 晁暎)

◆教育講演（1）(Plenary Lecture)

ビタミンE輸送タンパク質の発見とその後の進展

新井 洋由（東京大学）

2日目、7月2日（土）の最初には、教育講演として、「ビタミンE輸送タンパク質の発見とその後の進展」と題して、東京大学大学院薬学系研究科衛生化学教室の新井洋由先生の教育講演があった。座長は、佐藤和恵先生（昭和大学）が務めた。

α -Tocopherol (α -Toc) は脂溶性の抗酸化物質で、生体膜やリポタンパク質などの脂質成分の過酸化を抑制する生理活性脂質である。演者らは、 α -Tocと特異的に結合し、その膜間輸送を促進するタンパク質 (α -tocopherol transfer Protein, α TTP) の精製、cDNAクローニングに成功し、 α TTPがトコフェロール同族体の中から α -Tocを識別する本体であること、先天性ビタ

ミンE欠乏症の原因が α TTPの欠損によることを突き止めた。本講演ではこれまでの α TTPに関する研究を概説していただいた。概要として、 α TTPの構造と性質、先天性ビタミンE欠乏症の原因遺伝子としての α TTP、 α TTPノックアウトマウス、肝細胞内における α TTPを介するビタミンEの輸送機構、ビタミンEとマラリア感染の各項目に分けて、講演していただいた。

◆教育講演(2) (Plenary Lecture)

脂質栄養の最前線

板倉 弘重 (茨城キリスト教大学)

二つ目の教育講演としては、「脂質栄養の最前線」と題して、茨城キリスト教大学教授の板倉弘重先生にお話をいただいた。座長は、戸谷洋一郎先生(成蹊大学)であった。

まず、グリセリドの種類と構造について以下のように述べられた。グリセリドはグリセロールに脂肪酸がエステル結合したものである。エステル結合した脂肪酸の数により、モノグリセリド(MAG)、ジグリセリド(DAG)、トリグリセリド(TAG)に分けられる。

次に油脂とその効用について述べられた。油脂はトリグリセリドを主成分とする脂質である。一般に常温で液体のものを油(oil)、固体状のものを脂肪(fat)と呼んでいる。中鎖脂肪酸を多く含むトリグリセリドを中鎖脂肪酸(MCT)という。多価不飽和脂肪酸は体内で合成されない脂肪酸で、重要な機能を有していることから、必須脂肪酸と呼ばれる。多価不飽和脂肪酸からエイコサノイドやプロスタノイドなど生理活性の強い物質が生成され、生体内でさまざまな作用をしている。

食用油脂はその原料により、植物油と動物油脂に分けられる。植物油は用途により、てんぷら油、サラダ油などに分けられる。一日に必要な総エネルギーの25%程度は脂質から摂取することが勧められている。脂質の主要な構成成分である脂肪酸の機能を考慮して、S(飽和脂肪酸):M(一価不飽和脂肪酸):P(多価不飽和脂肪酸)の比率が30:40:30程度であることが望ましい。(S、M、Pがそれぞれ何を指しているのかの説明が必要では?) ω -6脂肪酸: ω -3脂肪酸の比率は4:1程度が推奨されている。このような脂質のバランスがとれた食事が望ましい。生活習慣病予防には、さらに脂質の機能を考慮した選択が必要になる。地中海食は動脈硬化予防に効果があるとされ、その中心的な食材としてオリ

ーブ油が挙げられている。そのオリーブ油と抗酸化作用の話題が述べられた。また、臨床研究でココアバターへの吸収効率が低いことが観察されており、ココアバターが油脂の中でも太りにくく抗動脈硬化作用が高いと言われているのは、ステアリン酸とオレイン酸という脂肪酸を有することと、抗酸化物質であるココアポリフェノールを含有していることによると考えられる。

中鎖脂肪酸含有油脂およびジアシルグリセロール(DAG)の作用については、ジアシルグリセロール(DAG)が体脂肪の蓄積抑制作用を示すという報告がなされている。(明治乳業株式会社 米久保 明得)

◆ポスターセッション

昼食後、ポスターセッションがなされた。全部で8題のエントリーがあり、最初の4題を実行委員の米久保(明治乳業)が座長し、後半4題を高橋氏(ポーソー油脂)が座長を務めました。

P-1: 茶カテキン類の抗肥満作用

原田 潮、千竈 映郎、斉藤 慎一郎、高瀬 秀人、長尾 知紀、長谷 正、時光 一郎(花王株)

茶カテキン類の長期摂取による食事誘発性体熱産生および食事性脂質燃焼量の増大が、体脂肪の減少に關与していると推察。

P-2: プラバスタチン(10mg/日)と植物ステロール含有ジアシルグリセロール油(PS/DAG油)との併用における血清脂質パラメーターに及ぼす影響

竹下 尚男他(花王株)、大鈴 文孝(防衛医科大学校)、水野 杏一他(日本医科大学附属千葉北総合病院)、小野寺 義光他(日鋼記念病院)、中村 治雄他(三越厚生事業団)

TAG油ならびにDAG油の摂取群ではコレステロール低下作用は認められなかった。今回のプラバスタチンと植物ステロールの12週間の併用試験において、副作用は示されなかった。(プロトコル上、男女比は女性がやや大目であった)

プラバスタチンとPS/DAG油との併用は、小腸でのコレステロールの吸収が上昇してスタチンに対するレスポンスが低下している高コレステロール血症患者の食事療法として有用と考えられた。

P-3: 食品素材・こんにゃくのセラミドの機能性

西宮 健次他(ユニチカ株)、佐藤病院・アレルギー科
健康人を対象とした場合および、アトピー性皮膚炎の

患者を対象とした場合の双方の試験において、皮膚水分率に有意な変動はなく、TEWLは減少する傾向が見られたことから、こんにやく芋由来のグルコシルセラミドの経口摂取は、角質細胞間脂質の秩序構造を整え、経皮的な水分蒸散を抑制し、肌の保湿性を保つ効果のあることが示唆され、美容食品素材としてのみならず、アトピー性皮膚炎の補完代替医療素材として有望であることが示された。

P-4：HepG2細胞におけるLXR依存性脂質代謝関連遺伝子の発現に及ぼすトランス型EPAの影響

財間 信宏、菅原 達也（京大院農）、野口 亮子（北大院水産）、平田 孝（京大院農）

トランス型EPAについて研究した結果、TEPAはLXR α のアンタゴニストとして機能し、LXR α を介した脂質生合成を抑制する効果があることが示唆された。また、その効果はEPAと全く同等であったことから、LXR α 依存性遺伝子発現系において、EPAの機能はトランス異性化によって損なわれないものと思われた。

P-5：加熱油脂の品質管理指標への提案

原 節子、吉江 綾乃、稲垣 裕輔、戸谷 洋一郎（成蹊大学）

6種の加熱油脂について評価。すべての劣化指標から、120℃より、170℃の加熱劣化速度が非常に速いこと、いずれの加熱温度においても、平均不飽和度の高い試料油ほど、すべての劣化指標の変化が激しいことが確認された。現在、わが国の加熱油脂の劣化度はAVが2.5で規制されているが、ヨーロッパ諸国ではPC量が25～27%で規制されており、わが国の方が幾分緩やかである。しかし、食の安心と安全が求められている現況を考慮すると、本研究結果からPC量が加熱油脂の総合的な劣化指標として適切であると考えられた。

P-6：即席麺の酸化安定性に及ぼす温度と光の影響

原 節子、鵜飼 春菜、橋本 涼子、響谷 央美、戸谷 洋一郎（成蹊大学）

温度と光の影響を評価した結果、温度および光が即席麺の酸化を促進する重大な因子であり、即席麺の流通・保存においては温度・光を厳密に制御することが必要であるとともに、遮光性の高い包装材料の選択が重要であることが判明した。

P-7：中鎖脂肪酸の食後応答性に関する影響

鈴木 佳恵他、（日清オイリオグループ(株)、女子栄養大学、茨城キリスト教大学、お茶の水女子大学）

MCTの食後の応答を評価した結果、5gのMCTの摂取は、LCTに比べてより大きな食事誘発性体熱産生の亢進をもたらすと同時に、食後血清中性脂肪の上昇抑制およびレムナント粒子形成抑制効果を有し、体脂肪低蓄積に関与することが示唆された。

P-8：ラットにおける中鎖トリアシルグリセロールの体脂肪蓄積および耐糖能に対する影響

竹内 弘幸、野口 修、小林 愛子、関根 誠史、青山 敏明（日清オイリオグループ(株)）

本実験の結果は、動物実験レベルにおいて、MCTが肥満予防だけでなく糖尿病予防にも有効であるかもしれないことを示唆している。また、MCT摂取による耐糖能には、アディポネクチンが関与している可能性が示唆された。（明治乳業株式会社 米久保 明得）

**◆シンポジウム〔3〕栄養所要量から食事摂取基準へ
食事摂取基準（2005年版）の概要**

佐々木 敏（国立健康・栄養研究所）

これまで、5年ごとに改定され、厚生労働省から発表されてきた「栄養所要量」が、今回の改定から「食事摂取基準（2005年度）」と名称が変更され発表された。単に言葉が変わったのではなく、概念自体が変わっている。したがって、これまでの「栄養所要量」という概念では、今回の食事摂取基準を理解することはできない。食事摂取基準の概念について、よく理解をしてから各栄養素の摂取基準についてみてほしい。

食事摂取基準策定にあたっては、膨大な論文を調査し、科学的な根拠をベースにすることを重要視した。しかしながら、十分なデータのない栄養素もあり、策定には大変困難を極めた。現在ある科学的根拠のなかで最大限のことをしたつもりであるが、100%完成されたものとは思っていない。今後も議論を重ねて、5年後にはさらにすばらしい食事摂取基準を策定していくことが必要となる。“opinion (authority) based nutrition”から、“evidence (paper) based nutrition”を目指した。

健康人を対象に、健康の維持・増進だけでなく、生活習慣病の1次予防や過剰摂取による健康障害の予防も目的としている。食事摂取基準算定においては、確立論的な考え方が必要であり、活用時にもその考えをよく理解することが重要である。食事摂取基準は、習慣的に摂取する栄養素等の基準を示すもので、例えば1日に摂取すべき栄養素の量を示すものではない。

今回の食事摂取基準の基本を理解するためには、6つの指標をよく理解して欲しい。6つの指標とは、推定平均必要量、推奨量、目安量、目標量、上限量、推定エネルギー必要量である。これらの概念については、すでに出版されている「日本人の食事摂取基準 [2005年版]」(第一出版)に詳細が記述されている。

今後の栄養学の方向性としては、「食べる科学」から「食べること」の科学が重要になってくるだろう。メカニズムを中心に据えた栄養学も重要であるが、人を中心に据えた栄養学も重要である。大学などの教育機関の方には、感覚と理論の両面から栄養学を実践できる人材を育てて欲しい。これから栄養学の研究者や教育者は、頭の転換、教育内容の転換が必要であると思っている。(日清オイリオグループ株式会社 竹内 弘幸)

栄養所要量から食事摂取基準へ医師の立場から

近藤 和雄(お茶の水女子大学)

食事摂取基準2005年版は、数万にも及ぶ資料、論文を約100人の研究者によって、約2年の歳月をかけて、系統的にレビューして検討された。この結果、食事摂取基準として策定された内容が論文寄りのものとなっており、現場では多少の混乱をきたしているのが現状である。

こうした混乱の原因は、新しい食事摂取基準が公表されたばかりであること、十分に主旨が理解されていないこともあれば、現状とかけ離れているため、対処の仕方がわからず途方に暮れているといった様々な事情がある。今回は、脂質と動脈硬化症を中心に新しく発表された食事摂取基準について、医師の立場からの意見を述べたい。

食事摂取基準を策定するのは、並大抵の難しさではないことは、先の佐々木先生のお話でよく理解できた。ただし、今回の食事摂取基準について、色々な意見が出ていることも事実ではある。現場が混乱していることは否めない。

動脈硬化症について、最近の知見を紹介したい。これまでは、動脈内(血流が流れる部分)が少しずつ狭窄して、虚血に至ると考えられている。しかし、実際は血管壁内部にプラークが成長し、ある一定の大きさまで大きくなると血管壁が破裂し、一気に血栓が形成され、血管の閉塞が起こることが判明した。したがって、造影剤などを使用しても、動脈硬化症の進展は見えない。また、LDLコレステロールは、悪玉コレステロールとしてよく

知られているが、LDLが酸化され超悪玉コレステロールとなり、動脈硬化を促進させる。酸化LDLが、動脈硬化の元凶である。

日本動脈硬化学会より高脂血症の診断基準が2002年に発表された。血清コレステロール濃度が220mg/dl以上の場合に治療対象となるが、さらに他の危険因子との関係で細かく分かれる。高脂血症の食事療法は、エネルギー摂取量のコントロールが基本となる。飽和脂肪酸は血中コレステロールを増加し、不飽和脂肪酸は逆に低下させることは、良く知られている。1958年Grundyらは、オレイン酸のコレステロール低下作用について報告している。n-3系脂肪酸を多く摂取しているイヌイットでは、動脈硬化性疾患が少ないことは有名である。

2005年版の食事摂取基準では、n-6系脂肪酸をエネルギー%、n-3系脂肪酸をgであらわしている。一価不飽和脂肪酸の基準はなく、全体としてどのように各脂肪酸を摂取するのが良いかわかりにくい。第6次改定では、飽和：一価不飽和：多価不飽和=3：4：3というように、合わせて10になるように設定した。このようにすると計算がしやすい。健康人において望ましいn-6とn-3系脂肪酸の摂取比は、4：1程度であると考えられる。EPA製剤であるイコサペント酸エチルを摂取した場合には、結果的に3：1程度となる。今回の食事摂取基準では、n-6/n-3比についての基準はない。

コレステロールの摂取基準値については、正直驚いている。目標値として0~750mg未満という数値が設定されたが、その解釈が難しい。世界的には、200~300mgというのが世界的な標準値である。「750mg未満を目標値とする」と言うのと、750mgという数字が一人歩きすることもあるので、注意しなければならない。一般的な日本人のコレステロール摂取量は、400mg程度と推定される。

2005年版の食事摂取基準については、学問的であるので、十分な説明が必要であると考えられる。

(日清オイリオグループ株式会社 竹内 弘幸)

FAO/WHO 合同食品規格計画

第28回コーデックス委員会（総会）報告

サントリーフーズ株式会社
取締役品質部長

岩田 修二



要 旨

第28回コーデックス委員会総会が、2005年7月4日より9日にかけてイタリア（ローマ）にて、122メンバー国および40の国際政府機関・非政府機関から513人の参加を得て開催された。主な決定事項は以下の通りである。

委員会は：

- 手続きマニュアルの規程の改訂案を採択し、規約の改定案を、FAO/WHOそれぞれの総会の承認を得ることを勧告した；
- 20以上の新規ないし改定コーデックス規格・関連文書を採択し、多くの新規作業開始、作業中止の提案を承認した；
- 2008～2013年戦略計画の構成と策定スケジュールに同意した；
- コーデックス部会の構造とコーデックス部会と特別部会の責務の見直しから得られた多くの勧告を承認した；
- 委員会役員、地域執行委員会メンバー国を選出し、地域調整国を指名した；

<Summary>

The 28th session of the Codex Alimentarius Commission was held July 4～9, 2005 in Rome, Italy. The session was attended by 513 participants from 122 members and 40 international governmental and non-governmental organizations.

The Commission:

- Adopted amendments to the Rules of Procedure and other amendments to the Procedural Manual, and recommended amendments to the Statutes of the Codex Alimentarius Commission for endorsement by the FAO Conference and by the World Health Assembly;
- Adopted over 20 new or revised Codex standards or related texts and approved a number of new work proposals and proposals for discontinuation of work;
- Agreed on the structure of and timeline for the preparation of a new Strategic Plan 2008～2013;

- ・ Endorsed a number of recommendations arising from the Review of Codex Committee Structure and mandates of Codex Committees and Task Forces;
- ・ Elected Officers of the Commission, Members of the Executive Committee on a geographic base and appointed Coordinators.

1. はじめに

第28回総会は2005年7月4日から9日にかけて、122メンバー国および40の国際政府・非政府機関が参加、イタリアのローマにて開催された。筆者は全国清涼飲料工業会より国際清涼飲料協議会（International Council of Beverages Associations）の代表団の一員として参加した。

日本代表団は厚労省食品安全部の中垣俊郎基準審査課長をヘッドに、厚労省・農水省・食品安全委員会およびアドバイザーの合計13名で編成されていた。

2. 議題の構成

今回の議題は以下の6つのパートから構成されていた。それぞれのパートの議題と検討の主旨を以下に記載する。議題1～20を4日間で審議、5日目は事務局による議事録の作成日（半日は会議用予備日にも予定）とし、最終日の6日目に議事録を確認する予定である。

PART I：導入部

1. 議題の採択と議事次第の設定
2. 第55回、56回執行委員会報告

前回の第27回総会（2004年6月ジュネーブ）以降に開催された2回の執行委員会での検討内容が報告され、総会の承認が必要な事項は以下の各議題の中で論議される。

3. FAO/WHO地域調整部会の報告

6つ（アジア、アフリカ、ヨーロッパ、ラテンアメリカ・カリブ、近東、北米・南西パシフィック）の地域調整部会の報告がされる（総会は2004年より毎年開催となったが、各地域調整部会は従来通り2年に1回のペースで開催されているため、この報告議題は隔年にしかでてこない）。

PART II：手続き等に関する案件

4. 手続きマニュアル（Procedural Manual）の改定
 - a) 手続き規則（Rules of Procedure）の改定
 - b) 規約（Statute）の改定
 - c) その他部分の改定

一般原則部会にて検討された手続きマニュアルの改定案が審議される。a)、b)の部分は基幹マニュアルであるので、その改定には加盟国の過半数の出席が必要である。現在171カ国なので86カ国以上の出席（その場に出席していなければならない）が定足数となり、前回の27回総会（ジュネーブ）では定足数割れとなり審議できないという事態が生じている。a)の部分は出席国の2/3の賛成で改定できる。b)の部分は出席国の過半数の賛成（但し20%以上または最低25カ国以上）でもって改定できる。

特に、a)手続き規則の改定には、コーデックス委員会改革の重要課題である執行委員会の機能・権限の強化が盛り込まれており、再度定足数割れとするわけにはいかない議題である。

PART III：コーデックス規格と関連文書

5. ステップ8（ステップ6、7省略勧告付きおよび迅速化手続きのステップ5を含む）での規格および関連文書案
6. ステップ5での規格および関連文書素案

前回総会以降、各部会でステップ8に進めることが決定された30件の規格・関連文書が審議される。

前回総会以降、各部会でステップ5に進めることが決定された22件の規格・関連文書が審議される。日本にとって最重要課題ともいえる、前回総会でコンセンサスがないとしてステップ3に差し戻された精米中のカドミウム最大基準値(0.4mg/Kg)が、担当部会で再審議され、同じ値(0.4mg/Kg)でもって再度ステップ5として審議される。

第33回食品表示部会で紛糾した原材料の量に関する

る表示（QUID）は、産業界にとって大きな影響を与える可能性もあり、総会での論議が注目される。

7. 現行コーデックス規格および関連文書の取り消しまたは廃止
8. 新たな規格および文書の策定および作業の中止提案
醤油（Soy Sauce）の規格策定が難航しており、日本から策定作業の中止を提案している。進行中の味噌・豆腐等にも影響がでる論議である。

PARTIV：計画および予算事項

9. 財政および予算事項（2006/2007予算案）
10. コーデックス委員会の戦略計画（Strategic Plan）
11. 2005～2007コーデックス会合のスケジュール案

PARTV：方針および一般問題

12. コーデックス委員会および食品規格に関するその他のFAOおよびWHOの作業に対するFAO/WHO合同評価結果への対応措置

- a) 全般的実施状況
- b) コーデックス部会の構成と、コーデックス部会と特別部会（Task Force）の構成と所掌の見直し

コーデックスの革新のため行われたFAO/WHO合同コンサルテーション結果を踏まえ、第26回総会にて承認された40数項目の改革実施計画の進捗状況が継続して審議される。第27回総会ではb)に関し、さらにその具体的施策のためのコンサルティングを受けることが決定され、今回の第28回総会ではその結果が審議される。

13. 部会および特別部会のレポートから提起された事項
各部会から総会の意見を求められた事項の審議であり、部会で決めかねている課題の場合、再度ここで紛糾することも多い。パルメザンチーズの規格策定、動物飼養部会の今後、ヒト以外での抗菌耐性といった問題への取り組み方が論議される。
14. コーデックス委員会と他の国際組織との関連
15. コーデックスへの参加促進のためのFAO/WHO合同計画および信託基金（Trust Fund）
16. FAOとWHOから提起されたその他の事項
FAO/WHOによる専門家会議・コーデックスから

依頼された科学的アドバイス・食品安全と品質に関する啓蒙活動等のサイエンス活動の報告である。サイエンス・ベースのコーデックスの拠り所となる活動である。

WHOから、食事・運動および健康に関する世界戦略（WHA Resolution 57.17）に対するコーデックスの取り組み具体案が提案される予定である。

PARTVI：選出と指名

17. 地域調整国（Regional Coordinator）の指名
18. 委員会の議長・副議長の選挙、執行委員会メンバーの選出
19. 部会、特別部会の議長を指名する国の指定

PARTVII：その他の事項

20. その他の検討事項
21. 議事録の確認

3. 議題別議事内容

以下、各議題別にその概要を報告する。

□ 議題1. 議題の採択と議事次第の設定

議題17を議題3の直後に審議すること以外特に問題なかった。

□ 議題2. 第55、56回執行委員会報告

本年2月の第55回および総会直前週に行われた第56回執行委員会での検討結果が報告された。ヒト以外での抗菌耐性の作業に関し、会期内ワーキング・グループを結成して進めることが提案されたが、南米諸国からは、想定していなかったので専門家が参画していない等の理由による反対が多く、見送られた（本件については議題13で論議が予定されている）。その他、個々の内容は後の各議題で論議されるので、ここでの論議はなかった。

□ 議題3. FAO/WHO地域調整部会の報告

6つの部会（アジア、アフリカ、ヨーロッパ、ラテンアメリカ・カリブ、近東、北米・南西パシフィック）から、各地域の食品規格・規制制度、国際貿易の倫理規範、コーデックスへの消費者参画、コーデックスにおける地

域調整部会の役割等の課題に関する検討結果の概要報告がなされた。また各部会ともFAO/WHOに対し、関連する啓蒙活動への取り組みとコーデックス参加のための信託基金への取り組みに謝意を表明した。

□ 議題4. 手続きマニュアル (Procedural Manual) の改定

マニュアルの基幹である規約 (Statute) および手続き規則 (Rules of Procedure) の改正にはメンバー国の過半数が必要定足数となる。昨年のジュネーブの総会では最後まで定足数に達せず審議未了となった。今回は初日の4日の午前中のチェックでは定足数86カ国に達していなかったが、5日の午前のチェックで94カ国が確認されたところでa)、b)について審議に入った。

a) 手続き規則 (Rules of Procedure) の改定

4件の改定提案が審議された。主要な案件は執行委員会の拡大・機能変更に関するものである。コーデックス活動に関するFAO/WHO合同評価の結果を踏まえ、第19回一般原則部会・第26回総会で論議してきた案件である。

◆地域調整国 (Coordinator) を執行委員会のメンバーとする (Rules III, IV.1, XII) 改定案

従来地域調整国は、執行委員会にはオブザーバー資格で参加しており、決定には関与できなかった。今回の案は執行委員会拡大策として、地域調整国を正規メンバーとすることである。

投票 (賛否と国名が記録される点呼投票であり、ローマの会場では電子投票) が行われ、賛成92：反対0：棄権0 (2/3は61) で採択された。

執行委員会のメンバーは議長、3人の副議長、7人の地域代表国から構成されていたが、この改正案で6人 (最大6カ国) 増員されることとなった。参加国が少ないことによる不透明性の是正にもつながり、途上国にとっても歓迎される提案である。これに伴い執行委員会への途上国メンバー出席に対する旅費等の援助も規程に盛り込まれた。

◆執行委員会の拡充と機能に関する規則 (Rule IV.2) 改定案

以下の4項目にわたる執行委員会の機能強化案である。

- ①新規作業のコーデックス全体からみたクリティカル・レビューおよび各部会における規格策定進捗

状況のモニタリング (従来の機能であった規格策定時での、ステップ5における承認・新規作業開始の承認といった個別規格策定機能はなく) を

②総会への戦略計画の提案

- ③FAO/WHOの事務局長から委託された特別事項対応および作業計画予算編成への参画

- ④必要に応じ執行委員会のもとに、副議長を議長とする分科会 (sub-committee) を設置することによる業務の効率的運用

これらに対しインドから、執行委員会の負担が過大であり、業務の不透明性の増加につながる虞があること、規格策定は各部会の責務であり総会を毎年開催にしたことにより効率化が進んでいること、分科会の設置は透明性と参加者の負荷増加の問題があること等から反対であり、機能を限定する修正案が示された。マレーシア・タイ・インドネシア・シンガポール・ブータン・クエート・ナイジェリア・国際消費者機構 (CI) がサポートした。

改定案が多岐にわたっているため、個別項目を取り上げるか否かが難しい局面であったが、とりあえず全体を一括して投票をすることとした。結果は賛成78：反対9：棄権4 (2/3は59) で採択された。インド等の反対意見に対しては、次回の一般原則部会でインド作成検討資料 (discussion paper) を検討することに同意した。

もともと執行委員会に対し、途上国には少数の国による欧米主導の透明性低い委員会であるとの認識が根強くある。コーデックス委員会は最大参加 (参加国、NGO) と最大適用 (各国の規制行政に反映) を基本方針とし、メンバー国も170家カ国を超える大規模国際組織になっている。その組織の効率的運営をはかる執行委員会のあり方は、途上国の意見反映をも基本方針に据えるコーデックス委員会の悩みの種であることは間違いない。

◆オブザーバーに関する規則 (Rule VIII.5)、発言に関する規則 (Rule V) の改定案

反対票なく採択された。

b) 規約 (Statute) の改定

後述の受諾に関する規則変更に伴う改定 (第1条 (d)、(e)項の削除) であり、意義なく同意された (規約の改正の採択はFAO、WHOの総会に諮ることとなる)。

c) その他部分の改定

◆受諾手続き(Acceptance Procedure)の廃止

現在の手続きマニュアルには、コーデックス食品規格および関連文書に関する各国からの受諾報告を求める事項が詳細に規定されている。現実にはこの手続きは機能せず、各国にとって、受諾するか、しないかの選択は実質的には無く、その規格・文書は採択された時点でコーデックス規格として成立する。一般原則部会での検討の結果、関連する以下の文書、「コーデックス食品規格および関連文書の作成手続き」・「コーデックス食品規格の一般手続き」・「コーデックス食品規格に関する受諾手続きのガイドライン」・「地域調整部会への委託事項(term of reference)」から受諾に関する記述を削除することが提案された。

有名無実化した受諾手続きの廃止には各国とも異論はなかったが、オーストラリアより、削除対象となっている「コーデックス食品規格に関する受諾手続きのガイドライン」中のパラグラフ4の文章は、国内法を制定する際の、コーデックス委員会の基本的考え方・原則であり、重要なものであるので、「コーデックス食品規格の一般原則」に組み入れ残すべきであるとの提案があった。

残すべきパラグラフ4の文章は「各国の法律および行政手続きに含まれる規定には、それを理解し遵守することが必要不可欠なものが記載されている。このためには、関連する制定法の写しを入手し、かつ/または遵守に関する専門的な助言を得るといった手段を踏むのが慣例となっている。コーデックス食品規格は、通常、人間、植物または動物の健康に関する一般的な問題または商標を扱うものではない。表示をするのに義務づけられる言語は、国内制定法の問題であり、輸入許可書およびその他の行政手続きも同様である。」である。

ECは、もともと受諾手続き中の文書であること、人間の健康問題、輸入問題への取り組みを否定しているかの意味にとれ、コーデックスの基本的方針と異なる等の理由から原案通りの削除を主張した。カナダ等からは、コーデックスの目的である消費者の健康の保護、食品貿易における公正な取引の保証の内容の例示であり、コーデックスが扱う問題の範囲に関する重要な文章であるとの反論があり、オーストラリア案には米国・カナダ・アルゼンチン・マレーシア・ニュージーランド・コスタリカ等が賛成した。この部分は一般原則部会にて再度議論すべきとの意見も多く、最終、受諾手続きに関する部

分は採択し、パラグラフ4については次回一般原則部会にて、どのように一般原則に組み込めるかを論議することとなった。

食品に関連した事項の国際調和をはかる政府間組織はFAO・WHO・WTO・国連機関等数多くある。コーデックスの受け持つ範囲は重要な問題であり、広く網をかけたECと、WTOとの峻別等範囲を明確にしたい米国他との対立もある。2006年4月の次回一般原則部会が注目される。

◆食品添加物・汚染物質部会に適用されるリスクアナリシス原則案および食品および食品グループの汚染物質と毒素の暴露評価に対するCCFAC方針案

前々回の第36回食品添加物・汚染物質部会でステップ8に進められ、その後の一般原則部会での承認(endorse)を経て、総会に諮られた案件である。

リスクアナリシス原則案に対し、マレーシアよりパラグラフ1a)のスコープに「総会で承認された場合」という文章の追加提案があった。これはリスクアセスメントを実施する母体として、合同FAO/WHO食品添加物専門家会議(JECFA)以外の「国際的に認められた専門家機構からの勧告を考慮することを妨げない(放射線照射における国際原子力機関(IEAE)のサポートが良い例である)」という部分に対する意見である。

この件は一般原則部会においても、この部分を削除しJECFAに限定すべきとの意見が出され、論議を呼んでいる。最終、「コーデックス食品規格の枠組みにおけるリスクアナリシス適用の作業原則(ここではリスクアセスメントの一義的責任はFAO/WHOの専門家機構にあると明記されている)をあわせ用いる」という文章をスコープに追加することで決着したものである(カメルーン・マレーシア・マリがこの結果に留保を表明した)。日本から、この経緯からも修正の必要なしとの意見が表明されたが、タイ・インド・シンガポール・マリ等がマレーシアをサポートした。日本の意見のサポートがなく、最終マレーシア提案を入れて採択された。

専門家会議・専門家への諮問に関しては、途上国の専門家が少ないこと、専門家の選定プロセスが不透明なこと等により、従来から、特に途上国からの反発が強い。FAO/WHOはかなりの改善をしてきたが、まだ払拭しきれていないといえよう。また2つの部会で論議された内容が、あっさり(もっと白熱した議論で決まるなら納得いくが)総会で覆るのは如何なものかという気がした。

暴露評価に関する方針には異議がなく採択された。

◆作業優先順位設定の基準改定案

コーデックス規格・関連文書策定の作業優先順位設定にあたっては、コーデックス委員会の戦略・評価をはじめ、考慮すべき要因として、健康・食品安全・公平な貿易・途上国のニーズ・各国の多様性・他の国際機関での状況・産業の規模等々あり、それらの最近の状況を反映した基準への改定案である。一般原則部会でも種々議論があつて難航した案件である。

米国より、採択に反対はしないが、本案件の結論は議題12b)で論議が予定されている「コーデックス部会の構成と所掌の見直し」の結果により大きく変わる可能性もあり、その進捗に合わせて進めるべきとの意見が出された。日本もこれをサポートし、まだ決定の時期ではないとし結論を留保する旨を表明した。

これ以上の論議がなく、本件は原案どおり採択され、議題12b)の結果により、必要があればレビューされることがノートされた。

◆物理的ワーキング・グループと電子ワーキング・グループに関するガイドライン案

異議なく採択された。

◆コーデックス委員会の作業における国際非政府組織の参加に関する原則の改定案

NGOの参加資格の見直し等が盛り込まれている。登録資格要件に3年以上の活動実績が追加される等、安易な参加を防ぐ条項も整備されており、異議なく採択された。

◆規格と関連文書策定におけるコーデックス委員会と国際政府間組織との協同に関するガイドライン案

透明性の問題で常に途上国から不満の声が上がり、そのルール化を求められていた協同作業に関するガイドラインである。編集上の修正はあつたが異議なく採択された。

□ 議題5. ステップ8（ステップ6, 7省略および迅速化手続きステップ5を含む）の規格および関連文書案

各部会でステップ8となった30件の案件が審議された。

<食品添加物・汚染物質部会（CCFAC）>

◆食品添加物の一般基準（GSFA）の食品添加物規定改定案

◆食品中の汚染物質および毒素に関するコーデックス一般規格（GSCTF）の前文改定原案

◆木の実（Tree Nuts）のアフラトキシン汚染防止・低減のための実施規範案

◆缶詰食品中の無機スズ汚染の防止・低減のための実施規範案

◆カドミウムの最大基準値（小麦、馬鈴薯、根菜類、葉菜類、その他の野菜）

◆食品添加物の国際番号システムの修正原案

◆食品添加物の同一性および純度に関する規格

以上の7件の案件が提出され、異議なく採択された。カドミウムの最大基準値の審議でナイジェリアが発言、しかし、その内容は次の議題のステップ5でのカドミウム最大基準値、精米のカドミウムに関するものであり、フライングであった。精米のカドミウムでの紛糾を予告した感があつた。

<魚類・水産製品部会（CCFFP）>

◆魚類・水産製品取扱規範（養殖）案

◆塩蔵および塩干魚規格（Gadidae Familyに関する）改定案

以上2件は異議なく採択された。

◆魚類・水産製品取扱規範（えび類、頭足類、輸送、小売、関連する定義）案

ブラジル・ECのコメント、衛生部会で提起されたえび類に関する修正を加え採択された。

<生鮮果実野菜部会（CCFFV）>

◆ランブータン規格原案

異議なく採択された。

<食品輸出入検査認証部会（CCFICS）>

◆電子証明のための原則原案

これは義務ではなく、電子承認システムを採用する場合のガイドラインであることを確認、採択し、「公的証明書の書式および発行のためのガイドライン（CAC/GL 38-2001）」の付属書とすることに同意した。

<油脂部会（CCFO）>

◆名前のついた植物油規格の改正；ごま油規格改定案

中国より、部会で論議していない部分の改定提案が突如なされた。中国は部会に出席していないため気がつくのが遅れたようである。次回部会にてこの提案を審議することとして、本件はそのまま採択された。

◆バルクでの食用油脂の保管、輸送に関する国際実施規範の表1改定原案

保管・輸送時、積み込み・積下ろし時の油温に関する表1の改定であり、異議なく採択された。

<食肉衛生 (CCMH) >

◆食肉衛生規範案

現在ある6つの食肉、食鳥肉およびこれらの加工品等の衛生規範を一つに統合し、農場から食卓までの、一貫したプロセスでの食品衛生規範をまとめたもの。部会議長より、前回総会にて手続きマニュアルに収録されたりスクアナリシス用語 (Performance Objective, Criterion) に統一する修正を加えた形で提案され、異議なく採択された。

<栄養・特殊用途食品部会 (CCNFSDU) >

◆ビタミンおよびミネラル補助食品のガイドライン案

ビタミン・ミネラル補助食品のスコープ、定義、組成、包装、表示 (摂取推奨量・摂取方法・注意事項等の表示の仕方) に関するガイドライン (但し、これは食品として扱う場合に適用し、医薬品として扱う場合は適用しない) である。具体的数値 (上限値・下限値等) は一切なく、考え方だけのガイドラインである。

部会でも10年来紛糾してきた案件であり、食品として扱うか医薬品として扱うかという基本的部分でなかなか決着しない中での妥協案である。このガイドラインを採択する意味合いは、食品として扱うことができるということの、国際的な正式認知と考えればよいのかも知れない。

部会同様、食品と医薬品との関係で論議が起きたが、長年の論議の結論であることも強調され、議長は最終、オーストラリア (ビタミン/ミネラルは医薬品として規制) が主張したスコープに“only (食品の場合に適用)”の一語を入れ、本件を採択した。“only”を追加しても文意に違いは生じないという事務局の見解はあったが、本件の経緯からこの一語の追加は心情的には判る気がした。

<残留農業部会 (CCPR) >

◆最大残留基準値 (MRLs) 案 (Appendix II, III)

19農業に関する作物別最大残留基準値が提案された。ECは、部会同様、Appendix IIにある葉菜での“deltamethrin (135)”, マンダリン・オレンジ・ポテトでの“carbosulfan (145)”に関し安全性に関する懸念から留保する旨を表明した。議長はECの意見が22カ国を代表するものであることを確認、この2つについてはコンセンサスがないとしてステップ6に戻すこととし、その

他は採択した。

◆暫定 (Interim) 最大残留基準値 (MRLs) 案

部会より、より安全な代替農薬の各国基準を暫定コーデックスMRLとすることを検討するパイロット・プロジェクト (第26回総会で承認された) の結果の一部として、3農薬につき有効期間を最大4年とした作物別暫定MRLが提案された。部会でも種々論議があった案件であり、部会同様ECは留保を表明した。日本からはMRLそのものは適切と考えるが、“Interim”の持つ法的状態、特にWTOでの意味合いに疑義あるとの意見がだされた。WTOからは、SPS協定の第5条7項の仮の尺度となり得ると考えるが、最終はWTO委員会ないし紛争解決機関の解釈によるとの回答があった。その他意見は特になく、原案通り採択された。

◆スパイスの最大残留基準値原案

◆MRLが策定されている品目の新コードと番号案

◆残留農業の同定、確認および定性分析における質量分析の使用に関するガイドライン案

上記3案件については異議なく採択された。

<食品残留動物用医薬品部会 (CCRVDF) >

◆動物薬の最大残留基準値 (MRLs) 案 (Appendix II, V)

5動物薬の動物組織別の最大残留基準値が提案され、異議なく採択された。

◆抗菌剤耐性の最小化および抑制のための実施規範原案

チュニジアとキューバから、動物用抗菌剤の取り扱いにつき、国によって認められた適切に訓練された人でも扱えるという部分に対し、動物医に限定するべきとの意見が出された。しかし、既にそのような制度を取る国もあることから、原案通り採択された。この結論に対し、チュニジア、キューバは留保を表明した。

<果汁・野菜ジュース特別部会 (TFFVJ) >

◆果実ジュースおよびネクターの一般規格案

個別果実別に作成されていた30弱の個別規格を統合するものである。分析条項に関して、分析サンプリング部会から文章追加の提案が総会にあり、承認された。また分析サンプリング部会の承認を得ていない分析方法があり、次回部会で承認されたのちに、次回総会で追加される予定であることが報告された。

加工助剤条項に関して、添加物・汚染物質部会は、カゼインナトリウム/カリウムおよびアイシングラス (魚のコラーゲンの一種) の追加について、アレルギー物質

であることから残留表示をする前提で承認した。しかし包装食品表示の一般規格での加工助剤表示免除条項との関係もあり、表示部会での承認が必要となるため、本案にはこれら3物質は含まれておらず、次回表示部会・総会の結果により追加されることとなる旨、報告された。

本規格の具体的食品添加物使用基準（添加物リスト・許容量等）はコーデックス食品添加物一般基準（GFSA）に編入されることとなった。コーデックスにおける添加物に関しては個別食品規格からGFSAに一本化することが進められており、その典型的事例となった。

その他、文言・表現方法の若干の修正があり、最終、採択した。4回を納期とした特別部会の最終回ということで、ステップ8にしては多くの修正と積み残しのある案件であった。

残留農業条項につき、国際フルーツジュース製造者連盟（IFU）より、残留農業部会にて策定される最大残留基準値はほとんどが原料であり、ジュースのような加工品ではほとんどない。原料の基準値を、相当する加工品の基準値にどう応用するかを明確にしてほしい旨の発言があった。総会は残留農業部会に、この問題につき実用的なガイダンスなり原則の策定を検討するよう要請した。

◆濃縮還元ジュースと濃縮還元ピューレの最低濃度およびネクターの中のジュースおよびまたはピューレの最低含量（容量%）案および原案

ステップ8とステップ6、7省略ステップ8の2案件として提案された。異議なく採択され、前述の一般規格の付属書として組み込むこととした。

□ 議題6. ステップ5での規格および関連文書草案

各部会でステップ5となった22の案件が審議された。

<アジア地域調整部会（CCASIA）>

◆Ginseng 製品の規格原案

2001年9月の執行委員会（総会が時間切れのため）で新作業として承認されたが、担当した加工果実野菜部会が、専門家の不在と担当課題の多さから担当部会の変更を2003年の総会に提案した。最終、2004年の総会にてアジア地区調整部会でステップ5まで進め、そのあとで地域規格に留めるか世界規格にするかを検討、その時点で再度担当部会を決めることとなった案件である。2004年9月の第14回CCASIAで実質審議を開始するのに3年も経過しており、提案国である韓国も気合の入る案件である。

CCASIAでの議論は医薬品との関係、西洋人参・田七人参等の他の人参属との関係等が焦点となった。食品用途に限定、Panax Ginsengに対象を限定することとして、議長のやや強引な進め方もあり、ステップ5として総会に諮ることとなった。

総会ではマレーシア・インド・タイ・エジプト等から内容が食品の域を越えていること、人参の範囲が限定されていること等、再度反対意見が出され、部会の蒸し返しとなった。米国からはアジア諸国間でコンセンサスがなれないことが問題との指摘もあり、最終、中国の支持もあってステップ3に戻し、CCASIAで再度検討することとした。韓国にすれば地域部会メンバーの反対は想定外であり、まさかの結果であろう。

キムチに続き、このGinseng とコチジャンの国際規格化を、国を挙げて推進している韓国にとって、この決定は痛手である（通常であれば、次回CCASIAは2006年秋であり、順調にいてもステップ5にするのは2007年の総会まで待たなければならない）。

<食品添加物・汚染物質部会（CCFAC）>

◆食品添加物の一般基準（GFSA）の前文の改定原案

個別品目の規格とGFSAに記載されている添加物リストの乖離を是正するための改定であり、添加物のGFSAへの収載と見直しの手順表を含んでいる。異議なく採択された。ここでも精米のカドミウムに関してナイジェリアがフライングして発言した。

◆未加工アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオの総アフラトキシン最大基準値原案

部会では未加工と加工の両方で検討が進められているが、紛糾しており、今回は未加工での基準値15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のみがステップ5として諮られた。

ノルウェーは10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を主張、ALARA (As Low As Reasonably Achievable) の原則に則り対応するべきで、今回採択された「木の実 (Tree Nuts) のアフラトキシン汚染防止・低減のための実施規範」の効果もあることからより低い基準値が合理的に可能との見解を示した。ECは、この基準値を受け入れるか否かは、今後進められる加工品の基準値次第であるとの見解を示した。

総会はこれらの意見をノートし、ステップ5として採択した。

◆海産二枚貝（カキとホタテを除く）および頭足類（内臓を除く）および精米のカドミウム最大基準値原案

前回の総会では、精米、0.4mg/kgについて中国より、基準値は高過ぎて米を主食とする国にとっては問題である旨の反対意見が出され、シンガポール・エジプト・ヨルダン・EC等が支持し、タイ・インドネシア・フィリピン・マレーシアが原案を支持、意見が割れた。最終、ステップ3に差し戻しとなった経緯がある。2005年4月のCCFACで、日本は2月の第64回JECFAでの評価結果として、0.4mg/kgと0.2mg/kgでは健康上のリスクの観点からは、ほとんど差がないとの結論を得たこと、およびCCFACに適用するリスクアナリシスの原則に規定されているようにJECFAの評価を基に基準を決めるべきであることを主張、再度0.4mg/kgにてステップ5に進めることの合意を得た案件である。

再三のナイジェリアのフライングで想定されたとおり、EC・ナイジェリア・エジプト・シンガポール・ノルウェー・スイスが反対した。日本はJECFAの結果を無視するのはサイエンス・ベースのコーデックスの本質に反すると反論、米国はじめ多くの国の支持を得た。30カ国ほどの発言があり長い討議となったが、最終、ステップ5で採択された。EC・エジプト・ノルウェー・ナイジェリア・シンガポール・スイス・中国が精米に関して留保した。

今回はステップ5なので採択されたが、ステップ8のときにこれだけの反対が出るとどうなるか予断を許さない状況であるとの見方もある。ECがメンバー国を代表して反対すれば20数カ国が一挙に反対表明をしたことになる。この国数の重みは確かにある。安全のサイエンスだけの問題でないことは確かであろう。

海産二枚貝、頭足類に関しては1.0mg/kgで提案されたが、低過ぎであり、ALARAの原則によって設定すべきとの意見が南アフリカ・タイ・フィリピン・チリ他中南米諸国から出されたことがノートされた。

<魚類・水産製品部会 (CCFFP) >

◆チョウザメキャビアの規格案

異議なく採択された。

<食品衛生部会 (CCFH) >

以下の3件が提案されたが、それぞれ異議なく採択された。

◆調理済み (Ready-to-eat) 食品中のリステリアモノサイトジェネスの管理における食品衛生 原則の適用に関するガイドライン原案

◆微生物学的リスク管理の実施に関する原則およびガイ

ドライン原案

◆卵および卵製品の衛生規範改定原案

<食品表示部会 (CCFL) >

◆包装食品の表示に関する一般規格の修正原案：原材料の量に関する表示 (QUID)

2000年の第28回食品表示部会で消費者NGOから提案され、新規作業として取り上げられたものである。当初案は含有量が5%を超える原材料は一律にすべて%を表示という極端な案であり、受け入れられなかったが、英国がECの事例をもとに電子ワーキング・グループで再ドラフトして討議してきた。

長期間論議しているが平行線をたどっており、2005年4月の部会では、前日1日を使ったワーキング・グループを開催する等、精力的に取り組んだが、結果はコンセンサスを得るには困難な状況であり、本質的部分で多くの鍵括弧を残し、大きな進展は見られなかった。しかし、議長は進展ありとしてステップ5に進め、総会に諮ることとした。

米国から本質的部分、4箇所に鍵括弧が付く等、ステップ5に進めることは支持できない旨の意見表明があり、中南米諸国・スーダン・ジンバブエ・フィリピン・中国・産業界NGOが支持した。EC・スイス・カナダ・マレーシア・タイ・インドネシア・インド・韓国・消費者NGOはステップ5での採択を支持した。最終、議長は賛否半々であり、鍵括弧も多すぎることからコンセンサスがないとして、ステップ3に差し戻すこととした。ECから、ECは二十数カ国を代表しているので反対16、賛成32であり、半々ではないことに留意するよう要請があった。

「アップルパイのりんごの量」、「チーズクラッカーのチーズの量」といったものが事例に使われ討議され、米国からは「コココーラのココアの量」もいるのかといったやり取りとなっている。これ以上時間を使って論議しても進展はないと思え、コーデックスにおける義務表示としては「強調した場合は量的表示が必要」という現行規格で問題ないを考える。

<油脂部会 (CCFO) >

◆名前のついた植物油規格の修正原案；米ぬか油の追加
異議なく採択された。

<加工果実・野菜部会 (CCPFV) >

以下の3件が異議なく採択された。

◆加工トマト濃縮物の規格原案

◆トマト貯蔵製品の規格原案

◆柑橘類缶詰の規格原案

<残留農薬部会 (CCPR) >

以下の4件が審議され、若干の意見があったが大きな問題なく採択された

◆最大残留基準値 (MRL) 原案

◆スパイスのMRLを含む乾燥チリペッパーの最大残留基準値原案

◆結果の不確かさの推定に関するガイドライン原案

◆CCPRによって適用されるリスク分析原則原案

<食品残留動物薬医薬品部会 (CCRVDF) >

◆動物薬の最大残留基準値原案

米国は牛のミルク中のPirlimycinについて留保を表明した。あとは異議なく採択された。

<加工果実野菜部会 (CCPVF) >

◆急速冷凍食品の加工・取り扱いの推奨国際実施規範

合同ECE/CAC規格化専門家会議で進めていた案件で1999年専門家会議は解散され、CCPFVで引き継いでいる。米国をヘッドに文書ベースで作業を続けてきたが、未調整の部分も多く、執行委員会の判断はステップ3に戻し作業を続けるべきとのことであった。途上国での実効可能性等問題も多く、この執行委員会の意見は各国に支持された。本件をステップ3に戻し、再度米国をヘッドに各国の意見を求めることとなった。

<近東地域調整部会 (CCNEA) >

地域規格(Regional Standard)として3つの食品の規格原案が提案され、異議なく採択された。

◆Canned Humus with Tehena (Processed Chick Peas with Tehena (ゴマペースト入りひよこ豆ペースト))

◆Canned Foul Medames (Processed Fava Beans (ソラ豆の煮込み))

◆Tehena

□議題7. 現行規格および関連文書の取り消しまたは廃止

関連する規格・文書の制改定の進捗に伴う取り消しないし廃止であり、タイミングの合わない1件を除き、問題なく採択された。

□議題8. 新たな規格および関連文書の策定および作業の中止案

<新たな規格および関連文書の策定>

◆非醗酵大豆製品の地域規格 (CCASIA)

前回のアジア地区調整部会で合意され、中国が提案書を策定したものである。対象を“tohu, dougan (bean curd), dried bean stick, soybean milk”の4品目とし、アジア地域調整部会でステップ5まで検討し、その後は世界規格にするか否か、するのであればどの部会で進めるか等を再度検討することとなっており、異議なく採択された。2006年秋の第15回アジア地区調整部会から作業が開始されるが、日本にとっても重要な食品であり、積極的に参画する必要があるであろう（日本に不利な規格を策定されることは防がねばならない）。直感的ではあるが、規格を決める意味合いが明確ではなく、焦点が絞れず難航しそうな気がする。

◆有機食品の生産、加工、表示および流通に関するガイドライン改定 (CCFL)

食品表示部会から、ガイドラインそのものの中で4年毎の見直しを規定しているため、自動的に改定を新規作業として前回総会に提案され、ペンディングとなっていた案件である。食品表示部会の中で負荷等をよく考慮し、再度検討することとした。

◆Sweet Cassavaの規格改定 (CCFFV)

シアン化水素濃度の高いキャッサバ品種 (Bitter Cassava) をどう規格に取り入れるかという案件である。フィジー・トンガをはじめキャッサバを主要な食糧とする国にとっては重要な問題である。規格を分けるか否か等につき多くの国から意見が出され、最終、タイトルも変えて新たに“Bitter Cassavaの規格”を策定することとなった。

◆その他の案件

その他12件の案件があり、部会で再考することを要請された油脂部会からの2件を除く10件が新規作業として採択された。

<作業の中止>

◆醤油 (Soy Sauce) の規格案 (CCPFV)

日本と韓国が協同で提案し、1998年から加工果実野菜部会で進めていたが、進展がなく、執行委員会は各国の意見を求めた結果、作業の中止を総会に提案した。

日本から、クロロプロパノール等の健康に関する問題は他の一般部会で検討されており、当面の健康問題はないこと、各国で定めている基準の多様性が想定以上であり、たとえ規格を策定してもその遵守に懸念があることから、中止を支持する旨の発言があった。これを、米

国・中国・ECが支持した。インドネシア・マレーシアが作業継続を主張したが、総会は最終作業中止を採択した。

関係者の10年近い努力が水泡に帰したとも言える結果となった。国際規格にする場合の日本にとっての意味合いと関係諸国の動向の検討が不十分であったと考えるべきであろう。前出の非醗酵大豆製品、進行中の味噌類の規格も気になるところである。

◆その他の案件

CCGPでの食品の定義改定ほか1件が異議なく作業中止となった。

□議題9. 財政および予算事項

事務局より2004/2005年度の承認された予算および2006/2007年度提案予算が報告された。2006/2007年予算規模は6,947千USドル（拠出比率 FAO：82.4%、WHO：17.6%）であり、前期と同じ規模が保証されている。

例年同様、各国からFAO/WHOに対し、コーデックスへの高い優先度を継続するよう要請があった。直前の第56回執行委員会では、WHO全体の食品安全への予算が削減される方向にあり、コーデックスへの予算も、通常財源だけでなく特別財源に頼る等の問題が指摘され、次期2年間のJECFA・JMPR・JEMRAの活動への影響が懸念されることが指摘された。総会においても、この見解は多くの国から支持された。一方、WHOの代表からは、前回のWHA（WHO総会）でコーデックスの話したのは1カ国しかなく、WHOを制御している各国の厚生省へのPR不足がある。各国厚生省に、コーデックスへの関心を深めること、予算配分での配慮等を要請してほしい旨の発言があった。

国内でのコーデックスへの関心をどう深めるかは、産・学・消（消費者）そして官とすべてのステークホルダーにとって難しい問題なのであろう。

□議題10. コーデックス委員会の戦略計画（Strategic Planning）

既に、第55回執行委員会は、戦略計画2003～2007年の評価および策定した戦略計画2008～2013年の構成につき、7月を納期に各国の意見を求めている。総会は、提案された戦略の構成とスケジュールを承認し、9月には議長と3人の副議長によるワーキンググループにて、

12月の第57回執行委員会に提示する戦略のドラフトを策定することに同意した。

□議題11. 2005～2007年のコーデックス会合のスケジュール案

前々回の総会の決定を考慮し、総会を1回、執行委員会を2回／年開催することを軸にしたスケジュールの仮案を承認した。

□議題12 a), b). コーデックス委員会および食品規格に関するその他のFAO、WHOの作業に対するFAO/WHO合同評価結果への対応措置

第26回総会（2003年）にて、FAO/WHO合同評価チームの提案に基づき決定された、42項目からなる改革案への対応進捗状況が報告された。一般原則部会・執行委員会での精力的取り組みにより、改革は着々と進められている。

a) 全般的な実施状況

◆地域調整部会の見直し

各地域調整部会での検討結果を踏まえ、論議された。いろいろな側面から意見が出されたが、ネガティブな意見はなく、地域調整部会の役割の重要性が再認識され、各国の積極的・効率的参画を推進することとした。戦略事項に関する地域の方針等への取り組み強化の意見も出され、一般原則部会にて地域調整部会への委任事項（Term of Reference）の修正の必要性を検討することとした。

地域調整部会は慣例として2年に1回の開催であり、総会が毎年開催になった現状にそぐわないとの意見も多かったが、地域調整部会の毎年開催は各国および事務局の費用を含めた負荷の増となり反対が多く、電子メール等を有効に活用していくなかで対応するべきとなった。

議題4で地域調整部会は執行委員会の正規メンバーとなることが決定されたが、従来からある執行委員会の地域代表国との役割分担の明確化が求められ、一般原則部会で検討、次回総会にて審議することとした。

アジア地区調整部会に参加した感覚では、2年に1回の形式的開催では実質的意味合いは薄いと感じるし、致命的なのはスピードが遅すぎるのだと思う。別の形で

の地域各国とのコミュニケーション方法が必要であろう。

◆その他

執行委員会へのオブザーバーの参加（難しい、会議の録音記録のウェブでの公開等でカバー）、作業の効率化をねらうFacilitatorの導入（実験的に実施）、副議長制の導入（ケース・バイ・ケースで実施、食品衛生部会では成功している）等が論議された。

b) コーデックス部会の構成と、コーデックス部会と特別部会の構成と所掌の見直し

前回総会の決定を受け、4人のコンサルタントによるレビューが行われ、20項目の提案を骨子とする報告書が3月に作成された。直前に行われた第56回執行委員会は、提案に対する回付文書による各国の意見を基に審議、取り上げる提案と取り上げない提案に整理し、総会に提案した。20項目中14項目が取り上げられ、検討対象となった。

◆食品添加物・汚染物質部会の分割提案

添加物と汚染物質の2つの部会に分割する提案[14]がなされ、承認された。現在の議長国であるオランダからは汚染物質を担当したい旨の表明があり、ブラジルも名乗りを上げ、アルゼンチン・チリがサポートする等、早くも汚染物質のホスト国争いの兆しをみせた。

事務局にて2つの新たな部会の委任事項を作成、次回CCGP、CCFACにて審議し、次回総会にてその採択とホスト国の決定を行うこととなった。

◆さらなる検討を要する部会の効率化関連提案

コンサルテーションの主要な目的である部会活動の効率化に関連深い以下の3項目に関しては、より詳細な検討が必要とした。個別食品部会の再構築、統合、開催頻度の調整、負荷の状況と一般部会との関係等を踏まえた各国の意見を再度求め、次回総会にて審議することとした。

- ①提案[4]；可能な限り、部会には実行可能な委任事項のみ付与されるべきである。部会は明確に定義された作業を行う必要があるときに再開され、作業が終了すれば無期休会とするべきである。
- ②提案[6]；他の国際規格設定期間の作業との関連を明確にし、すべての参加国に対しそれとの境界線を明示するべきである。
- ③提案[11]；すべての個別食品部会および特別部会に

は、特定の作業を割り当てる際に、簡潔な委任事項を与えるべきである。この委任事項は、限定された期間にのみ適用されるように修正が行われるべきである。

◆栄養に関する提案

提案[18]の「コーデックスにおいて栄養は重要な役割を果たすのか、またそうであればどのような役割であるのか、総会は慎重に検討するべきである。」については議題16で予定されているWHOの“食事・運動および健康に関する世界戦略”でコーデックスが果たす役割の検討とあわせ考えるべきとした。

□議題13. 部会および特別部会のレポートからの事項

部会での論議で総会の意見・助言が必要となった事項が審議される。主な事項を記載する。

<前回総会からの事項>

◆今後の動物飼養に関する作業

前回の総会で動物飼養特別部会（TFAF）は目的とした作業を終え解散したが、さらに今後検討する課題の有無および特別部会を再度立ち上げる必要性につき、回付文書で各国の意見を求め今回の総会で検討することとなっていた案件である。

2005年2月の第55回執行委員会は、「適正動物飼養実施規範」が策定されたばかりであり、その経験蓄積のためにも時間があるとし、2008年まで新規作業の検討を延期することを勧告している。

EC諸国・日本・スイスは食品安全にとって重要課題でもあり、早急に再開するべきと主張、米国・カナダ・オーストラリア・ニュージーランド・南米諸国が執行委員会の勧告を支持した。議論は平行線をたどり、結論を得るに至らず、次回総会で再度検討することとした。

前回の特別部会のホスト国であるデンマークは再度ホスト国となることを表明しているが、筆者には飼料の遺伝子組換え・トレーサビリティといった問題での強引な議事進行の印象が強く残っている。

◆バルメザンチーズの規格設定

乳・乳製品部会（CCMMP）が、“Parmigiano-Reggiano”と“Parmesan”は同じかどうかの問題を含め、規格を策定できるか否かにつき、前回総会に、2つの質問、「EC規則による原産地呼称制度（PDO）は、他の大多数の国がその食品名称は一般的なものであり、規格策定の基準に適合していると考えている場合、どの程

度、コーデックスでの規格策定を拒否する根拠となり得るのか」、「知的所有権保護の見地（トレードマーク、証明マーク、地理的表示（Geographical Indications : GI）、原産地呼称（PDO）等）はコーデックスでの規格策定決定時の正当な基準と考えるべきなのか」を提出したものである。総会は部会同様、大紛糾し、たまたまCCMMPが2006年開催であり、時間的余裕があるので結論を1年先送りした案件である。

ECは“Extra Hard Grating Cheese”の改定であれば応じるが、“parmesan”という言葉を使う限りコンセンサスには至らないことを表明し、妥協の余地のないことを強調した。米国他はコーデックス規格策定の基準に適合していること、FAO/WHOの法律部門の見解が策定を妨げるものでないこと、“parmesan”は一般名称になっていることを理由に新規規格策定が可能と主張した。

前回同様の長時間の論議となり結論が出ず、シンガポールからは投票を提案するかのような意見もあり、会場は一時騒然とした（投票による決着は現在、規程改定以外では、実質的に禁じ手となっている）。午後のセッションの時間切れとなり、議長は夜間のワーキング・グループでの妥協案の検討等を提案したが不調に終わった。

翌日昼休み中の非公式な話し合いも不調に終わり、そのまま午後に再開され、最終、議長は議論のサマリーを、“parmesan”チーズ新規規格策定はCCMMPのチーズの規格制定・改定の基準に合致していること、FAO/WHOの法律部門の見解では法的障害はないこととした。これに対しECは留保を表明した。

結論を求められ、最終、議長はこの問題を保留し、将来の検討課題とすることとした。総会は、CCMMPに、本案件については結論を保留し特別の指示はないこと、ただし本件をCCMMPで将来取り上げることを妨げるものではないことを結論とする報告をすることとした。これに対し米国は留保を表明した。

CCMMPで再燃する可能性もあると思えた。

<第55回執行委員会からの事項>

◆抗菌耐性（Antimicrobial Resistance (non-human use)）に関する今後の作業

前回の総会では、リスクアナリスに基づく抗菌耐性抑制が重要であること、FAO・WHO・OIE合同のワークショップが2003年、2004年に開催されたこと、OIE（国際獣疫事務局）はすでに本件に関するジョイント・タスクフォースを受け入れる準備を進めていること等の報告

があり、韓国はタスクフォースができる場合はホスト国を引き受ける用意のあることを表明した。OIEとの協同作業には賛成するが、実際問題として、アウトプットはどのようなものでどう使われるのか、規格策定手順面での問題、関連する部会が多いこと、途上国の参加問題、部会の増加に伴う費用的負荷等についての懸念が多くの国から表明されたことから、総会は回付文書により各国の意見を求め、第55回執行委員会にて検討し、次回再度審議することとした案件である。

各国の意見を基に事務局・WHO/FAOの策定した検討のための正式文書以外に、タスクフォースの委任事項等の試案が有志により非公式文書（なかなか進まないコーデックスでの取り組みを早く進めたいWHO・FAO等々のメンバーが、OIEとの関連等の懸念を払拭するべく作成した模様）として提出された（文書名LIM32）。論議はこのLIM32を基に行われ、これをベースにタスクフォースを立ち上げ、取り組む方向で進められた。

食品残留動物用医薬品部会では“抗菌剤耐性の最小化および抑制のための実施規範”を策定、今回の総会で採択される等、コーデックスでの関連する取り組みも精神的に進められており、発言も20カ国以上と関心は高かった。論点は今回の総会でタスクフォースを立ち上げるか（EC諸国他）、回付文書でLIM32について各国の意見を求め、次回総会にて正式に決定するか（米国・アルゼンチン・チリ他）というタイミングの問題となった。事務局からは、正式なタスクフォースの立ち上げに必要な要件を満たす文書がないことから、今回の決定はできないとの見解が出された。

最終、原則としてタスクフォースを立ち上げることとし、LIM32を基に事務局・FAO/WHOで回付文書を作成、各国の意見を求めることとした。韓国はこのタスクフォースのホスト国となることを表明、各国もこれを歓迎した。OIEの積極的参画についても同様に歓迎された。

アルゼンチンからは特に途上国の負荷を考え、コーデックスの既存組織でカバーする可能性も詳細に検討するよう要請があった。

<食品表示部会（CCFL）>

◆原産国表示

原料原産地の義務表示の導入を意図した包装食品一般表示規格の改定案であり、新規作業とするか否かという入り口段階で、2000年以来、総会を含め論議が続いている案件である。昨年（2005年）の第32回表示部会で意見が半々

(EC・日本・消費者NGO等が新規作業に賛成、米国・南米・アジア諸国等が反対)となり結論が出ず、部会は判断を総会に求めた。総会でも紛糾したが、現行包装食品表示一般規格(4.5.1項、4.5.2項)でニーズは満たされないのか、これらの条項の解釈で困ることがあるのか、という観点から部会で再度検討することとなった経緯がある。

今年の第33回表示部会で再度論議が行われ、現行規格を取って改定する必要はないとの結論に達し、その旨報告された。ECからのリターンマッチが懸念されたが、意見なく、長年の論争に終止符が打たれた。

<生鮮果実野菜部会 (CCFFV) >

◆生鮮果実野菜の変更規格

品種の追加等のマイナーな規格変更のときに、より迅速な手続きが必要との要請があった。コーデックス規格は、原則として一字一句変更するにも、新規作業として必要な手続きを踏んだ後、総会の承認を必要とする。本質的変更でないケースも例外はなく、この部会だけでなく、リストアップ形式の規格がある場合によく問題となる。総会は次回一般原則部会にて、一般の問題としてこの件を検討することに同意した。

<その他>

その他の編集上の問題、規約変更に伴う修正等は問題なく同意された。

□議題14. コーデックス委員会と他の国際組織との関係

A. 国際政府機関 (IGOs) との関係

懸案のIGOとの関係の透明化のための、「関連文書策定におけるコーデックス委員会と国際政府間組織との協同に関するガイドライン」は前出の議題4において採択された。焦点であった協同の範囲を、コーデックス規格および関連文書策定の初期ドラフト段階における協同作業と相互の情報交換と会合への参加と限定している。途上国に多いIGOへの不信感払拭に寄与することが期待されている。

◆国際獣疫事務局 (OIE) との関係

OIEの代表から、最近のFAO/WHOとの新たな2つの契約、OIE動物生産食品安全のワークショップ、2006～2010年の戦略計画等の紹介があり、動物特定とトレーサビリティ、試験・検査と証明、抗菌耐性の防止、適正農場規範、サルモネラと他の食品由来病原菌等の分野でのコーデックスとの協同が続けられるべきとの見解が示さ

れた。

総会はOIEの活動を評価するとともに、この協同の強化への強い関心を示した。一方、2つの組織の作業での重複・ギャップ・対立等を避けることの重要性も強調された。

OIEとの関係に関し、第55回執行委員会が策定した以下の3項目の勧告が審議され、承認された。

①OIEに、委員会の規格設定作業に積極的に参加することを推奨する。

②OIEに、関連するコーデックス下部組織に、それら組織の作業に関連する活動の報告書を定例的に提出することを求める。それら下部組織はそれらの担当する分野の作業でのOIEとの協同作業の改善方法を追及し、その決定・勧告を執行委員会に報告することを求める。

③OIEに、定例の総会に、OIEの動物生産食品安全ワークショップの結果を含めた、委員会業務に関連する活動の要約報告をすることを求める。

◆その他

国際原子力機関 (IAEA) およびWTOから報告があり、コーデックスとの連携が強調された。WTOに関しては、コーデックス事務局がSPS (衛生植物検疫措置)、TBT (貿易の技術的障害) 委員会に定例的に参加していること、各地域における啓蒙活動で協同していること、一方WTOの代表がキーとなるコーデックス部会へオブザーバー参加していること等、相互に密接な連携をとっていることが報告された。

B. 国際非政府組織 (INGOs) との関係

◆国際標準化機構 (ISO) との関係

ISOのオブザーバーより、最近策定したISO2005-2010戦略計画に、コーデックスのような国際政府間規格設定組織との共同作業の強化が組み込まれていることが報告された。特に関連の深い、技術委員会TC34での、食品照射 (ISO/AWI22810)、食品・飼料チェーンにおけるトレーサビリティシステム (ISO/CD22519)、HACCPを軸とした食品安全マネジメントシステム (ISO/DIS22000)等の規格策定状況報告があった。

米国は食品安全分野、特にISO22000、ISO22519の策定作業に関心あることを表明、事務局はISOの活動状況を継続的に把握し、総会に提供するよう要望した。総会は、ISOとの協同と連携を続けることを支持し、事務局に対してISO事務局とのコンタクトを継続し、コーデッ

クスの作業と関連あるISOの活動に関する情報を定例的に報告するよう要請した。

□議題15. FAO/WHOプロジェクトおよびコーデックスへの参加促進信託基金(Trust Fund)

2004年3月にスタートした途上国のための部会参加支援ファンドにより、2004年12月までに75カ国・83人(Least Developed Countriesが60%)が部会に参加した。2005年は寄付も増加し、102カ国・307人の部会参加支援が予定されている。利用した国々から感謝表明があった。相変わらず、旅費だけでなく啓蒙活動へのサポートの要望があったが、それらはWHO/FAOの通常活動に期待するものとし、部会参加支援に焦点をあてることとした。2004年は7カ国からのUS\$561,297、2005年は9カ国からのUS\$1,967,782が予定されている(日本は拠出してない)。このファンドはFAO/WHOのプロジェクトであり、コーデックスとは直接の関係はない。

□議題16. FAOとWHOからの他の事項

→コーデックスの拠り所となるサイエンスに関する議題である。詳細資料が次のアドレスから入手できるので、是非参照されたい。

<ftp://ftp.fao.org/codex/CAC/CAC28/al2809Ge.pdf>

定例通り、最近のFAO/WHO専門家会議の成果、コーデックスおよびメンバー諸国への科学的アドバイスに関する運用改善のコンサルテーション進捗状況、コーデックス部会からの科学的アドバイス要請項目への対応状況、食品安全と品質に関する啓蒙活動に関し、詳細な報告があった。

その他事項として特に以下の3項目が報告された。

◆食事・運動および健康に関するWHO世界戦略の実施

2004年5月のWHO総会決議57.17にて採択された、生活習慣病の疾病率と死亡率の低減を目指した取り組みの戦略であり、タバコ・アルコールに次ぐ第3の取り組みといわれるほど重要なものとしている。脂肪・食塩以外に摂取制限対象となっている砂糖(free sugar)と生活習慣病の関連サイエンスが不明確なこと、戦略が企業のマーケティング・宣伝・販売促進活動にまで深く関わっていること等から産業界でも注目してきたものである。

第55回執行委員会で、WHOが戦略推進のため、コーデックスに対応してほしい事項を検討用文書にし、本総会に提出し検討することが決定されていた。今回提出さ

れた文書(LIM6)は予想に反し、具体性がなく、常識的に食品表示部会と栄養・特殊用途食品部会が関連深い部会であることが示されたのみであった。WHOは、FAOとも協力、関連するステークホルダーの意見も取り入れ詳細を策定、次回総会にて再度検討することを表明した。

EC諸国を代表し、英国は、明快で分かりやすい表示が消費者の健康的な選択に重要であること、栄養に関する事項をコーデックスでどのように統合するべきか考えるべきであることを指摘した。

米国は、この問題は、生涯にわたる食事パターンを含めた、複数要因の相互作用の観点から慎重にアプローチすべきであること、消費者教育などコーデックスの責務ではなく、国が措置すべき事項もいくつかあること、栄養と表示に関してもコーデックスはその委任事項の範囲内で進められるべきであることをなどを表明した。

産業界NGOおよび国際消費者機構(CI)からは、戦略そのものおよび各ステークホルダーの意見を充分取り入れるとのWHOの方針を支持する旨の発言があった(同床異夢ではあるが)。

◆国際保健規則(International Health Regulations)の改定

2005年5月のWHO総会で採択された改定である。従来、3疾病が届け出の対象であったが、その範囲をほとんどの疾病に広げ、原因・発生源にかかわらず、国際的公衆衛生危機の発見と対応の大規模枠組み構築が狙いである。2007年には発効する。

◆乳幼児の栄養に関する世界保健会議決議(WHA 58.32)

2005年5月のWHO総会決議58.32にて採択されたものであり、1981年の“母乳代替品のマーケティングの国際規範”、2002年の“乳幼児の滋養(feeding)のための世界戦略”を踏まえた一連の決議の最新版である。

各国には、従来からの母乳育児の推進、母乳代替品での栄養・健康表示の禁止等に加え、Enterobacter sakazaki等による粉ミルク汚染のリスクへの警告表示を含む対応の徹底を要請、コーデックスには、現在進めている粉ミルク汚染防止の基準等の策定を急ぐこと、“母乳代替品のマーケティングの国際規範”および“乳幼児の滋養(feeding)のための世界戦略”に沿った規格・関連文書の策定を念押ししている。一方、WHO事務局長には、この2つのWHOの基本方針に照らしたコーデックス活動のWHAへの隔年報告を求めている。

総会では特に意見もなく説明のみで終わったが、乳幼児用の食品に関する規格・関連文書は、栄養・特殊用途食品部会で積年の課題として検討されている。次回部会では、この決議の扱いで再度、基本的なところから紛糾する予感がする。

□議題17. 地域調整国の指名

6つの各地域部会からの推薦により、以下の国が指名された。

アフリカ：	モロッコ
アジア：	韓国
ヨーロッパ：	スイス
ラテンアメリカ・カリビアン：	アルゼンチン
近東：	ヨルダン
北米・南西パシフィック：	サモア

□議題18. 総会の議長、副議長の選出

対立候補がなく、無投票にて選出された。

議長：

Dr. Claude J.S. MOSHA (United Republic of Tanzania)

副議長：

Dr. Karen HULEBAK (United States of America)
Ms. Noraini Mohd. OTHMAN (Malaysia)
Dr. Wim VAN ECK (The Netherlands)

□議題19. 地域執行委員会メンバーの選出

対立候補なく無投票で選出された。執行委員会メンバーには、同一国からは1名しか出られない規則なので、議長・副議長が決定しないと確定できない。地域調整国は地域部会の中で推薦について充分論議できるが、このメンバーは場合によっては、総会に出席した国だけで急遽決めることもあり、透明性に欠けるとの途上国からの指摘もある。

アフリカ：	カメルーン
アジア：	インド
ヨーロッパ：	ベルギー
ラテンアメリカ・カリビアン：	メキシコ
近東：	エジプト
北米：	カナダ
南西パシフィック：	ニュージーランド

□議題20. 部会とタスクフォースの議長を指名する国の指定

総会は、予定通り作業を終了したブラジルをホスト国とした果実・野菜ジュース特別部会 (TFFBJ) を解散した。また、食肉衛生部会を休会とすることに同意し、日本をホスト国とするバイオテクノロジー由来食品特別部会の開始を確認した。日本は会期中に、新タスクフォースの概要説明・各国の要望ヒアリング等のための非公式ミーティングを開催した。60人を超える参加者があり、日本の新タスクフォースへの期待の大きさが窺えた。

英国から、文書ベースで近々作業を終了する予定の砂糖部会をこれ以上ホストしない意向であること、油脂部会についても2007年の次回部会開催後、同様である旨表明があった。マレーシアは油脂部会のホスト国となることに関心ある旨を表明した。

オランダはCCFACを分割した後、食品添加物部会をホストしないこと、2006年の部会終了後、残留農業部会についても同様である旨を表明した。

例年動きのないところであるが、一挙にホスト国が未定の部会が発生した。オランダとブラジルが早くも名乗りを上げている汚染物質部会もあり、各国のこの1年の動きに注目したい。

□議題21. 他の検討事項

次回、第29回総会は2006年7月3～8日、ジュネーブにて開催される。

4. おわりに

コーデックスの部会の正式議事録はできる限り結論のみ記載し、簡略化する方向が確認されている。本稿では正式議事録の行間を補うことができればと考え報告しているが、論議の対象が食品の規格・基準だけでなく、コーデックス委員会のあり方に関する事項も増加し、筆者の能力ではかなり困難を感じている。

総会で使用されたほとんどの文書および議事録はコーデックス委員会ホームページ (下記アドレス) から直接入手できる。また今回より、総会の録音記録が公開 (2005年8月16日現在、下記アドレスに記載されている) されており、すべての発言を聞くことも可能である (すべてをダウンロードすると通常のリターン速度ではかなりの時間がかかる (700MB))。是非これらも参照してい

ただきたい。

http://www.codexalimentarius.net/web/index_en.jsp

以 上

略歴

岩田 修二(いわた しゅうじ) 農学博士

1964年	東京大学農学部農芸化学科 卒業
1964年	サントリー株式会社 入社
2001年	サントリーフーズ株式会社 取締役品質部長

(社) 全国清涼飲料工業会 技術委員長、(財) 食品産業センター
コーデックス対策委員会専門委員、日本品質管理学会理事

今イルシーでは ILSI環境保健科学研究所 (HESI) 事務局長、 Dr. Holsapple来日

有限会社イカルス・ジャパン 取締役社長
ILSI HESIサイエンティフィック・アドバイザー

武居 綾子



Dr. Michael P. Holsapple, Executive Director of the ILSI Health and Environmental Science Institute (HESI), visited Japan from June 24th to July 4th. During his stay in Japan, he introduced the activities of HESI to scientists from industry, academia and regulatory agencies in Japan, illustrating the ability of HESI to provide an international arena for scientific discussions among scientists from many different sectors to resolve issues in the areas of human health, toxicology, risk assessment, and environment.

The primary purpose of Dr. Holsapple's visit to Japan was to introduce HESI's scientific activities at the Annual Meeting of the Japan Society of Toxicology (JSOT), where he made two presentations at the poster session on Nanomaterial Risk Assessment and Immunotoxicology, and co-organized a luncheon seminar with ILSI Japan on Prediction of Drug-Induced QT Prolongation in Man. In addition to his participation to JSOT, he had an opportunity to make a presentation at Life World Watch Center of Ochanomizu University to introduce HESI in general and in particular the scientific activities of HESI's Technical Committee on Agricultural Chemical Safety Assessment.

1. はじめに

6月24日～7月4日、ILSI環境保健科学研究所 (ILSI Health & Environmental Science Institute ; HESI) の事務局長を務めるDr. Michael P. Holsappleが来日、ヒトの健康、毒性、リスクアセスメント、環境といった分野に関わる問題に対する科学的な理解を深めるため、産・官・学の科学者を一堂に集め国際的な検討の場を提供してきているHESIの活動を日本の産業界、学術研究者、行政そして一般の方々に広く紹介する機会を得た。来日中の一連の活動について紹介する。

2. 日本トキシコロジー学会学術年会参加

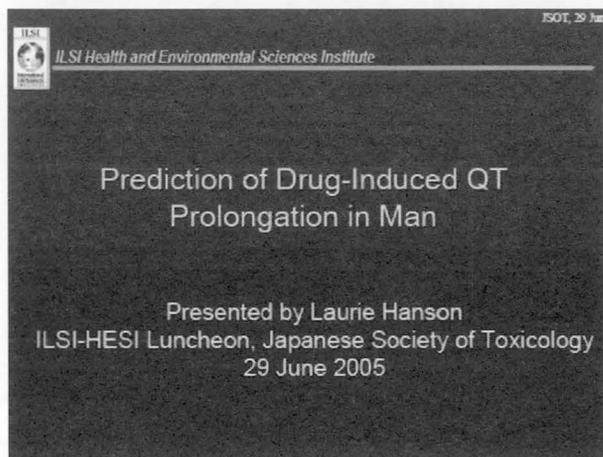
Dr. Holsappleが今回、来日した第一の目的は、6月29日から7月1日に東京都江戸川区のタワーホール船堀で開催された日本トキシコロジー学会学術年会に参加することであった。学術年会においては、Dr. Holsapple自身がポスターセッションでナノマテリアルの毒性評価および免疫毒性に関する2件の発表をするとともに、ILSI Japanと共催でランチョンセミナーを開催、HESIの循環器系薬害研究委員会 (Cardiovascular Safety Project Committee) の活動を紹介した。

HESI Executive Director,
Dr.Holsapple in Japan

AYAKO S. TAKEI, MPH
President, ICaRuS Japan Limited
ILSI HESI Scientific Advisor

(1) ランチョンセミナー：

医薬品によるヒトにおけるQT間隔延長誘発の予測
(Prediction of Drug-Induced QT Prolongation in Man),
Laurie A. Hanson, D.V.M., Ph.D., Pfizer Inc.



循環器系薬害研究委員会は、医薬品の循環器系薬害評価に必要な科学的基盤整備を目的として、活動を展開している。ある種の医薬品の副作用として心室再分極遅延 (QT間隔延長) が起こり、突然死をもたらす危険性があることが知られているが、医薬品が心室再分極に及ぼす影響を評価する非臨床試験法は確立されていない。ランチョンセミナーでは、循環器系安全性評価非臨床試験系検討小委員会の委員長を勤めるファイザー社のDr. Hansonより、*in vitro*試験系2種、*in vivo*試験系1種の評価を実施したHESIの検討結果が紹介された。

QT間隔延長について既知の陽性、陰性物質を含む12種類の医薬品を用いて、hERGカリウムイオンチャネル試験 (hERG) およびイヌから単離した心臓プルキンエ繊維を用いた活動電位持続時間試験 (ADP) と、イヌにおける心電図と血圧の変化 (ECG) を評価した結果、hERG試験とECG評価によって、QT間隔延長作用の陽性物質と陰性物質を適切に検出することができた。また、ADP試験は、QT間隔延長の作用メカニズムの評価に優れていた。結果のさらに詳しい分析が現在継続されており、順次、学術誌に発表される予定である。また、引き続き催不整脈作用の検討に関するプロジェクトの立ち上げが計画されており、11月初旬ワシントンDCでワークショップが開催されることが紹介された。

複数の製薬企業が行政、学術界の研究者とともに、医薬品の薬害評価に取り組むHESIのユニークな活動に対

し、参加者からは高い評価と関心が寄せられた。ランチョンセミナーには、今年1月、HESIの理事に就任された名古屋市立大学大学院医学研究科教授、津田洋幸先生もご出席下さり、日本の学術界を代表してHESIの活動をサポートする研究者として、ご挨拶を頂く機会を得た。

(2) ポスターセッション：

- 1) ナノマテリアルの総合的毒性評価の実施を目指して (Conducting a Comprehensive Toxicological Evaluation of Nanomaterials), Michael P. Holsapple, Karluss Thomas

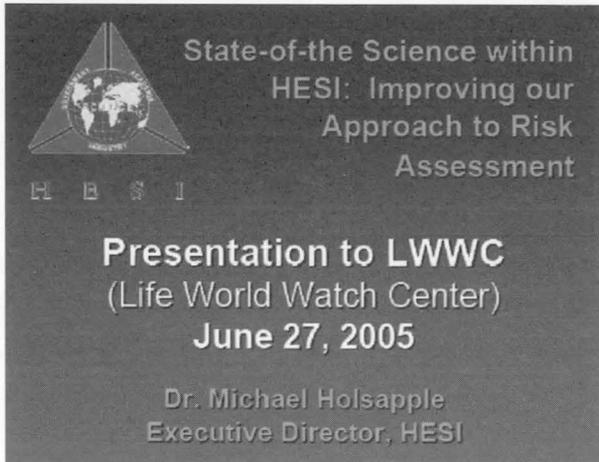
近年、21世紀の技術革新を担う新機能素材として、ナノ粒子をはじめとするナノマテリアルの開発が脚光を浴び、様々な分野での実用化が進められている。しかし、その一方、ナノレベルの物質がヒトの健康や環境に及ぼす影響についてはほとんど知見が無く、潜在的なリスクに対する懸念も高まっている。HESIではこの問題を2004年に新規活動分野として選択し、ナノマテリアルのリスク評価に必要な毒性試験実施に向けた試験方法の標準化と枠組みの確立、そしてその国際的な合意を目指し、産・官・学の研究者による検討を開始している。

- 2) 免疫毒性の進歩を目指して：リスクアセスメントと規制ガイドライン (Advancing the State-of-the-Science of Immunotoxicology: Risk Assessment and Regulatory Guidelines), Michael P. Holsapple, Ciaran Faherty

免疫毒性研究委員会 (Immunotoxicology Technical Committee) は1990年に設立され、HESIの中でも最も長い歴史を持つ委員会である。公衆衛生の向上およびヒト健康リスクアセスメントに免疫毒性の知見を適用するため、これまでさまざまな科学的課題に取り組んできている。ポスターセッションでは、発達免疫毒性評価試験の枠組み、臨床免疫毒性の評価、非ヒト霊長類の免疫毒性データベース、等を含む最新の研究委員会の活動成果が紹介された。

3. お茶の水女子大学ライフワールド・ウォッチセンター (LWWC) / 化学生物総合管理学会 (CBIMS) 共催、お茶の水学術サロン講演会 (6月27日)

リスクアセスメントの進歩を目指して：HESIにおける最先端科学への取組み (State-of-the Science within HESI: Improving our Approach to Risk Assessment)



日本トキシコロジー学会への参加に先立ち、6月27日、Dr. Holsappleはお茶の水女子大学、お茶の水学術サロンにおいて「リスクアセスメントの進歩を目指して：HESIにおける最先端科学への取組み」と題した講演を行なった。講演では、HESIの組織と活動全般の紹介に引き続き、農薬の安全性評価研究委員会 (Technical Committee on Agricultural Chemical Safety Assessment) の活動について紹介した。この研究委員会は、最新の科学的知見に基づき、Tierシステムを導入することによって、必要な試験の種類と実験動物の使用を削減しながら、より精度の高い農薬の安全性評価を実現することのできる新たな評価の枠組みを確立することを目指して活動してきている。その成果は、これまでに米国トキシコロジー学会やOECD (経済協力開発機構) の会合等で紹介されており、欧米の行政機関からも高い評価と関心を得ている。今回の講演は、日本でこの委員会の成果を発表する初めての機会であったが、産業界、行政、学術界、パブリック、そしてお茶の水女子大学の学生を含む多くの参加者から、強い関心が寄せられ、講演終了後、予定時間を超過する活発な質疑応答が繰り返された。

講演会には、70人以上の参加者があり、日本においてHESIの活動全般について紹介する試みとしては最大の

規模であった。今回、Dr. Holsappleに講演の機会を下されたお茶の水女子大学ライフワールド・ウォッチセンター (LWWC) および化学生物総合管理学会 (CBIMS) には、改めて深く感謝の意を表したい。

その他にも、国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター、独立行政法人産業技術総合研究所 化学物質リスク管理研究センターおよび財団法人化学物質評価研究機構への訪問、化学生物総合管理学会 (CBIMS) のナノ材料のリスク評価に関する研究会との情報交換、等、短い来日期間中にDr. Holsappleは活発な活動を展開し、HESIの紹介と日本の研究者との情報交換に大きな成果を上げることができた。欧米に比較すると、日本からのHESIへの参加はまだ限られているが、今回の事務局長来日をきっかけとして、日本の産・官・学の研究者との交流が今後さらに拡大し、内容が充実することに大きな期待が寄せられている。

* HESIの組織と活動の詳細については、下記のHESIホームページをご覧ください。

なお、ランチョンセミナーでご紹介した循環器系薬害検討委員会の研究成果は、近々、学術誌に発表される予定です。

論文発表の情報もHESIのホームページに順次掲載されます。

<http://www.hesiglobal.org/>

略歴

武居 綾子(たけい あやこ) 公衆衛生学修士

1978年	国際基督教大学教養学部 卒業
1981年	日本モンサント株式会社入社
1983~2000年	日本モンサント株式会社アグロサイエンス事業部において農薬の安全性評価および登録に関する業務に従事
2001年	化学品、農薬、食品、医薬品等の安全性と行政に関わるコンサルタントとしてICaRuS, Japan 設立
2002年	有限会社イカルス・ジャパン (ICaRuS Japan Limited) 設立
2003年	米国ジョンズ・ホプキンス大学 公衆衛生学大学院修士過程 修了
2005年	お茶の水女子大学非常勤講師 化学生物総合管理学会理事

フラッシュ・レポート

第5回食品リスク研究講演会 ——食経験の少ない食品の安全性評価について——

花王株式会社
ILSI Japan 食品リスク研究分科会
森田 修

植物成分をはじめとした多くの魅力的な機能性食品素材に注目が集まる中、中国製ダイエット食品による健康被害や、未承認医薬品成分の検出など、食品の安全性を揺るがす事件も発生している。食品添加物のように一定の安全性評価手法が確立されている成分と異なり、食品は多くの成分で構成されていること、古くからの食経験もあること、また様々な摂取形態がありうることなどから、安全性に対する考え方や評価手法が確立されているとは言い難い。このような状況の中、食経験の少ない素材を食品として摂取した場合の安全性に問題はないか？素材の食経験はあるが、濃縮しても問題ないか？など、商品開発をする上で、食品としての安全性をどのように確認し、評価したらよいかについては難しい問題である。

このような背景をうけ、経験豊富な3名の先生方をお招きして、食経験の少ない食品の安全性確認の方法と評価の基本的な考え方、および企業での具体的な事例についてご講演いただくことになった。2005年5月18日、ILSI Japan 食品リスク研究分科会主催による第5回講演会が開催され、会場の主婦会館プラザエフ8F会議室には100名を越える参加者が集まった。このような熱い雰囲気の中で、非常に興味深い講演と活発な質疑応答が展開された。当日のプログラムと講演内容は以下の通りである。



会場風景

1. 基調講演 「食経験の少ない食品の安全性評価の考え方」
林 裕造 (NPO法人食品保健科学情報交流協議会 理事長/ILSI本部 理事)
2. 機能性食品素材の安全性評価—企業の実施例—
講演1 「カテキンの安全性評価」
原 征彦 (三井農林株式会社 常務取締役)
講演2 「リスク・ファインディングの実際」
諏訪 芳秀 (サントリー株式会社 安全性科学センター シニア・スペシャリスト)

ILSI本部の理事でもある林裕造先生からは、「食経験の少ない食品の安全性評価の考え方」と題し、食品の安全確保に必要な条件について、①科学的根拠に基づいた安全性の確認、②基本的な法規制と法の解釈、③消費者の安心、といった側面から講演していただいた。特に、食経験については、一般に食品として飲食に供されることがなかった物（食経験がない／少ない／明確でない食品）、または食経験のある食品や成分を、これまでに食経験のない水準または方法で摂取するようなケースについて、解説していただいた。食経験の少ない食品であっても、人の健康を損なうおそれがない旨の確証があれば、法的には食品としての販売は問題ない。限定的な食経験しかない場合には、動物試験やヒト対象試験による安全性の確認が必要となる。今回の講演では、安全性の確証に必要な具体的な評価項目として、①食経験がない場合は、食品添加物の例に相当する安全性評価、②食経験が限定的な場合は、限定的な食経験では判断が困難な有害影響とは何かを考えることが重要、との基本的な考え方を示した上で、特に、遺伝毒性試験、短期反復投与試験、ヒト過剰摂取試験、催奇形性試験、体内動態試験といった項目が重要であるとの考えが示された。



林 裕造 先生

食経験を安全性の判断にどのように取り入れるべきか、食品の安全性評価においても、医薬品の場合と同様に人種差の問題を考える必要があるか、遺伝毒性物質の取り扱いをどうするか、など安全確保に関する課題は多いが、自らが食品の安全性の確保について第一義的な責任を有していることを認識し、今後これらの課題に取り組んでいく必要があろう。会場からは、食経験の定義、加工条件／工程を変更した場合の考え方、食経験がある素材を加水分解した素材、繁殖性試験の必要性などについて、活発な質疑応答が行なわれた。

次に、三井農林株式会社の原征彦先生と、サントリー株式会社の諏訪芳秀先生から、機能性食品素材の安全性評価の具体的な事例を紹介していただいた。

原先生からは、最近注目を集めている緑茶カテキンについて、がん予防薬として開発を進められたという経験から、安全性確認に対する取り組みについて講演していただいた。講演では、まず、お茶という、種類が豊富で多成分からなる素材の安全性確認の難しさについて触れられ、関与成分の特定と安定したサンプル供給の重要性が指摘された。また、毒性ポテンシャル確認のための徹底した安全性試験の実施に加え、動物とヒトを用いた場合の体内動態についても触れられ、制御された条件下でのヒトに対する試験の重要性が解説された。



原 征彦 氏

諏訪先生は、潜在するリスクを事前に発見し、未然に防止することの重要性を強調され、潜在するリスクの分類と、企業活動に伴う危険度の上昇を防ぐ上で不可欠なリスク把握のための具体的な取り組みについて、様々な例を用いて紹介していただいた。講演では、限られた時間と費用のなかで、どこに着目してリスクの早期把握に取り組んでいるかが解説された。医薬品開発に準じた網羅的な毒性試験の実施は食品企業にとって現実的ではない。このため、疑わしいリスクを発見して、それらに対応する毒性試験を選び出す過程の重要性は今後、食品企業にとってますます増加すると思われる。



諏訪 芳秀 氏

特別サマーセミナー「パブリックヘルスと栄養疫学、日本と米国の例」

明治乳業株式会社 研究本部
磯部 大志

2005年8月19日に東京医科大学病院 第1研究教育棟を会場に、ILSI Japan 栄養研究部会主催の下記サマーセミナーが開催された。

<プログラム>

講演1：Katherine L. Tucker, Ph.D. (タフツ大学)

「Nutrition and Bone Status in the Framingham Osteoporosis」

講演2：吉池信男 先生 (独立行政法人 国立健康・栄養研究所 研究企画評価主幹)

「食事バランスガイドの基本コンセプトと定着に向けて」

Dr. Katherine L. Tuckerは、摂取栄養が骨粗鬆症に与える影響について講演した。講演内容の要約を以下に示す。

骨粗鬆症の代表的な疾患である股関節骨折は、加齢以上に骨密度の低下が主たる原因となり発症する。演者らはFramingham Cohortと呼ばれる長期疫学追跡調査を米国にて実施し、摂取栄養素および食材が骨密度に与える影響について調べた。その結果、充分量のタンパク質を摂取することにより骨密度が高まることが示された。その他にもカルシウム、マグネシウム、カリウム、ビタミンC、ビタミンK、ビタミンB₁₂、ホモシステイン、ケイ素の摂取量増加にともなって骨密度が増加することが明らかになった。食材としては、野菜と果物の摂取量を増やすことで骨密度が高くなること、適度のアルコールを摂取することで骨密度が高くなること、コーラおよびキャンディの摂取量が増えると骨密度が低くなることが判明した。

最後に演者は、多くの栄養素が骨密度に影響を与えていることから、カルシウムとビタミンDだけでなく、他の栄養素のバランスも考慮した食事を摂取することが重要であるとまとめた。本講演内容は米国における骨密度と摂取栄養素との関連を調べた調査結果であったが、骨粗鬆症に悩む日本人患者をターゲットとした食事管理にも役立つデータであり、脂質摂取量との相関など、さらに詳しいデータが待たれる。

吉池信男先生は、本年7月に厚生労働省と農林水産省から発表された「食事バランスガイド」について説明し、さらに、今後の展開についても述べた。講演内容の要約を以下に示す。

平成12年に当時の厚生省、農林水産省、文部省によって策定された「食生活指針」では個々の食材をもとに食べる目安とする量などが示されていた。しかし、自分で食事を作る機会が少ない人が増えた現状に対して「料理として何をどれだけ食べれば良いのか」ということを示す必要性が生じた。その必要性に応えるために厚生労働省と農林水産省は「食事バランスガイド」を発表した。

● 会 報 ●

Dr. Malaspina / 戸上ILSI CHP Japan代表 ベトナム保健省より表彰

ILSIの創設者であり、ILSI RF CHPの名誉会長（Chairman Emeritus）であるDr. Alex Malaspinaと、ILSI CHP Japan代表の戸上貴司氏が、ベトナム保健省より2005年6月28日 Medal for the People's Healthを受賞しました。これは同地においてILSI CHPとILSI CHP Japanがベトナム国立栄養研究所とともに進めている鉄欠乏症撲滅活動（Project IDEA）を通じて、ベトナム国民の健康と栄養状態の向上に貢献した業績が認められているものです。

Project IDEAでは、ベトナムで日常的に摂取されている魚醬に鉄分（NaFeEDTA）を強化し、微量栄養素欠乏症の中でも最も対策の遅れている貧血症を改善するための調査・研究を進めてきました。1998年から7年間に亘り蓄積された科学的な成果により、国策として鉄強化魚醬プログラムを実施していくことになりました。さらに、国際的な支援財団GAIN（Global Alliance for Improved Nutrition）から基金を得て、①製造と物流、②品質保証、③栄養・健康教育、④進捗のモニタリングと栄養状態の評価についてのプログラムを実施します。最も貧血症の多い貧困層において鉄強化魚醬の摂取が定着すれば、数年後には4,200万人の貧血が改善することが期待されています。



一人おいて左から、
国立栄養研究所長 Dr. Nguyen Cong Khan、
ILSI RF CHP名誉会長 Dr. Alex Malaspina、
ILSI CHP Japan代表 戸上貴司氏、
保健省副大臣 Dr. Nguyen Thi Xuyen、
国立栄養研究所前所長 Prof. Ha Huy Khoi

戸上代表は、ベトナムでの本プロジェクトが基礎研究から介入・実証試験に至る長期の調査・研究活動を財政的に支援いただいた日本財団そしてILSI Japanの8社の会員企業に、深い感謝の意を表しています。

なお、Project IDEAにつきましては、本誌66号、67号、79号、81号にも詳細を掲載していますので、ご参照下さい。

I. 会員の異動 (敬称略)

評議員の交代

交代年月日	社 名	新	旧
2005.7.7	三共(株)	安全性研究所所長 真鍋 淳	安全性研究所長 松沼 尚史
2005.7.26	大塚製薬(株)	ニュートラシューティカルズ事業部 開発部課長 上野 裕文	消費者商品事業部 開発部部長 浦田 宏二
2005.7.21	(株)ヤクルト本社	研究管理部主席研究員 松岡 良彰	研究管理部主席研究員 尾崎 洋
2005.8.5	ソニー(株)	マテリアル研究所ライフサイエンス 研究部 統括部長 安田 章夫	ライフサイエンス ラボラトリー 統括部長 眞峰 隆義
2005.8.22	長谷川香料(株)	知的財産部 近藤 康洋	知的財産部 牛腸 忍

II. ILSI Japanの主な動き (2005年7月～2005年8月)

※特記ない場合の会場はILSI Japan会議室

7月 1日	食品安全研究部会／アレルギー分科会	(三栄源FFI)
7月1～2日	「油脂で創る健康」シンポジウム	(昭和大学)
7月 5日	炭水化物研究部会	
7月 6日	Dr. Malaspina懇談会	
7月 6日	第6回ISO/TC34/WG7専門分科会	(農林水産消費技術センター)
7月14日	執行委員会	
7月19日	食品安全研究部会／分科会長会	
7月20日	食品安全研究部会／リスク分科会	
7月22日	バイオテクノロジー研究部会	
7月26日	食品機能性研究会 研究助成申請検討会	
7月27日	編集部会	
7月29日	「イルシー」83号発刊	
8月 1日	食品安全研究部会全体会	(食糧会館)
8月 2日	炭水化物研究部会	
8月 4日	肥満タスクフォース	
8月 8日	「油脂で創る健康」シンポジウム反省会	
8月 9日	「栄養学レビュー」編集委員会	
8月10日	ライフサイエンス・シンポジウム企画委員会	
8月18日	執行委員会	
8月19日	栄養研究部会主催サマーセミナー「パブリックヘルスと栄養疫学、 日本と米国の例」	(東京医科大学病院)
8月23日	国際協力委員会	
8月24日	栄養部会	
8月25日	第22回食品産業コーデックス対策委員会	
8月29日	NuGO打合せ	
8月30日	食品安全研究部会／微生物分科会	
8月31日	「栄養学レビュー」第13巻第4号 (2005/summer) 建帛社より発刊	

III. ILSIカレンダー

第27回Codex栄養特殊用途食品部会

2005年11月21日(月)～25日(金)

ドイツ、ボン

第1回ILSIニュートリゲノミクス国際会議

2005年12月6日(火)～9日(金)

シンガポール (Raffles City Convention Center)

主催：ILSI (国際生命科学協会) 他

会議の目的：

- ・ nutrigenomics科学とその研究の現状を概観する。
- ・ 国民の健康改善のためのnutrigenomicsのもつ役割とその利用の可能性を理解する。
- ・ 目標とされる集団に対し食物供給を改善する機会を特定する。
- ・ nutrigenomicsの研究と応用における安全性問題と倫理的問題を討議する。
- ・ 今後の研究に対しアジア地域における知識の差を特定する。

会議内容：

Pre-Conference Seminar

Plenary Session

- ・ New Perspectives on Genes, Nutrients, and Health
- ・ Nutritional Influences on Molecular Epidemiology and Diseases
- ・ Nutrient-Gene Interactions in Normal and Disease States
- ・ Use and Impact of The Genomics in The Food Supply
- ・ Nutrigenomics - Individual and Population Implications
- ・ Nutrigenomics - The Future

Symposia

- ・ Using Genomic Technologies in Nutrition Research
- ・ Nutrigenomics and Functional Foods Science

Workshop: Intellectual Properties in New Product Development

ポスター発表（アブストラクト締切り9月30日）

会議内容、ポスター発表、参加登録等詳細は <http://www.nutrigenomics.ilsi.org> を参照。

IV. 発刊のお知らせ

栄養学レビュー（Nutrition Reviews日本語版）

第13巻 第4号（2005/SUMMER）

- 総 説：多価不飽和脂肪酸と冠状動脈の健康
 アクリルアミド——最新の知識と今後の戦略
- 報 告：インスリン抵抗性と肥満——脂肪細胞から分泌されるホルモン，レジスチン
 中心性肥満と肝酵素の上昇
 周術期の免疫栄養法は胃腸管系癌患者の術後合併症を軽減しうるか
 魚油と炎症疾患——喘息はn-3脂肪酸サプリメントの次なるターゲットとなるか
- 科学と政策：食事摂取基準
- 日本の動向：食品の安全確保とリスク分析

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。

下記以前の号についてはILSI Japanホームページをご覧ください。

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

○ 定期刊行物

【イルシー】

イルシー 83号

- ・食品分析の現状と課題
「はかる」ことの難しさ
- ・シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」 —13—
健康食品の有効性と疫学の方法
- ・シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」 —10—
乳清タンパク質および乳清タンパク質トリプトシン分解ペプチドの
ConA誘発肝炎発症抑制作用——DNAマイクロアレイによる解析——
- ・日本人の食事摂取基準（2005年版）の特徴と今後の課題
- ・マイコトキシン汚染
——世界および日本における現状——
- ・Functional Foods in Asia: Current Status and Issues
- ・第59回日本栄養・食糧学会サテライト・シンポジウム
「体重管理と健康増進・疾病予防」
I. 疫学の観点からみた体重管理
——コホート研究からのエビデンス——
II. 臨床の観点からみた体重管理
——肥満の予防、肥満症の治療と指導——
- ・FAO/WHO合同食品規格計画 第33回コーデックス食品表示部会
- ・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4回ワークショップ
- ・フラッシュ・リポート
ILSI-HESHI タンパク質のアレルゲン性に関する技術委員会
バイオインフォマティクスに関する専門者会議
ILSI-IFBiC / ILSI Japan バイオテクノロジー・シンポジウム/ワークショップを開催

イルシー 82号

- ・これからの食品研究を考える
「食を基盤とした健全で快適な社会（食基盤社会）の創造を目指して」
- ・シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」 —9—
ココアの抗肥満作用のDNAマイクロアレイ解析
- ・中性子放射化分析法を用いた食用海藻に含まれる元素の分析
- ・「環境ホルモン」問題の科学論的本質を問う
- ・食品中に残留する動物用医薬品の規制の現状と残留実態

- ・ PASSCLAIM最終全体会議報告
 - ・ 2005年度ILSI Japanライフサイエンス研究活動計画
 - ・ 2005年度ILSIグローバル（本部）総会 報告
 - ・ フラッシュ・レポート
- 遺伝子組換え作物検知技術国際ワークショップ

【栄養学レビュー（Nutrition Reviews日本語版）】

栄養学レビュー 第13巻 第3号（2005/SPRING）

- 総 説： 肥満に関する青年の遺伝子検査評価における研究問題
栄養学、代謝および肥満研究における遺伝子操作
多価不飽和脂肪酸による遺伝子発現の調節
- 報 告： 全粒穀物食品の摂取とインスリン感受性との関係——観察的研究から得られた知見
- シンポジウム： 第4回ネスレ栄養学会議——体重調節におけるホメオスターシスの変調
体重制御のホメオスターシスにおけるエネルギー摂取量——身体活動の相互作用
妊娠にかかわる体重増加——肥満に結びつくのか
疾病に関連する中心性脂肪分布の疫学
- 日本の動向： 日本人の栄養所要量・食事摂取基準の現状
「五訂増補日本食品標準成分表」「同 脂肪酸成分表編」の概要

栄養学レビュー 第13巻 第2号（2005/WINTER）

- 総 説： 脂肪蓄積と肥満リスクに対する食事性カルシウムと乳製品の調節
緑茶ポリフェノールと癌の化学予防——多岐にわたるそのメカニズムと第II相試験の指標
食事による腸内微生物叢の修飾
生物学的な手法での食品の栄養強化プログラムを最適化するための微量栄養素の相互作用を
活用すること——ハーベストプラン・プログラム（作物の収穫時に成分を増やすこと）にセレンとヨウ素を包含させるための実例
- 報 告： 環境中マンガンへの曝露は健常な成人の健康に危険を及ぼすか
遺伝上ならびに栄養上の鉄欠乏症から学ぶこと
組織特異性のノックアウトによるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ （PPAR γ ）の筋肉と肝臓における機能の解明
若いころの牛乳摂取とその後の骨の健康——牛乳歴質問紙調査の結果
- 総括要旨： 葉酸とビタミンB₁₂の強化のための勧告値——結論
- 日本の動向： 食品とヘルスクレーム（健康強調表示）

○ 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
国際会議講演録	ヘルスプロモーションの科学(第4回「栄養とエイジング」国際会議講演録)	2005. 4.	建帛社
栄養学レビュー特別号	ケロッグ栄養学シンポジウム「微量栄養素」—現代生活における役割—	1996. 4.	建帛社
栄養学レビュー特別号	「運動と栄養」—健康増進と競技力向上のために—	1997. 2.	建帛社
栄養学レビュー特別号	ネスレ栄養学会議「ライフステージと栄養」	1997.10.	建帛社
ワーキング・グループ報告	日本人の栄養	1991. 1.	
ILSI Japan Report Series	食品の抗酸化機能とバイオマーカー	2002. 9.	
ILSIヨーロッパモノグラフシリーズ	栄養のヒト免疫能に及ぼす影響(翻訳)	2002. 7.	
その他	最新栄養学(第5版~第8版) (“Present Knowledge in Nutrition”邦訳)		建帛社
その他	世界の食事指針の動向	1997. 4.	建帛社
その他	高齢者とビタミン(講演録翻訳)	2000. 6.	

○ 機能性食品

	誌名等	発行年月	備考
研究部会報告書	日本における機能性食品の現状と課題	1998. 7.	
研究部会報告書	上記英訳“The Status quo of Functional Foods and the Subjects to be Discussed”	1998. 6.	
研究部会報告書	機能性食品の健康表示—科学的根拠と制度に関する提言—	1999.12.	
研究部会報告書	上記英訳“Health Claim on Functional Foods”	2000. 8.	
ILSI Japan Report Series	日本における機能性食品科学	2001. 8.	
ILSI Japan Report Series	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
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.	建帛社
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.	
ILSI Japan Report Series	食品の血糖応答性簡易評価法 (GR法) の開発に関する基礎調査報告書	2005. 3.	
ILSIヨーロッパモノグラフシリーズ	炭水化物：栄養と健康	2004.11.	
ILSI砂糖モノグラフシリーズ	糖と栄養・健康－新しい知見の評価 (翻訳)	1998. 3.	
ILSI砂糖モノグラフシリーズ	甘味－生物学的、行動学的、社会的観点 (翻訳)	1998. 3.	
ILSI砂糖モノグラフシリーズ	う触予防戦略 (翻訳)	1998. 3.	
ILSI砂糖モノグラフシリーズ	栄養疫学－可能性と限界 (翻訳)	1998. 3.	
その他	糖類の栄養・健康上の諸問題 (<i>Am. J. Clin. Nutr.</i> , Vol. 62. No. 1 (S), 1995 翻訳)	1999. 3.	

○ 安全性

	誌名等	発行年月	備考
国際会議講演録	安全性評価国際シンポジウム	1984.11.	
研究委員会報告書	加工食品の保存性と日付表示－加工食品を上手に美味しく食べる話－ (「ILSI・イルシー」別冊Ⅲ)	1995. 5.	
ILSI Japan Report Series	食品に関わるカビ臭 (TCA) その原因と対策 A Musty Odor (TCA) of Foodstuff: The Cause and Countermeasure (日本語・英語 合冊)	2004.10.	
ILSI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.	
ILSIヨーロッパモノグラフシリーズ	食物アレルギー	2004.11.	
その他	ビタミンおよびミネラル類のリスクアセスメント (翻訳)	2001. 5.	
その他	食品中のアクリルアミドの健康への影響 (翻訳) (2002年6月25～27日 FAO/WHO合同専門家会合報告書 Health Implication of Acrylamide in Food 翻訳)	2003. 5.	
その他	好熱性好酸性菌－ <i>Alicyclobacillus</i> 属細菌－	2004.12.	

○ その他

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

VI. 新着図書・資料のご案内

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

毒性学的懸念の閾値

Threshold of Toxicological Concern (TTC)

32頁、*ILSI Europe Concise Monograph*

“毒性学的懸念の閾値——食事中に低濃度含まれる未知の毒性物質評価の手法”というタイトルのコンサイス・モノグラフがILSI EuropeのThreshold of Toxicological Concern (TTC) タスクフォースの責任下で作成された。本モノグラフは、ILSI Europe 専門家グループが食品の安全性評価に対するTTC原則の適用性を調査したもので、TTC原則の歴史、開発および食品中に低濃度含まれる化学物質に対するTTC原則の適用について記述してある。

食品安全目標値が微生物学的食品安全管理に与える影響

Impact of Food Safety Objectives on Microbiological Food safety Management

58頁、ILSI Europe ワークショップ講演録

2003年4月にILSI EuropeのRisk Analysis in Microbiology タスクフォースがthe International Commission on Microbiological Specifications for Foods (ICMSF) と共催したワークショップ“Food safety Objectives—Role in Microbiological Food safety Management”の講演録で、*Food Control* (2005; 16; 775-794) に収載された。食品安全管理へのfood safety objectives (FSOs) の概念についての実際的なガイダンスを提供するために紹介されたもので、食品安全の専門家、行政、産業界にとって新しい科学的な解決法としての有用さが認識される。

加工食品における病原菌源としての再汚染 - 文献総説

Recontamination as a Source of Pathogens in Processed Foods - a Literature Review

28頁、ILSI Europe 報告書

ILSI EuropeのRisk Analysis in Microbiology タスクフォースの責任下で作成された報告書。加工食品の加工後における *Salmonella spp.*あるいは *Listeria monocytogenes*による食品の再汚染について、現在の知見について総説として記述してある。

グリセミックインデックスの手法

Glycaemic Index Methodology

ILSI Europe 論文

本論文は、Brounsらによって、ILSI EuropeのDietary Carbohydratesタスクフォースの責任下で作成された。*Nutrition Reviews* (2005; 18: 145-71) に掲載されたものである。グリセミックインデックスの古典的測定方法、その代替方法、グリセミック反応との比較及び多くの技術的推奨について記述してある。

次号 予告(2006年1月発行予定)

従来の「ヘルスクレームの科学的根拠」シリーズほか、「茶の機能」など各研究部会から推薦していただいた執筆者による書き下ろし記事を引き続き掲載します。

海外からは、タフツ大のDr. K. L. Tucker氏の栄養疫学の書き下ろしも予定しております。

Codex情報として、バイオテクノロジー応用食品特別部会(日本・千葉)の報告も掲載予定です。

編集後記

「天空の城ラピュタ」という映画が十数年前上映されていたが、その原点を見るような天空の修道院がギリシャのアテネから北の方へ約350kmに位置するメテオラ市(村?)の岩峰群の上に6カ所建てられており(昔は24カ所)、ギリシャ正教の教えを信ずる修道僧が日常を離れて、日々精神の鍛錬に励んでいる。一方、アテネとペロポネソス半島の間広がる大エーゲ海の入り口であるサロニコス湾は、南へ大きな広がりを展開し、はるか遠くクノッソス宮殿で有名なクレタ島へと、そのすばらしいエーゲ海ブルーと燦々と輝くアポロンの光に囲まれている。この素晴らしい自然と厳かな神殿に、現代生活の日常が追いやられ、古代の繁栄と静寂の幻想を抱かせる非日常の真っ白な空間へと自らが置かれていることに、しばし安堵感と焦りを感じる。こうした別世界のようなギリシャは、遺跡・エーゲ海クルーズの2大観光と農産物(オリーブ・綿・アーモンド・ピスタチオ等)・貴金属が重要な経済であるが、オリーブ油の健康機能促進活動が散見される。また、最近ではオリーブ葉の健康維持・増進への可能性に関する活動も見られる。良きにつけ悪きにつけマイペースのギリシャにおいても、機能性食品の波が押し寄せているようだ。

(翔)

イルシー ILSI JAPAN No.84

2005年10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：担当理事 木村修一

編集委員会委員

末木一夫（委員長）、

高橋観二郎、磐井征行、

町田千恵子、佐々木一、

倉沢璋伍、大沢満里子

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

- **The Roles of National Institute of Health Sciences (NIHS) in the Food Safety Assessment**
- **Applying Nutrigenomics to Food Sciences – 11 –
Packaging the Genome to Accelerate Biotechnology**
- **Clinical Nutritional Care**
- **Food Allergy Is a Coupling Factor That Links the Two Food Chains in Respect to Food Security**
- **Searching Works for Antineoplastic Substances from Traditional Crude Drugs**
- **The Lecture Meeting by Dr. Isabel Walls
(Senior Scientist, ILSI Risk Science Institute)
– Control of *Listeria monocytogenes* in Foods in the USA –**
- **ILSI-IFBiC / ILSI Japan Biotechnology Symposium/Workshop**
- **The 2nd JOCS-ILSI Japan Joint Symposium 2005
Topics of Fats and Oils: New Trends of Scientific Evaluation and Nutritional Policy**
- **Report of the 28th Session of Codex Alimentarius Commission**
- **HESI Executive Director, Dr. Holsapple in Japan**
- **Flush Report
Safety Assessment of Foods without a Long History of Use
Summer Seminar “Public Health and Nutritional Epidemiology — Cases in Japan and the US”**

