

# ILSI JAPAN

2006  
No.  
85

## 目次

- 新年の挨拶に代えて  
昭和女子大学大学院教授・ILSI Japan 理事長 木村 修一
- シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」 —12—  
多価不飽和脂肪酸の遺伝子発現に及ぼす影響  
—DNAマイクロアレイを用いた網羅的解析からのアプローチ—  
お茶の水女子大学 藤原 葉子
- 茶の機能——作用メカニズム研究の新展開  
静岡県立大学 伊勢村 護
- 難消化性オリゴ糖類による腸管のカルシウム吸収亢進メカニズムについて  
セルガレージグループ・株式会社プライマリーセル 峯尾 仁
- 栄養医のすすめ  
中部大学 / 前 日本栄養・食糧学会会長 野口 忠
- Dietary Intake and Bone Health  
Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University  
KATHERINE L. TUCKER
- キノコの安全性：スギヒラタケ中毒  
静岡大学 河岸 洋和
- 食経験の少ない食品の安全性評価の考え方  
NPO法人 食品保健科学情報交流協議会 / 元 国立医薬品食品衛生研究所  
林 裕造
- 第5回コーデックス委員会バイオテクノロジー応用食品特別部会参加報告
- フラッシュ・レポート  
ネスレ栄養科学会議の設立と記念公開講演会  
「健全な高齢化社会を支える栄養科学：最近の話題」



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。



# イリシール ILSI JAPAN

## 目次

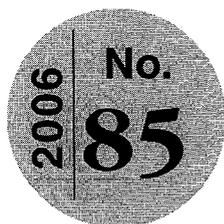
- 新年の挨拶に代えて .....1  
木村 修一
- シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」 —12— .....3  
多価不飽和脂肪酸の遺伝子発現に及ぼす影響  
—DNAマイクロアレイを用いた網羅的解析からのアプローチ—  
藤原 葉子
- 茶の機能——作用メカニズム研究の新展開 .....12  
伊勢村 護
- 難消化性オリゴ糖類による腸管のカルシウム吸収亢進メカニズムについて .....23  
峯尾 仁
- 栄養医のすすめ .....34  
野口 忠
- Dietary Intake and Bone Health .....39  
KATHERINE L. TUCKER
- キノコの安全性：スギヒラタケ中毒 .....53  
河岸 洋和
- 食経験の少ない食品の安全性評価の考え方 .....57  
林 裕造
- 第5回コーデックス委員会バイオテクノロジー応用食品特別部会参加報告 .....64  
小林 克徳 / 唐澤 昌彦

フラッシュ・レポート .....69  
——ネスレ栄養科学会議の設立と記念公開講演会  
「健全な高齢化社会を支える栄養科学：最近の話題」

会報

I. 会員の異動 .....72  
II. ILSI Japanの主な動き .....72  
III. ILSIカレンダー .....73  
IV. 発刊のお知らせ .....76  
V. ILSI Japan出版物 .....77  
VI. 新着図書・資料のご案内 .....81





# イリシ ILSI JAPAN

## CONTENTS

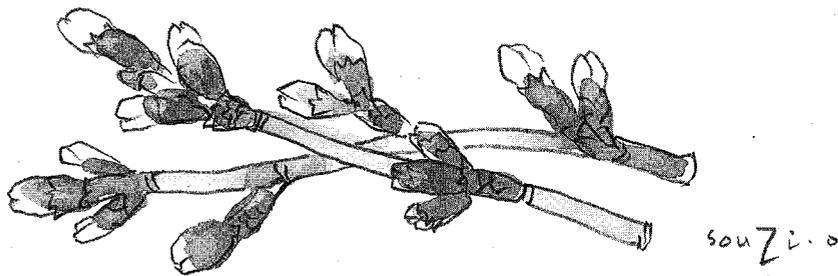
- Recent Achievements and Future Prospects of ILSI Japan** .....1  
SHUICHI KIMURA
- Applying Nutrigenomics to Food Sciences –12–** .....3  
**Effect of Polyunsaturated Fatty Acids on Gene Expressions in HepG2 Cells**  
**– Approach to Comprehensive Effect Using a DNA Micro Array –**  
YOKO FUJIWARA
- Tea and Health – Mechanistic Aspects of Its Health Beneficial Effects** .....12  
MAMORU ISEMURA
- Mechanism for the Enhancement Effect of Indigestible Oligosaccharides on**  
**Calcium Absorption from the Intestine** .....23  
HITOSHI MINEO
- Proposal of [Doctor of Medical Nutrition]** .....34  
TADASHI NOGUCHI
- Dietary Intake and Bone Health** .....39  
KATHERINE L. TUCKER
- Safety of Edible Mushroom: Sughiratake Poisoning** .....53  
HIROKAZU KAWAGISHI
- Basic Principles for Safety Assessment of Foods/Food Ingredients**  
**without Sufficient Historical Evidence of Safe Use** .....57  
YUZO HAYASHI
- The Attendance Report of the 5th Session on the Codex *Ad Hoc* Task Force on**  
**Foods Derived from Biotechnology** .....64  
KATSUNORI KOBAYASHI / MASAHIKO KARASAWA

**Flash Report**

— Establishment of Nestle Nutrition Council, Japan and the Public Lecture Meeting  
“Latest Topics of Nutrition: Well-Being of the Aged Society” ..... 69

**From ILSI Japan**

I . Member Changes ..... 72  
II . Record of ILSI Japan Activities ..... 72  
III . ILSI Calendar ..... 73  
IV . ILSI Japan's New Publications ..... 76  
V . ILSI Japan Publications ..... 77  
VI . New Publications and Documents from ILSI Entities & Others ..... 81



# 新年の挨拶に代えて

昭和女子大学大学院教授  
ILSI Japan 理事長

木村 修一



謹んで新年のお慶びを申し上げます。

昨年は、ILSIの4大グローバル・プロジェクトである「肥満」「食品バイオテクノロジー」「機能性食品」「食品安全・リスクアセスメント」のうちでILSI Japanが調査・研究活動をしていなかった肥満のテーマについて二つの活動が始まりました。一つは、一昨年からの準備期間を経て、正式にスタートした栄養研究部会の肥満タスクフォース、もう一つは、炭水化物研究部会のダイエット分科会としてスタートした、炭水化物と肥満に特化した活動です。

また炭水化物部会においては、グリセミック・ロードに関する試験法開発グループが結成され、独立行政法人食品総合研究所とのタイアップのもと、世界に先駆けた成果を求めて活発な活動が展開されております。

安全性研究部会はILSI Japanの研究部会の中でも最大所帯となり、食の安全に関する講演会、出版、データベース作りを行なうなど、活動に弾みがついてきました。

機能性食品につきましては、東京大学大学院におけるILSI Japan 寄付講座「機能性食品ゲノミクス」における研究・調査活動が中心で、12月にシンガポールで開催された第1回国際ニュートリゲノミクス・シンポジウムに、大勢の参加者とポスター発表者を送ることができました。

食品バイオテクノロジーに関しましては、9月に再開されたCodexバイオテクノロジー応用食品特別部会においてILSIから2種類の関連資料を配布しました。

情報発信・連携交流活動においては、機関誌である

「イルシー」誌の充実化、また財団法人 食品産業センター、財団法人 バイオインダストリー協会、お茶の水女子大学等との協力活動を進めることができました。Codex活動におきましても、食品表示部会 (CCFL)、バイオテクノロジー応用食品特別部会 (CTFBT)、食品添加物・汚染物質部会 (CCFAC)、栄養特殊用途食品部会 (CCNFSDU)、総会 (CAC) 等のいくつかに参加するとともに、情報の収集・交換を進めて参りました。

ILSI CHP Japanが推進しているProject IDEAでは、中国、ベトナムに続き、フィリピン、カンボジアでの鉄強化食品を用いた実証介入試験を成功裡に終了し、マーケット・トライアルの準備を進めています。また、ベトナムでは、安全な飲料水の供給のためにProject SWANの現地での活動が11月から始まっています。国内においては、昨年秋からスタートした高齢者の介護予防教室「すみだテイクテン」も好評で、また職種におけるプログラムであるLiSM10!®は、実用化に向けてのステップを着実に進めています。

さて、今年度は研究・調査部会の再編による活動の充実、第5回「栄養とエイジング」国際会議 (2007年開催予定) 開催に向けての組織化を含めた本格的活動の開始、またILSI Japanの日頃の活動成果を広く紹介するとともに最新科学情報を伝えるためにも、年2回のライフサイエンス・シンポジウムを立ち上げることになりました。さらにILSI内でのILSI Japanの存在感を高め、ILSI Japanの活動をもっと知ってもらうために、1月のILSI総会でILSI Japan Sessionを開催しました。

Recent Achievements and Future Prospects of ILSI Japan

SHUICHI KIMURA, Ph.D.  
President of ILSI Japan  
Professor of Showa Women's University

食品の安全性・有効性に関する科学が絶え間なく進歩している中、会員各位のますますのご繁栄とご健康をご祈念申し上げますとともに、今後とも本会事業にご理解とご支援を賜りますようお願い申し上げ、新年のご挨拶と致します。

---

## 略歴

木村 修一（きむら しゅういち）農学博士

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

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

# シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」-12-

## 多価不飽和脂肪酸の遺伝子発現に及ぼす影響

### -DNAマイクロアレイを用いた網羅的解析からのアプローチ-

お茶の水女子大学  
生活科学部食物栄養学科

藤原 葉子



#### 要 旨

脂肪酸にはエネルギーを供給する役割だけでなく、細胞膜の構成成分になり、細胞膜の流動性を変化させることで膜結合型受容体やチャネルの機能を変化させる重要な働きがある。多価不飽和脂肪酸（PUFA）には必須脂肪酸としての作用の他にも血中脂質低下作用など、さまざまな生理作用のあることは良く知られているが、この十数年の研究で、脂肪酸は核内受容体などの転写因子に直接、あるいは間接的に作用し、細胞内遺伝子発現調節に影響を与えることが明らかになってきた。我々はヒト肝ガン由来HepG2 cellにおけるPUFAの遺伝子発現に及ぼす作用を調べるとともに、PUFAの新たな生理作用を探索するため、DNAマイクロアレイを用いた網羅的解析を行った。HepG2 cellにおいて、PUFAによって引き起こされた変化の主要なものはコレステロール合成に関わる一連の遺伝子の低下、および脂肪合成系遺伝子の低下であった。これは転写因子であるSREBPによって制御される遺伝子群であり、PUFAはSREBPを低下させることで、これらの遺伝子の発現を低下させることが大系的に読み取れた。今後さらに、さまざまな転写因子のクロストークとPUFAがそこにどのように作用するのかについて、明らかにされていくものと思われる。

\*\*\*\*\*

#### <Summary>

Polyunsaturated fatty acids (PUFA) are essential for mammals and important to maintain their physiological conditions. In order to study the comprehensive effect of PUFA, we analyzed the gene expression profile changed by treatment of PUFA in HepG2 cells using a DNA micro array. This technology makes possible to know the changes of thousands of genes expressions at once. Here the effect of PUFA and the possibility of their new functions would be discussed.

HepG2 cells were incubated with 0.25 mM PUFAs, oleic acid (OA), arachidonic acid (AA), eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) for 24 hours. After the treatment of PUFA, the cells were harvested to isolate total RNA and analyzed using the DNA array (HuGene FL Array, Affymetrix Inc., Santa, CA, USA) which contained approximately 6000 human genes.

PUFA changed the expression of the genes related to cholesterol metabolism, glucose metabolism, cell growth and cell proliferation, signal transduction and so on. In this study, down-regulation of cholesterol synthesis was the most remarkable and it was suggested the mediation of sterol regulatory element binding protein (SREBP), transcription factor responded by cellular cholesterol concentration. PUFA was thought to reduce the SREBP mRNA expression. The data also gave the new information about the regulation by PUFA. PUFA reduced some serine protease.

DNA micro array analysis could provide useful clues to investigate the intracellular regulation and cross talk between many transcription factors, and also to explore the novel function of PUFA.

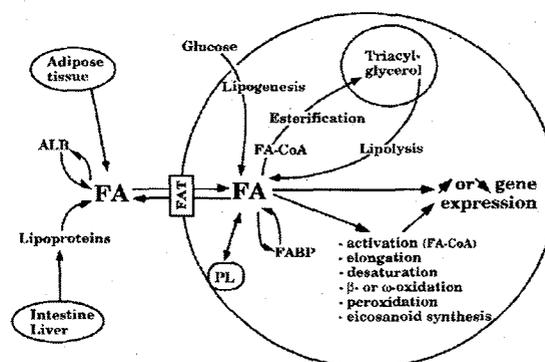
## 1. はじめに

多価不飽和脂肪酸 (PUFA) は、古くから知られている必須脂肪酸としての機能のほかにも、血中脂質低下作用、血小板凝集作用、血管収縮作用、免疫系や神経機能に対する様々な生理作用を持つことが知られている。その効果はPUFAの種類、すなわち脂肪酸の鎖長の長さや不飽和度、n-6、n-3系といった二重結合の位置によって異なることも知られている。このような種々のPUFAによる生理作用のメカニズムは、PUFAが細胞膜の構成成分となり、膜の流動性を変えることによって膜結合酵素や受容体の機能を変化させた結果によるものであったり、あるいはまたPUFAが生理活性物質であるプロスタグランジンなどのエイコサノイドに代謝されて、局所ホルモン様に作用するものであると従来は考えられていた。しかし特にこの十数年間で、脂肪酸やその代謝物は、脂質代謝系酵素や受容体遺伝子などの遺伝子発現調節に直接あるいは間接的に働くことが明らかになり、核内受容体のリガンドとしての可能性や転写因子との相互作用について多くの研究が進められてきた。我々は比較的早い時期にDNAマイクロアレイを用いてPUFAによる遺伝子発現プロファイルを網羅的に解析 (トランスクリプトーム解析) する機会を得たが、さらに最近の脂質研究の分野では、特定の環境下における生体内で、多くの脂質代謝物を網羅的に解析するメタボローム解析、Lipidomicsへと研究の流れは向かっている。

本稿ではPUFAの細胞内遺伝子発現調節に対する影響について、我々のDNAマイクロアレイのデータを紹介すると共に、現在知られているPUFAと核内の転写因子との影響について述べたい。

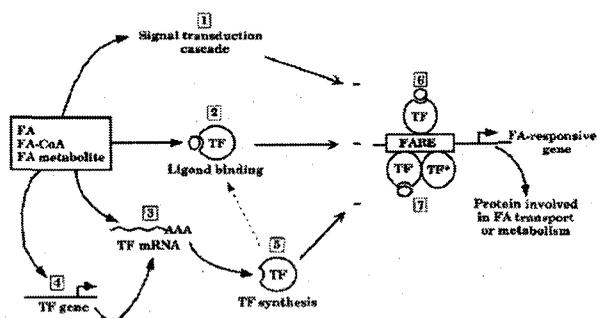
## 2. 細胞内PUFA動態と想定される遺伝子発現調節メカニズム

血中から主にリポタンパク質の形で運ばれる脂肪酸は、図1<sup>1)</sup>に示したように、脂肪酸トランスポーターや細胞膜拡散によって細胞内に取り込まれる。脂肪酸は細胞内でFatty acid binding protein (FABP) に結合、あるいはAcyl CoA synthetaseでアシル化され、ミトコンドリアに運ばれてβ酸化を受けたり、ミクロゾームで鎖長延長、不飽和化を受けてさらに他の種々の脂肪酸、さらにはプロスタグランジンなどのエイコサノイドへ代謝される。そのほかにも、グルコースから細胞内で合成された脂肪酸や、細胞内リン脂質やトリグリセリドの形で細胞内に分布している脂肪酸もある。このような脂肪酸やアシル化された脂肪酸、およびその代謝物は図2<sup>1)</sup>に示すようないくつかのメカニズムによって、直接あるいは間接的に、



Duplus E., Glorian M, Foresti C: J Biol Chem 275: 30749-30752, 2000

図1 脂肪酸の生成、輸送と代謝の主な経路 引文文献<sup>1)</sup>  
Figure 1 Major pathways of fatty acid production, transport, and metabolism



Duplus E., Glorian M., Foresti C.: J Biol Chem 275: 30749-30752, 2000

図2 脂肪酸による遺伝子発現調節の仮定されるメカニズム 引用文献<sup>1)</sup>  
 Figure 2 Postulated mechanisms for fatty acid control of gene transcription

標的遺伝子の発現調節に関わると考えられる。すなわち、脂肪酸やその代謝物が①細胞内情報伝達カスケードによって標的遺伝子の発現に影響を与えたり、②核内受容体のようなリガンドになったり、③転写因子のmRNAの安定性や、④転写因子の遺伝子発現に作用して、⑤転写因子のタンパク質発現を変化させ、⑥リガンド結合性の転写因子あるいは、⑦それとヘテロダイマーを形成する転写因子によって、標的遺伝子の発現に影響を及ぼすと考えられる。

これまでに、脂肪酸による影響が知られている転写因子には、Peroxisome Proliferator- Activated Receptor (PPAR)、 sterol regulatory element binding protein (SREBP)、 hepatocyte nuclear factor 4α (HNF-4α)、 Liver X receptor-α (LXR-α、 *c-fos*や *nur-77*などがあり<sup>1-3)</sup>、このような転写因子が脂肪酸合成、β酸化、コレステロール合成、胆汁酸の合成に関連する遺伝子の制御に関わることから、PUFAと細胞内脂質ホメオスタシスの関連が遺伝子レベルで明らかにされてきた。

### 3. ヒト肝がん由来HepG2 cellにおけるPUFAの遺伝子発現に及ぼす網羅的解析

我々はコレステロールを中心とする脂質代謝や、リポタンパク質代謝のモデルとして広く使用されているヒト肝がん由来HepG2 cellを用い、DNAマイクロアレイによるPUFAの遺伝子発現に及ぼす影響について網羅的解析を行った<sup>4)</sup>。HepG2 cellの培地を10%LPDS-DMEに換え、終濃度0.25mMになるようにオレイン酸 (OA)、アラキ

ドン酸 (AA)、エイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を添加して24時間培養した。細胞を回収しpoly(A)RNAを抽出して、約6,000種類のヒト遺伝子を含むHuGene FL Array (Affimetrix社) を用いて解析した。コントロールには脂肪酸を添加していないものを用いた。

DNAチップのデータを全体的に見ると、PUFAによるmRNAレベルの変動を表すFold Changeの値は、最も大きなものでも8倍程度、有意に変動が見られたものの中でも多くは2~4倍程度の変化にとどまり、薬剤などによるGeneチップ解析結果と比較すると、PUFAによる細胞内mRNAレベルに及ぼす影響は非常にマイルドであった (データ省略)。

表1にコレステロール代謝に関連する遺伝子の影響をまとめた。PUFAによって、HMG CoA reductaseをはじめとする一連のコレステロール合成酵素や、LDL受容体のmRNAレベルが低下していることがわかる。これらのPUFAによる低下作用はOAでは見られなかった。また、これまでにPUFAによる変化が報告されているアポAI、リポタンパクリパーゼ、LCAT、ACATおよびCETPなどの遺伝子は、HepG2 cellにおける今回の実験ではPUFAによる差は認められなかった。

表2はPUFAによって顕著にmRNAレベルが変化した遺伝子をまとめたものである。PUFAによって脂肪酸合成酵素 (FAS)、stearoyl CoA desaturase (SCD1)、liver fatty acid binding protein (LFBP) などの脂質合成や輸送に関する遺伝子発現が減少し、2-oxoglutarate dehydrogenase, isocitrate dehydrogenase, succinate dehydrogenaseなどのTCA cycle酵素遺伝子のmRNA量の上昇が認められた。しかし、PUFAで誘導されと考えられるcarnitine: palmitoyl CoA acyltransferase (CPT1) やacylCoA oxidaseのような脂肪分解系の酵素mRNA量の上昇は見られなかった (データ省略)。また、細胞分化や増殖に関連する遺伝子や種々の転写因子のmRNA量に変動が見られ、特にsterol regulatory element binding protein 1 (SREBP1) およびSREBP2の発現はOAでは変わらなかったが、PUFA処理で低下した。Liver X receptor-α (LXR-α) はPUFAで増加傾向が見られるが、PPAR-αおよびPPAR-γはHepG2 cellにおける発現量が非常に低かった。

このようなHepG2 cellにおける転写因子の発現パターンから考えると、今回の実験でPUFAによってHepG2

表1 コレステロールおよびリポタンパク代謝に関連する遺伝子の変化

Table 1 Changes of mRNA levels in genes related to cholesterol and lipoprotein metabolism by fatty acid treatments

Gene	Accession	Avg Diff <sup>a</sup>	Fold change			
			OA	AA	EPA	DHA
<b>Repressed</b>						
HMG-CoA reductase	M11058	614	-1.5	-2.9	-2.2	-3.1
HMG-CoA synthase	L25798	226	-1.5	-2.9	-2.4 *	-2.0
mevalonate kinase	M88468	276	-1.2	-1.2	-2.7	-1.1
mevalonate pyrophosphate decarboxylase	U49260	1638	-1.3	-3.4	-1.9	-9.5
squalene epoxidase	D78129	1782	-1.0	-2.0	-1.2	-2.2
2,3-oxidosqualene-lanosterol cyclase	U22526	200	-1.0	-2.5	-2.8 *	-4.8 *
LDL receptor	L00352	1358	-1.1	-2.6	-2.1	-2.3
lysosomal acid lipase	U04285	957	-1.1	-1.6	-2.2	-1.6
<b>Induced</b>						
hepatic triglyceride lipase	M29194	-1	1.7 *	1.2 *	1.8 *	2.6 *
apolipoprotein(a)	X06290	89	2.2	1.3	2.4	-1.3 *
ICAM-2	M32334	5	2.0 *	1.3 *	3.1 *	-1.3 *
<b>No change</b>						
apolipoprotein AI regulatory protein (ARP-1)	M64497	40	1.2 *	1.1 *	-1.7 *	1.1 *
apolipoprotein AI precursor	X01038	19326	1.0	-1.0	-1.0	1.0
apolipoprotein AII	X04898	14610	1.0	1.0	-1.0	1.0
Ear-3		75	1.0	1.1 *	-1.1 *	-1.5 *
lectin-like oxidized LDL receptor	D89050	-21	1.1 *	-2.0 *	-1.1 *	1.1 *
lipoprotein lipase	M15856	52	-1.4 *	-1.0 *	-1.3 *	-1.3 *
scavenger receptor type I	D13264	-13	-1.2 *	-1.3 *	1.0 *	1.2 *
CLA-1 (SR-BI)	Z22555	0	0.0 *	0.0 *	0.0 *	0.0 *
CD36	Z32765	731	1.1	-1.3	1.3	1.5
HDL binding protein	M64098	942	1.2	1.2	1.2	1.4
CD6 ligand (ALCAM/HB2)	L38608	87	1.0	-1.8 *	-1.5 *	1.2
Cdc42 GTPase-activating protein	U02570	310	1.3	1.2	1.2	1.4
LCAT	M12625	741	1.0	1.1	-1.2	1.2
ACAT	L21934	-12	1.4 *	1.1 *	1.2 *	1.2 *
CETP	M30185	-140	-2.9 *	-1.2 *	1.3 *	-1.9 *
phospholipid transfer protein		245	1.4	-1.2	1.4	-1.0
MTP	X91148	0	0.0 *	0.0 *	0.0 *	0.0 *

HepG2 cells were treated with 0.25mM of oleic acid (OA), arachidonic acid (AA), eicosapentaenoic acid (EPA) or docosahexaenoic acid (DHA) for 24h. <sup>a</sup>Avg Diff were expressed the intensities of the mRNA levels in control HepG2 cells. \*: The value of Fold Change was calculated using the background value, since the Avg Diff of the transcript in either the control or the FA-treated group was smaller than the background.

表2 PUFA処理によって変動の見られた遺伝子

Table 2 Fold changes of mRNA levels by fatty acid treatments in HepG2 cells

Gene	Accession	Avg Diff <sup>a</sup>	Fold change				Function
			OA	AA	EPA	DHA	
fatty acid synthase	S80437	4358	-1.0	-2.1	-2.1	-2.3	fatty acid synthesis
stearoyl-CoA desaturase		1416	1.1	-2.9	-2.9	-3.1	fatty acid synthesis
liver fatty acid binding protein (FABP)	M10050	6859	1.1	-2.0	-1.6	-1.5	fatty acid transport
ceruloplasmin (ferroxidase)	M13699	309	1.2	-1.9	-2.9	-3.1	Fe oxidation
galactokinase (GALK1)	L76927	120	2.5	2.8	-1.9 *	3.1	glycogenesis/glycolysis
RASF-A PLA2	M22430	122	2.0	2.2	1.5	2.7	inflammation
metallothionein-IG (MT1G)	J03910	195	1.8	3.6	2.3	5.6	protection against heavy metal toxicity
inter-alpha-trypsin inhibitor subunit 3	X16260	238	-1.1	-4.8 *	-4.2 *	-2.8	proteinase inhibitor
prostasin	L41351	749	-1.2	-2.6	-8.3	-3.8	serine proteinase
extracellular-superoxide dismutase (SOD3)	J02947	124	1.7	1.3	3.6 *	2.2	superoxide scavenger
manganese superoxide dismutase (SOD2)	X65965	611	-1.2	-1.2	-2.0	-1.1	superoxide scavenger
2-oxoglutarate dehydrogenase	D10523	143	1.4	-1.0	2.0	1.4	TCA cycle
isocitrate dehydrogenase	Z68129	202	1.5	1.9	2.5	2.0	TCA cycle
succinate dehydrogenase (SDH)	L21936	496	1.9	1.4	2.1	2.5	TCA cycle
LXR-alpha	U22662	67	1.4 *	-1.3 *	2.1 *	1.3 *	transcription factor
NF-kappa-B p65 subunit	L19067	201	2.3	1.7	1.4	1.8	transcription factor
nuclear factor I-X	L31881	94	1.4	-1.2	4.4	1.4	transcription factor
PPAR alpha	L02932	4	-1.4 *	1.2 *	1.5 *	1.1 *	transcription factor
PPAR gamma	L40904	99	2.0	-1.6	-1.1	1.0	transcription factor
Rad2		40	2.6	2.1 *	3.5 *	2.6 *	transcription factor
SREBP-1	U00968	1105	1.0	-1.7	-1.2	-1.8	transcription factor
SREBP-2	U02031	559	1.1	-1.5	-1.9	-1.7	transcription factor
FDXR gene (adrenodoxin reductase)	M58509	287	1.2	1.5	1.6	2.2	electron transport system
uncoupling protein homolog (UCPH)	U94592	169	2.8	-2.7	2.2	-2.0	energy consumption
interferon-gamma receptor alpha chain	U19247	226	-1.1	-2.3	-2.3	-2.2	antiviral activity
mitochondrial NADH dehydrogenase	U65579	407	1.8	2.0	3.1	2.7	aspiratory chain
heparan sulfate proteoglycan (HSPG2)	M85289	146	-1.5	1.3	5.3	1.3	cell adhesion
MAC30	L19183	1769	1.0	-2.8	-2.1	-1.8	cell differentiation
protein tyrosine phosphatase (PTP-PEST)	M93425	73	2.0 *	1.9 *	-1.0 *	3.1 *	cell differentiation
SWI/SNF complex 155 KDa subunit (BAF155)	U66615	197	1.4	1.5 *	2.3	2.2 *	cell differentiation
glial growth factor 2		394	-5.5 *	-3.0	-5.3 *	-5.6 *	cell proliferation
membrane-associated protein (HEM-1)	M58285	193	1.8	2.5 *	2.9	2.4 *	cell proliferation
Sec23A isoform	X97064	51	3.3 *	1.1 *	2.1 *	2.6 *	cell proliferation
Sec23B isoform	X97065	230	2.3	1.8	2.4	2.1	cell proliferation
microsomal glutathione S-transferase (GST-II)	U77604	2836	1.0	-1.1	1.2	-2.0	detoxification

HepG2 cells were treated with 0.25mM of oleic acid (OA), arachidonic acid (AA), eicosapentaenoic acid (EPA) or docosahexaenoic acid (DHA) for 24h. aAvg Diff were expressed the intensities of the mRNA levels in control HepG2 cells. \*: The value of Fold Change was calculated using the background value, since the Avg Diff of the transcript in either the control or the FA-treated group was smaller than the background.

cellが最も影響を受けたのは、コレステロール合成系遺伝子の低下と脂肪合成系遺伝子の低下であり、これらは主に転写因子SREBP1およびSREBP2の低下を介するものと考えられる。

#### 4. PUFAによる個々の遺伝子発現への影響

DNAマイクロアレイの結果を確認し、より詳細に検討するために、定量RT-PCRを用いてSREBP1、SREBP2とその標的遺伝子のmRNA量を測定した。図3に示したように、DNAマイクロアレイの結果と同様にSREBP1およびSREBP2のmRNA量は、OAではあまり変わらなかったが、AA、EPAおよびDHAを0.25mM添加することによって有意に減少した。図4にPUFAの濃度を変えて添加した場合のSREBPおよびHMG CoA reductaseのmRNA量を示した。添加した脂肪酸の種類や濃度に依存するSREBPとHMG CoA reductaseのmRNA量はパラレルであり、PUFAによるSREBPを介したHMG CoA reductaseのmRNA量に及ぼす影響が確認できた。

また、今回のDNAマイクロアレイによるデータの中から、これまでにPUFAとの関連の知られていなかったものがいくつか見つかった。その中のひとつであるprostateinは前立腺で見つかった膜結合型セリンプロテアーゼで、腎臓、肺などにも発現しており、肺上皮ナトリ

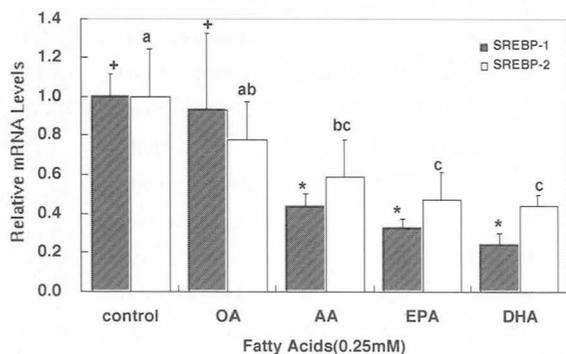


図3 PUFAのSREBP1およびSREBP2の発現に対する影響

SREBP1とSREBP2、それぞれにつき、違う記号のものは有意差 ( $p > 0.05$ ) あり。

Figure 3 Relative mRNA levels were normalized to those of GAPDH. Values are means  $\pm$  SD ( $n=3$ ). Mean values with different superscript letters in SREBP-1 expressions are significantly different ( $P < 0.05$ ). Different symbols (+ and \*) show significant differences in the SREBP-2 expressions ( $p < 0.05$ ). "Unraveling Lipid Metabolism with Microarray" (Marcel Decker Co.) より引用

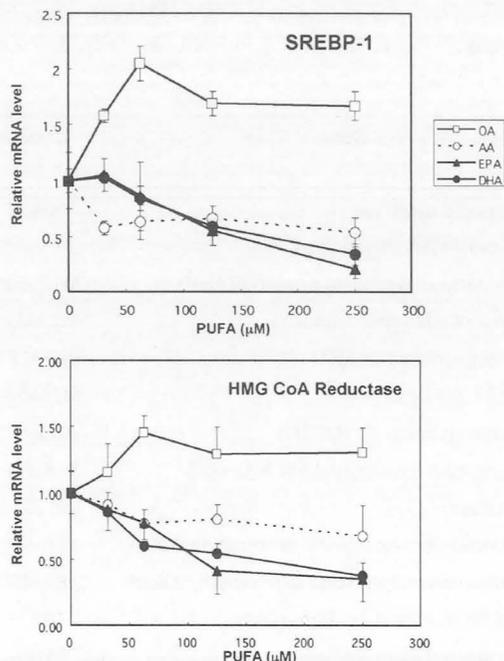


図4 PUFAの種類および濃度による遺伝子発現に及ぼす影響

Figure 4 Dose effect of PUFA on SREBP-1 and HMG CoA reductase in HepG2 cells.

Relative mRNA levels were normalized to those of GAPDH. Values are means  $\pm$  SD ( $n=3$ ).

"Unraveling Lipid Metabolism with Microarray" (Marcel Decker Co.) より引用

ウムチャンネルを調節すると考えられているが<sup>5)</sup>、その生理作用や調節に関する詳細は未だ不明である。我々はPUFAによるprostateinのmRNAレベル低下作用を確認するために、定量RT-PCR法を用いてmRNA量を定量した。

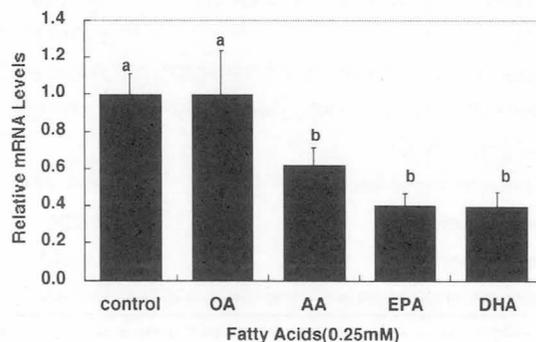


図5 PUFAによるprostatein発現に及ぼす影響

Figure 5 Effect of PUFA on prostatein mRNA expression in HepG2 cells

Relative mRNA levels were normalized to those of GAPDH. Values are means  $\pm$  SD ( $n=3$ ). Mean values with different letters show significant differences in PUFA treatments ( $p < 0.05$ )

"Unraveling Lipid Metabolism with Microarray" (Marcel Decker Co.) より引用

図5に示したように、OAでは変化は見られなかったが、AA、EPAおよびDHAの添加によりmRNA量は有意に低下した。現在prostatinの調節機構やプロモーター解析が進められているが<sup>6,7)</sup>、PUFAによるprostatinのmRNAレベルの変化は図3に示したSREBPの結果と一致している。我々のHepG2 cellにおける系ではPUFAによる主要な変動はSREBPを介するものであると考えられることから、prostatinがSREBPによって制御されている可能性が強く示唆される。その他のいくつかの新規遺伝子については現在検討中である。

## 5. PUFAと転写因子との相互作用および標的遺伝子の調節

SREBPはbasic helix-loop-helix leucine zipper (bHLHL-Zip) ファミリーに属する転写因子で、細胞内コレステロール・ホメオスタシスに重要な役割をもつ。それぞれ異なる遺伝子から合成されるSREBP-1とSREBP-2がファミリーを形成し、SREBP-1は主として脂肪酸合成酵素やacetyl CoA carboxylaseなどの脂肪酸代謝関連遺伝子を、SREBP-2はHMG CoA reductase、LDL受容体などのコレステロール代謝関連遺伝子の転写制御を行う。SREBPは膜結合型の前駆体として小胞体膜に結合して局在しているが、細胞内ステロール濃度が低下するとSREBP cleavage activating protein (SCAP) やその他2つのプロテアーゼによるプロセッシングを受け、小胞体膜から切り離された成熟型SREBPが核へ移行して、標的遺伝子の転写に働く<sup>8)</sup>。

PUFAによるSREBPの低下効果は*in vitro*<sup>9)</sup>、*in vivo*<sup>10)</sup>ともによく報告されており、その作用機序としては、PUFAがSREBPを転写レベルで抑制すること<sup>9,11)</sup>や、成熟型のSREBPの安定性に関わる<sup>10)</sup>と考えられている。

また、RXRとヘテロダイマーを形成し、応答配列に結合して $\beta$ 酸化などの脂肪分解系の酵素の発現を調節するPPARの内因性リガンドとして、PUFAやLTB<sub>4</sub>はPPAR- $\alpha$ の、15dPGJ<sub>2</sub>はPPAR- $\gamma$ の可能性が示唆されている。

LXR- $\alpha$ はオキシステロールをリガンドとする核内受容体で、コレステロール逆転送系に作用するCyp7A1やABCA1の遺伝子発現を制御するが、LXR- $\alpha$ アゴニストによって誘導されるSREBPの発現をPUFAが阻害すること<sup>9)</sup>、PUFA自体がLXR- $\alpha$ の発現を誘導することも知られている<sup>12)</sup>。

さらに、脂肪酸CoAをリガンドとするHNF-4- $\alpha$ は、アポタンパクCII、CIII、AII、AIVや糖代謝などを制御する肝臓の重要な転写因子であるが、飽和脂肪酸CoAはHNF-4- $\alpha$ を活性化するのに対し、n-3系脂肪酸CoAはHNF-4- $\alpha$ の転写作用を抑制する<sup>13)</sup>。HNF-4- $\alpha$ はPPAR- $\alpha$ のプロモーター活性を増加させたり<sup>14)</sup>、SREBPと相互作用し、互いの活性を調節しあうことも明らかになってきた<sup>15)</sup>。RXRとヘテロダイマーを形成するLXR- $\alpha$ とPPARは、RXRを取り合うことでも相互作用する。このような、核内でのさまざまな転写因子のクロストークと、その中でPUFAがどのように関わってくるのかについて、現在注目され研究が進められているところである。

## 6. おわりに

HepG2 cellを使った我々のマイクロアレイの結果は、脂肪酸の影響を見るうえで重要な核内受容体であるPPARの発現量が低かったために、その細胞内mRNAレベルの変動は主にSREBPを中心とするものと考えられた。PUFAとして魚油<sup>16)</sup>やアラキドン酸<sup>17)</sup>を摂取させたマウスの肝臓をDNAマイクロアレイにより解析した他の報告によると、PPARがターゲットとする脂肪分解系の遺伝子やHNF-3- $\alpha$ の変動も認められている。

また、Bergerら<sup>17)</sup>は肝臓と脳での遺伝子発現プロファイルの比較も行い、経口摂取したPUFAによるmRNA量変化のパターンが臓器によって異なることも示している。

PUFAの種類による遺伝子発現調節作用の差は、組織や細胞内への取り込みや存在形態の違いだけでなく、PUFA自体が代謝され、中間代謝物として存在することを考慮する必要もあるだろう。今後さらに脂質代謝物を含めたメタボロミクス解析に期待されるところである。

## 謝辞

DNAマイクロアレイによる解析は、城西大学薬学部医療栄養学科 松本明世教授の下で行いました。ここに深謝申し上げます。

<参考文献>

- 1) Duplus E, Forest C. Is there a single mechanism for fatty acid regulation of gene transcription? *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 893-901.
- 2) Jump DB, Botolin D, Wang Y, Xu J, Christian B, Demeure O. Fatty Acid regulation of hepatic gene transcription. *J Nutr* 2005; 135: 2503-6.
- 3) Jump DB. Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 155-64.
- 4) Fujiwara Y, Yokoyama M, Sawada R, Seyama Y, Ishii M, Tsutsumi S, et al. Analysis of the comprehensive effects of polyunsaturated fatty acid on mRNA expression using a gene chip. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2003; 49: 125-32.
- 5) Donaldson SH, Hirsh A, Li DC, Holloway G, Chao J, Boucher RC, et al. Regulation of the epithelial sodium channel by serine proteases in human airways. *J Biol Chem* 2002; 277: 8338-45.
- 6) Narikiyo T, Kitamura K, Adachi M, Miyoshi T, Iwashita K, Shiraishi N, et al. Regulation of prostaticin by aldosterone in the kidney. *J Clin Invest* 2002; 109: 401-8.
- 7) Verghese GM, Tong ZY, Bhagwandin V, Caughey GH. Mouse prostaticin gene structure, promoter analysis, and restricted expression in lung and kidney. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 30 :519-29.
- 8) 佐藤隆一郎, 酒井寿郎 コレステロールホメオスタシスを担う転写因子SREBP 生化学 2004;76:503-8.
- 9) Worgall TS, Sturley SL, Seo T, Osborne TF, Deckelbaum RJ. Polyunsaturated fatty acids decrease expression of promoters with sterol regulatory elements by decreasing levels of mature sterol regulatory element-binding protein. *J Biol Chem* 1998; 273: 25537-40.
- 10) Kim HJ, Miyazaki M, Man WC, Ntambi JM. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs) as regulators of lipid metabolism: polyunsaturated fatty acids oppose cholesterol-mediated induction of SREBP-1 maturation. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967: 34-42.
- 11) Yoshikawa T, Shimano H, Yahagi N, Ide T, Amemiya-Kudo M, Matsuzaka T, et al. Polyunsaturated fatty acids suppress sterol regulatory element-binding protein 1c promoter activity by inhibition of liver X receptor (LXR) binding to LXR response elements. *J Biol Chem* 2002; 277: 1705-11.
- 12) Tobin KA, Steineger HH, Alberti S, Spydevold O, Auwerx J, Gustafsson JA, et al. Cross-talk between fatty acid and cholesterol metabolism mediated by liver X receptor-alpha. *Mol Endocrinol* 2000; 14:741-52.
- 13) Hertz R, Sheena V, Kalderon B, Berman I, Bar-Tana J. Suppression of hepatocyte nuclear factor-4alpha by acyl-CoA thioesters of hypolipidemic peroxisome proliferators. *Biochem Pharmacol* 2001; 61: 1057-62.
- 14) Barbier O, Duran-Sandoval D, Pineda-Torra I, Kosykh V, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha induces hepatic expression of the human bile acid glucuronidating UDP-glucuronosyltransferase 2B4 enzyme. *J Biol Chem* 2003; 278: 32852-60.
- 15) Misawa K, Horiba T, Arimura N, Hirano Y, Inoue J, Emoto N, et al. Sterol regulatory element-binding protein-2 interacts with hepatocyte nuclear factor-4 to enhance sterol isomerase gene expression in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003; 278: 36176-82.
- 16) Takahashi Y, Kushiro M, Shinohara K, Ide T. Activity and mRNA levels of enzymes involved in hepatic fatty acid synthesis and oxidation in mice fed conjugated linoleic acid. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1631 :265-73.
- 17) Berger A, Mutch DM, German JB, Roberts MA. Dietary effects of arachidonate- rich fungal oil and fish oil on murine hepatic and hippocampal gene expression. *Lipids Health Dis* 2002; 1: 2.

## 略歴

---

藤原 葉子(ふじわら ようこ) 学術博士

1981年	お茶の水女子大学家政学部 卒業
1988年	お茶の水女子大学大学院 家政学研究科食物学専攻 修了
1986年	お茶の水女子大学生生活環境研究センター教務補佐員
1994年	オーストラリアペーカー医学研究所客員研究員
1996年	財団法人ヒューマンサイエンス振興財団流動研究員
1997年	お茶の水女子大学生生活科学部講師
1999年	同 助教授
	現在に至る

日本動脈硬化学会評議員、日本栄養・食糧学会評議員、日本栄養・食糧学会関東支部会役員、食の効能評価研究会評議員

[受賞] 日本栄養・食糧学会奨励賞受賞 (1997年)

# 茶の機能 —— 作用メカニズム研究の新展開

静岡県立大学  
食品栄養科学部 教授

伊勢村 護



## 要 旨

最近、緑茶の保健機能に高い関心が寄せられるようになり、世界的にも茶に関する研究が進んでいる。本稿では、茶の生体への作用のメカニズムに関する研究の進展ぶりを、筆者らのデータを交えながら紹介する。お茶には様々な効果があるといわれているが、それは緑茶には多様な化学成分が含まれており、それぞれが独特の生理活性をもっているからである。中でもユニークな成分であるカテキン類に生物活性が強く、特に主成分である(−)-エピガロカテキンガレート(EGCG)が注目される。茶の抗がん作用にEGCGや茶高分子成分のアポトーシス誘導作用が関係している。このアポトーシス誘導には細胞表面Fasタンパク質へのEGCGの結合がきっかけとなる。また、緑茶飲用ががん転移抑制に役立つ可能性もあることがわかってきた。がん転移抑制作用には、EGCGによるマトリックス・メタロプロテアーゼ遺伝子の発現抑制も関与している。緑茶の抗肥満作用には、茶カテキンによる肝臓における脂肪酸の酸化分解に関わる酵素の遺伝子発現上昇作用が関係している。お茶の抗糖尿病作用に関しては、EGCGによる糖新生系酵素の遺伝子発現阻害が関係していると考えられる。また、ラットのガラクトサミン肝炎モデルにおいて、カテキン強化緑茶ドリンクの投与はTNF- $\alpha$ の遺伝子発現を抑え、その産生を抑制し、肝障害を軽減した。これらの例のように、茶の生理機能を遺伝子発現調節の面から解析する研究が進んでいる。すでに細胞における遺伝子発現をDNAチップを用いて解析した研究も報告されている。今後、茶の*in vivo*での遺伝子発現への影響を網羅的に解析し、茶の作用メカニズムの解明に必要なターゲット遺伝子を検索する研究が進展するものと思われる。

\*\*\*\*\*

### <Summary>

Health beneficial effects of tea have attracted much attention and worldwide studies on tea science are now in rapid progress. In this review, I focus mechanistic aspects involved in biological activities of tea by introducing our research findings. Tea exhibits a variety of activities beneficial to human health, because it contains a variety of chemical compounds such as catechins, caffeine, and theanine and because these constituents have their specific biological activities. Notably, catechins are the unique compounds of which epigallocatechin gallate (EGCG) has in most cases the highest biological effects. Green tea has been suggested to have chemopreventive effects, and others and we have shown that the apoptosis-inducing activity is involved in its anti-cancer activity. We have demonstrated that binding of EGCG to cell surface Fas protein can trigger cancer cell apoptosis. We also reported that green tea might prevent tumor

Tea and Health - Mechanistic Aspects of Its Health  
Beneficial Effects

MAMORU ISEMURA, Ph.D.  
Professor,  
Laboratory of Biochemistry,  
School of Food and Nutritional Sciences,  
University of Shizuoka

metastasis by the mechanisms including inhibition of enzyme activities and gene expression of matrix metalloproteinases. The anti-obestic activity of tea may be associated with up-regulation by EGCG of mRNA expression of enzymes involving in the fatty acid oxidation. The anti-diabetic activity may be related to down-regulation of gene expression in gluconeogenic enzymes. In a rat model of galactosamine-hepatitis, we demonstrated that administration of a green tea drink fortified with catechins restored the up-regulated gene expression of TNF- $\alpha$ , resulting in reduced liver injury. Several studies using a DNA chip technology have revealed changes in gene expression associated with an EGCG treatment in cell culture systems. Similar approach should be efficient to clarify *in vivo* effects of tea and to identify the genes associated with its health-supporting activity.

### 1. はじめに

健康は空気に似て、失ったときにそのありがたさを実感する。最近、緑茶の保健機能に高い関心が寄せられるようになり、緑茶ドリンクの売れ行きが急速に伸びている。総務省家計調査によると、平成17年7月の一世帯あたりの緑茶購入量は前年同月比17.8%増で、5月以来3ヶ月連続で前年を上回っている。緑茶ドリンクがリーフ茶販売を後押しし始めた。外国、特にアメリカへの緑茶輸出も最近増加してきており、世界的に緑茶の保健効果に対する期待が強まってきていると思われる。

緑茶は最初、薬としてわが国にもたらされた。科学的知識のない時代に、人々は自らの体験から緑茶が体にいいことを知っていた。鎌倉時代、宋から帰国した栄西禪

師は「喫茶養生記」を著し、茶は養生の仙薬なり、延命の妙薬なり、と書いた。具体的な茶の効用として、1) 酒をさまし、眠気をとる、2) 気持ちを高揚させ、悦びと希望をもたらす、3) 傷を治し、利尿、便秘を整え、病気の予防効果がある、4) 疲労感をやわらげる、などを挙げている。また、江戸時代、貝原益軒は「養生訓」を著して、多くの人がお茶を飲むようになったと記し、唐代の医者である陳臓器はお茶を飲むと痩せてあぶらをもらすと言っている、と注意を促している。

今日では、緑茶が健康に良い理由が科学的に明らかになってきた。本稿では、茶の生体への作用のメカニズムに関する研究の進展ぶりを、筆者らのデータを交えながら紹介することとする。

表1 緑茶成分と生物活性

Table 1 Chemical Constituents of Green Tea and Their Biological Activities

緑茶成分	機能・効能	緑茶成分	機能・効能
<b>水溶性成分 (20~30%)</b>		<b>不溶性成分 (70~80%)</b>	
カテキン類 (10~18%)	抗酸化、抗突然変異、抗がん、抗動脈硬化、血中コレステロール低下、血圧上昇抑制、血糖上昇抑制、血小板凝集抑制、抗菌、抗ウイルス、虫歯予防、抗肥満、抗アレルギー、腸内フローラ改善、消臭、環境ホルモンの作用抑制、脳障害軽減	サポニン (0.4%)	抗喘息、血圧低下、抗肥満
カフェイン (2~3%)	中枢神経興奮、睡眠防止、強心、利尿、抗喘息、代謝亢進 (サーモジェニック効果)	食物繊維 (3~7%)	胆汁酸排泄促進、血漿コレステロール低下、肝機能改善
テアニン (0.6~2%)	精神リラックス、抗がん剤の作用増強、アルツハイマー病予防	茶高分子成分 (1~2%)	抗がん
$\gamma$ -アミノ酪酸 (0.1~0.2%)	血圧上昇抑制、抑制性神経伝達	<b>不溶性成分 (70~80%)</b>	
フラボノール (0.7~1.2%)	毛細血管抵抗性増加、抗酸化、血圧降下、消臭	タンパク質 (24~31%)	栄養素
複合多糖 (0.6%)	血圧上昇抑制、糖尿病予防、肝障害予防	食物繊維 (32~44%)	便秘防止、大腸がん予防
ビタミンC (60~260mg%)	抗壊血病、抗酸化、がん予防	ビタミンE (17~68mg%)	抗酸化、がん予防、抗不妊
		$\beta$ -カロテン (3~21mg%)	抗酸化、がん予防、免疫反応増強
		フッ素	虫歯予防
		亜鉛	味覚異常防止、皮膚炎防止、免疫能低下抑制
		セレン	抗酸化、がん予防、心筋障害防止

表2 緑茶葉のカテキン含量

Table 2 Catechin Contents in Green Tea Leaves

カテキン	茶葉全カテキン中の比率例 (%)
(-)-エピカテキン	10
(-)-エピカテキンガレート	11
(-)-エピガロカテキン	22
(-)-エピガロカテキンガレート	54
(+)-カテキン	2
(+)-ガロカテキン	1

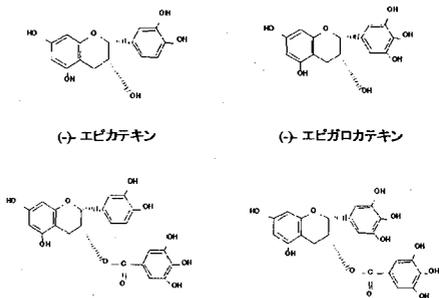


図1 緑茶カテキンの化学構造  
Figure 1 Chemical Structures of Green Tea Catechins

## 2. 茶の成分と効能

お茶には様々な効能があるといわれているが、それは緑茶には、表1に示すような多様な化学成分が含まれており、それぞれが、独特の生理活性をもっているからである。

栄養面からみると、お茶の葉には、炭水化物 (46%)、タンパク質 (24%)、脂質 (4.6%)、ミネラル (5.4%)、ビタミンなどの栄養分が含まれているが、他に特有の茶カテキン (タンニン) (15%) やカフェイン (2%)、 $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) などが含まれている。飲用する緑茶にはカテキン類、カフェイン、テアニン、GABAなどが溶けているので、これらのもつ生理作用が期待できる。一方、茶葉成分の70~80%は水に溶けないので、茶の効能成分を効率良く摂るには、茶葉ごと食べる茶食がよいことになる。

茶の苦味、渋味の主体はタンニンと呼ばれているが、その主成分は、カテキン類である。カテキンという語は、豆科植物 *Acacia catechu* に由来している。緑茶に含まれるカテキンの主なものは (-)-エピカテキン、(-)-エピガロカテキン、(-)-エピカテキンガレート、(-)-エピガロカテキンガレート (EGCG) で、EGCGが主成

分である (表2、図1)。

紅茶には、カテキン2分子が縮合したテアフラビンやそのガロイルエステル体が存在し、これらは紅茶の生理活性の主体である場合も多い。これらのカテキン類は茶ポリフェノールとも呼ばれる。

## 3. 抗がん作用

静岡県産の緑茶の産地では胃がんの標準化死亡比が低く、緑茶摂取の多い中川根町では胃がんによる死亡率が全国平均の約5分の1 (男性) と低いことから、緑茶ががんの発生を抑制している可能性がある<sup>1)</sup>。緑茶は1990年のアメリカのデザイナーフーズ計画にも取り入れられ、がんの化学予防の見地から世界的にもその研究が盛んになってきている。最近の細胞や動物を使った実験で、茶の抗がん作用にアポトーシスが関係していることが明らかになってきた。また、緑茶飲用ががん転移抑制に役立つ可能性もあることがわかってきた。

### (1) 茶成分のアポトーシス誘導作用

#### 1) アポトーシス

アポトーシスという細胞死の概念はKerrら<sup>2)</sup>によって1972年に提出されたもので、形態学的に細胞の縮小や断片化が起こり、細胞が膨潤して壊れてしまうネクロシス (壊死) とは区別される。アポトーシスは生理的条件下で細胞自らが積極的に引き起こす細胞死 (自殺) であり、発生の過程で不要な細胞が生理的に死滅することにより個体が完成していくためにも必要な過程である。アポトーシスは放射能、薬剤、ウイルス感染などによって引き起こされる病理的条件下でも起こる。したがって、がん細胞にアポトーシスを起こさせれば、がんを抑制することができる。事実、多くの抗がん剤が、がん細胞にアポトーシスを誘導することがわかっている<sup>3)</sup>。

#### 2) カテキン類のアポトーシス誘導作用

Hibasamiら<sup>4)</sup>は1996年にヒト白血病Molt4B細胞を用いてカテキン類がアポトーシスを誘導することによってがん細胞の増殖を抑制することを初めて明らかにした。Saekiら<sup>5)</sup>もヒト白血病U937細胞を使ってEGCGにこの作用があることを確かめている。続いてHibasamiら<sup>6)</sup>は、緑茶カテキン抽出物やEGCGがヒト胃がんKATOIII細胞にもアポトーシス

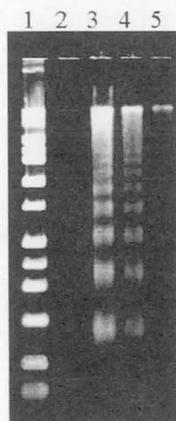


図2 EGCGのアポトーシス誘導作用

ヒト胃がんMKN45細胞に対しEGCGは濃度依存的にアポトーシスに特徴的なDNAの断片化を誘導した。(1)：サイズマーカーDNA、(2～5)：それぞれEGCGの濃度0、400、200、100  $\mu$ M。

Figure 2 Apoptosis-inducing Activity of EGCG

EGCG induced the DNA fragmentation characteristic of apoptosis in a dose-dependent manner. 1, DNA size marker; 1-5, EGCG at concentrations of 0, 400, 200, 100  $\mu$ M, respectively.

を誘導することを明らかにし、筆者らも<sup>7)</sup>ヒト胃がんMKN45細胞において同様の結果を得ている(図2)ので、緑茶飲用が胃がん予防に役立つ可能性が示されたといえる。この他、白血病、類上皮がん、肺がん、腸がん、前立腺がんなど多くのがん細胞に緑茶成分がアポトーシスを誘導することがわかっている<sup>8-12)</sup>。

一方、正常細胞とがん細胞に対するカテキン類の作用には違いがあり、EGCGはがん細胞の方にずっと強く作用することが明らかになっている<sup>11)</sup>。

### 3) カテキン誘導体のアポトーシス誘導作用

Hibasamiら<sup>13)</sup>は緑茶に含まれるカテキン類以外に紅茶テアフラビン類にもアポトーシス誘導活性があることを報告している。Saekiら<sup>5)</sup>はU937細胞を用いて同様の結果を得た。彼らはまた半発酵茶ウーロン茶の成分テアシネンシンDや化合物OH-5にアポトーシス誘導活性があることを認めた。テアシネンシンDやOH-5はEGCGを胆汁や血漿で処理すると生成することから、EGCGが体内で代謝されるときにも生成すると考えられ、体内吸収後のEGCGの代謝中間体にもアポトーシス誘導活性があると考えられることができる。

### 4) 茶高分子画分のアポトーシス誘導作用

Hayakawaら<sup>14)</sup>はカテキン類のような低分子物質以外に緑茶、紅茶、ウーロン茶、プーアル茶の各熱湯抽出物を各種有機溶媒で抽出し、残りの水溶性画分を水に対して透析して得られる高分子成分にもアポトーシス誘導活性があることを明らかにした。これらはMKN45細胞や大腸がんWiDr細胞にもアポトーシスを誘導することから、胃がんや大腸がんの抑制に働く可能性がある。これらの高分子画分には抗腫瘍活性があることがNakamuraら<sup>15)</sup>によりすでに明らかにされていた。茶高分子画分は、従来から知られている発がん抑制の他に、アポトーシス誘導により茶によるがん抑制に寄与すると考えられる。

### 5) 茶成分によるアポトーシス誘導のメカニズム

これまでに、茶成分によるアポトーシス誘導のメカニズムとして、(a) 活性酸素の関与<sup>16,17)</sup>、(b) 細胞周期停止<sup>12, 18, 19)</sup>、(c) 転写因子NF- $\kappa$ Bの活性化阻害<sup>20)</sup>、(d) TNF- $\alpha$ 遺伝子発現の阻害<sup>12, 21)</sup>などが提唱されている。

しかし、いずれもEGCGの最初の作用標的分子が何であることを明らかにしていなかった。最近、Hayakawaら<sup>22)</sup>はEGCGの最初の作用標的がFasタンパク質であることを示した。EGCGを固定化したカラムにU937細胞抽出物をかけ、抗Fas抗体を用いて調べると、結合画分に抗Fas抗体と反応するタンパク質があることがわかった。イムノプロット法によっても結合画分に抗Fas抗体と反応する45kDaタンパク質が存在することが示され、Fasタンパク質とEGCGの結合が証明された。Fas-Fasリガンド系はアポトーシスの主要経路のひとつであり、Fasリガンドや作動性抗Fas抗体が細胞表面のFasタンパク質に結合すると、カスパーゼ8が活性化されてカスパーゼカスケードが動き、アポトーシスが起る。実際にEGCG処理によってカスパーゼ8が活性化されること、またカスパーゼ8阻害剤によりEGCG誘導のアポトーシスが阻害されることがわかった。

### 6) *in vivo*でのアポトーシス誘導

EGCGや緑茶カテキンのアポトーシス誘導作用が実際に生体内でもがん抑制に関わっていることは、いくつかの実験で示されている。

Ohishiら<sup>23)</sup>はラットのアゾキシメタン誘発大腸発がん系で、EGCG投与群では非投与群に比べて前

がん病変が少ないことを報告している。このとき EGCG 投与群ではアポトーシス発生頻度が0.041%で、非投与群の0.033%より増加していた。非ステロイド性抗炎症剤スリダグもこの前がん病変を抑制するが、EGCGとの併用でさらに抑制が強まり、アポトーシス発生頻度も有意に上昇することがわかった。一方、類似の実験系で、紅茶抽出物投与群では腸腫瘍の数がコントロールよりも少なく、アポトーシス細胞の数を増加させるが、緑茶抽出物投与群ではアポトーシスの増加はなく、むしろ腫瘍数がコントロールより多かったというGaderniら<sup>24)</sup>の報告もある。

Guptaら<sup>25)</sup>は、遺伝子改変により作製した前立腺がんモデル動物TRAMPマウスに茶ポリフェノールを投与すると、アポトーシス頻度が上昇し、腫瘍形成が激減することを報告している。

## (2) がん転移阻害作用

近年、がんが日本人の死亡原因の1位になっているが、がん転移を抑制することができれば、がんによる死亡率を大幅に下げることができる。緑茶や緑茶成分の投与が動物実験系ではがんの転移を抑制することがわかってきた。

### 1) がん転移阻害の動物実験

1992年に、EGCGを主成分とする緑茶カテキン混合物をマウスに経口投与することによって、B16メラノーマ細胞や肺がん細胞の肺への転移が強く抑制されることがTaniguchiら<sup>26)</sup>によって報告された。

Sazukaら<sup>27)</sup>は、市販マウス肺がんLL2細胞から肺への高転移性株LL2-Lu3を樹立し、その肺転移に対する緑茶投与の効果調べた。10<sup>6</sup>個のLL2-

Lu3細胞を同系のマウスであるC57BL/6(7週齢、雄)の背皮下に移植し、3週間後に肺コロニー数を計測した結果、1gの緑茶の50ml熱水抽出物を与えた群では、水を与えた群に比べ、肺転移数は55%程度に抑制されていることがわかった。以上のように、動物実験系では緑茶や緑茶カテキンの経口投与により、がん転移が抑制されることが明らかになった。

### 2) がん転移阻害作用のメカニズム

がん転移の過程(図3)にはがん細胞と内皮細胞や内皮基底膜との相互作用が含まれているので、この相互作用を阻害するような物質はがん細胞の転移を抑制する可能性がある。筆者ら<sup>28)</sup>は、マウス肺がん3LL細胞の培養ウシ肺動脈内皮細胞への接着が、EGCGなどのガロイル基を持つカテキンによって著しく阻害されることを示した。このように、茶成分ががん細胞の内皮細胞への接着を阻害するという結果は、動物実験で転移が抑制されたという結果の少なくとも一部の説明になるとと思われる。

### 3) マトリックス・メタプロテアーゼ(MMP)活性阻害

図2で示したように、転移の過程には、がん細胞が血管内皮基底膜を破って血管外へ脱出する過程がある。この浸潤過程はマトリゲルという人口基底膜物質を使って、*in vitro*系でモデル実験を行うことができる。Sazukaら<sup>27)</sup>は高肺転移性のLL2-Lu3細胞と緑茶またはその成分であるカテキン類を同時に培養するとがん細胞の浸潤が著しく抑制されることを認めた。緑茶成分によるマトリゲル浸潤阻害のメカニズムとして次に述べるように、コラゲナーゼを阻害する作用が考えられる。

Sazukaら<sup>29)</sup>は、がん細胞の浸潤転移に深く関わっているコラゲナーゼであるMMP-2とMMP-9を主成分とするMMP画分を、LL2-Lu3細胞の無血清培養培地から分離した。この画分のIV型コラゲナーゼ活性を蛍光ラベルしたIV型コラーゲンを用いて測定した結果、EGCGは濃度依存的にMMPを阻害することがわかった(図4)。一方、(+)-カテキンや(-)-エピカテキンは少なくとも100 $\mu$ Mまでは阻害がみられなかった。以上の結果から、ガレート基をもつカテキンががん細胞のコラゲナーゼを阻害して内皮基底膜の分解を抑制する結果、転移が抑制されることが考えられる。

Garbisaら<sup>30)</sup>は、EGCGはMMP-2とMMP-9を阻

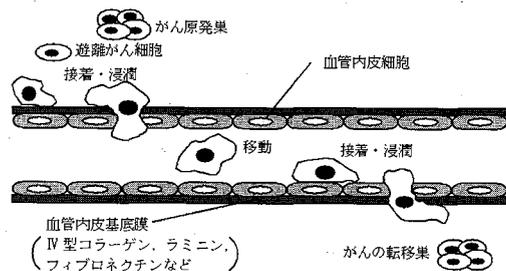


図3 がんの転移過程

Figure 3 A Model for Cancer Metastasis

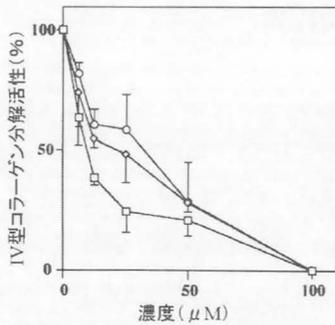


図4 カテキン類のコラーゲナーゼ阻害活性  
EGCG(□)、テアフラビン(◇)、テアフラビンジガレート(○)はLL2-Lu3細胞由来のMMPを濃度依存的に阻害した。  
Figure 4 Collagenase Inhibitory Activity of Catechins  
EGCG (□), theaflavin (◇), theaflavin digallate (○) inhibited the MMP activities from LL2-Lu3 cells in a dose-dependent manner.

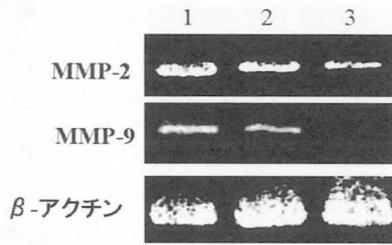


図5 HT1080細胞のMMP遺伝子発現に対するEGCGの効果 (RT-PCR法)  
EGCG処理によってβ-アクチンに対するMMP-2、MMP-9のバンドの相対的な濃度が減少し、これらの遺伝子発現がEGCGの濃度依存的に抑制されることがわかった。1~3のそれぞれEGCGの濃度: 0, 4, 4,000 nM。  
Figure 5 Effects of EGCG on Gene Expression of MMP from HT1080 Cells as Examined by Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction  
EGCG caused reduced fluorescence of PCR products for MMP-2 and MMP-9 relative to that for β-actin in a dose-dependent manner, indicating down-regulation for these genes. 1-3, EGCG concentrations at 0, 4, 4,000 nM, respectively.

害し、マトリゲル浸潤をEGCGの血中濃度に相当する濃度以下で50%阻害することを報告している。すなわち、EGCGがIC<sub>50</sub>=20 μMおよび50 μMでヒト線維肉腫HT1080細胞のMMP-2およびMMP-9をそれぞれ阻害し、また、0.1 μMで50%以下にマトリゲル浸潤を抑制するという結果であった。このことはEGCGが血管新生や転移を予防する経口投与剤として有効である可能性を示している。

最近、Yamakawaら<sup>31)</sup>は、MT1-MMPをEGCGが阻害することが転移抑制に関係していることを示す結果を報告している。その他、がんの浸潤・転移に必要なウロキナーゼ阻害<sup>32)</sup>、がんの増殖や転移に必要な血管新生阻害<sup>33)</sup>なども転移抑制メカニズムとして考えられる。

#### 4) MMP遺伝子発現阻害

筆者ら<sup>34)</sup> (図5) およびMaeda-Yamamotoら<sup>35)</sup>は、HT-1080細胞においてEGCGがMMP-2、MMP-9のmRNA発現を低下させること、さらにMaeda-Yamamotoら<sup>35)</sup>はMT1-MMPの遺伝子発現も低下させることを報告している。緑茶カテキンは、直接がん細胞のMMP酵素活性を阻害するだけでなく、その発現を抑制し、全体としてがんの浸潤、転移の抑制に働くものと考えられる。

### 4. 抗肥満作用

貝原益軒は「養生訓」の中で、中国の陳臓器はお茶を飲むと痩せてあぶらをもらすと言っている、と注意を促しているが、体脂肪が気になる現代人にとっては、お茶のダイエット効果はありがたい効能である。

#### (1) ヒトに対する効果

Nagaoら<sup>36)</sup>は、平均年齢36歳、平均BMIが25.1の男性27名を3群に分け、茶カテキン101.5 mg、555.4 mgまたは901.9 mgを含む飲料摂取の影響を調べた結果、555.4 mg、901.9 mg群で体脂肪低減効果があることを明らかにした。さらに、茶カテキン126 mg/340 mlを含む飲料をコントロールとし、588 mg/340 mlを含むものをカテキン飲料として、BMIが24~30 (平均26.5) の成人男性43人とBMIが平均25.9の閉経後の女性37人を対象にして、12週間、1日1本飲用の効果をみると、コントロール群に比べてカテキン飲料群でBMIが0.49、体脂肪重量が1.37 kg減少していることが明らかになった。この試験ではカフェイン含量はほぼ同じなので、この効果はカテキンによるものと考えられる。このような茶カテキンの効果はBMIの高い人において現われやすいこともわかっている。

#### (2) 抗肥満作用のメカニズム

##### 1) 脂肪酸の分解促進・合成抑制

ヒトが緑茶のエタノール抽出物のカプセル (90 mgのEGCGと50 mgのカフェインを含む) を1日3回摂取した場合、エネルギー消費量が増大し、呼吸商が低下し、茶抽出物が体内の熱産生と脂質の酸化を促進する効果があることがDullooら<sup>37)</sup>により報告されている。高脂質食 (30%脂質) を与えて肥満を誘発したマウスを使った実験でも、Muraseら<sup>38)</sup>により、茶カテキン (0.5%) が肝臓における脂肪酸の酸化分解に関わる酵素の遺伝子発現を上昇させる結果、酵素の量が多くなり、酵素活性が高まり、結果として脂肪酸の分解が促進されることが示されている。

Zhengら<sup>39)</sup>は普通の飼料を用いて緑茶および緑茶成分のマウスにおける抗肥満作用を検討し、0.05%カフェイン、0.3%カテキンおよび0.05%カフェイン+カテキン含有飼料の投与群で肝臓の脂肪酸合成酵素量がコントロール群に比べて減少し、とくにカフェイン+カテキン投与群では顕著に低下していることを認めた。このとき、カフェインおよびカフェイン+カテキン群で腹腔内脂肪重量の減少がみられ、カテキンとカフェインの組み合わせが強い効果を見出すことを明らかにしている。

以上のように、脂肪酸の合成の抑制・酸化分解の促進という両面からの働きによって、茶成分が抗肥満作用を現わすと考えることができる。

## 2) リパーゼ阻害作用

Hanら<sup>40)</sup>は、ラットに投与した中性脂肪の吸収が、茶カテキンを同時に投与すると1時間後にはかなり抑制されること、また、緑茶ドリンク製造のときに使われる120℃、5分の加熱処理をした場合にカテキンの異性化が起こるが、この場合でも同様の脂肪吸収抑制効果があることを明らかにした。また、茶カテキンや熱処理カテキンが臍リパーゼの活性を阻害すること、EGCGなどのエステル型カテキンにこの阻害活性があることもわかった。Nakaiら<sup>41)</sup>も、同様にエステル型カテキンのリパーゼ阻害作用を報告しており、ウーロン茶由来のカテキン誘導体にはさらに強いリパーゼ阻害作用があるという。

以上のように、茶カテキンのリパーゼ阻害作用によって脂肪の分解が抑制され、体内への脂肪吸収が抑えられることも、茶の抗肥満作用のメカニズムの一つとして考えられる。

## 5. 抗糖尿病作用

厚生労働省が2002年に行った糖尿病実態調査によると、成人のほぼ6人に1人に糖尿病の疑いがある。この調査では、糖尿病が強く疑われる人が740万人、可能性が否定できない人は880万人で計1620万人であった。糖尿病性網膜症 (失明)、腎臓障害 (尿毒症)、神経障害などの恐ろしい合併症を引き起こす疾病であるにもかかわらず、糖尿病が強く疑われる人のうち治療を受けていない人が半数にもなっている。

### (1) お茶と糖尿病

お茶と糖尿病との関わりについては、林 栄一 静岡薬科大学名誉教授の著書<sup>42)</sup>の中に次のような主旨の記述がある。昭和の初期の頃、京都大学病院の養和田博士が糖尿病を併発している肺結核患者の観察をきっかけに、糖尿病患者9例に抹茶1.5 gを40 mlの水に懸濁したものを毎日3回服用させた。その結果、尿中の糖が陰性を示した例は4例、弱陽性を示した例4例、陽性1例であって、一応、糖尿病に対する抹茶の効果が確認された。

最近では、22人の健康人に1.5gの粉末緑茶を飲ませた後、75gのブドウ糖を与え、負荷試験をした結果、30分後や2時間後の血糖値の有意な低下が認められたというTsunekiら<sup>43)</sup>の報告がある。また、高血糖者8人(血糖値: 240±65 mg/dl)に緑茶カテキン1日500 mgを4ヶ月間投与すると、血糖値が100±35 mg/dlの正常範囲になったと金谷ら<sup>44)</sup>が報告している。

Yamadaら<sup>45)</sup>によると、2型糖尿病患者を対象とした調査研究において1日7杯以上の緑茶飲用者と3杯以下の2つのグループに分けた場合、高飲用者群の方が血圧が有意に低かった。しかし、腎症、網膜症、神経障害においては、これら2群間で有意差はみられなかった。ただし、腎症は高飲用者群で低い傾向がみられている。この点では緑茶非飲用群の53.8%が腎症合併患者であるのに対して緑茶飲用群では37.6%で、有意に低かったという吉原ら<sup>46)</sup>のデータと矛盾しない。一方、ごく最近になってRyuら<sup>47)</sup>は2型糖尿病患者に1日9gの緑茶を4週間投与しても空腹時血糖値や血清トリグリセリドなどに影響がなかったと報告している。

動物実験では、緑茶の抗糖尿病作用を示す多くのデータがある。その作用メカニズムを明らかにしていくとともに、ヒトに対する緑茶の効果について、さらに検証し

ていくことが必要である。

(2) 抗糖尿病作用のメカニズム

1) 酵素阻害

でんぷん分解酵素である $\alpha$ -アミラーゼの阻害剤やショ糖分解酵素であるスクラーゼの阻害剤の中には糖尿病治療剤として知られているものがあり、これらの酵素を阻害する物質は血糖値の急激な上昇を抑え、糖尿病の進展を抑えることができると考えられる。

Haraら<sup>48, 49)</sup>は緑茶カテキン類や紅茶テアフラビン類がヒト唾液由来の $\alpha$ -アミラーゼやラット小腸膜由来のスクラーゼを阻害することを明らかにした。金谷<sup>50)</sup>は可溶性でんぷんをボランティアに経口投与し、茶カテキンの効果を調べた結果、緑茶カテキン投与の30分後および1時間後において血糖値がカテキン非摂取のときに比べて有意に低くなっていることを報告しており、カテキンのアミラーゼ阻害作用がヒトでも効いていると考えられる。

2) 糖新生系酵素発現阻害

細胞において糖以外の生体成分からブドウ糖ができることを糖新生というが、最近になって、茶カテキンがホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) やグルコース-6-フォスファターゼな

どの糖新生系酵素の遺伝子発現を抑制することにより、抗糖尿病活性を示すことがわかってきた<sup>51)</sup>。これらの酵素は糖尿病にも大きく関係している酵素であり、2型糖尿病モデル動物でPEPCKのmRNAが大幅に上昇していることが知られているし<sup>52)</sup>、PEPCKを過剰発現させた遺伝子改変マウスは糖尿病様の症状を示す<sup>53)</sup>。

Koyamaら<sup>54)</sup>は、緑茶微粉末を加えた粉末飼料をマウスに投与し、7日後の肝のPEPCKのmRNAレベルを調べた。その結果、緑茶は肝のPEPCKやグルコース-6-フォスファターゼの遺伝子発現を抑制することがわかった (図6)。この緑茶に含まれると考えられる量のEGCGを加えた飼料でも同様の効果がみられた。以上の結果から、緑茶には糖新生を抑制する効果があると考えてよく、EGCGがPEPCKなどの遺伝子発現レベルを下げることにより、グルコース産生を抑制し、抗糖尿病作用を示すと考えられる。

6. 抗肝炎作用

最近、掛川市立総合病院の鮫島ら<sup>55)</sup>は、C型肝炎治療に対してインターフェロン・リバビリン併用療法に緑茶粉茶の投与を加えることにより、9例中5例が完治し、残り3例の肝機能が正常範囲に保たれ、三者併用治療の有効率が89%であったと報告している。この場合のメカニズムは明らかでないが、今後の展開が期待される。

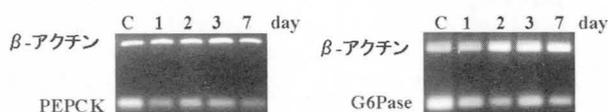


図6 マウス肝の糖新生系酵素の遺伝子発現に対する緑茶食の効果 (RT-PCR法)

2%緑茶食を投与したマウスの肝では、普通食のマウスの肝(C)に比べ $\beta$ -アクチンに対するPEPCKおよびグルコース-6-フォスファターゼ(G6Pase)のバンドの相対的な濃さが薄くなり、投与経日的にこれらのmRNA量が低下していることがわかった。

Figure 6 Effects of a Green Tea Diet on Gene Expressions of Gluconeogenic enzymes as Detected by RT-PCR

A 2% green tea diet caused time-dependently reduced fluorescence of PCR products for phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) and glucose-6-phosphatase (G6Pase) relative to that for  $\beta$ -actin in the mouse liver, indicating down-regulation for these genes. 1, regular diet; 2-4, green tea diet for 1, 2, 3, and 7 days.

(1) ガラクトサミン肝炎

ヒトのウイルス性肝炎のモデルとしてラットのガラクトサミン肝炎が知られている。ラットに500~2,000 mg/Kgのガラクトサミンを1回腹腔内に注射すると血中のアラニンアミノトランスフェラーゼなどの酵素活性が上昇し、24時間後には肝の壊死がみられる<sup>56)</sup>。

1992年、林ら<sup>57)</sup>はラットに緑茶抽出物を投与すると肝障害が有意に軽減することを示した。Sugiyamaら<sup>58, 59)</sup>は緑茶抽出物を有機溶媒を用いて分画し、ガラクトサミン肝炎抑制効果を調べた結果、フラボノイド配糖体や水溶性多糖体などが活性物質であることを明らかにした。

最近、Abeら<sup>60)</sup>は同様の系で、緑茶カテキンを540 mg含む緑茶ドリンク (花王製品 ヘルシア) を投与すると肝障害が軽減し、このとき、ガラクトサミン投与で起こる肝のTNF- $\alpha$ およびIL-1 $\beta$ のmRNAのレベル上昇が抑え

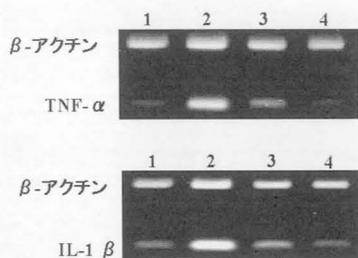


図7 ラットガラクトサミン肝炎におけるサイトカイン遺伝子発現に対するカテキン強化緑茶ドリンクの影響 (RT-PCR法)

ガラクトサミン (500 mg/Kg) 投与ラットの24時間後の肝におけるTNF- $\alpha$ およびIL-1  $\beta$ の遺伝子発現 (2) は緑茶投与により抑制された(3)。(1)、(4)はガラクトサミンを投与せず、水道水(1)または緑茶ドリンク(4)を投与した場合を示す。

Figure 7 Effects of a Green Tea Drink with a High Content of Catechins on Gene Expressions of Cytokines as Detected by RT-PCR in a Model of Rat Galactosamine Hepatitis

A green tea drink with fortified with catechins caused reduced fluorescence of PCR products for TNF- $\alpha$  and IL-1  $\beta$  relative to that for  $\beta$ -actin in the rat liver, indicating down-regulation for these genes. 1, liver from the control rat; 2, liver from the rat with hepatitis; 3, liver from the rat with hepatitis given a green tea drink; 4, liver from the rat given a green tea drink.

られること明らかにした (図7)。ガラクトサミン肝炎ではTNF- $\alpha$ を介した肝細胞アポトーシスの関与が示唆されており、また、上述したようにEGCGはがん細胞のTNF- $\alpha$ の遺伝子発現を抑制することが知られているので、緑茶ドリンク中のカテキンがTNF- $\alpha$ の遺伝子発現を抑え、その産生を抑制することによりアポトーシスを抑え、肝障害を軽減したと考えられる。

## 7. 今後の展開

2005年10月はじめの時点で茶の効能に関する発表論文数をPubMedで検索すると、がん、心臓血管病、高血圧、アレルギー、糖尿病、動脈硬化に関連するものが、それぞれ1570 (870)、632 (155)、141 (103)、123 (80)、152 (75)、113 (58) ヒットした。カッコ内に示した2001年7月時点での検索結果と比較すると、ここ4年ほどの間に、それまでの約2倍近く研究が伸びていることがわかる。緑茶と脳をキーワードとしたときは、75件がヒットし、アルツハイマー病の予防の可能性も追究されてきている。今後、作用メカニズムの面から特に遺伝子

発現への影響に注目した研究が発展すると思われる。

今回、がん、肥満、糖尿病、肝炎に対する茶成分による抑制メカニズムについて、遺伝子発現への影響を調べた研究例をいくつか紹介した。これまでに細胞における遺伝子発現をDNAチップを用いて解析した研究も数例報告されている<sup>61-64</sup>。今後、茶の*in vivo*での遺伝子発現の影響を網羅的に解析し、茶の作用メカニズムの解明に必要なターゲット遺伝子を検索していくことが求められる。

一方、細胞レベルや動物実験系で明らかになった茶の機能が、はたしてヒトの場合にもあてはまるのかどうかを明らかにしていくことが、今後の大きな課題である。これには疫学調査研究が欠かせないが、単なる聞き取り調査に基づくのではなく、血中や尿中の茶成分やその代謝物を指標にした摂取量を定量化した研究<sup>65, 66</sup>が行われることを期待したい。また、がん<sup>67, 68</sup>や糖尿病<sup>47</sup>などで試みられている臨床介入試験のデータの積み重ねが茶の効能の検証に必要であることは言うまでもない。

こうした研究の進展に伴い、緑茶サプリメントなどの消費が拡大するものと思われるが、最近、EU圏でExoliseとよばれるEGCG換算で25%のカテキンおよび5~10%カフェインを含む製品によって劇症肝炎が起こったという症例が報告されている<sup>69</sup>。サプリメントとして摂取する場合、その使用量などに充分注意する必要がある、安全性評価の研究も必要である。

## <謝辞>

本稿の執筆の機会を下さいました原 征彦博士に感謝いたします。また、筆者の研究にご協力下さり、研究を進展させて下さった方々に厚くお礼申し上げます。

## <参考文献>

- 1) I. Oguni, K. Nasu, Y. Ota, *et al.*: *Jpn J Nutr.* 47, 93 (1989)
- 2) J. F. Kerr, A. H. Wyllie and A. R. Currie: *Br J Cancer.* 26, 239 (1972)
- 3) H. Gunji, S. Kharbanda and D. Kufe: *Cancer Res.* 51, 741 (1991)
- 4) H. Hibasami, Y. Achiwa, T. Fujikawa, *et al.*: *Anticancer Res.* 16, 1943-6 (1996)

- 5) K. Saeki, M. Sano, T. Miyase, *et al.*: *Biosci Biotechnol Biochem.* 63, 585 (1999)
- 6) H. Hibasami, T. Komiya, Y. Achiwa, *et al.*: *Oncol Rep.* 5, 527 (1998)
- 7) M. Isemura, K. Saeki, T. Kimura, *et al.*: *Biofactors.* 13, 81 (2000)
- 8) Y. Zhao, J. Cao, H. Ma, *et al.*: *Cancer Lett.* 121, 163 (1997)
- 9) N. Ahmad, D. K. Feyes, A. L. Nieminen, *et al.*: *J Natl Cancer Inst.* 89, 1881 (1997)
- 10) G. Y. Yang, J. Liao, K. Kim, *et al.*: *Carcinogenesis.* 19, 611 (1998)
- 11) Z. P. Chen, J. B. Schell, C. T. Ho, *et al.*: *Cancer Lett.* 129, 173 (1998)
- 12) H. Fujiki, M. Suganuma, S. Okabe, *et al.*: *Mutat Res.* 402, 307 (1998)
- 13) H. Hibasami, T. Komiya, Y. Achiwa, *et al.*: *Int J Mol Med.* 1, 725 (1998)
- 14) S. Hayakawa, T. Kimura, K. Saeki, *et al.*: *Biosci Biotechnol Biochem.* 65, 459 (2001)
- 15) Y. Nakamura, I. Kawase, S. Harada, *et al.*: In "Food Factors for Cancer Prevention", eds. H. Ohigashi, *et al.*: Springer-Verlag, Tokyo, 138 (1997)
- 16) G. Y. Yang, J. Liao, C. Li, J. *et al.*: *Carcinogenesis.* 21, 2035 (2000)
- 17) K. Saeki, N. Kobayashi, Y. Inazawa, *et al.*: *Biochem J.* 368, 705 (2002)
- 18) N. Ahmad, P. Cheng and H. Mukhtar: *Biochem Biophys Res Commun.* 275, 328 (2000)
- 19) M. Ohata, Y. Koyama, T. Suzuki, *et al.*: *Biomed Res.* 26, 1 (2005)
- 20) N. Ahmad, S. Gupta and H. Mukhtar: *Arch Biochem Biophys.* 376, 338 (2000)
- 21) S. Okabe, Y. Ochiai, M. Aida, *et al.*: *Jpn J Cancer Res.* 90, 733 (1999)
- 22) S. Hayakawa, K. Saeki, M. Sazuka, *et al.*: *Biochem Biophys Res Commun.* 285, 1102 (2001)
- 23) T. Ohishi, Y. Kishimoto, N. Miura, *et al.*: *Cancer Lett.* 177, 49 (2002)
- 24) G. Gaderni, C. De Filippo, C. Luceri, *et al.*: *Carcinogenesis.* 21, 1965 (2000)
- 25) S. Gupta, K. Hastak, N. Ahmad, *et al.*: *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 98, 10350 (2001)
- 26) S. Taniguchi, H. Fujiki, H. Kobayashi, *et al.*: *Cancer Lett.* 65, 51 (1992)
- 27) M. Sazuka, S. Murakami, M. Isemura, *et al.*: *Cancer Lett.* 98, 27 (1995)
- 28) M. Isemura, Y. Suzuki, K. Satoh, *et al.*: *Cell Biol Int.* 17, 559 (1993)
- 29) M. Sazuka, H. Imazawa, Y. Shoji, *et al.*: *Biosci Biotechnol Biochem.* 61, 1504 (1997)
- 30) S. Garbisa, L. Sartor, S. Biggin, *et al.*: *Cancer.* 91, 822 (2001)
- 31) S. Yamakawa, T. Asai, T. Uchida, *et al.*: *Cancer Lett.* 210, 47 (2004)
- 32) J. Jankun, S. H. Selman, R. Swiercz *et al.*: *Nature.* 387, 561 (1997)
- 33) Y. Cao and R. Cao: *Nature.* 398, 381 (1999)
- 34) M. Isemura, K. Saeki, T. Minami, *et al.*: *Ann N Y Acad Sci.* 878, 629 (1999)
- 35) M. Maeda-Yamamoto, N. Suzuki, Y. Sawai, *et al.*: *J Agric Food Chem.* 51, 1858 (2003)
- 36) T. Nagao, S. Meguro, S. Soga, *et al.*: *J. Oleo Sci.* 50, 717 (2001)
- 37) A. G. Dulloo, C. Duret, D. Rohrer, *et al.*: *Am J Clin Nutr.* 70, 1040 (1999)
- 38) T. Murase, A. Nagasawa, J. Suzuki, *et al.*: *Int J Obes Relat Metab Disord.* 26, 1459 (2002)
- 39) G. Zheng, K. Sayama, T. Okubo, *et al.*: *In Vivo.* 18, 55 (2004)
- 40) L. K. Han, Y. Kimura, M. Kawashima, *et al.*: *Int J Obes Relat Metab Disord.* 25, 1459 (2001)
- 41) M. Nakai, Y. Fukui, S. Asami, *et al.*: *J Agric Food Chem.* 53, 4593 (2005)
- 42) 林 栄一: 新お茶は妙薬. 静岡新聞社、(1990)
- 43) H. Tsuneki, M. Ishizuka, M. Terasawa, *et al.*: *BMC Pharmacol.* 4, 18 (2004)
- 44) 金谷節子、小國伊太郎、後藤幸一ら: 静岡県産学協同研究開発事業委託研究「茶を利用した高機能食品素材の研究開発」(1989 - 1991)
- 45) H. Yamada, K. Yamada, M. Waki, *et al.*: *Proceedings of 2004 International Conference on O-CHA(tea) Culture and Science.* pp. 634 (2004)
- 46) 吉原由貴、本田正志、高橋康子ら: 糖尿病. 44, S -

- 206 (2001)
- 47) O. H. Ryu, J. Lee, K. W. Lee, *et al.*: *Diabetes Res Clin Pract.* (2005) in press [Epub ahead of print]
- 48) Y. Hara and N. Honda: *Agric Biol Chem.* 54, 1939 (1990)
- 49) N. Honda and Y. Hara: *Biosci Biotechnol Biochem.* 57: 123 (1993)
- 50) 金谷節子: 日本栄養食糧学会講演集. p. 60 (1993)
- 51) M. E. Waltner-Law, X. L. Wang, B. K. Law, *et al.*: *J Biol Chem.* 277, 34933 (2002)
- 52) C. A. Hofmann, C. W. III, Edwards, R. M. Hillman, *et al.*: *Endocrinology.* 130, 735 (1992)
- 53) A. Valera, A. Pujol, M. Pelegrin, *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91, 9151 (1994)
- 54) Y. Koyama, K. Abe, Y. Sano, *et al.*: *Planta Med.* 70, 1100 (2004)
- 55) 鮫島庸一: 世界緑茶協会シンポジウム抄録集. pp. 12 (2005)
- 56) D. Keppler, R. Lesch, W. Reutter *et al.*: *Exp Mol Pathol.* 9, 279 (1968)
- 57) 林 真知子、山添 寛、山口 優ら: 薬誌. 100, 391 (1992)
- 58) K. Sugiyama, P. He, S. Wada *et al.*: *J Nutr.* 129, 1361 (1999)
- 59) S. Wada, P. He, I. Hashimoto, *et al.*: *Biosci Biotechnol Biochem.* 64, 2262 (2000)
- 60) K. Abe, M. Ijiri, T. Suzuki, *et al.*: *Biomed Res.* 26, 187 (2005)
- 61) S. Okabe, N. Fujimoto, N. Sueoka, *et al.*: *Biol Pharm Bull.* 24, 883 (2001)
- 62) S. I. Wang and H. Mukhtar: *Cancer Lett.* 182, 43 (2002)
- 63) R. Vittal, Z. E. Selvanayagam, Y. Sun, *et al.*: *Mol Cancer Ther.* 3, 1091 (2004)
- 64) K. Nomura, S. Saito, K. Ide, *et al.*: *J Nutr Biochem.* 15, 342 (2004)
- 65) C.L. Sun, J. M. Yuan, M. J. Lee, *et al.*: *Carcinogenesis.* 23, 1497 (2002)
- 66) H. Luo, L. Tang, M. Tang, *et al.*: *Carcinogenesis.* (2005) in press [Epub ahead of print]
- 67) H. H. Chow, Y. Cai, I. A. Hakim, *et al.*: *Clin Cancer Res.* 9, 3312 (2003)
- 68) I. A. Hakim, R. B. Harris, H. H. Chow, *et al.*: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 13, 242 (2004)
- 69) R. Gloro, I. Hourmand-Ollivier, B. Mosquet, *et al.*: *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 17, 1135 (2005)

## 略歴

### 伊勢村 護(いせむら まもる) 理学博士

1963年	大阪大学理学部高分子学科卒業
1968年	大阪大学大学院理学研究科博士課程修了
1968年	理学博士(大阪大学)
1971年	新潟大学医学部助教授(生化学)
1980年	東北大学医学部助教授(医化学)
1986年	静岡女子大学教授(栄養化学)
1987年	静岡県立大学食品栄養科学部教授(生化学)、現在に至る
1993年	静岡県立大学食品栄養科学部長、1997年3月まで
1997年	静岡県立大学大学院生活健康科学研究科長、1999年3月まで
2003年	静岡県立大学附属図書館長、2005年3月まで
[受賞等]	知恩会斎藤賞受賞(1992年) 全国栄養士養成施設協会表彰(2001年) 静岡県茶業会議所茶学術研究顕彰表彰(2001年) 厚生労働大臣表彰(栄養士養成)(2005年) 世界緑茶協会O-CHAパイオニア賞受賞(2005年)

# 難消化性オリゴ糖類による腸管のカルシウム 吸収亢進メカニズムについて

セルガレージグループ・株式会社プライマリーセル  
食品評価室長  
峯尾 仁



## 要 旨

各種の糖アルコール、オリゴ糖、多糖類などを難消化性糖類と総称しているが、これらの糖質の摂取によりカルシウム吸収が増加することがラットの *in vivo* の出納試験で明らかになっている。これらの糖質は、ラットの骨中のカルシウム量や骨強度も増加させる。したがって、難消化性糖類の摂取は、生体のカルシウム吸収やカルシウム保持に有利に作用すると考えられる。これらの難消化性糖類は小腸内ではほとんど代謝されないが、大腸においては短鎖脂肪酸（SCFAs）を主体とする有機酸にまで分解される。大腸においては、難消化性糖類に対する微生物発酵が、粘膜でのカルシウム通過を促進する因子になると考えられる。一方、小腸においては、各種の難消化性糖類は粘膜組織に直接作用してカルシウム吸収を促進することを示す証拠がある。そこで、Ussingチャンパー法を用いて、ラットから摘出した空腸、回腸、盲腸および結腸の粘膜標本での管腔側から血管側へのカルシウム輸送を検討した。その結果、難消化性糖類は小腸および大腸の粘膜組織に直接作用し、カルシウム吸収を亢進することが *in vitro* でも明らかになった。これらの糖類は、細胞間経路の透過マーカーであるルシファーイエローやFITCデキストリンの透過を増加させ、腸管粘膜組織の経上皮電気抵抗値（TEER）を減少させた。大腸における微生物発酵産物であるSCFAsも粘膜組織に直接作用し、大腸からの拡散性のカルシウム吸収を *in vitro* において促進する。難消化性糖類やSCFAsによって誘起されるカルシウム輸送の亢進には、タイトジャンクションの活性化を介して調節される細胞間経路が関与している。今後は腸管の粘膜がどのようにして難消化性糖類やSCFAを認識するのかという点について、検討が必要とされる。また、粘膜細胞が難消化性糖類やSCFAを認識した後に、どのようなメカニズムを介してタイトジャンクションの活動を調節するのかという点を明らかにする必要がある。

\*\*\*\*\*

## <Summary>

Ingestion of indigestible saccharides, including various types of sugar alcohols, oligosaccharides and polysaccharides, results in an increase in Ca absorption in rats, as demonstrated by *in vivo* balance studies. These sugars increase the Ca content and the breaking forces of bone in rats. Thus, the ingestion of indigestible saccharides might play a beneficial role in the absorption and retention of Ca in the body. There is little or no metabolism of resistant sugars in the small intestine, but they are hydrolyzed to organic acids, mainly short-chain fatty acids (SCFAs) in the large intestine. The microbial fermentation of resistant carbohydrates in the cecum is thought to be a factor

Mechanism for the Enhancement Effect of  
Indigestible Oligosaccharides on Calcium  
Absorption from the Intestine

HITOSHI MINEO, Ph.D., D.V.M.  
Chief  
Section of Food Evaluation,  
Primary Cell Co., Ltd.

promoting trans-epithelial Ca transport in the large intestine. On the other hand, there is evidence that various types of indigestible saccharides directly affect the epithelium and promote Ca absorption in the small intestine. An Ussing chamber technique was used to determine the net transport of Ca from the luminal side to the basolateral side of isolated preparations of jejunal, ileal, cecal and colonic epithelium in rats. Indigestible sugars directly affect the epithelial tissue and promote Ca absorption in both the small and large intestine *in vitro*. These sugars also increased permeability of Lucifer yellow (LY) or FITC-dextrin, which are permeable makers of paracellular route, and decreased trans-epithelial electrical resistance (TEER) in the mucosal preparation of the intestine. SCFAs which are produced by microbial fermentation in the large intestine affect the epithelial tissue and promote diffusional Ca absorption from the large intestine *in vitro*. The enhancement of Ca transport induced by indigestible saccharides or SCFAs is may be involved in the paracellular route, which is regulated via activity of tight junctions. Further study is required to explore the mechanism by which indigestible sugars or SCFAs are recognized in the epithelial tissue of the intestine. The question by which mechanism is involved in regulating the activity of tight junction in the epithelial cells after the recognition of indigestible saccharides or SCFAs is needed to be clarified.

## 1. はじめに

体内においてカルシウムは骨や歯に99%が貯蔵され、血液などの体液や細胞内液中に存在するものはわずか1%に過ぎない。しかしながら体液中や細胞質中のカルシウムは、神経伝達、筋肉の収縮、血液凝固および細胞内での各種メッセンジャーとして機能し、生命の維持に重要な役割を担っている。消化管からのカルシウム吸収が減少すると体液中のカルシウム濃度が低下し、これを補うために骨からカルシウムが遊離する。この状態が長く続くと、骨の脆弱化や骨粗しょう症などの疾病を誘発する。

厚生労働省の調査では、過去20年以上にわたり日本人の平均的なカルシウム摂取量は一度も所要量を満たしたことはなく、慢性的なカルシウム不足の状態にある。このため、カルシウム含量の多い食品を摂ることで、摂取量を増加させることが奨励されている。しかしながら、カルシウムの吸収率は、食品中でのカルシウムの存在様式や消化機能に大きく依存しており、摂取したカルシウムのすべてが消化管から吸収されるわけではない。したがって、体内に十分なカルシウムを保持するためには、カルシウムの口からの摂取量を増加させることに加え、消化管自体からのカルシウム吸収率を高めることもまた重要な課題となってくる。

小腸の酵素で分解されにくい糖類を難消化性糖と称しているが、これには糖アルコール、オリゴ糖および多糖などが含まれ、さらに食物繊維を含めて総称する場合も

ある。これらの糖類は主として甘みの付加、水分の保持、ゲル化の促進、腸内細菌の活性化などを目的として食品中に添加され利用されてきた。近年、こうした既知の機能に加えて、難消化性糖類によるカルシウムやその他のミネラル吸収促進機能が注目されるようになった。

ラットを用いたの出納試験で、糖アルコール<sup>1,2)</sup>、オリゴ糖<sup>2-8)</sup>あるいは多糖<sup>9-14)</sup>を飼料中に添加すると、カルシウム吸収率が増加することが数多く報告されている。ラットでの実験では、これらの糖の摂取が、骨のカルシウム含量<sup>12-15)</sup>や骨強度を増大させる<sup>16-18)</sup>ことも確かめられている。以上のことから、これらの糖を摂取することにより、生理的にも意義のあるカルシウム吸収の亢進と生体におけるカルシウム保持が可能になると考えられる。さらに、難消化性糖のカルシウム吸収増強効果は、モデル動物である卵巣摘出ラットにおいても認められるので<sup>3, 16, 19)</sup>、閉経後の女性に生じやすい骨粗しょう症の予防や治療にも応用できるものと期待されている。

## 2. 難消化性糖類のカルシウム吸収亢進作用に関する研究の概要

### (1) 大腸におけるカルシウム吸収に関する研究

難消化性糖類は小腸での消化酵素による分解を受けにくく、大腸に到達してはじめて微生物作用により分解される。したがって、これらの糖類のカルシウム吸収に及ぼす影響についても、小腸よりも大腸の関与についての研究が先行してきたことも事実である<sup>11, 20-22)</sup>。大腸に到

達した難消化性糖類が微生物発酵を受けると、短鎖脂肪酸（酢酸、プロピオン酸、酪酸など）やその他の有機酸（乳酸やコハク酸など）が産生され、管腔内のpHが低下する。pHの低下により不溶性のカルシウム塩が溶解し、より吸収されやすいカルシウムイオンが形成されることが、カルシウム吸収亢進の要因であると報告されている<sup>11, 23)</sup>。難消化性糖の流入が増加すると発酵の亢進に伴う大腸の肥大・拡張が生ずるが、このこともカルシウムの吸収面積を増加させるのに寄与している<sup>3, 4, 24)</sup>。大腸内の主要発酵産物である短鎖脂肪酸は、カルシウムと同時にヒトの結腸や直腸に注入するとカルシウム吸収を亢進することが明らかにされた<sup>25, 26)</sup>。これは、酸によってカルシウムの可溶性が高まるという現象を介しての吸収亢進ではなく、短鎖脂肪酸自体が腸管に作用してのカルシウム吸収亢進である。フラクトオリゴ糖のような発酵性の高い難消化性糖をラットに摂取させるとカルシウム吸収は亢進するが、あらかじめ盲腸を切除しておいた動物では吸収亢進が生じない<sup>27)</sup>。

以上のことから、難消化性糖類の摂取によるカルシウム吸収亢進に、大腸と微生物発酵が大きく関与していることは明らかである。

### (2) 小腸におけるカルシウム吸収に関する研究

一方、小腸においても、難消化性糖類は直接カルシウム吸収を促進するという報告も数多くなされている。ソルビトール<sup>28)</sup>マルチトール<sup>29)</sup>などの糖アルコールやオリゴ糖<sup>30)</sup>を小腸に注入すると、カルシウム吸収が亢進する。また、反転腸管法を用いた実験で、粘膜側の培養液中に糖アルコール<sup>31, 32)</sup>、オリゴ糖<sup>7, 8)</sup>、あるいは多糖<sup>14)</sup>を添加するとカルシウム吸収が増強される。糖アルコールであるラクチトールの摂取によりラットのカルシウム吸収が亢進するが、フラクトオリゴ糖の場合とは異なり、盲腸切除を行ってもラクチトールによるカルシウム吸収亢進作用は消失しない<sup>9)</sup>。

以上のことから、難消化性糖類は、大腸での発酵を受ける以前に、小腸においてもカルシウム吸収を亢進する作用を発現すると考えられる。

## 3. Ussingチャンバーによる腸管粘膜のカルシウム吸収速度の測定

### (1) 本研究の目的

難消化性糖類のカルシウム吸収亢進作用に関する報告の多くは、ラットを用いての*in vivo*における出納試験によるものである。これに加えて、*in vivo*での消化管部分切除や、*in situ*での注入実験、あるいは摘出腸管を用いた*in vitro*での吸収実験などさまざまな手法を用いての検討がなされてきた。しかしながら、摂取した難消化性糖類が消化管のいずれの部位で、また、どのようなメカニズムでカルシウム吸収を亢進するのかという点について、明らかにされたとはいえない。

我々は、栄養素や薬物の吸収・輸送などの研究に用いられるUssingチャンバー<sup>33)</sup>に、ラットから摘出した腸管粘膜を適用し、*in vitro*におけるカルシウム吸収速度の測定実験系を確立した。次いで、オリゴ糖を中心として各種の難消化性糖類がカルシウム吸収を亢進させる際に、消化管のいずれの部位に作用するのか、また、どのようなメカニズムが関与するのかという点を明らかにする目的で一連の実験を実施した。

### (2) Ussingチャンバーの基本構造と実験プロトコル

Ussingチャンバーの基本構造と実験プロトコルを図1に示した。装置の基本構造は、対をなす穴開きの2つの水槽であり、これに通気のためのパイプや温度のコントロールをするためのジャケットが付属している。実験に際しては、摘出した腸管から調整した粘膜標本を2つの水槽の間にはさみ、膜を介して一方の水槽から他方の水槽への物質の移行を測定する。また、水槽の両側に電極を置いて、生体膜の電気生理学的パラメーターの変化を

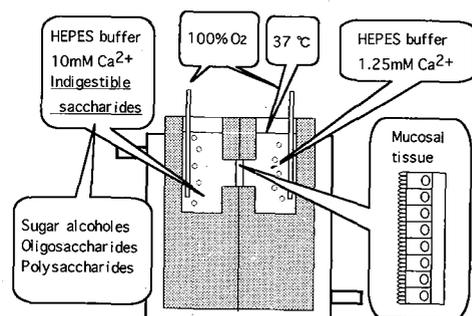


図1 Ussingチャンバーを用いての実験プロトコル  
Figure 1 Experimental conditions using Ussing chamber system

観察することも可能である。

我々の実験では、代用液としてTRIS緩衝液またはHEPES緩衝液を使用し、37℃に加温しながら混合ガスまたは酸素を通気した。漿膜側のカルシウム濃度は生体の組織と同じ1.25mMと一定にした。粘膜側のカルシウム濃度は10mMを基本濃度として用いたが、必要に応じて、1.25から40mMへと変化させた。なお我々の実測では、ラット消化管内容物中の可溶性カルシウム濃度は20から50mMの範囲で変動していた(峯尾、未発表データ)。

実験には栄養学的な実験に汎用される7から9週令のSprague-Dawley系オス・ラットを用いた。ペントバルビタール麻酔下のラットから小腸(空腸と回腸)および大腸(盲腸と結腸)を摘出して展開し、漿膜と平滑筋層をはく離し、粘膜と粘膜下の結合組織からなるシート(以下、粘膜標本という)を作製した。粘膜標本をチャンバーの円形の開口部(直径9mm)に装着し、粘膜側と漿膜側の水槽(容量2.5mlで実際の液量は1ml)に緩衝液を満たして実験に備えた。

吸収速度を測定する際には、両側の緩衝液を新鮮なものに置換し、さらに難消化性糖をはじめとする被検物質を粘膜側に必要濃度になるように添加した。一定時間のインキュベーションの後に漿膜側のカルシウム濃度を測定し、単位時間当たりに粘膜側から漿膜側に移行した正味のカルシウム量から吸収速度を算出した。

### (3) 腸管粘膜における難消化性糖類のカルシウム吸収亢進作用

始めに、各種の難消化性糖を小腸および大腸粘膜標本に適用し、カルシウム吸収の亢進作用を観察した。ラットの空腸粘膜側のカルシウム濃度を1.25~40mMと変化させ、それぞれのカルシウム濃度に対して100mMのDiffructose anhydride (DFA) IIIを添加しない場合(対照)と添加した場合でカルシウム吸収速度を比較した(図2)。横軸に粘膜側のカルシウム濃度、縦軸にカルシウム吸収速度をプロットしたところ、吸収速度は粘膜側のカルシウム濃度に比例して増加した。難消化性オリゴ糖であるDFAIIIの添加により、カルシウム吸収速度は有意に増大した。この際、カルシウム濃度が増加するにつれて吸収速度が一定になるような、いわゆる飽和現象はDFAIIIの添加では認められなかった。

次いで粘膜側のカルシウム濃度を10mMと一定にし、糖アルコール、オリゴ糖、多糖を0.1から200mMの濃度

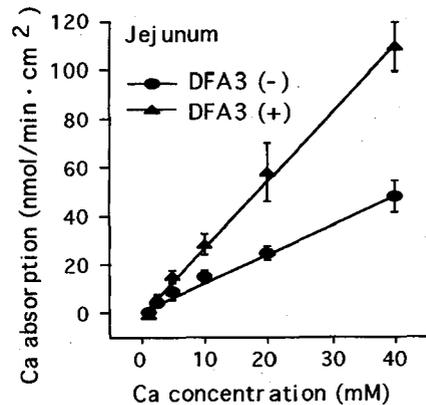


図2 ラットから分離した空腸粘膜の粘膜側へのDFAIII添加の有無が管腔内カルシウム濃度とカルシウム吸収の関連へおよぼす影響  
値は平均値±標準誤差(n=6)を示す。DFAIIIは100mMの濃度でチャンバーの管腔側に添加した(●)。DFAIIIを管腔側に添加しない場合を対照とした(▲)。(峯尾未発表データ)

Figure 2 Relationship between luminal Ca concentration and Ca transport with or without mucosal DFAIII application in isolated rat jejunal epithelium

Values are means ± SEM (n=6). DFAIII was added at 100 mM into luminal chamber (●). DFAIII was not added into luminal chamber as a control (▲) (Mineo et al. unpublished observation)

で小腸および大腸の粘膜標本の粘膜側水槽に添加し、それぞれの濃度におけるカルシウム吸収速度をプロットした(図3)。カルシウム吸収亢進発現の閾値や、作用強度に差異はあるものの、いずれの糖を添加した場合でも、小腸および大腸粘膜においてカルシウム吸収が糖類の添加濃度に依存して亢進することが明らかになった<sup>34,35)</sup>。

以上のことから、各種の難消化性糖類は小腸と大腸のいずれの粘膜組織においても、管腔側から直接作用してカルシウム吸収を亢進させることが明らかになった。

### (4) 大腸内発酵産物のカルシウム吸収亢進作用

次いで、大腸粘膜(盲腸と結腸)標本を適用した実験系を用い、難消化性糖類の発酵産物である短鎖脂肪酸によるカルシウム吸収亢進作用について検討を加えた。

ラット盲腸内の酢酸、プロピオン酸、および酪酸の成分組成(8:4:1)に合わせて調整した短鎖脂肪酸混合液(130mM)を盲腸および結腸標本の粘膜側に添加すると、カルシウム吸収速度は約3倍に増加した(図4)。それぞれの酸を個別に添加した場合でも、添加濃度に依存したカルシウム吸収速度の亢進が認められた(図5)。

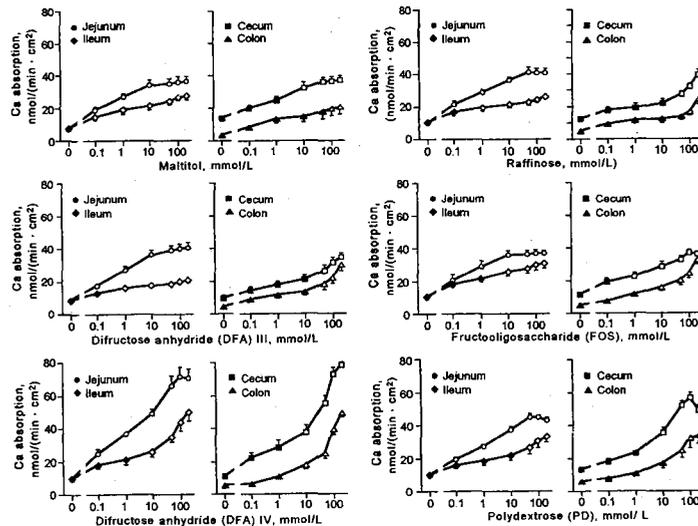


図3 さまざまな難消化性糖が小腸および大腸粘膜組織におけるカルシウム吸収におよぼす影響  
 値は平均値±標準誤差 (n=9) を示す。空腸 (●)、回腸 (◆)、盲腸 (■) および結腸 (▲) の粘膜側に添加した難消化性糖濃度と、カルシウム吸収速度の濃度-反応関係を表す。白抜きシンボルは対照の値 (0 mM) に対してDunnett's testにより有意差 (P<0.05) があることを示す。(Mineo *et al. J. Nutr.* 2001; 131: 3243-6.)

Figure 3 Effect of a variety of indigestible saccharides on Ca absorption in the mucosal tissue of the small and large intestine

Values are means ± SEM (n=9). The dose-response relationships between indigestible saccharides concentration in the mucosal medium and the net Ca absorption rate in the jejunum (●), ileum (◆), cecum (■) and colon (▲) are shown. Open symbols indicate a significant difference (P<0.05) compared with the control value (0 mM saccharide) according to Dunnett's test. (Mineo *et al. J. Nutr.* 2001; 131: 3243-6.)

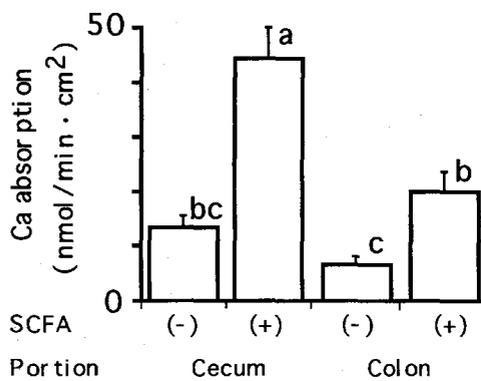


図4 ラットの大腸粘膜を介してのカルシウム吸収におよぼすSCFAの影響  
 値は平均値±標準誤差 (n=10) を示す。SCFA混合液 (130mM) を盲腸および結腸粘膜の管腔側に添加した。共通の英字が付記されていない値は、P<0.05 (Duncan's test) で統計的に異なっている。(Mineo *et al. Life Sci.* 2001; 69: 517-26.)

Figure 4 Effect of SCFAs on Ca absorption across the large intestinal mucosa of rats

Values are means ± SEM (n=10). The mixture of SCFAs (130mM) was added into the luminal side of cecal or colonic epithelium. Values not sharing a common letter differ, P<0.05 (Duncan's test). (Mineo *et al. Life Sci.* 2001; 69: 517-26.)

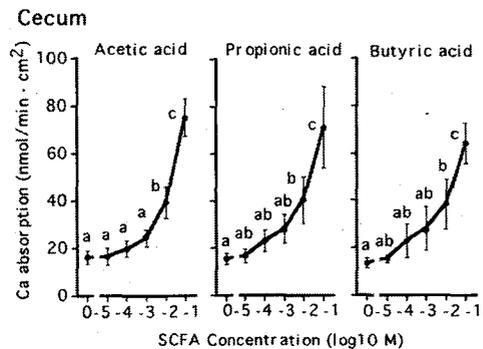


図5 ラットの盲腸粘膜を介したカルシウム吸収におよぼす個別のSCFAの影響  
 値は平均値±標準誤差 (n=10) を示す。粘膜を介したカルシウム輸送は、酢酸 (左側)、プロピオン酸 (中央) および酪酸 (右側) を添加した場合としない場合 (0mM) で測定した。共通の英字が付記されていない値は、P<0.05 (Duncan's test) で統計的に異なっている。(Mineo *et al. Life Sci.* 2001; 69: 517-26.)

Figure 5 Effect of individual SCFAs on Ca absorption across the cecal mucosa of rats

Values are means ± SEM (n=10). Transepithelial Ca transport was evaluated in absence (0 mM) and presence of acetic (left), propionic (center) and butyric acid (right) in the mucosal chamber. Values not sharing a common letter differ, P<0.05 (Duncan's test). (Mineo *et al. Life Sci.* 2001; 69: 517-26.)

以上のことから、大腸内で難消化性糖類を基質として産生される短鎖脂肪酸は、生理的な濃度の範囲で粘膜組織に直接作用し、大腸からのカルシウム吸収を亢進することが明らかになった<sup>36)</sup>。

#### 4. 難消化性糖類によるカルシウム吸収亢進メカニズム

##### (1) 消化管からのカルシウム吸収経路

消化管でのカルシウム吸収は、2つの経路(図6)を介して行われることが知られている<sup>37,38)</sup>。

細胞内経路は吸収上皮細胞の細胞内を通過する経路で、カルシウムが細胞質を通過する際に輸送タンパクとの結合を必要とする。輸送タンパクのカルシウム結合量には限界があるため、粘膜側のカルシウム濃度が高い場合には吸収速度が一定になる飽和現象が生ずる。この輸送系はエネルギーを利用しての能動輸送であり、濃度勾配に逆らってカルシウムを粘膜側から漿膜側へと吸収することができる。さらに、この輸送系は活性型ビタミンDにより賦活される。

細胞外経路は粘膜上皮細胞同士の結合間隙を通過する経路で、主にタイトジャンクションとよばれる細胞間接着装置の結合度によりカルシウム透過性が調節される。吸収にはエネルギーを必要とせず、吸収速度は粘膜側と漿膜側のカルシウム濃度勾配(拡散)に依存している。

我々の実験では、カルシウム吸収速度が粘膜側のカルシウム濃度に依存して増加し、また、粘膜側のカルシウ

ム濃度が高くなっても、カルシウム吸収速度が一定になるような飽和現象が認められなかった。このことから、難消化性糖類によるカルシウム吸収亢進は、細胞外経路を介して生ずる可能性が強く示唆され、この点を明らかにするために以下の実験を実施した。

##### (2) 細胞外通過マーカーと経上皮電気抵抗値

細胞外通過マーカーである蛍光色素(ルシファーイエロー、やFITCデキストリン)は、消化管の粘膜側に添加すると細胞内に取り込まれることなく細胞外経路を通過して漿膜側に移行する。また、粘膜標本を介して管腔側と血管側に微小電流を通電したときに生ずる経上皮電気抵抗値は、タイトジャンクション開閉の度合いに変わって変化し、開放すると低下、閉鎖すると上昇する。難消化性糖類を粘膜側に添加してカルシウム吸収速度の変化を観察すると同時に、上記の2つのパラメーターの変化を測定することにより、細胞外経路の状態を把握することが可能となる(図7)。

難消化性糖であるDFAIIIをそれぞれの標本の粘膜側に1~100mMの濃度で添加した場合のカルシウム吸収速度、蛍光色素通過速度およびインキュベート前後の経上皮電気的抗値の変化を、対照を100%とした場合の割合で示した(図8)。難消化性糖の添加によりカルシウム吸収速度が増加する際には、蛍光色素の通過速度も上昇し、また、経上皮電気抵抗値は低下した。カルシウム吸収速度との間にはそれぞれ正および負の相関が認められた。また、これらの変化はいずれも難消化性糖の添加濃度に依存していた。この結果は、難消化性糖によるカルシウム吸収亢進が、主として細胞外経路の活性化により生ずることを強く示唆している<sup>39)</sup>。

#### Ca transport

Intracellular route	Inter cellular route
Active transport	Passive transport
Binding protein	Gradient of Ca
Energy	Diffusion

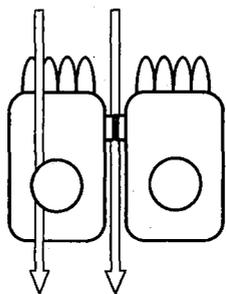


図6 腸管における粘膜を介した2つのカルシウム輸送経路

Figure 6 Two routes for transepithelial Ca transport in the intestine.

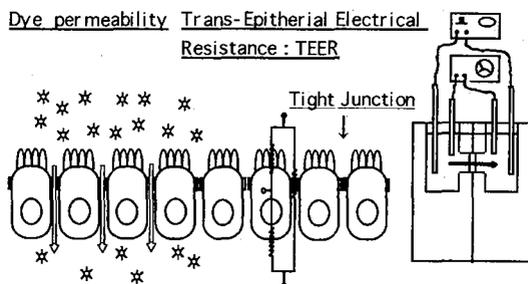


図7 粘膜を介した透過性色素マーカーの通過と経上皮電気抵抗値 (TEER) の測定

Figure 7 Determination of permeable dye marker passage and transepithelial electronic resistance (TEER) across the epithelium.

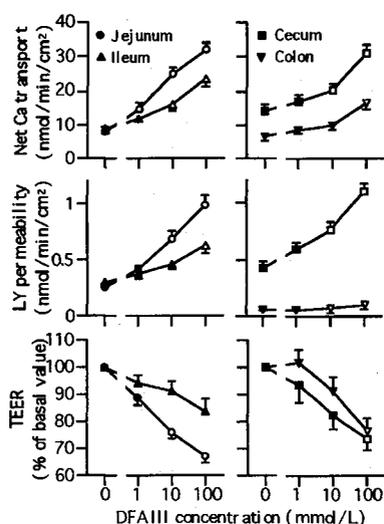


図8 分離したラット腸管粘膜におけるカルシウム吸収、LY透過性およびTEER値におよぼすDFAIIIの影響

値は平均値±標準誤差 (n=8) を示す。空腸(●)、回腸(▲)、盲腸(■)および結腸(▼)を示す。白抜きシンボルは対照値(0mM)に対してDunnett's testにより統計的に有意差(P<0.05)があることを示す。

Figure 8 Effect of DFAIII on net Ca absorption, LY permeability and TEER value in the isolated rat intestinal epithelium.

Values are means ± SEM (n=10). Jejunum (●), ileum (▲), cecum (■) and colon (▼) are shown. Open symbols indicate a significant difference (P<0.05) compared with the control value (0 mM saccharide) according to Dunnett's test. (Mineo *et al. J. Nutr.* 2001; 131: 3243-6.)

### (3) 食事由来のタイトジャンクション閉鎖調節因子

食事由来のさまざまな成分が、タイトジャンクションの開閉に影響することが報告されている<sup>40-42</sup>。これらの成分は消化管の管腔側で認識された後、細胞内のタイトジャンクション調節機構を活性化すると考えられている。吸収上皮細胞では様々な反応過程を経て、最終的に細胞内酵素Myosin Light Chain Kinase (MLCK) が活性化され、タイトジャンクション構成タンパク質に結合した収縮性タンパクであるアクチンとミオシンが収縮反応を起こして経路が開く<sup>43</sup>。我々は、あらかじめMLCKの阻害物質であるW-7を作用させておいた小腸粘膜標本では、DFAIIIによるカルシウム吸収亢進が抑制されることを見出している(図9 峰尾未発表データ)。反転腸管を用いた実験においても、糖アルコールであるマルチールによるカルシウム吸収亢進がW-7により阻害されることが報告されており<sup>32</sup>、難消化性糖によるカルシウム吸収

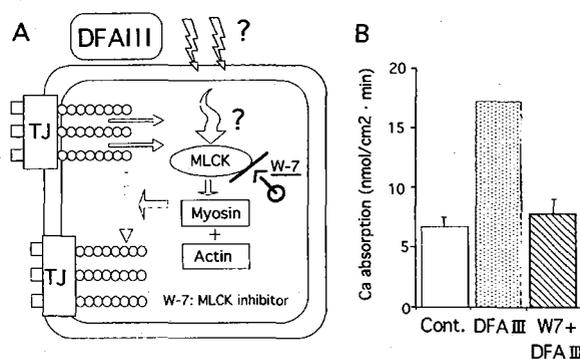


図9 タイトジャンクション調節メカニズムの模式図 (A) Myosin light-chain kinase (MLCK) は、アクチンとミオシンの反応時の重要な酵素である。この収縮によりタイトジャンクションの開放が惹起される。MLCKはW-7により阻害される。(B) DFAIIIにより誘起されたカルシウム吸収は、あらかじめチャンバーに200μMのW-7を作用させることにより阻害された(n=6)。LYの透過やTEERの変化もW-7により阻害された(データは示していない)。(峰尾未発表データ)。

Figure 9 Diagram of the intracellular mechanism in Tight Junction regulation

(A) Myosin light-chain kinase (MLCK) is a key enzyme in the actin and myosin reaction. Subsequent contraction induced Tight Junction-opening. MLCK is inhibited by W-7.

(B) DFAIII-induced Ca absorption was inhibited by application of 200μM W-7 into the chamber (n=6). The changes in LY permeation and TEER were also inhibited by W-7 (data not shown). (Mineo *et al.* unpublished observation)

亢進については共通の細胞内シグナル伝達系が関与する可能性が示唆される。

大腸内発酵産物である短鎖脂肪酸が難消化性糖類と同様に細胞外経路に影響を及ぼすかについては現在検討中であるが、影響を与えると推測しうる研究成果がある。消化管由来の培養細胞シートや大腸粘膜標本に炭素数8と10の中鎖脂肪酸を粘膜側から作用させると、タイトジャンクションが開いて細胞間の透過性が増大する<sup>44-46</sup>。大腸内で発酵産物として産生される短鎖脂肪酸である酢酸、プロピオン酸、酪酸は炭素数2, 3, 4からなり、構成炭素数に差異はあるものの、炭化水素の骨格にカルボン酸が1つ結合している点で中鎖脂肪酸と同様の基本構造を有しており、これらの酸の間には共通の作用メカニズムが存在する可能性が高い。

以上のように、難消化性糖類やその発酵産物である短鎖脂肪酸は、粘膜上皮の管腔側の細胞膜上でなんらかの

メカニズムにより認識され、細胞内機構を活性化してタイトジャンクションの結合状態に影響をもたらすものと考えられる。

## 5. 今後の課題

難消化性糖類によるカルシウム吸収の亢進は、主に細胞外経路を介して生ずることが明らかとなった。我々は、難消化性糖類がマグネシウムや亜鉛の吸収を亢進することをチャンパーシステムと消化管粘膜標本を用いて明らかにした<sup>47)</sup>。これらのミネラル吸収亢進も、消化管の上皮細胞に難消化性糖が作用し、それ以降の細胞内経路が活性化され、最終的にタイトジャンクションが開放して生ずるものと考えられる。小腸上皮細胞の体外モデルであるCaco-2細胞培養系を用いた実験では、管腔側に難消化性糖を作用させると、細胞内シグナルの1つであるCaイオン濃度が変化することが報告されている<sup>48)</sup>。難消化性糖の種類によりCaイオン濃度の変化の大きさにも差異が生ずることから、上皮細胞自体に糖の構造を認識する受容機構があると考えられる<sup>49)</sup>。

今後は、粘膜上皮細胞に存在すると推定される難消化性糖の受容機構が、いわゆる受容体との結合を介する反応なのか、あるいは全く別の機構によるのかを明らかにする必要がある。タイトジャンクション開閉を調節する細胞内機構については、生化学あるいは形態学的に多くの知見が得られている<sup>43, 50)</sup>。難消化性糖類によるタイトジャンクション開放の一連のメカニズムについて、包括的に説明することが可能になる日も近いと考えている。

本研究の成果は平成10年度から5年にわたり実施された北海道地域結集型共同研究事業「食と健康」に関するバイオアッセイ技術基盤の確立によるプライマリーケア食品等の創生により得られた成果に基づいている。なお、本研究の成果から実用化されたDFAIIIは、ヒトにおいてもカルシウム吸収を亢進することが報告され<sup>51)</sup>、その後いくつかの検討を経て<sup>52, 53)</sup>すでに商品化（商品名：ツイントース、株式会社ファンケル）されたことを付記する。

## <謝辞>

本研究にあたりご助言とご指導をいただいた富田房男

北海道大学名誉教授、ならびに北海道大学大学院農学研究科、原博教授に深く感謝する。また、研究の実施にあたりご協力いただいた大橋（旧姓天野）みどり技術員、共同研究グループの日本甜菜製糖株式会社ならびに株式会社ファンケル中央研究所の研究員各位に感謝する。

## <参考文献>

- 1) Goda T, Yamada M, Takase S, Hosoya N. Effect of maltitol intake on intestinal calcium absorption in the rat. *J Nutr Sci Vitaminol* (Tokyo). 1992 Jun; 38 (3): 277-86.
- 2) Brommage R, Binacua C, Antille S, Carrie AL. Intestinal calcium absorption in rats is stimulated by dietary lactulose and other resistant sugars. *J Nutr*. 1993 Dec; 123 (12): 2186-94.
- 3) Chonan O, Matsumoto K, Watanuki M. Effect of galactooligosaccharides on calcium absorption and preventing bone loss in ovariectomized rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 1995 Feb; 59 (2): 236-9.
- 4) Ohta A, Ohtsuki M, Baba S, Adachi T, Sakata T, Sakaguchi E. Calcium and magnesium absorption from the colon and rectum are increased in rats fed fructooligosaccharides. *J Nutr*. 1995 Sep; 125 (9): 2417-24.
- 5) Yanahira S, Morita M, Aoe S, Suguri T, Takada Y, Miura S, Nakajima I. Effects of lactitol-oligosaccharides on calcium and magnesium absorption in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* (Tokyo). 1997 Feb; 43 (1): 123-32.
- 6) Morohashi T, Sano T, Ohta A, Yamada S. True calcium absorption in the intestine is enhanced by fructooligosaccharide feeding in rats. *J Nutr*. 1998 Oct; 128 (10): 1815-8.
- 7) Suzuki T, Hara H, Kasai T, Tomita F. Effects of difructose anhydride III on calcium absorption in small and large intestines of rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 1998 May; 62 (5): 837-41.
- 8) Saito K, Hira T, Suzuki T, Hara H, Yokota A, Tomita F. Effects of DFA IV in rats: calcium absorption and metabolism of DFA IV by intestinal microorganisms. *Biosci Biotechnol Biochem*. 1999 Apr; 63 (4): 655-61.

- 9) Tulung B, Remesy C, Demigne C. Specific effect of guar gum or gum arabic on adaptation of cecal digestion to high fiber diets in the rat. *J Nutr.* 1987 Sep; 117 (9): 1556-61.
- 10) Demigne C, Levrat MA, Remesy C. Effects of feeding fermentable carbohydrates on the cecal concentrations of minerals and their fluxes between the cecum and blood plasma in the rat. *J Nutr.* 1989 Nov; 119 (11): 1625-30.
- 11) Levrat MA, Behr SR, Remesy C, Demigne C. Effects of soybean fiber on cecal digestion in rats previously adapted to a fiber-free diet. *J Nutr.* 1991 May; 121 (5): 672-8.
- 12) Hara H, Nagata M, Ohta A, Kasai T. Increases in calcium absorption with ingestion of soluble dietary fibre, guar-gum hydrolysate, depend on the caecum in partially nephrectomized and normal rats. *Br J Nutr.* 1996 Nov; 76 (5): 773-84.
- 13) Hara H, Suzuki T, Kasai T, Aoyama Y, Ohta A. Ingestion of guar-gum hydrolysate partially restores calcium absorption in the large intestine lowered by suppression of gastric acid secretion in rats. *Br J Nutr.* 1999 Apr; 81 (4): 315-21.
- 14) Hara H, Suzuki T, Aoyama Y. Ingestion of the soluble dietary fibre, polydextrose, increases calcium absorption and bone mineralization in normal and total-gastrectomized rats. *Br J Nutr.* 2000 Nov; 84 (5): 655-61.
- 15) Takahara S, Morohashi T, Sano T, Ohta A, Yamada S, Sasa R. Fructooligosaccharide consumption enhances femoral bone volume and mineral concentrations in rats. *J Nutr.* 2000 Jul; 130 (7): 1792.
- 16) Goda T, Suruga K, Takase S, Ezawa I, Hosoya N. Dietary maltitol increases calcium content and breaking force of femoral bone in ovariectomized rats. *J Nutr.* 1995 Nov; 125 (11): 2869-73.
- 17) Goda T, Kishi K, Ezawa I, Takase S. The maltitol-induced increase in intestinal calcium transport increases the calcium content and breaking force of femoral bone in weanling rats. *J Nutr.* 1998 Nov; 128 (11): 2028-31.
- 18) Mattila PT, Svanberg MJ, Makinen KK, Knuutila ML. Dietary xylitol, sorbitol and D-mannitol but not erythritol retard bone resorption in rats. *J Nutr.* 1996 Jul; 126 (7): 1865-70.
- 19) Mitamura R, Hara H. R Prolonged feeding of difructose anhydride III increases strength and mineral concentrations of the femur in ovariectomized rats. *Br J Nutr.* 2005 Aug; 94 (2): 268-74.
- 20) Remesy C, Levrat MA, Gamet L, Demigne C. Cecal fermentations in rats fed oligosaccharides (inulin) are modulated by dietary calcium level. *Am J Physiol.* 1993 May; 264 (5 Pt 1): G855-62.
- 21) Duflos C, Bellaton C, Pansu D, Bronner F. Calcium solubility, intestinal sojourn time and paracellular permeability codetermine passive calcium absorption in rats. *J Nutr.* 1995 Sep; 125 (9): 2348-55.
- 22) Younes H, Demigne C, Remesy C. Acidic fermentation in the caecum increases absorption of calcium and magnesium in the large intestine of the rat. *Br J Nutr.* 1996 Feb; 75 (2): 301-14.
- 23) Watanabe O, Hara H, Aoyama Y, Kasai T. Increased intestinal calcium absorption from the ingestion of a phosphorylated guar gum hydrolysate independent of cecal fermentation in rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2000 Mar; 64 (3): 613-6.
- 24) Mineo H, Amano M, Chiji H, Shigematsu N, Tomita F, Hara H. Absorptive activity of calcium in the isolated cecal epithelium adaptively increased by 2 week's feeding of difructose anhydride III in rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2003 Aug; 67 (8): 1847-51.
- 25) Trinidad TP, Wolever TM, Thompson LU. Effect of acetate and propionate on calcium absorption from the rectum and distal colon of humans. *Am J Clin Nutr.* 1996 Apr; 63 (4): 574-8.
- 26) Trinidad TP, Wolever TM, Thompson LU. Effects of calcium concentration, acetate, and propionate on calcium absorption in the human distal colon. *Nutrition.* 1999 Jul-Aug; 15 (7-8): 529-33.
- 27) Ohta A, Ohtuki M, Takizawa T, Inaba H, Adachi T, Kimura S. Effects of fructooligosaccharides on the absorption of magnesium and calcium by cecectomized rats. *Int J Vitam Nutr Res.* 1994; 64 (4):

- 316-23.
- 28) Dupuis Y, Digaud A, Fournier P. The relations between intestinal alkaline phosphatase and carbohydrates with regard to calcium absorption. *Arch Int Physiol Biochim.* 1978 Aug; 86 (3): 543-56.
- 29) Fukahori M, Sakurai H, Akatsu S, Negishi M, Sato H, Goda T, Takase S. Enhanced absorption of calcium after oral administration of maltitol in the rat intestine. *J Pharm Pharmacol.* 1998 Nov; 50 (11): 1227-32.
- 30) Hara H, Kondo K. Difructose anhydrides III and IV equally promote calcium absorption from the lumenally perfused rat small intestine. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2005 Apr; 69 (4): 839-41.
- 31) Goda T, Takase S, Hosoya N. Maltitol-induced increase of transepithelial transport of calcium in rat small intestine. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1993 Dec; 39 (6): 589-95.
- 32) Kishi K, Goda T, Takase S. Maltitol increases transepithelial diffusional transfer of calcium in rat ileum. *Life Sci.* 1996; 59 (14): 1133-40.
- 33) Hidalgo IJ, Hillgren KM, Grass GM, Borchardt RT. Characterization of the unstirred water layer in Caco-2 cell monolayers using a novel diffusion apparatus. *Pharm Res.* 1991 Feb; 8 (2): 222-7.
- 34) Mineo H, Hara H, Kikuchi H, Sakurai H, Tomita F. Various indigestible saccharides enhance net calcium transport from the epithelium of the small and large intestine of rats in vitro. *J Nutr.* 2001 Dec; 131 (12): 3243-6.
- 35) Mineo H, Hara H, Tomita F. Sugar alcohols enhance calcium transport from rat small and large intestine epithelium in vitro. *Dig Dis Sci.* 2002 Jun; 47 (6): 1326-33.
- 36) Mineo H, Hara H, Tomita F. Short-chain fatty acids enhance diffusional Ca transport in the epithelium of the rat cecum and colon. *Life Sci.* 2001 Jun 22; 69 (5): 517-26.
- 37) Ballard ST, Hunter JH, Taylor AE. Regulation of tight-junction permeability during nutrient absorption across the intestinal epithelium. *Annu Rev Nutr.* 1995; 15: 35-55. Review.
- 38) Bronner F. Calcium absorption--a paradigm for mineral absorption. *J Nutr.* 1998 May; 128 (5): 917-20. Review.
- 39) Mineo H, Hara H, Shigematsu N, Okuhara Y, Tomita F. Melibiose, difructose anhydride III and difructose anhydride IV enhance net calcium absorption in rat small and large intestinal epithelium by increasing the passage of tight junctions in vitro. *J Nutr.* 2002 Nov; 132 (11): 3394-9.
- 40) Hashimoto K, Takeda K, Nakayama T, Shimizu M. Stabilization of the tight junction of the intestinal Caco-2 cell monolayer by milk whey proteins. *Biosci Biotechnol Biochem.* 1995 Oct; 59 (10): 1951-2.
- 41) Hashimoto K, Nakayama T, Shimizu M. Effects of beta-lactoglobulin on the tight-junctional stability of Caco-2-SF monolayer. *Biosci Biotechnol Biochem.* 1998 Sep; 62 (9): 1819-21.
- 42) Jensen-Jarolim E, Gajdzik L, Haberl I, Kraft D, Scheiner O, Graf J. Hot spices influence permeability of human intestinal epithelial monolayers. *J Nutr.* 1998 Mar; 128 (3): 577-81.
- 43) Nusrat A, Turner JR, Madara JL. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions. IV. Regulation of tight junctions by extracellular stimuli: nutrients, cytokines, and immune cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000 Nov; 279 (5): G851-7. Review.
- 44) Shimazaki T, Tomita M, Sadahiro S, Hayashi M, Awazu S. Absorption-enhancing effects of sodium caprate and palmitoyl carnitine in rat and human colons. *Dig Dis Sci.* 1998 Mar; 43 (3): 641-5.
- 45) Sawada T, Ogawa T, Tomita M, Hayashi M, Awazu S. Role of paracellular pathway in nonelectrolyte permeation across rat colon epithelium enhanced by sodium caprate and sodium caprylate. *Pharm Res.* 1991 Nov; 8 (11): 1365-71.
- 46) Tomita M, Hayashi M, Awazu S. Comparison of absorption-enhancing effect between sodium caprate and disodium ethylenediaminetetraacetate in Caco-2 cells. *Biol Pharm Bull.* 1994 May; 17 (5): 753-5.
- 47) Mineo H, Amano M, Chiji H, Shigematsu N, Tomita F, Hara H. Indigestible disaccharides open tight

- junctions and enhance net calcium, magnesium, and zinc absorption in isolated rat small and large intestinal epithelium. *Dig Dis Sci.* 2004 Jan; 49 (1): 122-32.
- 48) Suzuki T, Hara H. Various non-digestible saccharides increase intracellular calcium ion concentration in rat small-intestinal enterocytes. *Br J Nutr.* 2004 Nov; 92 (5): 751-5.
- 49) Suzuki T, Hara H. Ingestion of guar gum hydrolysate, a soluble and fermentable nondigestible saccharide, improves glucose intolerance and prevents hypertriglyceridemia in rats fed fructose. *J Nutr.* 2004 Aug; 134 (8): 1942-7.
- 50) Cereijido M, Shoshani L, Contreras RG. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions. I. Biogenesis of tight junctions and epithelial polarity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000 Sep; 279 (3): G477-82. Review.
- 51) Shigematsu N, Okuhara Y, Shiomi T, Tomita F, Hara H. Effect of difructose anhydride III on calcium absorption in humans. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2004 May; 68 (5): 1011-6.
- 52) Tamura A, Shiomi T, Shigematsu N, Tomita F, Hara H. Evidence suggesting that difructose anhydride III is an indigestible and low fermentable sugar during the early stages after ingestion in humans.
- 53) Tamura A, Shiomi T, Tamaki N, Shigematsu N, Tomita F, Hara H. Comparative effect of repeated ingestion of difructose anhydride III and palatinose on the induction of gastrointestinal symptoms in humans. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2004 Sep; 68 (9): 1882-7.

## 略歴

### 峯尾 仁(みねお ひとし)

1981年 酪農学園大学酪農学部獣医学科 卒業  
 1983年 東北大学大学院農学研究科博士前期課程 修了  
 1983年 酪農学園大学助手  
 1987年 酪農学園大学講師  
 1994年 酪農学園大学助教授  
 1994年 デンマーク王国コペンハーゲン大学医学部  
 神経内分泌生理学研究室客員研究員  
 1997年 東北大学大学院農学研究科助教授  
 1998年 財団法人北海道科学技術総合振興センター  
 「地域結集型総合研究事業」研究員  
 2004年 藤女子大学食物栄養学科「生研機構」研究員  
 2005年 セルガレージグループ・株式会社プライマリーセル  
 食品評価室室長  
 藤女子大学人間生活学部非常勤講師  
 北海道文教大学健康科学部非常勤講師  
 現在に至る

〔受賞〕 日本消化吸収学会・学会賞 (2002年)  
 (難消化性オリゴ糖類による腸管のカルシウム吸収亢進メカニズムについて)

# 栄養医のすすめ

中部大学教授  
前 日本栄養・食糧学会会長  
野口 忠



## 要 旨

基礎研究者から、栄養学の教員、栄養士、管理栄養士、さらには、食品製造にあたる人々など、直接、間接に国民の栄養に関わる仕事に携わる人は多い。しかし、その多くは、健康な人々を対象とするものであり、医療としての栄養処置が必要な状況に対応することを専門とする人々は非常に少ない。

医療としての栄養処置が必要な患者達を対象に、栄養設計をし、その効果を評価して患者の回復をはかることを専門とする人々は、医師であるべきではないかと私は考えている。本稿では、このような視点から、栄養医という提案をする。

栄養医とは、私の提案では、医療としての栄養処置をする専門医である。例えば、外科手術の術前・術後の栄養管理、妊産婦が医療としての栄養処置を必要とする場合の対応、未熟児の栄養管理、がん患者や糖尿病患者、肝臓病患者、骨粗しょう症などを始めとする多くの領域の患者の栄養管理など、栄養医が担当すべき領域は、極めて広範であると考え。まさに、主に外科から麻酔科が独立したように、内科、小児科、産婦人科、外科など、種々の領域で臨床的に栄養処置が必要である場合の専門医として、栄養医が位置付けられればよいかと考える。

例えば、麻酔医が医師でなければ、外科医は必ずしも、麻酔担当者に麻酔を全面的に任せられないであろう。それと同じで、手術前後に栄養を担当する者が医師でなければ、外科医は、手術が成功しても、直ちに患者のもとを離れることを躊躇する可能性が大きい。「手術は成功した。あとは術後の栄養管理である。これは栄養医に任せればよい。」として、次の外科手術に専念できれば、外科医として安心であろう。もし予想できない外科的な問題が起これば、栄養医が直ちに外科医に連絡すればよい。そして、患者が医療としての栄養が必要な状況を脱すれば、管理栄養士や栄養士に任せ、栄養医は医療としての栄養処置を必要とする次の患者に専念できる。まさに、外科でも、産婦人科でも、小児科でも、麻酔の必要があれば、麻酔医に依頼する状況と似ているのではないだろうか。

医療として、栄養処置が必要な疾病は非常に多い。栄養医の活躍領域は膨大である。それは、栄養医の研究領域の広さにも現れよう。栄養医の活躍は、われわれの生活に多大の寄与をするであろう。それは、積極的な意味で、医療費の節減にもつながろうし、何よりも、われわれの人生の「質」に大きく貢献することは間違いないと信じている。

\*\*\*\*\*

## <Summary>

It is widely accepted that nutritional treatment is important for various kinds of patients, for example, before and after surgical operations, for treatment of diabetes, some liver diseases, cancer, infection, osteoporosis and others. Furthermore, nutritional care is also critical for premature infants and for women before and after labor.

People's nutritional needs are usually taken care of by dietitians. However, in a clinical setting, patients should sometimes be taken care of by medical doctors who are specialists in nutrition or by doctors of medical nutrition (DMN). For example, to ensure the appropriate nutritional care before and after an operation, if necessary a DMN can attend and observe the operation in order to understand the whole process. If the operation is successful, the surgeon can ask the DMN to treat the patient nutritionally. DMN are experts at assessing the nutritional status of the patient and the risk of disease or surgery. Based on their experience as specialists in medical nutrition, DMN may use total parenteral nutrition, peripheral nutrition, enteral feeding or other methods. If the person is not an MD, surgeons may hesitate to request nutritional treatment after surgery. However, if she or he is a DMN, the surgeon can be sure that the patient will be treated medically by the DMN. If some unexpected surgical problem arises, the DMN will quickly notify the surgeon of the change. This relationship between surgeon and DMN is similar to that between anesthetist and surgeon. If the anesthetist is not an MD, the surgeon may not entrust the anesthesia totally to them and may think that the surgeon must take final responsibility for the anesthesia. DMN can cooperate with dietitians. If the patient makes a good recovery and medical care is no longer required, the DMN can ask the dietitian to look after the patient's nutritional needs. If some change in the patient requires the DMN, the dietitian can consult the DMN again.

There are many MDs who study nutrition. However, it seems to me that few MDs claim to be DMN. DMN are recommended to be clinicians. There is no mechanism for speciality training or certification. Such a system is necessary. DMN can cover various fields of medicine. They can work in the fields of internal medicine, surgery, pediatrics, obstetrics, gynecology and many others, cooperating with MDs and dietitians. DMN can undertake many projects in various fields of medicine and contribute much to the life of patients and their QOL (quality of life).

## 1. はじめに

新しい食事摂取基準、栄養教諭、食育など、栄養に関する施策が次々と展開されている。わが国は、急速に高齢社会へと移行し、少子化は予想を上回る速さで進み、人口の減少も秒読みになっている。今やわが国の死亡原因に占める生活習慣病の割合は大きい。

このような状況のもと、国民の栄養に対する関心は高く、それ自体は喜ばしいことであるが、長年栄養学を学び、基礎栄養学の分野で研究してきた者としては、心配な点も少なくない。

## 2. 栄養学の状況

筆者は、1981年に、「これからの栄養学は『量を保障する栄養学』から『機能を保障する栄養学』へ」と述べ

た。わが国の平均寿命が急速に伸びて、死亡原因のトップが、それまでの感染症から生活習慣病へと移行すると、順調な成長を支えることを主題としてきた栄養学も質的な転換を遂げ、体の機能を良い状態に維持していくことを主題とする栄養学へと転換する必要があるとの強い問題意識を持ったため、この発言となった。近年は人生100年時代の食設計として、機能保障の栄養学を訴えている。

「栄養」を職業とする人は多く、私のように、基礎栄養学の研究者もあれば、栄養学を教える教員達、実際の社会で食の設計をしたり管理をしたりする管理栄養士や栄養士、社会での栄養問題を研究するいわば社会栄養学者とも称される人々、各人の体調に応じて食品を選び推薦する人々、さらに直接栄養に関与しなくても、間接的に栄養学にかかわる医師や薬剤師など、栄養を直接的、間接的に職業にする人々を完全に把握することは難しい

ほどである。食品製造業でも、栄養を無視しては成り立たない時代である。多くの企業が「機能性食品」の開発に努力している姿を見ると、時代は変わったと感ずる。

これらの人々の対象の多くは、健常者の栄養であり、疾病時の栄養管理は、臨床栄養を専門とする管理栄養士か医師であると言えようか。手術に立ち会って術後の栄養を担当することを専門とする“臨床栄養士”の方もおられようが、必ずしも多数とは言えず、その養成は以前から指摘されてきたが、充分注目を集めていると言うことは難しいのではないだろうか。

その理由は種々考えられるが、筆者にはやはり、わが国ではまだ栄養学に対する関心が充分とは言えない状況があるのではないかと思える時がある。

### 3. 栄養医の仕事

管理栄養士、臨床栄養士の活躍に水を指すつもりは毛頭ないが、筆者は、しばしば「栄養医」という医師がいてもよいように感じている。栄養医の仕事は、多方面にわたろう。例えば、医師として手術に立ち会い、外科医が手術を終えて栄養管理に移った時点で栄養医にバトンタッチする。医師の資格のない人に術後の管理を依頼するのは、外科医は躊躇するであろうが、バトンタッチする相手が医師であれば、安心して任せられるであろうし、バトンタッチされた栄養医も、手術を目の当たりに見て、麻酔の状況を観察し、出血の状況、輸血の量などを把握したのであるから、それらは術後の栄養供給の基礎的な状況として把握される。もちろん、術前には、個人的な物質代謝の特徴も検査されている。遺伝的な代謝上の問題があれば、ここで見つかるであろう。高齢のため、代謝機能がどの程度低下しているかも把握できよう。何か充分供給されていない栄養素があれば、栄養医のデータに現れるはずである。これらのデータは、麻酔医にとっても重要なデータとなろう。

術後の栄養管理中に、もし外科的な問題が起これば、直ちに外科医に連絡することができよう。栄養医は、自らの栄養学についての研究をもとに、ひたすら栄養管理に専念する。中心静脈栄養を選ぶか、末梢からの輸液を選ぶか、経腸輸液を選ぶかなど、まさに栄養医の担当事項であろうし、中心静脈栄養を選べば、その手術は、外科医と相談して栄養医が担当してもよいであろう。中心静脈栄養は外科領域ばかりではないであろうから。さら

に、輸液の種類を選択すること、その輸液の成分を見て、一般の患者には充分であっても、特定の患者には、その量を超過して供給したい栄養素があればそれを補給することも、栄養医が判断できよう。薬剤師の応援も必要になろう。含量を低くしたい栄養素についても対応すればよい。当然、術前の栄養管理もある。これは出産時の妊産婦の栄養管理でも同様である。妊娠期間中の妊婦の栄養状態、代謝の遺伝的特性を調べ、妊娠期間中、さらに出産後の栄養設計をする。未熟児の栄養管理も、栄養医の重要な仕事になろう。老人科は言うに及ばない。

栄養医の創設は、まさに主に外科医から麻酔医が独立したような状況である。麻酔医は、外科に限らず、いくつかの診療領域に出向き、麻酔を担当するであろう。栄養医も、臨床栄養の専門医としていくつかの診療科で栄養を担当する。もちろん、医師の関与のいない健康状態まで回復すれば、管理栄養士へと次のバトンタッチをすればよい。管理栄養士が、再び栄養医の診断が必要であると判断すれば、栄養医に連絡すればよい。

栄養医の独立によって、外科医は外科領域に専念できよう。「手術は成功しました。あとは栄養管理です。栄養医さんよろしくお願いします。」といて病床を離れることができれば、外科医は次の仕事に専念できる。問題が起これば、手術にも立ち会った栄養医から連絡がくるので安心である。次には、栄養医が「医師の担当する時期は過ぎました。これからは、管理栄養士さんの仕事です。よろしくお願いします。」といて、次の患者の栄養に取り組めばよい。

### 4. 栄養医の研究領域

栄養学は奥が深く、生涯専念しても修業しきれないくらい膨大な領域である。Modern Nutrition in Health and Disease<sup>1)</sup>を見ても、別表のように多くの疾病時の栄養が論じられている(表1)。いずれも難問である。さらに、遺伝的な代謝の疾患は数知れない。これらの大部分は、栄養医の研究対象になるのではないかと考える。少なくとも、筆者が関心をもってきたアミノ酸の代謝異常については、フェニルケトン尿症を挙げるまでもなく、栄養によって症状の軽減を測れると指摘されているものは多い。

臨床栄養学の発展をみると、この分野がわが国で必ずしも重視されてこなかったのではないかと懸念してい

表1 栄養医の治療、研究の直接の対象となる疾病<sup>1)</sup>\*

Table 1 Principal diseases which will be cared by Doctor of Medical Nutrition

小児の栄養	骨、関節と栄養
タンパク質-エネルギー欠乏 (Protein-Energy Malnutrition: PEM)	りゅうまちと栄養 骨粗しょう症と栄養
栄養欠乏	糖尿病と栄養
遺伝疾患と栄養	肥満
小児肥満と栄養	血液学的異常
その他の小児の疾患と栄養	腎臓病と栄養
消化器疾患の栄養	呼吸器の病気と栄養
吸収障害の栄養	網膜変性と栄養
歯科領域と栄養	食物アレルギー
食道と胃の栄養	心理学的、行動学的、神経的異常
短腸症候群と栄養	摂食異常：神経性食思不振、過食症、その他の精神的障害
消化管の炎症と栄養	アルコール依存症と栄養
小腸の疾病と栄養	神経系の異常と栄養
セリアック病と栄養	感染症、外傷と栄養
膵臓疾患と栄養	異化亢進症状
肝臓病と栄養	感染と栄養
循環系の疾患と栄養	外科手術、外傷、敗血症と栄養
リポタンパク質代謝の遺伝的異常と栄養	食事、栄養と医薬の相互作用
高脂血症、動脈硬化と栄養	栄養サポートのシステム
高血圧と栄養	経腸栄養
慢性うっ血性心不全	非経腸栄養
がんと栄養	

現在入手できる2006年版の第10版も、若干の増補はあるものの、ほぼこの内容が踏襲されて、高齢者の栄養などが増補されている。(The 10th edition of this book (2006) also discusses almost all of these diseases with some further articles on elderly people.)

る。肝臓病時のタンパク質栄養の概念は劇的に変化し、糖尿病患者の食事設計も、脂質重視から炭水化物重視へと重点を移している。未熟児の栄養や、経腸輸液の開発、中心静脈栄養、術後の栄養管理に至っては、その発展ぶりは振り返る必要もないほどである。これらの領域は、栄養医の専門領域であろうが、その中でわが国の研究の貢献をいつか辿ってみたいと考えている。

### 5. 栄養医、管理栄養士、食品産業、医薬品産業

そして、次の仕事は、栄養医、管理栄養士と食品製造、医薬品製造を担当するグループがチームを組んで、よりよい食品、医薬品（輸液など）を開発していくことである。わが国で、優れた乳児用の調製粉乳が開発された歴史を聞くと、食品製造チームの意欲がいかに大きな貢献をしたかが理解できる。アレルギー患者用のアレルギー低減食品の開発も、食品科学者でなければまず成

功はおぼつかなかったと考える。さらには、栄養素の補給を、おいしいもので供給するという段階がある。まさに食品製造チームの仕事であろう。

### 6. 栄養学は「個」の時代へ

いまやヒトゲノムの全塩基配列が明らかにされた。「人生100年」時代の栄養学を論ずる時、筆者は、21世紀は「群を保障する栄養学」から「個を保障する栄養学」へ移行する必要があると、持論を展開している。「機能」を保障する栄養学は、「群」を保障する栄養学ではあり得ない。人間一人一人、すなわち「個」を保障する栄養学でなければならない。個人の遺伝的特性が分子のレベルで把握される時代である。「個」の身体状況について、遺伝子レベルの情報さえ参照できる。生検をすれば、DNAマイクロアレイも使える。検査によって代謝の個人的特徴を把握し、栄養の方針を決める仕事は、栄養医の領域になるのではないだろうか。

医学が常に「個」を扱ってきたことに敬意を表している。「人生100年」時代を、最後の日まで生き生きと生きるために、「個」を保障する栄養学は必須であろう。

## 7. おわりに

本誌前号で、徳島大学大学院の武田英二教授が、ニュートリション・サポートチームについて述べておられる<sup>2)</sup>。こういったチームを作ることは、もとより歓迎すべきことは疑いない。こういうチームの形成は、欧米でも行われているという。筆者も、欧米の栄養学に関わる2,3の医師や関連の方に、栄養医のアイデアについて訊ねてみた。いずれも、そのような制度や、栄養医を名乗る医師は知らないとのことであった。アメリカの医師で栄養学を専門とする教授は、ニュートリション・サポートチームも、なかなか定着しないと言っておられたが、実情はどうなのであろうか。また、彼は言下に、栄養医の訓練や認定をどうするのか、と言われた。もっともな指摘であろう。栄養医の創設には、患者の栄養診断、栄養補給、栄養状態改善の評価などに対する対価の設定など、制度の整備も必要であろう。上述の教授が指摘したように、栄養医をどのようなシステムで養成するかも、検討が必要であろう。学会が講習・研修などを行なって、栄養医を認定するなどよい方法かもしれない。しかし、内科からでも、外科からでも、小児科からでも、老人科からでも、産科からでも、まず、自分は（栄養学者ではなく）「栄養医」と宣言して、「栄養を専門に担当する」と言って下さる医師の方々がいてもよいのではないかと考えている。

栄養医と管理栄養士が協力して栄養設計をしていくこと、それを食品産業や製薬産業が優れた食品や薬品の形で実現していくことは、QOLの向上に多大の貢献をするであろう。優れた栄養管理によって、われわれが生き生きとした生活を営めれば、そのこと自体、よい方向での医療費の節減につながることは明らかである。

いかがであろう。栄養医が活躍する時代が来ると考えるのは新春の夢物語であろうか。

## <参考文献>

- 1) Shils, M. E., Olson, J. A., Shike, M., Ross, A. C., eds. Modern Nutrition in Health and Disease, 9<sup>th</sup> ed., Part

4, pp. 963-1702. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (1999).

- 2) 武田英二 臨床栄養管理 「イルシー」84, 14-21 (2005).

## 略歴

野口 忠(のぐち ただし) 農学博士

1963年	東京大学農学部農芸化学科 卒業 大学院進学
1968年	東京大学助手 (農学部)
1974年	岩手大学農学部助教授
1978年	東京大学農学部助教授
1989年	東京大学農学部教授 (栄養化学講座)
1996年	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
2001年	同上退官 東京大学名誉教授
2001年	中部大学応用生物学部教授、学部長
2005年	中部大学大学院応用生物学研究科 研究科長を併任

日本栄養・食糧学会顧問、必須アミノ酸研究委員会顧問

〔受賞〕 日本農学賞・読売農学賞 (1999年)

# Dietary Intake and Bone Health

Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging  
Tufts University

Katherine L. Tucker

Osteoporosis and related fractures represent major public health problems that will increase dramatically as the population ages (Figure 1-4; Table 1, 2). Dietary risk factors are particularly important, as they are modifiable. However, attention has focused almost exclusively on calcium and vitamin D. Recently, there has been considerable interest in the effects of a variety of other nutrients on bone (Table 3). In the Framingham Osteoporosis Study, we have examined the relationship between several aspects of dietary intake and bone mineral density (BMD) in a large population based sample of adults (Figure 5-10; Table 4-11).<sup>1)</sup>

The theory that an acidic environment leads to progressive bone loss has long been proposed, and has been supported by numerous short-term human studies. Diets high in acid forming components, including several amino acids in protein foods, phosphorus and chlorine; and low in base forming components, including fruits and vegetables (Table 12), potassium (Figure 11-13; Table 13-15), calcium, magnesium (Table 17-19), and vitamin C (Figure 14, 15; Table 16), are hypothesized to lead to lower BMD and higher fracture risk. However, recent data suggest that diets with relatively high protein do not necessarily lead to bone loss. Rather adequate protein is needed to bone maintenance, particularly in the elderly. Low protein intake has been shown to induce secondary hyperparathyroidism, which may lead to bone loss, and

higher protein intake is associated with an enhancing effect on serum IGF-1, an osteotropic hormone. In Framingham, we found that higher, not lower protein intake was associated with higher BMD, within the normal range of intake in this population. The effect of protein on bone status is clearly complex, but it appears that the balance of dietary quality is the defining factor.

In addition to calcium, there are several minerals that are important to bone. Both magnesium and potassium help to neutralize the acid load of diets. In addition, magnesium is a constituent of the bone matrix, and has been shown to be low in osteoporotic adults.<sup>2)</sup> In Framingham (Figure 16-22; Table 20-31), both magnesium and potassium intakes were significantly associated with higher BMD. More recently, silicon has been investigated as an important bone-protective mineral. Connective tissue and bone contain silicon in higher concentrations than does muscle, and silicon, as orthosilicic acid, has been associated with bone formation. We analyzed the Framingham dietary intake data for silicon content and were able to show a significant association between silicon intake and BMD. Major dietary sources of silicon include cereals, certain fruits and vegetables and beer. Drinking water can also be a good source of orthosilicic acid, but the content is highly variable. However, dietary silicon intake appears to have decreased substantially with increased processing of the

food supply (Figure 21, 22; Table 28-32).<sup>3)</sup>

Because of its known effects on bone, vitamin D has received considerable attention in research on and treatment strategies for osteoporosis. It is only very recently that other vitamins have received much attention. These include vitamin K, important to bone-specific proteins (Table 20, 21), and vitamin B12 (Table 22), important to DNA synthesis (Figure 16-20; Table 22-27). Both of these vitamins appeared to be significantly protective of BMD in the Framingham population.<sup>4-6)</sup>

The use of highly processed foods can contribute to bone loss, due to their lower vitamin, mineral and phytonutrient content. In particular, cola based soft drinks have been implicated. These soft drinks often displace milk in the diet and introduce phosphoric acid without calcium. When the diet is high in phosphorus and low in calcium, calcium complexes with phosphorus and reduces serum calcium, stimulating parathyroid hormone (PTH), and subsequent resorption of bone in order to return serum calcium to homeostatic levels. In Framingham, we

saw a clear dose-response relationship between greater cola intake (all types) and lower BMD (Figure 23-25; Table 33, 34).

Together the evidence suggests that prevention of bone loss through diet is complex and involves many nutrients and other food constituents. Optimal bone maintenance is a lifelong concern, from the development of peak bone mass in childhood and adolescence to the prevention of bone loss in old age. In addition to identifying the role of individual components, there is a great need to understand the interactions of these factors within diets and, increasingly, in the presence of nutrient supplements (Figure 26, 27; Table 35, 36). Furthermore, genetic factors are likely to interact with these dietary exposures, increasing the complexity of these effects. With advances in both genetics and nutrition, improved understanding of all these interactions will contribute to effective recommendations for prevention of bone loss and osteoporosis in the aging population (Table 37).<sup>7)</sup>

Figure 1

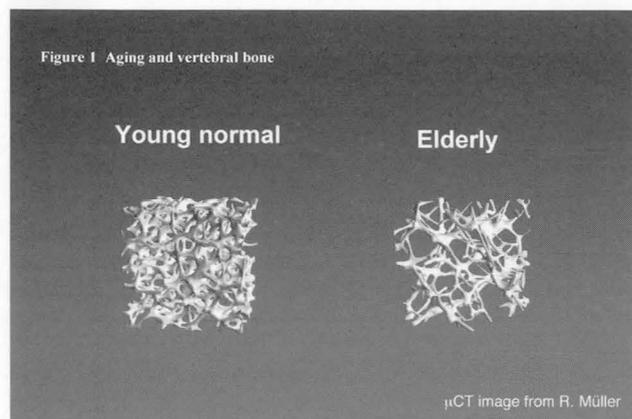


Figure 2

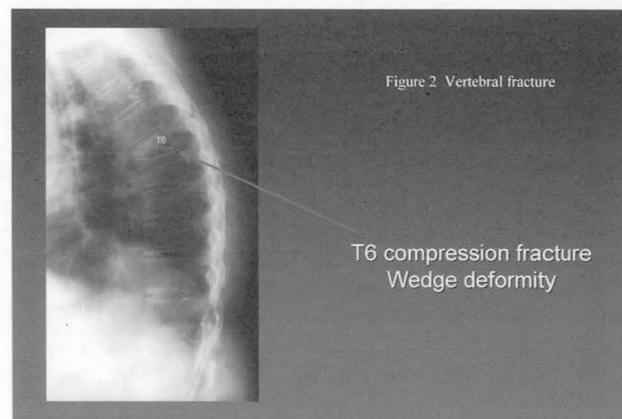


Figure 3



Figure 4

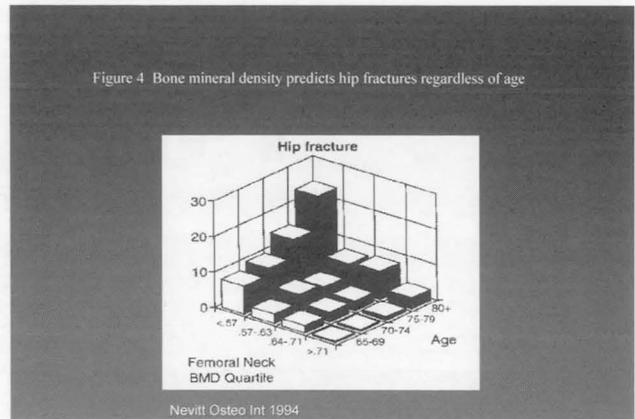


Figure 5

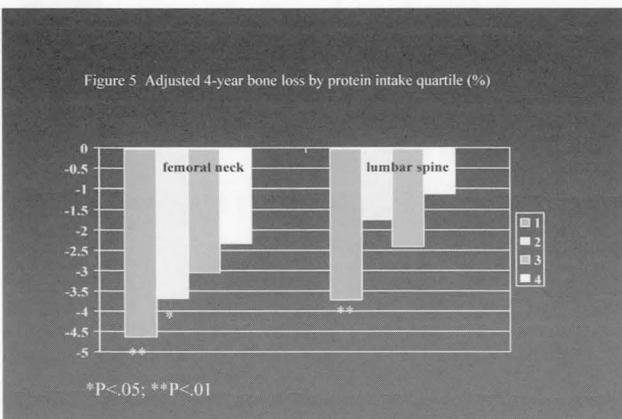


Figure 6

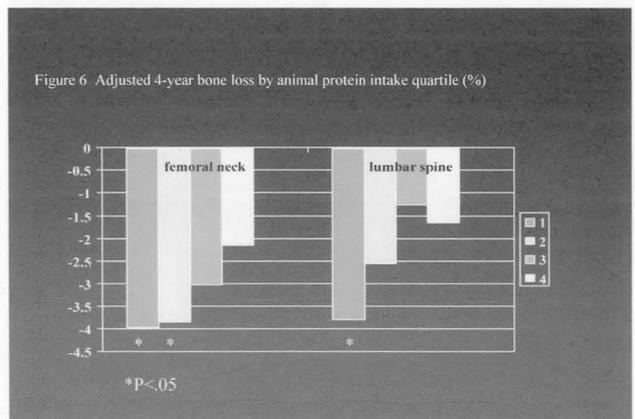


Figure 7

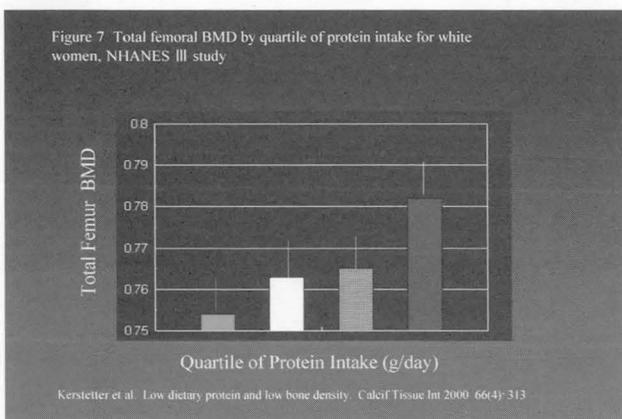


Figure 8

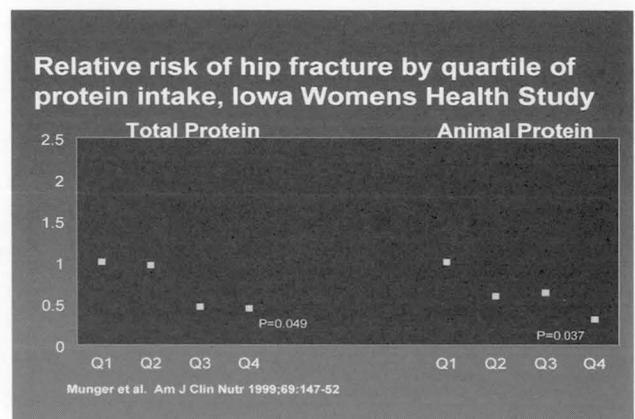


Figure 9

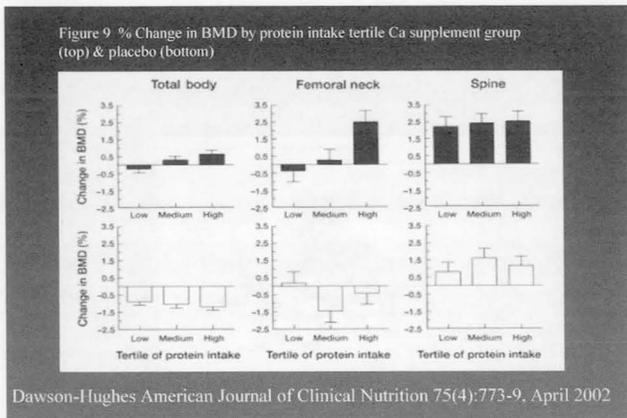


Figure 10

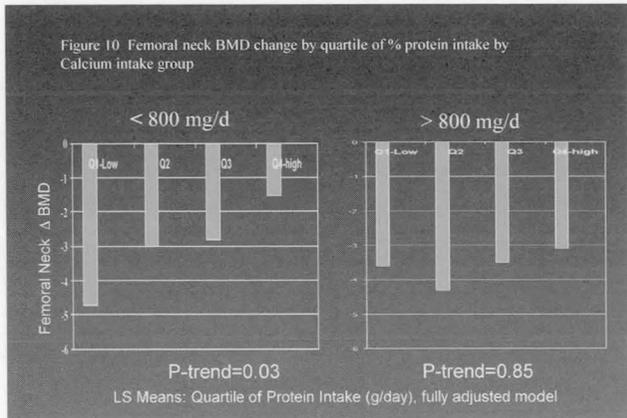


Figure 11

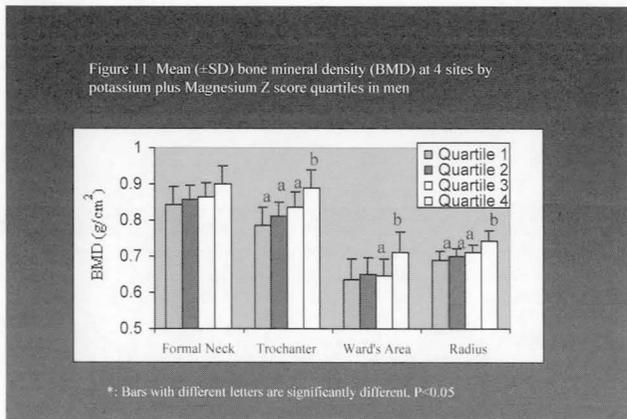


Figure 12

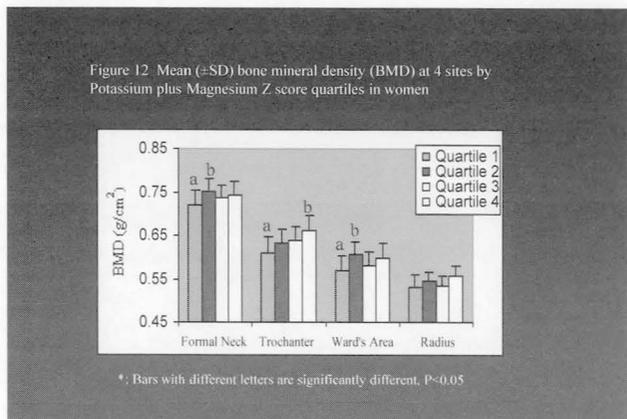


Figure 13

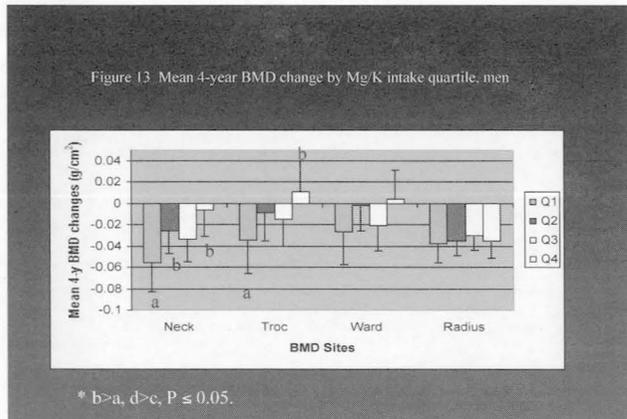


Figure 14

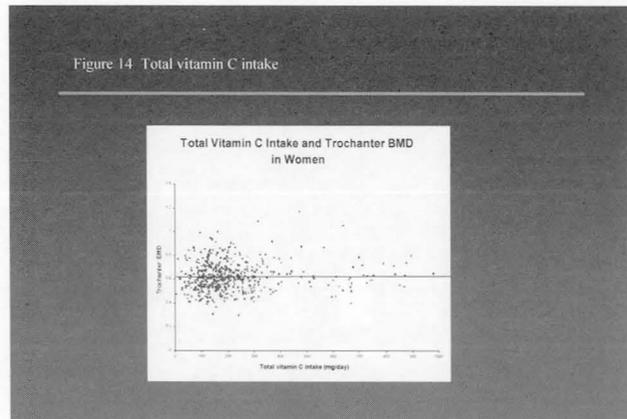


Figure 15

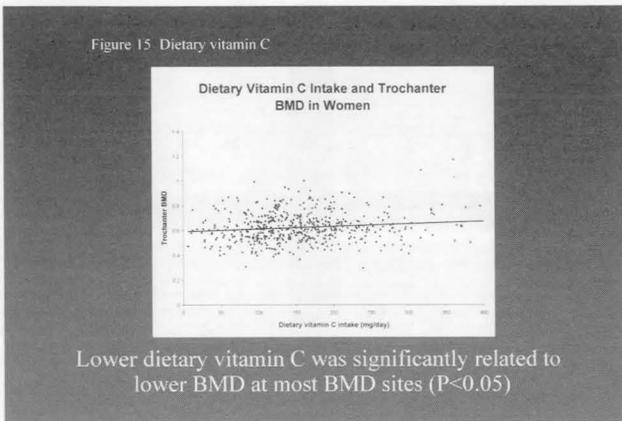


Figure 16

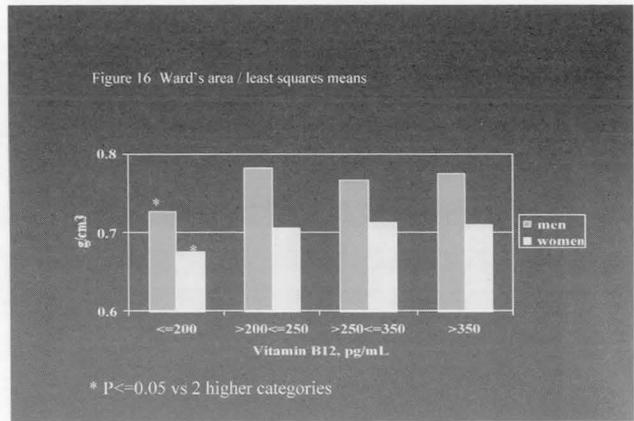


Figure 17

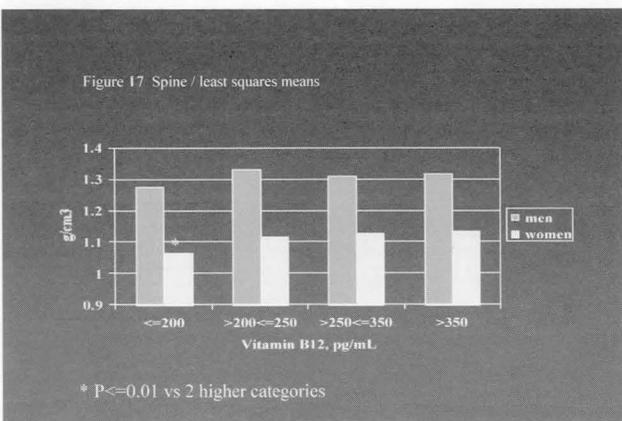


Figure 18

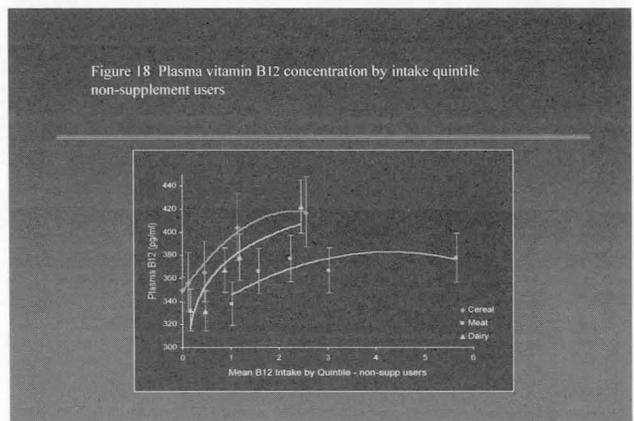


Figure 19

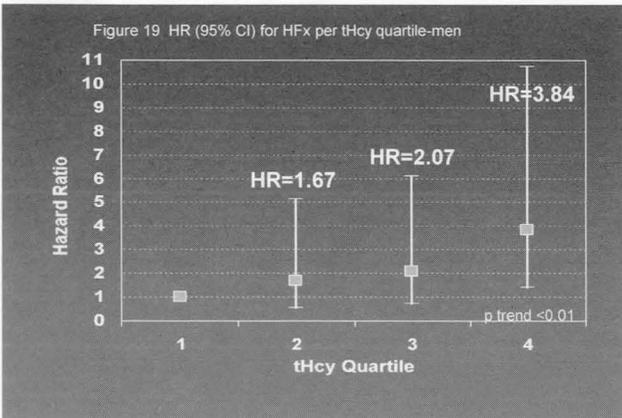


Figure 20

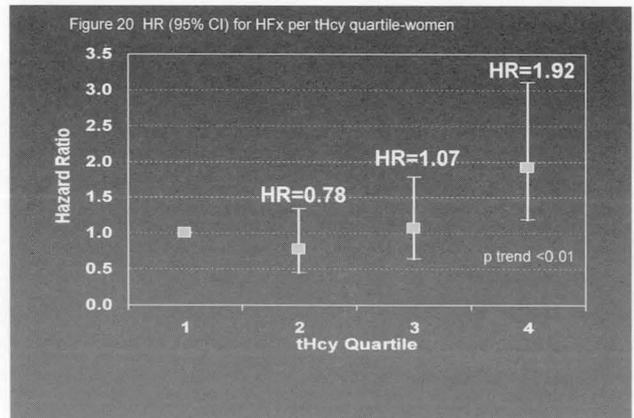


Figure 21

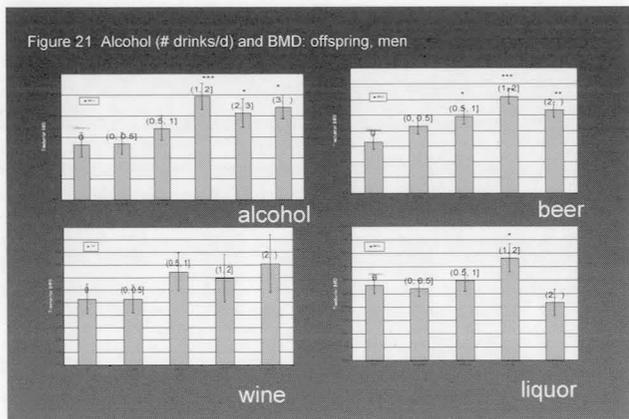


Figure 22

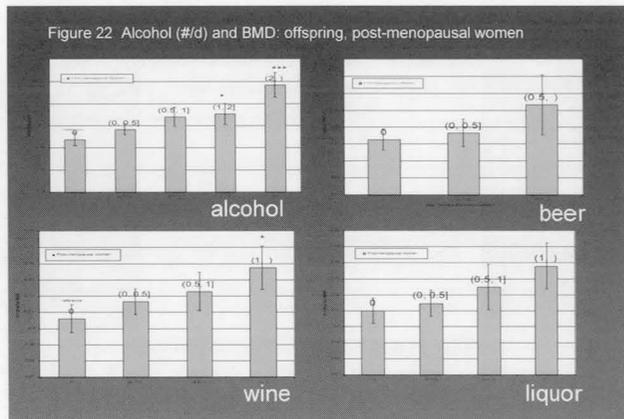


Figure 23

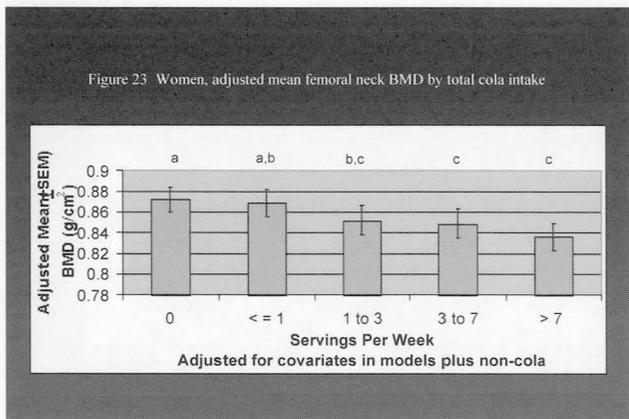


Figure 24

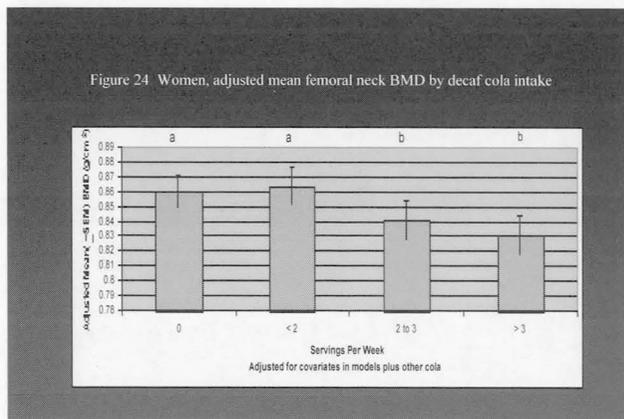


Figure 25

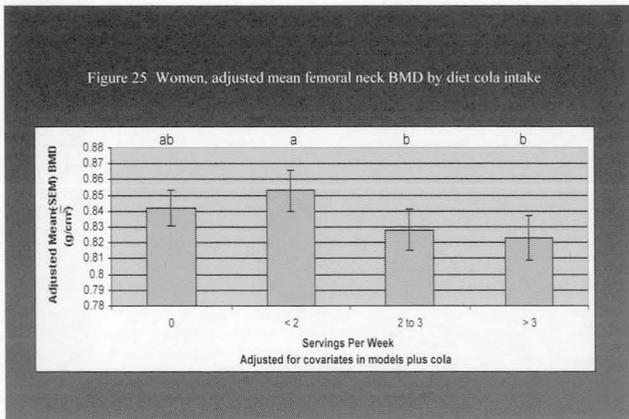


Figure 26

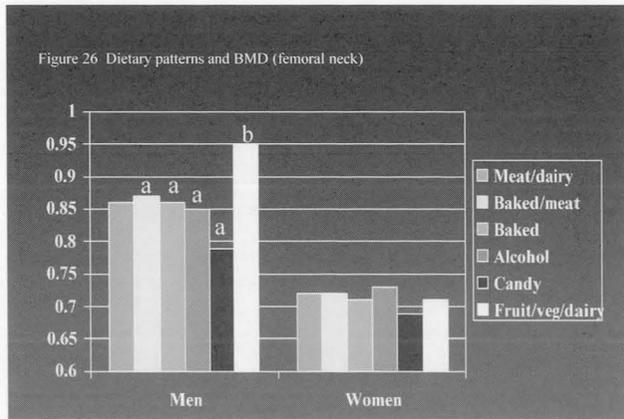


Figure 27

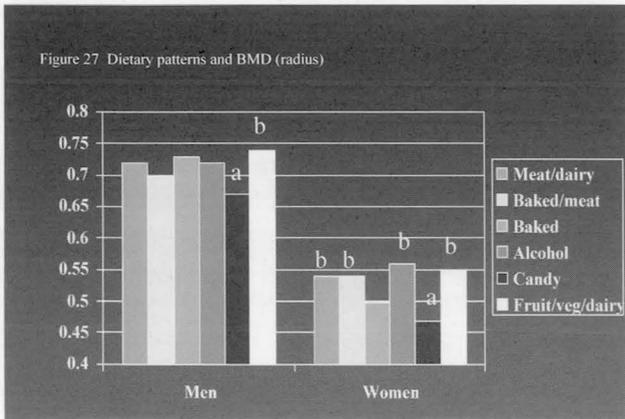


Table 1

Table 1 Hip Fracture

- By age 80 y, lifetime risk of hip fracture
  - 25% in women and 15% in men
- Of those able to walk before fracture only 50% walk after
- 20% excess mortality after hip fracture due to complications

Table 2

Table 2 Risk factors for hip fracture

Risk Factor	OR (95% CI)
• Maternal hx hip fx	2.0 (1.4-2.9)
• On feet ≤ 4 h/day	1.7 (1.2-2.4)
• Age (per 5 yrs)	1.5 (1.3-1.7)
• Current caffeine/190 mg/d	1.3 (1.0-1.5)
• Ht age 25 (per 6 cm)	1.2 (1.1-1.4)
• Walking for exercise	0.7 (0.5-0.9)
• ↑ Wt since age 25 (per 20%)	0.6 (0.5-0.7)

Cummings NEJM 1995

Table 3

Table 3 Diet and bone

– Calcium	– Protein
– Vitamin D	– Magnesium
	– Potassium
	– Vitamin C
	– Vitamin K
	– Vitamin B12
	– Silicon
	– Alcohol
	– Soft drinks
	– Dietary patterns

Table 4

Table 4 Framingham osteoporosis study

- Douglas Kiel, MD, principal investigator
- Marian T Hannan, epidemiology
- Katherine L Tucker, nutrition
- L Adrienne Cupples, statistics
- Robert McClean, homocysteine
- Sarah Booth, vitamin K
- Jonathan Powell, silicon
- Ravin Jugdaosingh, silicon
- Bess-Dawson-Hughes, calcium
- Kyoko Morita, phosphorus

Table 5

Table 5 Framingham original cohort

- Bone mineral density was measured in 1988-89
- 855 men and women, ages 68-91
- Repeat measures in 1992-93, on 615
- Diet assessed in 1988-89 by food frequency questionnaire (Willett)

Table 6

Table 6 Framingham offspring cohort

- Children and spouses of original cohort
- Bone mineral density was measured in 1995\_99
- 1144 men and 1487 women, ages 30\_87y

Table 7

Table 7 Dietary Intake

- Willett 126 item Food Frequency Questionnaire
- Mailed before the clinic visit and checked at the visit
- Checked and coded at Tufts
- Scanned and analyzed for nutrients at the Channing Laboratory, HSPH

Table 8

Table 8 Acid base metabolism

- Acid base theory suggests that sulphur containing amino acids in proteins contribute to an acid load, that may lead to bone loss
- Biochemical and nutrition studies have shown that high protein intake is a powerful determinant of urinary calcium loss, and potential cause of bone loss
- Unclear how protein in mixed diets affects bone

Table 9

Table 9 Statistical analysis

BMD loss over 4-yrs was regressed on Protein separately for women and men, simultaneously adjusting for other baseline factors:

Age	Calcium Intake
Weight	Physical Activity
Smoking	Alcohol
Caffeine	Estrogen Use (women)
Sex	

We evaluated Energy Adjusted Protein in quartiles and as a continuous variable

Table 10

Table 10 Protein intake quartiles (g, range)

• Men		• Women
- 1	21-53	- 16-50
- 2	54-69	- 51-65
- 3	70-83	- 66-81
- 4	84-146	- 82-153
• RDA		• RDA
- 56 g		- 46 g

Table 11

Table 11 Conclusion—protein and BMD

This population-based study suggests that high levels of dietary protein intake, within the range commonly consumed, do not result in bone loss.

Ensuring adequate dietary protein intake is an important component of bone health in elders.

Table 12

Table 12 Fruit and vegetable intake and BMD

	Trochanter	Femoral Neck	Radius
Men	0.007 <sup>^</sup>	0.004*	0.009*
Women	0.006*	0.002	0.005**

Cross-sectional association. \* P<0.05 \*\* P<0.01

Table 13

Table 13 Potassium

- K acts as a buffer against acid so should protect against drawing of bone mineral from the skeleton
- Dietary intakes are commonly low
  - Recommended intake of 3500 mg/d
  - Average intake generally < 3000 mg/d

Table 14

Table 14 Potassium balance studies

- Lemann 1993
  - Low K associated with increased urinary calcium excretion
  - K administration promoted renal calcium retention
- Sebastian 1994
  - 18 postmenopausal women
  - Potassium bicarbonate led to
    - Improved calcium balance
    - Increased serum osteocalcin
    - Decreased urinary hydroxyproline excretion

Table 15

Table 15 Major food sources of Potassium and Magnesium

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potassium                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Milk</li> <li>– Potatoes</li> <li>– Orange juice</li> <li>– Bananas</li> <li>– Coffee</li> <li>– Tomatoes</li> <li>– Meat</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Magnesium                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Whole grains</li> <li>– Milk</li> <li>– Bananas</li> <li>– Coffee</li> <li>– Orange juice</li> <li>– Fish</li> <li>– Spinach</li> </ul> </li> </ul>
--	---

Table 16

Table 16 Vitamin C

- Adequate vitamin C is biologically essential for collagen synthesis
- Severe vitamin C deficiency impairs synthesis of bone, cartilage and connective tissue, and in animals causes osteopenia due to reduction in bone matrix synthesis
- Few human studies have evaluated the effect of vitamin C on Bone Mineral Density (BMD)

Table 17

Table 17 Magnesium

- Required by enzymatic processes involving ATP and by many enzymes in nucleic acid metabolism
- Closely related to calcium and potassium metabolism
- Is a major mineral in bone structure
- May help to buffer the effects of acid load

Table 18

Table 18 Patients with osteoporosis have lower serum Mg

	Subjects	Age	Serum Mg
■ Cohen	12 O	55-65	1.45**
	10 C	55-65	1.75
■ Reginster	10 O	69∇9	1.97*
	10 C	67∇6	2.09

\*P<0.05; \*\* P<0.01

Table 19

Table 19 Trabecular bone density in a two year controlled trial of oral Mg in osteoporosis

	n	Mean Change	SD	P
All Treated *	31	+0.013	0.029	<.001
Controls	23	-0.010	0.009	<.001

\*6 tabs, 125 mg Mg(OH)<sub>2</sub> 2x/d for 6 m, then 2 tabs/d for 18 m  
Stendig-Lindberg, 1993

Table 20

Table 20 Vitamin K and bone

- Vitamin K is essential in the carboxylation of bone proteins
- Undercarboxylated osteocalcin has been associated with BMD and hip fracture
- Low intake of vitamin K was associated with hip fracture in the Nurses Health Study

Table 21

Table 21 Vitamin K intake, women

Mean intake	70	125	179	309
F Neck***	0.85±0.006	0.87±0.006	0.88±0.006	0.89±0.006
Troc**	0.71±0.006	0.72±0.006	0.73±0.006	0.73±0.006
Radius***	1.14±0.01	1.16±0.009	1.16±0.009	1.19±0.01

Adjusted for age, BMI, dietary and supplemental use of calcium and vitamin D, alcohol intake, energy intake, caffeine intake, physical activity, and smoking status, current estrogen use and menopause status

Table 22

Table 22 Background

- Vitamin B12 is a cofactor in one carbon metabolism and is necessary for DNA synthesis
- May be important to osteoblast activity
- Osteoporosis has been associated with pernicious anemia
- B12 deficiency is common in the elderly population

Table 23

Table 23 Plasma B12 / % in category

	Men	Women
<200 pg/mL	4.7	4.4
>200-250	7.8	6.9
>250-350	28.2	25.4
>350	59.3	63.3

Table 24

Table 24 Discussion

- 10-30% of older adults have atrophic gastritis
  - inability to separate the B12 from the food protein
- There is some evidence that B12 is better absorbed from milk than from meat
- Most recent US dietary recommendations
  - suggest that older adults obtain their vitamin B12 from supplements or fortified cereal

Table 25

Table 25 Homocysteine

- Increased prevalence of osteoporosis among individuals with homocystinuria
- May interfere with collagen cross-linking, decreasing bone strength

Table 26

Table 26 Cox proportional hazards analyses

- Adjusted for baseline measures:
  - age (years)
  - height (in)
  - weight (lbs)
  - smoking (cigarettes/day)
  - caffeine intake (>2 cup/d: yes/no)
  - alcohol consumption (oz/week)
  - high school education (yes/no)
  - current estrogen use in women (yes/no)

Table 27

Table 27 B12 and homocysteine

- Vitamin B12 remained significant for BMD after adjusting for homocysteine
- Likely that B12 contributes to BMD by enhancing bone formation
- In addition, homocysteine may interfere with collagen cross-linking, further increasing fracture risk

Table 28

Table 28 Silicon

- Silicon has been shown to affect strength of the bone matrix
- Associated with bone formation in animal and cell models

Table 29

Table 29 Silicon intake and BMD / Framingham offspring

	n	b
Men	1220	0.037 *
Pre-menopausal women	299	0.072*
Post-menopausal women	1260	-0.016

Adjusted for age, height, BMI, physical activity score, smoking status, calcium intake, vitamin D intake, estrogen use (in women), osteoporosis medications, season, energy intake, magnesium intake and alcohol intake. \*P<0.05

Table 30

Table 30 Food sources of silicon

Men	Pre-menopausal women	Post-menopausal women
Bananas	Bananas	Bananas
Beer	Beans	Beans
Beans	Brown rice	Breakfast cereal
Breakfast cereal	Bread	Bread

Table 31

Table 31 Alcohol and bone

- Alcoholism is associated with osteoporosis
- However, some studies have noted positive associations with moderate alcohol intake and BMD in post menopausal women

Table 32

Table 32 Alcohol

- Moderate alcohol intakes appear to protect BMD in adult men and post-menopausal but not pre-menopausal women
  - Estrogenic effects
- Silicon in beer may offer additional protection
- Phytochemicals in wine?

Table 33

Table 33 Cola and BMD

- Soft drink consumption has been associated with lower BMD, but studies have shown mixed results
- Carbonated soft drinks
  - displace milk in the diet
- Colas also introduce phosphoric acid (H3PO4)
  - regular cola 44-62 mg per 12 oz serving
  - diet cola 27-39 mg

Table 34

Table 34 Conclusions, Cola and BMD

- All cola types were associated with lower BMD in post-menopausal women, but not in men
- Milk intake did not differ by cola consumption
- Results were adjusted for calcium and caffeine intake
- Associations may be due to phosphoric acid

Table 35

Table 35 Diet patterns (% energy/food group)

	Meat/dairy	Baked/meat	Baked	Alcohol	Candy	Fruit/veg
Fruit/juice	11.3	11.0	8.0	8.1	8.5	24.7
Vegetables	4.3	3.6	3.3	3.4	3.3	5.0
Milk/dairy	12.8	10.4	7.9	9.6	9.4	11.3
Bread	11.0	8.0	7.2	8.7	8.0	7.4
Cereal	5.4	3.7	2.5	4.0	3.6	6.6
Baked products	4.8	14.0	28.7	5.6	8.7	5.9
Meat	10.5	10.8	8.7	9.5	7.3	5.5
Chicken	4.4	3.3	2.6	2.9	3.4	4.0
Fish	3.2	2.6	2.0	2.6	2.0	2.7
Alcohol	3.0	3.1	2.3	18.5	2.5	1.9
Soft drinks	2.0	3.6	2.2	3.4	2.2	1.0
Candy	2.7	3.7	5.1	2.5	20.0	2.5

Table 36

	Fruit/veg/dairy	Meat/dairy	Candy
Protein (g)	64.2	76.6	58.0
Calcium (mg)	873	933	705
Vitamin D (IU)	375	384	261
Magnesium (mg)	341	319	250
Potassium	3493	3210	2494
Vitamin C (mg)	305	275	168
Vitamin K (ug)	198	165	122

Table 37

<ul style="list-style-type: none"> <li>• A variety of nutrients are important to bone mineral density and fracture</li> <li>• Contributions appear to vary by age and sex</li> <li>• A well balanced diet with adequate protein foods, dairy products and fruit and vegetables, supplying sufficient intakes of vitamin B12, vitamin C, potassium and magnesium—as well as calcium and vitamin D—is important</li> </ul>
--

## <References>

- 1) MT Hannan, KL Tucker, B Dawson-Huges, LA Cupples, KT Felson, DP Kiel; Effect of Dietary Protein on Bone Loss in Elderly Men and Women: The Framingham Osteoporosis Study, *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2504-2512
- 2) Tucker KL, Hannan MT, Chen H, Cupples LA, Wilson PWF, Kiel DP; Potassium, magnesium and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women, *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (4): 727-736
- 3) Ravin Jugdaohsingh, Katherine L Tucker, Douglas P Kiel, Ning Qiao, and Jonathan J Powell; Silicon Intake is Associated with Bone Mineral Density in Men and Pre-menopausal Women of the Framingham Offspring Cohort, *J Bone Min Res* 2003
- 4) Booth SL, Broe KE, Gagnon DR, Tucker KL, Hannan MT, McLean RR, Dawson-Hughes B, Wilson PWF, Cupples LA, Kiel DP; Vitamin K intake and bone mineral density in women and men, *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 512-516
- 5) KL Tucker, MT Hannan, P Jacques, J Selhub, I Rosenberg, PWF Wilson, DP Kiel; Low Plasma Vitamin B12 Is Associated With Lower Bone Mineral Density, *J Bone Min Res*, 2005
- 6) RR McLean, PF Jacques, J Selhub, KL Tucker, EJ Samelson, KE Broe, MT Hannan, LA Cupples, DP Kiel; Homocysteine as a Predictive Factor for Hip Fracture in Older Persons, *N Engl J Med* 2004; 350: 2042-2049
- 7) Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Cupples LA, Wilson PWF, Felson D, Kiel DP; Bone mineral density and dietary patterns in older adults: The Framingham Osteoporosis Study, *Am J Clin Nutr* 2000; 76:

**略歷**

---

**Katherine L. Tucker**

**EDUCATION**

- PhD May 1986 Cornell University, Ithaca, New York, Division of Nutritional Sciences/International Nutrition. Minors: Development Sociology and Human Nutrition
- BSc May 1978 University of Connecticut, Storrs, Connecticut, Nutritional Sciences/Community Nutrition

**EMPLOYMENT**

- 2004- Senior Scientist, Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging (HNRC) at Tufts University
- 2004- Professor, Friedman School of Nutrition Science and Policy (SNSP), Tufts University
- 1997- Adjunct Associate Professor, Public Health and Family Medicine, School of Medicine, Tufts University
- 1996- Director, Dietary Assessment and Epidemiology Research Program, HNRC
- 1996-2004 Associate Professor, SNSP
- 1990-1996 Scientist II, Epidemiology Program, HNRC
- 1990-1996 Assistant Professor, SNSP
- 1990-1993 Adjunct Assistant Professor, School of Dietetics and Human Nutrition, McGill University
- 1986-1989 Assistant Professor, School of Dietetics and Human Nutrition, McGill University
- 1986 Program Manager, Nutritional Surveillance Program, Cornell University
- 1983-1985 Graduate Research Assistant, Cornell/USAID Nutrition Research, Panama
- 1981 Coordinator, Child Care Food Program, Community Action for Greater Middletown, CT
- 1978-1980 U.S. Peace Corps Volunteer, Health/Community Development. The Philippines

**AWARDS**

- 1981-83 Andrew D. White Fellowship, Cornell University.
- 1978 Magna Cum Laude, Honors Scholar, B.Sc., University of Connecticut.  
Gamma Sigma Delta, Agricultural Honor Society.

# キノコの安全性：スギヒラタケ中毒

静岡大学  
農学部 教授  
河岸 洋和



## 要 旨

2004年秋、野生の食用キノコであるスギヒラタケを食することによって55名の方が急性脳症となり、17名が亡くなった。筆者らはこのキノコの水抽出物がマウスに対して致死性の毒性を示すことを確認した。現在、毒本体の単離を試みている。

\*\*\*\*\*

### <Summary>

In autumn, 2004, 55 people got poisoned by eating an edible wild mushroom, *Pleurocybella porrigens* (Sugihiratake in Japanese) and 17 people among them died of acute encephalopathy. We found that mice died by injection of the water-soluble extracts of the mushroom. The isolation of the toxic principle(s) from the extracts is now in progress by us.

## 1. はじめに

2004年、主に東北・北陸地方中心に原因不明の急性脳症が発生、患者数は59名に達し、17名の患者が亡くなった。59例中55人はスギヒラタケを食べており、51名は腎機能障害をもっていた<sup>1)</sup>。このことから、スギヒラタケが急性脳症の原因である可能性が高まったが、なぜこのキノコの摂取によって発症するのかは全く不明である。その原因として、キノコへの細菌やウイルスの感染、キノコの突然変異など、諸説がある。筆者らはこのキノコ自身が毒物質を産生しているのかを調べ、抽出物に致死活性があることを初めて明らかにした<sup>1)</sup>。その経過を紹介する。

## 2. スギヒラタケとは

スギヒラタケ (学名: *Pleurocybella porrigens* (Pers:Fr) Singer) はハラタケ目 (Agaricales)、キシメジ科 (Tricholomataceae)、スギヒラタケ属 (*Pleurocybella*) に属し、英名はAngel's wings oysterである。ヒラタケ (*Pleurotus ostreatus*) の英名がOyster mushroomであり、英名でもヒラタケの仲間のように見られているが、分類学的には異なり、我が国ではスギヒラタケと同族のキノコは存在しない。秋に、針葉樹、特にスギの古い切株や倒木に重なり合うように群生する (写真1, 2)。稀に、他種の枯れ木、例えばマツの枯れ木などに生えることもある。地方によって、スギワカイ、スギモタセ、スギカヌ



写真1 杉の朽ち木に群生するスギヒラタケ  
Photo 1 Sugihiratake growing in colonies



写真2 雪に埋もれたスギヒラタケ  
Photo 2 Sugihiratake covered with snow

カ、スギカノカ、スギカノコ、スギモダシ、スギミミ、スギナバ、ミミタケなどの呼び名がある。傘の色は白色で、柄はほとんどない。栽培は困難である。東北、北陸、中部地方を中心に広く食用とされている。これまでに食中毒に関する報告は無く、大変美味なキノコで、筆者もこの事件発生前は毎年食べていた。

### 3. 事件の概要

今回の事件に対して、厚生労働省によって研究班が組織された。医学者、化学者などで構成され、分担研究者10名、班長研究協力者8名で、筆者は分担研究者として参加した。この事件の概要をその報告書から一部紹介する（調査した時期の違いによって患者数は若干異なることがある）<sup>1)</sup>。

(1) 患者の男女比は、男24例(43%)、女32例(57%)。年齢は16~94歳(平均は男64.8歳、女72.9歳)。血液透析をしていた者は33例(59%)で、透析をしていないが腎障害を医師から指摘されていた者は14例(25%)であった。主な症状は意識障害、不随意運動、麻痺、痙攣である。入院時では、37.5度以上の発熱が見られた症例は約9%(5/53)で、白血球の上昇(1万/ $\mu$ l以上)は15%(8/55)、CRPの上昇(1.0mg/dl以上)は11%(6/54)であった。また、ほとんどの症例で消化器症状は見られなかった。入院後の発熱、炎症所見では、入院後8日以内に多くの症例(36/42)で37.5度以上の発熱がみられ、白血球の上昇(1万/ $\mu$ l以上)が症例の約53%(26/49)、CRPの上昇(1.0 mg/dl以上)は66%(29/44)でみられた。

(2) 直接調査することができたスギヒラタケ摂取後の急性脳症は41例であった。38例には腎機能低下を認め、この内28例は透析を受けていた。全例がスギヒラタケを摂取していたが、摂取量はさまざまで、摂取後数日から数週の間、透析の有無に関わらず脳症を発症していた。初発症状は下肢のふらつき・脱力や振るえであり、軽度の意識障害を伴い、発症時に喚語困難が目立つ例もあった。頭痛、発熱、髄膜刺激症状は初期には認められていない。数日後には振戦やミオクローヌスと思われる不随意運動が出現し、典型例ではその後一両日中に全身性の強直間代発作に進行した。痙攣発作は通常の治療に抵抗して難治性であり、しばしば重積状態に陥り、治療に人工呼吸器管理を必要とした。一方、重積に至らない軽症例や痙攣発作も認めない不全例も認められた。臨床症状のみでは、尿毒症性脳症との鑑別は困難であった。検査では神経系の何らかの感染症を示唆する所見は認められていない。髄液では細胞数、糖は正常であったが、タンパクが100 mg/dl程度に増加していた。脳波では正常所見の他、徐波と多発性の発作波を認める例もあった。画像ではCTでは正常所見の他、基底核外側部に淡い高吸収域を認める例があった。MRIが検索された例では、基底核外側部の高信号領域、大脳深部白質の高信号領域、皮質下の点状の高信号領域を認める例などが認められた。経過は回復する場合には1週間程度で臨床症状も検査所見も速やかに回復したが、意識障害が遷延する例もあった。致命率は27%(11例)と高率であった。

#### 4. 毒物質単離の試み

筆者らは、研究班が組織される以前、厚生労働省からこの事件が発表された翌日に直ちにスギヒラタケの収集を開始し、このキノコ自身の毒性の有無を確認しようとした。そして、もし毒性があれば、その毒本体の単離・精製を行おうとしたのである。現在も研究を続けており、その経過を以下に記す。

図1のように、スギヒラタケを含水アルコール、次いでアセトンで抽出し、抽出液を合わせ、減圧濃縮後、分液ロートでヘキサン相（画分1）と水相に分けた。水相はさらに酢酸エチル可溶部（画分2）と水可溶部（画分3）に分けた。この操作では主に低分子成分が抽出される。これらの3つの画分をマウスの腹腔内に注射器で注入し

たが、何の変化も観察されなかった。そこで、今度は図2のように、水で抽出を行い、水可溶部（画分4）と残渣に分け、残渣はさらに熱水で抽出し、熱水可溶部（画分5）を得た。これら2つの画分をマウスに与えたところ、両画分ともマウスが死んだ。次に、両画分（4, 5）をセルロースチューブで透析を行い、低分子画分（画分6, 8）と高分子画分（画分7, 9）がそれぞれ得られた。致死活性はどちらも高分子画分（画分7, 9）に現れた。画分4は水に溶解し100°Cで30分処理しても致死活性は失わなかった。以上のことから、マウスに対する致死性毒は、熱に強い水溶性高分子であることが判明した。現在、致死活性を指標に、各種クロマトグラフィーを駆使して毒物質の単離を試みている。当初は、マウス体重kg当たり数g与えて初めて致死活性が現れたが、現在最も精製が進んでいる画分は約20 mg/kg（マウス1匹当たり1 mg以下）で致死活性を示している。

筆者らが単離を試みている物質がヒトの急性脳症の発症に関わっているか否かは、現在のところ不明である。実際に急性脳症で亡くなった患者の脳では、神経細胞の突起（軸索）を取り囲む髄鞘が随所で破壊されており、「脱髄病変」を呈していたことを、東京都神経総合研究所の新井信隆博士が明らかにしている<sup>2)</sup>。筆者らの抽出物でマウスに「脱髄病変」が起きるか否か、新井博士と共同で検討中である。

また、高崎健康福祉大学の江口文陽教授は、筆者らと同様な方法でキノコ抽出物をマウスに与えたところ、採取地域によって毒性の強弱を報告している<sup>1)</sup>。

図1 スギヒラタケ抽出物の分離方法1  
Figure 1 Fractionation procedure 1 of the extracts of Sugihiratake

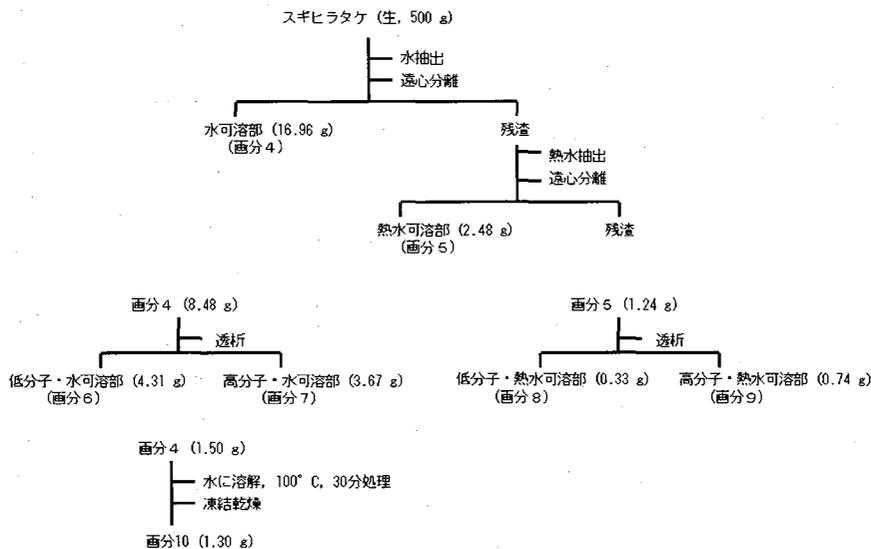
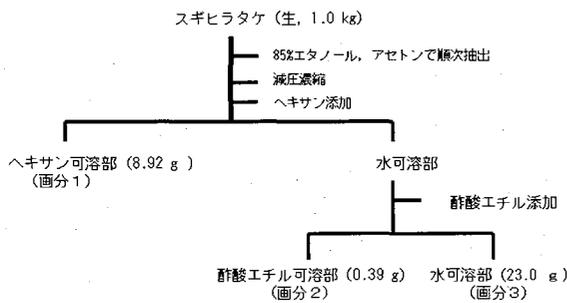


図2 スギヒラタケ抽出物の分離方法2  
Figure 2 Fractionation procedure 2 of the extracts of Sugihiratake

## 5. おわりに

スギヒラタケが昨年、突然、毒化したのか、あるいは元々毒をもっていたが、昨年のように中毒が多発していなかったため知られていなかったのかは、現時点では不明である。

筆者らの研究が成功し、毒物質の構造や活性発現機構が明らかになれば、このキノコ摂取による急性脳症の治療法の確立に寄与できるであろうし、また、なぜこのキノコが毒を作るのかという疑問の解決の糸口を与えるであろう。

この事件が食中毒事件とするならば、戦後最悪の事件であると言われている。なるべく早く毒を明らかにすべく、日夜、悪戦苦闘している。

### <参考文献>

- 1) 厚生労働科学研究研究費補助金厚生労働特別研究事業 東北北陸等での急性脳症多発事例にかかる研究 平成16年度 総括・分担研究報告書. 2005.
- 2) 東京都神経科学総合研究所・新井信隆博士，私信

### 略歴

河岸 洋和 (かわぎし ひろかず) 農学博士

1979年 北海道大学農学部農芸化学科 卒業  
1981年 北海道大学大学院農学研究科修士課程修了  
1985年 北海道55大学大学院農学研究科博士課程修了  
1985年 静岡大学農学部助手 (農芸化学科)  
1989年 静岡大学農学部助教授 (応用生物化学科)  
1999年 静岡大学農学部教授 (応用生物化学科)  
1998年 文部省在外研究員  
～1999年7月 米国ハーバード大学化学・化学生物学科  
1999年 静岡大学農学部教授 (応用生物化学科 生物資源化学講座)  
～現在

[受賞] 斉藤奨励賞 (斉藤記念財団) (1991年)  
研究題目「担子菌の産生する新しい機能をもった生理活性物質の生化学的・有機化学的研究」  
日本農芸化学会奨励賞 (日本農芸化学会) (1994年)  
研究題目「キノコ由来の細胞機能調節物質の生物有機化学的・生化学的研究」  
森 喜作賞 (公益信託 森喜作記念椎茸振興基金) (2000年)  
長年のキノコの生体調節物質に関する研究に対して

# 食経験の少ない食品の安全性評価の考え方

NPO法人 食品保健科学情報交流協議会理事長  
元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長

林 裕造



## 要 旨

食品添加物の場合と異なり、食品もしくは食品成分の市販は原則として自由である。この原則は食品あるいは食品成分の安全性がこれまでに積み重ねられた食経験によって確かめられているという考えに基づくものである。一方、食品科学の進歩、貿易の自由化および食生活の多様化に伴って、現在、食経験の少ない食品あるいは食品成分が日常の食生活に導入される機会が増加しつつある。この問題と関連して、厚生労働省は2004年に新開発食品の販売禁止措置に関する条文（第7条）を食品衛生法に追加している。科学技術の立場からすると、厚生労働省は食経験の少ない食品もしくは食品成分について、食経験の不足を補償し、安全性を確認するために必要な毒性試験およびヒト対象試験に関するガイドラインを公示すべきであろう。

\*\*\*\*\*

## <Summary>

Different from cases of food additives, no specific regulation has been applied to marketing of foods or food ingredients in Japan. This is derived from an empirical consideration that the safety of foods or food ingredients can be assured on the basis of accumulated historical evidence of edibility or safe use as foods. In association with a rapid progress of food science, expansion of foreign free trade and diversity of eating habit, however, various foods or food ingredients without sufficient historical evidence of safe use are now being increasingly introduced into our daily life. As a measure to solve this issue in 2004, the Ministry of Health, Labour and Welfare amended the Food Sanitation Law adding the following provision; 1. When any article never before generally served for human consumption, which could possibly injure human health, the Minister of Health, Labour and Welfare may prohibit the sale of such article as a food after hearing the opinion of the Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council, when the Minister of Health, Labour and Welfare determines that the action is necessary to prevent the outbreak of food sanitation hazards; 2. When any article generally served for consumption, and in case it is served for consumption in a quite different recipe from the ordinary way of consumption, which could possibly injure human health, the Minister of Health, Labour and Welfare may prohibit the sale of such article as a food, after hearing the opinion of the Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council, when the Minister determines that such action is necessary to prevent the outbreak of food sanitation hazards. From the scientific point of view, it is necessary for the Ministry of Health, Labour and Welfare to publish comprehensive guidelines of toxicity tests and human studies required to compensate for insufficiency in historical evidence of safe use and to assure safety of the material as a food.

Basic Principles for Safety Assessment of  
Foods/Food Ingredients without Sufficient Historical  
Evidence of Safe Use.

YUZO HAYASHI, M.D., Ph.D.  
President of NPO Communication Center for Food  
and Health Sciences  
Ex- Director of Biological Safety Research Center,  
National Institute of Health Sciences

## 1. はじめに

平成15年5月に食品安全基本法が制定され、わが国における食品安全確保の体制が新しい時代を迎えたように見えるが、安全確保の具体的な方法あるいは方策については未解決の問題が多い。ちなみに食品安全基本法とその理念に沿った取り締まり法である食品衛生法の間の対応に関して、今後充実すべき点がある。言い換えると、現在は安全確保の新しい時代に移行する過渡期にあるように思える。食経験の少ない食品の安全性をどのように評価すればよいかという問題も、過渡期において慎重に検討すべき課題のひとつに挙げられる。以上の観点から本稿では食品の安全性評価における食経験の意義あるいは「いわゆる食経験を食品の安全性評価にどう反映させるべきか」の問題について考えてみたい。

## 2. 食品の安全確保

### (1) 安全確保の条件

食品の安全を確保するためには次の3つの条件を満足させる必要がある<sup>1)</sup>。

- ① 科学的根拠に基づいて安全が確認された食品が提供されていること（リスクアセスメントが基盤となる）。
- ② 法規制の面からも安全な食品であると認められていること（リスクマネージメントが基礎となる）。
- ③ 消費者がその安全性を了承し、安心して食生活に導入できること（リスクコミュニケーションの適切な活用が不可欠）。

現在、これら3条件を満たすための枠組みとして、リスク分析（リスクアセスメント、リスクマネージメントおよびリスクコミュニケーションを組み合わせた総合的なリスク対策）が食品安全行政に導入されている。言い換えると、本稿の主題である食経験の少ない食品の安全性評価についての課題も、リスク分析およびその基盤となる食品安全基本法の立場から考える必要がある。

### (2) 食経験が少ない食品とは？

ここでは食経験が少ない食品を「安全性を保証する観点からみて、食経験が充分ではない、明確ではない、もしくは限定的な食品」と考えることにする。このような食品は行政上どのように扱われているのか？

食品衛生法第2条（昭和22年法233）によると、「食品とは、すべての飲食物をいう。ただし、薬事法に規定する医薬品及び医薬部外品は、これを含まない」とされている。この条文で使われている「すべての飲食物」が飲食物として一般に供されているものだけを意味し、これから飲食物として一般に供しようとするものを含まないとする、食経験の少ないものは飲食物としての扱いの対象にはならないことになるが、食品衛生法第7条（平成15年法55、旧第4条の繰下げ）には次の条文がある。「厚生労働大臣は一般に飲食に供されることのなかった物であって人の健康を損なうおそれがない旨の確証がないもの又はこれを含む物が新たに食品として販売され、又は販売されることになった場合において、食品衛生の危害の発生を防止するため必要があると認めるときは、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、それらのものを食品として販売することを禁止することができる」。この条文によると、逆に、食品として一般に飲食に供されることがなかった物（食経験が少ないもの）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食品として販売することが可能と解釈される。

食品衛生法第7条第2項（平成15年法55）にはさらに次の文章が記載されている。「一般に食品として飲食に供されている物であって当該物の通常の方法と著しく異なる方法により飲食に供されているものについて、人の健康を損なうおそれがない旨の確証がなく、食品衛生上の危害の発生を防止するため必要があると認めるときは、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、そのものを食品として販売することを禁止することができる」。この条文によると、食経験が充分にある食品もしくは食品成分であっても、それらをこれまで食経験のない水準または方法で摂取するような例では、食経験が少ない場合と同様の扱いになりうる。

### (3) 食品安全基本法の理念

食品の安全確保を実現するために、食品安全基本法には次の3事項が示されている<sup>2)</sup>。

- ① 国民の健康保護が最重要であるという基本認識を持つ。
- ② 生産から食卓にいたる食品供給の各段階において、適切な措置を実施して安全確保の総合的な対策をはかる。
- ③ 国際的動向および国民の意見に配慮しつつ、科学

的知見に基づいた措置の実施により国民の健康に対する悪影響の未然防止をはかる。

これら基本理念に関連して、食品安全基本法には食の安全確保に向けた国の責務、地方公共団体の責務、食品関連事業者の責務、消費者の役割が述べられている。ここでは食品関連事業者の責務の一部を抜粋する。

- ① 基本理念にのっとり自らが食品の安全性の確保について第一義的責任を有していることを認識して、食品の安全性を確保するために必要な措置を食品供給行程の各段階において適切に講ずる責務を有する。
- ② 基本理念にのっとり、その事業活動に係る食品その他の物に関する正確かつ適切な情報の提供に努めなければならない。
- ③ 基本理念にのっとり、その事業活動に関し国又は地方公共団体が実施する食品の安全性の確保に関する施策に協力する責務を有する。

**(4) 食品販売の原則**

食品の安全確保が社会的な最重要の課題とされているが、食品の販売と使用は医薬品や食品添加物と異なり、従来より原則自由とされている(表1)。したがって健康食品、サプリメント等、食品の開発・販売に際して、この原則と食品安全基本法を考慮に入れた次のような対応が必要である。

- ① 食経験があるもの：人での長い経験によって安全性が確かめられており、その意味で一応安全といえる(但し、食品衛生法第6条に示されている腐敗、変敗、有害物の混入、病原微生物の汚染などについては十分な注意が必要)。

表1 食品と食品添加物についての行政的取り扱いの違い  
Table 1 Difference of regulation on foods and food additives in Japan

	食 品	食品添加物
販 売	原則自由 人の健康を損なう恐れのない旨の確証がなく、食品衛生上の危害の発生を防止するための必要があると認められる時に、販売禁止などの措置が取られる	原則禁止 人の健康を損なう恐れがない旨が確認された場合にのみ、その禁止が解除される(ガイドラインに従った試験による安全性の確認が禁止を解除する条件)
根 拠	長い経験の積み重ねによって、その安全性が確かめられているものが通例	その性状等について経験的知見を有するものでないのが通例
問題点	通例でないものへの対応をいかにするか?	

- ② 食経験が少ない/限定的なもの：食品安全基本法の理念にのっとり、人の健康を損なうおそれがない旨の確証が必要である。

**3. 食経験と安全性の判断**

**(1) 食経験**

食経験という用語は、食経験がある/ない/少ない等の形で使われているが、食経験自身についての定義や具体的な説明は文献上、見られない(土田他、2004)<sup>2)</sup>。例えば食品衛生法第7条の運用指針の中には「食経験がない程度までに当該物質を濃縮して飲食に供されるような場合…」の記載がある。その他、食品衛生法の各所に使われている「一般に食に供せられる」の表現は「食経験あり」を意味している。そこで本稿においては、食経験を「人が試行錯誤を通じて、対象とする物質に有害性の発現がなく、有用性が認められる食品としての安全な摂取条件を体得していった一連の過程」あるいは「試行錯誤を通じて、対象とする物質が食品に適していること(edibility)を体得していった歴史的過程」と考えて議論を進めることにする。

**(2) 食経験による安全性の判断**

食経験は対象とする物質の摂取についての歴史的資料によって判断すると言っても、資料の科学性、信頼性によって判断が変わってくる。したがって、現時点では判断するための一律の基準を作るよりも、対象とする物質についての、生物学的特性(品種、可食部)および化学的/物理化学的特性についての資料、食品としての摂取の歴史、疫学的視点(摂取地域性、摂取している人の数、年齢、性別、摂取量、個人での摂取年数など)を含めた摂取に関する資料、調理・加工方法についての資料、医薬品としての使用についての資料(例：イチョウ葉抽出物)、食品や医薬品などに使用されている類縁物質についての科学的資料などを参考にして、さらに、食品安全基本法の理念を踏まえ、対象とする物質を次のように分け、その後の対策(安全性を担保するための動物試験、ヒト対象試験の実施)を慎重に考えるのが適切である。

- ① 対象とする物質について、人の健康を損なう恐れがない旨を確認するための十分な食経験がある。
- ② 食経験はあるが人に対する安全性を担保するには不十分/限定的である。

- ③ 人に対する安全性を確認するための食経験はないとみなされる。

### (3) 食経験が少ない食品の種類

食経験がない、少ない、あるいは限定的な物質であって、食品として飲食に供されている、もしくは供されようとしている物質は次のように分類される。この分類は ILSI Europe による新規食品／食品成分、novel foods / food ingredients の分類 (EU ILSI 1996) にほぼ相当する<sup>3)</sup>。

- ① 第1グループ：一般に飲食に供されることのなかったものが食品／食品成分として利用される場合で、次の3種類がこのグループに該当する。
- i) 通常、人の食品に用いられなかった原料（植物、動物、微生物、カビ、藻類）から生産された食品もしくは食品成分。
  - ii) 食品の生産において以前に使われていなかった新しい工程を導入し、著しい変化を受けた食品。
  - iii) 新しい化学構造を持った、もしくは意図的に化学構造を修飾した食品もしくは食品成分。
- ② 第2グループ：一般に食品として飲食に供されているものであって、当該物の通常の方法と著しく異なる方法により飲食に供されている／されようとするもの。
- iv) 食経験のある食品または食品成分を、これまでに食経験のなかった水準（量、濃度）または方法で摂取する場合。

例：一部の地域で嗜好品や香辛料として使用されていたものを、それが持つ特定の生理効果を期待し、多量摂取を目的として、当該成分を抽出、濃縮して錠剤、カプセル等の形状にするなどの食品。

## 4. 食経験の少ない食品の安全性を担保するための資料

### (1) 基本的な考え方

現在のところ、食経験についてどの程度の情報があれば人に対する安全性が担保されるかに関する基準はない。したがって、新しい食品／食品成分を食生活に導入しようとする場合には、それらを、一応、食経験が少ない／限定的なものとし、個々例について人の健康を損なう恐れがない旨を確認するために必要な資料（動物試験のデータ、ヒト対象試験の知見など）を考えていく

表2 食品添加物の安全性評価に必要な資料

Table 2 Toxicity test data required for safety evaluation of substances intended to use as food additives

#### 1. 毒性に関する資料

- ① 反復投与毒性試験（28日、90日、1年間）
- ② 繁殖試験（多世代試験）、③ 催奇形性試験
- ④ 発がん性試験、⑤ 変異原性試験
- ⑥ 抗原性試験

#### 2. 体内動態に関する資料

#### 3. 生態の機能に及ぼす影響に関する資料：一般薬理試験

のが現実的な対応であろう。

#### 実例1：食用油脂代替品オレストラ

しょ糖脂肪酸エステルであるが、消化管内で脂肪酸としょ糖に加水分解されずに体外に排泄される。食経験がない新規物質であったことから、新しい食品としての研究開発に際し、この物質について食品添加物の場合と同様の動物試験（表2）が実施され、さらに、脂溶性ビタミンの消化吸収に及ぼす影響についての試験および消化管への影響を中心としたヒト対象試験が実施されている<sup>4)</sup>。

#### 実例2：石油タンパク（動物飼料）

石油から分離したノルマルパラフィンを栄養源として酵母などの微生物を培養し、その微生物を動物飼料のタンパク質として利用する方法の企業化が申請された。その際に安全性を確認するために、食品添加物の場合と同様の毒性試験データが提出された。厚生省（当時）の調査会では提出資料を検討し、この方法については、現状の実験段階においては安全性が認められるが、これを生産段階に移行するに当たっては、有害物が動物の乳肉等に濃縮される可能性を含め、なお満たすべき条件があるとの理由で不承認となった<sup>5)</sup>。

### (2) 食経験とその関連情報についての調査

食経験に関する情報は対象とする物質あるいは品目によって多様であるが、いずれの場合においても次の2点を明確に示す必要がある。

第1に、現在、対象としている食品が、「以前から安全に使用されていた同じ名称の食品と同じように安全とみなしてよいか？」の問題である。実際には、単に名称が同じ、もしくは原料が同じというだけで、現在扱っているものが従来のもと同様に安全とみなしえない場合もある。イチョウ葉エキス食品がその例に挙げられる。イチョウ葉エキスは医薬品としてドイツで広く使用されて

いるが、エキスの製造について有害物質であるギンコール酸の量を5 ppm以下にする規格が設定されている。わが国において、イチヨウ葉エキス食品の摂取による皮膚炎などの障害の発現が社会問題になったが、これら症例の大半はギンコール酸についての規格を十分に考慮しなかった製品によるものであった。その他、いわゆる健康食品の開発に際し、その安全性を担保する根拠として、「原料が一般的に使用されている食材である」あるいは「同様の食品が他社で販売されている」などが挙げられている。しかし安全性を担保するためには、製品の規格あるいは製造工程の管理の設定など、適切な品質の保持に向けた配慮が必要である。

第2は、対象とする食品あるいはその類縁食品が従来どのように摂取されてきたかについての情報である。この中には食品としての摂取量、摂取頻度、摂取期間、地域性、季節性の他に、摂取に伴う有害影響に関する情報も含まれる。近年、人に対する有害影響の観点から販売禁止の措置が取られた食品、例えばコンフリー（肝障害）<sup>6)</sup>、アマメシバ（閉塞性細気管支炎）<sup>7)</sup>についてみると、情報調査あるいは情報の科学的解釈の不備があったように思われる。ちなみに、コンフリーについては、四半世紀以前の研究から遺伝子障害性をもつ肝毒物であるピロリジンアンカロイドが含まれている事実が知られている<sup>8)</sup>。

### (3) 食経験が少ない事例への対応 (1) —考え方—

食品の、人における安全性を確認する上で最も説得力のある情報は、人についての知見である。その意味で食経験についての資料は有用な情報であるが、安全性を保証するために十分な食経験の資料が得られることは稀で、通常は限定的な情報が提供されるのみである。では、限定的な食経験情報に、どのような動物試験データあるいはヒト対象試験の知見が追加されれば安全性が確認されるのか？

この問題と関連して日本生活協同組合連合会は、天然添加物の人における安全性を食経験のみによって保証するためには、どの程度の年数の食経験を必要とするかの推測を試みている<sup>9)</sup>。すなわち、対象とする添加物がある毒性を潜在していると仮定して、それが顕在化し、さらに有害影響の発現と添加物摂取との因果関係が確認されるために必要な食経験の期間を次のように概算している：急性毒性—数十年、慢性毒性—200年以上、催奇形

性—100年以上、発がん性—400年以上、継代遺伝毒性—700年以上、アレルギー性—数十年、行動異常毒性—200年以上。この結果に基づいて、天然添加物の安全性を食経験のみから評価すると、750年以上の食経験があるものについては一応安全とみなすことができるとしている。この計算結果については過大評価あるいは過小評価を含め様々な批判がありうるが、見方を変えると、この研究は食品などの安全性評価における毒性試験の必要性および特に重視すべき試験項目を明確に示している点で、興味深い。

### (4) 食経験が少ない事例への対応 (2)

#### —必要な試験項目—

食経験の不足を補って安全性を担保するために必要な動物試験あるいはヒト対象試験は、画一的なものではない。個々の事例について、食経験がどのように限定的であるのか（限られた地域あるいは集団での使用、摂取量が低い、短期間での使用）および使用目的（香辛料として微量使用していたものを機能性食品の関与成分として大量使用するなど）を考慮に入れて、科学的観点から適切に決める必要がある。具体的にどのように対応すべきか？

科学的な対応のポイントは、提供された限定的な／少ない食経験の情報だけでは対象とする食品の安全性についてどのような面の確認ができないかを判断することである。例えば、対象とする食品もしくは食品成分が遺伝子障害による発がん性を持っていたとしても、この食品の摂取期間が短かければ食経験のみではそれによる発がんリスクを判断することはできない。肝毒性、腎毒性など器官毒性の場合においても、これまでのヒトにおける摂取量が毒性発現量よりもはるかに下回っている例では、食経験の情報のみで毒性を検出しえないし、その食品をこれまでより大量に摂取する条件でのリスクの判断もできない。

結論的に、食経験が限定的な／少ない食品の安全性を確認するためには、限定的な食経験では判断が困難な有害影響は何かを推定し、それへの対応を図ることである。通常、限定的な食経験のみでは判断が困難な有害影響として次の3点が挙げられる。

- ① 遺伝子障害を介する有害影響：対応 — 適切な遺伝毒性試験を実施し、陰性であることを確認する。
- ② 比較的高用量で発現する有害影響：対応 — 動物に

よる反復投与試験ならびにヒトでの過剰摂取試験を実施する。動物試験では有害影響の発現部位、有害影響の性質、用量反応関係などを確認する。ヒト対象試験では有害影響の発現がないか、極めて軽微であることを確認する。これらの試験の中で、問題となる成分の体内動態についてのヒトと実験動物との間での比較検討を実施することも有用である。

- ③ 催奇形性：対応 — 催奇形性試験を実施して、有意な影響のないことを確認する。その他、動物による反復投与毒性試験で、生殖・内分泌器系器官に対し有意な影響を示さないことを確認することも重要である。

## 5. おわりに

食経験に関する情報の適切な活用は特定保健用食品、サプリメント、いわゆる健康食品を含めた機能性食品の安全性評価における重要な課題であり、新規食品／食品成分などについての国際的動向を考慮に入れると、その重要性は今後さらに大きくなると思われる。機能性食品は、本来、日本の食品科学分野で世界に先駆けて取り上げられ、その後、欧州連合において大規模な研究が進められているが、本家の日本では現在のところ法的には認められていない。近い将来、特定保健用食品制度を拡大するなどの形で機能性食品が行政的に扱えるようになるためには、機能に関与している成分（表3）についての食薬区分および健康強調表示、疾病リスク低減表示などの議論の他、安全確保に向けた科学的方法および行政上の扱いの取り決めが必要である。その意味で、専門研究者、行政担当者、消費者ならびに食品事業者の意見を正しく反映させた安全性試験法（動物試験、ヒト対象試験）および安全性の総合評価法についての検討が早急に進められなければならない。その際の検討議題の中には「①食経験を安全性の判断にどのように取り入れるべきか？②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？」も加えられるべきであろう。

表3 食品の機能

Table 3 Functions of foods (Foods possess 4 kinds of functions; ① nutritional function, ② sensory function (taste), ③ enhancement or regulation of physiological functions in men, and ④ social function such as accelerating/smoothing communication among people)

1. 栄養機能（一次機能）：人体に必要な栄養成分を供給する機能
2. 感覚機能（二次機能）：感覚器（味覚、嗅覚）への影響を通じて人に満足感を与える機能
3. 体調節機能（三次機能）：生理機能の強化、代謝の調節、消化管機能の調節、免疫機能の調節などを通じて体調／生体防御を調節する機能

4. 社会的機能（四次機能）：人々の社会的な交流を深める機能  
機能性食品：目的とする三次機能が適切に、効率よく発現するように設計された食品

## <謝辞>

本稿は、2005年5月18日にILSI Japan 食品安全研究部会食品リスク研究分科会の主催により開催された第5回食品リスク研究講演会での基調講演の内容に基づいて執筆したものである。機会を提供していただいたILSI Japan理事・運営委員長、浜野弘昭氏および明治乳業株式会社技術開発研究所、遠藤光春氏に感謝致します。

## <参考文献>

- 1) 林 裕造：食品の安全確保とリスク分析。栄養学レビュー, 13 (4) 67~71, 2005
- 2) 土田 博, 倉田英明, 橘川俊明他：「食経験」と「食品の安全性」に関する一考察。食品衛生研究, 54 (12) 2~8, 2004
- 3) Jonas, D. A., Antignac, E., Antoine, J. M. et al: The safety assessment of novel foods. *Food and Chemical Toxicology*, 34 (10) 931~940, 1996
- 4) Allgood, G. S.: オレストラとその安全性。ILSI イルシー, 54: 66~78, 1998
- 5) 食品衛生研究会監修：早わかり食品衛生法。食品衛生法逐条解説, pp 55~56, (社) 日本食品衛生協会刊, 2004
- 6) Rode, D.: Comfrey toxicity revisited. *Trends Pharmacol. Sci.*, 23 (11) 497~9, 2002

- 7) Lin, T. J., Lu, C. C., Chen, K. W.: Outbreak of obstructive ventilatory impairment associated with consumption of Sauropus androgynus vegetables. *Clin. Toxicol.*, 34 (1) 1~8, 1996
- 8) Environmental Health Criteria 80: Pyrrolizidine Alkaloids, pp 65~72, World Health Organization, Geneva, 1988
- 9) 日本生活協同組合連合会：天然添加物安全性評価資料集（第一版），pp 8~14, 1998

---

## 略歴

### 林 裕造(はやし ゆうぞう) 医学博士

1954年	東京医科歯科大学医学部 卒業
1960年	東京医科歯科大学大学院 卒業 塩野義製薬株式会社研究所 入所
1975年	財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所試験部長
1980年	国立衛生試験所 安全性生物試験研究センター病理部長
1991年	国立衛生試験所 安全性生物試験研究センター センター長
1994年	国立衛生試験所 退官 北里大学薬学部 客員教授
2000年	北里大学薬学部 退職 財団法人実験動物中央研究所 学術顧問
2002年	NPO 法人食品保健科学情報交流協議会 理事長

日本病理学会名誉会員、日本がん学会名誉会員、日本毒性病理学会名誉会員、日本トキシコロジー学会功労会員、ILSI本部理事

# 第5回コーデックス委員会バイオテクノロジー 応用食品特別部会参加報告



味の素株式会社  
小林 克徳



味の素株式会社  
唐澤 昌彦

## 要 旨

コーデックス・バイオテクノロジー応用食品特別部会の第5回会議が、2005年9月19日（月）～23日（金）に千葉市の幕張メッセ国際会議場で開催された。今回の会議は、50カ国政府、4国際政府間機関と15のNGO（非政府組織）から152名の代表者が参加した。

次回会議に以下の議題を扱うことで合意された。

- (1) 「組換えDNA動物由来食品の安全性評価の実施に関するガイドライン案」（日本とオーストラリアが共同で主導）
  - (2) 「組換えDNA植物由来食品の安全性評価の実施に関するガイドライン」の附属文書として、「栄養又は健康に資する組換えDNA植物由来食品の安全性評価案」（カナダ主導）
  - (3) 「主要穀物の成分分析」、「遺伝子組換え食品の流通後のサーベイランス」および「遺伝子治療又は組換えDNAワクチン接種が施された動物由来食品の安全性評価」のディスカッション・ペーパー（提案国が作成）
- “スタック” ジーンを含む植物、未承認遺伝子組換え食品の混入、医薬成分や生理活性物質を生産する植物、またクローン動物については、新しい作業を始める合意が得られなかった。

\*\*\*\*\*

### <Summary>

The Codex Task Force on Foods Derived from Biotechnology held the 5th Session in International Conference Hall of Makuhari Messe in Chiba, from 19 to 23 September 2005. The Session was attended by 152 delegates representing 50 members of the Commission, 4 international intergovernmental, and 15 non-governmental observer organizations.

The Task Force agreed that the following items would be considered at its next session:

- 1) Proposed Draft Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA

The Attendance Report of the 5th Session on the  
Codex Ad Hoc Task Force on Foods Derived from  
Biotechnology

KATSUNORI KOBAYASHI  
MASAHIKO KARASAWA  
Ajinomoto Co., Inc.

Animals (led by Australia and Japan)

- 2) Proposed Draft Annex to the Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA Plants: Food Safety Assessment of Food Derived from Recombinant-DNA Plants Modified for Nutritional or Health Benefits (led by Canada)
- 3) Discussion papers on Comparative Food Composition Analysis of Staple Foods, on Sanitary Surveillance after Placing on the Market of Foods Derived from Biotechnology, and on Safety Assessment of Foods Derived from Animals Exposed to Protection against Disease through Gene Therapy or Recombinant DNA Vaccines (prepared by proposing countries)

The Task Force decided not to take a decision to initiate new work about plants with stacked genes, low level (adventitious) presence of recombinant-DNA plant materials, plants producing pharmaceutical or bioactive substances, and cloned animals.

## 1. はじめに

コーデックス委員会バイオテクノロジー応用食品特別部会 (CTFBT: Codex Ad Hoc Intergovernmental Task Force on Foods Derived from Biotechnology) の第5回会議が、2005年9月19日 (月) ~23日 (金) に千葉市の幕張メッセ国際会議場で開催された。今回の会議には、50カ国政府、4国際政府間機関と15のNGO (非政府組織) から152名の代表が参加し、国際的合意を図るべき新しい基準のテーマ化に向けて議論した。

CTFBTは、2000年~2003年にかけて議長国である日本で4回開催された。以下の3文書が最終的に策定され、第26回コーデックス総会で採択された。

1. モダン・バイオテクノロジー応用食品のリスク分析に関する原則
2. 組換えDNA植物由来食品の安全性評価の実施に関するガイドライン
3. 組換えDNA微生物利用食品の安全性評価の実施に関するガイドライン

その後、CTFBTは第27回コーデックス総会で遺伝子組換え食品に関する課題がまだ山積することを理由に、再設置されることが決まり (表1)、再び日本が議長国となり、2005年~2009年にかけて日本で開催されることとなった。

今回の会議の議長は、第1回~第4回に引き続き吉倉廣氏 (厚生労働省参与) が務めた (写真1)。また、ILSIはオブザーバーとして6名が参加した。以下に主な議題に関する討議内容を概説する。

表1 バイオテクノロジー応用食品特別部会 委任事項  
(第27回コーデックス総会採択)

Table 1 Terms of Reference of the Ad Hoc Intergovernmental Task Force on Foods derived from Biotechnology Adopted by the 27th Session of the Codex Alimentarius Commission

### 【目的】

モダン・バイオテクノロジー応用食品またはモダン・バイオテクノロジーによって食品に導入された特性に対する規格、指針または勧告を策定すること。その策定に当たっては、科学的知見およびリスク分析に基づくものとし、また、消費者の健康および食品貿易の公正な実施に関連する他の事項について適宜考慮する。

### 【作業期間】

特別部会は4年以内にその作業を終了する。また、最終報告書を2009年に提出する。

### 【委任事項】

- ・「モダン・バイオテクノロジー応用食品のリスク分析に関する原則」を踏まえ、モダン・バイオテクノロジー応用食品について、規格、指針またはその他の原則を適切に策定すること。
- ・モダン・バイオテクノロジー応用食品に関して委任された範囲内において、他のコーデックス部会との間で、必要に応じて調整および密接な協力を行うこと。
- ・各国政府機関、FAO、WHO、他の国際機関および関連する国際的な議論の場において行われている取り組みを十分に考慮すること。



写真1 会議風景（議長：吉倉廣氏）

Photo 1 The Session Scenery (Chairman: Dr. Hiroshi Yoshikura)

## 2. 議事内容

### (1) 議題1 議題の採択

議事次第（表2）は、ケニアからの提案「遺伝子治療又は組換えDNAワクチン接種が施された動物由来食品」を議題5において取り上げることと共に同意された。

### (2) 議題2, 3 コーデックス委員会および他部会からの付託事項、バイオテクノロジー応用食品の安全と栄養の評価について国際機関による検討報告

表2 第5回バイオテクノロジー応用食品特別部会 議事次第

Table 2 Agenda of the 5th Session of the Ad Hoc Task Force on Foods Derived from Biotechnology

Opening of the Session
1. Adoption of the Agenda
2. Matters Referred to the Task Force by the Commission and the Other Codex Committees
3. Review of the Work by International Organizations on the Evaluation of the Safety and Nutrition Aspects of Foods Derived from Biotechnology
4. Consideration of the Elaboration of Standards, Guidelines or other Texts for Foods Derived from Biotechnology
5. Other Business, Date and Place of the Next Session
6. Adoption of the Report

第27回コーデックス総会（2004年）で採択されたCTFBTへの委任事項（表1）について報告があった。また、分析・サンプリング法部会から遺伝子組換え食品の検知法・質管理の規準を現在作成中である旨の報告があり、食品表示部会からは、遺伝子組換え食品の表示に関するガイドラインを現在作成中である旨の報告がなされた。

議題4については、CBD（Convention on Biological Diversity）、OECD、FAO、WHO、ICGEB（International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology）およびOIE（World Organization for Animal Health）から、バイオテクノロジー応用食品についての安全性や栄養評価に関する最近の活動について報告があった。

### (3) 議題4 バイオテクノロジー応用食品のための基準、指針、又はその他文書の検討

#### 1) 組換えDNA動物

組換えDNA動物に関しては、これまで組換えDNA植物、組換えDNA微生物に関するガイドラインが策定されてきており、次には対象にすることが考えられていた。また近い将来、特に組換えDNA魚が商品化される可能性のあることや、FAO/WHO合同専門家協議において遺伝子組換え動物由来食品の安全性評価について既に議論されていることなどから、組換えDNA動物を新しい作業対象とすることが多くの国から支持された。一方、組換えDNA動物に係る倫理や環境影響などの問題を議論の範囲に入れるか否かについては、意見が大きく分かれた。その後、オーストラリアがプロジェクト・ドキュメントをまとめて提出し、これを基に、倫理などの問題については、科学以外の要因も考慮するとの原則論に言及することで合意された。

今後、「組換えDNA動物由来食品の安全性評価の実施に関するガイドライン」の原案作成をするために、日本とオーストラリアが共同議長で作業部会を設置することになった。会議は2006年2月～4月に開催予定である。

#### 2) 栄養改変組換えDNA植物

栄養不足の問題を抱える開発途上国は、遺伝子組換えによる栄養強化植物に強い関心を示している。特に主要作物に遺伝子組換えによる栄養強化を施した場合、それを過剰摂取した際の安全性についても意見が出された。こうしたことを背景に欧州委員会（EC）などは、流通

後にも栄養強化植物の健康への影響をモニターするシステムが必須であると主張した。一方、栄養強化植物の評価は既存の組換えDNA植物ガイドラインで充分との意見も出された。

最終的にはカナダがまとめたプロジェクト・ドキュメントを修正し、「組換えDNA植物由来食品の安全性評価の実施に関するガイドライン」の附属文書として安全性評価を策定していくことで合意された。また、複数の国より指摘のあったように、食品の栄養に関する他のコーデックス部会や国際機関での議論との重複を避けることも確認された。

なお、本プロジェクト・ドキュメントは、組換えDNA動物に関するドキュメントと共に、第58回執行委員会に送られ、さらに2006年7月に開催される第29回コーデックス総会での承認を経て、正式に作業が開始されることになる。

今後、「栄養又は健康に資する組換えDNA植物由来食品の安全性評価」の原案作成は、カナダが議長を務める電子メールによる作業部会で行うこととなった。

### 3) スタックジーン植物

スタックジーン植物については、日本はその用語の定義を「既に安全性評価済みの2つの遺伝子組換え植物を、伝統的交配させた第一世代の、遺伝子を複数導入された植物」とすることを提案し、また、組換えDNA植物ガイドラインの附属文書としての安全性評価を策定することを提案した。しかし、本用語が様々な意味で捉えられていることから、明確な共通認識を示す必要性があった。

日本を中心に調整を図ったが、米国とECについても合意が得られず、新規検討課題とはしないこととなった。

### 4) 未承認遺伝子組換え植物の偶発的微量混入

現在でも問題が生じている未承認遺伝子組換え植物の混入については、欧米共に優先度の高い検討課題として捉え、組換えDNA植物ガイドラインの附属文書としてまとめることが考えられた。しかし、米国が全ての未承認植物を対象にしているのに対し、ECはあくまで他国で承認されていて自国で未承認の植物を対象と考えていた。この他にも「偶発的」、「微量」といった定義も共通認識を持つことが困難であり、合意は得られなかった。次回までに米国を中心に引き続き検討することとなった。

### 5) その他

比較成分分析は、開発途上国の主要作物において非常

に重要性が高いと認識されたが、既に複数の国際機関などでもこの問題に取り組んでいる。扱う範囲や他機関での議論との区別をより明確にする必要を踏まえ、インドから次回の会議に提案されることとなった。

栄養改変組換えDNA植物の議論の時も話題となった遺伝子組換え食品の流通後のモニタリング（サーベイランス）は、安全性評価の助けとなる科学的情報を集めることを目的に、メキシコから次回の会議に提案される。

医薬成分や生理活性物質を生産する植物については、食品でないのでCTFBTの対象外との考えが出され、合意が得られなかった。

クローン動物については、組換えDNA動物の議論の時に話題となったが、クローン技術が組換えDNA技術にはあたらないことから優先順位が低く、新規作業として合意が得られなかった。

### (4) 議題5,6 その他、次回会議、議事録採択

遺伝子治療または組換えDNAワクチン接種が施された動物由来食品の安全性評価については、次回までにケニアがディスカッション・ペーパーを準備することとなった。

表3 第6回会議の議題案

Table 3 The Items Considered at the 6th Session

1. Proposed Draft Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA Animals (led by Australia and Japan)
2. Proposed Draft Annex to the Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA Plants: Food Safety Assessment of Food Derived from Recombinant-DNA Plants Modified for Nutritional and Health Benefits (led by Canada)
3. Discussion paper on Comparative Food Composition Analysis of Staple Foods (prepared by India)
4. Discussion paper on Sanitary Surveillance after Placing on the Market of Foods Derived from Biotechnology (prepared by Mexico)
5. Discussion paper on Safety Assessment of Foods Derived from Animals Exposed to Protection against Disease through Gene Therapy or Recombinant DNA Vaccines (prepared by Kenya)

次回第6回会議は、2006年11月27日～12月1日の間、引き続き日本（幕張メッセ）において開催される予定である。今回の会議で最終的に合意された次回会議の議題案は、表3に示す通りである。

---

#### 略歴

##### 小林 克徳(こばやし かつのり)

1987年 味の素株式会社 入社  
2003年 財団法人バイオインダストリー協会 出向

##### 唐澤 昌彦(からさわ まさひこ)

1977年 味の素株式会社 入社  
2002年 同 品質保証部製品評価グループ

## フラッシュ・レポート

ネスレ栄養科学会議の設立と  
記念公開講演会「健全な高齢化社会を支える栄養科学：最近の話題」

ネスレ栄養科学会議  
事務局長  
藤井 高任

12年余りにわたるネスレ科学振興会の活動が終了したことを受けて、新たにネスレ栄養科学会議が発足し、その創立記念公開講演会が日本国際生命科学協会の後援をいただいて開催された。本誌面をお借りして、ネスレ栄養科学会議の紹介と本講演会の概要を報告したい。

## ◆ ネスレ栄養科学会議について

ネスレ栄養科学会議は、栄養科学関連の若手研究者への助成等支援活動と、大学・研究機関との共同研究推進を2つの柱とし、栄養科学と味・香り等の感覚の科学に焦点を当てたユニークな活動を行う機関として設立された。スイス・ローザンヌのネスレリサーチセンターとの連携の下で、新しい時代の日本の栄養科学分野の一層の振興を目指している。

日本の栄養学は戦後、国民に必要な栄養を補給することから始まり、どの食品に何の栄養素が含まれているかを重視する栄養学へ、そして近年の、特定の機能を持つ食品が健康に寄与する栄養学へと変遷を遂げてきた。他方、生物学の発展により、個々の遺伝的特徴を知ることができるようになった今日、栄養学もまた、特定のグループを対象としていた栄養学から、一人一人の栄養状態を判定し、適切な食事計画を設計するなど、「個」を対象とする栄養学へと発展している。さらに最新の官能学においても、味覚や嗅覚受容体の構造と遺伝学的性質が解明され始め、個人レベルでの食の知覚に関する理解を深めつつある。遺伝的性質と分子レベルでの解明が、次のステップとしての個人的な特性、例えば美味しいと感じるバランスや敏感さの度合いなど、個人が持つ習慣や文化の影響をも併せて解明していくステージへと来ている。

日本は世界でも人口動態やライフスタイル、多様な食文化などの面で最も先進的な国のひとつであり、その日本において成される栄養科学分野での研究は、世界的見地からも価値の高いものとなると確信できる。ネスレ栄養科学会議が日本で活動するもうひとつの理由として、日本人研究者による世界の動向を先取りした非常に意義のある研究が取り組まれていることが挙げられる。

長寿国日本の高齢者の食生活から嗜好、生活様式、地域性、遺伝的要因を科学的に解明することは、栄養の科学、感覚の科学における日本人の特性・特色の新たな発見を可能とし、その成果を他の地域の高齢者を対象とした研究と比較検討することにより、人類共通の普遍的な新学説に発展する可能性も充分含んでいる。すなわち、日本での研究は日本への貢献のみに留まらず、世界的貢献にもつながっている。

一例を挙げれば、予備軍を含めた総患者数が1,620万人\*にもものぼるとされている糖尿病も、日本では欧米ほどに肥満との関連が明白ではない。日本特有の“肥満なき糖尿病”の研究が進めば、日本人のみならず世界にとっても、糖尿病制圧への新たな前進となるはずである（\*厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室「平成14年度糖尿病実態調査」平成15年8月6日）。

ネスレのスローガン“Good Food, Good Life”が象徴するように、ネスレが単に“おいしい”や“身体によい

機能をもつ”食品を届けるだけでなく、その先にある、“食を通じて豊かさと喜びを人々に届ける”ことを目指すのと同様に、ネスレ栄養科学会議もまた、単に機能だけを追及するのではなく、“おいしい”“たのしい”といった感覚の科学をも採り入れ、人生100年時代をいきいきと過ごすための栄養の科学を追及していきたいと考えている。

以上の理解のもとに、下記の理事を迎えて活動を開始した。

- 理事長： 野口 忠（東京大学 名誉教授）
- 副理事長： P・バン・ブラーデレン（ネスレリサーチセンター 所長）
- 理事： 阿部 啓子（東京大学大学院 農学生命科学研究科 教授）
- 理事： 森谷 敏夫（京都大学大学院 人間・環境学研究科 教授）
- 理事： F・クリシャン（ネスレ日本(株)、専務取締役 生産本部長）
- 理事： F・アリゴニ（ネスレリサーチセンター室長）

日本国際生命科学協会のご協力ご支援をいただきながら、意義ある活動を行っていきたいと考えている。

◆ 創立記念公開講演会について

本講演会は、日本国際生命科学協会、日本栄養・食糧学会並びに日本栄養士会のご後援をいただき、平成17年11月11日、キャピトル東急ホテルにて開催された。

日本国際生命科学協会会長の木村修一先生の基調講演に引き続き、東京大学の阿部啓子先生並びにネスレ製品技術センターのギゴ博士が講演を行った。150名近い参加者を得、講演後の活発な総合討論も興味深いものであった。

当日のプログラムは以下の通りである。

基調講演	木村 修一（昭和女子大学教授、日本国際生命科学協会 理事長） 「栄養と寿命—加齢制御のストラテジー」
特別講演 (1)	阿部 啓子（東京大学教授、ネスレ栄養科学会議 理事） 「機能性食品科学とニュートリゲノミクス —生活習慣病リスク低減に向けて」
特別講演 (2)	Yves Guigoz（ネスレ製品技術センター、スイス） 「Nutritional Status Evaluation in the Elderly」

木村修一先生は、日本人の平均寿命は伸びているが、その一方で認知症や、寝たきり高齢者の増加などの社会問題も深刻化していることから、来るべき高齢化社会における栄養科学の役割を検証し、以下の4項目を中心に加齢制御のストラテジーについて述べられた。

**肥満制御：**過食と運動不足による肥満が最大のリスク・ファクターと考えられる。肥満制御は重要なストラテジーであるが、やせの妊婦は低体重児を産む率が高く、この子供は肥満になりやすいことから、日本の若い女性のやせ志向に懸念を示された。

**食欲制御：**Co-Lipaseに由来するペプチドであるエンテロスタチンによる食欲抑制作用に触れ、低カロリー食品、あるいは代謝促進物質などとは異なる有用なダイエット法として紹介された。

食品のもつ複合機能の見直し： $\beta$ -カロテンの介入試験でがん死亡者が増える結果が報告されている。その一方で血液中 $\beta$ -カロテンの多いヒトほどがん死亡率も一般死亡率も低いことが知られている。このことからサプリメントとしての $\beta$ -カロテンの限界を知り、カボチャなど $\beta$ -カロテンを多く含む食品を食べることを見直すべきだとされた。

ストレス制御：人間の「過労死」のモデルになるといわれる「ラットの活動性ストレス」に対して甘い糖液が有効であった。現代人にとってストレス回避の手段を考えることは健康寿命にとっても大切であろう。

阿部啓子先生からは、機能性食品の効能効果をDNAレベルで根源的・網羅的に検証する新しい技術として急速に発展している、食品素材の生理機能の遺伝子発現プロファイル解析についての紹介があり、2003年、日本国際生命科学協会により東京大学に設立された寄附講座「機能性食品ゲノミクス」の成果の一端が報告された。

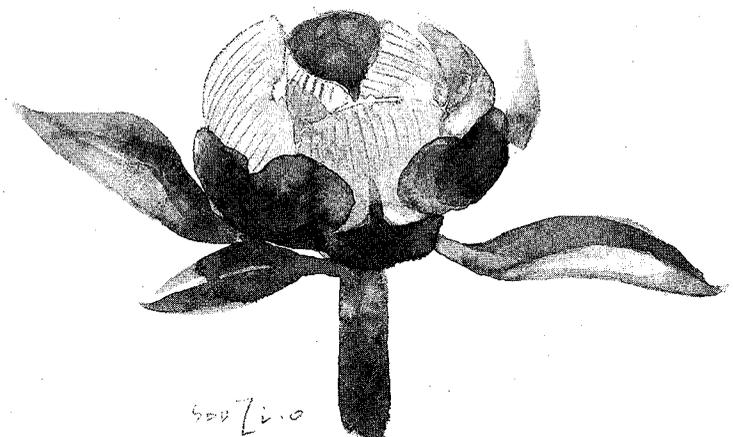
日常の食品として長期間摂取する機能性食品については、成分の複合性、成分間相互作用、多機能性を充分考慮した評価システムが必要であり、このためには、従来の生理・生化学的手法や分子・細胞生物学的手法では不十分で、総合的な解析手段が望ましく、近い将来にやって来るであろう“第三世代”の機能性食品科学とニュートリゲノミクスについて展望された。

Yves Guigoz博士は、自ら開発の中心的役割を果たしたネスレの簡易栄養状態評価表（MNA: Mini Nutritional Assessment®）の紹介とその有効性について多くの検証事例を報告した。

注記：MNAは、身体計測、一般状態、食事状況、自己評価の4つのカテゴリー、18の項目から構成され、評価ポイントの合計点で栄養状態が良好か、低栄養リスクがあるか、栄養不良かが判定される。

名古屋大学の葛谷雅文先生が、MNAは評価にADL、痴呆、うつなど、高齢者にとって栄養障害リスクとして重要な項目が組み込まれており、優れた高齢者栄養評価手法であると紹介しておられる。

MNA関連ホームページ: <http://www.mna-lderly.com/index.htm>



● 会 報 ●

I. 会員の異動 (敬称略)

社名変更

変更年月日	新	旧
2005.11.1	(株)コカ・コーラ東京研究開発センター	(株)コカ・コーラアジアパシフィック研究開発センター
2006.1.1	ネスレ日本(株)	ネスレジャパンマニュファクチャリング(株)

評議員の交代

交代年月日	社 名	新	旧
2005.11.1	(株)コカ・コーラ東京研究開発センター	ヘルスファンクションリサーチ グループマネジャー 松岡 康浩	代表取締役社長 保田 千明

II. ILSI Japanの主な動き (2005年9月～2005年11月)

※特記ない場合の会場はILSI Japan会議室

- 9月 2日 食品機能性研究会幹事会
- ” ライフサイエンス研究委員会
- ” ライフサイエンス・シンポジウム企画委員会
- 9月12日 バイオテクノロジー研究部会／微生物分科会
- 9月13日 執行委員会
- 9月14日 運営委員会
- 9月16日 炭水化物部会
- ” 理事会
- 9月19－23日 コーデックスバイオテクノロジー応用食品特別会議 (幕張)
- 9月28日 食品安全研究部会／リスク分科会
- 9月30日 編集部会
- 10月 5日 運営委員会
- 10月 6日 食品安全研究部会／微生物分科会
- 10月 7日 栄養研究部会／肥満タスクフォース
- ” 食品機能性研究会 (食糧会館)
- ” 香料研究部会
- 10月12日 食品安全研究部会／オフフレーバー分科会
- 10月18日 役員選考委員会

- ” ライフサイエンス・シンポジウム企画委員会
- 10月20日 GRプロジェクト連絡会
- ” 炭水化物研究部会
- ” ニュートリゲノミクス調査研究提案ヒアリング (機械システム協会)
- 10月25日 ICC委員会
- ” 執行委員会
- 10月26日 「栄養学レビュー」編集委員会
- 10月28日 食品安全研究部会／調査分科会
- 10月31日 「イルシー」誌84号発刊
- 11月16日 運営委員会
- 11月18日 栄養研究部会／肥満タスクフォース
- 11月21日 ニュートリゲノミクス国際会議 (12月7-9日、シンガポール) 参加者打合せ
- ” 役員選考委員会
- 11月21-25日 コーデックス 栄養・特殊用途食品部会 (ボン)
- 11月22日 食品安全研究部会／分科会長会
- 11月24日 食品機能性研究会
- ” 執行委員会
- 11月28日 食品安全研究部会／微生物分科会
- 11月29日 編集部会

### Ⅲ. ILSIカレンダー

#### ILSI本部総会および学術集会

2006年1月13日 (金) ~ 19日 (木)

プエルトリコ、サンファン (the Caribe Hilton)

Date	Time	Meeting	Intended Audience
January 13	8:30 am - 2:30 pm	Branch Meeting	Staff and Officers of ILSI branches/institutes
	4:30 pm - 5:30 pm	ILSI New Trustees Orientation	New Trustees to the ILSI Board of Trustees
	5:30 pm - 7:30 pm	ILSI Research Foundation Scientific Advisors	ILSI Research Foundation Scientific Advisors and invited guests
January 14	8:00 am - 12:00 pm	ILSI Research Foundation Board of Trustees	ILSI Research Foundation Board of Trustees and invited guests
	1:00 pm - 5:30 pm	ILSI Board of Trustees	ILSI Board of Trustees and invited guests
	3:30 pm - 5:00 pm	Carbohydrate Forum	Open to everyone
	5:00 pm - 6:30 pm	ILSI International Functional Foods Coordinating Committee	Committee Members and invited guests

January 15	8:00 am - 12:00 pm	ILSI North America Board of Trustees	ILSI North America Board of Trustees, Scientific Advisors, and invited guests
	12:30 pm - 1:30 pm	ILSI First Timers Orientation	Open to first time attendees
	2:00 pm - 5:00 pm	ILSI Assembly of Members	Open to everyone
	5:00 pm - 6:00 pm	HESI New Trustees Orientation	New Trustees to the HESI Board of Trustees
	5:00 pm - 6:00 pm	ILSI North American New Trustees Orientation	New Trustees to the ILSI North America Board of Trustees
	7:00 pm - 9:00 pm	Opening Reception	Open to everyone
January 16	8:00 am - 11:30 am	HESI Assembly of Members	HESI Members, Trustees, Scientific Advisors, and invited guests
	8:00 am - 12:00 pm	ILSI NA Assembly of Members and FNSP Meeting	ILSI North America Members, Trustees, FNSP Scientific Advisors, and invited guests
	12:00 pm - 2:00 pm	ILSI Focal Point in China Annual Business Meeting	Focal Point Staff, supporting company representatives, and invited guests
	2:00 pm - 5:30 pm	ILSI North America Scientific Session - Effects of Obesity and Weight Loss on Mortality Rates, Morbidity, and Quality of Life: Examining Controversial Results	Open to everyone
	2:00 pm - 5:30 pm	HESI Scientific Session - Integration of Biomonitoring Exposure Data into the Risk Assessment Process	Open to everyone
	5:30 pm - 7:30 pm	Poster Session	Open to everyone
January 17	7:00 am - 8:30 am	ILSI North America FNSP Leadership Breakfast	FNSP Scientific Advisors and Committee Members
	8:30 am - 12:00 pm	HESI Scientific Session - The State-of-Science within HESI - Cancer Hazard Identification Strategies; Developmental and Application of Biomarkers of Toxicity; and Biological Significance of DNA Adducts	Open to everyone
	8:30 am - 12:00 pm	ILSI North America Scientific Session - Chasing Zeros: Prioritizing Responses to Unexpected Contaminants in Food	Open to everyone
	2:00 pm - 5:30 pm	HESI Emerging Issues Committee	HESI Members, Trustees, Scientific Advisors, and invited guests

	2:00 pm - 5:30 pm	ILSI International Organizations Committee	Committee Members and invited guests
	5:30 pm - 7:00 pm	2007 HESI Scientific Program Planning Committee	Committee Members and invited guests
	5:30 pm - 7:30 pm	Special Session: Planning for the Future of Novel Foods	Open to everyone
January 18	8:00 am - 1:00 pm	HESI Board of Trustees	HESI Board of Trustees and HESI Committee Chairs
	8:30 am - 12:00 pm	ILSI Research Foundation Scientific Session - Hot Topics in Risk Assessment, Obesity, and Nutrition	Open to everyone
	8:30 am - 12:00 pm	ILSI North America Scientific Session - Healthy Mouth - Healthy Life: Oral and Systemic Well-Being	Open to everyone
	2:00 pm - 5:30 pm	ILSI North America Scientific Session - Long Term Consequences of Early Exposure to Diet	Open to everyone
	7:00 pm - 10:00 pm	Closing Reception	Open to everyone
January 19	8:00 am - 10:00 am	2007 ILSI North America Scientific Program Planning Committee	Committee Members and invited guests

## ILSI Japan総会

2006年2月21日（火）午前

都道府県会館（東京、千代田区平河町）

## 第1回ILSI Japanライフサイエンス・シンポジウム「食品の安全・安心」

2006年2月21日（火）13：00～17：00

都道府県会館 1階 101号室（東京、千代田区平河町）

主催：特定非営利活動法人 日本国際生命科学協会 (ILSI Japan)

<プログラム> 第1部、第2部：定員160名、参加費3,000円

第1部 13:00～15:10 ILSI Japan 食品安全研究部会活動に関する報告発表

1. 「ILSI Japan 食品安全研究部会活動概要」  
峯 孝則（ILSI Japan 食品安全研究部会長、サントリー(株)）
2. 「食品のカビ臭（TCA）汚染問題と防止対策活動」  
但馬良一（ILSI Japan 同部会／オフフレーバー分科会長、サントリー(株)）
3. 「好熱性好酸菌による果汁等の汚染に関する知見整理および食品微生物への取り組み」  
高橋観二郎（ILSI Japan 同部会／微生物分科会長、(株)ニチレイフーズ）
4. 「食物アレルギーに関する調査研究」  
鈴木幸雄（ILSI Japan 同部会／アレルギー分科会長、三栄源エフ・エフ・アイ(株)）

第2部 15:20～17:00 特別講演

5. 15:20～16:10 (質疑応答10分を含む)

「食育・現状とこれからの課題」 中村靖彦氏 (NPO良い食材を伝える会会長、  
お茶の水女子大学客員教授、食品安全委員会委員、元NHK解説委員)

6. 16:10～17:00 (質疑応答10分を含む)

「リスクアナリシスにおける考え方」 丸井英二氏 (順天堂大学医学部教授)

<交流会> 17:20～18:20 場所：都道府県会館 15階「喫茶カラム」

参加費：2,000円 (先着50名)

## IV. 発刊のお知らせ

### 栄養学レビュー (Nutrition Reviews日本語版)

第14巻 第1号 (2005/AUTUMN)

総 説： 血圧調節とベジタリアンの食事

ルナシン——癌予防大豆ペプチド

魚類の摂取——勧奨か警告か、両者の調和は可能か

大豆のアレルゲンタンパク質——加工とP34アレルゲン性の低下

報 告： 体重減少の安定型の炎症性生物学的マーカー、C反応性タンパクに対する効果

ホモステインと骨粗鬆症による骨折リスク——B群ビタミンの潜在的な役割

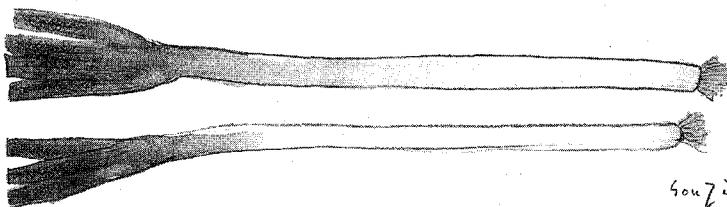
抗凝固剤治療に対するビタミンKの影響はビタミンKの栄養状態とビタミンK源およびその化学構造  
に依存する

栄養学の重要な展開： 集中治療室患者におけるグルタミンの役割——作用機作と臨床転帰

日本の動向：メタボリックシンドローム——本邦の基準と現状

定価：2,205円 (税込) (本体：2,100円 送料：210円/冊)

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



## V. ILSI Japan 出版物

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 84号

- ・食品安全にむけた国立医薬品食品衛生研究所の役割
- ・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
- ・臨床栄養管理
- ・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
- ・伝承生薬に抗腫瘍薬のシーズ物質を求めて
- ・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」

#### 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

【栄養学レビュー (Nutrition Reviews 日本語版)】

栄養学レビュー 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

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シスの変調  
体重制御のホメオスタ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・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ヨーロッパグラフィックシリーズ	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ヨーロッパグラフィックシリーズ	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—加工食品を上手においしく食べる話— (「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。

### 食品に起因する原虫類寄生体のリスク

#### *Foodborne Protozoan Parasites*

*International Journal of Food Microbiology* Vol. 103, Issue 2, p207~227, 2005

ILSI Europeの“Emerging Pathogen Task Force”が、題記の調査結果を“International Journal of Food Microbiology”に投稿した論文である。

食品製造時の寄生性原虫類のリスクに関する報告で、“Cryptosporidium”, “Giardia”, “Cyclospora”について記述されている。また“Toxoplasma”についても簡単に記述されている。

特に、汚染された飲料水が原因となる場合が多く、生鮮食品やケータリング・サービスによってもリスクが高くなると述べられている。原虫類は食品中で増殖はしないが、低温で湿気のある環境化では、数ヵ月生存するため、フードチェーンにおける組織立ったリスク管理が求められる。この点につき、提案がなされている。

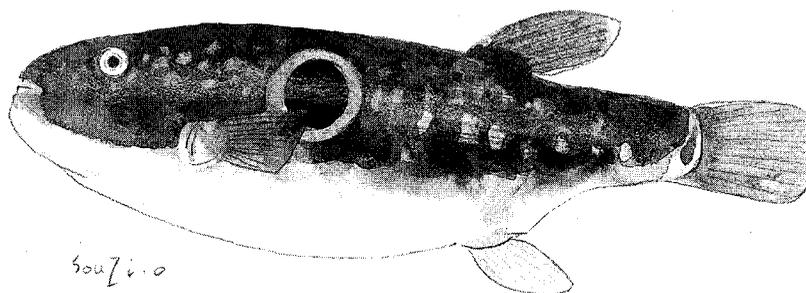
### ニュートリゲノミクス：バイオミクス技術が栄養研究に及ぼす影響

#### *Nutrigenomics : The Impact of Biomix Technology on Nutrition Research*

*Annals of Nutrition and Metabolism* Vol. 49, Issue 6, p335~365, 2005

ILSI Europeの“Nutrition and Genetics Task Force”が、題記の調査結果を“Annals of Nutrition and Metabolism”に投稿した論文である。

人体における栄養の役割の複雑さを解明する手法としての“バイオミクス：Biomix”技術の利用と、機序から見た栄養研究に関して、Nutrition System Biologyを新規の栄養研究概念としてとらえ、ゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスの限界と活用についてレビューされた総説で、肥満と遺伝子多型に関する考察が例として記述されている。



### 次号 予告 (2006年4月発行予定)

「 $\beta$ -コングリシニンの機能性・安全性」、「胃がんとピロリ菌に対するお茶の機能」、「GMOの用語問題」、「ニュートリゲノミクス会議報告」等、次号も幅広い分野の書き下ろし原稿・報告を掲載する予定です。

### 編集後記

私が所属している鎌倉のテニスクラブでの珍事から話を始める。透き通った青空が高く、トビが優雅に上空を旋回している小春日和につられて、クラブハウスの外で昼食のオニギリを頬張っていた。突如一陣の風と音と共に手から、その大切なオニギリが重力に逆らうように舞い上がってしまったのである。なんと、さきほど優雅に蒼空を翔んでいたトビに油揚げならぬオニギリをさらわれてしまったのである。開発が進んだとは言え、鎌倉にはまだまだ自然が残っている。なかでも鶴岡八幡宮にある大イチョウの樹は源実朝の頓死と共に有名であるが、黄金色に色づいたイチョウの葉は初夏の早緑に劣らず印象的である。このイチョウ葉エキスがハーブ・サプリメントとして、中高年者における血管の健康維持・若返り、ひいては脳機能の健康維持に役立つとして興味を持たれている。ヨーロッパでは1970年代の中盤から後半にかけて、フランス・ドイツで相次いで医薬品として販売されており、先記の適応症が認められている。日本には約1,000年前に渡来しているが、医薬品用としての開発はみられない。その代わりに、ヨーロッパでの医薬品用摂取量でサプリメントとして（原料規格が同一かは不明）販売されており、処方箋なしで、自由に購入できる。サプリメントを安全にかつ有効に我々の日常生活に利用するための方策はどうすれば良いのであろうか。

(翔)

# イルシー ILSI JAPAN No.85

---

2006年2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

- Recent Achievements and Future Prospects of ILSI Japan
- Applying Nutrigenomics to Food Sciences – 12 –  
Effect of Polyunsaturated Fatty Acids on Gene Expressions in HepG2 Cells  
– Approach to Comprehensive Effect Using a DNA Micro Array –
- Tea and Health – Mechanistic Aspects of Its Health Beneficial Effects
- Mechanism for the Enhancement Effect of Indigestible Oligosaccharides on Calcium Absorption from the Intestine
- Proposal of [Doctor of Medical Nutrition]
- Dietary Intake and Bone Health
- Safety of Edible Mushroom: Sughiratake Poisoning
- Basic Principles for Safety Assessment of Foods/Food Ingredients without Sufficient Historical Evidence of Safe Use
- The Attendance Report of the 5th Session on the Codex *Ad Hoc* Task Force on Foods Derived from Biotechnology
- Flash Report  
– Establishment of Nestle Nutrition Council, Japan and the Public Lecture Meeting “Latest Topics of Nutrition: Well-Being of the Aged Society”

