

ILSI JAPAN

2007
No.
89

目次

- 実を結ぶ教育への挑戦
—人々の生活を想い国際的規範を先導するために—
お茶の水女子大学教授 ライフワールド・ウォッチセンター 増田 優
- AMP活性化プロテインキナーゼシグナル伝達による
糖新生遺伝子発現調節機構
独立行政法人国立健康・栄養研究所 山内 淳
- 醗酵バガッセの機能性について
独立行政法人 農研機構 食品総合研究所 柏木 豊
独立行政法人 森林総合研究所 大原 誠資
株式会社琉球バイオリソース開発 藤野 哲也
- 酸化的ストレスと骨粗鬆症
藤女子大学 福祉研究所 坂本 亘
- 食品に含まれる発がん物質には閾値がある
日本バイオアッセイ研究センター/大阪市立大学名誉教授 福島 昭治
大阪市立大学大学院医学研究科 鰐淵 英機
大阪市立大学大学院医学研究科 魏 民
- Refinement of the UL Risk Assessment Method: The Observed
Safe Level and Improved Assessment of Uncertainty
Council for Responsible Nutrition John Hathcock
Council for Responsible Nutrition Andrew Shao
- 第6回 食品リスク研究講演会 ～カビ毒のリスク評価について～
I. カビと食品衛生
大阪府立公衆衛生研究所 久米田 裕子
国立医薬品食品衛生研究所 高鳥 浩介
II. カビ毒のリスクファイルと直面する問題
国立医薬品食品衛生研究所 小西 良子
- FAO/WHO合同食品規格計画
第28回栄養・特殊用途食品部会 会議報告
- FAO/WHO合同食品規格計画
第6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
- 2007年度ILSI本部総会報告



特定非営利活動法人

国際生命科学研究機構

International Life Sciences Institute of Japan

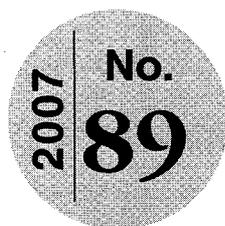
International Life Sciences Institute, ILSI は、1978年にアメリカで設立された非営利の団体です。

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国際生命科学研究機構(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 ILSI JAPAN

目次

- 実を結ぶ教育への挑戦1
一人々の生活を想い国際的規範を先導するために—
増田 優
- AMP活性化プロテインキナーゼシグナル伝達による糖新生遺伝子発現調節機構10
山内 淳
- 醗酵バガッセの機能性について20
柏木 豊 / 大原 誠資 / 藤野 哲也
- 酸化ストレスと骨粗鬆症26
坂本 亘
- 食品に含まれる発がん物質には閾値がある37
福島 昭治 / 鰐淵 英機 / 魏 民
- Refinement of the UL Risk Assessment Method: The Observed Safe Level
and Improved Assessment of Uncertainty44
JOHN HATHCOCK / ANDREW SHAO
- 第6回 食品リスク研究講演会
～カビ毒のリスク評価について～48
- I. カビと食品衛生50
久米田 裕子 / 高鳥 浩介
- II. カビ毒のリスクファイルと直面する問題56
小西 良子

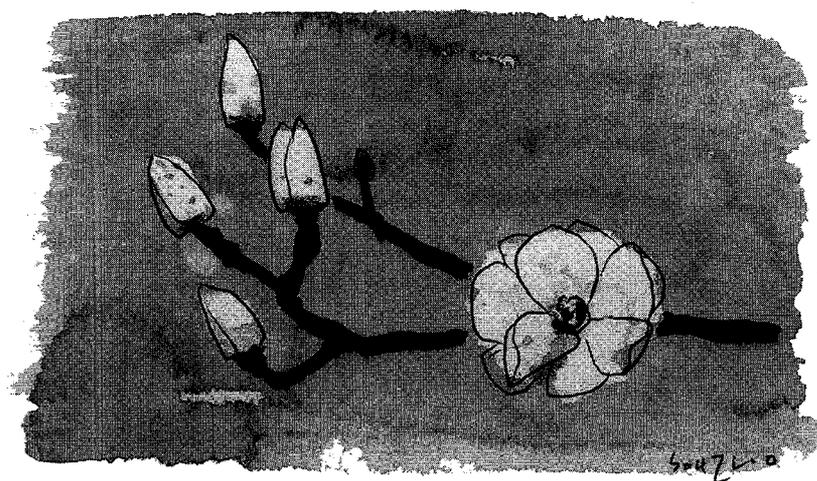
FAO/WHO合同食品規格計画 第28回栄養・特殊用途食品部会 会議報告	63
浜野 弘昭 / 末木 一夫	

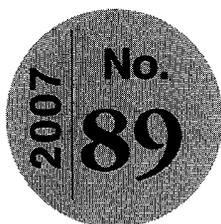
FAO/WHO合同食品規格計画 第6回コーデックス委員会バイオテクノロジー応用食品特別部会参加報告	75
唐澤 昌彦	

2007年度ILSI本部総会報告	97
総会出席者	

会報

I. 国際生命科学研究機構平成19年度通常総会議事録	119
II. 会員の異動	120
III. ILSI Japanの主な動き	121
IV. ILSIカレンダー	123
V. 発刊のお知らせ	127
VI. ILSI Japan 出版物	129
VII. 新着図書・資料のご案内	133





イリシ ILSI JAPAN

CONTENTS

- Challenges to Create New Education That Produce Fruitful Results** 1
-Leading the International Framework with Sufficient Consideration to Human Lifestyle-
MASARU MASUDA
- Regulation of PEPCK Gene Expression by AMP-activated Protein Kinase Signaling System** 10
JUN YAMAUCHI
- Function of Fermented BAGASSE** 20
YUTAKA KASHIWAGI / SEIJI OHARA / TETSUYA FUJINO
- Oxidative Stress and Osteoporosis** 26
WATARU SAKAMOTO
- Threshold of Food-Derived Carcinogens** 37
SHOJI FUKUSHIMA / HIDEKI WANIBUCHI / MIN WEI
- Refinement of the UL Risk Assessment Method: The Observed Safe Level and Improved Assessment of Uncertainty** 44
JOHN HATHCOCK / ANDREW SHAO
- The 6th Lecture on Food Risk Assessment**
- “Risk Assessment of Mycotoxins”** 48
- I. Molds and Food Hygiene** 50
YUKO KUMEDA / KOSUKE TAKATORI
- II. The Risk Files and Serious Problems of Mycotoxins** 56
YOSHIKO SUGITA-KONISHI

Report of the 28th Session of the Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses63

HIROAKI HAMANO / KAZUO SUEKI

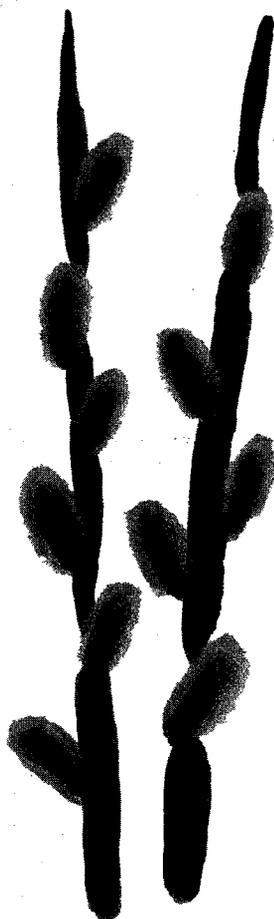
The Attendance Report of the 6th Session on the Codex *Ad Hoc* Task Force on Foods Derived from Biotechnology75

MASAHIKO KARASAWA

Report from ILSI Annual Meeting 200797

From ILSI Japan

- I. ILSI Japan General Meeting of 2007119
- II. Member Changes120
- III. Record of ILSI Japan Activities121
- IV. ILSI Calendar123
- V. ILSI Japan's New Publications127
- VI. ILSI Japan Publications129
- VII. New Publications and Documents from ILSI Entities & Others133



Soujiro

実を結ぶ教育への挑戦

一人々の生活を想い国際的規範を先導するために

お茶の水女子大学教授
ライフワールド・ウォッチセンター長

増田 優



要旨

1970年代から始まった化学物質総合管理に関する国際的論議は、1992年の国連環境開発会議（UNCED）において集大成された。それ以降、重要な諸原則を確認しながら数々の条約や制度が生みだされてきた。バイオ製品や食品の領域においても科学的知見に基づき論理的に思考することによってリスクを管理していくという基本的考え方は同じであり、国際的な枠組みの統一が急速に進展している。

こうした世界的な動きの中で時の経過とともに重視されてきている課題が、教育と人材の育成（Capacity Building）である。しかし化学物質総合管理などに関する日本の学校教育や専門的な人材の育成体系はあまりにも脆弱である。

総合的な学習機会を提供する試みが始まった。実社会で活躍する400名以上の講師陣を組織化して実践的な授業を展開し高い評価を得ている。90分授業を15回受講する受講者の数はわずか2年半の間に3,000名近くに達している。

中でも、食に関する科目は最も好評を博している。受講者の中から研究会や円卓会議などが誕生したり、国や地方自治体の委員会などに招聘される者が現れたり、受講後の活動も活発である。国際的に通用する論議が展開できる社会へと日本が変貌して行くために、このような草の根の活動は大きな意義を有している。

<Summary>

International discussions over the integrated management of chemicals that started in the 1970s were compiled in the UN Conference on Environment and Development (UNCED) in 1992. Since then, various treaties and systems have been generated with particular priority on confirming the important principles. The concept to manage risk through logical thinking based on scientific knowledge is also the basic idea in the area of bio-product and food, and the unification of the international framing is under rapid development.

In such universal context, there is a growing emphasis on the issue of education and upbringing of human resources

Challenges to Create New Education That Produce
Fruitful Results
—Leading the International Framework with
Sufficient Consideration to Human Lifestyle—

MASARU MASUDA
Professor of Ochanomizu University
Director, Life World Watch Center

(Capacity Building). However, school education on integrated management of chemicals or the fostering of human resources in Japan is all too weak.

An experiment to provide a general opportunity to learn has started. It organizes more than 400 lecturers to provide practical classes that have been credited with high reputation. The number of attendants to these classes that consist of 15 ninety-minute lectures has reached nearly 3,000 in this mere 2.5 years.

Among them, the subject on food gains the most popularity. Post activities of the participants are very active and seminars and round tables have stemmed out, and some have been offered positions in committees organized by central or local government. In order for Japan to transform into a society that can enfold discussions that are valid internationally, such grass-root activities are essential.

1. はじめに

1970年代から始まった化学物質総合管理に関する種々の国際的論議は、1992年の国連環境開発会議（UNCED）においてアジェンダ21第19章に集大成された。こうして世界各国や国際機関そして産業界、労働界、学界さらにはNGO・NPOが共通の目標に向かって協調して行動するための化学物質総合管理に関する国際行動計画が成立した。

それ以降、化学物質を適切に管理していく上で重要な諸原則を確認しながら、数々の条約や制度が生みだされてきた。そして2006年の国際化学物質管理会議（ICCM）において国際化学物質総合管理戦略（SAICM）が合意されるに及び、今日、化学物質総合管理の全体像がほぼ明らかになるとともに、これを達成するための具体的な課題とその実現に向かっての時間的枠組みも明確になった。

こうした中、2006年に欧州において新たな化学物質管理規則（REACH: Registration, Evaluation, Authorization and Restrictions of Chemicals）が制定されたように、先進各国において化学物質総合管理の体制整備が図られてきた。また、中華人民共和国など多くの発展途上国においても化学物質総合管理のための体制強化が急速に進められている。今や、化学物質総合管理は概念を形成し全体体系を構想する時代から、全体体系を具現化しつつ個々の課題を実現して行く実践の時代に入った。

化学物質のみならずバイオ製品や食品の領域においても、科学的知見に基づき論理的に思考することによってリスクを評価し管理していくという基本的考え方を共有

しながら、国際的な論議が行われてきた。そして諸々の国際的な場において統一的な枠組みの形成が急速に進展している。

一方、日本においてはこうした国際的な流れに応える動きは未だ乏しい。国際的に構築された諸原則に則り化学物質総合管理などの全体体系を法律体系も含めて再構築して行こうとする論議はあまりにも希薄である。また、個々の課題に応えるための具体的な準備も、産・学・官のいずれにおいても寒心に堪えない。いずれの領域でも基盤となる科学的知見の充実と集大成・体系化は大きく遅れている。

また、化学物質総合管理などに関する学校教育や専門人材の体系的な育成はあまりにも脆弱である。このままでは如何なる制度を構築しても、人材の面から機能不全に陥りかねない。UNCED以降、法律・制度的な側面、科学的な側面、人的な側面など各国社会の管理能力の向上（Capacity Building）が最大の課題にあげられている。そして、管理能力の向上が必要であることにおいて、発展途上国のみならず日本も決して例外ではあり得ない。

2. 国際的活動の系譜

化学物質のもたらす影響は歴史上、職場で化学物質に曝された労働者の健康障害や、食品などの製品による消費者の健康障害という形で知られるようになった。社会の化学物質に対する関心はこうした直接的曝露による健康影響から始まって環境汚染の結果生ずる間接的曝露による健康影響へと広がり、さらには環境生物や地球環境への影響へと、時代とともに拡大してきた。これに伴っ

て国際労働機関 (ILO)、世界保健機関 (WHO)、国連環境計画 (UNEP) そして国連食糧農業機関 (FAO) などの国際機関が、それぞれの担当分野についてそれぞれの目的に応じて議論を展開してきた。こうした論議を経済協力開発機構 (OECD) の活動も含めて集大成したのがアジェンダ21第19章である。

多くの国際機関が長年にわたり取り組んできた中で、経済協力開発機構 (OECD) はこの分野においては比較的新参者である。しかし、国際的な枠組みの統一という点で大きな役割を果たした。1970年代以降の国際的な活動をOECDを例にして検証してみると大きな流れの方向が見えてくる。

OECDも当初は、ヒトの健康や環境に影響を与えることが指摘されたPCB、水銀などの特定の化学物質に焦点を当てて論議した。しかし1970年代半ばになると、こうした少数の個々の化学物質について取り組むだけでは不十分であるとの認識が広がった。そして実に地道なところから活動を再開した。

OECDは世界が認識を共有化するための共通事項として、化学物質の持つハザードなどの特性を正確に計測する試験方法のガイドライン (TG: Test Guideline) や優良試験所規範 (GLP: Good Laboratory Practice) を策定するといった科学的方法論の確立から始めた。そして世界の専門家を糾合した膨大な作業の中から多数のTGを策定した。こうして各国が共有できる科学的方法論を確立することによって、各国間におけるハザード・データの相互受入れ (MAD: Mutual Acceptance of Data) が可

能となった。ここに健康障害と環境汚染の未然防止および貿易障壁の未然防止のための重要な制度が生みだされた。

さらに1980年代には、科学的方法論の確立によって得られるようになった信頼できる科学的知見を有効に活用するため、知的財産の保護や機密情報 (Confidentiality) に関する論議も含めて、ハザードに関する情報を共有化していくための方法について論じ規範を策定していった。その成果は安全データシート (SDS) 制度や化学物質の危険有害性の分類・表示の世界調和システム (GHS; Globally Harmonized System of Classification and Labeling) 制度などの情報の共有化のための国際的な統一制度の実現に結実した。

OECDにおける化学物質総合管理に関する活動は環境保健安全 (EHS: Environment, Health and Safety) プログラムとして今日も継続している。代表的な活動としては、TGやGLPに加えて、高生産量既存化学物質 (HPV: High Production Volume) の評価点検活動や排出シナリオ文書 (ESD: Emission Scenario Documents) の策定などがある。さらに新規化学物質の届出・審査結果の相互受け入れ (MANs: Mutual Acceptance of Notifications) 制度の検討などが進められ、逐次実施に移されている。また、農業に関する論議も化学物質総合管理の一環として行われており、諸々の規範の策定と農業の再評価や再登録の統一に関する論議が行われている。

バイオ製品の領域においてもOECDの活動は国際的な統一規範の制定に大きな役割を果たした。1973年に組換えDNA技術が開発され、1976年に米国の国立保健研究所 (NIH: National Institutes of Health) が組換えDNA実験ガイドラインを制定した。それ以降蓄積した膨大な科学的知見と論議を踏まえて産業化段階における国際的に統一した考え方を示すべく、OECDは1983年に論議を開始し、1986年には組換え体の利用に関する統一ガイドラインを制定した。

さらに1991年に製品分野ごとの既存の評価体系に準拠することを原則とする基本的考え方 (Product Base) を確立し、それを具現化する形で1993年には食品に対する評価の基本的な考え方として実質的同等性の原則 (Substantial Equivalent) を、さらに農作物に対する評価の基本的な考え方として親近性の原則 (Familiarity) を公表した。そして今日、OECDにおけるバイオ製品に関する活動は農業に関する活動ともども化学物質総合管理

OECDの活動の歴史

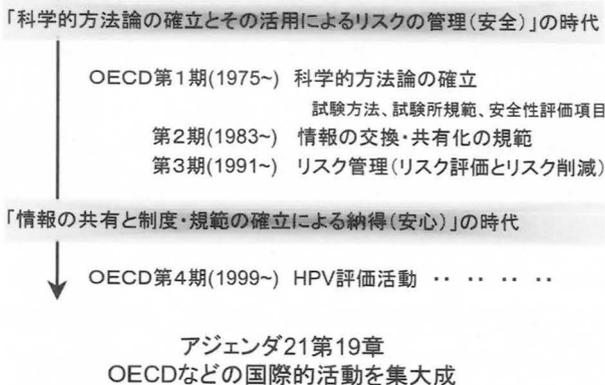


図1 OECDの活動の歴史
Figure 1 History of OECD's Activity in Integrated Chemical Management

を取り扱う部局において執り行われている。

OECDの活動は、個々の化学物質の論議に埋没することからの脱却によって、俯瞰的な視点を持つことになった。そして、科学的方法論から始まって制度や規範に至るまで包括的に広く論議を展開し新しい境地を開いた。こうした国際的な論議の流れを受けてアジェンダ21第19章は、分野を越え機関を越え国境を越えた、そして個々の化学物質への対応という次元を越えた、包括的な国際行動計画をもたらした。

1994年にはこの行動計画を国際的に統一して推進していくために、化学物質安全政府間フォーラム（IFCS：Intergovernmental Forum on Chemical Safety）とその下に化学物質管理組織間プログラム（IOMC：Inter-Organization Program for Sound Management of Chemicals）が設置された。ここに化学物質の管理はそれぞれの歴史的な背景や視点の違いを乗り越えて農薬なども含めて総合化が図られた。まさに化学物質総合管理の成立である。その結果、化学物質総合管理に関する国際的な活動は著しく促進され、数々の条約の制定や技術基準の策定など多くの成果が短時日のうちに生み出されていった。

その枠組みは2002年にヨハネスブルグで開催された「持続可能な発展に関する世界首脳会議」（WSSD；the World Summit on Sustainable Development）を経て現在に引き継がれ、2006年2月には国際化学物質管理会議（ICCM：International Committee on Composite Materials）が開催された。そして、農薬はもちろんのこ

と食品関係や医薬品関係も視野に入れながら、国際化学物質総合管理戦略（SAICM：Strategic Approach to International Chemicals Management）が採択され、2020年に向けて目指すべき目標とその達成への道筋、そして具体的な取り組み課題が合意された。こうして化学物質総合管理の概念は定着し、具体化が図られている。

3. 国際的規範と日本の現状

同じような視点で食品の領域に焦点を当ててみると似通った構図が見出される。食糧や食品の国際的な流通や貿易が拡大していく中で、各国の食品の衛生に関する法令の相違によって貿易障害が生じる事例がしばしば見られるようになった。このため、国連食糧農業機関（FAO）と世界保健機関（WHO）は食品に関わる消費者の健康保護と公正な国際貿易の確保という2つの目的を掲げて、国際的な食品規格の策定を行うことを決めた。そしてそのための組織として1962年にコーデックス委員会（CAC：Codex Alimentarius Commission）を設置し、国際的に流通量の多い様々な食品の規格基準を策定してきた。また色々な食品に共通するような規格基準として、衛生規範、表示基準、食品中の化学物質のリスク評価方法、食品分析とサンプリング方法、さらに輸出入検査証明システムにおける基準やガイドラインの策定も進めてきた。

そしてこれらの規格基準の策定における基本的な考え方はリスク分析（Risk Analysis）手法である。リスク分析手法は、欧米等の先進国では古くから政策の中に取り入れられていたが、1991年にCACにおいてもこのリスク分析手法が採用された。以来、このリスク分析手法が残留農薬、動物薬、食品添加物等のリスク評価についての国際的議論において基本的な考え方として位置づけられ諸々の場面で適用されている。

日本が食品の安全確保のための施策にリスク分析手法を取り入れることとなったのは、牛海綿状脳症（BSE）の発症が日本において初めて確認された2002年のことであった。すなわち、世界から遅れること10数年にしてようやくゼロリスクというドグマ（dogma；教理）から離脱して、日本の食品行政にもリスク分析手法が食品のリスク管理の基本的考え方として導入された。

CACの意義と国際的調和の重要性は、国際的な食糧や食品の貿易に関わる国、とりわけ海外への依存度の高い

化学物質総合管理の歴史的展開

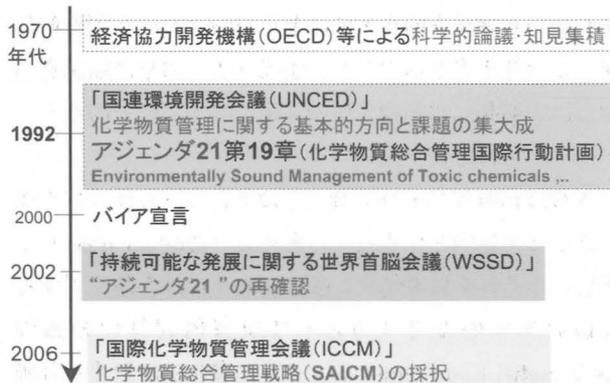


図2 化学物質総合管理の歴史的展開
Figure 2 History of Global Activity in Integrated Chemical Management

日本においては自明のことである。しかし、かつて日本のCACに臨む姿勢は極めて消極的であった。その後1995年に、関税と貿易に関する一般協定（GATT：General Agreement on Tariffs and Trade）が発展して世界貿易機関（WTO；World Trade Organization）が発足した。そして、食品に関する国際的な規準としてCACが定めるCodex規格を採用したことから事態が一変した。日本の国内法が国際調和の観点から国際的な場で議論となり、Codex規格に基づく対応が必要となる事例が発生するようになった。

香料を含む食品添加物についても国際的な動きが進行している。FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA：Joint Expert Committee on Food Additives）がCACと連携して、香料や食品添加物の評価点検活動を行っている。OECDにおける高生産量既存化学物質（HPV）の評価点検活動や農薬の再評価・再登録活動と同様に、国際的な共通認識を醸成し評価の統一を図っていくための活動である。

そうした中で、1996年にリスク分析手法を踏まえながら化学構造とヒトへの暴露閾値を考慮した新しい評価法を採用した。これによって数千種に上る香料や食品添加物についての国際的な評価点検作業は効率化され加速された。一方、日本の評価は国際的な整合性の乏しい方法によって現在も行われている。この状況が続くと、まだ評価を終えていない多くの香料や食品添加物について評価を終え点検を完了するためには今後何十年かかるのか目途も立たない。人々の生活を想うとき憂慮に絶えない。

2002年に起こった香料回収事件では、日本では認可されていなかった香料の製造販売の違法性が問われ、香料製品のみならずこれを使用していた多くの食品の回収に発展した。その総額は数百億円に達し、関係した企業は倒産し失業者を生むこととなった。当該香料は海外では古くから広く使用されてきたものである。JECFAではCACと連携して評価を終えていた。日本ではこの香料を認可する手続きに移ったが、認可のための評価基準がJECFAの評価法と異なるために最終的な認可にいたるまでに3年を要した。

現在、複数の国家間による自由貿易協定（FTA）の締結や地域における統一な規格基準の制定の動きが進行している。そしてこうした動きにおいても、食品に関してはCodex規格を採用することが原則になりつつある。また多くの発展途上国においては国内法にCodex規格を

採用することが通例になっている。今や食品の領域においてはCodex規格を中心に世界的な統一が進展しつつある。日本が食糧供給の多くを海外に依存している現状を踏まえると、こうした国際の流れに対して対応が遅れば遅れるほど諸々の困難が拡大していくことが懸念される。

食品の機能性についての概念は1980年代の後半に日本の研究者が発信したものであった。いち早く表示制度も開始された。そして健康への効果を期待する食品の研究開発が世界的に展開される契機となった。しかしその後、論理的かつ戦略的にまとめられた欧州の健康強調表示（Health Claim）の案がCACの表示部会に提案されてCodex表示基準の中に取り入れられた。この結果、先行した日本の考え方は活かされず、日本は表示制度の改正を余儀なくされた。これらは一例に過ぎない。こうした轍を繰り返し踏んではならない。

化学物質のみならずバイオ製品や食品の領域においても、科学的知見に基づき論理的に思考することによってリスクを評価し管理していくという基本的考え方は同じである。そしてこの考え方を基本に国際的な統一が急速に進展している。欧米諸国はこうした国際的な活動に積極的に参画してその概念の形成と具体的な内容の構築に深く関わる一方で、国内の論議も同時に並行して進め、国際的な合意の形成から時をおかず国内の法律体系や技術基準などを抜本的に変革してきた。

OECDにおけるバイオ製品に関連する合意の成立と前後して、1990年代の冒頭に、米国では大統領府の指令のもと、法令およびその運用の全面的な見直しを行った。これが今日におけるバイオ製品を取り巻く状況の彼我的格差を生み出した大きな誘因になっている。同様に化学物質総合管理を巡る国際的論議の展開を踏まえて、2006年に欧州において新たな化学物質管理規則（REACH）が制定され全欧州を統合する欧州化学物質庁（European Chemical Agency）が設置されるなど化学物質総合管理の体制整備が図られた。

これらはひとつの例に過ぎない。今や欧米のみならず発展途上国においても、1970年代以降国際的に形成されてきた概念と規範を踏まえながら、法律体系の整備や体制の強化が進んでいる。日本は世界の中で大きな存在であり、かつ各国との深い関わり抜きにはその存在を考えられない。しかし、その進む方向と目指す姿は未だに不透明である。

4. 教育と人材育成への挑戦

化学物質総合管理に関する世界的な動きの中で時の経過とともに重視されてきている課題が、教育と人材育成 (Capacity Building) である。国際化学物質総合管理戦略 (SAICM) においても5つの目的領域のひとつとして位置づけられ最大の課題となっている。そうした中で日本の教育や人材育成の体制はいかがであろうか。GHS制度による分類を例題にしてささやかな調査を試みたが、その結果は憂慮に絶えないものであった。その原因のひとつは化学物質に関する科学的知見の不足にある。しかし、それ以上に日本の現状が人材面から見て誠に心許ない状況にあることも明らかである。

化学物質は沸点、融点そして粘度と言った物理学的な特性 (Property) や引火点、発火点そして酸化還元といった化学的な特性を有している。そしてこれらの特性を組み合わせて、社会や人々が求める性能 (Performance) を創り出し、社会に価値を生み出してきた。この一連の過程は理学や工学として教育され発展してきた。また、化学物質は物理学的特性や化学的特性だけではなく、生物学的特性も有している。そしてそれらは主として農学や薬学などにおいて教えられてきた。

しかし、化学物質は好ましい有益な特性ばかりを有しているわけではない。オゾン層を破壊するとか、急性毒性や発がん性といった好ましくない有害な特性も有している。そしてこれらの特性は相互に密接不可分である。しこうして、無機化学、有機化学、物理化学を教えると

全く同様に、大学1年生の時から化学物質の生物学的特性や有害な特性に関して学ぶ機会が不可欠である。加えて、化学物質の生物学的特性や有害な特性を上手に管理し活用して人々の求める性能をもたらす社会に新しい価値を創り出す術を学ぶ機会、そして法律や自主管理といった有害な特性を管理していくための規範について学ぶ機会も必要である。

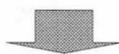
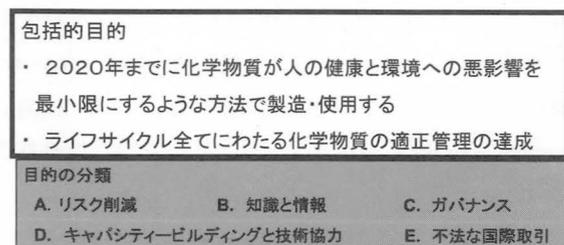
学生実験を開始する前に必須科目として「化学物質総合管理学」を学習するべしというのが、かねてからの私の主張である。労働安全衛生に関する法規が労働者への教育や情報提供を義務付けていることを考えれば、そして、実社会における労働現場での活動実態をみれば、大学という職場において、そして、労働者ではないにせよ化学物質を扱う可能性のある全ての学生や院生に対して、こうした教育を行うことは当然のことである。これによって年間数十万人の若い人々が化学物質のリスクとその管理の仕方に関する基本的な知識を持つ機会を与えられることになる。このことが持つ社会的な意味の大きさははかり知れない。さらに米国にはこうした分野を学ぶ大学院水準の教育課程が百以上あり、毎年数千人の専門家が社会に巣立っていく。

これまで教養教育の場も、そして専門的な人材の育成の場もはなはだ乏しかった日本と欧米との彼我の差はあまりにも大きい。しかしささやかではあるが挑戦が始まりつつある。2004年9月から「化学・生物総合管理の再教育講座」(<http://www.lwwc.ocha.ac.jp/saikyouiku/>) が開講された。本講座は、現代社会をよりよく理解する教養を涵養することを目指して、実社会において実践的な活動に携わってきた人々の協力を得て、社会の実際の姿を反映した総合的な学習機会を提供することを目的としている。

具体的には、化学物質や生物によるリスクの評価や管理について自己研鑽を積む実践的な機会を提供するだけでなく、社会を経営する視点を持って技術革新およびその社会・生活との係わりなどについても学習する機会を提供している。なお、本講座はお茶の水女子大学の学生の単位認定の対象となっている。

2004年度後期は専門機関・学会、NGO・NPO、マスメディア、企業、行政などの多様な連携機関から講師陣を迎え、15科目 (1科目は90分の講義15回) を開講し、社会人を中心に332人の受講者が受講した。2005年度はさらに消費者団体や地方自治体などにも連携の輪を広

SAICM総合戦略



世界行動計画 (273項目) を通じて達成

図3 SAICM総合戦略
Figure 3 Integrated Strategy of SAICM

げ、講師陣377人を迎えて化学物質評価管理学群、生物評価管理学群そして社会技術革新学群、技術リスク学群、コミュニケーション学群など、前期、後期28科目づつ合計56科目を開講した。受講者数は1,273人に達し、延べ2万人に近い人々が日夜勉学に足を運んだ。

2005年度を受講者の年齢は20歳代、30歳代、40歳代そして50歳代が90%近くに達し、現役世代の強い支持を受けている。男性が3分の2、女性が3分の1である。居住区域から見ると、東京23区が38%、次いで埼玉県が16%、僅差で千葉県、神奈川県と続いた。これに東京都下を加えた首都圏で全体の94%に達する。一方で福岡県、岐阜県、三重県、宮城県などの遠方から毎週来る受講者もあり、本講座の存在が全国的に認知され評価されていることを示している。

2004年度後期の受講者のうち2005年度前期への応募者は137名で、これは2004年度後期の受講者332名の41%に当り、2.4人に1人が再度受講している。同様に、2005年度前期の受講者のうち2005年度後期への応募者は299名で、これは2005年度前期の受講者632名の47%にあたる。このように継続して幾つかの科目を受講する者が多数いるということは、講座の内容に対する評価が高いことをうかがわせる。実際、9割以上の受講者が再度受講したい、あるいは他人に薦めたいとの見解を示している。

2005年度の応募者を職業別に見ると化学工業・石油製品製造が25%と最も多く、これを含めて製造業全体で37%を占める。製造業以外では「情報関連、コンサルタント、研究機関」が16%に達する。また、大学教授を含む教員が10%、政府や地方自治体の公務員も9%と多い。学生・研究員は4%である。教員と公務員の受講者が次第に増え、2005年度後期には教員11%、そして公務員13%に達している。

21世紀は新しい知識体系を必要としている。実社会における実践的活動を集大成してこれまでの知識体系の中に取り入れつつ、社会の求めに応える使い勝手の良い知識体系に再編成して行く必要がある。新しい教育の実践は知識体系の再構築を進めることを意味している。本講座はこうした挑戦の第1歩でもある。

実社会の経験者同士が大学人も交えて互いに学びあう「互学互教」の精神のもと、「産学連携」を超えて学界と社会がより広く関わりを持つ「社会学連携」を進めながら、多数の人々が集い多様な形で参画することによって大学という「知の拠点」と称する所を「知の市場」へと変貌

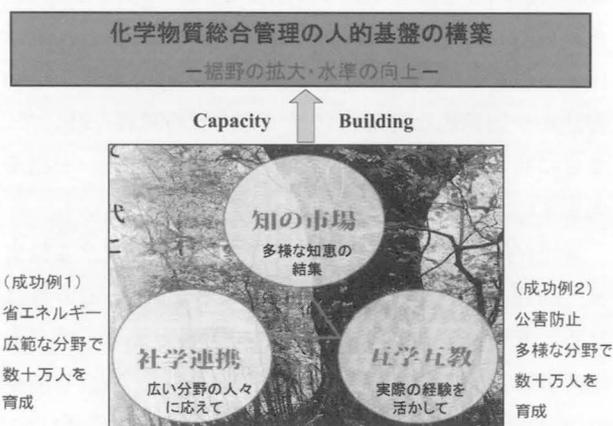


図4 化学物質総合管理の人的基盤の構築
Figure 4 Capacity Building in Integrated Chemical Management

させつつ、こうした試みを発展させていくことが21世紀の日本社会の展開のために必須である。

2006年度は、前期29科目、後期29科目、合計58科目を開講し、講師陣433人を組織化して、1,272人の受講者が学んでいる。連日連夜繰り広げられる熱意に満ちた講義と熱い討論が人々の心を揺さぶり、山が動き始めた。他の国立や私立の幾つかの大学からも関心が寄せられ、地方自治体の環境部局や教育委員会などにおいても関心が高まっている。そして最も意義あることのひとつは、この講座を通じて草の根から新しい何かが間違いなく生まれはじめていることである。

5. 草の根の新たな動き

現在、世界的に主流になっているリスク分析手法の考え方を基本に食のリスク管理を考えることを趣旨として、本講座においていくつかの科目を開講している。2004年度の開始以来、本講座の開講科目の中で受講者の関心が最も高い科目のひとつで、每期これらの科目の受講者は定員をはるかに超えている。

講師陣に食のリスク評価や管理に長年従事してきた産・学の専門家を迎えている。決して理論に走ることなく製造現場や研究現場における多くの事例を示しながら、食のリスクの評価や管理のあり方を具体的に論議する内容が好評を博している。

受講者は中央行政や地方保健行政、家庭科や衛生学の教育現場、食品関連産業の製造・品質保証・消費者対応

の担当部門などからの人々に加えて、一般市民も多く含まれており多様である。中には、「これまであれも危ないこれも危ないと教えられてきたが、この講座で科学的方法論や国際的な考え方に基づく内容の講義を聴いて、まさに目から鱗が落ちるような気持であった。」と語る人も多い。

講座が始まって以来、受講者の中から食品安全委員会専門調査会の一般公募委員となった者が2名いるのをはじめ、厚生労働省関連の食中毒予防ワークショップ、食品照射研究協議会の食品照射シンポジウム、東京都関連の「食品企業のリスクコミュニケーションと消費者」シンポジウムなど公的機関が主催するシンポジウムに市民の声を代表する立場で招かれる人も増え、さまざまな展開が始まりつつある。本講座がリスク分析手法を基本とする考えを醸成し社会に展開する機会を与えたものといえよう。

また、受講者の有志が自主的な研究会を立ち上げる動きもいくつか出てきている。「残留農薬ポジティブリスト研究会」は、2006年に施行された残留農薬ポジティブリスト制度とその運用について、ヒトへの健康影響との関わりをリスク分析手法を基本として検証している。「健康食品リスク研究会」は、海外における健康食品に関する法律や制度と日本の法律や制度を比較しながら、国際的な調和という視点も踏まえてそのリスク評価と管理のあり方や健康食品制度のあり方を検証している。

さらに、受講者に講師も加わった有志が「食のコミュニケーション円卓会議」を設置し、本講座で学んだ食のリスクについての考え方を基本にして、食にまつわる様々な課題についてよりよい情報伝達のあり方を議論している。食品に対する放射線照射が最初の課題として論議され、内閣府原子力委員会食品照射小委員会の一員も円卓会議の一員として論議に参加している。円卓会議には、毎月の定例会に加え、インターネットによる意見交換の場やサイエンス・カフェなどの場も設けられている。

科学的知見を基に論理的な思考によってリスクを評価し管理していく考え方が国際的な枠組みの基本として大きく進展している現在、ゼロリスクというドグマから開放され、国際的に通用する法律体系を持ち、世界を先導しうる論議が展開される社会へと日本が変貌していくために、このような草の根の活動は大きな意義を有している。

6. おわりに

制度統一を目指す国際的な動きは、農業を含む化学物質総合管理の領域においてもバイオ製品や食品のリスク管理の領域においても、蕩々と流れ大河の如く止まるところをしらない。そして、これらは一見、領域ごとに異なるもののように見えるが、科学的知見と科学的方法論を基礎にしながら規範を創っていくその基本的な考え方は同じである。1970年代以降過去30年間積み上げられてきた科学的知見の蓄積と論議の集積を基礎として、今後ますます速度を増しつつ世界的な規範が制定され国際的な統一が進展して行く。

日本は国際社会の中で自らが思う以上に大きな存在である。一方、日本自身が国際社会との交流の中ではじめて成り立つ社会である。世界の半導体材料の7割以上を日本が供給し、世界の情報化を支えている。また逆に、食糧供給の6割を海外に依存し、国民の生活のみならず生存までが国際社会との連携なくしては立ち行かない。本来このことは、日本が国際社会の諸々の活動において強い影響力を持ちうることを意味しているとともに、逆に、国際的な流れから孤立しては存在し得ないことをも意味している。

化学物質総合管理や食品のリスク管理などに関する国際的な規範の策定においても本来然りである。人々の生活を護って行くため国際的な規範の策定に参画して主導するとともに、これに先んじて国内の諸制度を発展させて国民の理解を醸成して行かなければならない。しかし日本社会の現実はいずれもこれとはほど遠く、国際的な動きから15年以上遅れをとり、その幅は拡大しつつある。

こうした状況の中であってその任に当たり得るのは、世界に繋がるネットワークを持ち、国際的な論議に参画できる人材を有しているプロフェッショナル(professional)な人間集団であり、そしてまた、社会の現実を熟知しつつ明確な主張を展開して社会に提言して行く見識と、社会における実践活動を通して人々に対して地道に語りかけて行く志とをもったプロフェッショナルな人間集団である。

明治以来、日本社会においてはこうした役割の一翼を政府機関が担ってきた。しかし、欧米の後ろ姿を追い求める時代が終わり世界と共に新たな構図を創り上げていく時代に移行した1980年代以降、それはもはや見る影もない。ではこれに変わるプロフェッショナル集団は、日

本社会のどこにあるのであろうか。化学物質総合管理の領域では、浅学にして学界にも産業界にも残念ながらその名を挙げるができない。

バイオ製品の領域にはかつて、米欧のバイオ関連の協会から兄貴分として慕われ、日米欧のネットワークの形成を主導し、国際的な規範の策定に先導的な役割を果たし、そして国内の規範形成において政府と相対峙してもたじろぐことなく大きな役割を果たしたプロフェッショナル集団があった。しかし、今日、いかなる活動をしているのかさえ、寡聞にしてつまびらかではない。

それだけに、実社会における実践的活動を基礎に、食品の領域で国際的なネットワークの一員として活動し、国内でも諸々の活動を展開する中で社会人教育にまで視野を広げて熱心に活動するプロフェッショナル集団が存在することは、日本社会にとって暗闇における一筋の光である。

人々は実に良く見ている。こうしたプロフェッショナルな人々の尽力で行われている教育の試みが、多くの人々によって支持され、果実を結びつつあることが如実にそれを示している。果実に包まれた種子が次の時代に芽をふく種子に成熟するまで、いたずらに果実を摘んではなるまい。

略歴

増田 優(ますだ まさる)

1973年 京都大学理学部 卒業
通商産業省 入省
生物化学産業課長、化学品安全課長、大臣官房参事官、工業技術院技術審議官、経済産業省製造産業局次長などを歴任

この間、経済協力開発機構（OECD）の化学物質管理に関する合同会議の副議長を務めたほか、バイオ製品のリスク管理に関する委員会に参画

2002年 東京農工大学教授 副学長・評議員を歴任

2004年 お茶の水女子大学教授
ライフワールド・ウォッチセンター長（現職）

AMP活性化プロテインキナーゼシグナル伝達による糖新生遺伝子発現調節機構

独立行政法人国立健康・栄養研究所
栄養疫学プログラム
生体指標プロジェクト上級研究員

山内 淳

要 旨

AMP活性化プロテインキナーゼ (AMPK) は、外界からの様々な刺激に応答して糖・脂質代謝系の重要な酵素群をリン酸化し、その酵素活性を変動させる。このことからAMPKは“細胞内エネルギーセンサー”といわれる。近年AMPKはある種の転写因子をリン酸化することによって糖・脂質代謝系遺伝子の発現を直接制御するとされているがその分子メカニズムは不明である。そこで我々はAMPKによってリン酸化される新規の転写因子 (AREBPと命名) をクローニングし、その性質を詳細に解析した。結果は以下に要約される。①AREBP分子470番目のアミノ酸であるセリンがAMPKによってリン酸化された。②リン酸化されたAREBPはDNA結合能を消失した。③リン酸化AREBPは糖新生系の鍵酵素であるPEPCK遺伝子の発現を抑制したが、非リン酸化AREBPは抑制しなかった。④RNA干渉を用いて内因性のAREBP発現をknockdownすると、AMPKによるPEPCK遺伝子発現抑制が観察されなかった。これらのことから、AREBPはAMPKによるPEPCK遺伝子発現調節に重要な役割を持つことが明らかになった。

<Summary>

AMP-activated protein kinase (AMPK) acts as an intracellular sensor for maintaining the energy balance. Activation of AMPK switches on ATP-generating process while switches off ATP-consuming process. It achieves these effects by phosphorylation of downstream metabolic enzymes. It has been proposed that AMPK also regulates gene expression through phosphorylation of certain transcription factors; however its molecular mechanism is not fully understood. Here we show the cloning and characterization of a novel zinc finger transcription factor referred to as AREBP. AREBP is phosphorylated at Ser⁴⁷⁰ by AMPK. Phosphorylation reduces the DNA binding activity of AREBP. Transient transfection experiments indicate that wild-type AREBP, but not Ser⁴⁷⁰ to Ala⁴⁷⁰ substituted non-phosphorylating mutant, represses gene expression of the phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), a key enzyme of gluconeogenesis. RNA interference-mediated reduction of endogenous AREBP expression attenuates AMPK induced PEPCK down-regulation. These results implicate AREBP as a novel key modulator of PEPCK gene expression regulated by AMPK.

Regulation of PEPCK Gene Expression by AMP-activated Protein Kinase Signaling System

JUN YAMAUCHI
Nutritional epidemiology program,
Bio-index Project,
National Institute of Health and Nutrition

1. はじめに

AMPKは触媒活性を持つ α と、 β および γ 調節サブユニットの3量体からなるセリン-スレオニンキナーゼである。AMPKは細胞内のAMP:ATP比が上昇すると活性化するため、“細胞内エネルギーセンサー”と呼ばれる(図1)。AMPKはATP消費に関連した、例えばグルコース飢餓、虚血、低酸素、酸化ストレスまたは運動などによって活性化される。一方、AMPKは5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside (AICAR)によって人為的に活性化させることも可能である。AMPKは糖・脂質代謝系の主要な酵素群をリン酸化させ、その酵素活性を変動させることで全体のエネルギー状態を調節する¹⁾。近年、AMPKの活性化に伴う遺伝子発現の変化が起

こることも明らかになり、AMPKは遺伝子発現制御にも関わっていることが示唆されている。これらの可能性はAMPKの酵母ホモログであるSNF1が、下流の転写因子群をリン酸化によって調節しグルコースの生体利用性を調節する事実からも支持されている²⁾(表1)。

PEPCKはオキサロ酢酸からフォスホエノールピルビン酸への変換を触媒する、糖新生系初期の最も重要な酵素の一つであり、この酵素が変調をきたすと糖尿病をはじめとする様々な代謝系疾患を引き起こす。PEPCK遺伝子発現はグルカゴンやグルココルチコイドなどのホルモンによって転写レベルで制御されている。それぞれのホルモンは、PEPCK遺伝子プロモーター上のホルモン応答配列に作用して転写調節を行う。おのおのの配列には特異的な転写因子が結合するが、これら以外にも複

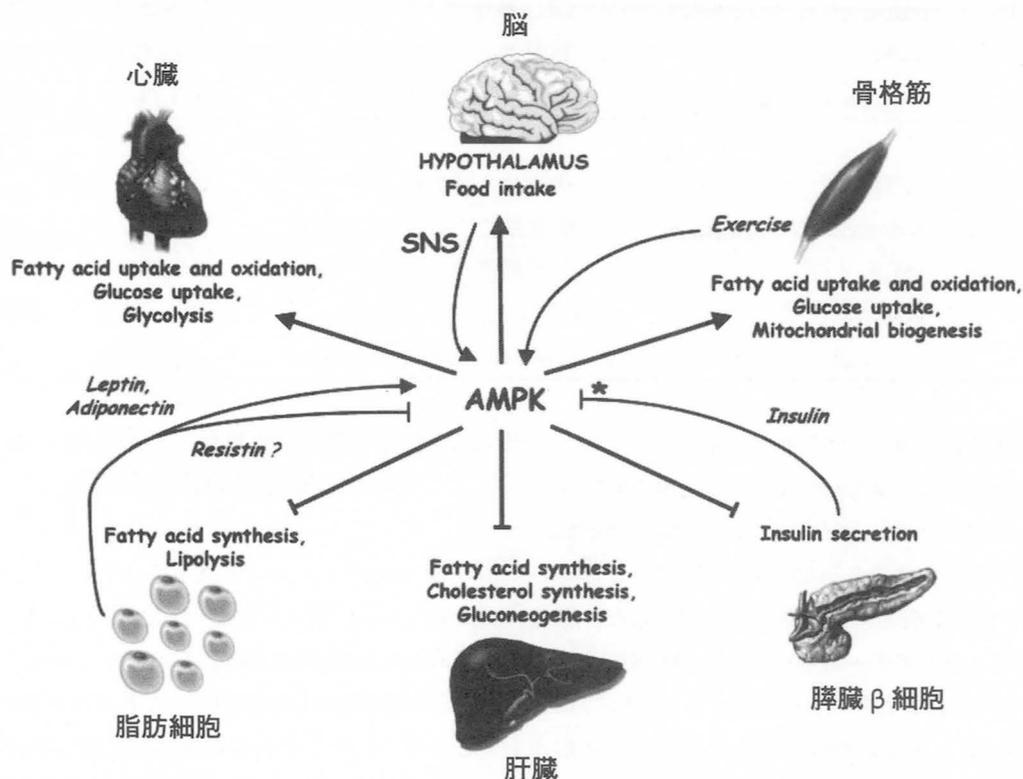


図1 エネルギー恒常性調節とAMPK

AMPKの活性化によって、多くの組織でATP消費が抑制され、ATP産生が向上する。いくつかの代謝系に及ぼす影響を図示した。脂肪細胞から分泌されるレプチンやアディポネクチン、または運動などは骨格筋においてAMPKの活性化を引き起こし、脂肪酸酸化を促進する。アディポネクチンはまた肝臓においてAMPKを活性化し、脂肪酸酸化を促進し、糖新生を抑制する(文献1より一部改変)。

Figure 1 Role of AMPK in the control of whole-body energy homeostasis.

Activation of AMPK in many tissues switches off ATP-consuming processes while switching on catabolic processes that generate ATP. Some key metabolic effects are shown. The adipocyte-derived hormones leptin and adiponectin, as well as exercise, activate AMPK in skeletal muscle, stimulating fatty acid oxidation. Adiponectin also activates AMPK in liver, increasing fatty acid oxidation and reducing gluconeogenesis.

表1 AMPKの標的分子とその効果および結果 (文献1を改変)
Table 1 Examples of targets of AMPK and their biologic effects

組織、細胞	標的	効果	結果
糖関連			
筋肉	glycogen synthase	酵素活性 ↓	グリコーゲン合成 ↓
心臓	6-phosphofructo-2-kinase	酵素活性 ↑	解糖 ↑
C2C12 cells	insulin receptor substrate-1	PI-3-kinase 結合 ↑	インスリン感受性 ↑?
肝臓	transcription factor ChREBP	DNA 結合 ↓	ピルビン酸キナーゼ発現 ↓
脂質関連			
肝臓	acetyl-CoA carboxylase-1/ α	酵素活性 ↓	脂肪酸合成 ↓
筋肉	acetyl-CoA carboxylase-2/ β	酵素活性 ↓	脂肪酸酸化 ↑
肝臓	HMG-CoA reductase	酵素活性 ↓	コレステロール合成 ↓
脂肪細胞	hormone-sensitive lipase	PKAによる活性化 ↓	脂肪分解 ↓
ミトコンドリア関連			
筋肉	transcription factor NRF1	DNA結合 ↑	ミトコンドリア合成 ↑
筋肉	UCP3	発現 ↑	ミトコンドリアプロトンリーク ↑
筋肉	co-activator PGC-1 α	発現 ↑	ミトコンドリア合成 ↑
その他			
上皮	CFTR	チャンネル活性 ↓	Cl-/fluid 分泌 ↓
心臓	endothelial NO synthase	酵素活性 ↑	NO 生産 ↑
培養細胞	TSC2	TOR阻害 ↑	タンパク合成/細胞増殖 ↓
培養細胞	TOR	S6 kinaseのリン酸化 ↓	タンパク合成/細胞増殖 ↓?
培養細胞	co-activator p300	coactivator-receptor binding ↓	遺伝子発現 ↓

数の共役転写因子群の関与も知られている³⁾。

AMPKシグナル伝達系がPEPCK遺伝子発現を抑制するいくつかの証拠がある。例えば、Lochhedら⁴⁾は肝培養細胞にAMPK活性化薬であるAICARを添加することでPEPCK遺伝子発現が劇的に抑制されたと報告した。脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンはAMPKの活性化を介してPEPCK遺伝子発現を抑制した⁵⁾。さらに、2型糖尿病の治療薬として使われているメトホルミンもAMPKを活性化させPEPCK遺伝子発現を抑えることで糖新生を抑制することが報告された⁶⁾。しかしながらAMPKによるPEPCK遺伝子発現抑制機構には不明な点が多い。

そこで我々は、AMPKのシグナル伝達によって未知の転写因子がリン酸化を受け、この因子がPEPCK遺伝子発現を抑制するという作業仮説を立て、この未知の転写因子の検索を始めた。

2. ヒトPEPCK遺伝子プロモーターに存在するAICAR応答配列の同定

ヒトおよびラットPEPCK遺伝子プロモーター領域を比較すると、転写開始点上流1kb以内において、極めて類似したDNA配列が認められることから⁷⁾、PEPCK遺伝子発現調節には種を超えた転写調節機構の存在が示唆される。このことから我々はAICAR応答配列(AICAR response element; ARE)が転写開始点の比較的近傍に位置すると考えた。そこで、様々な長さを持ったヒトPEPCK遺伝子プロモーターにルシフェラーゼレポーター遺伝子を連結したプラスミドを作成した。これらのプラスミドをラット肝初代培養細胞に導入し、ルシフェラーゼアッセイを行った。L-PEPCK-Lucを用いるとAICAR依存的な転写抑制効果が認められたが、M-およびS-PEPCK-Lucには認められなかった(図2A)。この結果は転写開始点上流742 bpから599 bpの間にAREが存在する

ことを示唆している。

3. PEPCK遺伝子プロモーター上に存在するAREと核内結合因子

AREをより詳細に解析するために我々は転写開始点上

流742 bpから599 bpのDNA配列を7つの断片 (AからG) に分け (図2A)、それぞれの断片をプローブとしたゲルシフト分析を試みた。ラット肝初代培養細胞を一定時間AICAR処理した後、核抽出液を作成した。AICAR未処理の抽出液を用いると、G断片に結合が観察された。この結合はAICAR処理時間が長くなるにつれ消失した (図

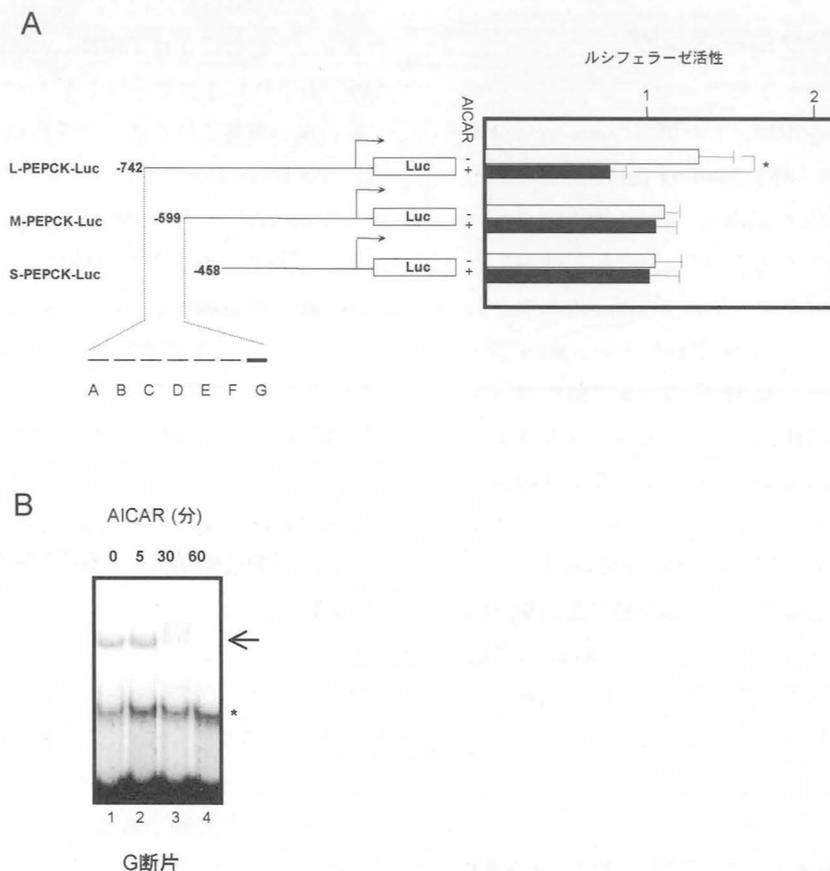


図2 ヒトPEPCK遺伝子プロモーター上に存在するAICAR応答配列の同定

(A) ルシフェラーゼアッセイ。様々な長さ (L-PEPCK; -742/+65, M-PEPCK; -599/+65 and S-PEPCK; -458/+65) のヒトPEPCK遺伝子プロモーター領域をルシフェラーゼレポーター遺伝子の下流に組み込んだプラスミドをラット初代肝培養細胞に導入した。終濃度500 μ MとなるようにAICARを添加し、12時間後に細胞を回収してルシフェラーゼ活性を測定した。想定されるAICAR応答領域 (-742 to -599) を7断片 (AからG) に分けた。

(B) AICAR添加一定時間後のラット初代肝培養細胞から核抽出液を作成し、ゲルシフト分析を行った (文献12より一部改変)。

Figure 2 Identification of an AICAR response element in the human PEPCK gene promoter.

(A) Luciferase assay using a series of human PEPCK gene promoter deletion mutants. PEPCK gene promoter deletion constructs (L-PEPCK; -742/+65, M-PEPCK; -599/+65 and S-PEPCK; -458/+65) were transfected into rat primary hepatocytes with or without 500 μ M AICAR for 12 hr. Results shown are representative of three independent experiments. Values are mean \pm s.d. *, $p < 0.05$. The proposed AICAR response promoter region from -742 to -599 was divided into seven fragments (A to G).

(B) EMSA was performed using rat primary hepatocyte nuclear extract treated with 500 μ M AICAR for the indicated time together with radiolabeled probes. No detectable DNA binding activities were observed except when fragment G was used as a probe; the data for the other probes (A to F) are not shown. An asterisk indicates a non-specific band.

2B)。前にも述べたように、AICAR処理はAMPKの活性化を誘導する。つまり、この結果はG断片に結合する因子が肝細胞に存在すること、またこの因子はAMPKの活性化によってG断片への結合能が消失することを示唆している。ちなみに他の断片（AからF）には結合因子は確認できなかった。

4. ARE結合因子のクローニング

次にG断片への結合を指標とした酵母のone-hybrid系を用いてARE結合因子（ARE binding protein; AREBP）をクローニングすることを試みた。約1,500万コロニーをスクリーニングしたところ、3種の独立したcDNAクローンを得た。これらのクローンは全て同一の新規タンパクをコードしていた（GeneBank Accession No. BC002948）。このクローンは519個のアミノ酸をコードしており、N末端に核内移行シグナルおよびグルタミン酸の繰り返し配列を持っていた。C末端にはDNA結合モチーフと考えられるC2H2タイプのZnフィンガー5回繰り返し構造を持っていた（図3A）。NCBI Blastサーチを行ったところ、マウスおよびラットに極めて高い相同性を有する因子が存在することが分かった。AREBP遺伝子は調べた全てのヒト臓器に広く発現していた（図3B）。またマウスの各臓器、ES細胞、3T3L1細胞にも発現していた。

5. AMPKはAREBPの470番目のセリンを特異的にリン酸化する

もし今回得られたAREBPがAMPKを介してPEPCK遺伝子発現を調節するならば、AREBPはAMPKによるリン酸化を受けるはずである。実際、AREBPの分子内にはAMPKによってリン酸化を受ける可能性のある部位が複数あった。そこでこれを証明するために、それぞれの部位に変異を導入して一つ一つ詳細に調べた。調べた6か所のうち、470番目のセリンをアラニンに変えた変異体（AREBPS470A）のみAMPKによるリン酸化を受けなかった（図3C）。このことは、470番目のセリンがAMPKによるリン酸化部位であることを示している。

6. AMPKによってリン酸化されたAREBPはDNA結合能を失う

AMPKリン酸化部位がDNA結合モチーフと考えられるZnフィンガー内に位置することから、リン酸化がAREBPのDNA結合能に影響を与えるのではないかと考えた。大腸菌にGST-AREBPおよびGST-AREBPS470A融合タンパクを合成させて精製し、AMPKでリン酸化させ、ARE（G断片）をプローブとしたゲルシフト分析によって結合能の有無を確かめた。その結果、リン酸化していないAREBPはAREに結合したが、リン酸化AREBPは結合しなかった。一方、AREBPS470AはAMPKの有無にかかわらず結合した。非リン酸化型AREBPの結合は、非標識ARE（結合競合物）の添加によって消失したことから、この結合は配列特異的であることが分かった（図4A）。これらの結果は、AMPKによってリン酸化されたAREBPはDNA結合能を失うことを示唆する。

7. AMPKによってリン酸化されたAREBPはPEPCK遺伝子発現を転写レベルで抑制する

ではAREBPは実際にPEPCK遺伝子発現を調節するのだろうか。ARE（G断片）を、先に用いたS-PEPCK-Lucプラスミドの上流に組み込み（G-S-PEPCK-Luc）、これをラット肝培養細胞であるFao細胞に導入した。Fao細胞は糖新生系の酵素遺伝子の発現が認められているため本実験には適している。AREBPおよびAREBPS470Aそれぞれ単独で導入しても転写活性に変化は見られなかったが、AICAR処理によって、AREBPによる強い転写抑制が観察された。一方、AICAR処理でもAREBPS470Aでは転写活性に変動は見られなかった（図4B）。コントロールにおいてもAICARによる転写抑制が見られるが、これはFao細胞内因性のAREBPリン酸化によるものと推測された。

そこで、内因性に存在するAREBPがAICAR依存的な転写抑制に関わるか否かをRNA干渉（RNAi）実験によって調べた。AREBP-RNAiは、効率よく内因性AREBPをknockdownした（図5A）。フォルスコリンおよび合成グルココルチコイドを添加してPEPCK遺伝子発現を誘導した際、control-RNAiおよびAREBP-RNAiは影響を与えなかった。しかしながら、AICAR添加によるPEPCK

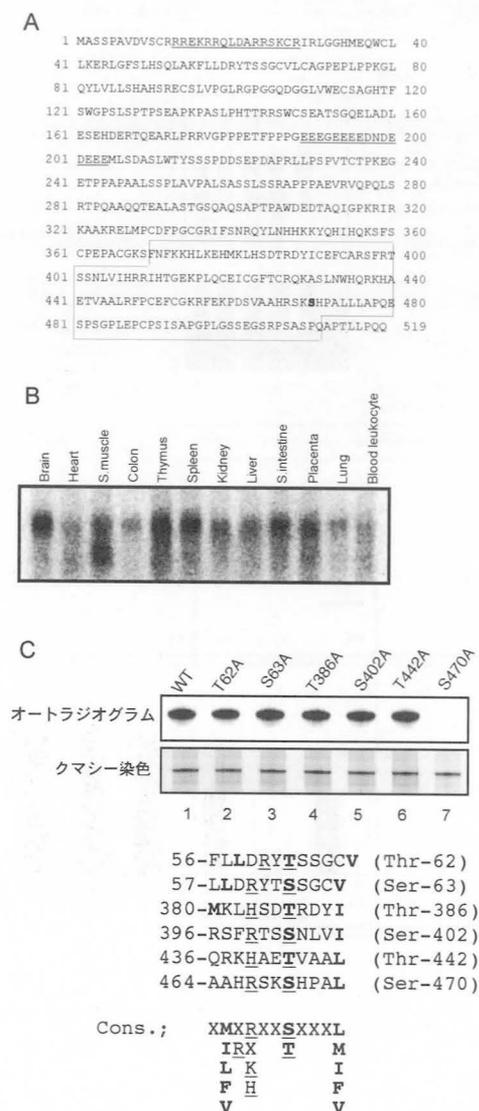


図3 AICAR応答配列結合因子AREBPのクローニング

(A) AREBPのアミノ酸配列。推定上の核移行シグナルとグルタミン酸リッチな領域を下線で示した。Znフィンガードメインを実線で囲んだ。AMPKによってリン酸化されるセリン(470番目)を太字にした。

(B) ヒト組織におけるAREBP mRNAの発現。

(C) AMPKによるAREBPのリン酸化。AREBP分子内に存在する推定AMPKリン酸化部位(6か所)のセリンあるいはスレオニンをアラニンに置き換えた。それぞれをGST-融合タンパク質として大腸菌で発現させ、*in vitro*リン酸化反応を行った。GSTタンパクそのものはAMPKによってリン酸化されない。クマシー染色(下段)は同量のタンパクで行ったことを示す。AMPKリン酸化部位のコンセンサス配列と、AREBP分子内の推定されるリン酸化部位を示す(文献12より一部改変)。

Figure 3 Cloning and characterization of the AICAR responsive element binding protein, AREBP.

(A) Amino acid sequence of AREBP. The putative nuclear localization signal and glutamic acid (E) rich region are underlined. The zinc finger motif is boxed. The AMPK phosphorylation site at Ser⁴⁷⁰ is indicated in bold.

(B) Ubiquitous expression of AREBP mRNA in various human tissues (CLONTECH).

(C) Phosphorylation of AREBP by AMPK. Putative AMPK phosphorylation sites of AREBP were replaced by alanine residues. The phosphorylation by AMPK of the wild-type (WT) or AREBP mutants fused with GST is shown by *in vitro* phosphorylation assay. GST is not phosphorylated by AMPK (data not shown). Coomassie brilliant blue (CBB) gel stained (lower panel) demonstrates that equal amounts of protein were used in this experiment. The putative AMPK phosphorylation sites in the AREBP molecule and consensus (Cons.) sequence for AMPK phosphorylation are shown.

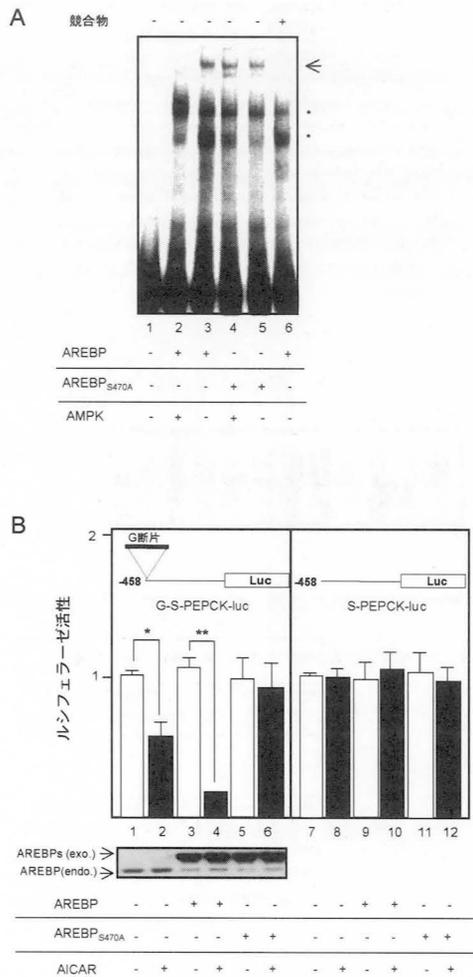


図4 リン酸化はAREBPの機能に影響を与える。

- (A) 470番目のセリンがリン酸化されたAREBPはDNA結合能を消失する。GST-AREBPおよびGST-AREBP_{S470A}と、G断片を用いたゲルシフト分析。非標識G断片を競合物として加えた。矢印はAREBPの結合を、米印は非特異的結合を示す。
- (B) 470番目のセリンがリン酸化されたAREBPはPEPCK遺伝子発現を抑制する。ラット肝臓由来H4IIE-C3由来のFao細胞に、G-S-PEPCK-LucやS-PEPCK-Lucレポーターベクターと共にAREBP (pcDNA3.1D-AREBP) あるいはAREBP_{S470A} (pcDNA3.1D-AREBP_{S470A}) 発現ベクターを導入し、AICAR存在、非存在下でルシフェラーゼアッセイを行った。内因性 (endo.) および導入した (exo.) AREBP発現を中段に示す。ウエスタンブロットは、抗AREBP抗体を用いた (文献12より一部改変)。

Figure 4 Phosphorylation affects AREBP function.

(A) Phosphorylated AREBP at Ser⁴⁷⁰ loses DNA binding activity. EMSA was performed using *E. coli* expressing AREBP or AREBP_{S470A} and radiolabeled fragment G probe. Non-labeled fragment G was used as a cold competitor. An arrow head show AREBP binding. Asterisks indicate non-specific binding.

(B) Phosphorylation of AREBP at Ser⁴⁷⁰ represses transcription from the PEPCK gene promoter. Fao cells, which is a rat hepatoma cell line derived from H4IIE-C3 cells, were cotransfected with G-S-PEPCK-Luc and S-PEPCK-Luc reporter plasmids and wild-type AREBP (pcDNA3.1D-AREBP) or AREBP_{S470A} (pcDNA3.1D-AREBP_{S470A}) expression vectors in the presence (filled bar) or absence (open bar) of AICAR as indicated. Empty vector (pcDNA3.1D) was used to equalize the quantity of DNA introduced. Exogenous (exo.) and endogenous (endo.) AREBP expression is shown in the middle panel by Western blot analysis using an anti-AREBP antibody. Values are mean ± s.d., *, p < 0.05, **, p < 0.01.

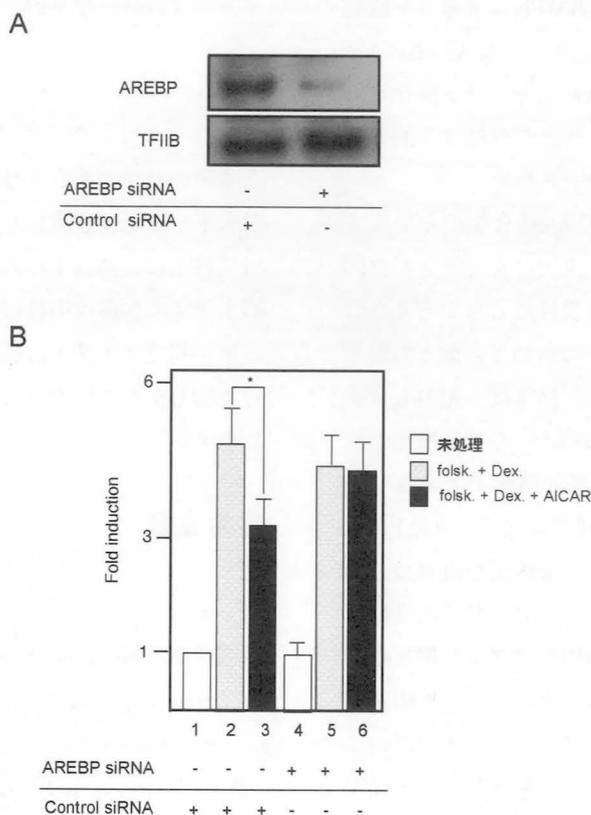


図5 培養細胞内においてAREBPはAMPK活性化に伴ってPEPCK遺伝子発現を抑制する

(A) RNAiによるAREBP特異的knockdownをウエスタンブロットで確認した。

(B) ホルモンで誘導したPEPCK遺伝子発現におけるAREBP knockdownの効果。AREBP siRNAを導入したFao細胞を0.1% BSAを含む培地で24時間培養後、1 μ M forskolin (folsk.), 1 μ M Dexamethasone (Dex.) と、500 μ M AICARで3時間処理した。PEPCK mRNAはリアルタイムPCRを用いて定量した。データはcyclophilin発現量で標準化した (文献12より一部改変)。

Figure 5 AREBP represses the PEPCK gene expression in response to AMPK activation in cells.

(A) Gene-specific knockdown of AREBP by RNAi was confirmed by Western blot analysis using anti-AREBP and anti-TFIIB.

(B) Effect of gene-specific knockdown of endogenous AREBP on hormone-induced PEPCK gene expression. Transfected Fao cells were cultured in medium with 0.1% BSA for 24 hr and then treated with 1 μ M forskolin (folsk.), 1 μ M Dexamethasone (Dex.) (dotted bar) and 500 μ M AICAR (filled bar) for 3 h. The expression of PEPCK mRNA was monitored by real-time quantitative RT-PCR analysis. Data was normalized by cyclophilin gene expression. Values are mean \pm s.d. *, $p < 0.05$.

遺伝子発現の抑制は、AREBP-RNAiによって阻害された (図5B)。このことから、AREBPはAICAR 依存的PEPCK 遺伝子の転写抑制因子であることが示唆された。

8. まとめ

AMPKは、糖・脂質代謝系の重要な酵素群をリン酸化することで酵素活性を調節し、細胞内エネルギーセンサーとして機能することに加え、遺伝子発現調節にも関与

していることが明らかになりつつある¹⁾。しかしこの発現調節機構には不明な点が多い。本研究は新しく同定した転写因子AREBPが新規なAMPKのターゲットであることを証明した。すなわちAREBPはAMPKの活性化に伴ってPEPCK遺伝子発現を抑制することを明らかにした。

AREBPは、その分子内に核移行シグナル、グルタミン酸リピード、ZnフィンガーDNA結合モチーフを持つことから転写因子様の構造をしているといえる。複数の点変異体を使った解析の結果、ZnフィンガーDNA結合

モチーフ内の470番目のセリンがAMPKによるリン酸化部位であることを特定した。インタクトなAREBPは特異的にAREに結合するが、AMPKによってリン酸化されたAREBPはDNA結合能を消失した。これはリン酸化による立体構造変化によるものと推察された。

転写因子がリン酸化されるとDNA結合能のみならず細胞内局在、タンパクの安定性、タンパク-タンパク間相互作用の変化などの機能制御を受けることが考えられる。AMPKによる遺伝子発現調節においても個々の転写因子の機能制御が観察されている。例えば、AMPKは炭水化物応答性配列結合因子 (ChREBP) をリン酸化してDNA結合能を阻害することで、標的遺伝子であるピルビン酸キナーゼ遺伝子発現を抑制する⁸⁾。AMPKはHN4 α をリン酸化することでその二量体化を阻害し、標的遺伝子の発現を抑制する⁹⁾。さらにAMPKは共役転写因子であるp300をリン酸化し、核内レセプター群とのタンパク-タンパク間相互作用を阻害することで標的遺伝子の発現を抑制することが知られている¹⁰⁾。興味深いことに、AREBPを発現させただけではPEPCK遺伝子発現に影響しない。いったん、AMPKが活性化した後にAREBPの転写抑制が起こる。つまり、AMPKにリン酸化されたAREBPがPEPCK遺伝子の転写を抑制する分子メカニズムは、(特定できていないが) ある転写活性化因子とのタンパク-タンパク間相互作用による不活性化複合体の形成、あるいは (これも特定できていないが) 共役転写因子とのタンパク-タンパク間相互作用によってPEPCK遺伝子発現を抑制しているのかもしれない。その例として、AREBPのZnフィンガードメインとの相同性が認められるZip67は、共役転写因子であるGRIP1と核内レセプターとのタンパク-タンパク間相互作用を阻害し、標的遺伝子の転写を抑制する¹¹⁾。

本研究で、転写因子AREBPがAMPKのターゲットであることを証明した。AREBPは糖新生系の鍵酵素遺伝子であるPEPCK遺伝子発現を制御する。糖新生は血糖値の恒常的維持に必要であるが、一方で糖尿病における血糖上昇の要因ともなる。アブノーマルな解糖や糖新生による過剰なグルコース産生とインスリン抵抗性によって引き起こされる糖取り込みの低下は、典型的な糖尿病の症状である。運動、アディポネクチン、レプチンや、経口血糖降下薬として長年使われているメトホルミンはAMPKの活性化を介して糖新生を抑制することが知られている。AMPK依存的なAREBPの機能がこれらの分子

メカニズムの一端を担う可能性がある¹²⁾。

謝辞

本稿の執筆の機会を与えてくださいました本誌編集長の末木一夫氏に感謝いたします。本研究を進めるにあたって貴重な助言をいただきました東京大学分子細胞生物学研究所加藤茂明教授および当研究所プロジェクトリーダー石見佳子博士に感謝いたします。研究全般にわたって協力をしていただきました井上絵里奈氏に感謝いたします。

参考文献

- 1) B. B. Kahn, T. Alquier, D. Carling, G. Hardie, AMP-activated protein kinase: Ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism, *Cell Metabolism*, 1(2005) 15-25.
- 2) A. Woods, M.R. Munday, J. Scott, X. Yang, M. Carlson, D. Carling, Yeast SNF1 is functionally related to mammalian AMP-activated protein kinase and regulates acetyl-CoA carboxylase *in vivo*, *J. Biol. Chem.* 269 (1994) 19509-19515.
- 3) R.W. Hanson, L. Reshef, Regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene expression, *Annu. Rev. Biochem.* 66 (1997) 581-611.
- 4) P.A. Lochhead, I.P. Salt, K.S. Walker, D.G. Hardie, C. Sutherland, 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside mimics the effects of insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PEPCK and glucose-6-phosphatase, *Diabetes*. 49 (2000) 896-903.
- 5) T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Minokoshi, Y. Ito, H. Waki, S. Uchida, S. Yamashita, M. Noda, S. Kita, K. Ueki, K. Eto, Y. Akanuma, P. Froguel, F. Foufelle, P. Ferre, D. Carling, S. Kimura, R. Nagai, B.B. Kahn, T. Kadowaki, Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase, *Nat. Med.* 8 (2002) 1288-1295.
- 6) G. Zhou, R. Myers, Y. Li, Y. Chen, X. Shen, J. Fenyk-Melody, M. Wu, J. Ventre, T. Doebber, N. Fujii, N. Musi, M.F. Hirshman, L.J. Goodyear, D.E. Moller, Role of AMP-activated protein kinase in mechanism

- of metformin action, *J. Clin. Invest.* 108 (2001) 1167-1174.
- 7) R.M. O'Brien, R.L. Printz, N. Halmi, J.J. Tiesinga, D.K. Granner, Structural and functional analysis of the human phosphoenolpyruvate carboxykinase gene promoter, *Biochim. Biophys. Acta.* 1264 (1995) 284-288.
- 8) T. Kawaguchi, K. Osatomi, H. Yamashita, T. Kabashima, K. Uyeda, Mechanism for fatty acid "sparing" effect on glucose-induced transcription: regulation of carbohydrate-responsive element-binding protein by AMP-activated protein kinase, *J. Biol. Chem.* 277 (2002) 3829-3835.
- 9) I. Leclerc, C. Lenzner, L. Gourdon, S. Vaulont, A. Kahn, B. Viollet, Hepatocyte nuclear factor-4alpha involved in type 1 maturity-onset diabetes of the young is a novel target of AMP-activated protein kinase, *Diabetes.* 50 (2001) 1515-1521.
- 10) W. Yang, Y.H. Hong, X.Q. Shen, C. Frankowski, H.S. Camp, T. Leff, Regulation of transcription by AMP-activated protein kinase: phosphorylation of p300 blocks its interaction with nuclear receptors, *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 38341-38344.
- 11) B. Borud, G. Mellgren, J. Lund, M. Bakke, Cloning and characterization of a novel zinc finger protein that modulates the transcriptional activity of nuclear receptors, *Mol. Endocrinol.* 17 (2003) 2303-2319.
- 12) E. Inoue, J. Yamauchi, AMP-Activated Protein Kinase Regulates PEPCK Gene Expression by Direct Phosphorylation of a Novel Zinc Finger Transcription Factor, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 351 (2006) 793-799.

略歴
山内 淳(やまうち じゅん) 農学博士

1989年	東京農業大学農学部農芸化学科 卒業
1996年	農学博士 (東京農業大学)
1996年	埼玉医科大学 博士研究員
1997年	日本学術振興会海外特別研究員。米国国立衛生研究所 (National Institute of Health) 博士研究員 (1999年まで)
1998年	国立健康・栄養研究所 研究員
2001年	独立行政法人国立健康・栄養研究所 (改組) 主任研究員
2006年	同 上級研究員 現在に至る

脂溶性ビタミン総合研究委員会委員
日本栄養・食糧学会関東支部参与

醱酵バガッセの機能性について



独立行政法人 農研機構
食品総合研究所

柏木 豊



独立行政法人
森林総合研究所

大原 誠資



株式会社
琉球バイオリソース開発

藤野 哲也

要 旨

現在の日本人の食事は欧米化が進み、野菜、穀物、魚介が中心の典型的な日本型食生活から肉食中心の食生活となり、食物繊維の摂取量が急速に低下している。厚生労働省の発表している食物繊維の摂取目安量27g（成人男性）の約半分の量しか摂取していないと言われている。食物繊維が不足すると、腸内環境の悪化、腸内での不要成分の長期滞留などが発生し、生活習慣病のリスクが高くなることがわかっており、食物繊維摂取の増加が推奨されている。各種の食物繊維食品が市販されているが、安価で機能性の高い適当な食品素材が見あたらないのが現状である。

セルロース、ヘミセルロースなどの植物細胞壁を構成する不溶性多糖類が食物繊維の素材として有望と見られており、これまでも稲ワラ、モミガラ、トウモロコシ芯などの農産副産物が原料として注目されていた。しかしながらこれらのものは、すでに堆肥、飼料、燃料や農畜産資材としての利用は行われているが余剰分は農産廃棄物として扱われており、食品素材としての利用はこれまで活発ではなかった。このような農産廃棄物の一つとしてサトウキビ搾り粕であるバガスがある。

本稿では、サトウキビ搾り粕であるバガスを原料とした食物繊維素材の機能性について報告する。

<Summary>

At present Japanese food style is advancing westernization, Japanese became the carnivorous central eating habits from vegetables, cereals, the typical Japan type eating habits of fishery products. As a result, an intake of a dietary fiber declined rapidly. According to the announcement of Ministry of Health, Labour and Welfare, Japanese take only half of quantity of intake aim of a dietary fiber (27g/day).

When a dietary fiber is short, environment in intestinal turns worse, and a long-term stay of an unnecessary

Function of Fermented BAGASSE

YUTAKA KASHIWAGI
National Food Research Institute

SEIJI OHARA
Forestry and Forest Products Research Institute

TETSUYA FUJINO
Ryukyu Bio-Resource Development Co., Ltd.

ingredient in intestinal, and a risk of metabolic syndrome outbreak rises. Various dietary fibers are sold, but they are not cheap and their function is not so high. The insoluble polysaccharides which constituted cell walls such as cellulose or hemicellulose were expected as raw materials of a dietary fiber, and rice straw, chaff, corn attracted attention. However, these already had the use as stock raising material such as compost feed, and fuel, but the thing which remained was treated as waste, and there was not the application to food.

One of the wastes is bagasse of a sugar cane origin in Okinawa.

In this report, we report the functionality of the bagasse as dietary fiber materials.

1. バガスと爆砕・発酵

サトウキビ (Sugar Cane, *Saccharum officinarum* L.) は、イネ科の多年性宿根植物で、原産地は南太平洋諸島あるいはインドであると言われており、現在では、北緯38° (南スペイン) から南緯34° (南アフリカ) にわたる広い地域で栽培されている。わが国にはサトウキビから生成される砂糖は、鑑真和尚によって8世紀に中国から伝えられたと言われて¹⁾。サトウキビ栽培は1400年代に中国から沖縄に導入され、その後サトウキビは、沖縄県の基幹作物として栽培されてきた。現在では、沖縄県、鹿児島県島嶼地域を中心とした南九州地方で栽培されている。サトウキビ栽培の目的は砂糖製造であるが、近年、その他の利用方法について様々な研究がなされている。特にサトウキビの圧搾後に排出されるバガスは、そのものが食物繊維であり、食品としての利用価値は以前より指摘されてきた。

沖縄県では、製糖工場からサトウキビの搾り粕であるバガスが年間20万トン近く発生しているが、現状では、製糖工場のボイラー燃料として用いられているのが主な用途であり、一部が非木材パルプや合板の素材として利用されているほかは、畜産飼料、堆肥として使用されているにすぎず、付加価値を高めることが望まれてきた。このために、食品としての有効利用が考えられてきたが、サトウキビ皮部のワックス成分の抽出などが研究されている他はほとんど有効利用されてない。

バガスの成分は、セルロース40~60%、ペントザン20~30%、リグニン15~20%、灰分1~3%であり、まさに不溶性食物繊維そのものであると言える (表1)。しかし、サトウキビ茎部の植物細胞壁成分は、セルロース繊維にペントザンであるキシランやポリフェノール物質である

表1 醗酵バガッセの成分分析結果 (100gあたり)
Table1 The analysis certification of Fermented bagasse (/100g)

	bagasse (g)	Fermented bagasse (g)
Water	7.1	2.2
Protein	2.6	1.9
Fat	1.9	1.5
Ash	5.0	3.3
Available carbohydrate	0	37.3
Dietary fiber	85.2	53.8
Hemicellulose	25.5	4.0
Cellose	40.9	41.1
Lignin	17.0	13.5
Xylooligosaccharide	N.D	2.3%

リグニンが結合して存在するため、非常に硬い物性を示す²⁾。バガスの主成分は繊維質であるが、沖縄、南九州地域の特徴的気候である台風の暴風雨に耐えられるよう品種改良が行われた結果³⁾、繊維構造が非常に強固なものになっている。このため、粉碎しても食感が悪い上、微生物発酵や酵素処理による分解が困難である。

そこで、バガスの強固な繊維構造を破壊するために爆砕処理を行い、繊維の柔軟化を図った。

爆砕処理とは、木材チップなどのバイオマス原料を圧力釜中にて、180~230℃の高温高压の水蒸気で適当な時間加熱処理を行った後、瞬時に圧力を開放し、爆砕する方法である。高温高压水蒸気によって、ヘミセルロース中のアセチル基が遊離し、pHが3程度まで低下する。このため、ヘミセルロースは部分加水分解をうけて水可溶性となる。リグニンは、アリルエーテル結合が開裂する

ことにより、低分子化し、有機溶媒や希アルカリに可溶となることが知られている。一方、セルロースは、可溶化しないが、ヘミセルロース、リグニンが低分子化、可溶化することによって、強固な結合による束縛から開放され、微生物、酵素による分解を受けやすくなる⁴⁾。

そこで、爆砕後、キシロオリゴ糖を蓄積させる目的から、食品用微生物の中から、キシラナーゼ活性が高く、 β -キシロシダーゼ活性が低い菌株として醤油麹菌の一種である *Aspergillus sojae* を選抜し、さらに自然突然変異株、UV突然変異株から単孢子分離を行うことによつて、さらに β -キシロシダーゼ活性の低い株を選抜した。

バガッセを爆砕処理することにより、ヘミセルロースを可溶化させた後、上記麹菌にて発酵させ、キシロオリゴ糖を蓄積させた爆砕・醗酵処理バガッセ (醗酵バガッセ) を開発した。

2. 爆砕・醗酵処理バガス (醗酵バガッセ)

バガスは、木質系バイオマスと同様に強固な構造をしているため、微生物による分解には時間がかかり、酵素によって実用的に見合う反応速度で分解することはほとんど不可能である。これまでの生産例では、バイオマス原料に対して一旦蒸煮処理あるいは爆砕処理を行い、可溶化キシランを分離し、さらにこれを酵素処理することによってキシロオリゴ糖やキシロースを取得していた。精製コストがかかるが、高精製度キシロオリゴ糖やキシロースは、コストに見合うだけの価値を十分に有する。

しかし、バガスにはすでに食物繊維としてセルロース

が存在するため、爆砕処理バガスに直接キシラナーゼを作用させキシロオリゴ糖の含量を増やせば、オリゴ糖を含む食物繊維として食品素材を製造することが可能となる。本研究では、爆砕処理と発酵処理を連続して行うことを考えた。前処理として、カッターにより適当な大きさに粉碎したバガスに対して蒸煮・爆砕装置によって爆砕処理を行った。蒸煮・爆砕処理バガスは、やや褐色を帯びた、黒糖様の香ばしい香りを持つ粉碎物として得られた。爆砕処理バガスは、セルロースを主成分とする細胞壁構造が崩壊し、部分分解し可溶化したキシランやリグニンを含むものである。キシランは部分的にキシロオリゴ糖までに分解するが、かなりの部分が高分子として残存している。これに引き続いて発酵処理を行い、キシランをキシロオリゴ糖にまで分解した⁵⁾。

3. 食物繊維の機能性試験

(1) 腸内細菌と腸内環境改善効果

キシロオリゴ糖は、ビフィズス菌などの善玉腸内細菌の成長因子であることがわかっている。爆砕・醗酵処理バガッセを用いてボランティアによるヒト腸内改善効果試験を行った。一定期間、ボランティアに醗酵バガッセを摂取してもらい、アンモニア含量の変化 (図1)、糞便中の腸内細菌叢 (表2) に与える影響をみたところ、摂取量 10 g/日 が有効であり、ビフィズス菌数が増加する傾向があり、総嫌気性菌数に占めるビフィズス菌が摂取1週間後で有意に増加することが確認された。

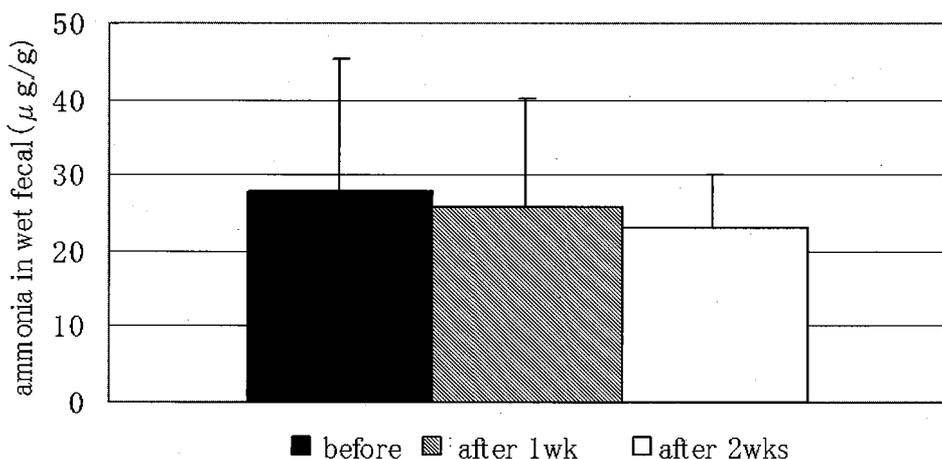


図1 醗酵バガッセ摂取における糞便中アンモニア含量変化
Figure 1 Effect of Fermented bagasse on human fecal ammonia

表2 醱酵バガッセがヒト糞便腸内細菌叢に与える影響
Table 2 Effect of intake Fermented bagasse on human fecal microflora

organism	Before	10g/d diet for 1wk	10g/d diet for 2wks
Total anaerobe	11.7±0.8(100)	12.2±0.5(100)	12.4±0.2(100)
Bacteroidaeae	8.1±4.1(100)	11.7±0.2(100)	12.1±0.3(100)
<i>Bifidobacterium</i>	8.4±1.8(83.3)	11.8±0.6(100)	8.6±2.2(100)
<i>Clostridium</i> L(+)	8.8±0.3(100)	8.0±0.9(100)	8.3±0.9(100)
<i>Fusobacterium</i>	2.0±3.3(16.7)	4.6±2.6(83.3)	3.8±3.3(66.7)
Lactobacilli	0.8±1.9(16.7)	1.0±2.4(16.7)	2.2±3.1(33.3)
Total aerobe	9.2±0.9(100)	9.4±1.1(100)	9.7±1.0(100)
Enterobacteriaceae	6.7±1.2(100)	8.1±1.0(100)	7.7±1.2(100)
Enterococci	6.9±1.9(100)	4.7±2.8 (83.3)	4.0±3.2(66.7)
<i>Pseudomonas</i>	0.4±0.9(16.7)	0(0)	0.7±1.8(16.7)
True fungi	0(0)	0(0)	0(0)
Bifidobacterium/Total anaerobe (%)	15.5±20.0	50.4±20.9**	29.4±25.1
pH	6.2±1.2	6.3±0.9	6.3±0.8

(検出頻度: frequency of detected) Values show Mean ± SE * p < 0.01

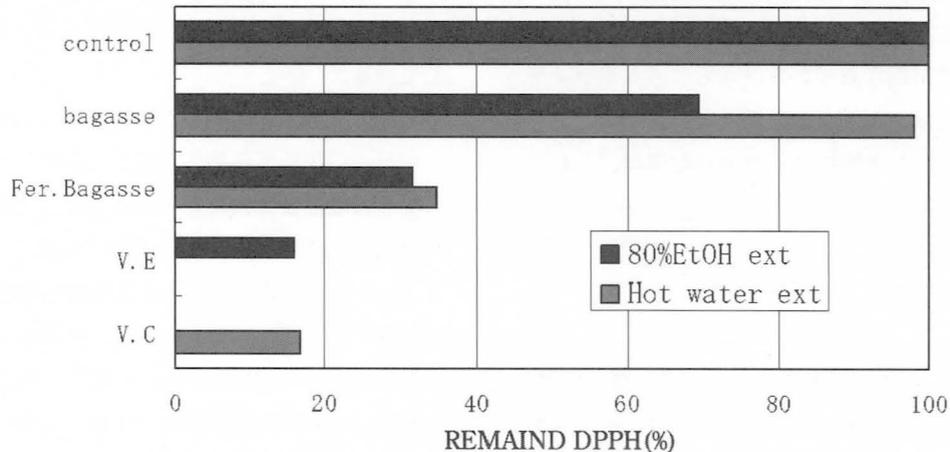


図2 醱酵バガッセの抗酸化活性 (DPPH法)
Figure 2 Antioxidant activity of Fermented bagasse (DPPH method)

(2) 抗酸化性

蒸煮・爆砕処理によって、木質系バイオマスに含まれるリグニンは部分分解されアルカリ水溶液や有機溶媒に可溶化することが知られている。生成したリグニン分解物が抗酸化性を持つことが期待された。そこで、醱酵バガッセの熱水抽出物、80%エタノール抽出物について、DPPHラジカル消去活性によって抗酸化活性を検討し

た。この結果、水溶性画分、エタノール抽出画分ともに高い抗酸化活性を有することがわかった。1mg/mLの濃度において、アスコルビン酸、トコフェロールに近い抗酸化活性を持つことがわかった (図2)。抗酸化活性指標のポリフェノール量が約8倍も増加していることが確認されている。

さらに、ボランティアによる摂取試験の結果から、ヒ



図3 醱酵バガッセ摂取における尿中8-OHdG量変化
Figure 3 Effect of Fermented bagasse on 8-OHdG in urea

ト体内での酸化バイオマーカーである尿中8-OHdG量は、醱酵バガッセを摂取することで有意に低下しており、体内での酸化ストレス軽減にも効果を示すことが明らかになった(図3)。

この効果の要因は、フェルラ酸など4種類の抗酸化物質の増加によるものであることが、独立行政法人森林総合研究所によって解明されている。さらに、人ボランティアによる摂取試験を継続しておこない、血糖値上昇抑制効果などの注目すべき機能性を有する結果が得られている⁶⁾。

4. まとめ

本技術開発では、バガス原料に対して蒸煮・爆砕処理、酵素・発酵処理を組み合わせた方法によって、キシロオリゴ糖を含有する食物繊維素材(醱酵バガッセ)の開発に成功した。従来の可溶化キシラン抽出、酵素処理によるオリゴ糖製造とは違って、食物繊維素材そのものを製造する技術である。成分の抽出・精製を行わないためコストを低減化できるとともに、食物繊維、オリゴ糖、抗酸化性などの複合的機能を有する食物繊維が得られた。

本技術は、これまでの高度に精製した機能性成分を食品に添加し、機能性強化食品とするものとは違った方向をめざした食品製造技術である。独立行政法人と企業との共同研究の成果として、醱酵バガッセの製造技術、キ

シラーゼ活性が高くキシロシダーゼ活性が低い酵素剤の製造法、醤油用麹菌の菌株を選抜し発酵に利用する方法など、異分野技術を複合的に連携させることにより初めて成し得たものと考えられる。現在、月産2トン規模のパイロットプラントにおいて蒸煮・爆砕条件などの最適運転条件、製造プロセスのスケールアップ技術を確認している。

さらに、本技術をサトウキビ産業に適用すれば、サトウキビを圧搾して黒糖を生産し、その搾り粕であるバガスから機能性食物繊維を生産するという農産物の多段階的な利用技術が構築されたことになり、環境的にゼロ・エミッションであるとともに高付加価値製品を生産するという新規生産システムとして、沖縄を中心とした地域産業の活性化に貢献するものと考えられる。

醱酵バガッセは複雑な成分組成の食物繊維であり、多くの機能が期待されるものであるため、複合成分による機能性の解明、新規の機能性物質など多くの解明すべき課題を含んでいる。今後は、これらの機能性、成分解明を掘り下げて研究することが必要である。

本稿にて紹介した研究開発は、独立行政法人食品総合研究所、株式会社琉球バイオリソース開発、独立行政法人森林総合研究所の共同研究をもとにしたものである。また、独立行政法人科学技術振興機構における委託開発事業として実用技術開発、製品化が進行している。

臨床試験については、九州大学名誉教授野本亀久雄先生のご指導のもと、(医)東札幌病院の石谷邦彦理事長

の下で実施された。ご協力いただいた方々に深謝する。

<参考文献>

- 1) 山根嶽雄、甘蔗、原料糖製造法、pp.1-23丸善、東京 (1960)
- 2) J.M. Paturau, Characteristics of Bagase, By-Products of the Cane Sugar, Industry, pp.25-42 Elsevier Publishing, Amsterdam (1969)
- 3) 日本のさとうきび品種、独立行政法人農畜産業振興機構 (2006)
- 4) バイオマス変換計画、農林水産省農林水産技術会議事務局編、光琳 (1991)
- 5) 抗酸化性食物繊維およびその製造方法、並びにそれを用いた加工食品、特願2001-320553
- 6) 藤野哲也他、さとうきび由来高機能素材（発酵バガッセ）摂取におけるヒト糞便フローラへの影響と抗酸化性、日本農芸化学会2006年大会講演要旨集、pp.53 (2006)

略歴

柏木 豊(かしわぎ ゆたか) 農学博士

- | | |
|-------|---|
| 1981年 | 東京農工大学大学院農学研究科修士課程農芸化学専攻 修了 |
| 1981年 | 農林水産省食品総合研究所研究員 |
| 1992年 | 農林水産省農林水産技術会議事務局研究調査官 |
| 1995年 | 秋田県総合食品研究所醸造試験場主席研究員 |
| 1997年 | 農林水産省食品総合研究所応用微生物部糸状菌研究室長 |
| 2001年 | 独立行政法人食品総合研究所応用微生物部糸状菌研究室長 |
| 2006年 | 独立行政法人農業・食品産業総合研究機構食品総合研究所微生物利用研究領域糸状菌ユニット長 |
| 1999年 | 博士(農学) 東京農工大学 |

関係学会：日本農芸化学会、日本生物工学会

現在の所属：

National Agriculture and Food Research Organization, National Food Research Institute, Applied Microbiology Division, Applied Mycology Laboratory

大原 誠資(おおはら せいじ) 農学博士

- | | |
|-------|-----------------------------|
| 1978年 | 東京大学農学部林産学科 卒業 |
| 1980年 | 東京大学大学院農学系研究科林産学専門課程修士課程 修了 |
| 1983年 | 東京大学大学院農学系研究科林産学専門課程博士課程 修了 |
| 1983年 | 農林水産省林業試験場林産化学部抽出成分研究室 研究員 |
| 1989年 | 農林水産省森林総合研究所木材化工部主任研究官 |
| 1991年 | 農林水産省森林総合研究所木材化工部成分利用研究室長 |
| 2001年 | 独立行政法人森林総合研究所樹木抽出成分研究室長 |
| 2003年 | 独立行政法人森林総合研究所樹木化学研究領域長 |
| 2006年 | 独立行政法人森林総合研究所バイオマス化学研究領域長 |
| | 現在に至る |

関係学会：日本木材学会、日本紙パルプ技術協会、木質炭化学会

藤野 哲也(ふじの てつや)

- | | |
|-------|--------------------|
| 1994年 | 琉球大学農学部畜産学科 卒業 |
| 1996年 | 琉球大学大学院農学研究科 卒業 |
| 1996年 | 株式会社琉球バイオリソース開発 入社 |
| | 現在に至る |

所属学会：日本農芸化学会、日本食品科学工学会、腸内細菌学会

酸化ストレスと骨粗鬆症

藤女子大学 福祉研究所

坂本 巨



要 旨

活性酸素はガン、動脈硬化、糖尿病、高血圧、脳梗塞、心筋梗塞、歯周病、骨粗鬆症などの生活習慣病をはじめ自己免疫疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病の元凶の一つに挙げられている。その発生源はミトコンドリアの電子伝達系、マクロファージ、好中球の異物処理、そしてこれら細胞代謝以外に、鉄、銅、カドミウム、クロムなどの重金属、排気ガス、紫外線などがある。一方、高齢化に伴い増加している骨粗鬆症は骨形成と骨吸収のアンバランスの結果によるものであり、栄養素、ホルモン、サイトカイン、活性酸素、老化など多元的要因が関与している。今回は酸化ストレスと骨芽細胞、破骨細胞をめぐって、骨粗鬆症について論ずる。

<Summary>

Reactive oxygen species (ROS) are produced by various environmental agents as well as by the endogenous oxygen metabolism, and are considered to be responsible for the aging process and a number of pathological conditions such as atherosclerosis, carcinogenesis, and osteoporosis. In particular, osteoporosis is one of the most critical aged-related disorders for postmenopausal women. In fact, with advancing age in human and vertebrate animals, it is believed that the rate of bone formation gradually diminishes, though the rate of bone resorption is unaltered or accelerated, resulting in net bone loss. In general, these events have been linked to nutrition, numerous cytokines, hormones, growth factors, aging, and ROS. This paper is reviewed on the relationship between ROS and bone metabolism, involving in osteoporosis.

1. はじめに

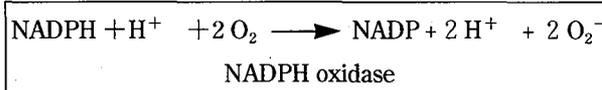
平成17年度における日本人の平均寿命は男性が78.53才、女性が85.49才、世界一である。しかしながら、私達の最大の願望はただ長寿を望むのではなく、むしろ死に至る瞬間まで精神と身体の生理的機能をできるだけ健康に維持し、幸福で充実した人生を送ることである。フランスの精神科医Paul Tournierは“生きることは老いること、それはどんな年齢においても真実です”という言葉を残している。したがって、高齢化社会を迎えた今日、Quality of Life (QOL) の向上には高血圧、脳梗塞、心筋梗塞、歯周病、骨粗鬆症、ガンなどの生活習慣病をいかに予防するか大きな課題となる。その一つ、骨粗鬆症は非外傷性骨折の危険性が顕著に増加し、骨量の減少を特徴とする全身的骨格疾患で、高齢化によりその発症率は急増する。事実、日本では65歳以上の女性の約二分の一、80歳以上の男性の約三分之一が罹患し、骨粗鬆症患者の高騰する治療費だけでなく、QOLの維持増進の対応策が求められている。一般に、疾病は環境、遺伝子、食生活などにより規制されているが、骨粗鬆症もまた多元的要因により発症する疾患で、日常の生活習慣が大きく関与している(表1)。そのリスクファクターの一つに酸化ストレスがある。すなわち、老化に伴う酸化ストレスの蓄積が骨芽細胞の機能を低下させ、逆に破骨細胞の分裂、活性化を惹起して骨吸収を促進すると報告されている。今回、骨代謝(骨形成、骨吸収)をめぐって、酸化ストレスと骨粗鬆症について論ずる。

表1 骨粗鬆症のリスクファクター
Table 1 Risk factors of osteoporosis

○老化による細胞機能	
○閉経によるエストロゲン分泌能の低下	
○運動量不足	
○食生活	酸化ストレス
	カルシウム
	ビタミンD不足
	ビタミンK不足
	リンの過剰摂取
	ホモシステイン
	喫煙
	過度の飲酒
	多量のコーヒー摂取

2. 活性酸素

活性酸素(Reactive Oxygen Species; ROS)とは、通常の酸素分子が電子を余計にもらった形の分子のことで、酸素分子と違って、非常に反応性が強く、生体分子を無差別に攻撃して酸化・破壊する分子である。すなわち、活性酸素は人体を構成するタンパク質、脂質、糖などの細胞成分と反応する他、遺伝子や種々の生理活性物質と不必要な反応を引き起こし、ガン、動脈硬化、糖尿病、高血圧、脳梗塞、心筋梗塞、歯周病、骨粗鬆症などの生活習慣病をはじめ自己免疫疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、さらには老化の元凶の一つに挙げられている。一般に、活性酸素にはスーパーオキシド(O_2^-)、過酸化水素、一重項酸素、ヒドロキシラジカルと呼ばれる4種類があるが、その発生源はミトコンドリアの電子伝達系、マクロファージ、好中球の異物処理、そしてこれら細胞代謝以外に、鉄、銅、カドミウム、クロムなどの重金属、排気ガス、紫外線、放射線、タバコ、薬物、食物などがある。その一つとして、私達は毎日、呼吸により500リットルの酸素を体内に取り入れ、摂取した食物を燃焼させ、エネルギー(ATP)に変換しているが、この酸素の一部(約2%)が変化して活性酸素を発生している。また、マクロファージ、好中球など生体防御に関与する白血球は、下式に示すようにNADPHに由来する還元当量による分子状酸素の一電子還元反応によって活性酸素を産生する。



しかし、この反応を触媒するNADPH oxidaseは非刺激時(定常状態)では細胞膜成分(チトクローム b_{558})と細胞質成分(p47-phox, p67-phox, p40-phox, rac)が離れて存在するため不活性型であり、PMA(phorbol myristate acetate)や細菌などの刺激によりはじめて細胞質成分が細胞膜に移行し、細胞膜チトクローム b_{558} と会合して活性型NADPH oxidaseになる。その結果、NADPH oxidaseは細胞質のNADPHから電子を受け取り、活性酸素を生成し、細菌を攻撃する(図1)¹⁾。このように細菌やガン細胞を処理する活性酸素は生体防御にとって重要な物質である。しかしながら、問題になるのはこの時あるいは恒常的に過剰に産生した活性酸素が細胞や周辺組織に対してタンパク質、脂質、糖質を酸化修

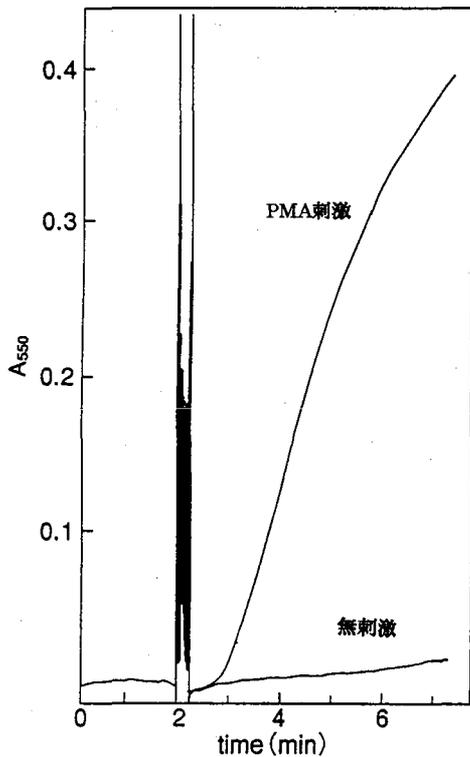


図1 PMA刺激によるマクロファージの活性酸素産生
Figure 1 O_2^- production from peritoneal macrophages of rats after PMA stimulation. Macrophages (2.8×10^6 cells) were preincubated for 5 min at $37^\circ C$ in HBCC and then stimulated with 139 nM PMA.

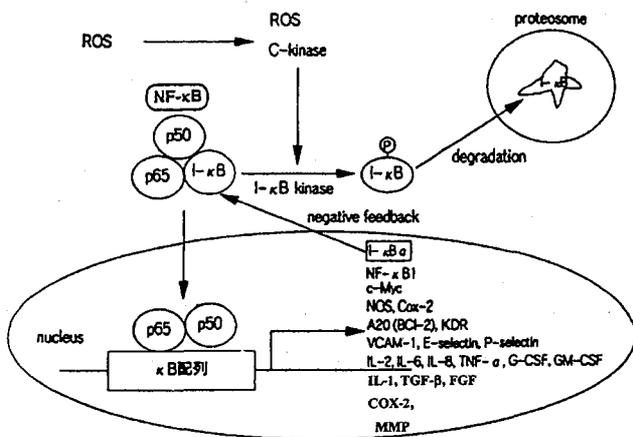


図2 転写調節因子(NF- κ B)を介したケミカルメディエーター発現に対するROSの役割
Figure 2 The role of ROS on expression of chemical mediators via transcription factor, nuclear factor- κ B (NF- κ B)

- 脳、神経システム
- ・アルツハイマー病
- ・パーキンソン病
- ・脳内虚血による障害
- ・脳浮腫・脳卒中・脳梗塞
- ・筋萎縮性側索後遺症

- 免疫系
- ・自己免疫疾患
- ・アレルギー
- ・リウマチ
- ・免疫力低下

- 視覚系
- ・白内障
- ・加齢性黄斑変性症
- ・網膜症

- 心血管系
- ・動脈硬化
- ・狭心症
- ・心筋梗塞

- 消化器系
- ・胃潰瘍
- ・胃炎
- ・大腸炎

- 皮膚
- ・しみ
- ・しわ
- ・たるみ

各種老化現象

- その他の生活習慣病
- 骨粗鬆症
- ・糖尿病
- ・ガン
- ・ストレス

図3 活性酸素と生活習慣病
Figure 3 Reactive oxygen species and lifestyle-related diseases

抗酸化物質 (食品)

- ビタミン
- A: トマト, ウナギ, ブロッコリー, かぼちゃ, にんじん
- C: レモン, ビーマン, キャベツ, みかん, いちご
- E: 豆腐, かぼちゃ, ほうれんそう,アーモンド, サラダ油
- カロチノイド
- カロチン: にんじん, かぼちゃ,
- リコペン: トマト, すいか
- ルテイン: ともろこし, ほうれんそう, 卵黄
- フコキサンチン: わかめ, ひじきなどの海藻
- カプサンチン: とうがらし
- アスタキサンチン: かに, えび, 鮭, まだい

フェノール化合物

- フラボノイド
- ケルセチン: たまねぎ, ベリー類
- ルチン: 大豆
- ルテリオン: ミント, セージ, タイムなどのハーブ
- アントシアニン: 赤ワイン, なす, 黒豆
- カテキン: 緑茶, 赤ワイン
- テアフラビン: 紅茶
- リグナン: セサミール, ごま
- 含硫化合物: にんにく, カリアフラワー, キャベツ
- ジケトン類
- クルクミン: カレー粉, しょうが



抗酸化酵素

- スーパーオキシドジスムターゼ
- カタラーゼ
- グルタチオンペルオキシダーゼ
- ラクトペルオキシダーゼ

結合タンパク質

- アルブミン
- セルロブラスミン
- トランスフェリン

代謝産物

- ビリルビン
- 尿酸
- リボ酸
- コエンザイムQ

金属

- Mg
- Zn
- Mn

図4 活性酸素に対する防御システム
Figure 4 Body defense system against reactive oxygen species

飾し、細胞膜やDNA、さらには細胞機能に障害を与えることである。

最近、活性酸素は直接的な酸化作用だけでなく、セカンド・メッセンジャーとしてNF- κ B, NH-IL-6などの転写調節因子を介して、IL-1, TGF- β , FGF, TNF- α , COX-2, MMP (matrix metalloprotease) などいろいろなケミカル・メディエーターの発現に関与していることが明らかにされている(図2)²⁾。その結果、図3に示したように、生活習慣病、あるいは老化の引き金になることが明らかにされている。すなわち、活性酸素はDr. JekyllとMr. Hydeのような二面的な作用を有している。一方、生体には抗酸化酵素や微量ミネラル、ビタミン、ポリフェノールなどの抗酸化因子により活性酸素を消去する防御システムも有している(図4)。

3. 骨形成と栄養素

私達のからだは約200種類の細胞が60兆個集まった一つの集合体で、相互に関連しあっている。したがって健康な骨形成は図5に示すように、栄養素、細胞、機械的因子など相互に関与している。すなわち、骨芽細胞は各栄養素を材料にして有機性基質成分を合成、分泌し、その上にカルシウム、リン酸イオンを沈着させ、白くて硬いヒドロキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$) からなる骨を形成する。換言すれば、骨形成はからだ全体の健康状態、摂取した栄養素により影響を受けている^{3,4)}。それゆえに、健康な骨を形成するためにはバランスある栄養素の摂取と他の細胞の助けが必要となる。しかしながら、平成18年度に厚生労働省が発表した国民栄養調査成績では、エネルギー、タンパク質、ビタミンは基準摂取量を上回って摂取しているにもかかわらず、カルシウム摂取量は長年にわたって不足し続けていることが明らかにされている(図6)⁵⁾。私達の血中カルシウム濃度(10mg/dl)の恒常性(ホメオスターシス)は腸管、腎臓とともに骨の代謝によって維持されている。したがって、食物としてのカルシウム摂取量が少なければ、カルシウムの貯蔵庫である骨を溶解して血中カルシウム濃度を調節しなければならない。事実、多くの動物実験、疫学調査はカルシウム欠乏が骨形成の障害になり、逆に十分なカルシウム摂取は骨粗鬆症の発症遅延あるいは予防につながることを証明している^{6,7)}。それゆえに、重要なことは最大骨量に向って骨量が増える年代に十分なカルシウム量を食

物として摂取し、よく運動して最大骨量を増やすことである。カルシウム摂取基準(目安量)は年齢、性別、体重、からだの生理状態により異なるが、女性では10歳から17歳までは一日950~850mg、18歳以上で一日700mg、男性では10歳で一日950mg、12歳から17歳で1000~1100mgである。一方、骨に強度をもたらす主要な基質成分であるコラーゲン(表2)は他のタンパク質と同様に、DNAの遺伝情報に基づいて、20種類のアミノ酸がポリペプチド結合したものである。しかしながら、コラーゲンは他のタンパク質と異なり、ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジンというコラーゲン特有のアミノ酸を含有している。ビタミンCはこれらアミノ酸をプロリン、リジンから形成する際の必須の補助因子である。したがって、ビタミンCの欠乏は未成熟なコラーゲン線維の分泌につながり、健康な骨形成の障害となる⁸⁾。それゆえに、健康な骨形成ならびに骨粗鬆症を予防するためにはカルシウムを含めて、バランスある栄養素の摂取が重要となる。図7にカルシウムを豊富に含有する食品は示してあるが⁹⁾、今後、これら食品をいかに摂取するか大いに検討し、工夫する必要がある。

表2 骨基質のタンパク質の組成

Table 2 Components of matrix protein in bone

コラーゲン	主にI型コラーゲン 他にIII, V, VI, VIII型コラーゲン
γ カルボン酸含有タンパク	オステオカルシン マトリックスGLAタンパク
糖タンパク	オステオポンチン フィブロネクチン トロンボスポンジン オステオネクチン 骨シアロタンパク BAG-75 アルカリホスファターゼ
プロテオグリカン	パーシカン バイグリカン デコリン
増殖因子群	IGF-II, TGF- β , BMP, FGF, IGF-I
血中タンパク群	アルブミン α 2HS糖タンパク トランスフェリン、イムノグロブリンなど

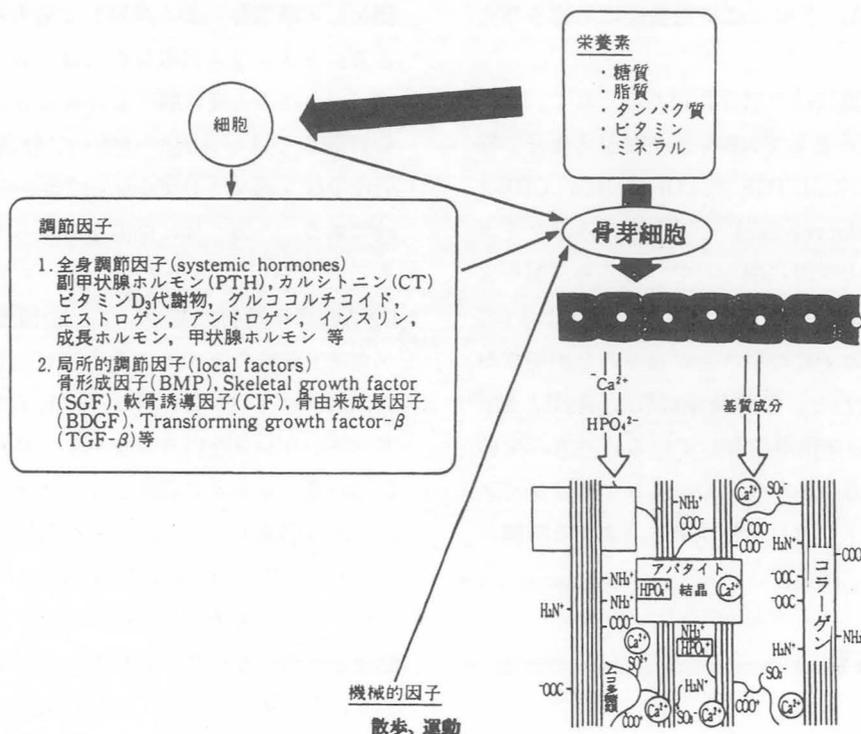


図5 健康な骨の形成と細胞、栄養素の関係
Figure 5 Involvement of cell and nutrition in bone formation

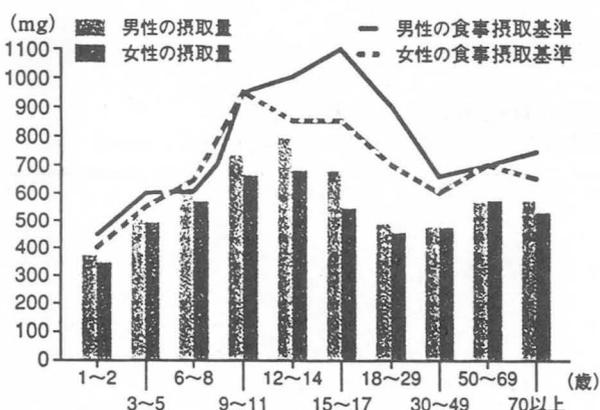


図6 カルシウムの性年齢別摂取量と食事摂取基準 (目安量)⁵⁾
Figure 6 Dietary reference intake (adequate intake) and daily intake of calcium in sex and age differences

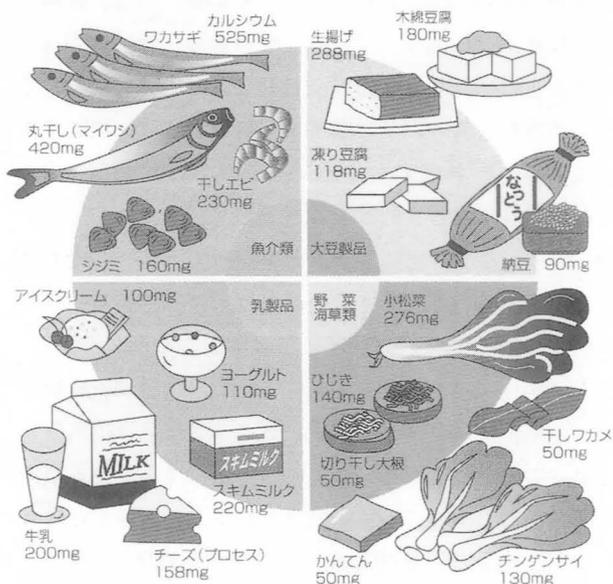


図7 カルシウムを多く含む食品⁹⁾
Figure 7 Foods with a high calcium content

4. 骨代謝 (骨形成、骨吸収) と活性酸素

骨は絶えずその形態と強度を維持しつつ、吸収と形成を繰り返すリモデリングを営んでいる。すなわち、代謝している。その主要な役割を果たす細胞が先に述べた骨形成を担う骨芽細胞と骨吸収を営む破骨細胞である。骨

芽細胞はI型コラーゲンをはじめとする種々の骨基質タンパク質、アルカリホスファターゼなどを分泌し、この基質タンパク質にハイドロキシアパタイト結晶を沈着させ、骨を形成している。一般に骨の石灰化メカニズムにはアルカリホスファターゼ説、エピタキシー説、基質小胞説などが提唱されているが、いずれも一つのメカニズ

ムでは説明できない。ただはっきりしていることは骨芽細胞が毎日摂取している栄養素を材料にして、真っ白く硬い水酸化カルシウムを形成しているのである。一方、破骨細胞は酸およびタンパク質分解酵素群を分泌して、骨基質を破壊吸収する能力をもった多核大型細胞である。そして、これら二つの異なる細胞はホルモン、サイトカイン、力学負荷などにより互いにカップリングしながら、吸収と形成を繰り返して骨量を維持している(図8)¹⁰⁾。したがって、この調節機構が破綻し、骨吸収が骨形成を相対的に上回ると骨粗鬆症をはじめとする骨代謝異常症が発症する。たとえば、閉経によるエストロゲン欠乏は骨芽細胞の機能低下やIL-1, IL-6, TNF, PGE₂など骨吸収因子を増加させ、その結果、骨粗鬆症を誘発する¹¹⁾。すなわち、エストロゲンは二次性器の成熟と機能に関与するだけでなく、骨芽細胞を活性化させ、逆に破骨細胞の分化、活性化を抑制する作用を有している。さらに、興味あることにエストロゲンには抗酸化作用もある。一方、活性酸素による酸化ストレスは骨芽細胞の機能を低下させ、逆に破骨細胞の分裂、活性化を惹起して骨吸収を促進することが報告されている。最近、

Baiらは活性酸素の一つである過酸化水素(H₂O₂)が骨髄幹細胞より骨芽細胞に分化する際のマーカー、アルカリホスファターゼ(alkaline phosphatase)を抑制することを明らかにしている(図9)¹²⁾。また、Meursらは必須アミノ酸であるメチオニンの代謝産物、ホモシステイン(homocysteine)が骨粗鬆症のリスク・ファクターの一つであると発表している¹³⁾。その作用機序に関しては図10に示すように、コラーゲンの架橋形成の障害など諸説があるが、その一つがホモシステインの活性酸素を介する骨芽細胞に対する作用である。著者らはマウス骨芽細胞株MC3T3-E1の培養実験より、ホモシステインが骨芽細胞の機能を攪乱させることを明らかにした¹⁴⁾。すなわち、ホモシステインは細胞形態に影響を与えない濃度(100 μM~500 μM)において、骨芽細胞の分化増殖のマーカーであるオステオカルシン(osteocalcin)を遺伝子、タンパク質レベルで抑制し、逆にオステオポンチン(osteopontin)の発現を亢進させた(図11、図12)。その結果、ホモシステインは骨粗鬆症のリスク・ファクターの一つになりうる事が示唆された。著者らはまた、ラットを用いた*in vivo*実験より、過剰鉄投与がFenton反応を

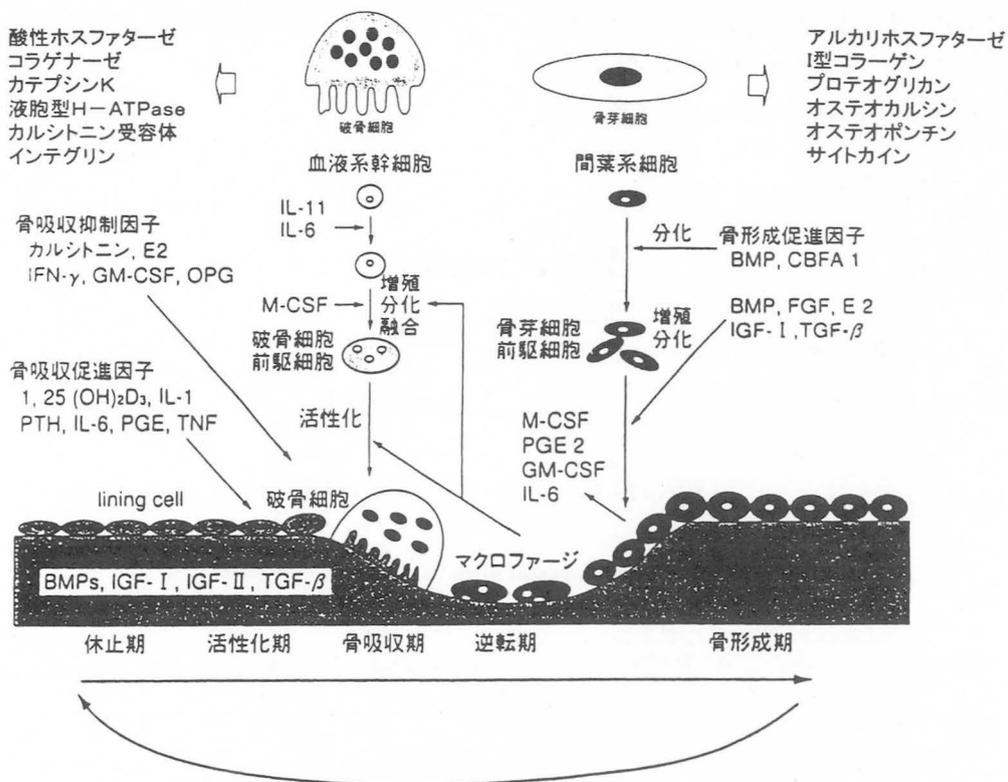


図8 骨形成と骨吸収に関する調節因子
Figure 8 Regulatory factors related to bone formation and resorption

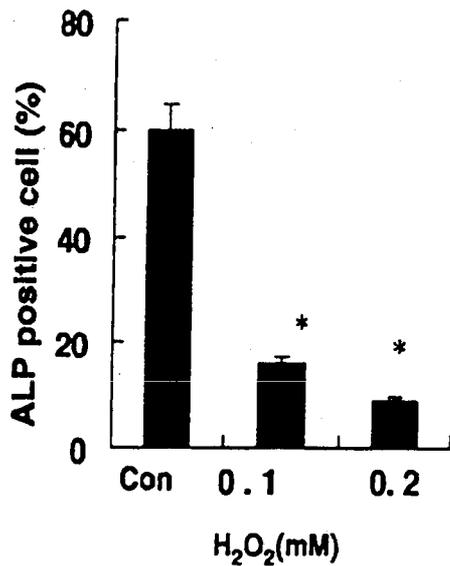


図9 酸化ストレス (H₂O₂) による骨髄幹細胞のアルカリホスファターゼ発現の抑制

Figure 9 Suppression of alkaline phosphatase expression of bone marrow stroma cells by oxidative stress (H₂O₂)¹²⁾

介して活性酸素を発生させ、その結果、骨吸収を亢進させることも明らかにしている^{15, 16)}。表3は骨吸収マーカーである尿中のデオキシピリジノリン (deoxypyridinoline)、カルシウム (Ca) の排泄が過剰鉄投与により亢進した結果である。

一方、生体にはこれら活性酸素に対して先に述べたように、酵素および酵素活性を支える微量ミネラル、ビタミン、ポリフェノールなどの抗酸化因子による防御システムが存在し、常に酸化ストレスからからだを守っている。したがって、酸化ストレスと抗酸化因子のバランスの破綻は骨粗鬆症患者のリスク・ファクターになる。事実、Maggioらは骨粗鬆症患者のグルタチオンペルオキシダーゼ (GPx)、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、ビタミンA, C, Eなどの抗酸化因子が健常人と比較して低値であることを明らかにしている (表4)¹⁷⁾。興味あることに、抗酸化因子の一つ、ビタミンEの投与はビタミンCと共に骨粗鬆症の発症遅延、予防に有効であることが最近、報告されている^{18, 19)}。一方、ビタミンB₆、B₁₂は直接抗酸化作用を示さないが、図13に示すようにホモシステイン代謝に関与することから、ホモシステイン量の低下を導いて骨粗鬆症に有効であると報告されている^{20, 21)}。一般に、健康であれば私達はGPx、SODなどの抗酸化酵素をはじめいろいろな抗酸化因子を生体内で合成できるが、ビタミンは合成することができない。このように骨粗鬆症の予防、健康維持にはミネラル、ビタミン、ポリフェノールなど抗酸化因子を含んだ食品摂取あるいはサプリメントの補給が非常に重要になってくる。

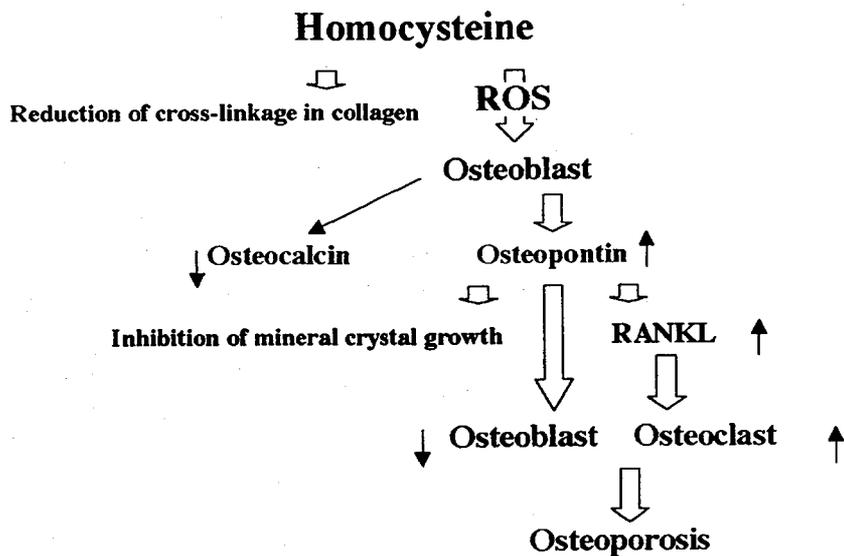


図10 ホモシステインによる骨粗鬆症の発症メカニズム

Figure 10 Proposal mechanism for induction of osteoporosis by homocysteine

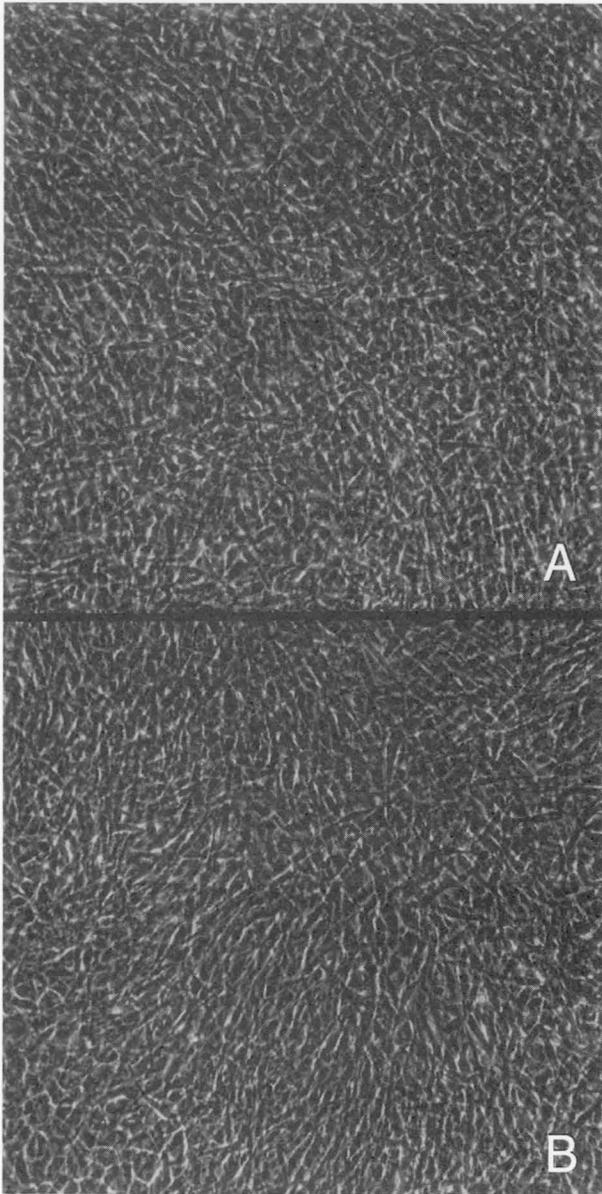


図11 ホモシステイン処理によるマウス骨芽細胞株 MC3T3-E1細胞の位相差顕微鏡像

Figure 11 Phase-contrast micrographs of MC3T3-E1 cells treated with homocysteine. Confluent MC3T3-E1 cells (2×10^6 cells/dish) treated with homocysteine. (A) MC3T3-E1 cells after 34 days of culture in the absence of homocysteine (B) MC3T3-E1 cells after 34 days of culture in the presence of 500 μ M homocysteine.

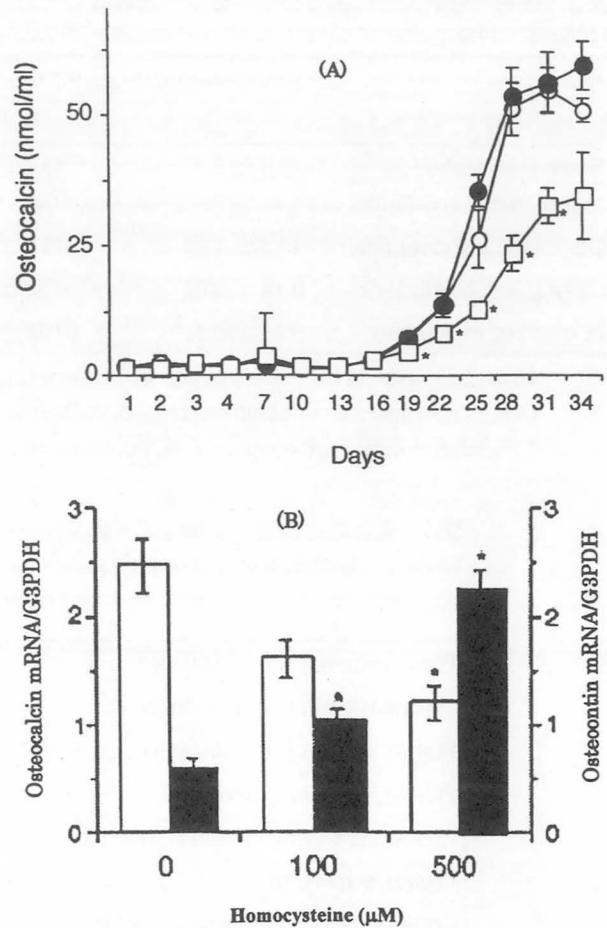


図12 マウス骨芽細胞株MC3T3-E1細胞のオステオポンチン、オステオカルシンのmRNA発現並びにタンパク質分泌に対するホモシステインの影響

Figure 12 Effects of homocysteine on osteocalcin secretion and the mRNA expression of osteocalcin and osteopontin in MC3T3-E1 cells

(A) Confluent cells were cultured with RPMI1640 medium supplemented with 100 μ M and/or 500 μ M homocysteine for the time period indicated. The amount of osteocalcin in MC3T3-E1 cell culture medium was measured by ELISA. Data are shown as the mean \pm SD from triplicate cultures. Control (open circles); 100 μ M (filled circles); 500 μ M (squares). *Data show a significant difference when compared to the control at each time point ($p < 0.05$).

(B) MC3T3-E1 cells were exposed to 100 μ M and/or 500 μ M homocysteine for 34 days after confluent. Relative levels of osteopontin and osteocalcin mRNA were measured by real-time PCR and standardized by glyceralaldehyde 3-phosphate dehydrogenase (G3PDH) mRNA. The values were normalized to G3PDH mRNA level of each sample. Each bar represents the mean \pm SD from triplicate cultures. White bar: osteocalcin mRNA; black bar: osteopontin. *Data show a significant difference when compared to the control at each time point ($p < 0.05$).

表3 過剰乳酸鉄投与によるラット尿中の骨吸収マーカークの亢進

Table 3 Urinary chemistry for bone metabolism in young female and postmenopausal rats with or without iron load

	Postmenopausal rats (62 weeks old): iron lactate		Young female rats (13 weeks old)
	-	+	
Deoxypyridinoline (nmol/mmol creatinine)	19.9 ± 3.7	43.6 ± 10.4*	20.4 ± 2.9
Gla (nmol/mg creatinine)	42.3 ± 11.2	41.5 ± 19.7	78.1 ± 20.6*
Ca (mg/mg creatinine)	0.18 ± 0.02	0.38 ± 0.10*	0.17 ± 0.02
Pi (mg/mg creatinine)	0.84 ± 0.21	0.023 ± 0.032*	0.95 ± 0.38

Overnight urine (14h) of each group was collected from 6 cages or 12 cages (two rats per cage) after 28 days.

Other experimental conditions were as described in the text. Values are expressed as mean ± S.D.

* Significant difference compared with postmenopausal rats fed the control diet, $p < 0.05$.

表4 骨粗鬆症と血中抗酸化因子の関係¹⁷⁾

Table 4 Relationship between osteoporosis and antioxidant levels in human plasma¹⁷⁾

	Osteoporotics	Controls
Plasma vitamin A ($\mu\text{mol/liter}$)	2.14 ± 0.22	2.37 ± 0.22 ¹
Plasma vitamin C ($\mu\text{mol/liter}$)	30 ± 3.7	55.5 ± 13.1 ¹
Plasma vitamin E ($\mu\text{mol/liter}$)	46.7 ± 5	62.8 ± 8.76 ¹
Plasma uric acid ($\mu\text{mol/liter}$)	227.8 ± 34.6	383.5 ± 63.7 ¹
Plasma GPx (mmol NADPH/min./ml)	0.09 ± 0.01	0.11 ± 0.01 ¹
Plasma SOD (U/ml)	24.22 ± 3.8	31.34 ± 3.1 ¹
Erythrocyte SOD (U/g hemoglobin)	2265 ± 314.7	3402 ± 505.8 ¹
Plasma MDA ($\mu\text{mol/liter}$)	0.34 ± 0.13	0.36 ± 0.12

¹ $p < 0.001$.

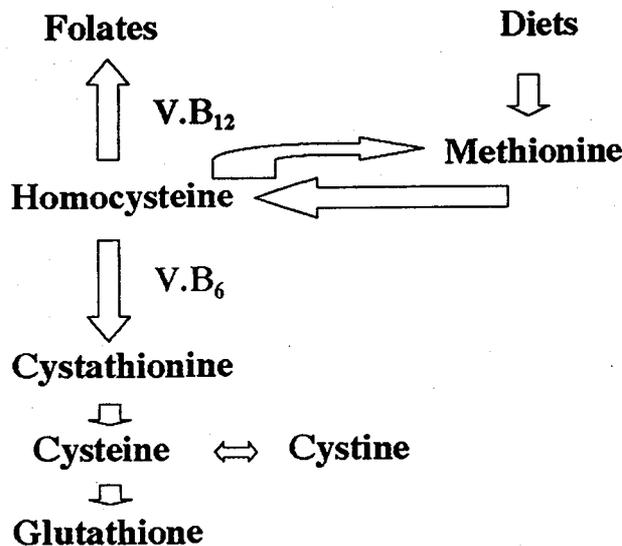


図13 ホモシステイン代謝とビタミンB₆, B₁₂

Figure 13 Involvement of vitamin B₆ and B₁₂ in homocysteine metabolism

5. まとめ

骨粗鬆症は、老化と共に増加し、骨量の減少を特徴とする全身的骨格疾患である。そして、骨量の減少は死亡率を約2倍に増加させるうえに、心血管死の死亡率も高くなると報告されている²²⁾。それゆえに、骨粗鬆症の予防は患者の生活の質 (QOL) を維持する点からも、また高騰する医療費の経済的見地からも極めて重要な課題である。幸いにも厚生労働省は“健康日本21”を策定し、21世紀における国民の健康づくり運動を展開している。すなわち、私達の健康の基盤は、毎日の食生活、栄養である。それゆえに、私たちは“医食同源”の考えに立った毎日の楽しい食生活を通して、バランスある栄養素を摂取し、健康なからだ作りに努めなければならない。そして全身の健康管理を通して、医学医療の究極の目標である complete well-being, complete well-aging, complete well-dying を達成させるべきである。

<謝辞>

本稿執筆の機会を与えて頂きました国際生命科学研究機構編集部部长 末木一夫氏に感謝します。

<参考文献>

- 1) 坂本 亘, マクロファージ、医学のあゆみ、190, 867-873 (1999)
- 2) D. M. Templeton *et al.*, Genetic regulation of cell function in response to iron overload or chelation.; *Biochim. Biophys. Acta*, 1619, 113-124 (2003)
- 3) J. L. Freudenheim *et al.*, Relationship between usual nutrient intake and bone-mineral content 35-65 years of age.; *Am.J.Clin.Nutr.*, 44, 863-876 (1986)
- 4) W. Sakamoto *et al.*, Effect of coffee consumption on bone metabolism.; *Bone*, 28, 332-336 (2001)
- 5) 厚生労働省策定日本人の食事摂取基準 (2005) 第一出版編集部、東京
- 6) C. Gennari, Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly.; *Public Health Nutr.*, 4, 547-559 (2001)
- 7) R. P. Heaney, Calcium, dairy products and osteoporosis.; *J. A. Coll. Nutr.*, 19, 83S-99S. (2000)
- 8) P. Weber, The role of vitamins in the prevention of osteoporosis — a brief status report.; 69, 194-197 (1999)
- 9) 米田俊之, 新しい骨のバイオサイエンス、羊土社、東京 (2002)
- 10) S.P. Stains *et al.*, Cell-to-cell interactions in bone.; *Biochem.Biophys.Res. Commun.*, 328,721-727 (2005)
- 11) J.Pfeischifter *et al.* Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause.; *Endocr. Rev.*, 23, 90-119 (2002)
- 12) X. Bai *et al.* Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF-kappaB.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 314, 197-207 (2004)
- 13) J. B. Meurs *et al.*, Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture.; *N. Engl. J. Med.*, 350, 2033-2041 (2004)
- 14) W. Sakamoto *et al.*, Homocysteine attenuates the expression of osteocalcin but enhances osteopontin in MC3T3-E1 preosteoblastic cells.; *Biochim. Biophys. Acta*, 1740, 12-16 (2005)
- 15) W. Sakamoto *et al.*, Bone metabolism and oxidative stress in postmenopausal rats with iron overload.; *Toxicology*, 197, 93-100 (2004)
- 16) W. Sakamoto *et al.*, The effect of vitamin K₂ on bone metabolism in aged female rats.; *Osteoporos. Int.*, 16, 1604-1610 (2005)
- 17) D. Maggio *et al.*, Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study.; *J. Clin. Endocrinol.*, 88, 1523-1527 (2003)
- 18) B. H. Arjmandi *et al.*, Vitamin E improves bone quality in the aged but not in young adult male mic.; *J. Nutr. Biochem.*, 13, 543-549 (2002)
- 19) B. J. Smith *et al.*, Vitamin E provides protection for bone in mature hind limb unloaded male rats.; *Calcified Tissue Int.*, 76, 272-279 (2005)
- 20) K. L. Stone *et al.*, Low serum vitamin B₁₂ levels are associated with increased hip bone loss in older women.; *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 89, 1217-1221. (2004)
- 21) T. Vliet *et al.*, Effect of fortified spread on homocysteine concentration in apparently healthy

volunteers.; *Eur. J. Clin. Nutr.*, Dec.6; (Epub ahead of print) (2006)

- 22) P. Recke *et al.*, The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality;. *Am. J. Med.*, 106, 273-278 (1999)

略歴

坂本 亘(さかもと わたる) 医学博士

- | | |
|-------|---|
| 1966年 | 大阪教育大学 卒業 |
| 1970年 | 北海道大学歯学部 研究生 |
| 1971年 | 北海道大学歯学部 助手 (口腔生化学) |
| 1976年 | 医学博士 (神戸大学) |
| 1977年 | 西ドイツ ミュンヘン大学医学部臨床化学研究所
留学 (Prof. Dr. Hans Fritz; Alexander von
Humboldt給費生) |
| 1979年 | 北海道大学歯学部 講師 (口腔生化学) |
| 1982年 | 北海道大学歯学部 助教授 (口腔生化学) |
| 2005年 | 北海道大学歯学部 定年退官 |
| 2005年 | 藤女子大学福祉研究所 客員研究員 |
| [受賞] | 第15回かなえ医学奨励金 (1986年)
日本ビタミン学会奨励賞 (1994年) |

日本ビタミン学会評議員、日本炎症再生医学会評議員、ビタミンE研究会幹事

食品に含まれる発がん物質には閾値がある



日本バイオアッセイ
研究センター所長
大阪市立大学名誉教授

福島 昭治



大阪市立大学大学院
医学研究科
都市環境病理学教授

鰐淵 英機



大阪市立大学大学院
医学研究科
都市環境病理学助手

魏 民

要 旨

食品中には多数の発がん物質が含まれていることが実験的に明らかになっている。一般に発がん物質、特に遺伝毒性発がん物質には閾値がないとされている。この理論上の無閾値論が正しいかどうかを検証すべく、食品に含まれる発がん物質の低用量発がん性をラット中期発がん検索法を用いて検討した。その結果、ヘテロサイクリックアミンである2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx)やN-ニトロソ化合物であるdiethylnitrosamineのラット肝発がん性に関して、MeIQx-DNA付加体形成、*in vivo*変異原性、前がん病変の発生など、種々のマーカーに作用しない量が存在し、またそれらの反応曲線から発がん閾値が存在すると結論づけることができた。

<Summary>

Low dose hepatocarcinogenicity of environmental genotoxic carcinogens was examined as an aid to cancer risk assessment in humans. Male F344 rats, 21-day-old at the start of the experiment, were administered 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx), a food-derived hepatocarcinogen, in the diet at various doses for a maximum of 32 weeks. Quantitative values of glutathione S-transferase placental form (GST-P) positive foci, which were preneoplastic lesions in rat hepatocarcinogenesis, were similar among the 0 to 1 ppm- MeIQx groups, while MeIQx at a dose of 10 ppm showed a tendency for increase and 100 ppm significantly elevated their numbers. MeIQx-DNA adduct formation in the liver demonstrated a linear relationship with all the doses detected. Levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the liver were linearly elevated from 0.1 ppm MeIQx. Interestingly, in a Big Blue transgenic rat mutagenesis assay, MeIQx at low doses was found not to induce lacI gene mutations in the liver, this tending to

Threshold of Food-Derived Carcinogens

SHOJI FUKUSHIMA, M.D., Ph.D.
Japan Bioassay Research Center

HIDEKI WANIBUCHI, M.D., Ph.D.
Department of Pathology,
Osaka City University Medical School

Min Wei, M.D., Ph.D.
Department of Pathology,
Osaka City University Medical School

correlate with non-induction of GST-P positive foci. However, the dose of MeIQx at which *in vivo* mutagenicity was significantly increased was lower than that of GST-P positive foci. Data for GST-P positive focus development with MeIQx followed by phenobarbital treatment were similar to those with MeIQx alone. In addition for carcinogenicity and mutagenicity of a N-nitroso compound, diethylnitrosamine in rat liver, the results were same to those of MeIQx. Thus, the results indicate that there is a threshold, at least a practical threshold for the genotoxic carcinogens.

1. はじめに

現在、がんによる死亡は死因の第一位を占めており、しかも、年々、増加の一途をたどっている。人は一生の間に生活環境中に存在する無数の化学物質、細菌、ウイルスおよび放射線などに遭遇しており、長生きすればするほどそれらにより多く影響を受ける。このことががんの発生増加に寄与していると考えられる。イギリスのドール博士は、がんの原因のうち35%はライフスタイル、特に食餌要因に由来し、次いで喫煙が30%を占めていると報告した。現在では、炎症に基づくがんの発生が加わっているが、食餌要因が大きく寄与していることにはかわりがない。そこで、本稿では日常私たちが摂取している食物によるがんの発生という観点に焦点を絞って簡単に総説するとともに、我々の発がんリスクアセスメントに関する研究成果を報告する。

2. 発がん物質の同定法

疫学的手法により、工場など高濃度の化学物質に曝露される特定の環境下におけるがんの発生がこれまでに多く明らかにされ、職業がんとして話題になった。染料工場の従業員に膀胱がんが発生しやすく、塩化ビニールを扱う工場では肝がんが、マスタードガスを扱う工場では肺がんが発生しやすいなどという報告がある。最近、話題になっているアスベストによる中皮腫、肺がんの発生は職業がんとしてのそれが、一般の環境下の人達に拡大したものである。

一方、発がん物質の大多数は実験的手法を用いて同定されている。ラットやマウスなどを用いる約2年間にわたる発がん性試験で、高用量域において用量相関性をもってがんが発生するか否かで化学物質の発がん性を判定している。

このような実験的手法によって同定された環境発がん物質には、我々が摂取する食物中に含まれているものが

多数ある。さらに、胃で生合成されるような発がん物質もある。発がん物質には人工的に合成されたものと天然のものがあり、また、我々の生活環境から排除できるものできないものがある。人工発がん物質は意識的に排除することができるが、天然発がん物質、特に食物を介して摂取するそれは完全に排除することは不可能である。そのため、発がん物質に対する対応の基本原則は、“我々は発がん物質と共存しなければならない”ということである。

3. 発がん物質の種類

遺伝子突然変異、染色体異常、小核の有無などで、陽性を示す遺伝毒性発がん物質と陰性の非遺伝毒性発がん物質に分類される。

WHO国際がん研究機構 (IARC) はヒト曝露の有無、疫学ならびに実験データ、さらに発がんメカニズムに基づいて、発がん物質を4グループに分類している。ヒトに対して発がん性が明らかなもの (グループ1)、ヒトに対しておそらく発がん性がある物質 (グループ2A)、発がんの可能性のある物質 (グループ2B)、その他などである。

4. 食品に含まれる発がん物質

(1) 焼け焦げ成分

国立がんセンターの杉村隆名誉総長らのグループは、焼き魚、焼肉やステーキなどの焼け焦げの中から、ヘテロサイクリックアミンという変異原性陽性の発がん物質を見出した。Trp-P-1、Trp-P-2、Glu-P-1やGlu-P-2が最初にみつき、これらはラットやマウスの肝、腸管、肺や外耳道などにがんを発生させる。さらにIQ、MeIQやMeIQxは肝がんを、PhIPは大腸、乳腺と前立腺のがんを誘発する。IQはサルにも肝がんを発生させ、ヒト発がん物質とみて間違いないと考える。

(2) 体内で作られる発がん物質

diethylnitrosamine (DEN)、dimethylnitrosamine (DMN) などのN-ニトロソ化合物という一連の化合物がある。分析技術の進歩により、いろいろな食品から微量ではあるが、これらの物質が検出されている。さらに興味深いことは、この発がん物質が胃の中で生合成されることである。魚や肉の中には二級アミン類が含まれており、野菜や漬物には、亜硝酸塩が含まれている。両者が胃の酸性下で化学反応を起こし、N-ニトロソ化合物が生合成される。

(3) かび毒

アフラトキシンがあり、 B_1 が最も広く存在する。ピーナッツ、ピスタチオナッツなどに寄生するアスペルギルス・フラバスというカビが産生する毒素で、環境中に存在する最強の発がん物質である。動物に肝がんを発生させる。ヒト発がん物質としてIARCではグループ1に分類している。

その他、ステリグマシステン、チトリニンなどがある。

(4) その他

プタキロサイド (わらびに含有)、サイカシン (ソテツの実に含有) を筆頭にして、種々の植物に発がん物質が含まれている。

5. 発がん物質のリスク評価

環境中に存在する多数の発がん物質の同定はいずれも高用量の投与による実験結果から得られたものである。そして発がんリスク評価の原則として、特に遺伝子に損傷を与えるような発がん物質 (遺伝毒性発がん物質) の発がん性は、低用量ではゼロに辿る反応曲線であると理解されている。それは、低用量の発がん性を実験的に証明するのは困難であり、理論的に発がん物質はDNAに不可逆的变化を起こすからであると考えられてきたからである。したがって、発がん物質は閾値がないとしてリスク評価されてきた。しかし、発がん物質のヒトへのリスク評価に対して、高用量域の結果を低用量域へそのまま外挿してよいかどうかが大きな問題となってきた。いずれにしても現在、リスクアセスメントでとられている発がん物質の発がん性に対する無閾値論は理論上の仮説である。

“遺伝毒性発がん物質に閾値がない”ということはどんなに微量であってもヒトに対してそれは、影響を与えるということの意味する。したがってこのことが正しいかどうかを科学的に検証することが極めて重要であり、その点を解決することを目的として、新しい手法、すなわち発がん中期検索法による低用量発がん実験を行った。

6. ラット肝における低用量発がん性

(1) ヘテロサイクリックアミン

2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx) はヘテロサイクリックアミンの一つで、ラットにおける肝がんの発生は100から400 ppmという高用量域で用量相関性をもって認められている。日本人は魚や肉を食べることによってMeIQxを1日0.2~2.6 μ g摂取していると推定されている。さらに、腎臓や結腸からMeIQx-DNA付加体が検出され、ヒトは確実にMeIQxに曝露されている。

そこで、MeIQxの低用量域での肝発がん性を検証するために21日齢の雄性F344ラット1145匹を用い、MeIQxを0、0.001、0.01、0.1、1および10 ppmの低用量域、ならびに100 ppmの用量で最大32週間連続混餌投与した (Fukushima et al., 2002)。

その結果、図1の如く、16週投与群において肝における前がん病変の指標である glutathione S-transferase (GST-P) 陽性細胞巢の発生はMeIQxの0.001~1 ppm群では対照群と全く差がなく、10 ppmでは増加傾向を、高用量の100 ppmでは明らかに有意な発生増加を示した。また、MeIQxの投与を32週間に延長しても、16週間と同様の曲線が得られた。さらに、MeIQx 4週投与の肝におけるMeIQx-DNA付加体はMeIQx投与量との間に直線的な相関を示した (図2)。酸化ストレスのマーカである肝DNAの8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)形成レベルは、MeIQx、1 ppm以上で有意に増加した (図2)。

また、Big Blueラット (F344系) を用いて肝における変異原性と発がん性を比較検討した (Hoshi et al., 2004)。MeIQxを16週間投与するとマーカー遺伝子である *LacI* 変異が10 ppmで有意に増加し、100 ppmでは著明に増加した (図3)。一方、GST-P陽性細胞巢は100 ppmでのみ有意に増加した。このことは、MeIQxの変異

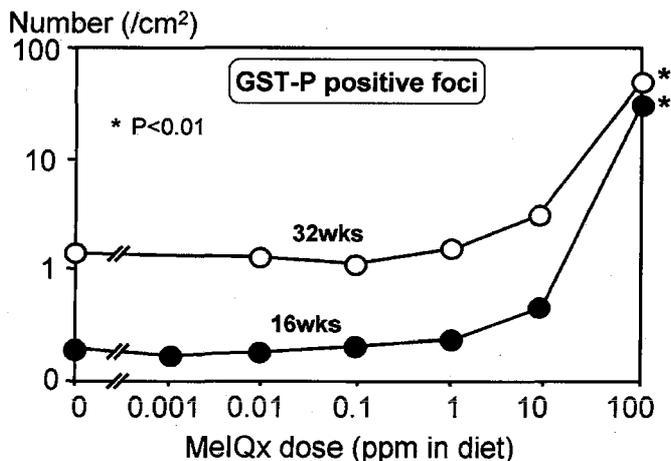


図1 MelQxの低用量域におけるラット肝におけるGST-P陽性細胞巢の発生
Figure 1 Rat hepatocarcinogenicity of MelQx at low doses

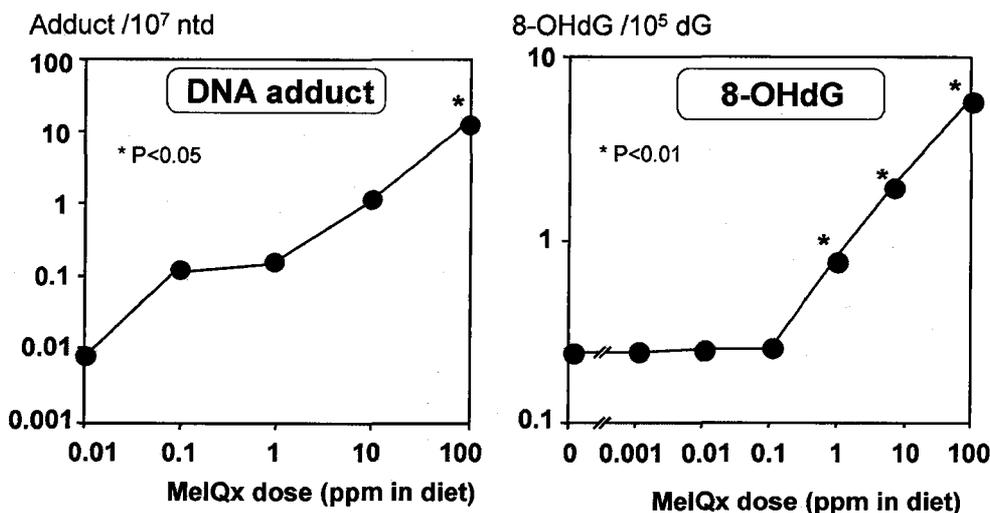


図2 MelQx4週間投与時におけるラット肝のMelQx-DNA付加体と8-OHdG形成レベル
Figure 2 Formation of MelQx-DNA adducts and 8-OHdG in the rat liver treated with MelQx for 4 weeks

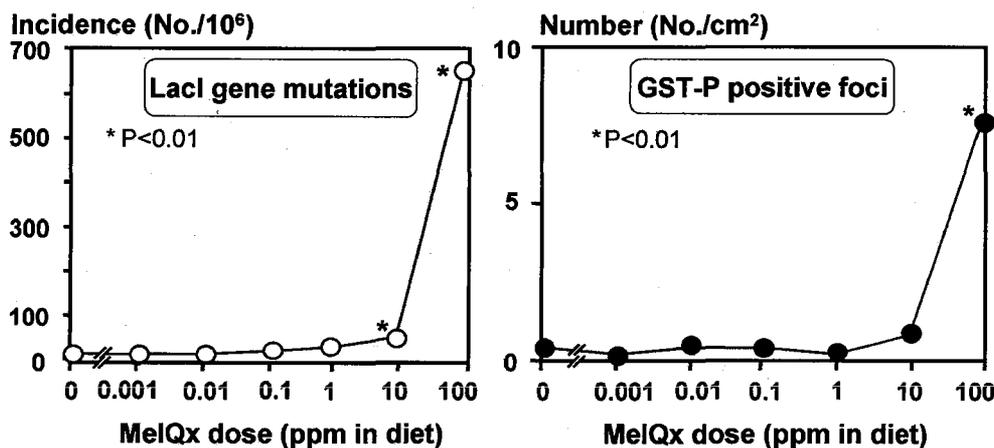


図3 MelQx16週間投与されたBig Blueラット肝におけるLacl変異頻度とGST-P陽性細胞巢の発生
Figure 3 Incidence of Lacl gene mutations and development of GST-P positive foci in the liver of Big Blue rats treated with MelQx for 16 weeks

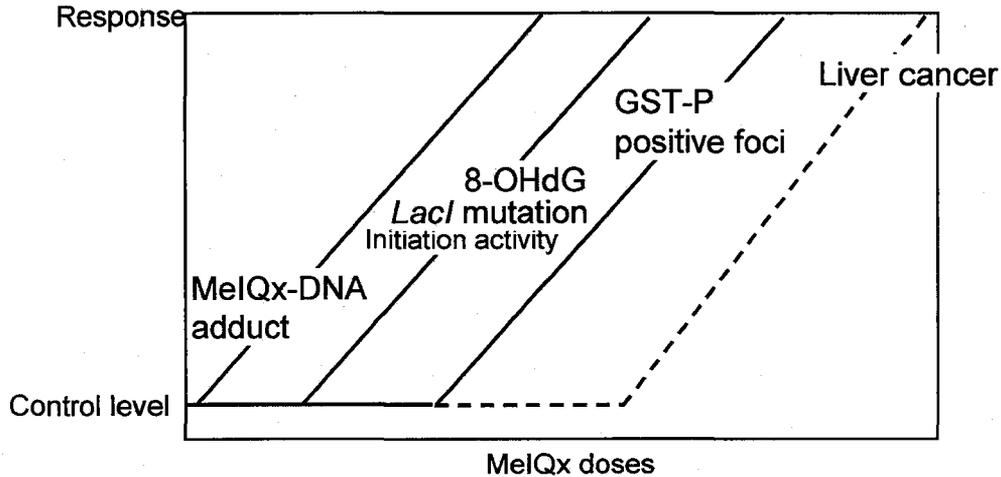


図4 肝発がんリスク：MeIQx肝発がんに関連する各種マーカーとMeIQx用量との相互関係
 Figure 4 Risk of liver cancer: Reaction curves for the carcinogenicity markers dependent on the dose of MeIQx

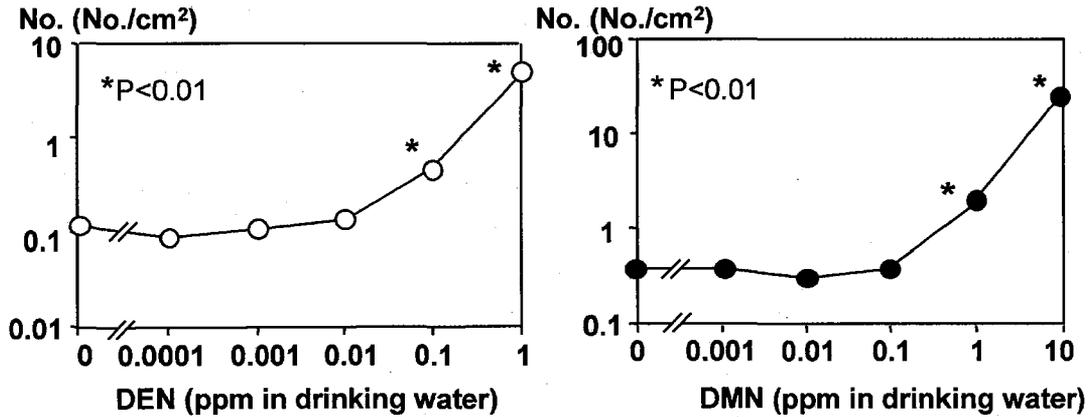


図5 N-ニトロソ化合物によるラット肝発がん：GST-P陽性細胞巢の発生
 Figure 5 Rat hepatocarcinogenicity of N-nitroso compounds: Induction of GST-P positive foci

原性にも無作用量が存在することを示す一方、無作用量は発がん性のそれより狭いことを示している。

さらに、発がんの二段階説に基づき、MeIQxのラット肝におけるイニシエーション活性を、phenobarbitalをプロモーターとする系でGST-P陽性細胞巢を指標にして検討してみると、10と100 ppmではそれが有意に増加したが、1 ppm以下の低用量では0 ppm群と差がみられなかった。すなわち、MeIQxの1 ppm以下では肝イニシエーション活性を示さないことが明らかとなった。

これらの結果をまとめると図4のようになる。MeIQxのラット肝発がん過程には、まずDNA付加体形成がみられ、その後ある程度の無作用量域があって8-OHdG形成レベルの上昇、LacI変異、およびイニシエーション活

性の増加、そしてさらにある程度の無作用量域の後、GST-P陽性細胞巢の発生増加がみられた。その結果、さらに幅広い無作用量域を持って肝がん発生の増加に至ることが強く推察される。このように肝発がんの指標である種々のマーカーにはそれぞれの無作用量域が求められ、マーカーから推察される発がん機序を考えるとMeIQxの発がん性には閾値、少なくとも実証的な閾値があると結論することができる。

(2) N-ニトロソ化合物

ペトーら (Peto et al., 1991) は膨大な数のラット (総数4,080匹) を用いて、DENによる肝腫瘍発生における用量反応関係を検討した。DENを0.033~13.896 ppm

(対照群を含め16用量群)の用量で飲料水に混ぜラットに生涯投与した。肝腫瘍の発生は1 ppm以下ではみられなかったものの、それ以上の用量域では投与量と肝腫瘍発生に用量反応関係があることより、閾値の存在を否定した。

そこで我々は、ペトーらの実験に用いられた量より、より低用量域におけるDENのラット肝発がん性を検討した。21日齢の雄性F344ラット約2,000匹に種々の用量(最低用量、0.0001 ppm)のDEN含有飲料水を16週間投与した(Fukushima *et al.*, 2002)。その結果、肝におけるGST-P陽性細胞巢の発生は0.01 ppmまでは0 ppm群と差がなく、0.1 ppm以上で有意な増加を示した(図5)。

さらに、DMNについても約1,500匹のF344ラットを同様の手法で用いて検討したところ、DMNの0.001~0.1 ppmでは肝GST-P陽性細胞巢の発生は対照群と差がなく、1および10 ppmで有意な増加を示した(図5)。このことはDENと同様に、DMNにも実際的な発がん閾値があることを裏付けるものと考えられる。

7. ラット大腸における低用量発がん性

ヘテロサイクリックである2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[5,6-b]pyridine (PhIP)はラット大腸に発がん性を発揮する。そこで、0.001~400 ppm用量域における種々の用量のPhIPの大腸発がん性をラットにて検討した(Fukushima *et al.*, 2004)。6週齢の雄性F344ラット約1,900匹に種々の用量のPhIP含有飼料を16週間連続投与した。大腸における前がん病変の指標である変異腺か巢の発生は10 ppmまでは0 ppm群と差がなく、50 ppmから400 ppmにかけて有意な増加を示した。PhIP-DNA付加体形成は0.01 ppm、特に1 ppm以上で有意に増加した。

8. 結論

遺伝毒性発がん物質の発がん性には閾値、少なくとも実際的な閾値が存在すると結論する。アルキル化剤によってDNA損傷が誘発されても、DNA損傷が修復酵素により修復され、突然変異として固定されない用量域の存在することが最近、明らかになっている。この事実は我々の発がん閾値に関する研究成果を支持するものである。今後、閾値に対する“データの蓄積”が望まれる。

その結果がリスクアセスメントに有用な情報を提供するとともに、リスクマネジメントに大いに寄与すると考えられるからである。

<参考文献>

- 1) Fukushima, S., H. Wanibuchi, K. Morimura, M. Wei, D. Nakae, Y. Konishi, H. Tsuda, N. Uehara, K. Imaida, T. Shirai, M. Tatematsu, T. Tsukamoto, M. Hirose, F. Furukawa, K. Wakabayashi and Y. Totsuka; Lack of a dose-response relationship for carcinogenicity in the rat liver with low doses of 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline or N-nitrosodiethylamine, *Jpn. J. Cancer Res.*, 93, 1076-1082 (2002)
- 2) Fukushima, S., H. Wanibuchi, K. Morimura, S. Iwai, D. Nakae, H. Kishida, H. Tsuda, N. Uehara, K. Imaida, T. Shirai, M. Tatematsu, T. Tsukamoto, M. Hirose and F. Furukawa; Existence of a threshold for induction of aberrant crypt foci in the rat colon with low doses of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine, *Toxicol. Sci.*, 80, 109-114 (2004)
- 3) Fukushima, S., H. Wanibuchi, K. Morimura, D. Nakae, H. Tsuda, K. Imaida, T. Shirai, M. Tatematsu, T. Tsukamoto, M. Hirose and F. Furukawa; Lack of potential low dose N-nitrosodimethylamine to induce preneoplastic lesion, glutathione S-transferase placental form-positive foci, in rat liver., *Cancer Lett.*, 222, 11-15 (2005)
- 4) Hoshi, M., K. Morimura, H. Wanibuchi, M. Wei, E. Okochi, T. Ushijima, K. Takaoka and S. Sukushima; No-observed effect levels for carcinogenicity and for in vivo mutagenicity of a genotoxic carcinogen, *Toxicol. Sci.*, 80, 1-7 (2004)
- 5) Peto, R., R. Gray, P. Brantom and P. Grasso; Effects on 4080 rats of chronic injection of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine: a detailed dose-response study, *Cancer Res.*, 51, 6415-6451 (1991)

略歴

福島 昭治(ふくしま しょうじ)医学博士

1967年 名古屋市立大学医学部 卒業
 1967年 国家公務員共済組合名城病院にてインターン
 1968年 名古屋市立大学医学部第一病理学教室助手
 1974年 名古屋藤田保健衛生大学 衛生学部 病理学教室講師
 1977年 アメリカマサチューセッツ大学医学部病理学教室 留学
 1980年 名古屋市立大学医学部第一病理学教室助教授
 1990年 大阪市立大学医学部第一病理学教室教授
 2002年 大阪市立大学医学部長
 2006年 定年退職後、日本バイオアッセイ研究センター所長

[役員] 日本食品化学学会 理事長
 日本トキシコロジー学会 理事
 内閣府食品安全委員会 専門委員
 厚生労働科学研究費補助金 事前・事後評価委員会委員
 経済産業省化学物質審議会 臨時委員

[受賞] 安田記念医学賞優秀賞 (1992年)
 望月喜多司記念賞業績賞 (1998年)

魏 民(ぎ みる)医学博士

1993年 中国沈陽医学院 卒業
 1993年 中国沈陽医学院第2付属病院外科にて臨床研修医
 ~95年
 1996年 大阪市立大学医学部 学外研究員 (病理学第一講座)
 2001年 大阪市立大学大学院医学研究科・博士課程 修了
 2001年 大阪市立大学医学部・助手 (都市環境病理学)
 2002年 アメリカ合衆国ネブラスカ大学医学部病理学教室
 ~04年 研究員海外出張
 2007年 大阪市立大学医学部・講師 (都市環境病理学)

日本病理学会、日本癌学会、日本毒性病理学会、日本ヒ素研究会、
 日本がん予防研究会、日本実験動物学会、アメリカ癌学会

鰐淵 英機(わにぶち ひでき)医学博士

1984年 大阪市立大学医学部 卒業
 1984年 大阪市立大学医学部付属病院にて臨床研修医
 ~85年
 1989年 大阪市立大学大学院医学研究科・博士課程 修了
 1989年 大阪市立大学医学部・助手 (病理学第一講座)
 1991年 オランダ王国アムステルダム大学病理学教室に大
 ~92年 阪市在外研究員として留学
 1993年 大阪市立大学医学部・講師 (病理学第一講座)
 2001年 大阪市立大学大学院医学研究科・助教授 (都市環
 境病理学)
 2006年 大阪市立大学大学院医学研究科・教授 (都市環
 境病理学)
 1984年 医師免許
 1998年 日本病理学会認定病理医 (第2087号)
 2000年 日本毒性病理学会認定毒性病理専門家 (第314号)

日本病理学会 (評議員)、日本毒性病理学会 (評議員)、日本ヒ素
 研究会 (理事)、分子予防環境医学研究会 (評議員) 日本癌学会
 会員、日本トキシコロジー学会会員、日本がん予防研究会会員、
 Society of Toxicologic Pathology 会員



Refinement of the UL Risk Assessment Method: The Observed Safe Level and Improved Assessment of Uncertainty



Council for Responsible
Nutrition

John Hathcock



Council for Responsible
Nutrition

Andrew Shao

Summary

The UL method is appropriate and widely used to establish safety recommendations and policy for nutrients. The original method has certain shortcomings that we have attempted to correct with slight modifications that retain the merits of the method. Specifically, we have added the OSL method to produce risk assessment values for nutrients without established toxicity, and we have developed an approach to adjustment for uncertainty in the database that seems more objective than the original approach by the FNB.

Risk assessment has become the internationally accepted method for the evaluation of the safety of nutrients. The Tolerable Upper Intake Level (UL) risk assessment method for the safety evaluation of nutrients and other dietary constituents was first developed by the United States Food and Nutrition Board (FNB) of the Institute of Medicine¹, and it has been adopted with slight modification by the European Commission Scientific Committee on Food (SCF) (now replaced by the European Food Safety Authority, EFSA)², and the United Kingdom Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM)³. According to this approach, no UL is set for

nutrients under either of two conditions: (1) the toxic potential is so low that a Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL) cannot be identified and therefore a No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) is not identified, or (2) the data are so uncertain that neither a LOAEL nor NOAEL can be identified. In the reviews of the FNB and SCF (EFSA), no toxicity was identified for several of the nutrients (e.g., vitamin B₁₂) even though in many instances there is a large amount of data relating to very high intakes. The absence of a UL for vitamin B₁₂ (and other nutrients) has perpetuated a misperception that the database is not sufficient to evaluate the safety. This, in

Refinement of the UL Risk Assessment Method: The Observed Safe Level and Improved Assessment of Uncertainty

JOHN N. HATHCOCK, Ph.D.
Council for Responsible Nutrition

ANDREW SHAO, Ph.D.
Council for Responsible Nutrition

turn, has contributed to unnecessarily restrictive policies being proposed or set. For example, scientists at Germany's Federal Institute for Risk Assessment (BfR) proposed an arbitrary and overly restrictive UL of 9 mg/day for vitamin B₁₂⁴⁾, while authorities in France have gone so far as to set an even more restrictive limit (3 mg/day)⁵⁾. To prevent this type of misinterpretation of the absence of a UL, the Council for Responsible Nutrition (CRN) and the International Alliance of Dietary/Food Supplement Associations (IADSA) developed the Observed Safe Level (OSL) as an addition to the UL procedure⁶⁾. If toxicity is known, the UL procedure is appropriate. However, in the absence of any evidence of toxicity, yet where the database is extensive, the OSL can serve as an appropriate alternative and is described as:

The highest level of intake with convincing evidence of safety, if there are no established adverse effects at any level.

The OSL concept has been incorporated into the report titled *A Model for Establishing Upper Levels of Intake for Nutrients and Related Substances* by the Food and Agriculture Organization/World Health Organization (FAO/WHO) and given the name Highest Observed Intake (HOI)⁷⁾. The HOI is described as:

The highest observed intake (HOI) is derived only when no adverse health effects have been identified. It is the highest level of intake observed or administered as reported within (a) study(ies) of acceptable quality.

Thus, the OSL and HOI concepts and descriptions are functionally equivalent. The CRN and IADSA risk assessments for vitamins and minerals defined the OSL method and have derived OSL values when appropriate (e.g., vitamin B₁₂; <http://www.crnusa.org/safety>)⁹⁾. The FAO/WHO report defined the HOI method but did not establish any values (http://www.who.int/ipcs/methods/nra_final.pdf)⁷⁾.

The FNB UL method applies an Uncertainty Factor (UF) when identifying the UL from the NOAEL (or LAOEL) to account for uncertainty in extrapolating from the dataset to the intended population⁸⁾. The numerical value of the UF depends on the database; UF values selected by the FNB have ranged from 1 to 36 for the different nutrients, depending on the type and quality of data available. The specific quantitative values seem quite arbitrary and have included from 1 (fluoride and manganese)⁹⁾, 1.2 (vitamin D)⁹⁾, 1.5 (iron)¹⁰⁾, 2.0 (vitamin B₆)¹¹⁾, 5.0 (folic acid)¹¹⁾ and 36.0 (vitamin E animal data)¹²⁾. No adequate explanation has been given for setting the vitamin D UF specifically at 1.2, rather than perhaps 1.0, 1.5, 2 or some other value. To improve the objectivity of the quantitative accounting for uncertainty, we have developed an approach of selecting clinical trial data for size and duration, arranging in decreasing order of intake, evaluating each level for uncertainty, and selecting downward until the dose can be selected as a high-confidence NOAEL (or OSL) that warrants use as the UL (or OSL). This procedure is equivalent to the application of a UF of 1.0 to a properly selected NOAEL in calculation of the UL. We believe that this procedure is more objective than the more arbitrary FNB method for adjusting for uncertainty.

In application of this method to the database for vitamin D, the clinical trials at the highest doses showed no adverse effects but were judged not to be strong enough to allow use of a UF of 1.0. That is, each might qualify as a low-confidence NOAEL, but would require the application of a UF of uncertain size in calculating the UL. Instead, we have selected downward to a dosage level with data of sufficient quantity and quality to justify a UF of 1.0. This approach is described and illustrated in our paper that recommends a new UL for vitamin D¹³⁾ (Hathcock, Shao, Vieth and Heaney, *in press* Am J Clin Nutr Jan 2007).

REFERENCES

- 1) Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. A Risk Assessment Model for Establishing Upper Intake Levels for Nutrients. Washington, D.C.: National Academy Press, 1998.
- 2) Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D. Brussels, Belgium: European Commission, 2002: SCF/CS/NUT/UPPLEV/38 Final, 16 December 2002.
- 3) Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. London, UK: Food Standards Agency of the United Kingdom, May, 2003.
- 4) Domke A, Grossklaus R, Niemann B, et al. Use of vitamins in Foods. Berlin, Germany: Federal Institute for Risk Assessment (Germany). 2006.
- 5) Le ministre de l'économie, des finances et de l'industrie. Décrets, arrêtés, circulaires--textes généraux. Arrêté de 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication de compléments alimentaires. Journal Officiel de la République Française. 2006; Texte 7 sur 62.
- 6) Hathcock J. Vitamin and Mineral Safety. 2nd ed. Washington, DC: Council for Responsible Nutrition, 2004.
- 7) A Model for Establishing Upper Levels of Intake for Nutrients and Related Substances. Geneva, Switzerland: FAO/WHO Technical Workshop on Nutrient Risk Assessment, 2006.
- 8) Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: A risk assessment model for establishing upper intake levels for nutrients. Washington, D.C.: National Academy Press, 1998.
- 9) Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, D.C.: National Academy Press, 1997.
- 10) Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Washington, D.C.: National Academy Press, 2001.
- 11) Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin and Choline. Washington, D.C.: National Academy Press, 1998.
- 12) Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids. Washington, D.C.: National Academy Press, 2000.
- 13) Hathcock J, Shao A, Vieth R, Heaney R. A risk assessment of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; In press.

略歷

John N. Hathcock, Ph.D.

John N. Hathcock, Ph.D., Vice President, Scientific and International Affairs, for the Council for Responsible Nutrition, is responsible for scientific review and regulatory interpretation, especially on safety and international regulatory issues. Dr. Hathcock has more than 35 years of experience, including tenures as professor at Iowa State University and senior scientist at the Food and Drug Administration. He is expert on the application of quantitative risk assessment to the safety evaluation of nutrients and other dietary ingredients, and has made numerous presentations on safety of vitamins and minerals and other dietary ingredients to the U.S. Food and Nutrition Board. He authored CRN's *Vitamin and Mineral Safety* (1997) and its updated edition (2004). He has more than 100 peer-reviewed publications, and gives presentations at major national and international conferences on safety and labeling regulatory issues related to foods, functional foods, dietary/food supplements, and misuses of the precautionary principle. He analyzes, develops CRN policy positions, and makes presentations on international regulations and issues, including those by the Codex Alimentarius and the European Commission. He holds B.S. and M.S. degrees from North Carolina State University and the Ph.D. in nutrition from Cornell University, and is an elected member of professional societies in nutrition, toxicology, food science, and cancer research.

Andrew Shao, Ph.D.

Dr. Shao is Vice President, Scientific and Regulatory Affairs, for the Council for Responsible Nutrition (CRN). Dr. Shao has an extensive background in human nutrition research and an in-depth knowledge of dietary supplement regulatory affairs and product development. Prior to joining CRN Dr. Shao worked in Scientific Affairs for General Nutrition Corp. (GNC), Pittsburgh, Penn., and prior to that in Research and Development for Kemin Health (formerly Kemin Foods), Des Moines, Iowa. He has authored or co-authored a number of articles and abstracts published in peer-reviewed scientific journals. He holds a Ph.D. in Nutritional Biochemistry, an M.S. in Human Nutrition Science from Tufts University and B.A. in Biology from Brandeis University. Dr. Shao is a member of the American Society for Nutrition, the American College of Nutrition, the North American Association for the Study of Obesity, and the National Strength and Conditioning Association.

第6回 食品リスク研究講演会

～カビ毒のリスク評価について～

2006年9月4日、東京・千代田区の弘済会館において、ILSI Japan食品安全研究会 食品リスク研究部会の主催により、第6回 食品リスク研究講演会が開催されました。

当日の演者の4名の先生方に、ご講演内容をまとめていただきましたので、本号と次号にわけて掲載いたします。

* * *

第6回 食品リスク研究講演会 ～カビ毒のリスク評価について～

日 時：2006年9月4日（月）13:30～17:00
場 所：弘済会館 4F会議室「菊」
主 催：ILSI Japan食品安全研究会
参加者：73名

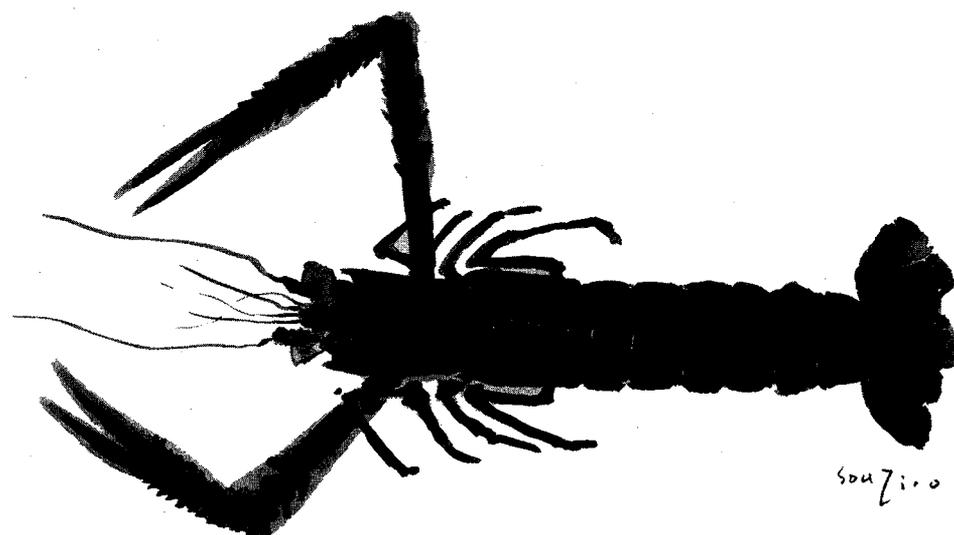
【プログラム】

- 13:30 開会の挨拶
- 13:35 基調講演「カビと食品衛生」
国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部長 高鳥 浩介 *本号50頁掲載
- 14:15 カビ毒のリスク評価について
演題1 「カビ毒のリスクファイルと直面する問題」
国立医薬品食品衛生研究所 小西 良子 *本号56頁掲載
衛生微生物部第4室長
- 15:15 休憩
- 15:35 演題2 「カビ毒のリスク評価
(デオキシニバレノールを中心に)」
北里大学医学部 公衆衛生学助教授 佐藤 敏彦 *次号掲載予定
- 16:15 演題3 「カビ毒の体内移行と毒性」
独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構
動物衛生研究所 安全性研究チーム長 宮崎 茂 *次号掲載予定
- 16:55 閉会の挨拶

なお、本誌では過去5回の食品リスク研究講演会についても以下のように掲載しています。併せてご参照下さい。

第1回 2003/9/10	「リスクアセスメント・ケーススタディ：農薬」 (有)イカルス・ジャパン	武居 綾子	掲載なし
第2回 2003/11/13	「ダイオキシンのリスクアセスメント」 国立医薬品食品衛生研究所	広瀬 明彦	* 79号28頁掲載
第3回 2004/5/19	「食品の安全に関わるリスクについて」 独立行政法人 食品総合研究所	山田 友紀子	* 81号33頁掲載
第4回 2004/10/7	「マイコトキシンを産生しないカビの安全性」 東京家政大学	一戸 正勝	* 81号45頁掲載
	「動物用医薬品の残留実態とリスクアセスメント」 埼玉県衛生研究所	堀江 正一	* 82号33頁掲載
第5回 2005/5/18	「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	林 裕造	* 85号57頁掲載
	「茶カテキンの安全性評価」 三井農林株式会社	原 征彦	* 86号43頁掲載
	「リスクファインディングの実際」 サントリー株式会社	諏訪 芳秀	掲載なし

* 上記テーマは講演時の演題およびテーマで、掲載原稿の表題とは若干異なります。



第6回食品リスク研究講演会 ～カビ毒のリスク評価について～ I. カビと食品衛生



大阪府立公衆衛生研究所
感染症部細菌課

久米田 裕子



国立医薬品食品衛生研究所
衛生微生物部

高鳥 浩介

要 旨

食品衛生上カビが問題となるのは、カビの発育を原因とする食品の変質・変敗やマイコトキシン（カビ毒）汚染である。細菌とは異なり、カビの発育は肉眼的に観察できるため、苦情食品の多くは“カビ様異物の混入”として保健所に届けられ、異臭や変色の苦情原因になることもある。目視によりカビ発生が確認できた食品は、通常、商品価値を失い、消費者の口に入ることはない。しかし、食品の原材料がカビ毒に汚染された場合は、正常な食品として喫食される可能性が高い。マイコトキシンには急性毒性以外に、微量を長期間摂取することにより発生する慢性毒性があり、発がん性や免疫抑制等の毒性を有する。わが国の食品衛生上の規制は、カビ発生に対しては清涼飲料水の成分規格だけであるが、食品中のマイコトキシンに対しては現在、アフラトキシンB₁、デオキシニパレノール、パツリンの3種の暫定基準値あるいは基準値が定められている。本稿では、カビが食品の品質や安全性に及ぼす影響について考察した。

<Summary>

Moldy food spoilage and mycotoxin contamination in foods are major problems in food hygiene. Many complaint foods were notified to community health center as “contamination of foreign matter such as mold” or as “food with unpleasant odor and discoloration”. The consumers complained that they were worried about their unconscious intake of moldy food.

Generally, occurrence of molds loses the commercial value of food and makes the consumers stop ingesting the complaint food. However, the consumers will unconsciously eat the mycotoxin contaminated food because they can not confirm as the complaint food. The mycotoxins show the chronic and acute toxicity. The serious and substantial problem of mycotoxins is to get into the chronic toxicity as carcinogenicity and immunodeficiency. Therefore, 3 kinds of

mycotoxin, aflatoxin B₁, deoxynivalenol and patulin, are currently regulated in Japan. Furthermore it needs to be regulated other mycotoxins.

In this review, we discuss on the complaint foods, influence of food quality, food regulation and food safety including mycotoxins by food-borne molds.

1. はじめに

食品衛生上カビが問題となるのは、カビの発育を原因とする食品の変質・変敗やマイコトキシン（カビ毒）汚染である。細菌とは異なり、カビの発育は肉眼的に容易に識別できるため、苦情食品の多くは“カビ様異物の混入”として保健所に届けられ、異臭や変色の苦情原因になることもある。後で誤飲・誤食してしまったと気づき、健康被害が心配という訴えも多い。

大阪府内（大阪市、堺市、東大阪市、高槻市を除く）で発生した食品苦情は、2004年度が1,513件¹⁾、2005年度が1,311件²⁾で（図1）、過去の発生件数もほぼ同様の傾向であった。食品苦情の内容をみると、当該食品の摂取後に何らかの食中毒様症状を訴える有症苦情が一番多く、次に昆虫、毛髪等の異物混入であり、カビに関連する事例は苦情件数全体の数%を占めるに過ぎない。地方自治体に報告される事例が少ないからと言っても、それは必ずしも食品衛生上カビ汚染の問題が少ないことを反映しているとは限らない。カビによる食品苦情の多くは目視によりカビが発育していることを疑われた例がほと

んどであり、食品の原材料がカビ毒に汚染された場合では、正常な食品として喫食される可能性が高い。大量のマイコトキシンを摂取すれば急性毒性が発揮され、実感する健康被害が発生するが、少量のマイコトキシン摂取では、たとえ発症してもその臨床症状は慢性に経過することがほとんどであるために、健康被害を受けた事例として統計に表れることはない。カビそのものに対するわが国の食品衛生上の規制は清涼飲料水の成分規格だけであるが、食品中のマイコトキシンに対しては現在、アフラトキシンB₁、デオキシニバレノール、パツリンの3種の暫定基準値あるいは基準値が定められている。ここでは、カビが食品の品質や安全性に及ぼす影響について述べる。

2. わが国のカビに関連した苦情の実情

カビの食品苦情事例の実態を明確にするため、厚生労働省の調査研究が実施された³⁾。苦情事例を食品の種類別にみると、菓子類（28%）が最も多く、次いで嗜好飲料（23%）、パン（10%）、野菜果実とその加工品（8%）、

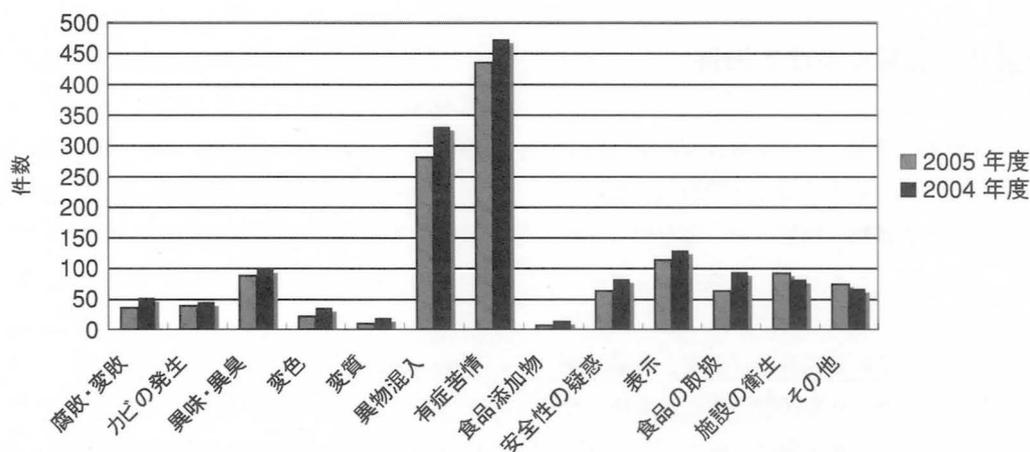


図1 2004年度と2005年度において大阪府食の安全推進課に届け出があった食品苦情内容とその件数
Figure 1 Osaka prefectural government's reports on consumer complaints about food in 2004 and 2005

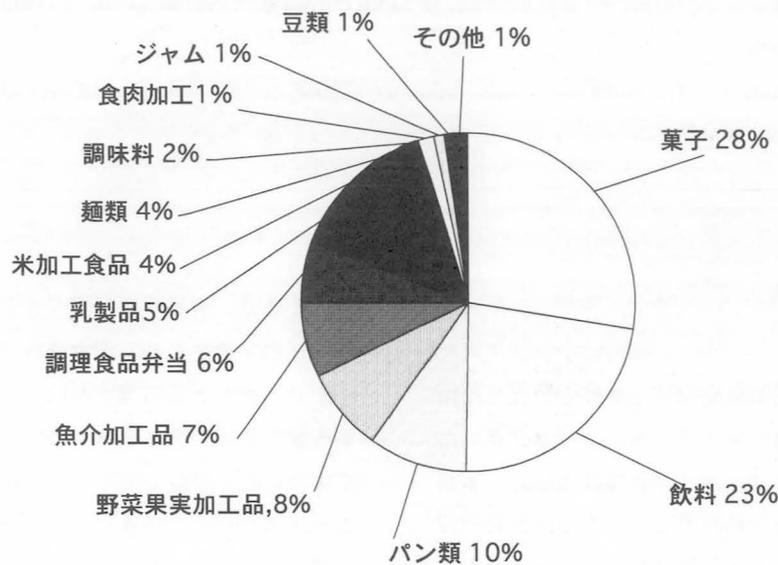


図2 カビ苦情食品の種類
Figure 2 Types of foods for which complaints of fungal contamination were made

魚介と魚介加工品 (7%) の順であった (図2)。

「加工・調理食品」と「生鮮食品・未加工品」に分けると、実際の苦情事例の90%以上が「加工・調理食品」で報告された。これは「生えてはいけない市販製品にカビが生えた」という消費者心理が働いた結果であると思われる。全事例1,096件のうち、苦情食品を喫食した事例が44%あり、そのうちの18%が何らかの臨床症状を訴えた。検出されたカビの種類と健康被害状況の間には関連性がみられなかったため、カビによる食中毒と断定することは早計である。むしろ、消費者にとっては「カビを食べてしまった」という心理的ショックにより体調不良を訴えたというのが実情ではないかと推察される。

3. カビが食品の品質に及ぼす影響

栽培中の果実、野菜、穀類、ナッツ等はカビを含め微生物の侵入に強い抵抗性を示すので、一般的には当該作物と特異的な関係にある植物病原菌のみにより侵害されることが知られている^{4,5)}。ところが、収穫されて食品となった後には、食品成分、水分活性、pH、液体/固体のような食品特有の物理化学的な性質や、温度、酸素分圧などの食品の保存条件に適應する種類のカビが主体となって発育することになる^{4,6)}。菓子類は一般にデンプンや糖類が主成分であり、水分活性が0.8~0.92と低いため、*Wallemia sebi*や*Eurotium*などの好稠性カビ(水分

活性が低いところに好んで生えるカビ)に汚染されやすい。チョコレートにも*Scopulariopsis halophilica*、*Chrysosporium farincola*⁷⁾などが発育する。洋菓子にイチゴやブドウなどの果物を使用する場合は、畑土壌由来の灰色カビ病菌である*Botrytis cinerea*やクモノスカビと呼ばれる*Rhizopus stolonifer*などが発育する場合がある。ウーロン茶と野菜果実飲料にカビ汚染が多く報告され、カビが目視で確認しにくいために誤飲することが多いようである。このような嗜好飲料を汚染するカビとしては、生活環境中に常在している*Cladosporium*や*Penicillium*、湿った環境中に好んで生える*Aureobasidium*や*Exophiala*、85℃、30分の加熱でも生存できる耐熱性カビである*Neosartorya*、*Byssoschlamys*、*Talaromyces*などがある。

ペットボトルや缶詰の清涼飲料水には耐熱性カビが、低温流通の食品に好冷性カビが、アルコールを使用した食品にはアルコール耐性のカビ⁸⁾が出現するというように、食品の種類が豊富になるとともに、飲食物を汚染するカビも多様化する傾向にある。また、近年の食品原料の輸入増加にともない、わが国に存在しなかった*Syncephalastrum*、*Cunninghamella*、*Rhizomucor*、*A. ohraceus*などが、東南アジア産の米、ソルガム、コーヒー豆などの食品とともに諸外国から持ち込まれるようになった⁹⁾。これらのカビの中には熱帯・亜熱帯地域に分布するものも多く、地球温暖化にともなって国内にも定着する可能性が危惧される。

4. カビと食品衛生法

わが国の食品の規格基準¹⁰⁾でカビに関係する項目があるのは清涼飲料水だけである。清涼飲料水の成分規格には、「沈殿物又は固形の異物があってはならない」とあり、カビが発生した場合は規格違反となる。その他の食品に対しては適用する規格基準がないため、カビによる苦情食品に対する行政の対応は、食品衛生法第6条違反を根拠としている。第6条には、販売を禁止するものとして「有毒な、若しくは有害な物質が含まれ、若しくは付着し、又はこれらの疑いがあるもの」「不潔、異物の混入又は添加その他の事由により、人の健康を損なうおそれがあるもの」と記載されている。市販食品でカビが発生したものについては、カビを同定するとともに、汚染が起こった原因を調査し、広域に流通して人の健康を損なうおそれがあると判断した場合は回収命令などの措置がとられることになる。現実には、市販食品でカビが発生すれば商品価値を無くし消費者の不信感を招くため、カビの種類に関係なく、企業が自主的に当該食品を回収する場合がほとんどである。

カビは私たちを取り巻く様々な環境や、種々の食品の原材料中にも広範囲に分布する。このため、カビは食品が消費者に届くまでのフードチェーンのあらゆる段階で混入・発生する可能性を秘めており、それぞれの段階での適切な制御・管理が不可欠である。過去の汚染食品と原因カビとの間には、ある程度の相関性が認められている。したがって、苦情食品からカビが検出された場合、そのカビを同定することにより汚染経路を解明し、カビ汚染防止対策を立てるための重要な手がかりとなることが期待できる。すなわち、カビ発生食品の汚染原因・汚染箇所を割り出し、科学的な汚染防止処置を施すことが再発防止に繋がり、これにより安心・安全な食品の提供が可能となる。

5. カビが食品の安全性に及ぼす影響

(1) カビを原因とする急性食中毒（真菌性食中毒）

わが国においては少なくともここ数十年間、カビによる急性食中毒の発生は報告されていない。そのもっとも大きな理由は、カビが生えた食物を強いて食べなくてもよくなったという食糧事情にあると推察される。

カビを原因とするヒトの食中毒では、ライ麦に寄生す

る麦角菌 (*Claviceps purpurea*) に起因する麦角中毒がもっとも古い記録として残されている。麦角中毒は麦角菌が産生する麦角アルカロイドを原因として、ライ麦を主食としていた中世ヨーロッパでしばしば発生した。痙攣性と壊疽性が激しく、あまりにも恐ろしい中毒症状のため、「聖アンソニーの火」と呼ばれ、人々を恐怖に陥れたと伝えられている¹¹⁾。1890年頃にはロシアで赤カビ (*Fusarium*) が寄生した麦で作ったパンを食べ、頭痛、めまい、悪寒、嘔吐、視力障害などの中毒症状を起こしたという記録が残っている¹²⁾。わが国においても、1940年代から1950年代にかけて、北海道産の小麦粉で作ったパンやうどんを食べ、吐き気、嘔吐、下痢、腹痛、浮腫、発疹等の症状を呈する食中毒事件が全国で散発的に発生した¹²⁾。原材料の小麦が高率に赤カビ病に罹患していたことが原因であった。第二次世界大戦後、食料不足の中で輸入した米がカビ (*Penicillium*) で黄変していた、いわゆる黄変米事件も有名である⁹⁾。 *Penicillium* の代謝産物に毒性があることが指摘され、当時、約15万トンもの輸入米が食用不適となった。このようなことを顧みると、人類の歴史が常に飢餓との戦いであったことから、史実に埋もれた真菌性食中毒の発生数は計り知れないと想像できる。

発展途上国においては、現在でも真菌性食中毒危機が回避されていない。2004年にケニアにおいてアフラトキシン中毒が発生し、317人の黄疸患者が報告され、そのうち125人が死亡した（患者致死率：39%）¹³⁾。湿気が多い環境下でトウモロコシを保存したため、保存中にアフラトキシン産生菌によって高レベルのアフラトキシンが産生され、それを喫食したためと考えられた。2005年には、アメリカでアフラトキシンに汚染されたペットフードを食べた犬が23匹死亡し¹⁴⁾、同じペットフードでイスラエルでも犬23匹が死亡した事例が報告された。このように現在でも食品や飼料に対するアフラトキシンの高濃度汚染は確実に存在しており、監視を怠ることはできない。

(2) マイコトキシンの規制の現状

カビによる食中毒は、カビの産生する有毒な二次代謝産物、すなわちマイコトキシンがその原因本体である。マイコトキシンには上述のような急性毒性とは別に、微量を長期間摂取することにより発生する慢性毒性があり、発癌性や免疫抑制等の毒性を有するため、食品衛生

学上非常に大きな問題となっている。マイコトキシンとして報告されているものには100種類以上あるが、特に重要なものはアフラトキシン類、オクラトキシンA、パツリン、ゼアラレノン、トリコテセン類、フモニシンである¹⁵⁾。農産物の貿易自由化が促進される中、マイコトキシンによる食品汚染は世界の関心事であり、各国において食品や飼料中に含まれるマイコトキシンを積極的に規制する方向に進んでいる。国際的には、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議 (JECFA) が科学的データによりリスク評価を行い、その結果に基づいて、国際食品規格委員会 (Codex) で規格基準設定に向けた審議がなされている¹⁶⁾。わが国においては、食品への暫定基準値または基準値が設定されているマイコトキシンは、現在のところ、アフラトキシンB₁、デオキシニバレノール、パツリンの3種である。アフラトキシンB₁は全食品を対象に10 µg/kg (暫定)、デオキシニバレノールは小麦を対象に1.1 mg/kg (暫定)、パツリンはリンゴジュースを対象に50 µg/kgの基準値が定められている。世界の現状を見ても、個々のマイコトキシンのリスク評価の作業が進行するにつれ、現行規制値の再評価を含め、新しい規制値の制定が検討されていくと考えられる¹⁶⁾。

このように、ヨーロッパ連合、アメリカ、オーストラリア、日本等の先進国は食品中のマイコトキシンを監視する十分なインフラが構築されているため、Codexの規格基準に従うことは容易である。ところが、発展途上国においては、自国内の食品中のマイコトキシンをモニタリングすることさえ難しく、Codexの規格基準は農産物輸出のハードルをますます高くすることになる。その結果として、安全が保証された高品質の食品は外国に輸出され、低品質の、より危険な食品が自国内に残されることになるという負の側面も生じている¹⁷⁾。2007年の世界人口は約66億であるが、2020年には約76億まで増加すると予想されている。増加率の高い地域のほとんどは発展途上国である。食糧危機が叫ばれて久しいが、十分な食糧の確保こそ、安全で質の高い食品を供給する大前提となる。

(3) マイコトキシン産生カビの制御

マイコトキシンは低分子の化合物で耐熱性であり、いったん生成されると通常の加工調理過程では破壊されないため、最終製品まで残る。つまり、マイコトキシン汚染を防止するためには、農作物においてマイコトキシン

産生カビをいかに制御し、マイコトキシンを産生させないようにするかがもっとも重要となる。マイコトキシン産生カビと農作物との間には非常に強い関連性がある¹⁵⁾。¹⁸⁾ *Fusarium graminearum* (*Gibberella zeae*) はムギ類またはコメに赤かび病を発生させる植物病原菌で、栽培中にデオキシニバレノール、ニバレノール、ゼアラレノン等のマイコトキシンを産生する。*F. verticilloides* (*G. moniliformis*) もトウモロコシに赤かび病を発生させる植物病原菌で、同じく栽培中にフモニシンを産生する。アフラトキシンを産生する *Aspergillus flavus* はナッツ類とトウモロコシに強い親和性がある。*P. expansum* はリンゴの果実に特異的に侵入し、大量のパツリンとシトリニンを産生する。これらのカビはそれぞれの作物畑の土壌に定着して生息しており、農作物が干魃、多雨、冷夏などの異常気象のストレスに晒された時、植物が病原菌に対して生成する抗カビ物質、ファイトアレキシンの産生能力が低下し、カビに感染すると言われている¹⁹⁾。虫害や収穫の際に生じた機械的な傷もカビが農作物に侵入するのを容易にする。したがって、カビの発育とマイコトキシンの産生を抑制するためには、収穫後の速やかな乾燥や冷蔵等と併せて、プレハーベストの作物の管理も重要となる。

6. おわりに

Codexでは、「食品衛生とは、フードチェーンの全ての段階において食品の安全性 (safety) と適切性 (suitability) を保証するのに必要なあらゆる条件と方策をいう」と定義されている。食品には安全性だけではなく、食品が本来備わっている栄養、鮮度、食味性等を含めた、いわゆる食品としての高度な品質が要求される。市販食品でのカビ発生は、マイコトキシンによる「食品の安全性」というよりは、むしろ「食品としての高度な品質」が損なわれることが直接的な問題になると考えられる。市販食品のカビ汚染によって健康被害が発生しなくても、現在のような情報化社会ではインターネット等により悪評は瞬時に広まる可能性があるため、適切な対応を怠れば企業イメージの失墜に繋がり、大幅な売上減やシェアダウンも避けられない状況にある。

<参考文献>

- 1) 大阪府健康福祉部食の安全推進課：平成16年度食品衛生行政の概要 (2005)
- 2) 大阪府健康福祉部食の安全推進課：平成17年度食品衛生行政の概要 (2006)
- 3) 酒井綾子他：真菌汚染による苦情食品とその喫食による健康被害, 食衛誌, 45, 201-206 (2004)
- 4) Pitt, J. I., and Hocking, A. D.: Fungi and Food Spoilage 2th ed., Aspen Publishers, Inc. Gaithersburg, Maryland (1999)
- 5) 宇田川俊一編：食品のカビ汚染と危害, 幸書房 (2004)
- 6) Samson, R. A. *et al.* : Introduction to food- and airborne fungi 7th ed. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht (2004)
- 7) 宇田川俊一他：日食微誌, 17, 163-169 (2000)
- 8) 坪内春夫他：日食微誌, 14, 29-33 (1997)
- 9) 高鳥浩介：現代カビ事情, 料理と栄養, 66, 155-161 (2000)
- 10) 平成18年度版食品衛生小六法, 新日本法規 (2006)
- 11) 小笠原和夫：カビの科学, 知人書館 (1981)
- 12) 一戸正勝：カビを介して起こる食中毒, 日食微誌, 17, 49-53 (2000)
- 13) WHO: Outbreak of aflatoxin poisoning in Kenya, EPI/IDS Bulletin, Eastern Africa, 5(6) (2004)
- 14) http://www.fda.gov/ora/frequent/483s/01192006_DiamondPetFood/FDA483_01192006.html
- 15) 宇田川俊一他：マイコトキシン, 中央法規 (2002)
- 16) 芳澤宅實：マイコトキシンの安全性評価の現状, 食衛誌, 44, J351-J356 (2003)
- 17) APS net: Mycotoxins: The cost of achieving food security and food quality (2001)
- 18) Montville, T. J. and Matthews, K. R.: Food microbiology: an introduction, 269-288, ASM Press (2005)
- 19) 高橋治男：食品などにおけるアフラトキシン, ステリグマトシスチン汚染とその産生菌, Mycotoxins, 55, 133-138 (2005)

略歴

久米田 裕子(くめだ ゆうこ) 農学博士

1979年 北海道大学獣医学部 卒業
 1979年 福井県家畜保健所
 1983年 大阪府食品衛生課
 1985年 大阪府立公衆衛生研究所 食品細菌課 (現在 細菌課)

現在の主な職務は食品細菌の検査である。しかし一方では食品有害真菌に関する問い合わせも多く、府民に対して真菌について正しい情報を提供することも日常の業務としている。食品真菌の検査業務と研究を長年続けており、今後も食品製造者や消費者が抱く真菌の不安を少しでも解消できるように努力していく。

高鳥 浩介(たかとり こうすけ) 獣医学博士

1972年 東京農工大学大学院獣医学専攻 修了
 1973年 (財) 食品薬品安全センター・秦野研究所入所
 1994年 国立衛生試験所・衛生微生物部第3室入所
 2002年 国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部長

真菌の研究をはじめて30年余になる。食品の真菌は、当初カビ毒として注目されたことから真菌の生物学・生態学を中心に研究してきた。しかし今日では、真菌はカビ毒だけでなく、製造側での食の安心・安全から食品危害面からも重視する必要がある。

第6回食品リスク研究講演会 ～カビ毒のリスク評価について～ II. カビ毒のリスクファイルと直面する問題

国立医薬品食品衛生研究所
衛生微生物部 第4室

小西 良子



要 旨

カビ毒（マイコトキシン）は、カビの産生する二次代謝産物で、ヒトや動物に健康被害を引き起こす毒性を有する化合物である。今までに報告されたカビ毒は1,000種以上にのぼるが、ヒトや動物に健康被害を引き起こすことが明白になっているカビ毒は限られている。しかし、引き起される健康被害は、発がん性をはじめ、免疫不全、内分泌かく乱など、生命維持を脅かすものが多いため、その対策は食の安全を確保する上で重要な問題となっている。

我が国においては、カビ毒は主に輸入食品の摂取から暴露されることが多い。カビ毒の暴露を最小限に抑えるためには、基準値を設定して監視することが最も有効な手段である。基準値設定には、まずその危害因子（カビ毒）の毒性を知ることが大事である。本稿では、食品に汚染する主要なカビ毒の毒性を紹介し、今の汚染実態および今後問題となるカビ毒について考察した。

<Summary>

Mycotoxins are toxic secondary metabolites of fungi. Although thousands of mycotoxins exist, only a few occurrences of unavoidable natural contaminants in foods are a serious problem.

When mycotoxins are present in foods as relative low level, continuous intakes induces chronic diseases, such as cancer, immunodeficiency and nephritis. This is a significant problem as well as acute toxicity of these mycotoxicosis. To prevent the exposure to these mycotoxins, the best way is to establish the standard based on scientific data. In this article, we summarized the risk files of the five mycotoxins: aflatoxins, ochratoxin A, patulin, trichthecenes and fumonisins as typical contaminants in food worldwide and also discussed the future problem in mycotoxin regulation.

1. はじめに

カビ毒（マイコトキシン）とは、その名の通りカビが産生する毒素であり、ヒトや動物に健康被害を起こす化合物を指す。現在までに1,000種以上が発見されているが、食品を汚染し食品衛生上問題となるカビ毒は非常に限られている。特に国際的に食品汚染物質として問題となるカビ毒は6,7種である。

カビ毒産生能を有するカビは土壤中に常に存在し、農場で栽培される農作物に寄生する場合もあるし、付着する場合もある。そして、農場や貯蔵倉庫などでそれらにとっての快適な温度湿度条件に至った場合、増殖しカビ毒を産生し始める。土壤中のカビを根絶することは不可能であるため、カビ毒汚染をゼロにすることはできない。

カビ毒に暴露する経緯には、農作物からと畜産物からの2通りがある。農作物からの暴露は、カビ毒汚染農作物を摂取することで起こる。畜産物からの暴露は、カビ毒汚染の飼料を給餌された産業動物の乳、卵、肉およびそれらの加工品を摂取することにより起こる。いずれにしても、カビ毒は低分子であり耐熱性であるため、調理加工中のカビ毒の減衰は望めず、食卓に上がる食品でのカビ毒の残存は避けられない。

カビ毒の毒性には、他の化学物質と同様に急性毒性と慢性毒性がある。限られた食料しかない場合には、カビ毒汚染が疑われる食糧を食べざるをえない。そこで急性中毒が起こるのである。21世紀になっても、アフリカではアフラトキシンによる大規模な急性毒性事例が起こり、多くの人が亡くなっている。しかし、我が国のように食糧事情が良い国では、少量を継続的に摂取することで起こる慢性毒性が問題となってくる。高齢化社会の到来とともに、このような慢性毒性の顕在化も今後注意しなければならないだろう。

輸入食品依存率の高い我が国において、このような慢性的暴露を避けるために最も有効な手段は、適切な基準値の設定だと思われる。そして適切な施策を講じるためには、科学的な根拠を示すことが要求される。では基準値を設定するための科学的根拠とはどのようなものなのだろうか。本稿では、食品を汚染するカビ毒の中から、アフラトキシン、オクラトキシン、オクラトキシンA、パツリン、トリコテセン系カビ毒、フモニシンを取り上げ、その毒性および汚染実態および基準値について紹介したい。

2. アフラトキシン

アフラトキシン（AF）の類似体は10種類以上あり、図1に食品に多く検出されるアフラトキシン類の構造を示した。

毒性および食品中の汚染実態から、最も重要なものはAFB₁であり、次いでAFB₂、AFG₁、AFG₂、AFM₁およびAFM₂である（図1）。AFB₁、AFB₂、AFG₁およびAFG₂は *Aspergillus flavus* や *A. parasiticus* などのカビが産生するアフラトキシン類で、食品中に汚染する頻度が最も高く、この4つをトータルアフラトキシンと呼んでいる。そのため、多くの国において食品中のアフラトキシン規制はトータルアフラトキシンを対象にしている。AFM₁およびAFM₂は、AFB₁およびAFB₂の代謝物であり、乳に多く検出される。

アフラトキシン類は365nm付近の紫外線照射下で非常に強い青色（AFB₁、AFB₂、AFM₁）または緑色（AFG₁、AFG₂）の蛍光を発する。

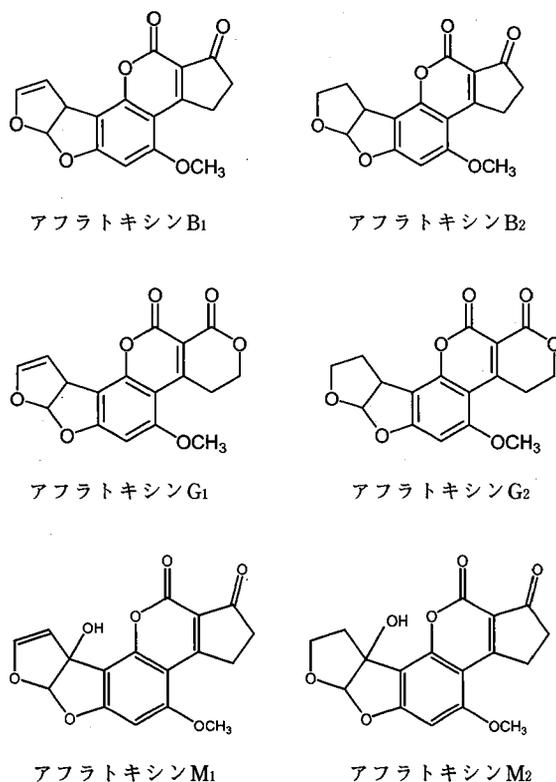


図1 食品に汚染する主要なアフラトキシン類
Figure 1 Structure of aflatoxins

しかし、同じ *Aspergillus* 属であっても 酒や味噌、醤油等の発酵食品を製造するために我が国で古くから麹カビとして使用されてきた *A. oryzae* と *A. sojae* は、AF を産生しないことが確認されている。

ヒトにおける急性中毒例はアフラトキシコーシスと呼ばれ、肝臓障害を主な症状とする。台湾、ウガンダ、西インド、ケニア、マレーシア、ケニアなどで報告があり、近年では2004年にケニアで大規模な中毒が発生し、死者125名を数えた。

慢性毒性としては、AFB₁ は、現存する天然物中で最も発がん性が高い化合物として知られている。国際がん研究機関 (IARC) における評価では、グループ (ヒトに対して発がん性あり) に分類されている。ヒトにおいての発がんリスクは、1日体重1kg当たり1ngのAFB₁ を健常人が一生涯摂取した場合、10万人に0.01人、肝炎ウイルス感染者の場合は0.3人と推定されている。

AFG₁ および AFM₁ は、動物実験においてその発がん性は実証されており、IARCにおいてグループ2Bに分類される。その毒性はAFB₁ の10分の1と推測されている。体内に吸収されたAFB₁ は肝臓等のチトクロームP450酵素系 (CYP1A2, CYP3A4) によってAFM₁、AFP₁、AFQ₁ などに変換され、尿や糞から排泄される。一部のAFB₁ は、チトクロームP450酵素群 (CYP3A4) によりAFB₁-

エポキシドに変換されDNAや細胞内の高分子化合物と共有結合する。タンパク質と結合したものは、タンパク分解酵素で分解され、最終的にはAFB₁-リジン付加体となって、血液に移行する。DNAに結合したものはAFB₁-DNA付加体となり、遺伝子変異を起しがんを誘発する。最終的には分解酵素によりAFB₁-グアニン付加体となり、尿や糞から排泄される。一方、DNAなどに結合しなかったAFB₁-エポキシドからは、グルタチオン・トランスフェラーゼによりグルタチオン抱合体が形成され、解毒される。AFB₁-グアニン付加体やAFB₁-リジン付加体などは発がん活性のバイオマーカーとして使われている (図2) 2)。

日本では、AF産生菌も熱帯地域に比べて少なく、気候条件から考えても、国内では、南の一部地域を除いてAF汚染が起きる可能性はほとんど皆無である。そのため、国内で市販されている食品および食品原料でAF汚染が認められたものの多くは輸入食品である。ピーナッツ (中国、米国産)、ピスタチオナッツ (イラン産)、ブラジルナッツ (ブラジル産)、アーモンド (米国産)、ゴマ (中国産)、トウモロコシ (米国産)、そば、ハトムギ (タイ、中国、ベトナム産)、カカオ、製餡原料用雑豆 (ミャンマー産)、ナツメグ (インドネシア産)、唐辛子 (中国産)、パプリカ、白コショウ等で、我が国で定めら

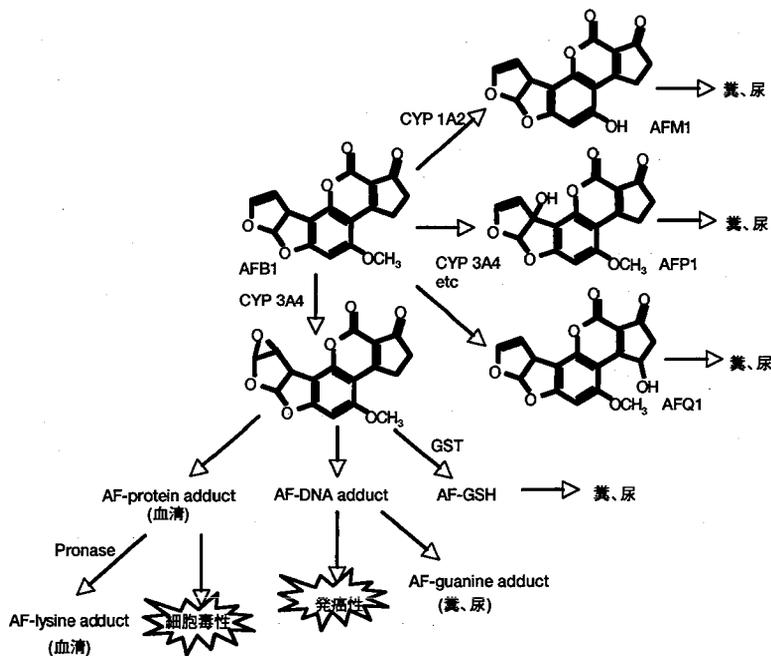


図2 アフラトキシシンB₁の体内動態
Figure 2 Metabolism of aflatoxin B₁

れている規制値 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 以上のAFB1が検出された報告がある³⁾。

カビが産生するものである以上、原産国の気象条件の影響を受けるが、我が国では、行政や企業の努力によって市販食品のAFの制御が行なわれている。市販食品の調査または輸入時のモニタリングにより規制値以上のAFが検出されると、厚生労働省から検査命令が出され、輸入時に全ロット検査をすることが義務づけられる。また、食品の安全性に対して意識の高い商社や食品製造会社等が、食品や食品原料をAF汚染の少ない国から調達したり、原産国に行ってAF汚染を最小限に抑える農業規範の導入を促したりして、AFによるヒトへの暴露を最小限に抑える努力をしている。そのため、我が国での食品からのAFの暴露量は極めて低いレベルにある。

3. オクラトキシン

オクラトキシン (OT) には10種類ほど同族体があるが、食品への汚染が最も問題とされているのは、OTAおよびOTBである (図3)。OTAはフェニルアラニンが結合したイソクマリン骨格を有しており、OTBは、OTAからクロル体がとれたものである。OTAおよびOTBは366nmの紫外線照射下でそれぞれ緑色および青色の蛍光を呈する。

OTは *Aspergillus* 属および *Penicillium* 属のカビによって産生される。前者は温帯～熱帯地方、後者は比較的涼しい地域から温暖な地域にかけて分布しているため、世界中に汚染が広がっていると考えられる。

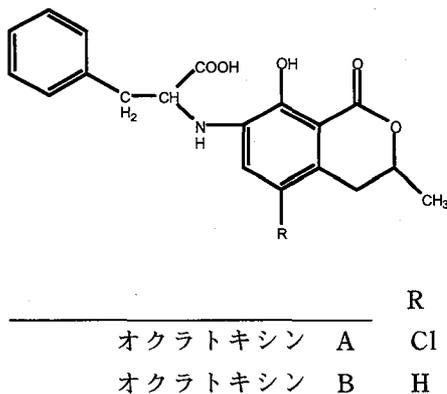


図3 オクラトキシンの構造図
Figure 3 Structure of Ochratoxin A

OTAの急性中毒としては、腎炎が挙げられる。今まで実験に供された哺乳類すべてにおいて腎炎が誘発されたため、ヒトにおいても腎炎を起こすことが推察される。そのため、バルカン諸国 (旧ユーゴスラビア、ブルガリア、ルーマニア) の特定な地域で古くから見られる腎障害 (バルカン腎症) とOTAとの相関性が指摘されている。

豚では腎臓への感受性が最も高く、0.2mg/kg (0.008g/体重1kg/日) の投与で腎機能低下をもたらす⁴⁾。

慢性毒性としては発がん性が動物実験で実証されており、IARCはOTAの発がん性を、グループ2B (ヒトに対して発がん危険性の可能性がある) に分類している⁵⁾。

しかし、OTAの発がんメカニズムについての確証的な証拠はまだ明らかになっていない。今まで得られた研究成果から、OTAの発がん性はOTAが活性酸素種を発生させ、細胞毒性を誘発するという説が有力である⁶⁾。

コーデックス委員会では、2007年6月にJECFAで行われる毒性の再評価の結果を受けて基準値を5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とするか20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とするかを決定する予定である。OTAの汚染が多いヨーロッパ諸国では、すでに37か国で基準値が設けられており、そのうち29か国で5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を採用している。規制対象食品は、穀物だけでなくワイン、コーヒー、グレープジュース、乾燥果実等の嗜好品にも及ぶ。また、実態調査結果を踏まえてベビーフードには厳しい基準値を設けている。

4. パツリン

パツリンは、*Penicillium* 属、*Aspergillus* 属等の多くの種類のカビによって産生される β -不飽和5員環ラクトン化合物の一種である (図4)。

特にリンゴおよびその加工品に含まれるパツリンに対

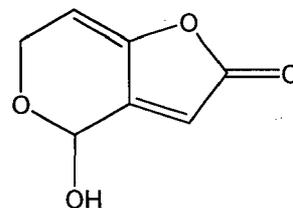


図4 パツリンの構造式
Figure 4 Structure of Patulin

表1 主なマイコトキシンの一日耐容摂取量と日本の基準値

Table 1 PMTDI and Japanese standard of main mycotoxins

Mycotoxin	PMTDI(JECFA) (μ g/person kg/day)	Japanese Standard (mg/kg)
AF B1	-	0.01
OTA	100	-
	(μ g/person kg/week)	
DON	1	1.1
T-2 and HT-2	0.06	-
ZEA	0.5	-
FUM	2.0	-
PAT	0.4	0.05

JECFA: WHO/FAO Joint Expert Committee of Food Additives, AFB1: Aflatoxin B1, OTA: Ochratoxin A, DON: Deoxynivalenol, T-2: T-2 toxin, HT-2: HT-2 toxin, ZEA: Zearalenon, FUM: FumonisinB1, B2,

しては、コーデックス委員会で基準値 (0.050 mg/kg) を設定しており、ヨーロッパ諸国を中心に48か国で同様の基準値を設けている。国内での汚染事例もあり、2003年に厚生労働省は、食品衛生法第7条第一項の規定に基づき、食品、添加物等の規格基準の一部を改正し、リンゴジュースおよび原料用リンゴ果汁に係るパツリンの規格基準 (0.050 mg/kg) を設定した (表1)。

パツリンは、抗生物質として当初発見されたが、その急性毒性が強いため、マイコトキシンとして認識されるようになった。投与動物において胃、腸、肝臓、肺などに充血、出血、壊死が見られる。細胞レベルで催奇形性、遺伝毒性があるという報告があり、発がん性が疑われていたが、2年間の反復投与試験ではマウスおよびラットの両者において発がん性は認められず、IARCでは、動物実験においても十分な発がん性は認められないとされた⁷⁾。現在までにパツリンのヒト中毒例や疫学的報告はないが、WHO/FAO Joint Export Committee of Food Additives and Contaminants (JECFA)は、パツリンの一日耐容摂取量を体重1kg当たり0.4 μ gとしている (表1)。しかし、乳幼児などの長期間摂取の影響はまだわかっていない。

5. トリコテセン系カビ毒

トリコテセン系カビ毒は、構造によりA～Dの4つのタイプに分類されているが、食品衛生上重要なものは、タイプAとBである (図5)。タイプAには、T-2トキシン、HT-2トキシン等が含まれ、タイプBはC-8にカルボニル基を有し、ニバレノール、デオキシニバレノール等が含まれる。

トリコテセン系カビ毒のヒトにおける急性中毒としては、ATA症 (alimentary toxic aleukia: 食中毒性無白血球症) が代表例として挙げられる。この事例は、1940年代に旧ソビエト連邦シベリア、アムール地区で越冬した雑穀を摂食して起きた中毒で、原因は雑穀に着生していたカビ *Fusarium sporotrichioides* が産生するカビ毒であると考えられた。のちにこのカビ毒はタイプAのT-2トキシンであることが動物実験で明らかになった。我が国においても第2次世界大戦後 (1946-1963年)、食料難から北海道、東京、高知、神奈川、静岡、鹿児島で赤カビ病に罹った小麦を原料に作られたうどんや米飯において、多数の食中毒が発生した。それらの食材からタイプBのニバレノールやデオキシニバレノールなどが検出されたことから赤カビ中毒症とも呼ばれている。

トリコテセン系カビ毒の慢性毒性としては、顕著な発がん性は見られないものの、先のATA症で証明されたよ



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
タイプ A					
T-2	OH	OAc	OAc	H	OCOCH ₂ CH(CH ₃) ₂
HT-2	OH	OH	OAc	H	OCOCH ₂ CH(CH ₃) ₂
ネオソラニオール	OH	OAc	OAc	H	OH
ジアセトキシシルベノール	OH	OAc	OAc	H	H
タイプ B					
ニバレノール	OH	OH	OH	OH	
デオキシニバレノール	OH	H	OH	OH	
フザレノン-X	OH	OAc	OH	OH	

図5 トリコテセン系カビ毒の構造式
Figure 5 Structure of Trichothecenes

うな強い免疫毒性が挙げられる。実験動物においてはニバレノールやデオキシニバレノールが、血中の免疫グロブリンA異常亢進によるIgA腎症や易感染性が報告されている。

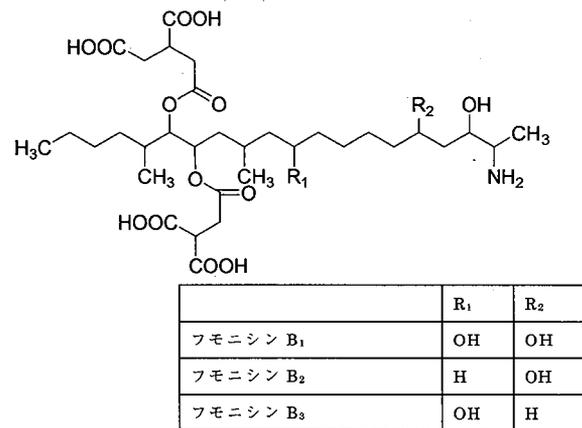
食品汚染に多いトリコテセン系カビ毒は、デオキシニバレノールとニバレノール、T-2トキシン、HT-2トキシンなどであるが、特にデオキシニバレノールは世界的に汚染が報告されている。ニバレノールの汚染は、日本、韓国、ヨーロッパの一部およびニュージーランドと限局している。日本では2002年から精力的に小麦の汚染実態調査が行われており、デオキシニバレノール（41.2%の検出率）とニバレノール（35%の検出率）の同時汚染が多く、その汚染比は地域により異なることが報告されている。北海道では、デオキシニバレノールの比率が大きくニバレノールはほとんど検出されないが、本州ではニバレノールの検出比率が高い。四国、九州ではデオキシニバレノールとニバレノールの汚染には相関性が認められている²⁰⁾。

我が国では、2002年に厚生労働省が、小麦玄麦を対象に1100 µg/kgとする暫定基準値を設定しているが（表1）、今後ニバレノールの毒性評価が明らかになった時点で、再度基準値の見直しが行なわれる可能性がある。

6. フモニシン

フモニシンは1990年になって発見された新しいカビ毒であり、*F. moniliforme*等、多くの種類の*Fusarium*属菌によって産生される。その構造は長い炭化水素鎖とアミノ基を有する（図6）。分子量は700以上とカビ毒の中では比較的大きな分子である。フモニシンには、数種類の同族体があるが、食品を汚染する主なものは、フモニシンB₁、フモニシンB₂およびフモニシンB₃である。

フモニシンの構造は、動物の細胞の膜脂質の構成物質



	R ₁	R ₂
フモニシン B ₁	OH	OH
フモニシン B ₂	H	OH
フモニシン B ₃	OH	H

図6 フモニシンの構造式
Figure 6 Structure of Fumonisinis

であるスフィンゴシンに類似しており、スフィンガニンのアナログとしてスフィンゴリピッド生合成系におけるN-アシルトランスフェラーゼの働きを阻害する⁹⁾。フモニシンの発がん性は実験動物を用いて既に実証されているが、ヒトでは食道がんとの相関性を疑われているものの、因果関係を確証付ける疫学調査はまだない。フモニシンB₁、B₂、B₃のうちで最も毒性が強いのはB₁である。JECFAの定めたフモニシンB₁+B₂の一日耐容摂取量は2μg/kg/dayである(表1)。

ウマが運動失調や姿勢異常を示す白質脳症は、フモニシンが原因物質として起こる。最近ヒトへの被害として、神経管閉鎖障害が疑われている。1990年から神経管閉鎖障害の新生児が増加し、メキシコのキャメロン郡だけで6週間のうちに6人の無脳症または脳不全児が生まれた。この地域ではその年、主食となるトウモロコシにフモニシンが多く汚染していたことからフモニシンが疑われた。今までには直接的な研究成果は得られていないが、その解明が進められている¹⁰⁾。

フモニシンは今のところ6か国で規制されているにすぎないが、対象となるフモニシンはB₁のみであったり、B₁+B₂であったり、あるいはトータルフモニシン(B₁+B₂+B₃)であったりと、国によって異なっている。我が国で始めた実態調査結果から、ポップコーンから比較的高レベルのフモニシンが検出されている。さらに大豆からも低レベルではあるが検出されている。

フモニシンは、アフリカ、アメリカ、アジアをはじめ、ヨーロッパを含む世界中のトウモロコシから高頻度に検出され、300mg/kg以上の高濃度のフモニシンB₁が検出されることがある。また、トリコテセン系カビ毒や、アフラトキシンとの複合汚染も見られていることから、今後注目すべきカビ毒のひとつである。

7. おわりに

食品汚染が問題となる主要なカビ毒に焦点を当て、その構造、毒性、汚染状況、基準値などに関して紹介してきた。我が国は輸入食品依存国であるにもかかわらず、カビ毒に関する基準値策定はあまり進んでいなかった。しかし、近年の食の安全への関心の高まりを背景に、カビ毒の健康被害への理解が広まりつつある。国際的にもカビ毒に対するリスク評価や対応が進んでおり、我が国も率先して取り組んでいくべき課題である。

<参考文献>

- 1) IARC; IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 56, pp245-393 (1993)
- 2) IARC; Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, *Naphthalene and Styrene*. 82, pp171-300 (2002)
- 3) Tabata S., et al.; Aflatoxin Contamination in Foods and Foodstuffs, *Mycotoxins*, 47, 9-14 (1998)
- 4) WHO; WHO Food Additives Series 35, pp 365-415, 103-279 (2001)
- 5) IARC; IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 56, pp 489-549 (1993)
- 6) Konishi, Y.; Occurrence of Ochratoxin A and Distribution of Ochratoxin A Producing Fungi in Japan, *Mycotoxins*, 57-1, 31-36 (2007)
- 7) Becci, P.J. et al.; Long-term Carcinogenicity and Toxicity Studies of Patulin in the Rat, *J. Appl. Toxicol.*, 1, 256-261 (1981)
- 8) Yoshizawa, T.; Thirty-year Researches on Deoxynivalenol Mycotoxins, *Mycotoxins*, 56, 11-16 (2006)
- 9) Merrill, A.H., Jr., et al; Fumonisin B1 Inhibits Sphingosine (Sphinganine) N-Acyltransferase and de novo Sphingolipid Biosynthesis in Cultured Neurons *in situ*. *J. Biol. Chem.*, 268, 27299 (1993)
- 10) Missmer, S.A. et al; Exposure to Fumonisin and the Occurrence of Neural Tube Defects along the Texas-Mexico Border, *Environ Health Perspect.* 114, 237-41. (2006)

略歴

小西 良子 (こにし よしこ) 農学博士

1978年	麻布獣医大学獣医学部 卒業
1978年	東京大学農学系大学院修士課程 入学
1983年	東京大学農学系大学院博士課程 修了
1986年	国立予防衛生研究所 入所 国立感染症研究所を経て
2002年	国立医薬品食品衛生研究所第4室室長 内閣府食品安全委員会専門委員 など

[受賞] 日本マイコトキシン学会学術奨励賞 (2006年)

FAO/WHO 合同食品規格計画

第28回栄養・特殊用途食品部会 会議報告



ダニスコジャパン株式会社
ILSI Japan 事務局長

浜野 弘昭



ILSI Japan 事務局次長

末木 一夫

要 旨

第28回栄養・特殊用途食品部会会議が、2006（平成18）年10月30日（月）～11月3日（金）、タイのチェンマイ（Sheraton Chiangmai Hotel）で開催された。参加者は、45か国政府およびEC、27国際機関およびNGOから合計254名、日本から、内閣府 食品安全委員会（1）、厚生労働省（3）、農林水産省（1）、（独法）国立健康・栄養研究所（1）、およびテクニカルアドバイザー（3）の合計9名が参加した。なお、政府代表団以外の日本からの参加者は、国際生命科学研究機構（ILSI Japan）、国際飲料工業協会（ICBA）および国際グルタミン酸協会（IGTC）から計6名であった。

なお、本会議に先立ち、10月28日（土）に乳児用調製乳の規格改正案に関するワーキンググループ会議（CRD1）、29日（日）にILSI SEA（South East Aia）主催の健康強調表示に関するPre-Codex Meeting、さらに30日（月）早朝に非公式のアジア連絡会議が開催された。以下に、主な議題に関する討議内容を要約した。

<Summary>

The 28th Session of the Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses (CCNFSDU) was held from 30 October to 3 November 2006 in Chiang Mai, Thailand. The Session was attended by 244 delegates, observers and advisors representing 45 member countries, one member organization and 24 international organizations. The summary and conclusions of the Session of CCNFSDU are as follows:

Matters for Adoption by the Commission at Step 8: The Committee agreed to advance the Draft Revised Standard

Report of the 28th Session of the Codex
Committee on Nutrition and Foods for Special
Dietary Uses

HIROAKI HAMANO
Danisco Japan, Ltd.
Executive Director
ILSI Japan

KAZUO SUEKI
Director, Scientific Information
ILSI Japan

for Infant Formulas and Formulas for Special Medical Purposes Intended for Infants: Section A: Draft Revised Standard for Infant and Section B: Formulas for Special Medical Purposes Intended for Infants for final adoption by the 30th Session of the Commission.

Matters for Adoption by the Commission at Step 5: The Committee agreed to advance the Draft Revised Advisory List of Nutrient Compounds for Use in Foods for Special Dietary Uses Intended for the Use by Infants and Young Children for provisional adoption at Step 5.

Matters for Consideration at the Next Session: The Committee agreed to return the Draft Table of Conditions for Nutrient Contents containing provisions on Dietary Fibre to Step 6. The Committee Agreed to retain the Proposed Draft Recommendations for the Scientific Basis of Health Claims at Step 4 for further consideration.

With regard to the Implementation of the WHO Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health, the Committee agreed to proceed with the consideration of the revision of the Nutrient Reference Values (NRVs) for vitamins and minerals and to ask CCFL its advice concerning the revision and extension of the list of NRVs in the Guidelines for Nutrition Labelling to other nutrients associated with increased and decreased risk of non-communicable diseases. There was no support to initiate work for claims for Trans Fatty Acids (TFAs) and include restrictions on both saturated and TFAs in the conditions for comparative claims.

Matters for Consideration by the Commission: The Committee agreed to start a new work on the establishment and application of risk analysis principles by the Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses. The Project Document, prepared by Australia in CX/NFSDU 06/28/9 would be forwarded to the 30th Session of the Commission for consideration of new work proposals.

1. 会議概要

議題1. 議題の採択

議題3食物繊維の規格基準および使用基準に関する討議に関し、WHOからの資料がCRD (Conference Room Document) 19として会場での資料となったため、各国の検討時間が必要として議題6の後に廻し、さらに議題10の食事、運動と健康に関するWHO世界戦略の実行に関する討議を同じく議題6の後に(食物繊維の後)、また同議題に関連し、「穀物を主原料とする乳児および年少幼児向けの加工食品の規格」の改訂に関するタイおよびインドからの新規作業提案も同時に扱うこととし、他は原案通り承認した。ただし、本報告書は当初の議題順とした。

議題2. コーデックス委員会総会および他の部会からの付託事項

第29回CAC総会、FAO/WHOおよびその他部会からの報告および付託事項について事務局より報告があった。基本的には報告のみであったが、当部会に関連する項目については、当該議題の際に詳細を検討した。

また、第57回執行委員会での各部会および特別部会での作業の進捗状況に関する以下の提案が承認されたことが報告された。

- 一部作業の優先順位の設定
- 一休会中の部会および特別部会の議長に対し過去5年以上検討中となっている案件に関する見解
- 2004年以前に新たな作業として承認された案件について、執行委員会およびCACに対する作業完了の時期に関する報告

議題3. 栄養強調表示の使用に関するガイドライン案： 食物繊維の規格基準および使用基準(ステップ7)

第27回会議 (2005) より

定義

冒頭、米国より従前通りDP10支持(カナダ支持)の表明があったが、同時に、DP3の場合は単糖および二糖類は含まれず、平均DP3を意味するものではない旨の意見が示された。日本をはじめ数か国の代表(タイ、中国、マレーシア等)がDP3支持を表明した。討議の結果、部会はDP10を削除し、さらに、「DP3には単糖および二糖類は含まれず、混合物の平均DP3を意味するものではない」旨の定義文を追加修正し、合意した。

生理機能特性に関する議論では、数か国の代表は食物繊維を特徴づけるのに必須であるとして、これを含むことを支持した。米国(日本支持)は、通常は栄養素の定義にこのような生理機能特性が含まれることはなく、強調表示の正当化と解釈されかねないとの懸念を示し、さらにそのような効果を評価する適切な方法なしに言及すべきではないとした。議論の後、生理機能特性に関する4項目は「特性Properties」として定義とは区別して示し、「食物繊維の定義を用いる際のコーデックス部会に対する勧告」にあった最後のパラグラフ「生理効果の証明の必要性」に関する記述も「特性」に移すことで合意した。

カナダは、伝統的に食品として消費されていない植物や動物起源の原材料の使用に関する条項追加を提案したが、部会は「食品原材料(food raw material)」で全ての食物繊維源がカバーされており追加条項は不要とした。

なお、FAO代表より、FAO/WHO専門家ワーキンググループが炭水化物の生理学的特性についての科学的証拠と関連する定義に関して検討中であり、2006年中頃には結果が得られることが紹介され、部会はその結果を考慮することとした。

分析法

分析法については、今回会議資料には分析法の資料リストが無く、次回第28回会議にて、前回第26回会議資料(CX/NFSU 04/3-Add.1)を基に検討することとした。

強調表示の条件

食物繊維の強調表示は固形食品に限るべきだとするEU

を代表したイギリスの発言に対し、日本は果物や野菜ジュースのように多くの液状食品が食物繊維の供給源となっていると説明し、現在の液状食品の表示条件を支持した。タイ、マレーシア、フィリピン、インド等から、一定量の食物繊維を含む液状食品が食物繊維の摂取に寄与し、各国の栄養政策を推進するものであるという賛成意見が続いた。

また、「サービング当たり」という表示、および1.5g/100kcalという値が適用できるかどうかに関し、米国は多種の食品でサービング・サイズとエネルギー密度は大きく異なるのでサービング当たりの値を特定できないと述べ、また、オーストラリアは、サービング当たりの食事摂取基準に対する割合で示し、摂取基準とサービング・サイズは各国で決定するという考えを提案した。この件に関しては結論に至らず、液状食品に関する値とサービング・サイズに関するオーストラリアの提案を括弧付きとすることとした。

【結論】

今会議における修正内容に基づき、各括弧内および分析方法についての各国コメントを要請(2006年4月30日迄)し、次回会議での検討のためステップ6に戻すこととした。

WHOは、炭水化物に関する公式のFAO/WHO専門家会議が、予算等の事情により開催されていないことから、科学的知見の更新(scientific update)として最新科学文献の著者および査読者(世界中から44名、日本人は含まれず)による会議を2006年7月に開催した。その結果から、第27回会議において合意された食物繊維の定義下記(1)に対し、(2)の定義を提案した(CRD19)。

(1) The 27th CCNFSDU definition:

“Dietary fibre means carbohydrate polymers with a degree of polymerization (DP) not lower than 3 which are neither digested nor absorbed in the small intestine. A degree of polymerization not lower than 3 is intended to exclude mono- and disaccharides. It is not intended to reflect the average DP of a mixture. Dietary fibre consists of one or more of:

- Edible carbohydrate polymers naturally occurring in the food as consumed;
- carbohydrate polymers, which have been obtained from

food raw material by physical, enzymatic or chemical means,

・ synthetic carbohydrate polymers.”

(2) Proposed definition by a WHO scientific update:

“Dietary fibre consists of intrinsic plant cell wall polysaccharides.”

WHO提案の定義のポイントは、「食物繊維の健康利益は、果物、野菜あるいは全穀粒シリアル食品を含む食生活の疫学的研究に基づいており、このことから、食物繊維を植物由来の食品成分として定義し、それ以外の成分の適用は必要ない。三糖類など合成されたものや低分子のものは、その生理学的な効果は認めるものの「オリゴ糖」など食物繊維とは別のカテゴリーとすべきである。」というもの。

カナダ、EU各国（フランス、ドイツ、オランダ、スペイン、イタリア、スウェーデン等）から、同会議の性格、正当性、参加者の公開、正式な報告書（発表文献）などに関する質問が相次ぎ、現在のCCNFSDUにおける定義策定の継続が表明された。

日本は、今回WHOから提案された定義は、ある意味、科学的に明瞭であり、消費者の混乱を避けるというコーデックスの使命に合致するものであるが、現行の各国の基準と異なるので十分な議論が必要である旨述べた。

米国は、内容的には彼らの主張に概ね合致するものの、参加した専門家の正当性について懸念を表明した。また、一部の国（南アフリカ、インド）および消費者団体からは賛同の意見が表明されたが、部会としては更なる討議には入らず、同議案をステップ6に戻し、次回会議での討議のため、両案および関連資料を添付したサーキュラー・レターを発信し、各国の意見を求めることで合意した。

**議題 4 (a). 乳児用調製乳および特殊医療用調製乳の規格
改正案**

セクション A：乳児用調製乳の規格改正案（ステップ7）

第27回会議（2005）より

乳児用調製乳の必須成分の最小・最大値設定に関する原則

部会は、修正された乳児用調製乳の必須構成成分の最小・最大値設定に関する原則を現行の乳児用調製乳提案改

正規格案のAnnex IIとして挿入することを同意した。

推奨上限値（Guidance Upper Level: GUL）

「推奨上限値とは、科学に基づくリスク評価に関する十分な情報が得られない栄養素についての値である。その値は、乳児の栄養素要求量と確立された安全な使用の歴史（History of Safe Use食経験）の両者を勘案して求める。その値は関連する科学あるいは技術的進歩をもとに変更され得る。」とする脚注を追加した。

タンパク質の窒素換算係数6.25

窒素換算係数として6.25を用いるとの提案についてはワーキンググループにおいて長時間討議、同意し、「部会は、本規格案で設定したタンパク質の量については窒素変換係数6.25に基づくことを明確にした文章を脚注に追加した。」ことが、ドイツ代表から部会に報告された。

ニュージーランドは、同窒素換算係数を用いた算出は乳児用調製乳規格検討に特定されており、他の規格にこの換算法を拡大させるべきではないと、関連するコーデックス部会、特にCCMMPに乳児用調製乳規格についての窒素換算係数に関する決定を通知することを要請した。

国際酪農連盟（IDF）と欧州酪農協会（EDA）は、全乳タンパク質のタンパク質換算係数6.38を推奨する数多くの科学的データ（例えばFAO食品と栄養報告77/2003）があることを示し、この窒素換算係数6.38を支持した。

部会は、種々のタンパク質は異なる窒素含量を有しているが、タンパク質必要量と品質に関するすべてのFAO/WHO報告において6.25を用いている、というオブザーバー（ESPGHAN）による説明を確認し、現状の乳児用調製乳に使用されている牛乳タンパク質は、通常カゼインよりも低い換算係数に変わっており、製造方法によって乳児用調製乳中のNPN含量の変動は窒素換算係数のさらなる顕著な変更となるため、乳児用調製乳中のすべての乳由来タンパク質について窒素換算係数6.38を用いることは正当化されない、と同オブザーバーは述べた。脚注2の表現はさらなる検討が必要であるとし、これを括弧付きとした。

必須および準必須アミノ酸量

Annex Iに参照目的で提案されている必須および準必須アミノ酸量に関し、タンパク質の品質に対する検討が加えられるべきである、母乳中のアミノ酸の変動を反映していない等、より詳細な検討を加えることが提案された。部会

は、この件については次回会議に対応する旨同意し、各国にコメントの提出を呼びかけた。

脂質、脂肪酸

工業的水素添加油脂の使用に関する特別禁止条項の記載箇所について議論があり、マレーシアは特別禁止条項に維持するべきであるとの見解を示したが、総脂肪の箇所に本文として記載することで合意した。IDFは、乳児用調製乳における水添油脂を禁止し、乳脂肪の使用を可とするのが部会の意志ならば、トランス酸の上限は3%ではなく5%に変更するべきであると指摘した。今後の検討のためトランス酸の値3%を括弧付きとした。

その他、エルシン酸、綿実油、ゴマ油、ラウリン酸、ミリスチン酸、リノール酸等に関するコメントが幾つかの国から表明された。

炭水化物

AOECSオブザーバーは、ESPGHANの提案にあるように「予備加熱されたおよび/あるいはgelatinized starchだけは乳児用調製乳に添加してもよい」という規定を提案し、受け入れられた。

ビタミンとミネラル

ドイツ、米国、ESPGHAN、EC代表、日本等から種々の意見が表明された。部会は、これらの点に関してすべて今後の検討を要するとして章全体を括弧付きとすることに同意した。

本件および3章の他の件に関し、現在の乳児用調製乳に用いられている栄養素量と提案された最大値との相違点に対する各国コメントを2006年2月15日までにドイツに送付し、電子ワーキンググループでの検討を依頼した。これに関し、ESPGHANオブザーバーは、「提供されたデータが計算に基づくものか測定値かの情報、測定値の測定時期（製造時期、市販開始時期、小売店からの任意供給、賞味期限）、検体数、平均値、標準偏差と範囲、用いられている栄養素含量の安全性に関わる証拠となりそうなデータ」の提供が必要であるとした。

その他の項目

時間的制約により、部会は残りの章について詳細な検討ができず、CRD1にあるワーキンググループによる他の提案に関するコメント要請に同意した。

食品添加物

時間不足により本議題の検討が難しいことを認め、乳児および年少幼児用穀類をベースとする食品の提案改正案中の該当する章についてCCFACが提案した内容および提出されたコメントを考慮に入れて、添加物の改訂リストを作成するというスイス代表の申し入れを了解した。

[結論]

セクションAに対するコメントと次回会議における検討のためステップ6に戻す。さらに、部会は討議促進のため成分要求量に関するコメントと提案を検討するためのワーキンググループを次回の部会会議前に開催することで合意した。

必須構成成分と品質要素 (Essential Composition and Quality Factors) に関するワーキンググループによる提案

第27回会議 (2005) より

必須構成成分と品質要素 (Essential Composition and Quality Factors)

ワーキンググループ議長のドイツ代表より、電子ワーキンググループにおいて提案を作成し、かつESPGHANが14か国の小児栄養学研究者からなる国際専門家会議(IEG)を開催したことを報告した。研究者らは科学的報告を考慮し、提案された栄養素量レベルに関する科学的評価を行ったこと、および、本会議前に開催されたワーキンググループによる結論と提案に絞って報告された(CRD1)。

必須構成成分の表を必須栄養素と任意栄養素に分け、さらに2種類の栄養素上限値、すなわちリスク評価に基づく最大値(MAX)、および栄養学的安全性と安全な使用の歴史に基づく推奨上限値(Guidance Upper Level: GUL)を定義したAnnex「について同意した後、ワーキンググループは個々の必須微量栄養素について、提案された上限値の性格を表示することを提案した。

ワーキンググループ参加メンバーの一部は多くの数値に関する最終意見を留保したので、これは他の留保やコメントも含めCRD1に示した。ドイツ代表は、総および/または添加ヌクレオチドの上限値についての同意がなかったことを部会に報告した。

ドイツより、10月28日（土）開催のad hocワーキンググループ会議において、第3項「必須成分と品質要素」に関し全ての合意は得られなかったが、かなりの進展があった旨報告された（CRD1）。

第3.1項 必須成分（Essential Composition）

a) タンパク質：窒素換算係数については、「乳児用調整乳の規格においては6.25（EU加盟国およびESPGHAN 欧州小児栄養消化器肝臓学会主導で提案）を用い、その他の乳製品については6.38（米国、ニュージーランドが乳を原料とした調製粉乳について6.38を主張し日本はこれを支持した）と大豆製品の場合は5.71を用いる」とのワーキンググループ提案を合意した。インドおよび日本は、保留（reservation）を表明した。

第3.2項 任意成分（Optional Ingredients）

DHA：米国は、DHAのGULを総脂肪酸の0.5%、アラキドン酸ARA \geq DHAを主張（ESPGHANが支持）。日本（中国、韓国が支持）は、実際の母乳分析等の結果からDHAのGULを総脂肪酸の1.0%、ARAを少なくともDHA含有量以上添加させるという記載の削除を主張した。かなりの議論の結果、「各国の状況により、異なる基準を策定することができる旨（national authorities may deviate from these conditions）」の脚注をつけて米国案が採択された。日本はこの結果に対して保留（reservation）を表明した。

Annex 1（必須アミノ酸および準必須アミノ酸）：アミノ酸組成について、原案のアミノ酸組成は、文献から得られたデータを単純に平均したものであり科学的根拠に乏しいため、日本から総論的な意味で再考を求め、また、米国提案により現行のAnnex Iに付されている表をIEG（国際専門家グループ）報告書に記載されているTable 4の内容に置き換えることで合意した。

議題4(b).

セクションB：特殊医療用調製乳の規格改正案 （ステップ7）

第27回会議（2005）より

適用範囲（第1項）

セクションBの適用範囲条項はセクションAの関連条項

と一致させるべきであり、乳児用特殊医療用調製乳に必要な変更のみを含むべきであることを確認した。

第1.1項の括弧を削除し、本章がこの規格に限定されるというように第1.2項を訂正した。

数か国の代表とオブザーバーは、WHA決議55.25と一致するように「最初の6か月間に乳児によって使用される」という文章を挿入することを希望した。他の代表は、6か月という記述は適切でないという見解を示した。さらに、製品は医療の監視下に用いられるべきものであること、第9.6.1項に記載されているCODEX STAN 180-1991の第4.4.1項における記述がこの件を扱っていることを指摘した。討議の結果、修正された第1.4項を挿入したが、一部の国（タンザニア、南アフリカ、ボツワナ、インド、ILCA、IBFAN）は、第1.4項の挿入は支持するものの修正した文章に対しては留保を強く表明した。

製品説明（第2項）

乳児用特殊医療用調製乳が母乳および乳児用調製乳の代替であることを明確にすべく、第2.1.1項を修正した。

必須構成成分と品質要素（第3項）

セクションAの関連する章が完成するまで本章全体を括弧付きとすることとした。

3.1 必須構成成分

部会は、製品が動物、植物および/または合成品に由来する原料に基づいていることを示す第3.1.1項を修正し、さらに、第3.1.2項の最初の箇所における「調製 formulation」を「組成 composition」に置き換えることで合意した。

3.2 任意成分

第3.2.1項独立ファンド研究によって医学的に乳児の健康に必須で安全であることが示された場合のみ任意成分が添加されるというENCAの提案について長大な議論があったが、第3.2.1項を変更せず維持することとした。

本規格は非常に敏感な集団を対象にしていることから、この章の2番目の部分を保持することの重要性についてかなりの議論をした後、第3.2.3項から括弧をはずし、文章を変更せずに維持することとした。

食品添加物（第4項）

EC代表は、添加物を更に追加する必要があるかもしれないという懸念を示し、カラギーナンを含めることの懸念

を繰り返した。さらに、食品添加物・汚染物質部会に対してカラギーナンの安全性の再評価をJECFAに要請するという依頼を提案した。

スイス議長による電子ワーキンググループの任務を拡張し、セクションBに含める必要があると予想されるすべての添加物を、本会議の議論を踏まえて検討することとした。

表示 (第9項)

多くの議論の後、セクションAの第9.5項を相互参照した第9.5項を挿入し、第9.5項でカバーされることから使用方法の情報に関する第9.6.5項を削除した。

母乳哺育の禁忌に関する第9.6.4項にある括弧を削除した。数名のオブザーバーはこの決定に懸念を示し、セクションAの第9.6.4項からの文章を挿入することによって修正するという提案を行った。部会はまた、CODEX STAN 180-1991の第4.5.3項の文章を含め、文章を改訂するという提案を確認した。部会は現在の文章を維持することに同意した。

【結論】

セクションBはセクションAと同時に検討する必要があること、規格のA、Bふたつのセクションを同じ検討ステップに置くことが望ましいこと、そしてかなりの進捗が図られたことから、第29回CAC委員会における採択に向けてステップ5へ進めることで合意した。

食品添加物 (第4項) に関するワーキンググループの提案 (セクションAおよびB)

第27回会議 (2005) より

食品添加物 (第4項)

EC代表は、添加物を更に追加する必要があるかもしれないという懸念を示し、カラギーナンを含めることの懸念を繰り返した。さらに、食品添加物・汚染物質部会に対してカラギーナンの安全性の再評価をJECFAに要請するという依頼を提案した。

スイス議長による電子ワーキンググループの任務を拡張し、セクションBに含める必要があると予想されるすべての添加物を、本会議の議論を踏まえて検討することとした。

第4項 食品添加物

スイスより、電子ワーキンググループの報告がなされ、各国の意見には大きな開きのあることが報告された。また、「12週以下の乳児用の食品には添加物を一切含まないことは賢明なことである」とする原則の存在。一方では、「技術的な理由から幾つかの添加物については、現実的に、例外が有り得る」こと、さらには、「JECFAにおいて、幾つかの特定の添加物が12週以下の乳児用の食品への使用目的で評価された」等の事実を指摘した。

部会は、表1、表2 (セクションA) および表3 (セクションB) について、CCFA (必要に応じ、JECFAの評価) に回付し、承認を得ることで合意した。

部会は、乳児用調製乳および特殊医療用調製乳の規格改正案 セクションA：乳児用調製乳の規格改正案およびセクションB：特殊医療用調製乳の規格改正案について、大いに進展があり、合意が得られたとして、ステップ8に上げ第30回CAC総会での採択を提案することで合意した。

議題5. グルテンフリー食品の基準改正案 (ステップ7)

第27回会議 (2005) より

分析・サンプリング法部会 (CCMAS) はグルテン測定法のR5 ELISA法をタイプI法として暫定採択したことが報告された。プロラミン分析と毒性に関するワーキンググループ (WG PAT) は、2件の臨床試験結果を受けて、グルテンフリー食品の基準改正案の検討を、次回第28回部会会議の議題とすることを提案し、合意されたものである。

定義

グルテンフリーの基準を、2.1a) 元々プロラミンを含まない小麦等のみを用いた食品の場合を20mg/kg以下とし、2.1b) および2.1c) その他の場合 (みなしグルテンフリー) を100mg/kg以下とする原案に対し、全て20mg/kg以下とするべきであるとする意見が対立。

タイトル

ドイツより、現在のタイトルを変更することにより、当該基準策定の目的が明確となり、討議のポイントが明らかになるとして、現行のタイトルを“Standard for

foods for special dietary uses intended for people with celiac diseases”に変更することを提案した。

結局合意に達せず、ステップ6に戻し、次回部会会議の前にスウェーデンを議長、カナダを共同議長としたワーキング会議を開催することで合意した。

議題6. 乳児および年少幼児用特殊用途食品に使用する Nutrient Compounds の推奨リストの改定案 (ステップ4)

第27回会議 (2005) より

ドイツは、勧告リストの提案説明をし、国際的ないしは国内の純度規格がない栄養素物質をリストから除き、別表に示したと報告した。すなわち、A: ミネラル類、B: ビタミン類、C: アミノ酸類、D: 特殊栄養形態の食品添加物 (Food Additives for Special Nutrient Forms) および公式な純度要件が欠如している栄養素物質の各リストから成る。

序言 (第1項)

特定の宗教や食事制限によって取扱いできない添加物に関する懸念がインドネシアから表明され、序言の一部を追加修正した。

勧告リストに含めるまたは除く栄養素物質の規定 (第2項)

(c)について多くの議論があった。国際的に認知された純度および統一規格がない場合は、国内の規格が用いられることになるが、その具体的内容は明らかでないことから、FAO/WHO (JECFA) によって評価された国内の純度規格が用いられる、と修正した。

米国は(d)の削除を提案したが、純度保証が全て製造業者に委ねられることになるおそれがあり、そのまま維持することとした。

公式な純度要件が欠如している栄養素物質の勧告リスト

長時間の検討を行った。米国は、リストにある多くの栄養素が純度規格を保有していないことから削除を提案した。ECは、もし純度規格のない栄養素をリストから除く場合は、リストが最終決定されるときに行うのがよいとの見解を示し、リストの完成に向けてメンバー各国に純度要件の提供を促すことを提案し、他の数か国もこれを支持した。

D: 特殊栄養形態の食品添加物の勧告リスト

導入部の文章を食品添加物のみならずすべきであると、その様に修正した。米国は、技術的な目的で既に許可されている食品添加物との重複を避けるべきであり、その点ではマンニトールのみがここに維持されるという見解を示した。ECはこれに反対し、同意に至らなかった。

[結論]

更なるコメントのためステップ3に戻し、次回討議用リストの改定のため、各国に純度要件を2006年の3月30日までに、ドイツに提出することを要請することとした。

栄養素の純度条件および食品添加物のリストの改訂を受けて、各項目毎に検討が行われ、かなりの進展が認められた。セクションD (Advisory List for Food Additives for Special Nutrient Forms) については、CCFAに回付し、ステップ5に上げ、第30回CAC総会の承認を得ることで合意した。

議題7. 健康強調表示の科学的根拠に関する勧告案 (ステップ4)

第27回会議 (2005) より

フランスは提案内容を説明し、本資料をさらに進めるために次の点に関する部会のアドバイスを求めた。①適用範囲 (Scope of the document)、②安全性の関連 (Relevance of safety concerns)、③ヒト試験あるいはバイオマーカーの使用を含む健康強調表示のタイプによって要求される科学的根拠の性格 (Nature of the scientific evidence required according to the type of health claims concerned, including the use of human studies or biomarkers) (CRD10)。

①適用範囲 (Scope of the document) について、より具体的な「表示許可の手続き」等にまで拡大するべきであるとの意見もあったが、本作業が委員会によって認可された際に与えられた任務は、勧告案は表示の根拠の実証に必要な科学的証拠の性格 (Nature) を示すことが意図されていること、および表示許可の手続きについては「各国の責任」であることを部会として確認した。

②安全性についても、強調表示に直接関係する内容の

みが検討されることが確認された。この件に関し、米国より、「安全性の問題 (safety issues) より、むしろ「健康強調表示に関わるリスクアセスメント (risk assessments relating to health claims)」の方がより適切ではないかとする示唆があった。

その他、ECは現在制度化を検討中であり、疾病リスク低減表示を含んでいることを報告し、国際ダイエタリー・サプリメント協会連合 (IADSA) は、PASSCLAIMに関する報告が公開されていることを紹介した。

【結論】

時間的制約のため、細部についての議論ができなかったことから、CRD10に示された質問事項に対する各国コメントを、2006年3月31日までにフランスへ送ることが合意され、受理したコメントを踏まえて、フランスが草案を再作成し次回会議にて検討するため、ステップ2/3に戻すことが合意された。次回会議においては、本件の討議に十分な時間を掛けることが示唆された。

フランスより、再作成したドラフトが説明され、①健康強調表示の適用を食品および食品成分とするか否か (食事全体を含めるべきか)、②健康強調表示を正当化するために必要な証拠の強度をいかに評価するか、③健康強調表示の再評価についていかに進めるか、についての部会の更なる討議を求めた。

部会は、①健康強調表示の適用を食品および食品成分とし、食事全体は対象とはしないことを確認した。また②健康強調表示を正当化するために必要な証拠の強度については、極めて困難な問題ではあるが、むしろこの問題に焦点を当て、証拠の強度を保証するプロセスおよび強調表示の性格についての指針を提供するべきであるとの意見も表明された。

部会は、時間的制約のため本質的な議論には入れず、本案件をステップ4に留め、次回会議において更なる討議を行うことで合意した。

議題8. 表示を目的としたNRVs (Nutrient Reference Values) の追加および改定の提案に関する討議資料

第27回会議 (2005) より

南アフリカより、受理した各国コメントをもとにNRV

策定の原則、異なる集団におけるNRVの基準、栄養素選択の基準を含む改訂報告書が説明された。その中で、WHA 56.23の観点から、この作業の重要性が指摘され、最適NRVの策定は、全ての人により良い健康をというWHOのゴールを達成する指標になりうることが強調された。

議長より、NRV策定の目的は、1988年ヘルシンキ会議において勧告されたように、栄養素強調表示に用いるためであり、最適栄養を求めるためではないこと、誤った情報から消費者を保護するためにビタミン・ミネラルのNRV策定に関する一般原則作成に集中すべきである、とするコメントがあった。

【結論】

部会は、南アフリカを議長とする電子ワーキンググループに対し、本会議における議論とコメントを考慮して表示目的のためのNRV策定に関する原則および異なる集団におけるNRV策定の必要性に焦点を絞って討議書を引き続き作成することを要請し、議長より、多くの国の参画が強く求められた。

南アフリカによる討議書の改定案が示された。また同時に、この重要な案件の議長 (Chair) を続けるについては、余力 (Capacity) が無いとして、交替を要請した。

ECより、NRVの改定は極めて重要でありこの作業は続ける必要がある。討議書の作成に際しては、成人および6か月から36か月の乳幼児を対象とし、特にビタミンとミネラルのNRV改定から始めるべきである旨の発言があった。

これを受けて韓国より、この重要な案件の議長 (Chair) を引き受けても良い旨の意志表示があり、満場一致で合意された。

議題9. 栄養・特殊用途食品部会に適用されるリスク分析の作業原則に関する討議資料

第27回会議 (2005) より

オーストラリアの討議資料 (CX/NFSDU 05/27/10) では、当部会におけるリスク分析の作業原則およびそのガイドラインについての策定作業に入る前に、以下の検討項目および疑問点についての討議を提案している。

Section 1: Overview of Scope and Terminology of Risk Analysis for CCNFSDU

Section 2: Roles of Risk Assessor and Risk Manager, and Use of Risk Communication

Section 3: Risk Analysis Models for Application to Work of CCNFSDU

【結論】

電子ワーキンググループを設置し、栄養との関連においてリスク評価の用語解釈をさらに完成させ、リスク分析の原則に関する提案の作成、ガイドラインと新規業務の提案を行い、2013年の完成を目指す。時間的制約のため実質的な議論には入れず、現在の電子ワーキンググループを続け、次回会議にて検討のための討議書を再度作成する。

時間の関係で、ほとんど討議ができなかったが、オーストラリアが現討議書 (CX/NFSDU 06/28/9) をもとに、新規作業の提案書 (Project Document) を作成し、第30回CAC総会に提案することで合意した。

議題10. その他の事項および今後の活動

A. 食事、運動と健康に関する世界戦略 (DPAS) の実行計画案 (WHO/FAO)

第27回会議 (2005) より

2005年7月開催の第28回CAC委員会において、DPAS実行に関連するコーデックス活動は、主として食品表示部会と栄養・特殊用途食品部会の業務になること、その業務のためにFAOと協力したWHOは新規業務に関する具体的提案を含む、より絞り込んだ資料を作成することになっている。

WHOは、WHOとFAOが設立する電子フォーラムへの参加を奨励した。このフォーラムはCCNFSDUが検討すべき分野の設定、コメント、討議を行ない、以下の内容を含む (CRD23)。

- 1) DPASの目的達成に障害となるおそれのある現行規格の評価、
- 2) DPASに関連する新規あるいは改訂規格、ガイドライン、勧告の検討に必要なFAOとWHOによる科学的アドバイスに関する提案、
- 3) DPAS達成に寄与する可能性のあるコーデックスの責務として扱う消費者情報、
- 4) 栄養に対するリスク分析の適用。

WHOは電子メール等を通じて集めたコメントをもとに、2006年7月にCACに対する進捗状況の報告を行う。

第29回コーデックス委員会総会において同実行計画案提出の遅れが承認され、同計画案が当部会会議に討議資料 (CL 2006/44-CAC) として提出されたものである。栄養・特殊用途食品部会に対する検討要請は以下の通り。

B. CCNFSDU is requested to consider the following proposals for action:

1. Nutrition Labelling

1.1 Develop Nutrient Reference Values for nutrients that are associated with both increased and decreased risk of noncommunicable diseases.

2. Nutrition Claims

2.1 Develop conditions for nutrient content claims for trans-fatty acids and include restrictions on both saturated and trans-fatty acids in the conditions for both nutrient content claims and comparative claims for saturated fatty acids and trans-fatty acids.

3. Production and Processing Standards regarding the Nutritional Quality and Safety of Foods

3.1 Review the need for guidelines intended for governments on the use of sound nutrition principles in the production, processing and formulation of foods based on the population nutrient intake goals of 2002 Expert Consultation (Diet, Nutrition and Prevention of Chronic Diseases, The Report of Joint WHO/FAO Expert Consultation: WHO Technical Report Series No.916).

Nutrition Labelling:

NRV改定の重要性が指摘されており、当部会としてCCFLに対して、非感染性疾患 (non communicable diseases) のリスクに関連してNRVリストの他の栄養素 (ビタミン、ミネラル以外の) への拡大等の助言を求めることで合意した。

Nutrition Claims:

デンマーク、IDFから、栄養強調表示の基準において、飽和脂肪酸に関する基準あるいは飽和脂肪酸およびトランス脂肪酸の制限の基準を検討するべきとの提案があった。米国より、トランス脂肪酸については既に「栄養および健康強調表示の使用に関するガイドライン」において取り上げられている（脚注として）との指摘あり。本件については、部会としての合意は得られなかった。

B. Revision of the Standard for Processed Cereal Based Foods (Section 3.4)**C. Revision of the Standard for Processed Cereal Based Foods (Section 3.2, 3.3, and 3.4)**

「穀物を主原料とする乳児および年少幼児向けの加工食品の規格」の改訂をタイおよびインドがそれぞれ提案したが支持が得られず、新規作業として提案しないこととされた。

D. Proposal for New Work to Amend the Codex General Principles for the Addition of Essential Nutrients to Foods (CAC/GL 09-1987)

カナダによる食品の調整、生産、加工についてのガイドライン作成に関する新規作業提案の合意が得られ、次回会議に討議書を提出することが合意された。

議題11. 次回会議予定および議事録の採択

第29回栄養・特殊用途食品部会は、2007年11月12日から16日、ドイツのBad Neuenahr (バッドノイエナール?) で開催予定。

(浜野 弘昭)

* * *

過去連続して3回出席したが、2年間はほとんど進展がみられなかった。今回はようやく長年議論?されていた乳児用調整乳および特殊医療用調製乳の議題で進展があった。しかし、その内容においては、日本が意見を述べた2件（タンパク質の窒素換算係数、ドコサヘキサエン酸の総脂肪酸の推奨上限値およびアラキドン酸/ドコサヘキサエン酸の配合量比に関するアラキドン酸重視の考え方に対する異議）に関して賛同を得られなかったため、日本は保留という立場をとることになった。

アラキドン酸/ドコサヘキサエン酸の配合量比に関し

て、アラキドン酸を重視することが未熟児以外でも本当に良いのだろうかという疑問が残っている。今回も前回までと同様、乳児用調整乳に関して多くの討議時間を要し、他の議題についての討議の時間はわずかであった。

グルテン・フリーに関しては、乳幼児用調整乳について多くの討議時間が割かれたが、プロラミン含有量の上限規制に関して北欧とカナダで大きな開きがあるため、作業部会を設けて、今後さらに検討を重ねることになった。日本では小麦アレルギーはあまり問題となっていないが、西洋食を摂るようになってかなり年月が経過していると共に、小麦粉製品を摂取する機会は増加していることから、他山の石として見過ごせない問題であると思う。

日本にとって今回の乳児用調整乳に次ぐハイライトと言えば、ある面から最も日本の制度に影響する食物繊維に関する議題である。本議題は昨年の議論でほぼ終結に向かうことが予測されたが、思わぬ展開となった。すなわち、世界の有識者による長年の議論の結果としてWHOが突然、食物繊維の定義に関する意見書をCRDとして提出してきたことである。この提出された食物繊維の定義は非常に常識的な定義で、反論するのが非常に困難である。ただ、上記定義にあてはまらないものを否定はしておらず、新たに定義を設けて別の分類を検討すべきだという見解である。また、動物由来の食物繊維の取り扱いに関しては不明である。前回でほぼ、最終ステップに到達していた食物繊維であったが、この意見書により、各国は一度持ち帰って改めて見解を提出することになった。ここで不思議なことがある。食物繊維においては日本は先進国であると私は思っているのだが、本意見書作成会議のメンバーに、食物繊維の分野を専門とする日本人科学者がどうして入っていないのであろうか。裏返せば、食物繊維は特定保健用食品の関与成分にも多くリスト化され、市場にも保健の用途表示がされている(2005年に創設された規格基準型特定保健用食品の関与成分としても3種類がリスト化されている)。日本における食物繊維の定義等における検討の進め方は現状のままでも良いのであろうか。カロリー値においても国際的な観点からどうなのか。また、食物繊維の親戚のようなオリゴ糖も日本市場ではかなり消費者に知られているが、国際的な位置付けへの対応はどうするのか、といった問題が残っている。

隣の韓国では、朝鮮人参やコチジャンの規格をCodex

のアジア地域調整部会で提案し、強力に推進していく動きがある。また同部会では中国からも豆腐に関して提案が出ている。日本の豆腐とはおよそかけ離れているが、同類食品で名称も「ドウフ」なるものが提案されている。

さて、食品へのヘルスクレームに関する討議も本部会の役割であるが、表示部会（CCFL）から議題として移行してから、本年も含めて3年になるが、毎回ほとんど時間切れで進展がない。IADSA（国際健康食品業界団体連合会）から、EUのPASSCLAIMプロジェクト報告に基づいた小冊子が会場で配布されたが、この小冊子の著者はILSI Europeでも活動されており、ILSIとしても何らかの意志表示をする立場にある。次回からは本議題につき、実りある討議を期待したい。特に健康強調表示を証明する科学的根拠の考え方、食品・食品由来成分の安全性の捉え方における議論を期待したい。

最後に、WHOのDPASプロジェクトが議題に挙がったが、これは今後も健康長寿を目指す世界の人々への生活指針なるものを科学を基本に提案するものである。日本でも医療制度改革が平成20年から具体的に始まり、生活習慣病の予防に向けた世界的なうねりを巻き起こそうとしている。WHOの禁煙プロジェクトが日本でも徐々に浸透してきており、今後どのように具体的なものとしてまとめあげていくのが注目される。

なお、写真はレセプションでのスナップ。タイ国王即位60年を記念してCCNFSDU参加者に配られた黄色（タイ皇族の色）のポロシャツを着用して美食を味わった（ただしアルコール飲料は有料）。



（末木 一夫）

略歴

浜野 弘昭(はまの ひろあき)

1967年	京都大学薬学部 卒業
1967年	エーザイ株式会社
1978年	日本ノボ株式会社
1985年	ファイザー株式会社
	後に、カルター社、ダニスコ社による合併により現社名となる。
2003年	ダニスコジャパン株式会社 学術・技術担当 最高顧問
2006年	ILSI Japan 事務局長

コーデックス国際食品規格委員会 食品表示部会及び栄養・特殊用途食品部会における厚生労働省テクニカル・アドバイザー、「いわゆる栄養補助食品の取扱いに関する検討会」委員、東京都食品安全情報評価委員会「健康食品」専門委員会委員、(財)日本健康・栄養食品協会 特定保健用食品部 技術部会顧問、食品保健指導士養成講習会 講師。

末木 一夫(すえき かずお)

1973年	富山大学大学院薬学研究科修士課程 修了
1973年	日本ロシュ株式会社入社、研究所配属
1987年	日本ロシュ株式会社化学品本部
1996年	ビタミン広報センター・センター長 兼務
1997年	ロシュ・ビタミン・ジャパン株式会社に転属(分社化) ビタミン広報センター・センター長 継続
2002年	ロシュ・ビタミン・ジャパン株式会社退社
2002年	健康日本21推進フォーラム事務局長
2004年	ILSI Japan 事務局次長

FAO/WHO 合同食品規格計画

第6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
唐澤 昌彦



要 旨

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の第6回会議が、2006年11月27日(月)～12月1日(金)に千葉市幕張メッセ国際会議場で開催された。今回の会議には、40か国政府、5国際政府間機関と15NGO(非政府組織)から176名の代表が参加した。

主な合意内容は、次の通りである。

- (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 原案」については、概ねステップ4に留めることとし、当該ガイドライン原案中の「抗生物質耐性マーカー遺伝子の利用」に関する条項についてのみ、平成19年はじめにFAO/WHO 専門家会議において検討がなされる予定であることも踏まえ、ステップ3として加盟各国の意見を求め、次回会合において集中的に審議することで合意がなされた。
- (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 付属文書：栄養または健康に資する組換えDNA植物由来食品の安全性評価 原案」については、ステップ2/3に戻し、カナダを議長とするワーキンググループを改めて設置(日本参加)して検討することとされた(ワーキンググループは平成19年4月にオタワで開催予定)。
- (3) 「主食作物の比較成分分析に関する討議資料」(インド提案)については、FAOやOECDなどの他の国際機関における同作業の取り組みを踏まえ、新規検討課題としては取り扱わないこととなった。
- (4) 「バイオテクノロジー応用食品の流通後のサーベイランスに関する討議資料」(メキシコ提案)については、上記(2)の付属文書との関連性を踏まえ、新規検討課題としては取り扱わないこととなった。
- (5) 「遺伝子組換えワクチン接種を施された動物由来食品の安全性評価に関する検討資料」(ケニア提案)については、ワクチン自体が動物用医薬品であるとの観点から、残留動物用医薬品部会(CCRVDF)へ付託されることとなり、新規検討課題としては、取り扱わないこととなった。
- (6) 「組換えDNA植物由来食品の安全性評価に関するガイドライン 付属文書：組換えDNA植物の低レベルの存在 新規作業提案」(アメリカ提案)については、アメリカ、ドイツおよびタイを共同議長国とするワーキンググループを設置(日本参加)し、食品中に組換えDNA植物が低レベルで存在する場合の安全性評価と各国における安全性審査に関する情報を共有するシステムについて、議論がなされることとなった。なお、当該新規作業

については、平成19年7月に行われる第30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。

次回の第7回会議では、以下の議題を扱うことが合意された。

- ・「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 原則」
- ・「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附属文書：栄養または健康に資する組換えDNA植物由来食品の安全性評価 原案」
- ・「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附属文書：組換えDNA植物の低レベルの存在 作業提案」

<Summary>

The Codex *Ad Hoc* Intergovernmental Task Force on Foods Derived from Biotechnology held its Sixth Session in Chiba, Japan, from 27 November to 1 December 2006, by courtesy of the Government of Japan. The Session was 75 presided over by Dr. Hiroshi Yoshikura, Adviser, Department of Food Safety, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. The Session was attended by 176 delegates representing 40 members of the Commission and 5 international intergovernmental and 12 non-governmental observer organizations.

The Task Force agreed that

(1) PROPOSED DRAFT GUIDELINE FOR THE CONDUCT OF FOOD SAFETY ASSESSMENT OF FOOD DERIVED FROM RECOMBINANT-DNA ANIMALS

The Task Force agreed to return the section on “Use of Antibiotic Resistance Marker Genes” (paragraphs 64-67) to Step 3 for comments and hold the remaining sections of the proposed draft guideline at Step 4. The Proposed Draft Guideline, as amended by the current session, is attached to the present report as Appendix III.

(2) PROPOSED DRAFT ANNEX(SCOPING DOCUMENT) TO THE GUIDELINE FOR THE CONDUCT OF FOOD SAFETY ASSESSMENT OF FOODS DERIVED FROM RECOMBINANT-DNA PLANTS MODIFIED FOR NUTRITIONAL OR HEALTH BENEFITS

The committee agreed to return the proposed draft Annex to Step 2 for further drafting by a physical working group led by Canada, co-chaired by New Zealand, and open to all the members and observers. The working group would prepare the proposed draft Annex to the Plant Guideline on the basis of the report of the previous electronic working group and the comments at Step 3 contained in documents CX/FBT 06/6/5 and CX/FBT 06/6/5-Add.1, as well as comments provided during the present Session.

(3) COMPARATIVE FOOD COMPOSITION ANALYSIS OF STAPLE FOODS

After some discussion, the Task Force decided not to initiate new work in this area.

(4) SANITARY SURVEILLANCE AFTER PLACING ON THE MARKET OF FOODS DERIVED FROM BIOTECHNOLOGY

The Task Force, noting that the matter could be covered, at least partly, by another ongoing work of the Task Force (see Agenda Item 5 of the present report), decided not to initiate new work.

(5) DISCUSSION PAPER ON SAFETY ASSESSMENT OF FOODS DERIVED FROM ANIMALS EXPOSED TO PROTECTION AGAINST DISEASES THROUGH GENE THERAPY OR RECOMBINANT-DNA VACCINES

After some discussion, the Task Force decided not to initiate the new work and agreed the progress of the ongoing work by OIE.

(6) DISCUSSION PAPER ON FOOD SAFETY ASSESSMENT OF THE LOW-LEVEL PRESENCE OF RECOMBINANT-DNA PLANT MATERIAL IN FOOD RESULTING FROM ASYNCHRONOUS AUTHORIZATIONS

The Task Force agreed that the proposed draft annex to be elaborated by the working group at STEP 2 would be circulated for comments at Step 3, prior to consideration by the 7th Session of the Task Force at Step 4.

The 7th Session of the Task Force was tentatively scheduled to take place from 24-28 September 2007 in Chiba, Japan, subject to further confirmation by the host government in consultation with the Codex Secretariat.

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

- ・ PROPOSED DRAFT GUIDELINE FOR THE CONDUCT OF FOOD SAFETY ASSESSMENT OF FOOD DERIVED FROM RECOMBINANT-DNA ANIMALS
- ・ PROPOSED DRAFT ANNEX(SCOPING DOCUMENT) TO THE GUIDELINE FOR THE CONDUCT OF FOOD SAFETY ASSESSMENT OF FOODS DERIVED FROM RECOMBINANT-DNA PLANTS MODIFIED FOR NUTRITIONAL OR HEALTH BENEFITS
- ・ PROPOSED DRAFT ANNEX TO THE GUIDELINE FOR THE CONDUCT OF FOOD SAFETY ASSESSMENT OF FOODS DERIVED FROM RECOMBINANT-DNA PLANTS ON LOW-LEVEL PRESENCE OF RECOMBINANT-DNA PLANT MATERIAL

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6回会議が、2006年11月27日(月)～12月1日(金)に千葉市幕張メッセ国際会議場で開催された。今回の会議には、40か国政府、5国際政府間機関と15NGO (非政府組織) から176名の代表が参加し、国際的合意を図るべき新しい基準の検討、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みであることを理由に、再設置されることが決まり、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、今回は第6回目となる。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、ILSI Japanはオブザーバーとして6名が参加した。以下、主な議題に関する内容を概説する。

なお、本報告の最後に議事録 (案) を掲載したので参照されたい。

2. 議題

開会

1. 議題の採択
2. コーデックス総会および他の部会からの付託事項
3. バイオテクノロジー応用食品に関する国際政府間機関による作業の概説
4. 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原案
5. 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付属文書（枠組み文書）原案：栄養または健康に資する組換えDNA植物由来食品
6. 主食作物の比較成分分析に関する討議資料
7. バイオテクノロジー応用食品の流通後のサーベイランスに関する討議資料
8. 遺伝子治療または遺伝子組換えワクチン接種を施された動物由来食品の安全性評価に関する討議資料
9. その他の事項および今後の作業
10. 次回会合の日程および開催地
11. 報告書の採択

3. 会議概要

議題1. 議題の採択について

CX/FBT 06/6/1に基づき議題の採択が行われた。その後、アメリカは新規提案 CX/FBT 06/6/1 Add.1 「Proposal for new work: Annex to the Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA Plants on “Food Safety Assessment of Low Presence of Recombinant-DNA Plant Material in Food Resulting from Asynchronous Authorization.” 「組換えDNA植物由来食品の安全性評価に関するガイドライン付属文書：組換えDNA植物の低レベルの存在 新規作業提案」し、議題9として採択された。

議題2. コーデックス総会および他の部会からの付託事項について

CX/FBT 06/6/2に基づきコーデックス総会および他の部会（分析およびサンプリングの方法、食品の表示）からの付託事項が説明された。表示に関しては、コンセンサスが得られず、2007年1月にワーキンググループを

開くことが報告された。

議題3. バイオテクノロジー応用食品に関する国際政府間機関による作業の概説について

CX/FBT 06/6/3に基づきコーデックス総会および他の部会（CBD、FAO、WHO、OECD、OIE）の活動について報告された。

CBDはカルタヘナ法に関して、FAOはカナダとのトレーニングパッケージ（バイオセーフティ、食品の安全性等）実施について、さらにバイオテクノロジーの安全な利用を目指したバイオラジカルネットワークをアフリカに導入したこと、能力構築・科学的アドバイスの供与についても検討していることを報告した。

WHOはバイオテクノロジーと人間の健康、遺伝子治療に取り組んでいて、ホームページでヒトにとってのモダン・バイオテクノロジーの活動を紹介している。

OECDはモダン・バイオテクノロジーによる食品の安全、リスクアセスメントに関する情報提供を行っており、非加盟国がタスクフォース（パパイア、キャッサバなど）に参加していることを報告した。さらに、商業利用に関するOECDのデータベースを改定した。

OIEは体細胞技術を家畜・馬に活用する動物ゲノムシンポジウムの開催を来年計画していることを報告した。

議題4. 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原案について

(CL 2006/27-FBT, CX/FBT 06/6/4, CRD 2, CRD 7, CRD 11)

• PROPOSED DRAFT GUIDELINE FOR THE CONDUCT OF FOOD SAFETY ASSESSMENT OF FOOD DERIVED FROM RECOMBINANT-DNA ANIMALS (N01-2006) の文言確認

これまでに組換え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おり、組換え動物に関しては、その次の対象として考えられていた。組換え動物は、近い将来、特に組換えDNA魚が商品化される可能性があることや、遺伝子組換えDNA動物由来食品の安全性評価についてのFAO/WHO合同専門家協議によって既に議論されていることから、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原案作成となった。

組換えDNA動物由来食品の安全性評価の実施に関する

るガイドライン原案 (N01-2006) の逐条審議を行った。特に、議論が伯仲した各条は下記の通りである。

(1) SECTION 1 – SCOPE パラグラフ2について

セクション1 – 適用範囲 セクション2 (除外範囲) に関して意見交換して、オプション1~5のどれを採用するか議論の後、オプション5を採用することを決めた。さらに、

- ・食品以外の目的(医薬品、異種移植、工業用など) [のみ] に使用することを意図した組換えDNA動物由来の食品の安全性

上記、オプション5の3番目プレットは議論の後、削除することを決めた。

削除の考え方は、食品以外の目的に使用したものは沈黙し、各国の判断に委ねることに基づいている。この点については、植物ガイドラインでも触れていないので同じ扱い (3番目プレットを削除) とする。

(2) SECTION 4 – GENERAL CONSIDERATIONS パラグラフ37について

最終的に食品製造に用いられる組換えDNA動物における遺伝子改変の特徴の明示

37. 動物ゲノムへのDNA挿入に関する情報を提供すべきであり、これには以下の事項が含まれるべきである。

(c) 挿入 [・改変・欠失] 物質および周辺領域のコピー数および配列データを含め、挿入の結果発現した物質を同定するには十分な、各挿入部位における挿入遺伝物質の構成。さらに適切な場合 [／該当する場合] には、食品に含まれる可能性のある新規物質を同定するために、転写産物や発現産物の解析などの情報を示す。

上記表現について議論し、[・改変・欠失] [modified or deleted] については植物ガイドラインとの整合性より削除することとした。さらに、[／該当する場合] ,where more appropriate/ [and, if applicable] については、該当する場合を明確にするために where scientifically more appropriate/ [and, if applicable] と具体的にした。

・ QUESTIONS FOR AN EXPERT CONSULTATION について

ガイドライン原案では「Marker and Reporter Genes」、 「Non-heritable application」を専門家への質問事項として掲げている。「Non-heritable application」については

植物のみならず動物にも適用することなので、動物のみに限定して専門委員会に質問することを確認した。また、CRD2 「Proposed Draft Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA Animals」 (Comments by Argentina) で、アレルギー誘発性について専門家委員会によるアドバイスを求めているが、この点については2001年の報告書に基づいてもアレルギー発現性について予知することは困難であり、新たに専門委員会に質問しても予知の可能性を高める回答を期待できるか危惧する意見も出た。よって、議事録には上記意見があったことを記録に留めることとした。

・ 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原案の今後の進め方について

「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原案」については、概ねSTEP4に留めることとし、当該ガイドライン原案中の「抗生物質耐性マーカー遺伝子の利用」に関する条項 (パラグラフ64~67) についてのみ、平成19年度はじめにFAO/WHO専門家会議において検討がなされる予定であることも踏まえ、STEP3として加盟各国の意見を求め、次回会合において集中的に審議することで合意がなされた。

議題5. 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付属文書 (枠組み文書) 原案：栄養または健康に資する組換えDNA植物由来食品の安全性評価原案について

(CX/FBT06/6/5, CX/FBT06/6/5/ ADD.1, CRD 9, CRD 10, CRD 11, CRD 12, CRD 15)

・ PROPOSED DRAFT ANNEX(SCOPING DOCUMENT) TO THE GUIDELINE FOR THE CONDUCT OF FOOD SAFETY ASSESSMENT OF FOODS DERIVED FROM RECOMBINANT-DNA PLANTS MODIFIED FOR NUTRITIONAL OR HEALTH BENEFITS

前回、栄養不足の問題を抱える開発途上国は、栄養強化植物について強い関心を示した。特に主要作物などを過剰摂取した場合の安全性についても意見が出され、栄養強化植物の流通後の健康への影響評価をモニターするシステムについても考慮して、カナダは電子ワーキンググループで討議して原案を作成した。

カナダが説明した後、一般討議が行われ、主要作物だ

けでなくすべての植物を取り上げるべき、主要国と途上国での差別は不要である、物理的ワーキンググループで審議するなどの意見が交換された。

審議の結果、「議題5. 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付属文書（枠組み文書）原案：栄養または健康に資する組換えDNA植物由来食品の安全性評価原案」について、STEP3として、カナダを議長とするワーキンググループを改めて設置し、平成19年4月にオタワで開催されることになった。

ワーキンググループはカナダが議長国となり、使用言語は英語（但し、アルゼンチンが参加しスペイン語への翻訳）として、DRAFT ANNEX: FOOD SAFETY ASSESSMENT OF FOOD DERIVED FROM RECOMBINANT-DNA PLANTS MODIFIED FOR NUTRITIONAL OR HEALTH BENEFITSを踏まえて審議する。日本も上記ワーキンググループに参加することを表明した。

吉倉議長は評価戦略に対する意見などをワーキンググループの取り組みに反映するように指示した。

議題6. 主食作物の比較成分分析に関する討議資料について

(CX/FBT06/6/6, CRD 3, CRD 11, CRD 12, CRD 15)

・COMPARATIVE FOOD COMPOSITION ANALYSIS OF STAPLE FOODS

インドは討議資料および検討経過について説明した。意見としては、主食作物に関する成分分析のデータは必要であるが、OECD新規食品に関するタスクフォースでは成分分析、データの収集を進めている。一方、入手可能な情報を充分活用できていないのではないかとの意見もあった。

審議の結果、「議題6. 主食作物の比較成分分析に関する討議資料」（インド提案）については、FAOやOECDなどの他の国際機関における同作業の取り組みを踏まえ、新規検討課題としては取り扱わないこととなった。

議題7. バイオテクノロジー応用食品の流通後のサーベイランスに関する討議資料について

(CX/FBT06/6/7, CRD 04, CRD, 11, CRD 15)

・SANITARY SURVEILLANCE AFTER PLACING ON THE MARKET OF FOODS DERIVED FROM BIOTECHNOLOGY

メキシコは提案説明をした。意見として、栄養を高めた植物の研究がもっと進んだ後に、その延長線で表題に関する取り組みを進めたほうが良い。栄養のワーキンググループで検討されてからモニタリング作業を進める。表題の取り組みを進めるのは少し待ったほうが良い。

審議の結果、「議題7. バイオテクノロジー応用食品の流通後のサーベイランスに関する討議資料」（メキシコ提案）については、「議題5. 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付属文書：栄養または健康に資する組換えDNA植物由来食品の安全性評価原案」の付属文書との関連性もあるため、新規検討課題としては取り扱わないこととなった。

議題8. 遺伝子治療または遺伝子組換えワクチン接種を施された動物由来食品の安全性評価に関する討議資料について

(CX/FBT06/6/8, CRD 5, CRD 11, CRD 12, CRD, 15)

・DISCUSSION PAPER ON SAFETY ASSESSMENT OF FOODS DERIVED FROM ANIMALS EXPOSED TO PROTECTION AGAINST DISEASES THROUGH GENE THERAPY OR RECOMBINANT-DNA VACCINES

ケニアはワクチンの開発、接種されたワクチンが食品に残存する問題を指摘し、腸内細菌への影響など、提案を説明した。OIEは動物の健康と食品の安全性のインターフェースおよび科学ベースに基づく動物の福祉に取り組んでいて、残渣の安全性に関するデータ、安全性評価のマニュアルを見直している。CodexはOIEに対して2006年度バイオテクノロジー応用食品特別部会での審議事項を報告し、OIEよりこの分野における活動について情報の提供・報告を依頼することとした。

審議の結果、「議題8. 遺伝子治療または遺伝子組換えワクチン接種を施された動物由来食品の安全性評価に関する討議資料」（ケニア提案）については、ワクチン自体が動物用医薬品であるとの観点から、残留動物用医薬品部会（CCRVDF）へ付託されることとなり、新規検討課題としては取り扱わないこととなった。

議題9. 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付属文書：組換えDNA植物の低レベルの存在 新規作業提案について（新規議題）

(CX/FBT 06/6/1 add1., CRD 1, CRD 8, CRD 10,

CRD 11, CRD 17, CRD 18)

・ PROJECT DOCUMENT

ANNEX TO THE GUIDELINE FOR THE CONDUCT OF SAFETY ASSESSMENT OF FOODS DERIVED FROM RECOMBINANT-DNA PLANTS ON LOW-LEVEL PRESENCE OF RECOMBINANT-DNA PLANT MATERIAL

本作業の目的は、コーデックスの組換え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(CAC/GL 45-2003)を検討し、組換えDNA植物の微量混入による食品安全性問題に関する指針を提供することである。各国は、組換えDNA植物(物質)が微量混入した食品の食品安全性評価を今後実施しなければならなくなる。その理由は植物品種のさまざまな開発において、同植物品種に由来する物質が極めて微量に食品に混入する可能性があるからである。植物品種は既に商業的には使用されなくても、そこから生成された物質は食料の中に微量ではあるが残り続ける。組換えDNA植物に関する既存のコーデックス・ガイドラインを使用し、このような組換えDNA植物(物質)の微量混入の際に適した食品安全性の検討方法を特定することにより、このような状況における食品の安全性を判定する時に普遍的に使用できるようにする。

ニュージーランドは、カルタヘナ法の対象はLiving Modified Organismsなので食品まで適用できないのではないかと、メキシコからは今回の提案はGMOの輸入国の期待にそぐわないものであると意見表明があった。ECはこの提案には次のような前提条件が必要である。①規制を管理する体制(リスクマネジメント)が整備していること、関連する既存の情報にアクセスできること(現実にはできない)、②承認の状況(情報)が各国により同じであること(現実異なる)。但し、メリットは分かるが、現実には前提条件は満たされず、大きな障害がある。

アメリカ提案の議題9は、11月28日から29日にわたって、ステップ・バイ・ステップの安全性評価について(リスクマネジメントは各国政府で実施)、組換えDNA植物の低レベル存在の定義について、食品に組換えDNA植物が低レベルで存在する場合の安全性評価について、組換えDNA植物に関する情報の交換方法について、および各国における安全性審査に関する情報を共有するシステムについて議論された。

既に食品の安全性評価の仕組みが整備されていて詳細な遺伝子情報の開示を求める欧州、組換えDNA植物に関する情報(遺伝子情報、分析技術情報等)を全く保持しない第三国の開発途上国とアメリカの間で激しい意見の交換が行われた。

アメリカからの提案でインフォーマル・グループによる議題9の検討が本会議を4時間停止し、別の場所で議題を検討し、アメリカが中心となり新規作業提案(改定版)を作成した。11月29日(水)午後2時30分より全体会議は再開され、アメリカが新規作業提案(改定版)を説明した。

新規作業提案の目的は組換えDNA植物由来物質の食品中への微量混入に関連する食品安全性の評価法を特定することである。開発国で安全性評価が済んだ遺伝子組換え植物(食品)が未承認国に輸入された場合、①微量混入する遺伝子組換え植物(食品)の安全性評価をどのようにするか。②輸入国でリスクアナリシス・Annexが適用できるかの判断をどうようにするか(但し、リスクマネジメントは各国政府で実施する)。

逐条審議し、特に低レベルの存在については、各国の思いの違いにより“assessment in situations of low-level presence”の前にどのような形容詞(adventitious, unintended, an-intentional)をつけるかで議論は伯仲した。

審議の結果、「議題9. 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付属文書：組換えDNA植物の低レベルの存在 新規作業提案」(アメリカ提案)については、アメリカ、EC(ドイツ)およびタイを共同議長とするワーキンググループを設置(日本参加)し、食品に組換えDNA植物が低レベルで存在する場合の安全性評価と各国における安全性審査に関する情報を共有するシステムについて、議論がなされることとなった。なお、当該新規作業については、平成19年7月に行なわれる第30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。

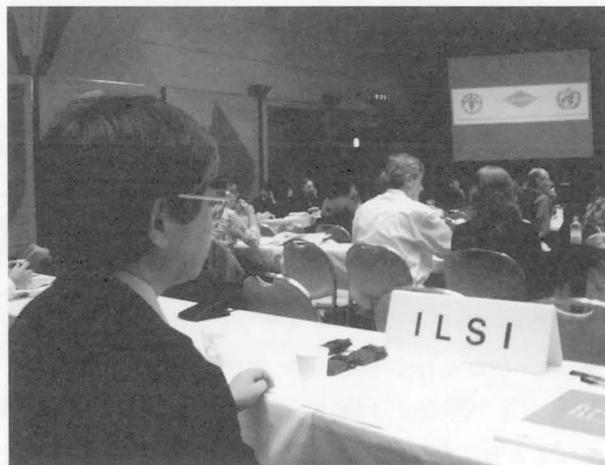
議題10. 次回会合の日程および開催地

第7回会議は、平成19年9月24日(月)から28日(金)まで、日本(千葉・幕張メッセ)において開催される予定である。

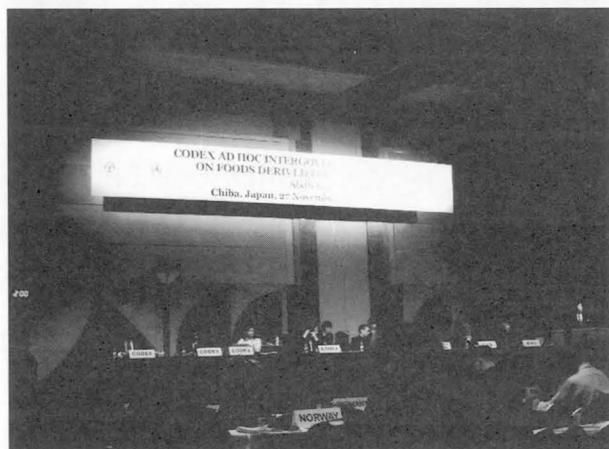
第7回会議の議題案は、下記の通りである。

- ・「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原則」

- ・「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付属文書：栄養または健康に資する組換えDNA植物由来食品の安全性評価 原案」
- ・「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付属文書：組換えDNA植物の低レベルの存在 作業提案」



会議風景 (参加者：ILSI Japan)
The Session Scenery (Participants of ILSI Japan)



会議風景 (議長：吉倉 廣氏)
The Session Scenery (Chairman : Dr. Hiroshi Yoshikura)

NO! GM Food Animals

The name of this soybean "Sato-irazu" originates in the meaning of being so sweet that sugar not being needed. ("Sato" means sugar, "irazu" means being needless)

This soybean is grown in a village among the hills in Niigata Prefecture where it snows most in Japan.

It is the conventional soybean defended without being defeated even at the Niigata earthquake that occurred two years ago.

We protect the agriculture of Japan.

We protect the stockbreeding of Japan.

We protect the fishery of Japan.

NO! GMO Campaign

Email : no-gmo@jca.apc.org

NO ! GMO Campaign (配布ビラ)
NO ! GMO Food Animals (Handbill : NO ! GMO Campaign)

INTRODUCTION

1. The Codex *ad hoc* Intergovernmental Task Force on Foods Derived from Biotechnology held its Sixth Session in Chiba, Japan, from 27 November to 1 December 2006, by courtesy of the Government of Japan. The Session was presided over by Dr. Hiroshi Yoshikura, Adviser, Department of Food Safety, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. The Session was attended by 176 delegates representing 40 members of the Commission and 5 international intergovernmental and 12 non-governmental observer organizations. A complete list of participants is included as Appendix I to this report.

OPENING OF THE SESSION

2. The Session was opened by Mr. Naohito Takahashi, Director-General, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare, who welcomed the participants to Chiba and wished a successful meeting. The Representatives of FAO and WHO also welcomed the participants.

ADOPTION OF THE AGENDA (Agenda Item 1)¹

3. The Task Force agreed to amend the Provisional Agenda and include, as a new Item 9, the proposal of the United States to discuss the issue on food safety assessment of the low level presence of recombinant-DNA plant material in food resulting from asynchronous authorizations.
4. The Task Force adopted the amended Agenda as the Agenda of the Session with the addition of the item as mentioned above and renumbering the Provisional Agenda Items 9 through 11 as new Items 10 through 12.
5. The Task Force noted that the declaration of the division of competence between the European Community and its Member States, as presented in CRD 1.²

MATTERS REFERRED TO THE TASK FORCE BY THE COMMISSION AND THE OTHER CODEX COMMITTEES (Agenda Item 2)³

6. The Task Force noted the information presented in document CX/FBT 06/6/2 concerning the matters of interest to the Codex *ad hoc* Intergovernmental Task Force on Foods Derived from Biotechnology arising from the 29th Session of the Codex Alimentarius Commission and the recent sessions of other Codex Committees.

REVIEW OF THE WORK BY INTERNATIONAL INTERGOVERNMENTAL ORGANIZATIONS RELATED TO FOODS DERIVED FROM BIOTECHNOLOGY (Agenda Item 3)⁴

¹ CX/FBT 06/6/1, CX/FBT 06/6/1-Add.1

² The Task Force was informed that the division of competence for Agenda Item 9 of the adopted agenda should read: European Community competence – European Community vote.

³ CX/FBT 06/6/2

7. The Task Force noted the information presented in document CX/FBT 06/6/3 and CRD 16 submitted by several international intergovernmental organizations concerning their work related to foods derived from biotechnology.
8. The Codex Secretariat drew the attention of the Task Force to the written contribution from the Secretariat for the Convention on Biological Diversity (CBD). The Task Force noted that the Third meeting of the Conference of the Parties serving as the meeting of the Parties to the Biosafety Protocol (COP-MOP 3) had agreed on the detailed requirements for documentation accompanying shipments of living modified organisms intended for direct use as food or feed, or for further processing. The Task Force also noted that COP-MOP3 requested the Executive Secretary of CBD to continue pursuing, reinforcing, and intensifying cooperative arrangements with several international organizations including Codex.
9. The Representative of FAO highlighted a number of activities carried out by FAO or jointly with WHO, which included the development of several tools, such as an FAO/WHO guidance document aimed at assisting countries to implement Codex food safety assessment guidelines, technical assistances to countries, as well as the development of networks for information exchange among public and private entities in charge of biosafety at the regional level. The Representative also informed that the Organization was, in cooperation with WHO, prepared to hold an expert consultation in order to provide scientific advice on specific issues which would be identified by the Task Force at the present session.
10. The Representative of WHO stated that it had been carrying out a number of activities in the field of biotechnology and human health, among which only those related with biotechnology in food production were explained in its written contribution contained in CX/FBT 05/5/3. The Representative further mentioned that all detailed information on the activities of the Organization in this field at the national and regional levels was available at the WHO website.
11. The Representative of the Organisation of the Economic Cooperation and Development (OECD), referring to the written submission, highlighted some of the activities undertaken by the OECD Task Force for the Safety of Novel Foods and Feeds. Recently, non-OECD member countries were actively participating in the work of the Task Force, including development of consensus documents of particular importance to developing countries, such as on papaya and cassava. Furthermore, work was started on the updating of consensus documents which had already been published, in the light of new scientific information; the Working Group on Harmonization of Regulatory Oversight in Biotechnology revised the OECD Guidance for the Designation of a Unique Identifier for Transgenic Plants; and a new version of OECD's database of products of modern biotechnology approved for commercial application was launched.

⁴ CX/FBT 06/6/3; CRD 16 (Information from OIE)

12. The Representative of the World Organization for Animal Health (OIE) informed the Task Force that the OIE *ad hoc* Group on Biotechnology had started to work on reproductive animal biotechnologies, on vaccines and on nanotechnology. The *ad hoc* Group also revised the draft chapter on principles of veterinary vaccine production in the OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. Recently, the terms of reference of the Group had been revised to include development of guidelines on the animal health risks arising from somatic cell nuclear transfer (SCNT) cloning of production animals and guidelines for new vaccine technologies, monitoring of developments on nanotechnology and advising the OIE on suitable procedures for the identification and tracing of animals and animal products resulting from biotechnology interventions. While current emphasis of work was placed on the development of guidelines on SCNT cloning in livestock, the Group was planning to address vaccine-related issues soon.
13. The Delegation of European Community thanked the international organizations for their activities complementing the work of the Codex Task Force, and encouraged these organizations, especially OECD, to strengthen programmes related to information gathering and sharing.

PROPOSED DRAFT GUIDELINE FOR THE CONDUCT OF FOOD SAFETY ASSESSMENT OF FOODS DERIVED FROM RECOMBINANT-DNA ANIMALS (Agenda Item 4)⁵

14. The Task Force recalled that at its Fifth Session it had agreed to establish a physical working group, co-chaired by Australia and Japan, to elaborate a proposed draft guideline for the conduct of food safety assessment of foods derived from recombinant-DNA animals (hereinafter referred to as “the proposed draft guideline”) and that the proposed draft guideline contained in CL 2006/27-FBT was circulated for comments at Step 3, prior to consideration at Step 4 at its current session.
15. The Delegation of Australia, speaking on behalf of the co-chairs of the working group and referring to the report of the working group, highlighted some major points as follows: i) it was agreed to use the existing plant guideline as a template in elaborating the proposed draft guideline; ii) it was also agreed to follow an approach whereby deviations from the language in the plant guideline be made only when scientifically justified on the basis of biological differences between plants and animals; and iii) the working group recognized that the Fifth Session of the Task Force had agreed that the initial work would focus on developing a guideline for recombinant-DNA animals in general and would not address any specific species-related issues.
16. The Task Force congratulated the working group for its achievement and agreed to consider the proposed draft guideline contained in Annex 1 to the report of the working group, paragraph by paragraph. In doing so, the Task Force paid particular attention to those parts kept in square brackets for which the working group could not reach conclusion or consensus.

⁵ CL2006/27-FBT; CX/FBT06/6/4; CRD 7 (Comments from CI); CRD 9 (Comments from Thailand); CRD 10 (Comments from Philippines); CRD 11 (Comments from South Africa); CRD 12 (Comments from Iran); CRD 14 (Comments from Republic of Korea)

Draft ALINORM 07/30/34

4

17. The Task Force agreed to ensure terminological consistency throughout the proposed draft guideline; a phrase “used as food” was replaced with “used as food or for food production” in several paragraphs, in addition to other editorial changes. Other discussion held and amendments agreed upon on specific paragraphs are as follows.

Paragraph 2

18. The Task Force had intensive discussion on this paragraph of the proposed draft guideline, which contained five different options in square brackets. There were diverse views among members on which option would be the most appropriate and on the reasoning behind.

19. Several delegations and observers supported Option 2 as it clearly articulated the legitimate factors to be taken into account by Codex members in the decision making process. These delegations and observers also proposed to maintain the third bullet under the paragraph and to delete the word “exclusively”, in order to stress that the proposed draft guideline should not address the animals developed for pharmaceutical or other non-food uses and that these animals should not enter the food chain.

20. Some other delegations were of the opinion that there was no rationale to discriminate between plant and animals in this paragraph, therefore proposed to adopt Option 3 to ensure consistency with the plant guideline.

21. Several other delegations supported Options 4 because its chapeau part did not contain statements on the importance, legitimacy or need for other bodies or instruments to address non food safety-related factors associated, or potentially associated, with recombinant-DNA animals. These delegations proposed deletion of the third bullet point because there might be legitimate circumstances in which a country might wish to apply a food safety assessment to recombinant DNA animals intended for non-food purposes. The delegations suggested that “exclusively” be maintained if the third bullet point was retained.

22. After a lengthy discussion, the Task Force agreed, as a compromise, to the text in Option 5 by deleting the word “additional” from the chapeau part and deleting the third bullet point.

23. The Task Force noted that, with the solution reached, the document would remain silent as to whether the guideline could be applied to the safety assessment of food derived from recombinant-DNA animals intended to non-food use and that it was entirely up to member countries to decide on the most appropriate approach.

Paragraph 16

24. The Task Force considered whether the two sentences in square brackets should be retained, noting that the Working Group was of the view that consideration of second metabolites was not always required in the context of recombinant-DNA animals.

25. After some discussion, the Task Force agreed to retain the first sentence and delete the second sentence, as proposed by the Representative of OIE.

Title over paragraphs 31-35

Draft ALINORM 07/30/34

5

26. The Task Force agreed to amend the title over paragraphs 31-35 to bring it in line with the provisions of these paragraphs.

Paragraph 37 C)

27. Several delegations were of the view that full molecular characterization of inserted materials and other relevant information at each insertion site including surrounding regions should be provided if applicable, with a view to appropriately conducting safety assessment of recombinant DNA animals in accordance with paragraph 36 of the proposed draft guideline. These delegations were in favour of retaining the text added in square brackets.

28. Several other delegations proposed the deletion of the texts in square brackets on the ground that the provisions should remain as the same as in the plant guideline except where scientifically justified on the basis of biological differences between plant and animals.

29. After some discussion, the Task Force agreed to delete all the text in square brackets and amend the phrase, in conjunction with the second set of square brackets, to read "or where scientifically more appropriate".

Paragraph 38

30. The Task Force agreed to insert a word "newly" in the chapeau sentence for clarity and delete the reference to milk and eggs as examples in point D of this paragraph and in paragraph 45, as such explanation was unnecessary in the guideline applied to animals in general.

Paragraph 39

31. The Task Force, noting that the working Group did not have time to discuss the square-bracketed text, agreed to the deletion of the text, in view of the scope of the guideline applicable to all animals. The Task Force however noted that the examining of new traits under more than one typical husbandry condition might be particularly relevant to recombinant-DNA fish.

Paragraph 42

32. In reply to a proposal to insert a reference to susceptibility to disease, the Task Force agreed that the concept was already covered by Bullets A and B and therefore there was no need to amend the text.

Paragraph 63

33. For clarity, the Task Force agreed to modify the final sentence of this paragraph to state that the safety assessment should take the potential for these alterations into account. Insertion of a reference to shedding of pathogens was made to the second sentence.

Paragraphs 64 - 67

34. The Delegation of the European Community expressed the view that the use of marker genes should be excluded in the production of recombinant-DNA animals with a view to addressing safety concerns in relation to the integration of transgenes derived from inserted marker genes into the animal genome and

proposed to revisit these paragraphs for further discussion after the outcome of an expert consultation to be convened in early 2007 become available.

35. Other delegations were of the view that the current text did not require revision at this moment because no scientific justification existed to apply criteria different from those in the plant guideline.

36. The Task Force agreed that it would consider the need to further work on these paragraphs at its next session, prior to which the report of the expert consultation should be circulated.

Annex: Assessment of possible allergenicity

37. The Task Force agreed to the annex attached to the proposed draft guideline “Assessment of Possible Allergenicity”, noting that the text in the annex was identical to that attached to the plant guideline, with the exception of the deletion of references to gluten sensitivity, which was considered as not relevant to the safety assessment of recombinant-DNA animals.

QUESTIONS TO BE ADDRESSED TO AN FAO/WHO EXPERT CONSULTATION⁶

38. The Delegation of Australia, on behalf of the co-chairs of the working group, referring to the report of the working group, noted that the three questions⁷ raised at the Fifth Session of the Task Force had adequately been addressed during the course of elaboration of the proposed draft guideline and did not require further consideration by an expert consultation. This view was confirmed by the Task Force.

39. The Task Force was invited to consider two sets of questions listed in Annex 2 of the report of the working group on: i) marker and reporter genes; and ii) non-heritable applications, with a view to forwarding them to FAO and WHO for scientific advice.

40. Some delegations, referring to CRD 2 prepared by Argentina, in collaboration with Brazil and Norway, expressed the view that some new scientific information had become available since the Codex guidance on the assessment of allergenicity was adopted and that it was necessary to review the relevant information and to assess the need for revision of the annex on allergenicity attached to the proposed draft guideline as well as the two adopted guidelines on recombinant-DNA plants and on recombinant-DNA microorganisms. These delegations requested that scientific advice be sought on the advances made in the assessment of allergenicity in terms of bioinformatics methods, in vivo and ex vivo methods and on how to take into account the effect of food processing. They also requested expert advice as to whether consideration should be given to expressed substances which might act as adjuvants.

41. Some other delegations, noting the importance of allergenicity assessment for assuring the safety of foods derived from recombinant-DNA organisms, were of the view that it was not clear whether the evidence and information that became available since the last FAO/WHO expert consultation in 2001 was such that the recommendations of the previous expert consultations should be revisited right now. Several delegations

⁶ CRD 2 (Comments from Argentina)

⁷ ALINORM 06/29/34, para. 27

pointed out that it might be difficult for FAO and WHO to address at once a large number of questions covering distinct areas and requiring different expertise.

42. The Representative of FAO, speaking on behalf of FAO and WHO, recognized practical difficulties in addressing those diverse and complex questions together at a single expert consultation and requested the Task Force to prioritize the questions so that an expert consultation to be convened in early 2007 could address the most urgent ones and provide scientific advice required for further development of the proposed draft animal guideline within the agreed timeframe of the Task Force. The Representative also indicated that it might be possible to convene another expert consultation at an appropriate time during the next biennium (2008-2009) to address other questions including issues related to allergenicity.
43. After some discussion, the Task Force agreed to forward only those questions regarding marker and reporter gene and non-heritable applications to FAO and WHO for scientific advice. The list of questions is attached to the present report as Appendix II.
44. The Task Force noted that the background information on non-heritable applications as contained in CRD 2 would be provided as a working document to the forthcoming expert consultation.
45. The Task Force agreed that all the questions on the list should be addressed by the expert consultation in the context of the food safety assessment of recombinant-DNA animals used as food or for food production, while noting that there would be no impediment for the expert consultation to consider, where appropriate, horizontal aspects of the questions related to non-heritable construct as the technology could also be potentially applied to plants.

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

46. The Task Force noted, with satisfaction, that all sections of the propose draft guideline were finalized from a technical point of view and were ready, in principle, for adoption by the Commission, with the exception of paragraphs 64- 67. The Task Force therefore noted that at its next Session, discussion should focus on: i) the section of the Use of Antibiotic Resistance Marker Genes (paragraphs 64-67); and ii) any other amendments necessary to accommodate non heritable applications, if possible and appropriate, fully taking into account the outcome of the forthcoming expert consultation.
47. The Task Force agreed to return the section on "Use of Antibiotic Resistance Marker Genes" (paragraphs 64- 67) to Step 3 for comments and hold the remaining sections of the proposed draft guideline at Step 4. The Proposed Draft Guideline, as amended by the current session, is attached to the present report as Appendix III.

PROPOSED DRAFT ANNEX TO THE GUIDELINE FOR THE CONDUCT OF FOOD SAFETY ASSESSMENT OF FOODS DERIVED FROM RECOMBINANT-DNA PLANTS: FOOD SAFETY

ASSESSMENT OF FOODS DERIVED FROM RECOMBINANT-DNA PLANTS MODIFIED FOR NUTRITIONAL OR HEALTH BENEFITS (Agenda Item 5)⁸

48. The Task Force recalled that the Fifth Session of the Task Force had decided to initiate new work on the development of an annex to the Plant Guideline, which would provide further guidance on the food safety assessment of foods derived from recombinant-DNA plants modified for nutritional or health benefits, and to establish an electronic working group led by Canada to formulate a scoping document to be presented at the present session. The Task Force further recalled that the new work was subsequently approved by the Commission.
49. The Delegation of Canada introduced the report of the electronic working group contained in CX/FBT 06/6/5 and briefly explained the process by which the scoping document contained in the Appendices to the document was prepared. Many delegations expressed their appreciation to the work by the electronic working group and to Canada's contribution to this process, recognized the prospective value of the proposed draft Annex and agreed to further proceed with the work, preferably through the establishment of a physical working group. The Task Force noted that there was general agreement on pursuing the work on the basis of the proposed structure for the Annex and invited delegations to provide further comments on the scoping document.
50. Several delegations stated that the special reference to developing countries in the context of stability of the level of expression of a particular trait was inappropriate, as the most important factor was the agro-ecological conditions of the place in question and not the development status of the country concerned.
51. The Delegation of Argentina, speaking as Coordinator for Latin America and the Caribbean, proposed that the Annex should address not only staple crops but all crops.
52. The Delegation of the European Community, referring to its written comments contained in CX/FBT 06/6/5-Add.1, highlighted the importance of (1) comparative animal feeding study and (2) selection of the most appropriate comparator. In this regard, the ongoing work by the European Food Safety Authority would be of interest to the Task Force.
53. The Delegation of Mexico, referring to the provisions of paragraph 20 of the Principles for the Risk Analysis of the Foods Derived from Modern Biotechnology (CAC/GL 44-2003), pointed out that any risk assessment might leave uncertainties as to nutrient intake estimate and identification of health risks and benefits, which could not necessarily be verified prior to the entry into market of the products, and that further study, including post-market monitoring, might be required where such approach was scientifically justified.

⁸ CX/FBT 06/6/5; CX/FBT 06/6/5-Add. 1 (Comments from Argentina, Australia, Costa Rica, European Community, Japan, Kenya, Mexico, New Zealand and the United States of America); CRD 9 (Comments from Thailand); CRD 10 (Comments from Philippines); CRD 11 (Comments from South Africa); CRD 12 (Comments from Iran); CRD 15 (Comments from Indonesia)

54. The Delegation of New Zealand pointed out that the Annex was being developed as part of the safety assessment guideline and that the outcome of this new work should exclusively focus on the guidance on how to conduct risk assessments.

Status of the proposed draft Annex to the Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA Plants: Food Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA Plants Modified for Nutritional or Health Benefits

55. The Committee agreed to return the proposed draft Annex to Step 2 for further drafting by a physical working group led by Canada, co-chaired by Argentina and New Zealand, and open to all the members and observers⁹. The working group would prepare the proposed draft Annex to the Plant Guideline on the basis of the report of the previous electronic working group and the comments at Step 3 contained in documents CX/FBT 06/6/5 and CX/FBT 06/6/5-Add.1, as well as comments provided during the present Session. The working group, which would probably meet in Ottawa in early April 2007, would work primarily in English, however, subject to the availability of resources, translation of the working documents into French and Spanish would be considered. The proposed draft Annex, prepared by the working group, would be circulated for comments at Step 3, well in advance of the next Session of the Task Force, and be considered by the next session of the Task Force at Step 4.

COMPARATIVE FOOD COMPOSITION ANALYSIS OF STAPLE FOODS (Agenda Item 6¹⁰)

56. The Delegation of India, referring to working document CX/FBT 06/6/6, explained the background, objectives and expected benefits of the proposal. The Delegation observed that there were the limitations in existing knowledge on compositional analysis of genetically engineered staple crops, namely macro- and micro-nutrients, inherent plant toxins, anti-nutrients, plant metabolites and allergens. The Delegation was of the view that the absence of globally acceptable analytical methods for food consumption analysis constituted an obstacle to conducting these analyses.
57. The Representative of OECD informed the Task Force that the OECD had already produced a number of consensus documents containing compositional and other relevant information for the staple crops listed in the annex of document CX/FBT 06/6/3, including wheat, maize and rice, and that the OECD Task Force had started discussion on how to update these documents to make them more complete. The Representative

⁹ The following members and observers expressed their interest in taking part in the working group: Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, China, European Community, France, Germany, India, Italy, Japan, Mexico, New Zealand, Norway, Paraguay, Philippines, Republic of Korea, South Africa, Sweden, Thailand, United States of America, 49P, BIO, CI, CropLife International, ETA, EUROPABIO and IICA

¹⁰ CX/FBT 06/6/6; CRD 3 (comments from Mexico); CRD 11 (comments from South Africa); CRD 12 (comments from Iran); CRD 15 (comments from Indonesia)

Draft ALINORM 07/30/34

10

welcomed increasing participation of non OECD members in the work of the OECD Task Force on consensus documents.

58. The Representative of FAO stated that under the coordination of the International Network of Food Data Systems (INFOODS), the FAO had produced a number of food composition tables using data from different parts of the world and that these were available to all members of FAO. The Representative suggested that Codex should not duplicate the existing or ongoing work of other international organizations. The Task Force also noted that a number of methods of analysis for nutrients were already included in the Codex Alimentarius and other international publications.

59. After some discussion, the Task Force decided not to initiate new work in this area.

SANITARY SURVEILLANCE AFTER PLACING ON THE MARKET OF FOODS DERIVED FROM BIOTECHNOLOGY (Agenda Item 7)¹¹

60. The Delegation of Mexico, referring to working document CX/FBT 06/6/7, explained that the objective of the proposed new work project was to facilitate the collection of scientific information which could support the overall risk analysis process and the monitoring of effects on specific human groups consuming nutritiously enhanced foods.

61. The Task Force, noting that the matter could be covered, at least partly, by another ongoing work of the Task Force (see Agenda Item 5 of the present report), decided not to initiate new work.

DISCUSSION PAPER ON SAFETY ASSESSMENT OF FOODS DERIVED FROM ANIMALS EXPOSED TO PROTECTION AGAINST DISEASES THROUGH GENE THERAPY OR RECOMBINANT-DNA VACCINES (Agenda Item 8)¹²

62. The Task Force recalled that the Fifth Session of the Task Force had considered the proposal by Kenya on future work for the safety assessment of foods derived from animals exposed to protection against diseases through gene therapy or recombinant-DNA vaccines and had decided to invite Kenya to submit a discussion paper to the present session in order to further consider the matter, noting that OIE had ongoing work on the application of these techniques¹³.

63. The Delegation of Kenya introduced document CX/FBT 06/6/8 to the Task Force and stressed that possible risks to human health by the application of these techniques should be carefully examined although the

¹¹ CX/FBT 06/6/7; CRD 4 (Comments from Kenya and Peru); CRD 11 (Comments from Mexico); CRD12 (Comments from Iran); CRD 15 (Comments from Indonesia)

¹² CX/FBT 06/6/8; CRD 5 (Comments from Argentina, Kenya, Mexico, and the United States of America); CRD 11 (Comments from South Africa); CRD 12 (Comments from Iran); CRD 15 (Comments from Indonesia)

¹³ ALINORM 06/29/34, paras 63-66

possibility of such occurrences might be very low. The Delegation further pointed out that the activities of OIE were centred on animal health and that the aspect of food safety should be addressed by Codex.

64. The Task Force expressed its appreciation to the contribution of Kenya in developing the discussion paper.
65. The Task Force noted that the subgroup of vaccine established under the OIE *ad hoc* Group on Biotechnology was working in this area and that the mandate of OIE included food safety aspects as they relate to animal health. The Task Force further recalled its earlier decision to include the “non-heritable applications” in the questions addressed to the FAO/WHO expert consultation to be held in early 2007, which could partly cover the issues in question.
66. While some delegations recognized that there was certain information gap to be filled in this area, several delegations believed that the proposed work would be more appropriately done by OIE and did not support the work by the Task Force. Some delegations believed that there was no clear justification for dealing with recombinant-DNA vaccines differently from the conventional ones and that the approval system for pharmaceuticals usually had regard to the food safety dimension.
67. After some discussion, the Task Force decided not to initiate the new work and agreed to monitor the progress of the ongoing work by OIE. In this regard, the Task Force decided to request the Codex Secretariat to liaise with OIE so that a report of OIE’s activities in this area would be submitted to the next session of the Task Force, while informing OIE of the expectation of the Task Force on the ongoing work of the *ad hoc* Group. The Task Force further agreed that this matter also be referred to the Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods for information and advice as appropriate.

Discussion Paper on Food Safety Assessment of the Low-Level Presence of Recombinant- DNA Plant Material in Food Resulting from Asynchronous Authorizations (Agenda Item 9)¹⁴

68. The Delegation of the United States, referring to document CX/FBT 06/6/1 Add.1, provided a brief account of the proposal, whose objective would be to provide guidance on the food safety assessment of foods derived from recombinant-DNA plants in which those plants have already been authorized in one or more countries for commercialization for food use based on an assessment according to the Codex Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Food Derived from Recombinant-DNA Plants (CAC/GL 45-2003), but are unintentionally present in low levels in food in countries in which the recombinant DNA plants are not authorized.
69. Many delegations strongly recommended that new work be started by the Task Force in this area. The Delegation of Mexico did not support the content of the proposal from the United States because importing

¹⁴ CX/FBT 06/6/1-Add.1; CRD 6 (Comments from Mexico); CRD 8 (Comments from CI); CRD 10 (Comments from Philippines); CRD 11 (Comments from South Africa); CRD 13 (Comments from EC); CRD 17 (Proposed project document prepared by the in-session physical working group); CRD 18 (Draft terms of reference prepared by the in-session physical working group)

countries' concerns with regard to the contamination with recombinant-DNA plants that were unauthorized by any regulatory authority were not adequately addressed. Some delegations and observers objected to the use of the term "asynchronous" since the term implied that the recombinant DNA plant in question would later be authorised by both exporting and importing countries. Instead, it was proposed to refer to "asymmetric authorisations". Some observers stated that there was no need for new work by Codex since the framework of the Convention on Biological Diversity and its Biosafety Clearing-House already provided useful instruments for information sharing, and that universal application of the Codex food safety assessment guideline and strict segregation of food crops could only prevent occurrence of adventitious presence of unauthorized recombinant-DNA plants in food.

70. Several delegations were of the opinion that the establishment of mechanisms for data sharing and information exchange would be a key to ensuring the food safety in situations of the low-level presence of unauthorized recombinant DNA-plants and that the Biosafety Clearing-House did not serve this purpose as it had been designed to deal exclusively with living modified organisms. The Delegation of the European Community pointed out that there was less than satisfactory progress in constructing databases and relevant mechanisms to make information available for this purpose and there was the need to share, among regulatory authorities, relevant information including detection methods, molecular characterizations and testing protocols.
71. The Representative of FAO indicated that FAO was prepared to consult with other international bodies such as CBD and OECD, as well as industry consortiums with a view to designing and establishing a data-sharing mechanism while giving due considerations to the protection of confidential information. Several observers representing developers of recombinant-DNA plants expressed their willingness and commitment to contributing to information sharing projects by providing relevant data. In this context, reference was also made to the ILSI database on commercially available genetically modified crops.
72. To reach consensus on the scope and other content of the project document for new work, the Task Force agreed to establish an in-session physical working group¹⁵. The working group submitted a revised project document contained in CRD 17, on the basis of which the Task Force pursued its deliberation.
73. After some discussion, during which some editorial and other amendments were made, the Task Force agreed on a project document for future work: Annex to the Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA Plants on Low-Level Presence of Recombinant-

¹⁵ Chaired by the United States of America. The following members and observers participated in the in-session physical working group: Argentina, Australia, Austria, Belgium, Canada, Brazil, China, Costa Rica, Denmark, European Community, Finland, France, Germany, Iran, Japan, Kenya, Thailand, Mexico, New Zealand, Nigeria, Norway, Philippines, Republic of Korea, South Africa, Sweden, Switzerland, the United States of America, 49P, BIO, CI, CropLife International, ETA, EUROPABIO, ICA and IICA.

DNA Plant Material and agreed to forward the project document (attached to this report as Appendix IV) to the Executive Committee for critical review and for approval by the next Session of the Commission in July 2007.

74. In order to proceed with the elaboration of the proposed draft Annex without delay and to complete the work within the timeframe of the Task Force, the Task Force agreed to establish a physical working group on low-level presence of recombinant-DNA plant material, chaired by the United States and co-chaired by Germany and Thailand¹⁶. Its terms of reference were agreed as follows:

- To develop recommendations to the Task Force on performing a safety assessment in situations of low-level presence in which the recombinant-DNA plant has already been found to be safe by one or more countries through an assessment performed according to the Codex Plant Guideline, but the importing country has not determined its food safety, and on the requisite data and information sharing systems to facilitate this process¹⁷.
- The Working Group will:
 - Identify and incorporate into a draft annex the relevant sections of the Plant Guideline essential to the safety assessment in situations of low-level presence; and
 - Identify information-sharing mechanisms to facilitate utilization of the Annex and to determine whether it should apply, and the data necessary to conduct an assessment of food safety in the importing country.
- The draft annex would not:
 - Address risk management measures; national authorities will determine when a recombinant-DNA plant material is present at a level low enough for this Annex to be appropriate.
 - Preclude national authorities from conducting a full risk assessment; countries can decide when and how to use the Annex within the context of their regulatory systems.
 - Eliminate the responsibility of industries, exporters, and when applicable, national competent authorities to continue to meet countries' relevant import requirements, including in relation to unapproved recombinant-DNA material.

¹⁶ The following members and observers expressed their interest in taking part in the working group: Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, China, India, Iran, Ireland, Italy, Philippines, Costa Rica, Denmark, European Community, Greece, Germany, Japan, Kenya, Mexico, Finland, France, Mali, Norway, Paraguay, South Africa, Sweden, Switzerland, Thailand, the United States of America, ETA, CropLife International, CI, BIO, 49P, EUROPABIO, IICA

¹⁷ The guidance would not be intended for a recombinant-DNA plant that was not authorized in an importing country as a result of that country's food safety assessment.

Draft ALINORM 07/30/34

14

75. The Task Force agreed that the physical working group would first meet either in January or February 2007 in the United States, using English, French and Spanish as working languages. Germany expressed its willingness to host a second meeting of the working group, if required.

Status of the Proposed Draft Annex on the Low-Level Presence of Recombinant-DNA Plant Material

76. The Task Force agreed that the proposed draft annex to be elaborated by the working group at Step 2 would be circulated for comments at Step 3, prior to consideration by the 6th Session of the Task Force at Step 4.

OTHER BUSINESS AND FUTURE WORK (Agenda Item 10)

77. The Task Force noted that there was no request to discuss additional matters under this Agenda Item.

DATE AND PLACE OF THE NEXT SESSION (Agenda Item 11)

78. The 7th Session of the Task Force was tentatively scheduled to take place from 24 - 28 September 2007 in Chiba, Japan, subject to further confirmation by the host government in consultation with the Codex Secretariat.

略歴

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

2007年度ILSI本部総会報告

総会出席者

2007年度のILSI Annual Meeting (総会) が1月19日 (金) から25日 (木)、 Mexico, CancunのFiesta Americana Condesa Hotelで開催された。日本からは総勢10名が参加した。

メキシコのカンクンと言えば有名なリゾート地でユカタン半島の先端に位置し、会場となったホテルはそのまた先端、内海と外海に挟まれ、リング状のリゾートホテル街道にあった。しかも日帰り圏内には、「マヤ遺跡」等もあり、観光地としては申し分のないところ。しかしながら筆者は、無粋にも、会議に専念しており、カンクンについてはこれで全てである。

ユカタン半島 (Península de Yucatán) はメキシコ、グアテマラ、ベリーズにまたがり、メキシコ湾とカリブ海との間に突き出ている半島である。因みにユカタンとは現地の言葉で「お前は何を言っているのか」という意味で、交易商人が地名を聞いたときに現地人が答えたものを勘違いして伝えた、とされている。

さて本題。私はILSI Japanの事務局長を拝命してやっと8か月が経った所で、立場上、以下の各Branchの会合に参加した。なお、ILSIのBranchは全世界で14となっているが、今総会では、インド、東南アジア、中国、日本、ラテンアメリカ合同およびヨーロッパの6Branchの会議のみであった。このうちILSI Latin America Branches Meetingについては、日本のLuncheon Meetingと同時開催となったため参加できなかった。

なお、通常、本部役員会議であるが、今回は各Branchの事務局長の参加が要請された 'ILSI Board of Trustees Global Scientific Leadership Committee' の会議に出席したので、この会議についても簡単に触れた。

その他の会議についても例年通り、参加者各位にご報告いただいた。

(ILSI Japan 浜野弘昭)

ILSI Annual Meeting 2007 / おもなスケジュール

DATE/TIME	MEETING	★印：報告のあるもの（項目番号）	執筆者
1/18			
8:30 am – 5:30 pm	ILSI Board of Trustees Strategic Planning Meeting	★ (2)	石井
1/19			
8:30 am – 5:00 pm	ILSI Branches Meeting	★ (8)	浜野
5:00 pm – 6:00 pm	ILSI New Trustees Orientation		
5:00 pm – 7:30 pm	ILSI Research Foundation Scientific Advisors Meeting		
1/20			
8:00 am – 12:00pm	ILSI Research Foundation Board of Trustees Meeting		
9:00 am – 12:00pm	Asia Branches Meeting	★ (9)	浜野
1:00 pm – 5:00 pm	ILSI Board of Trustees	★ (3)	石井
3:00 pm – 5:00 pm	Carbohydrates Forum	★ (7)	熊井
1/21			
8:00 am – 9:30 am	ILSI India Breakfast Meeting	★ (10)	浜野
8:00 am – 12:00 pm	ILSI North America Board of Trustees		
12:00 pm – 2:00 pm	ILSI Southeast Asia Region Meeting	★ (11)	浜野
12:30 pm – 1:30 pm	ILSI First Timers Orientation	★ (5)	高橋
2:00 pm – 5:00 pm	ILSI Assembly of Members		
5:00 pm – 6:00 pm	HESI New Trustees Orientation		
5:00 pm – 6:00 pm	ILSI North America New Trustees Orientation		
7:00 pm – 9:00 pm	Opening Reception		
1/22			
8:00 am – 11:30 am	HESI Assembly of Members		
8:00 am – 12:00 pm	ILSI NA Assembly of Members and FNSP Meeting		
12:00 pm – 2:00 pm	ILSI Focal Point in China Meeting	★ (12)	浜野
2:00 pm – 4:00 pm	ILSI Executive Committee Meeting	★ (1)	木村
2:00 pm – 5:30 pm	ILSI North America Scientific Session: <i>Nanotechnology Implications for Food, Food Ingredient, and Food Packaging</i>		
2:00 pm – 5:30 pm	HESI Scientific Session: <i>Sensitive</i>		

	<i>Populations</i>		
1/23			
7:00 am – 8:30 am	ILSI North America FNSP Leadership Breakfast		
8:30 am – 12:00 pm	ILSI North America Scientific Session: <i>Inflammation & Diet</i>	★ (15-1)	桑田
8:30 am – 12:00 pm	ILSI Research Foundation Scientific Session: <i>Evidence- Based Approaches to Scientific Evaluation and Applications in Public Health</i>	★ (15-2)	高梨
8:30 am – 12:00 pm	HESI Emerging Issues Meeting		
12:00 am – 2:00 am	ILSI Japan Lunch	★ (13)	浜野
12:00 pm – 2:00 pm	ILSI Latin America Branches Meeting		
2:00 pm – 5:30 pm	HESI Scientific Session: <i>State-of- the-Science within HESI</i>		
2:00 pm – 5:30 pm	ILSI International Organizations Committee Meeting	★ (6)	石井
5:30 pm – 7:30 pm	ILSI International Food Biotechnology Committee Meeting		
1/24			
7:00 am – 8:30 pm	ILSI Global Scientific Leadership Committee Breakfast	★ (4)	浜野
8:30 am – 1:00 pm	HESI Board of Trustees Meeting		
8:30 am – 12:00 pm	ILSI North America Scientific Session: <i>Sleep & Obesity</i>	★ (15-3)	松尾
12:00 pm – 2:00 pm	ILSI Europe Meeting	★ (14)	浜野
2:00 pm – 5:30 pm	ILSI North America Scientific Session: <i>Pre- & Probiotics: Help or Hype?</i>	★ (15-4)	桑田
5:30 pm – 7:00 pm	ILSI / IFIC Meeting		
7:00 pm –	Closing Reception		
1/25			
8:00 am – 10:00 am	2008 ILSI North America Scientific Program Planning Committee Meeting		
10:00 am – 4:30 pm	HESI Non-Clinical/Clinical Safety Correlations Technical Committee		

各種委員会・学術集会

1. ILSI Executive Committee Meeting (執行委員会)

Executive Committeeのメンバー9名とDr. Suzie Harris および事務局メンバーが出席した会議で、出席メンバーは次の通りである。Dr. Harvey Anderson (University of Toronto)、Mr. Howard Delany (ILSI Southeast Asia Region)、Dr. Gary Henderson (ILSI President)、Dr. Shuichi Kimura (Showa women's University)、Dr. Mike Knowles (Coca-Cola Europe, Eurasia and Middle East)、Dr. William Robinson (Novartis Pharmaceuticals Corporation)、Mr. John Ruff (New ILSI President, Kraft Foods Inc.)、Dr. Sara Valdes (Universidad Nacional Autonoma de Mexico)、Dr. Barry Zoumas (Pennsylvania State University)。

前回10月4日の電話会議の議事録を了承したあと、今後の方針についてディスカッションが行われた。

理事会や総会で出された種々の問題点が話題になったが、今度の総会で最も力を注いだ2007年から2009年までの間でのILSI活動の中心課題となる「Public HealthへのILSIの取り組みのStrategic Map」についてのディスカッションが大きな中心となった。

私は大学の行事の関係で、今年は少し遅れて参加しようかと思っていたところ、本部からの催促で総会の一日前の「Strategic Map」作りのワークショップに出ざるを得なくなり、初めの予定より二日前に日本を発つことになったが、このStrategic Mapは理事会や会員総会で大きな中心話題となり、そして執行委員会では、さらにこの実行をどう進めるかが中心話題となった。すなわち、「人類の健康と環境に対するILSIのグローバルなサイエンスを介しての寄与」をどのように進めたらよいか、その戦略の骨子についての議論である(図1)。この目標に迫るには4つの中心テーマが考えられている。第一は重要な科学的な問題をとりあげて解明すること、第二は、Public Health政策をサポートするためのベストなサイエンス情報を発信すること、第三は、産・官・学の共同体制を拡大強化すること、そして第四は、ILSI各組織の役割を明確に認識するとともにそれら組織間での協調をは

かる、ことである。

さらに、これら4つのテーマを遂行するためのそれぞれのスケジュール・マップのようなものが提案され、これもワークショップで検討されて修正案ができた。図1に示す通りである。これらの中で重点と考えるのはどれかということで、それぞれの意見を集約した結果がある。すなわち、第一のテーマでは一番目のボックスにある「取り組むべきそれぞれの国あるいはグローバルなkeyとなる課題を選択する」ことが最も重要だとしている意見が多かった。このようにして、第二のテーマでは二番目のボックスの「先取りしたコミュニケーションの機会を優先する」ことが重要、第三のテーマでは、二番目のボックスにある「共同体制を組みたいと考えている学や官にとって魅力的な課題を見出す」ことが重要、第四のテーマでは、三番目のボックスにある「ILSI各組織間の競争を少なくし相乗作用を高める」ことが重要、となっている。もちろんその他の項目もそれなりに重要であることは言うまでもない。

それぞれのテーマについて、執行委員が中心となって取り組む必要があるということで、その分担を決めることとなり、私はDr. Harvey Anderson, Dr. Sara Valdesとともに、三番目の産・官・学の結びつきを拡大し強めるテーマにかかわることとなった。日本にとって最も難しい問題であるが、この機会にいろいろ考えてみたいと思っている。

なお、執行委員会は年次総会時以外に3回の電話会議をすることになり、4月早々に第1回の電話会議が決まっている。理事会も年次総会以外に一度は電話会議が予定されており、4つのテーマについてのディスカッションを含めると今年も忙しくなるものと覚悟をしている。

なお、ILSIの新会長となったMr. John Ruffは、日本のILSIメンバーと是非話をしたいと来日意欲を強く持っており、10月に国連大学で行う「栄養とエイジング」国際会議に出て来ることになったので、これを、ILSI Japanを理解してもらうための交流の場にしたいと考えている。

ILSI Japanの活動は他支部と異なる点が多くあり、言語の違いから必ずしも十分に理解されていない面が多い

**International Life Sciences
Institute (ILSI®)
Strategic Plan: 2007-2009**

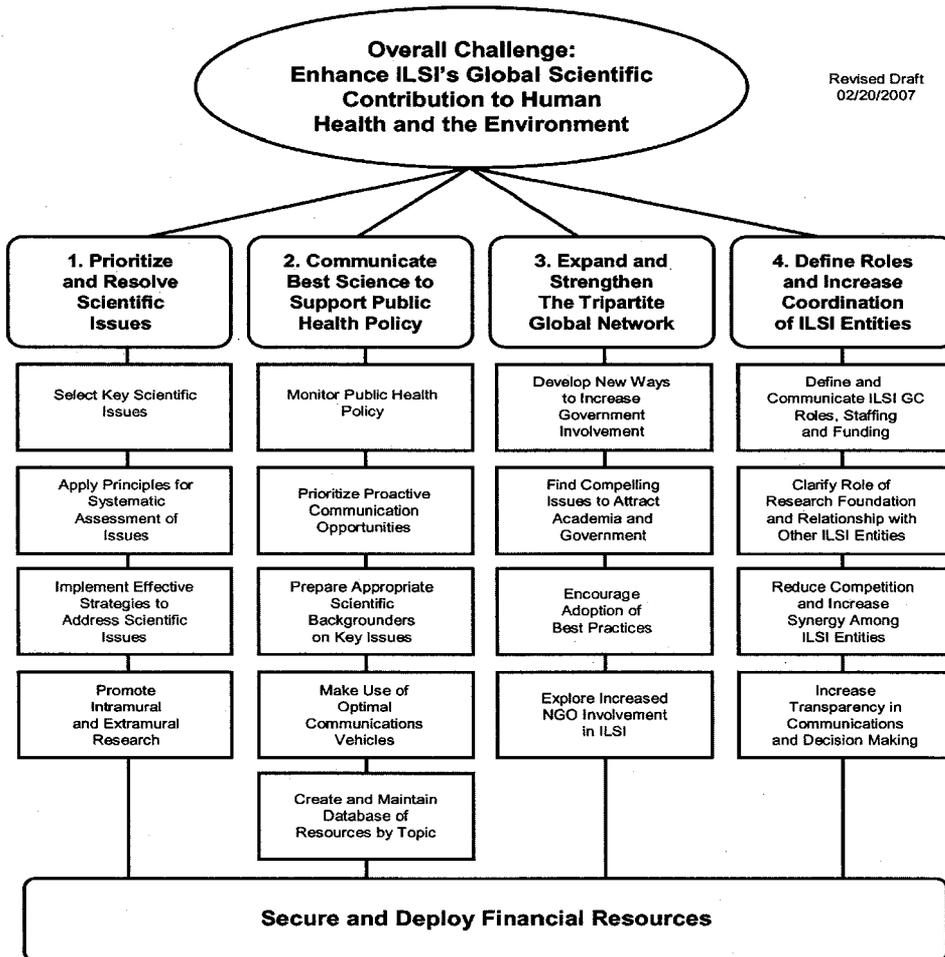


図1 ILSI Strategic Plan : 2007-2009

ことを、この本部総会でいつも感じる。しかしILSI Japanの活動は決して他支部に劣っているわけではない。日本の活動を少しでも本部や他支部に紹介することを今年は心がけたいと考えているのでご協力を賜りたい。

今年は、会議が土曜日、日曜日にもあって、その上さまざまな会議があり、Scientific Sessionにもあまり出席できず、ただ朝夕に窓から美しい海を眺めるだけで終わってしまった印象が残ったのは残念であった。

(ILSI Japan理事長 木村修一)

**2. ILSI Board of Trustees Strategic Planning Meeting
(ILSI本部理事会戦略会議)**

本部年会の始まる前日一日をかけて、理事全員による戦略会議が開催された。目的は2004/2006三か年計画 (Strategic Map: 2004/2006) を見直し、新たに2007/2009三か年計画 (Strategic Map: 2007/2009) を作成することで、外部コンサルタントが進行役となり討議が行われた。当初、事務局は小幅な字句の修正を想定していた模様

ILSI Strategic Map: 2003-2005

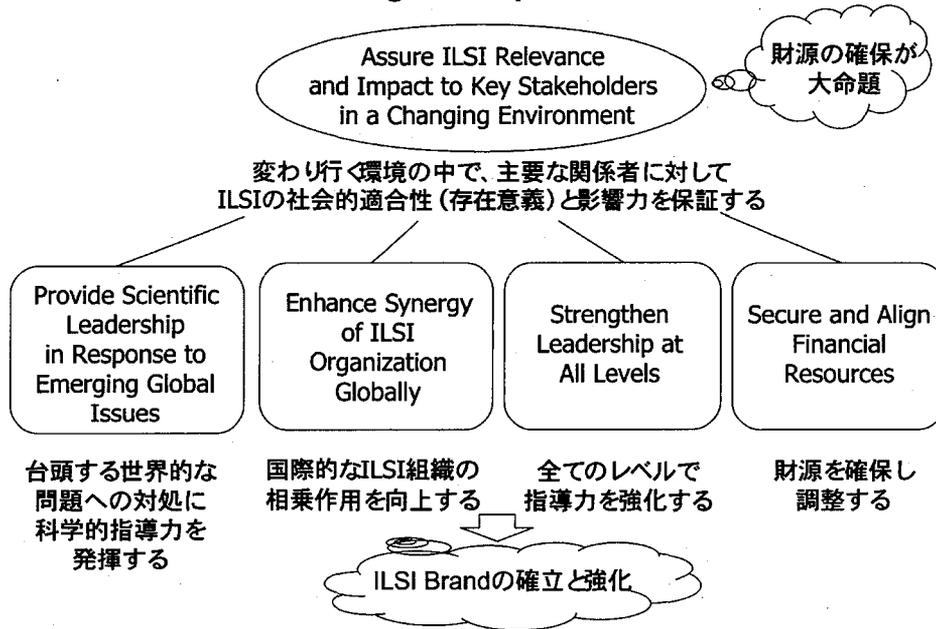


図2 ILSI Strategic Map : 2003-2005

ILSI Strategic Map: 2007-2009

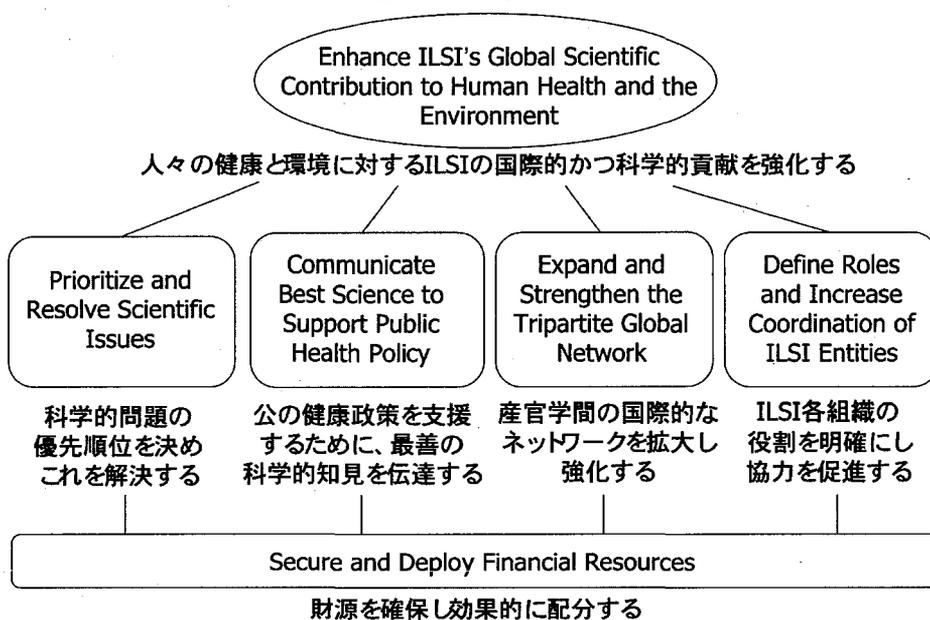


図3 ILSI Strategic Map : 2007-2009

だが、疑問・反論や新たな提案が相次ぎ、活発な討議の結果かなり大幅な変更となった。本質的な問題では討議に参加できるが、英語の一つ一つの言葉の持つ意味合いの微妙な違いを重視し侃々諤々の討議を繰り返す多くの場面では、Nativeではない日本人としては関心はあるものの口を挟む余地は無かった。

三か年計画は目標 (Challenge)、戦略 (Strategy)、行動計画 (Action Plan) から構成されている。添付2004/2006および2007/2009三か年計画の目標と戦略部分を参照。主な変更点は以下の通り。

1. 目標が「人々の健康と環境に対するILSIの国際的かつ科学的貢献を強化する」(Enhance ILSI's Global Scientific Contribution to Human Health and the Environment) に変わった。2004/2006三か年計画では「主要な関係者に対してILSIの社会的適合性(存在意義)を保障する」(Assure ILSI Relevance and Impact to Key Stakeholders in a Challenging Environment) が目標だった。これは、2004年当時は財政再建がILSIの最大の命題であったため、ILSIの価値を高めて関係者に理解してもらうことが最優先とされたもので、科学はこの目標を達成するための4つの戦略のひとつとなっていた。今回は、本来ILSIの目標は科学的貢献であるとの点で意見が一致した。
2. 2004/2006三か年計画では財源の確保が戦略の中に入っていたが、これは基本的にどの戦略にも関わる事項として2007/2009三か年計画では別枠となった。
3. 新たに「公の健康政策を支援する」が戦略の中に入った。Lobbyingを禁ずるILSIの基本方針を前提として、多くの選択肢の中からCommunicateを選び出し、これはLobbyingとは異なるとするまでの議論は、感心しつつも理解しがたい部分もあった。
4. 新たに「産官学の国際的なネットワーク」が戦略に入った。この背景にはILSI Japanの「残念ながら日本では官との協力関係があまり進んでいない」との報告が存在し、他のいくつかの地域にも共通する問題であるため、何らかのサポートをしたいとの執行部の意図が見える。因みに、この戦略を推進するために新たに設置される委員会は執行部の要請により木村理事長が主導されることになった。

(味の素株式会社 石井胖行)

3. ILSI Board of Trustees (ILSI本部理事会)

(1) プレジデント報告 (Ongoing President's Report)

この年会で4年間務めたプレジデントから退任するMr. Hendersonがこの1年の活動報告を行った。本部職員の大幅削減(23人→11人)および出版物の販促活動の成功などにより、財務状況が改善したことを印象付ける内容だった。

(2) 選挙管理委員会報告 (Report of the Nomination Review Committee)

- 1) ILSI本部の理事の任期は3年で、毎年およそ3分の1が改選される。今年は再選7人、新任5人の候補者が提案され、原案通り総会に提案することが承認された。日本関係者は木村理事長および石井評議員の2名。
- 2) プレジデント候補者としてMr. John Ruff (Kraft) が、バイスプレジデント候補者としてDr. Michael Knowles (Coca Cola Greater Europe) が提案され承認された。任期はこの年会終了時から2009年の年会終了まで。また、木村理事長が任期1年の執行委員として再任された。
- 3) Research Foundation (RF) の理事候補者5人が提案され承認された。なおRF理事の定員は、2007年からは2名増え11名となった。

(3) 財務監査委員会報告 (Report of the Financial Oversight Committee)

- 1) 2011年に本部の賃貸契約が切れることに備えて、2006年から資産減価償却の費用を計上することにした。
- 2) 基金募集活動の費用を2006年にはRFからの寄付金として本部予算に繰り入れていたが、2007年からはこの活動そのものをRFに移すこととした。これにより本部費用は各支部への賦課金と寄付金の範囲で活動することになる。
- 3) 販促活動が成功して出版事業が黒字となった。これにより昨年廃止することを決定した出版事業予算が復活した。
- 4) 本部は北米に拠点を持つ北米支部、HESI、RFと人件費など各種費用を分担している。2007年は本部有給職員を大幅に削減することにより予算を削減

した。

(4) 国際リーダーシップ委員会の勧告に基づく活動
(Action on Recommendations from the Global Leadership Committee)

- 1) 世界各地で近隣支部間の協力が進んだ。
- 2) ILSIが科学的出版物を出す際のガイドラインを採択した。これは全ての支部にも適用される。

(5) 組織成長・有効性委員会の勧告に基づく活動
(Action on Recommendations from the Organization Development and Effectiveness Committee)

- 1) アジア、南米、欧州アフリカのそれぞれの地域支部間の活動が簡単に紹介された。

(6) 出版・交流委員会の勧告に基づく活動 (Action on Recommendations from the Publications/ Communications Committee)

- 1) 最新栄養学第9版 (Recent Knowledge in Nutrition: PKN-9) 販売が予想以上に好調で、既に632部売れた。
- 2) PKN-9とNutrition Reviewsの広告を作成し、栄養関係学会からメールリストの提供を受けるなどの協力を得てダイレクトメールとして発送した。
- 3) Nutrition Reviewsの販売をBlackwell Publishing社に委託し、契約金として25万ドルを受け取った。
- 4) Nestle Foundationから2,200部のPKN-8を発展途上国の大学に送る送料の寄付を受けた。まだ余地があるので該当機関があれば紹介してほしいとのこと。
- 5) 本部のウェブの予算は維持管理分しか用意していない。各支部はそれぞれの部分について自由に改訂することができる。

(7) ILSIブランド報告に基づく活動 (Action on Recommendations from the ILSI Branding Report)

- 1) ILSIブランド強化および情報発信プロジェクトの一部第1段階：ILSIブランドの説明および第2段階：内外関係者のインタビューの結果が紹介された。

- 2) 今後第3段階として外部にILSIブランドを説明するための戦略が提唱される予定。

(8) 2007年ILSI予算の承認 (Adoption of the ILSI Budget for 2007)

- 1) 2006年の決算および2007年の予算が提案通り承認された。

(9) Research Foundation 報告 (Report from the ILSI Research Foundation)

- 1) 構成する3組織 (Risk Science Institute, Human Nutrition Institute, Center for Health Promotion) の活動が簡単に報告された。
- 2) RFは引き続き各支部からの研究提案を受け付けている。

(味の素株式会社 石井胖行)

4. ILSI Global Scientific Leadership Committee Breakfast

Agenda

- I. Welcome and Introductions
- II. Approval of Minutes from the December 18, 2006, Conference Call
- III. Discussion of Guidelines for Publication of ILSI-Generated Science
- IV. Discussion of Scientific Leadership Components of New Strategic Map
- V. Discussion of Progress in Reaching out to Scientific Leaders outside of the Current ILSI Network
- VI. Next Steps
- VII. Adjournment

通常、本部役員の会議であるが、今回は各Branchの事務局長の参加が要請された。新Presidentのもとで新たに提唱された‘New Strategic Map’ (図1) (101頁参照) について、4つの柱、即ち、

- ① Prioritize and Resolve Scientific Issues (科学的な諸問題の優先順位づけと問題解決)
- ② Communicate Best Science to support Public Health

Policy (公衆の保健衛生の基となる最良の科学との連携)

- ③ Expand and Strengthen the Tripartite Global Network (WHO, FAO等国際機関、科学会、各支部を包含したネットワークの拡大と強化)
- ④ Define Roles and Increase Coordination of ILSI Entities (ILSI各支部の役割の明確化と連携の強化)

のうち、特に、‘③ Scientific Leadership Components of New Strategic Map’を中心とした検討。今後、各支部からのインプット/修正を経て最終案を作成予定である。

(ILSI Japan 浜野弘昭)

5. ILSI First Timers Orientation

2007年1月18日から25日にメキシコのカンクンにて開催された2007年度ILSI本部総会に参加してきた。

初めてなので何が行われるか不安だったが、おおよそ下記3点が並行して進行し自己の判断で参加したいセッションに参加するという総会だった。

- 1) 議決 (プレジデントや各委員会の議長を決定する)
- 2) Scientific Session (睡眠と肥満など栄養と健康に関する話題が主だった)
- 3) 親睦 (各支部の委員会や、各支部の活動報告で、ILSI Japan は1月23日にLuncheon Meetingを開き、2006年度の活動報告と2007年度の活動計画とを説明したあと、①肥満タスクフォース ②GRプロジェクト ③CHP活動報告を披露した)

私が参加した、ILSI First Timers Orientation は、この「3) 親睦」を最も重視した会だった。

本当の新人さんは約8名参加され、それに加えて参加した先輩会員約8名から指導を受けた。隣の席で一緒に昼食をさせていただいたILSI North AmericaのExecutive Director (事務局長) Ms. Sharon Weissが印象深く記憶に残っている。

内容は

- I) ILSI とは何か
- II) ILSI の年次総会とは何か
- III) ILSI の Geographic Branches はどうなっているか
- IV) ILSI HESI とは何か
- V) International Committees はどうなっているか
- VI) ILSI Research Foundation は何をしているのか

というもので、まさにILSIの「イロハ」を学習することができた。

特にILSI HESIにて製薬会社が主となり農業やGMOなどの安全性研究が行われていることが新鮮だった。この日本版を創立すれば、ILSI Japanの会員として製薬会社に参画していただき、研究機構の活動がさらに活発になるのではないかと思った。またILSI Japan CHPの源流がILSI Research FoundationのCenter for Health Promotionにあることや、私が所属する食品微生物研究部会でも問題視しているリステリアの危険性などが同じくILSI Research FoundationのRisk Science Instituteにて取り上げられていることなども理解できた。

強く感じたことは、年1回だけでなく日常的に国際的なコミュニケーションを取るべきだということである。年に2回、盛夏を味わったようなメキシコの好天と現地産のテキーラも楽しみの一部だった。

(株式会社ニチレイフーズ 高橋観二郎)

6. ILSI International Organizations Committee Meeting (ILSI国際組織委員会)

(1) ILSI国際組織委員会 (IOC) の概要

IOCはILSI本部が事務局を務める3委員会の中のひとつで、主としてFAO、WHOとの協力を推進することを目的としている。ILSI本部事務局長と共に協力活動の計画を立案、FAO、WHOに提案し、かつ財源を提供することにより、ILSI各支部の協力を得てこれを実施してきた。科学研究の推進を目的とするResearch Foundationと並んで、NGOであるILSIの信頼性を高め、影響力を確保するための重要な活動を行っている組織である。

IOCの経費は、本部委員会の伝統として独立採算制であり、全てメンバーの会費および寄付金により賄われている。年間経費は活動計画の規模により変動が大きいが、最近ではUS\$53K/年~250K/年である。現在のメンバーはCoca Cola, Kraft Foods, DSM, Mars, Nestle, Senomyx, Proctor & Gamble, Unileverの8社で、残念ながら日本の会社はメンバーに入っていない。このためIOC活動の状況は年会の場でしか聞くことができず、ILSI Japanから本部活動の重要部分が見えにくい原因のひとつとなっているように思われる。

(2) 2006年活動報告

FAOとの関係は、FAOが2005年冬にサインするはずだったMemorandum of Understanding (MOU) にまだサインしていないため、ほとんど進展していない。近いうちにDirector Generalが交代するとの噂があるので変化があることを期待している。WHO関係では下記の報告があった。

- 1) Research Foundationの Dr. Olinは引き続き International Program on Chemical Safety (IPCS) の運営委員会 (Steering Committee) に参加し、IPCSの各種活動に主導的役割を果たしている。
- 2) IOCは食中毒のデータ収集に関する発展途上国のためのガイダンスを作成する専門家ワーキンググループをサポートした。この成果は近日中に Journal of Food Protectionに掲載される予定。
- 3) Healthy Lifestyle, Healthy Peopleは、ILSIがWHOのPan-American Health Organization (PAHO) および米国のCenters for Disease Control and Preventionと協力して、ブラジル、チリ、メキシコで進めているプログラムである。適切な食生活および運動に関する研究の推進と情報の普及活動を行っており、ILSIの南米3支部も協力している。
- 4) ILSIもスポンサーとなった飲料水中のカルシウムとマグネシウムに関するシンポジウムの成果がWHOの専門家会議の資料となった。これは今後WHO Drinking Water Standardsを改定する際に使用される可能性がある。

(3) 2007年活動計画

- 1) FAOがMOUにサインするまでFAOとの協力は限られたものになる。
- 2) WHOとの協力活動は今後も継続する。WHOによるILSIのNGOステータスの再評価が2009年に予定されている。IPCSプロジェクトを除く他のプロジェクトはそれまでに期限が来てしまうので、今後2年の間に新たな協力活動の開発を進める必要がある。

(味の素株式会社 石井胖行)

7. International Carbohydrates Coordinating Committee Meeting

ILSI North America Technical Committee on Carbohydrateの主催でILSI North America、ILSI Europeのメンバーを中心に、約40名が参加した。ILSI Japanからは浜野弘昭事務局長と筆者が参加した。会議は5題のプレゼンテーションと各支部の討論で進められた。プレゼンは事前に時間厳守を宣言され、タイムキープによる打ち切りもあり得るとの厳しいものであった。JIFSAN (Joint Institute for Food Safety and Applied Nutrition)、元University of MarylandのDr. Dave Linebackによる軽快な司会で会議は進行し、定刻に終了した。以下に各Branchのプレゼンテーション内容を記す。

① ILSI Brasil, Dr. Mauro Fisbergの報告

2006年5月、サンパウロで行われたCarbohydratesワークショップとブラジル広告についての公開協議についての報告。機能性食品や食品中の砂糖含量について協議された。ブラジルでも肥満の問題は重要視され、食生活の改善が提案されている。

② ILSI Europe, Dr. Julian Stowellの報告

炭水化物タスクフォースおよびメタボリックシンドローム・タスクフォースの報告。食生活と健康に関するメタアナリシスが中心であった。また、演者らが執筆したILSI Europe CONCISE MONOGRAPHシリーズの「DIETARY FIBRE」発行のアナウンスがあった。食物繊維の定義、種類、分析法、生理作用、健康への関与と多岐にわたるものである。尚、同誌はPDF化され、ILSI サイト内のILSI Europeホームページで入手できる。

③ ILSI Japan 熊井英志の報告

食品のグルコース遊離率 (GR) を指標とした、食後血糖値を推定する *in vitro* の測定法 (GR法) を開発した。実際の消化プロセスを考慮し、破碎条件、酵素条件を検討したところ、GIと相関を持つ食品の測定が可能となった。この方法で「食事 (ハンバーグ定食)」を測定したところ、食事のGRと構成する食品のGRから求めた理論値とほぼ一致するという興味深い結果が得られた。

④ ILSI Mexico, Dr. Mariano Garcia-Garibayの報告

ヨーグルトのスターター等に用いられている乳酸菌は菌体外に機能性多糖を分泌することが知られてい

る。分泌多糖の収量を上げるために培養環境、培養条件を検討したところ、この多糖は乳糖の構成成分であるグルコースを利用していることが判明した。腸内ビフィズス菌増殖等の機能についても期待される。

⑤ ILSI North America, Dr. Maxime Buyckxの報告

High-Fructose Corn Syrup (HFCS) 摂取の増加は、肥満、2型糖尿病、中性脂肪上昇に関与するとの報告がある。一方で、ADA (The American Dietetic Association) の見解は推奨量であれば安全であると結論している。さらに、HFCS摂取と肥満のリンクは誤った解釈や証明されていない理論に基づいていたり、単なる偶然の結果であると指摘する多くの科学者がいる。両者に因果関係はない。また、ILSI North AmericaではHFCSの肥満病因論に関するワークショップの開催を予定している。

(明治乳業株式会社 熊井英志)

8. ILSI Branches Meeting

Agenda

- I. Welcome II. President's Report III. ILSI Vice-President's Report on the ILSI Board Retreat
- IV. Roundtable Discussions
 - Marketing ILSI ○Enhancing use of the ILSI website
 - Building stronger relationship with WHO and FAO
 - Building collaboration with the ILSI Research Foundation
- V. Plenary summary of the roundtables and Q&A
- VI. Future ILSI Activities on Global Issues
 - Overweight/obesity ○Risk Assessment
 - Functional Foods ○Biotechnology
- VII. Plenary Summary of Key Topics Discussion
- VIII. Adjournment

終日の会議であった。午前中は、新PresidentのMr. John Ruffの挨拶その他の報告に続き、4グループに分かれての討議。筆者は 'Enhancing use of the ILSI website' のグループに参加。ILSI内および外とのウェブサイトを通じたコミュニケーションをいかに効果的にするか。ILSI Japanにおいても、2007年の重要課題である。午後は、ILSIの重要課題としての 'Overweight/obesity' につ

いて、国際会議、調査、消費者意識、開発途上国等の諸問題についての各Branchの取り組みについての討議が行われた。

(ILSI Japan 浜野弘昭)

9. Asia Branches Meeting

Agenda

- I. Welcome II. Asia Branch Collaboration
- III. Models for Scientific Collaboration in Asia
- IV. Regional Communications: 2007 & Beyond
- V. Public Health Issues in Asia
- VI. Update on Obesity Collaboration among ILSI Asian Branches
 - F/P in China ○India ○Japan ○Korea ○SEA Region
- VII. Discussion on Proposed Activities for Collaboration
- VIII. The Collaboration Challenges
- IX. Closing Remarks

アジアの各Branch (インド、韓国、中国、東南アジア、日本) 合同のもので、2001年以来の会議である。SEA Region Branchが極めて積極的に会議をChairし、主な課題はアジア各Branchの 'Collaboration' と 'Obesity'。日本からは、肥満タスクフォースの活動報告を行った。

(ILSI Japan 浜野弘昭)

10. ILSI India Breakfast Meeting

Agenda

- I. Welcome and Introductions II. Presentation on ILSI-India Activities in 2006 and Plans for 2007 III. Discussions
- IV. Observations and Vote of Thanks

2006年の活動報告と2007年の計画。例年通り、セミナーや国際会議を中心とした活動で、主なテーマは、'Nutrition and Bone Health'、'Packaging for Food Safety'、'Nutrition and Physical Activities'、'Obesity in Children'そして'Biotechnology'と多岐にわたっている。政府機関も関わっており、運営資金についてはかなりの部分をILSI本部やWHO等に依存している。

(ILSI Japan 浜野弘昭)

11. ILSI Southeast Asia Region Meeting

Agenda

- I. Welcome II. ILSI SEA Region – A Journey through Time
 - Who we are? ○What have done?
 - What do we want to achieve?
- III. Meeting the Challenges of A Dynamic Region
- IV. A Snapshot of Our Key Programs
- V. ILSI SEA Region 2007: A Year of Evolution
- VI. Maximize ILSI SEA Region's Value to Your Company
- VII. Discussion VIII. Closing Remarks

2006年の活動報告と2007年の計画について紹介。極めて積極的な活動を展開している。今年2007年を‘Year of Evolution’と位置づけ、‘How to increase awareness of ILSI as being useful/helpful?’、‘How to maintain membership having them active?’等、日本の場合と同様な課題を挙げている。

(ILSI Japan 浜野弘昭)

12. ILSI Focal Point in China Annual Business Meeting

Agenda

- I. Welcome II. Highlight of 2006 and Plan for 2007
- III. Comments IV. 2006 Financial Report and 2007 Budget
- V. Discussion and Q&A
- VI. Closing Remark VII. Adjournment

会員企業は28社とかなりの組織であるが、会費収入は、年間予算がおおよそ30万米ドルに対して約半分程度。残りをILSI本部、民間の財団（カルフル財団等）からの援助に依存している。国際会議、‘Conference on Obesity and Related Diseases Control in China’の成功を報告。

(ILSI Japan 浜野弘昭)

13. ILSI Japan Luncheon Meeting

Today's Menu

- I. Welcome II. 2006 Accomplishments & 2007 Plans
- III. Reports from Task Forces
 - Obesity Task Force ○Glucose Releasing Rate (GR)

○CHP Activities in the Field

- IV. Invitation to the 5th International Conference on ‘Nutrition and aging’
- V. Closing

当初のスケジュールでは早朝の朝食会議であったが、希望により昼食会議となった。その結果として、Latin America Branches Meetingと重複してしまったことは残念であった。参加者は、我々を除いて約20人、予想通りであった。

2006年の活動報告と2007年の計画について簡単に紹介した後、「肥満」、「GR」タスクフォースおよび「CHP」の活動、最後に、今秋の「第5回栄養とエイジング国際会議」の案内を報告した。「肥満」についての報告書については英語版の出版が強く期待された。また、「第5回栄養とエイジング国際会議」については、中国、韓国、東南アジアからの参加希望の表明があった。

ILSI Japan Luncheon Meeting 2007

Today's Menu

1. Welcome
2. 2006 Accomplishments & 2007 Plans
3. Reports from Task Forces
 - 3-1. Obesity Task Force
 - 3-2. Glucose Releasing Rate (GR)
 - 3-3. CHP Activities in the Field
4. Invitation to The 5th International Conference on ‘Nutrition and Aging’



(ILSI Japan 浜野弘昭)

14. ILSI Europe Meeting

Agenda

- I. Introduction II. Risk/benefit Assessment
- Risk assessment highlights
 - Functional foods/nutritional profiling
 - Risk-benefit analysis for foods (BRAFO)
- III. Diet, Health & Disease
- Harmonizing nutrient recommendations (EURRECA)
 - Children's nutrition and development
 - Weight management
- IV. Social aspects ○Consumer science
- V. Food chain ○Microbiology
- VI. Discussion

ILSI Europeは1986年に設立され、51社の会員企業からなる大きな組織である。‘Risk-benefit Assessment’、‘Food Chain/Safety/Microbiology’、‘Social Aspects/Consumer Behavioral Science’、‘Diet/Weight Control/Health & Disease’を主要テーマとして多くのタスクフォース活動を実施し、今会議では主なタスクフォースのリーダーによる活動内容の紹介がなされた。特に、消費者との関わりに関するテーマは、かなり困難な問題と思われ、会議中にもそういった議論が出たが、今後のILSI Japanのテーマとしても注目に値するものである。

(ILSI Japan 浜野弘昭)

15. Scientific Session

(1) Inflammation & Diet (炎症と食餌)

1) Inflammation and Health: State-of-the-Science (炎症と健康 現状と展望)

Catherine J. Field, Ph.D., R.D.
(University of Alberta, Canada)

最近の実験的あるいは、臨床治験や疫学研究の結果から考察すると、アテローム性動脈硬化症の発症プロセスに免疫系が主要な役割を演じていることが明らかになってきた。多くの細胞と炎症反応のメディエーターがアテローム性動脈硬化症に関与している。炎症は真っ先に表われる急性かつ急激な反応であり、もっぱら非リンパ系組織を介して伝達される。それは各種のストレスアー

より引き起こされる自己制御プロセスであり、それらのストレスアーは細胞からサイトカイン (IL-1、IL-6、TNF- α) を分泌させ、それによって肝臓における急性期タンパクの合成を促す。慢性的な炎症は免疫系の過剰な活性化と制御の乱れによって生じる。心臓血管系疾患の進行に自然免疫系と獲得免疫系が関与していることを示す多数の報告があり、従来からのリスクファクター (喫煙習慣、血圧、コレステロール、糖尿病) に加えて炎症マーカーの役割を考慮する必要がある。最近10年間、多数の研究が心臓病リスクの早期検出のための炎症性バイオマーカーの同定に費やされてきた。長期間の前向き研究から、心臓病発症予知のための炎症性バイオマーカーが同定された。

CRP : C-reactive protein (CRP) は肝臓、しかもおそらくは肝臓の局所内皮細胞で合成される急性期タンパクで、サイトカインIL-6に応答する。急性炎症で血中濃度は100倍に急上昇する。炎症反応でCRPは古典的補体プロセスの活性化に主要な役割を果たしている。最近になり、慢性炎症の際に生じる血中の微妙な変化を検出するための高感度分析法が開発された。臨床的にはCRPの血中半減期が長く、日内変動がないことから他の炎症マーカーより診断上好適である。この高感度CRP分析法が心臓病の予知マーカーになりうることが報告された。心臓病のリスクを評価する上で、低密度リポタンパクコレステロールのような既に確立したバイオマーカーに追加することは、意味があるかもしれない。炎症の際、合成される他の急性期タンパク (例えば、フィブリノゲン、血清アミロイドA) もまた心臓病へのリスクファクターになりうるものが広範に研究されてきている。

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein (MCP-1) は、進行するアテロームに単球を補充する役割のケモカインであり、血中のMCP-1濃度が心臓病リスクに関係するとの研究がある。

sCD40L : Soluble CD40 Ligand (sCD40L) は、内皮細胞や平滑筋細胞、活性化された単球、マクロファージ、血小板の、表面に見出されるCD40Lから切り出された生理活性フラグメントである。プラークの破壊のメディエーターとして、プロ炎症性マーカーとみな

される。sCD40L濃度と心臓病の関係したりスクを示す研究がある。

MPO: Myeloperoxidase (MPO) は活性化された好中球、単球、マクロファージによって分泌され、過酸化水素と塩素を過塩素酸に転換する触媒である。MPOはアテローム性動脈硬化症における伝達ステップである低密度リポタンパクの酸化に関係している。最近、MPOの血中濃度とアテローム性動脈硬化症との関連を示すデータが出てきている。

その他、全白血球数、VCAM-1、ICAM-1、E-セレクトリン、P-セレクトリンと心臓病との関係が研究されている。

サイトカイン: 心臓病の進行において、サイトカイン類も好適なマーカーである。IL-6は、糖尿病、心臓病からの死亡に深く関与するマーカーである。その他のIL-18、IL-1 β 、TNF- α のプロ急性サイトカインの血中レベルは心臓病の進行と共に増加する。

これまでのところ、バイオマーカーが発見されるには、既知のタンパクの測定に依るところが大きい。今後のプロテオミクスの進歩により新規のマーカーが見出されるかもしれない。アテローム性動脈硬化症における炎症性回路の理解が深まれば、現在の治療における更なる作用機序の解明が進み、発症抑制をターゲットとした治療と予防戦略が見えてくるであろう。

2) Obesity and the Role of Adipose Tissue in Inflammation and Metabolism

(炎症と代謝における肥満と脂肪細胞の役割)

Andrew S. Greenberg, M.D., Ph.D.

(Tufts University, USA)

脂肪細胞が単なるエネルギーの貯蔵器官ではないという理論がレプチンとアディポネクチンなどのホルモンの発見以降、見直されてきた。脂肪細胞は、全身の生理を制御する多様な代謝の役割を担う内分泌器官とみなせる。痩せた個体が有する小さい脂肪細胞は、代謝のホメオスタシスを向上するが、巨大化した脂肪細胞を有する肥満のヒトでは、脂肪細胞はマクロファージを誘導し、炎症ならびにインシュリン抵抗性を高める多数の因子の放出を促進する。運動は、筋肉その他の組織におけるAMP活性化タンパクキナーゼを活性化する。すなわち

脂肪酸化とグルコースの運搬を増進する経路を活性化するのである。この代謝経路は、thiazolidinedionesのような抗糖尿病薬によっても活性化される。脂肪細胞が、一種の内分泌器官との理解が高まることは、肥満も炎症反応の一つとして理解されつつある。

3) The Role of Dietary Factors in the Modulation of Inflammation

(炎症の修飾因子としての食物成分の役割)

Ishwarlal Jialal, M.D., Ph.D.

(University of California, Davis Medical Center, USA)

脂肪線条の開始から急性冠症候群の発症に至るまでのアテローム性動脈硬化症の全ステップに、炎症が重要な役割を果たしている。種々の研究により、心血管系疾患の発症を予測できる多様なマーカーが見つかった。例えば、細胞増殖因子、サイトカイン、ケモカイン、急性期の反応物質としては、フィブリノゲン、血清アミロイドAとC-反応性タンパク (CRP) (肺炎球菌のC多糖体と結合するため、この名称がある。) などがそれに当たる。前向き研究によって得られた多数の既報のデータによって、CRPが心血管系疾患のリスク・マーカーとしての役割を果たしうることが裏づけられている。従来のリスク・ファクターに関しては問題の見られない、一見、健康なヒトにおけるCVDの将来的なリスクも、CRPによって予測しうることが、世界各地の多数の研究によってははっきりと立証されている。また、CRPおよびその他の炎症のバイオマーカーに及ぼす減量の影響が研究されてきた。その結果、減量はCRPのような炎症のバイオマーカーの数値を減少させるのに最適な、非薬理学的手法であると考えられる。種々の規定食 (低脂肪、高タンパク、あるいは低カロリー) と、運動あるいは栄養カウンセリングとの組み合わせにより、3~15kg減量するとその結果として、7~48%CRPや炎症促進性サイトカインの低下をもたらす。CRPの低下と体重減少の間には強い相関 ($r^2=0.87$, $P<0.05$) が認められた。いくつかの観察研究では、飽和脂肪酸とトランス脂肪酸に富む食事と炎症性バイオマーカーの間には正の相関が報告されている。飽和脂肪酸とトランス脂肪酸を用いた介入試験では、若干の矛盾する結果が出ている。モノ不飽和脂肪酸に関しては、例えばオレイン酸に富む食事によって、高脂肪食や、飽和脂肪酸もしくはトランス脂肪酸の代用品による炎症促進効果が実際に相殺される。いくつかの疫学研究は、魚の摂取や魚油 (EPAとDHA) 消費と炎症バイ

オマーカーとの間に負の相関を報告しているが、介入試験ではまだ確認されていない。魚油の補強試験の多くは、何の効果も示していなかった。N-3系脂肪酸のうちでは、 α -リノレン酸が抗炎症性作用を示した。しかしながら、共役リノール酸 (CLA) はCRP濃度を高くする作用があるので、CLAの作用メカニズムやCLAのアイソマーの反応が確認されるまでは、ヒトへのCLA投与は推奨されない。炎症の食事による改善は、例えば、大豆、高粘度の食物繊維、植物性ステロールやアーモンド油が炎症バイオマーカーを低下させる。炭水化物に関しては、精製した炭水化物より複合炭水化物や食物繊維は良い選択であろうが、抗炎症の本質的な役割がさらに研究されなければならない。さらに、地中海食の必須の要素である赤ワインの消費 (1~2グラス/日) が炎症の低下に関連している。アルギニンを高濃度含むナッツや魚が、炎症マーカーの低下に関連して、心臓血管系疾患のリスクも下げる。しかしながら、大豆イソフラボン、大豆タンパクは炎症のバイオマーカーに何の影響をもたらさなかった。

種々のマイクロニュートリエント (微量栄養素)

RRR- α -トコフェロール、ミックストコフェロールは抗炎症作用を有するが、他の微量栄養素については対応十分なデータがない。フラボノイドとカテキン類についても研究が進められている。いずれにしろ、炎症性バイオマーカーに対する個別の食物成分の役割を明確にする研究や、減量の抗炎症作用機序を明らかにする研究がさらに必要である。

4) Food and Chronic Low Grade Inflammation (食物と慢性の軽度の炎症)

David R. Jacobs, Ph.D.

(University of Minnesota, USA)

炎症はある種の生物学的脅威に対する免疫系の有用な反応と考えられる。例えば、ケガからの回復や菌の感染のケースでの体温の上昇、疲労による眼の赤化、腫れや発熱である。急性反応では、バランスを取るように組織を援助する。急性反応での多数の生物学的変化、例えば、T細胞、B細胞の産生や脂肪細胞によるサイトカインの分泌を通じて変化する。

これらの変化は、血清コレステロールの低減化、中性脂質の上昇、CRPの増加と差し迫った脅威に対していかに生体に対応すべきかのシグナルとしての多数のサイトカインを放出する。しかしながら、軽い炎症でも永く続くと、問題が深刻になる。例えば継続的な感染、リウマ

チ性動脈硬化症、痛風、肺疾患、気腫、ぜんそく、虚血再還流障害、潰瘍性大腸炎、クローン病、I型、II型糖尿病、神経変成疾患、がん、動脈硬化症発症は、酸化ストレスに誘導される反応に類似している。炎症に対する細胞の応答は活性酸素を産生し、窒素酸化物を産生する。食物と炎症の領域での他の研究は、この種の慢性の軽度な炎症と酸化ストレスに関連している。食事パターンと、慢性で軽度な炎症のマーカーの推移を扱った文献がある。欧米風の食餌と規則正しい食事あるいは地中海食は関連があるようで、欧米風の食餌は、慢性で軽度な炎症と酸化ストレスを増加させるが、地中海食は反対の反応を示す。

多数の研究者が既に多くの食素材の抗酸化機能を解明してきた。抗酸化物質は生理活性があり、慢性の軽度炎症を減少させることが期待される。循環血流中のカロテノイドは非喫煙者の糖尿病発症頻度を低減し、明らかに望ましい炎症状態の低減に関係している。どのような食物、食物の組み合わせが、血中カロテノイド濃度を高く維持するか、高カロテノイド食物のみならず、多くの他の“健康な”食素材も血中カロテノイド維持に良い結果をもたらす。興味深いことに、リコピンの血中挙動は他のカロテノイドと異なり、“Fast Food”食と関連するような傾向が見られた。炎症性疾患による死亡率が、全粒穀類の摂取と逆相関していた事実を伝えている。

(明治乳業株式会社 桑田有)

(2) Evidence-Based Approaches to Scientific Evaluation and Applications to Public Health

(科学的評価のためのエビデンスに基づくアプローチと公衆衛生への応用)

本セッションでは、毒理学、栄養学、運動疫学等の公衆衛生に関わる課題へのEBMの応用について、講演が行われた。

EBM (Evidence-based Medicine) は、近年良く聞かれる言葉であるが、日本では、「根拠に基づいた医療」あるいは、「エビデンスに基づく医療」と訳されている。これは、医療に科学的手法を取り入れようとする運動のひとつである。また、メタアナリシスとは、過去に独立して行われた複数の信頼できる臨床研究のデータを統合して、統計を行う手法である。強力なエビデンスを得るための有効な手段であるといわれている。

1) Evidence-based Toxicology: Application to Toxicologic Risk Assessment

(エビデンスに基づく毒性学：毒性リスクアセスメントへの応用)

Phil Guzelian, M.D.

(Colorado Health Sciences Center, USA)

Guzelian教授は、講演の中で、従来、医療行為の判断は、多くの部分を医療者の経験や権威者の提言、あるいは生理学的原則・知識に基づいた判断に従って下されるといった状況が長く続いてきたと述べられた。しかし1980年代より、医療行為における治療法の選択などにあたっては、理論や経験や権威者の判断ではなく、確固とした疫学的証拠に基づき、科学的に最良の判断をすべきであるという議論が高まってきた。

Guzelian教授らは、毒性学上の課題もEvidence-based toxicology (EBT) を用いた取り組みにより解決できるのではないかということ提案してきた。

そして、一般的な毒性学上の課題を解く鍵として、教授は、12のステップからなる3段階の枠組みを簡潔に示された。

- I. 妥当なデータによる評価 (1. 情報源、2. 暴露、3. 投与量、4. 診断)
- II. 先行研究からみた評価 (5. 質問紙の構成、6. 参考文献の構成、7. 文献レビュー)
- III. 結論に至るまでの構成 (8. 一般的な因果関係大枠の問いに対する答え、9. 投与量に対する応答、10. タイミング、11. 他の要因、12. 一貫性)

さらに、次の段階は、現在はまだ数少ない環境毒性学におけるヒトへの介入試験に対しEBMアプローチを適用することであると述べられた。教授は、メタアナリシスを含むシステマティックなレビューは、課題に対して明確な解釈を示すのに有効であり、また、この手法は、明白な手順により行われ、また他者によっても再現可能であることを示された。

最終的には、このような分析によって示された科学的な見解において間違いを犯すリスクを防ぐためには、科学的証拠があるか、研究の質はどうであるか、矛盾する結果が得られていないか等を確認する必要があるとまとめられた。

2) Use of Evidence-based Approaches in Nutrition

(栄養学におけるエビデンスに基づくアプローチ)

Joseph Lau, M.D. (Tufts University, USA)

Lau教授は、まず、システマティックレビューとメタアナリシスがEBMの基本的なツールであると定義された。約20年間に亘り、これらの方法は、数多くの医学的課題に応用され、臨床分野にも適用されてきた。現在、多くの重要なヘルスケア（保健医療/健康管理）の方針は、科学的根拠に基づいてなされるようになってきており、当初EBMのために開発された方法は、臨床医学を越えて、栄養学を含む生物医学に広く利用されるようになったと述べられた。

エビデンスに基づくヘルスケアの前提は、有意に効果があると結論付けられた科学的データをシステマティックにレビューし、メタアナリシスを行うことであると述べられた。また、科学文献を偏りなく評価することは、栄養機能表示の許可、生理学的に問題のある患者へのカウンセリング等、公衆衛生の政策を組み立てる上で重要であると述べられた。しかし、科学的文献は、矛盾する結果を含んでいることもあり、上記の政策を決定するには注意深くレビューを進める必要がある。

システマティック・レビューは、研究課題の設定、適切な指標の確立、文献検索、研究の評価、まとめとデータ解析、結果の解釈等、多くのステップを含む。

American Dietetics Association、FAO、WHO等の機関は、栄養学の研究を的確にまとめ、栄養指針を組み立てるために、エビデンス・ベースの方法の利用を実施もしくは模索している。

最後に教授は、どのような方法論においても、新しい領域へ応用する際には、適用可能性と限界があることを認識しなければならないと述べられ、EBMの方法を栄養学の分野に順応させるためにはいくつかの課題があるとも指摘なさった。

3) Evidence-based Approaches to Physical Activity and Public Health

(運動と公衆衛生におけるエビデンスに基づくアプローチ)

Michael Pratt, M.D. (U.S. Centers for Disease Control and Protection, USA)

Pratt教授は、講演の中で、定期的な運動が健康に良いことは広く知られており、科学的文献においても、何らかの運動を実施している人は、心臓病、心筋梗塞、糖尿病、大腸がん、乳がんの罹患率が低く、また、運動は、

精神衛生、骨粗鬆症、Quality of Lifeの向上に効果があることが検証されてきたと述べられた。1995年から1996年にかけて、健康に有益な運動の質と量に関する見解が発表された。それは、30分以上の中等度の運動を1週間のうちほとんど毎日実施するというものである。

過去数十年間に亘り運動の実施率を上げるために、行動変容と地域介入に焦点を当てた多くの研究が実施されてきた。

United States Task Force on Community Preventive Servicesでは、運動の介入に関するすべての英語で書かれた文献をレビューし、実践的な公衆衛生の指針をまとめる試みが実施された。その内容とは、コミュニティー・レベルでのガイドラインを提示するために、教育、行動変容、環境、政策への介入等、6,000以上の文献をスクリーニングし、要約、レビューすることである。その後、CDCおよび大学の研究者等によりまとめられ、更にレビューが繰り返された。その中から、優れた研究デザインにより実施された研究の中から十分なエビデンスが導き出され、コミュニティー・レベルで実施可能な8種類の運動の介入例を提案することができた。

1. コミュニティー・レベルでのキャンペーンの実施
2. 行動変容が起こるきっかけを増やす
3. 学校での体育授業の導入
4. 行動変容について個別に対応する
5. 社会的な支援の実施
6. 運動できる場所へのアクセスを増やす（社会奉仕活動を視野に入れる）
7. 県、区レベルでの実施
8. 町内会レベルでの実施

これらの推奨は、現在アメリカでは、国、州、区レベルにおいて、公衆衛生プログラムのベースとなっている。

現在は、中南米諸国において、エビデンスに基づいた運動プログラムを提供するための研究が進められている。

根拠に基づいた推奨を実践に移すことはとても複雑であり、公衆衛生分野に応用することは、新たなチャレンジである。システマティック・レビューは、科学を実践にもっていくために重要な手法である。今後は、先進国で行われた研究を基に作成された推奨例が、はたして途上国でも適用可能かということを調査することが、大きな課題であると述べられた。

(ILSI Japan 高梨久美子)

(3) Sleep and obesity (睡眠と肥満)

セッションの初めに、座長のDr. Allisonは、睡眠と肥満をテーマとした研究が1991年以降急速に増加していることをSCI Abstract、CRISP searchのデータを基に示した。また、2005年11月にNIHがMechanisms Linking Short Sleep Duration and Risk of Obesity or Overweightというタイトルのグラントを設けたことなどから、この分野が近年アメリカの肥満との関連で注目されていることを示した。

げっ歯類の動物を用いた実験では、摂食量を制限すると睡眠が抑制され、逆に睡眠を強制的に抑制すると体重減少が起こることが知られている。しかし、ヒトの場合は、このような単純な反応ではなく、むしろ逆の関係がある。

アメリカでは1910年には1日平均睡眠時間が約9時間であったのが、2002年には7時間になり、さらに多くの人が慢性的に1日平均5～6時間の睡眠しかとっていない。当然ながら、労働時間の長さや睡眠時間は逆相関している。睡眠は脳に影響を及ぼすだけでなく末梢の機能に大きな影響を与えている。睡眠時間の短縮は肥満や糖尿病の発症と深くかかわっていることが最近の研究により明らかにされている。睡眠と健康の関係は最近様々な方面から調査研究が行なわれており、疫学調査によると睡眠時間は7時間未満の範囲でBMIと逆相関の関係にある。すなわち睡眠時間が短い人はBMIが高い傾向にある。睡眠が短いことにより肥満、糖尿病、心血管系疾患(CVD)、全死亡率を悪化させるデータが蓄積されつつある。以上が、5名の演者の共通の認識であった。

1) Overview of Sleep in Society: How Much, How Good, and What It Means

David Dinges, Ph.D.

(University of Pennsylvania, USA)

ペンシルベニア大学のDavid Dinges, Ph.D.は“Overview of Sleep in Society: How Much, How Good, and What It Means”というタイトルの睡眠時間と肥満、人間の社会的活動との関連についての概論であった。話は睡眠の定義から始まった。睡眠はすべての動物において進化の過程で保持された基本的な生命の営みであり、睡眠の定義から睡眠学の研究対象が広範な動物に及び、様々な実験モデルが考えられる。

視交叉上核 (Suprachiasmatic nuclei, SCN) がメラト

ニン、コルチゾール、レプチンなどのサーカディアンリズムの中心であること、インスリン、メラトニン、レプチンはいずれも夜に血中濃度が高まり脳の睡眠スイッチと関連していることなどを紹介した後、アメリカにおける睡眠をめぐる状況が紹介された。1986年のスペースシャトル、チャレンジャー号の事故も睡眠不足による脳機能の低下が原因とされている。また、睡眠時間と全死亡(All cause mortality)との関連をみると7時間が最低で、これより長くても短くても死亡率が上昇することは興味あるデータであった。また、長期不眠は脳細胞のHSP(熱誘導タンパク質)の発現を誘導するなどの分子レベルでの研究も行なわれているようだ。

Night Eating Syndrome (NES) という耳慣れない症状が紹介された。1955年にStunkardらにより定義された症状で朝は食べられず、夜間目覚めて食べるなどが特徴で、睡眠と摂食の区別がついていない不眠症・摂食障害である。一般的に夜遅く食べると肥満になりやすいといわれているが、このような病的な例の研究は日本ではあまり知られていない。日本でも、今後問題となってくる可能性があると思われた。

2) Sleep and Energy Balance

Plamen Penev, M.D., Ph.D.

(The University of Chicago, USA)

シカゴ大学のPlamen Penev, MD, Ph.D. の講演は、“Sleep and Energy Balance” というタイトルで睡眠とエネルギー代謝に関して、主に彼の研究室で行なわれたヒト試験の結果が紹介された。睡眠時間とエネルギー代謝

の関係調べるに当たり、基礎となるデータとして睡眠時間(7時間未満の部分)とBMIが逆相関する事を示したあと、自身の研究室で得られた興味深いデータを示した。彼らの試験によると、通常7時間睡眠をとっている被験者を睡眠時間8.5時間に増やした群と5.5時間に減らした群の2群にわけ、2週間にわたり食事調査によるエネルギー摂取量を調べると共に2週間後の各群のエネルギー消費量を測定した。エネルギー摂取量と消費量は睡眠時間の違いによる明確な差はなく、体重も増減まちまちであった。エネルギー消費は睡眠時間が短い群は覚醒時間が長い為、覚醒時間当たりのエネルギー消費は少ないことになる。一方、睡眠時間が短くなることにより明らかにインスリン感受性が低下していた。この実験では、睡眠時間の制限はエネルギーバランスに対しては明確な影響を与えなかったが、インスリン感受性を悪化させることが明確に示された。

3) Sleep-breathing Disorders and Overweight/Obesity

Terry Young, Ph.D. (University of Wisconsin)

ウイスコンシン大学のTerry Young, Ph.D. の講演は“Sleep-breathing Disorders and Overweight/Obesity” というタイトルであった。睡眠時無呼吸症候群(Breathing-disorder of sleep, Sleep apnea) という用語は、最近、日本でもポピュラーになった。これは、肥満、高血圧、CVD、糖尿病などの疾病や事故などのリスクとなる。軽度のsleep apnea の症状を示す人は、女性では成人(30~60歳)の10%、男性では25%にも及ぶとのことである。彼女の発表はこのsleep apneaを減らす戦略につ



総合討論のために壇上に上がった演者(右から発表順)

いてであった。まず、第1にスクリーニングによる発見、診断、治療が臨床的に重要であり、また、予防にはその危険因子を減らすことが重要である。危険因子には「年齢、男性であること」があるが、コントロールできるものとしては「肥満」がある。この症状を示すものは60～70%が肥満であり、運動も sleep apneaを防ぐ有効な方法であることが示された。

4) Sleep Restriction, Obesity, Leptin and Ghrelin in the General Population: Linking Sleep Obesity with Sleep Debt

Eve Van Cauter, Ph.D.

(The University of Chicago, USA)

シカゴ大学の Eve Van Cauter, Ph.D. は、“Sleep Restriction, Obesity, Leptin and Ghrelin in the General Population: Linking Sleep Obesity with Sleep Debt” というタイトルの講演で、睡眠時間が食欲や体重、糖尿病のリスクに与える影響を実験とフィールド研究、疫学研究により明らかにした。これらいずれの研究においても睡眠の制限はレプチン・レベルの低下とグレリン・レベルの上昇を引き起こし、結果として、食欲を亢進させ、体重増と糖尿病のリスクを上昇させることが明確に示された。

ノースウエスタン大学 (Chicago, IL) の Phyllis Zee, M.D., Ph.D. は Center for Sleep & Circadian Biology の Associate Director であり、同時に、Northwestern University Institute for Neuroscience の教授である。彼女の講演は、“Review of other links between sleep and obesity and research directions” というタイトルで、健康と睡眠についてサーカディアン・クロックの視点からみた発表であった。睡眠、自発活動、摂食、代謝速度と時計遺伝子の変異との関連性についてデータが紹介された。時計遺伝子の変異は体重を上昇させ、メタボリック・シンドロームのリスクを上昇させる。このようないくつかの時計遺伝子のファミリーを既に同定しているとのことであった。そのうちの1塩基変異の影響を上記の危険因子との関連で詳しく検討している。

最後に演者全員が壇上に上がり総合討論が行なわれた。その中で話題に上ったことは、睡眠不足と食品の選択への影響、交代勤務者の事故や病気のデータについて、妊婦の睡眠についてなど。中でも食品と睡眠との関連に聴衆の興味を示された。薬との組み合わせが今後研究さ

れる必要があり、健康産業にとって1つのビジネスチャンスになる可能性があるのではとのことであった。

米国においてはこのように睡眠を実験的に制限することの影響が種々調べられているが、わが国においてはこのような研究は非常に少ないのが現状であり、睡眠に関するヒトの試験は日本と比べアメリカで進んでいるという印象を受けた。日本人成人の平均睡眠時間は国民健康・栄養調査結果によると7時間未満が7割以上であることから、日本人においても睡眠不足が健康に及ぼす影響が気になる場所であり、日本人を対象にした詳細な研究が望まれる。

(花王株式会社 松尾登)

(4) Pre- & Probiotics: Help or Hype? (プレバイオティクスとプロバイオティクス)

この領域で先行するヨーロッパからの演者2名と、米国の小児消化器病学会で永らく消化管免疫を研究してきた Allan Walker 教授とが、プレバイオティクスとプロバイオティクスの安全性についての課題提供や、サプリメントとしてプロバイオティクス製品を製品化する際の米国における障害について解説された。

1) Global Perspectives on Prebiotics, Probiotics and Synbiotics

(プロバイオティクス、プレバイオティクスとシンバイオティクスの世界的展望)

Jean-Michel Antoine, M.D., Ph.D. (Group Danone, France)

表題に挙げた3つの言葉の意味を紹介。特にプロバイオティクスと称せられるものには生きた微生物で健康効能を有することが共通している。健康効能を有していても死んだ微生物についてはプロバイオティクスとは称さない。同様な各種の発酵食品、例えばカマンベールチーズを製造するのに用いられた多数の生きた微生物があるが、現在明確な健康効能がないため、プロバイオティクスとは言われない。これらの微生物はカルチャー（発酵物）であり、プロバイオティクスではない。

特別にデザインされた発酵乳製品は、プロバイオティクスを摂取するのに有効なキャリアーとなる。それらの発酵製品は、多数のプロバイオティクスを含むことができ、製品へ発酵生成物を残す事ができる。医療分野で、カプセルに入れたプロバイオティクスもあるが、ここで

は食品への適用を中心に述べる。

プレバイオティクスは、1995年GibsonとRoberfroid教授によって、次のように定義された。“ホストの大腸中に棲息するある種の微生物の成育や活性に、選択的に利用される非消化性の食品成分を示す。その結果としてホストの健康状態を改善する。”イヌリンやフラクトオリゴ糖は、よく知られたプレバイオティクスで、消化管中のいわゆる善玉菌と称されるビフィズス菌、乳酸菌に資化される。プロバイオティクスが消化管菌叢の外因的な微生物の供給であるのに対して、プレバイオティクスは内因性に棲息する善玉菌の生育を選択的に資化することである。最近のデータによると、腸内微生物への働きを介しての間接的作用から離れて直接消化管機能を活性化することが示されている。

プレバイオティクスあるいはプロバイオティクスの両方について考えると、ホストへの作用を維持するために協同して、食事として食べるある種の薬膳のようなものである。整腸作用の概念は、フランスと日本などとは解離があり、また、消化管の範囲も胃・十二指腸から大腸に限定するのか、日本のように口腔内微生物菌叢を対象に口腔ケアまでプロバイオティクスの効果を議論するのか、議論が残っている。さらには、ヒトのエネルギー代謝に腸内菌叢が関与するとの研究もあり、新しい研究領域が出てきている。

2) Health Effects of Prebiotics and Synbiotics – What is the Evidence?

(プロバイオティクスとシンバイオティクスの健康効用)

Ian Rowland, Ph.D., RNutr
(University of Ulster, UK)

腸内フローラが抗生物質などで攪乱されると、消化管を通しての感染症の感受性が高まり、特にClostridium difficileのような極めて悪質な菌種の増加が生じる。また、炎症性腸疾患と大腸がんなどにおいても腸内菌叢の関与を示すデータも出てきている。

プロバイオティクスとプレバイオティクス、並びにそれらの組み合わせ(シンバイオティクス)は、腸内の有用菌の菌数を増やすことにより腸内菌叢のバランスを改善することから発展してきた。ビフィズス菌数に対するプロバイオティクスの促進効果は、高齢者のようにビフィズス菌数の少ないヒトで顕著であったとする報告があ

る。下痢に対する効果は、抗生物質誘発性の下痢や感染症予防にプロバイオティクスが良好な結果を出しているが、プレバイオティクスでは、まだ十分な結果が出ていない。過敏性大腸症候群は腹痛、便秘、下痢、ガス産生など、広範囲の症候を示す疾患で最近増加してきている。

これらの症候群に対してある種のプロバイオティクスが症状の改善効果を示す結果が出ているが、今のところ、プレバイオティクスに関しては何ら有用な効果を示すことができていない。炎症性腸疾患に対して若干の二重検盲プラセボ研究が行われ、期待の持てる結果が出ている。Furrieらによる2004年の報告では、フラクトオリゴ糖とイヌリン(プレバイオティクス)とビフィズス菌のロンガムを合わせて投与された潰瘍性大腸炎患者で、大腸上皮細胞の炎症性サイトカインの有意な減少を示していた。フラクトオリゴ糖とイヌリンを8~40g/日8週間投与したところ約半数では特に改善効果はなかったが高脂血症患者とタイプⅡの糖尿病患者でLDLコレステロールが5~10%低下した。動物実験ではあるが、Caの吸収にフラクトオリゴ糖が有効であるとする報告が出ている。思春期の女性を対象に骨密度に及ぼすフラクトオリゴ糖とイヌリンの効果の研究が現在進められている。

がんに関しての多数の動物実験が行われ、プレバイオティクス、プロバイオティクス、シンバイオとそれぞれ抗がん作用の効用が見出されているが、ヒト介入試験はほとんどない。最近、Robterらの2007年の報告によると、大腸がんとポリープの患者に対するシンバイオティクスの有効な影響が、DNAのダメージと細胞増殖を含む大腸がんのリスクの指標に対して認められている。望ましくない副作用として、オリゴサッカライドが大腸で発酵して有機酸やガスを生成し、腹部膨満、放屁、下痢の誘発につながる報告がある。いずれにせよ、多くのヒトでの介入試験により、有望な効果を確認する必要がある。

3) Level of Evidence for Health Effects of Probiotics

(プロバイオティクスの健康効用のエビデンスの確実性)

W. Allan Walker, M.D.
(Harvard Medical School
and Massachusetts General
Hospital for Children Boston, USA)

無菌の子宮内環境から、出生時、消化管と全身性疾患の罹患を防ぐために、新生児は生体防御系を強化する必

要がある。懐胎期間に発達した腸管防御システムは、異物の抗原や感染源に対して適切な方法で対応する能力を備えている。

しかしながら、活発な防御応答の前に、消化管は定着する微生物にまず晒される。菌の定着は母体の産道を通過する時点で開始される。母乳や人工乳の与えられる時が次なる段階である。2歳頃までに、400種を超える多様な菌種の大腸内定着が完了する。腸内菌の存在とその定着とは腸管免疫の形成に必須である。帝王切開による出産や未熟児で出生した乳児では不完全な菌の定着が生じ、その結果として、貧弱な消化管の菌叢が永らく続くことになる。不適当な菌叢は腸管免疫系の正常発達を阻害し、壊死性腸炎、感染性下痢症やアトピーの罹患頻度を高める。これらの疾患の予防のための方法の一つに、帝王切開で生まれた乳児、および未熟児の全てに対して標準的に最初の定着の代理の菌叢としてプロバイオティクスの使用が考えられる。

プロバイオティクスは同様に、小児期と子供の時期に発症する他の消化管疾患の予防と治療に使用されてきた。未熟児の食物に短期間ビフィズス菌と乳酸菌を加え、壊死性腸炎の発症を予防する研究が行われてきている。アレルギー発症予防に乳酸菌のGG株をアレルギー発症素因の高い母親と出生後6か月間の児に連続して投与し、4年間のフォローアップ期間でのアレルギー発症を半分に制御した研究がある。消化管疾患の予防に加え、プロバイオティクスは、アレルギー性皮膚炎の改善や腸炎の鎮静作用もある。プロバイオティクスの適切な使用は、臨床に用いる菌の特性と投与量に充分配慮する必要がある。

4) Are Probiotics and Prebiotics Safe? What do We Really Know?

(プロバイオティクスとプレバイオティクスは安全か)

Patricia L. Hibberd, M.D., Ph.D.

(Tufts University School of Medicine, USA)

過去5年間、多数のプロバイオティクス、プレバイオティクスを用いたヒト試験が実施されてきているが、サプリメントあるいは薬品としての安全性は充分注意を払われてきたのであろうか？

プロバイオティクスの安全性に関して言えば、菌そのものの侵襲的感染、過剰な免疫応答、他の腸内細菌への抗生物質耐性遺伝子の転送や、代謝活性の抑制、それに、

製品へのコンタミの危険などがある。特に、ダイエタリー・サプリメントにする際の製品の標準化は急務である。実際の副作用の評価は程度の差を明確にする上でも重要である。不幸にして、多くのヒト試験データは副作用を全くモニターしていないケースが多い。プロバイオティクス菌に関しては、PCRのような技術を用いて、病巣から単離した菌と侵襲的感染を引き起こした菌が投与した菌とが同じなのかどうか、同定に使用されるべきであろう。

プレバイオティクスとプロバイオティクスの有効な使用、安全性を高めるには、これらのダイエタリー・サプリメントの消費者に安全性データを正確に認知させることが必要であろう。

5) Barriers to Commercialization of Probiotic Products (プロバイオティクス製品を上市する際の障害)

Mary Ellen Sanders, Ph.D.

(Dairy & Food Culture Technologies, USA)

米国では、プロバイオティクスを含む食品や、ダイエタリー・サプリメントとして用いることに対して、法律上の問題や消費者への伝達方法にまだ問題が残っている。

例えば、

- ①品質保証期間を通じての保存中の菌の生育、生残性、活性維持はどうなっているのか。
- ②反応部位（大腸）までの輸送（デリバリー）、胃、小腸通過中の安全性など。
- ③プロバイオティクスの活性成分の定義、薬効の作用機序、至適投与量、他の菌もしくは生理活性成分としての協働作用などを明確にする。
- ④ヒトの健康効能を評価するためのバイオマーカーが限定的である。
- ⑤消費者への信頼性：多くの研究成果が、確かな第三者を置いて結果の厳密性を担保したような研究事例でない。
- ⑥多くの消費者やヘルスケアの専門家が、プロバイオティクスが何であるか知らないし、不正確な情報や期待をもたらされている。

(明治乳業株式会社 桑田有)

＜お詫びと訂正＞

イルシー誌88号の51ページ「遺伝子組換え植物の生物多様性影響評価に関する国際ワークショップ報告」記事で、岡三徳氏のご執筆記事掲載が漏れておりましたので、ここに掲載するとともに不備がありましたことをお詫び申し上げます。

遺伝子組換え植物の生物多様性影響評価に関する国際ワークショップ報告

5. 出席者の感想

岡 三徳 氏

組換え生物を対象に環境リスク評価の研究をしていると、事象を適切に捉え、評価手法を高度化し、再現性の高いデータを提示することに加えて、社会の理解を得るアウトリーチ活動がいかに重要であるかを痛感する。その研究成果の広範な理解への努力はもちろん、時には圃場試験の実施にさえ多大な事前の努力を払わねばならない。組換え作物のより適正なリスク評価のための圃場試験が、その“事前のリスク評価がない”との矛盾した理由のために、担当者は困難な対話（リスクコミュニケーション）を課せられることも多い。私は試験担当者の一員として、社会の理解を得る適正な環境リスク評価のために、カルタヘナ法や組換え作物栽培実験指針を遵守し、周辺住民の理解を得た一般圃場での長期栽培試験（モニタリング）の円滑な実施を望んでいるが、残念ながら現状はまだその段に達していない。多くの市民、行政、そして専門家が参画して、相互の対話や共同作業を通じてアセスメントを行う「参加型試験研究」の実施を思い巡らしているが、これが空想に終わってはならないように思う。

今回、ILSI国際ワークショップに出席して、環境リスク評価に関するTom Nickson氏らの貴重な研究情報に触れただけではなく、ここに参加された組換え作物の可能性や課題を真剣に考える多くの方々との対話や共通理解を深め得たことは、さらに有意義なことであったと考えている。農水省も、全国各地で組換え作物についての双方向型リスクコミュニケーションに取り組み始める。今、こうした真剣なアウトリーチ活動を多くの場で積み重ねることが重要である。このためにも、組換え作物の環境リスク評価とそのコミュニケーションには、①組換え技術の大きな可能性が正当に評価されていること、②最新の科学的知見に基づき環境や健康等に与える影響について十分に評価されていること、③消費者の関心や疑問に対して適切に応える必要があること、の3つの基本原則に立ち返った確認と対応が、今後ますます重要となっている。

●会報●

I. 特定非営利活動法人国際生命科学研究機構 平成19年度通常総会議事録

1. 日時 平成19年2月14日（水） 10:00～11:30
2. 場所 都道府県会館402号室
3. 定足数確認と開会宣言
正会員総数82名、出席正会員25名、書面表決正会員27名、合計52名であり、本総会は成立することが報告された。
4. 理事長挨拶
木村修一理事長より、ILSIの特色は国際的なネットワークを通じて得た情報と研究部会の研究・調査を通じて得た科学的な情報を会員に発信できることにあるが、日本から海外への情報の発信が増えれば国際的な活動の場が広がるので会員の皆さんと共に努力をしていきたいとの挨拶があった。
5. 議長選任
定款に基づき、出席した正会員の日清オイリオグループ（株）の青山敏明氏を議長に選任した。
6. 議事録署名人選出
（株）ミツカングループ本社の清水精一氏、アイ・エフ・エフ日本（株）の杉沢義夫氏が選出された。
7. 審議の事項と経過の概要及び議決の結果
 - 第1号議案 平成18（2006）年度事業報告書案承認の件
濱野事務局長が第1号議案資料「平成18（2006）年度事業報告書案」に基づき事業報告を行い、承認された。
 - 第2号議案 平成19（2007）年度事業計画書案承認の件
濱野事務局長が第2号議案資料「平成19（2007）年度事業計画書案」に基づき、組織運営としては新名称の名の下に日本発を含めた情報発信の充実に力を入れることを強調し、続いて各研究会ごとの事業計画を説明した。
これに対して、国際的な海外の情報を得て相互にやりとりする環境を充実して欲しいとの要望があり、その後、議長が採決に入り、同議案は承認された。
 - 第3号議案 平成18（2006）年度決算報告書案承認の件
石原次長が第3号議案資料「平成18年度特定非営利活動に係わる事業会計収支計算書、同貸借対照表、同財産目録および収益事業損益計算書」に基づき決算報告を行い、石井茂孝監事の監事監査報告の後、同議案は承認された。
 - 第4号議案 平成19（2007）年度収支予算書案承認の件
石原次長が第4号議案資料「平成19年度収支予算書案」に基づいて予算案の内容と収支差額の分析の説明をし、同議案は承認された。
8. 報告事項
 - (1) 本部総会
濱野事務局長より、1/18～25にメキシコのカンクンで開催された2007年度の本部総会について、Japan Sessionでの

肥満タスクフォース、GR Project、CHPの活動報告をはじめとする報告があった。

(2) 第5回「栄養とエイジング」国際会議、サテライトシンポジウム

濱野事務局長より10月31日、11月1日に開催予定の同国際会議のプログラムについて説明され、開催に当たって、参加費以外の経費負担の協力が呼びかけられた。

続いて、峯次長より上記国際会議に引き続いて11月2日に開催予定である「食品成分・素材の安全性の考え方」をテーマにしたサテライトシンポジウムの内容について報告があった。

9. 閉会宣言

濱野事務局長が、これをもって本総会を閉会する旨を宣した。

II. 会員の異動 (敬称略)

評議員の交代

交代年月日	社 名	新	旧
2007.1.6	日清オイリオグループ(株)	理事 横須賀事業場 兼 研究所長 青山 敏明	理事 商品戦略室室長 大関 正直
2007.1.18	(株)カネカ	機能性食品研究グループ 田中 穂積	機能性食品事業開発部 北原 幹朗
2007.1.22	プロクター・アンド・ギャンブル・ジャパン(株)	エクスターナル リレーションズ 阪野 嘉信	エクスターナル リレーションズ 加藤 俊則
2007.2.6	キッコーマン(株)	執行役員 研究開発本部長 菊地 護	常務執行役員研究本部長 石井 茂孝
2007.2.15	味の素ゼネラルフーズ(株)	理事 商品・技術開発研究所長 井村 直人	商品開発研究所長 金子 正行
2007.2.16	ジボダン ジャパン(株)	フレーバーズ 技術本部長 渡辺 美智輝	調査研究部研究員 山下 修一
2007.2.23	シンジェンタシード(株)	代表取締役社長 大伴 秀郎	シンジェンタ ジャパン(株) 代表取締役 マイケル・ケスター
2007.2.27	サントリー(株)	先進コア技術研究所 部長 樋口 直樹	品質保証本部 峯 孝則
2007.3.5	アサヒビール(株)	R&D本部 池田 満雄	商品技術開発本部 山下 博
2007.3.14	塩水港精糖(株)	糖質研究所 研究室室長 藤田 孝輝	常務取締役 白石 健二
2007.4.1	カルピス(株)	研究所 執行役員 高野 俊明	常勤顧問 北田 長義

退 会

交代年月日	社 名
2007.2.28	ロケットジャパン(株)

Ⅲ. ILSI Japanの主な動き(2006年10月~2007年2月)

※特記ない場合の会場はILSI Japan会議室

2006年

10月4日	食品微生物研究部会および同部会カビ分科会	
〃	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・みどりコミュニティーセンター)
10月5日	食品リスク研究部会	
10月10日	Dr. Anderson昼食会	
〃	日本の食生活と肥満研究部会/分科会③、肥満タスクフォース	
〃	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・業平三丁目集会所)
10月12日	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・中小企業センター)
10月16日	サテライトシンポジウム打合せ	
10月18日	アレルギー研究部会	
10月19日	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・みどりコミュニティーセンター)
10月24日	情報委員会	
10月25日	執行委員会	
10月30日	食品機能性研究会世話人会	
10月31日	日本の食生活と肥満研究部会	
〃	炭水化物研究部会/GRプロジェクト連絡会およびダイエット分科会	
〃	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・業平三丁目集会所)
11月1日	CHP「Take 10! 企業説明会」	
11月2日	食品安全調査研究部会	
〃	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・中小企業センター)
11月8日	CHP「LiSM10! カウンセラー研修会」	
〃	国際協力委員会	(食糧会館)
11月9日	栄養研究部会	
〃	「栄養学レビュー」編集委員会	
〃	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・みどりコミュニティーセンター)
11月14日	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・業平三丁目集会所)
11月15日	執行委員会	
11月16日	食品微生物研究部会	
11月22日	情報委員会	
〃	CHP「LiSM10! カウンセラー研修会」	
〃	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・中小企業センター)
11月24日	バイオテクノロジー研究部会/第1回アドバイザー委員会	(都市センターホテル)
11月30日	栄養研究部会	
〃	CHP「すみだテイクテン」栄養講演会	(墨田区役所すみだリバーサイドホール)
12月5日	食品機能性研究会世話人会	
〃	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・スポーツプラザ梅若)
12月6日	国際協力委員会	
〃	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・家庭センター)
12月7日	食品汚染微生物シンポジウム	(日本橋公会堂)
〃	執行委員会、理事会	
12月8日	食品安全調査研究部会	
〃	食品リスク研究部会	
〃	ILSI Japan 食品総合研究所第2回GRプロジェクト合同会議	(食品総合研究所)
12月13日	食品安全研究会部会長会議	

12月14日	サテライトシンポジウム打合せ	
"	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・女性センター)
12月21日	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・家庭センター)
12月22日	日本の食生活と肥満研究部会/分科会	
12月26日	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・スポーツプラザ梅若)
12月27日	情報委員会	
"	2007 ILSI本部総会出席者打合せ	
2007年		
1月 9日	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・スポーツプラザ梅若)
1月11日	日本の食生活と肥満研究部会	
"	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・女性センター)
1月18日	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・家庭センター)
1月19～24日	ILSI 本部総会	(Cancun, Mexico)
1月24日	CHP「LiSM10! カウンセラー 研修会」	
1月25日	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・女性センター)
1月30日	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・スポーツプラザ梅若)
1月26日	栄養研究部会/肥満タスクフォース	
1月29日	茶類研究部会	
1月30日	国際協力委員会	
1月31日	「栄養学レビュー」編集委員会	
2月 1日	執行委員会、理事会	
"	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・家庭センター)
2月 6日	サテライトシンポジウム打合せ	
"	食品安全研究会全体会	(食糧会館)
"	栄養研究部会	
2月6～15日	CHP「LiSM10!第」期第1回カウンセリング」	(株)ニチレイ本社、研究所
2月 7日	情報委員会	
2月 8日	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・女性センター)
2月13日	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・スポーツプラザ梅若)
2月14日	総会、ライフサイエンス・シンポジウム「肥満に関する現状と科学」	(都道府県会館)
2月15日	バイオテクノロジー研究部会/第2回アドバイザー委員会	(アルカディア市ヶ谷)
"	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・家庭センター)
2月22日	食品リスク研究部会	
"	CHP「すみだテイクテン」講習会	(墨田区・女性センター)
2月23日	炭水化物研究部会/GRプロジェクト連絡会および果糖分科会	
2月28日	国際協力委員会主催「ILSI本部総会出席者座談会」	

IV. ILSIカレンダー

3rd JOCS-ILSI Japan Joint Symposium 2007

「油脂で創る健康」

トランス酸を取り巻く世界の流れ、日本の動向

2007年6月29日（金）・30日（土）

昭和大学 上條講堂（東京、品川区旗の台）

主催：日本油化学会・ILSI Japan

<プログラム>

一日目 6月29日（金）

9:55 開会の挨拶 実行委員長 島崎弘幸

10:00 - 11:00 講演（1） 座長 青山敏明
「日本の油脂食品とトランス酸の諸問題」
丸山武紀（(財)日本食品油脂検査協会理事長）

11:00 - 12:00 講演（2） 座長 島崎弘幸
「トランス酸に関わる業界の考え方と提言」
東海林茂（月島食品工業（株）研究所専任部長）

12:00 - 13:00 昼休み

13:00 - 14:15 特別講演（1） 座長 木村修一
「Consumption of trans fatty acids and human health（仮）」
Dariush Mozaffarian, M.D.
(Assistant Professor of Medicine and Epidemiology,
Harvard Medical School and Harvard School of Public Health)

14:30 - 15:45 特別講演（2） 座長 伊藤俊洋
「トランス酸に関わる世界の動向、日本の動向」
菅野道廣（九州大学名誉教授）

16:00 - 17:30 パネル・ディスカッション 司会 時光一郎、駒井秀紀
1日目の講師の先生方をパネラーに討論を行います

18:00 - 20:00 懇親会

二日目 6月30日（土）

10:00 - 12:00 ポスター・セッション（討論） 座長 米久保明得、高橋美奈子

12:00 - 13:00 昼休み

13:00 - 14:00 教育講演（1） 座長 原 節子

「脂質栄養とスポーツ・運動」

小林修平 (人間総合科学大学教授)

14:00 - 15:00 教育講演 (2)

座長 後藤直宏

「食品表示と世界の動向：CODEX関連の話題から」

浜野弘昭 (国際生命科学研究機構事務局長)

15:00 - 16:00 紹介講演

座長 松本晁暎

「トランス酸分析法の現状と基準油脂分析試験法制定への取組みについて」

白澤聖一 (JOCS規格試験法委員会・トランス酸小委員会主務 日清オイリオグループ (株))

16:00 -

閉会の挨拶

佐藤和恵

第5回「栄養とエイジング」国際会議

ヘルシーエイジングを目指して～ライフステージ別栄養の諸問題

2007年10月31日 (水)・11月1日 (木)

サテライト・シンポジウム「食品成分・素材の安全性の考え方」

2007年11月2日 (金)

国際連合大学ウ・タント国際会議場 (東京、渋谷区神宮前)

主催：ILSI・ILSI Japan

<プログラム>

★10月31日 (1日目)

8:30 - 受付・登録

9:30 - 9:40 開会の挨拶

木村修一 (ILSI Japan 理事長、昭和女子大学大学院特任教授)

セッション I ライフステージ特有の栄養と生活習慣病リスク

座長 木村修一

9:40 - 10:20 基調講演「成人期の肥満と生活習慣病リスク」

渡邊 昌 (独立行政法人国立健康・栄養研究所理事長)

10:20 - 11:00 「メタボリックシンドロームの分子機構と治療戦略」

門脇 孝 (東京大学大学院医学系研究科教授)

11:00 - 11:40 「テラーメイド栄養学」

坂根直樹 (独立行政法人国立病院機構 京都医療センター臨床研究センター室長)

11:40 - 12:20 「動脈硬化性疾患の一時予防ーメタボリックシンドロームを含めてー」

中村治雄 (三越厚生事業団常務理事、防衛医科大学名誉教授)

12:20 - 12:30 質疑応答

12:30 - 14:00 昼食&ポスターセッション

座長 渡邊 昌

- 14:00 - 14:40 「小児のメタボリックシンドロームとその診断基準」
大関武彦 (浜松医科大学小児科学講座教授)
- 14:40 - 15:20 「歯と身体の健康との関係」
デニス・キニン (米国・ルイビル歯科大学教授)
- 15:20 - 15:30 質疑応答
- 15:30 - 15:50 休憩
- 15:50 - 16:30 「ペプチドによる神経性の摂食調節機構」
中里雅光 (宮崎大学医学部教授)
- 16:30 - 17:10 「機能性食品とエネルギーの消費」
マルガリート・ウェスタータープ (オランダ・マーストリヒト大学教授)
- 17:10 - 17:20 質疑応答
- 18:00 - レセプション

★11月1日 (2日目)

8:30 - 受付・登録

セッションⅡ 胎児期栄養と生活習慣病リスク

座長 木村修一

- 9:00 - 9:40 基調講演「小児期における生活習慣病予防」
坂本元子 (和洋女子大学副学長)
- 座長 坂本元子
- 9:40 - 10:20 「妊娠期の低栄養の現状」
瀧本秀美 (国立保健医療科学院生涯保健部母子保健室室長)
- 10:20 - 10:25 質疑応答
- 10:25 - 10:40 休憩
- 10:40 - 11:20 「胎生期の栄養環境と成長後における肥満発症」
伊東宏晃 (独立行政法人国立病院機構大阪医療センター医員)
- 11:20 - 12:00 「胎児期を含めた、生活習慣病に関する栄養プログラミング」
キャロライン・マクミレン (オーストラリア・アデレード大学教授)
- 12:00 - 12:10 質疑応答
- 12:10 - 13:30 昼食&ポスターセッション

セッションⅢ 高齢者のQOL維持を目的とした栄養の役割

座長 小林修平 (人間総合科学大学教授)

- 13:30 - 14:10 「高齢者の食事と生活習慣病」
佐々木 敏 (独立行政法人国立健康・栄養研究所)
- 14:10 - 14:50 「COPD (慢性閉塞性肺疾患) の運動療法と栄養療法」
塩谷隆信 (秋田大学医学部教授)
- 14:50 - 15:00 質疑応答
- 15:00 - 15:20 休憩
- 15:20 - 16:00 「高齢者の免疫能を強化するための栄養学的戦略」
ステファニー・ブラム (ネスレリサーチセンター栄養・健康研究部免疫研究室室長)
- 16:00 - 16:40 「自立高齢者の老化遅延のための食生活」

熊谷 修 (人間総合科学大学人間科学部教授)

16:40 - 16:50 閉会の挨拶

ジョン・ラフ (ILSI会長)

サテライトシンポジウム (11月2日 (金))

8:30 - 受付・登録

「食品成分・素材の安全性の考え方」(9:30-17:25)

午前の部

座長 西島基弘 (実践女子大学)

9:30 - 10:00 基調講演「食品の安全と安心のためのリスクアナリシス」

唐木英明 (東京大学)

10:00 - 10:30 「食品成分・素材の安全性評価の考え方」

林 裕造 (日本健康栄養食品協会)

10:30 - 10:45 休憩

10:45 - 11:15 「特定保健用食品の安全性評価の考え方」

池上幸江 (大妻女子大学)

11:15 - 11:45 「ビタミン類の摂取上限値の決定に至る根拠」

柴田克己 (滋賀県立大学)

11:45 - 12:15 「ミネラル類の摂取上限値の決定に至る根拠」

イアン・ムンロ (カナダ・CANTOX)

12:15 - 12:45 「ポリフェノール類の一日摂取許容量の考え方」

金沢和樹 (神戸大学)

12:45 - 13:50 昼食

午後の部

座長 デイビッド・ベーカー (米国・イリノイ大学)

13:50 - 14:00 「アミノ酸ワークショップの概要」

デニス・ピア (米国・小児栄養研究センター)

14:00 - 14:30 「栄養素の適正な摂取上限値設定に対する各国行政の考え方」

クリスティン・テイラー (米国・国立医学研究所/米国アカデミー)

14:30 - 15:00 「栄養素の適正な摂取上限値設定に対する米国サプリメント業界の考え方」

ジョン・ハスコック (米国・栄養評議会)

15:00 - 15:30 「既存データに基づくアミノ酸の摂取上限値の考察」

ポール・ペンチャルズ (カナダ・トロント大学)

15:30 - 15:45 休憩

15:45 - 16:25 「アミノ酸過剰のバイオマーカー候補物質」

坂井良成 (味の素(株) ライフサイエンス研究所)

16:25 - 17:25 午後の部の討論

座長 リュック・シノベール (フランス・パリ第五大学)

V. 発刊のお知らせ

Alicyclobacillus

Thermophilic Acidophilic Bacilli

Editors: Akira Yokota, Tateo Fujii, Keiichi Goto

Chapter 1: Introduction

Chapter 2: Historical background related to *Alicyclobacillus*

Chapter 3: Characteristics of *Alicyclobacillus*

Chapter 4: Parameters for detection of *Alicyclobacillus* and test methods

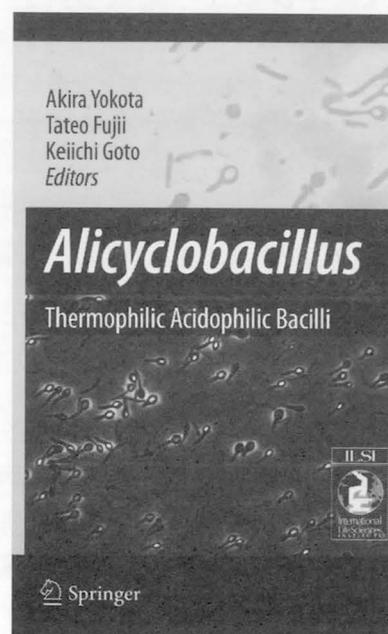
Chapter 5: Differentiation and identification of *Alicyclobacillus* species

Chapter 6: Growth profile of *Alicyclobacillus* in fruit juices

Chapter 7: Distribution and epidemiology

Chapter 8: Factors of spoilage caused by *Alicyclobacillus* and prevention measures

Chapter 9: Agencies, associations, NPOs, institutes and researchers involved with *Alicyclobacillus*



* 「好熱性好酸性菌——*Alicyclobacillus*属細菌——」を英訳したもの

好熱性好酸性有孢子細菌の*Alicyclobacillus*は、低いpHおよび40℃程度の比較的高温でよく生育する細菌である。*Alicyclobacillus*の幾つかの種は酸性飲料の腐敗に関与し、薬品臭を発生することが知られている。しかしながら、ガスの発生や製品の外見の変化があるわけではなく、腐敗したか否かは開封されたときに初めて分かる。幸いにしてヒトに対する病原性はないが、明確な制御法が未だ構築されていないため、消費者だけでなく、生産者にとって非常に厄介な細菌である。

このような背景を真摯に受け止め、ILSI Japanは、先に出版された日本語版に可能な限りさらに最新の情報を盛り込み、学術の分野だけでなく、幅広く産業界で利用できるよう、本書を出版した。

定価：15,750円（税込）（本体15,000円+税5%円）

購入先：

シュプリンガー・ジャパン (<http://www.springer.jp>)

〒102-0073 東京都千代田区九段北1-11-11 第2フナトビル6F

Tel: 03-6831-7005 Fax: 03-6831-7006 E-mail: orders@springer.jp

Please order to : Springer Distribution Center GmbH

Haberstr. 7 69126 Heidelberg Germany

Fax: + 49 (0) 6221-345-4229 E-mail: SDC-bookorder@springer.com

栄養学レビュー／マラボーシンポジウム 母体の栄養と児の生涯にわたる健康 栄養学レビュー編集委員会 編

- まえがき—マラボー2005：栄養と人体発達
- 栄養供給が着床と胎盤発達に及ぼす影響
- 妊娠と栄養のアウトカム
- 脳の発達と老化における栄養：必須脂肪酸の役割
- 乳幼児期の鉄欠乏と長期にわたる神経および行動への影響
- 初期栄養と心血管系の長期的健康
- 胎児成長の制御と栄養
- 遺伝子と栄養の相互作用と進化
- 21世紀の新しい成長の基準：規範モデル
- 栄養と発生生物学—公衆衛生への示唆
- 討論—マラボー2005：栄養と人体発達
- 要約—マラボー2005：栄養と人体発達

* “Nutrition Reviews” May, 2006の別冊を翻訳したもの

定価：2,100円（税込）（本体：2,000円＋税5%）



ILSI Japanの会員は、2割引（税込1,680円）＋送料290円でお求めいただけますので、ご希望の方は、ILSI Japan 会員の専用申込み用紙にて、出版元（建帛社 TEL：03-3944-2611）に直接ご注文下さい。
お支払いは、送本時に同封されます郵便振替用紙にてお願いいたします。

栄養学レビュー（Nutrition Reviews日本語版） 第15巻 第1号（2006/AUTUMN）

- 総 説：妊娠と胎児に及ぼす亜鉛欠乏の影響
家庭での食物利用能の評価
持久的運動競技者の抗酸化物質必要量——その健康上の意義
- 報 告：コーヒー——よいのか、悪いのか、それともただの一杯か コーヒーが肝酵素群に及ぼす効果に対する
批判的レビュー
腸内微生物叢——エネルギー調節因子
カロリー制限は寿命を延長する——その分子メカニズム
食品からのセレンの生物利用率
- 科学と政策：食事摂取基準——食物繊維の表示と消費の関係：国際生命科学協会北アメリカ支部食物繊維研究集会
(2004年6月1～2日)
- 日本の動向：大豆イソフラボンのヒトにおける機能性と安全性

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）

**栄養学レビュー (Nutrition Reviews日本語版)
第15巻 第2号 (2007/WINTER)**

- 総 説：いかなる場合に個人が“集団の一員に対する個人”となるのか——食餌摂取基準の応用におけるひとつの問題
 食事脂肪による血漿脂質応答での性差
 スプレッド中のトランス脂肪の除去——科学がどのように業界を支援していったか
- 報 告：周産期のコリンは脳の構造と機能に影響を与える
 妊娠可能年齢の女性における魚に関する勧告および水銀曝露の認識
 飽和脂肪の裏にあるもの——冠動脈疾患への食事脂肪酸組成（プロフィール）の重要性
 栄養補給共同試験——栄養補給法と急性脳卒中の結果
- 日本の動向：人口減少社会の到来

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）

VI. 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 88号

創立25周年特集

- ・創立25周年に寄せて
- ・ILSI Europe Congratulates ILSI Japan
- ・ILSI Japan 調査・研究活動の主な成果
 - > 栄養・ニュートリゲノミクス
 - > バイオテクノロジー研究部会の18年
 ——情報の収集から普及そして情報の創製へ——
 - > 「食品安全研究部会」立ち上げから2005年度までの活動
- ・25年の歩み ——ILSI Japanの主な活動——

- ・創立25周年に寄せて
- ・独法化で進化する国立健康・栄養研究所
- ・新たな食品安全行政における食品衛生監視員の業務
- ・成人病（生活習慣病）胎児期発症（起原）説と栄養学の新たな展開
- ・遺伝子組換え植物の生物多様性評価に関する国際ワークショップ報告
- ・FAO/WHO合同食品規格計画
第29回コーデックス委員会（総会）報告
- ・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5回ワークショップ
- ・第5回「栄養とエイジング」国際会議のお知らせ

イルシー 87号

- ・臨床栄養の話題
- ・食品安全に対する国立医薬品食品衛生研究所食品部の取り組み
- ・哺乳動物におけるカロテノイドの代謝
- ・ドコサヘキサエン酸によるアルツハイマー型認知症への予防・改善効果
- ・Functional Food from Traditional Experience to Modern Production
- ・国際シンポジウム
——環境因子、特に遺伝毒性発がん物質の閾値：安全と安心の接点をめざして——
- ・FAO/WHO合同食品規格計画 第34回コーデックス食品表示部会
- ・FAO/WHO合同食品規格計画 第38回コーデックス食品添加物・汚染物質部会（CCFAC）会合報告
- ・フラッシュ・リポート
「ILSI Asian Branches Meeting」参加報告
The 1st International Symposium on Maternal and Infant Nutritionについて

【栄養学レビュー（Nutrition Reviews日本語版）】

栄養学レビュー 第15巻 第2号（2007/WINTER）

- 総 説： いかなる場合に個人が“集団の一員に対する個人”となるのか——食餌摂取基準の応用におけるひとつの問題
食事脂肪による血漿脂質応答での性差
スプレッド中のトランス脂肪の除去——科学がどのように業界を支援していったか
- 報 告： 周産期のコリンは脳の構造と機能に影響を与える
妊娠可能年齢の女性における魚に関する勧告および水銀曝露の認識
飽和脂肪の裏にあるもの——冠動脈疾患への食事脂肪酸組成（プロフィール）の重要性
栄養補給共同試験——栄養補給法と急性脳卒中の結果
- 日本の動向： 人口減少社会の到来

栄養学レビュー 第15巻 第1号（2006/AUTUMN）

- 総 説： 妊娠と胎児に及ぼす亜鉛欠乏の影響
家庭での食物利用能の評価

持久的運動競技者の抗酸化物質必要量——その健康上の意義

報 告： コーヒー——よいのか、悪いのか、それともただの一杯か コーヒーが肝酵素群に及ぼす効果に対する
批判的レビュー

腸内微生物叢——エネルギー調節因子

カロリー制限は寿命を延長する——その分子メカニズム

食品からのセレンの生物利用率

科学と政策： 食事摂取基準——食物繊維の表示と消費の関係：国際生命科学協会北アメリカ支部食物繊維研究集会
(2004年6月1～2日)

日本の動向： 大豆イソフラボンのヒトにおける機能性と安全性

○ 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
栄養学レビュー特別号	水分補給—代謝と調節—	2006. 4.	建帛社
栄養学レビュー特別号	母体の栄養と児の生涯にわたる健康	2007. 3.	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.	
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	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.	

○ 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.	
研究部会報告書	食物アレルギーと不耐症	2006. 6.	
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	<i>Alicyclobacillus</i> (英語)	2007.	シュプリンガー・ジャパン

○ 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.	

Ⅶ. 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。

食物繊維

Dietary Fibre

ILSI Europe Concise Monograph

本モノグラフは、1996年にILSI Europeから出版された同タイトルのモノグラフの更新版である。食物繊維の科学が近年急激な進展をみせているのを受けての出版である。内容は、定義、分析法、生理作用、国別摂取量、推奨摂取量、有害事象等から構成されている。

遺伝毒性発がん物質のリスク評価への取り組み：批判的評価

Approaches to the Risk Assessment of Genotoxic Carcinogens in Food: A Critical Appraisal

ILSI Europe 論文

本論文は、J. O'Brienらによって、ILSI Europe Risk Assessment of Genotoxic Carcinogens in Food Task Forceの責任下で作成された。*Food and Chemical Toxicology* (2006; 44/10: 1613~1635) に掲載されたものである。

低濃度の食品由来DNA反応性遺伝毒性発がん物質によって発現評価の困難度および上記化合物の評価における科学構造的評価方法の取り組みの提案がなされている。種々の観点からの取り組み（ALARA<達成可能な最少量>、TTC<毒性学的懸念の閾値>、バイオアッセイ・データの低濃度曝露、曝露時間）によってMOE（曝露マージン）を決定することが最も適切な取り組みであると結論づけている。

遺伝毒性および発がん性の両方を有する物質のリスク評価

Risk Assessment of Substances That Are Both Genotoxic and Carcinogenic – Report of an International Conference organized by EFSA and WHO with support of ILSI Europe

ILSI Europe 共催、EFSA,WHO 国際会議報告

2005年11月に開催されたEFSAおよびWHOによる遺伝毒性および発がん性の両方を有する物質のリスク評価に関する新しい取り組み方法についての国際会議にILSI Europeが協力した。その国際会議によって得られた成果が*Food and Chemical Toxicology* (2006; 44/10: 1636~1650) に掲載された。本書はその別刷。

人畜共通感染性がある病原菌としてのカンピロバクター：食品の生産における観点から

Campylobacters as Zoonotic Pathogens : A Food Production Perspective

ILSI Europe 報告書

Tom Humphrey らによって、ILSI Europe Emerging Microbiological Issue Task Forceの責任下で作成された報告書。

西ヨーロッパ地域における人畜共通感染性病原菌としてのカンピロバクターによる感染症は人口の1%を占めている。そのなかでも食品由来の感染源種として*Campylobacter(C.) jejuni* および*C.Coli*の2種類の菌による感染症が最も深刻な問題である。このような関係から、上記2種のカンピロバクター菌の食品生産現場での状況および最終製品への残存による影響度に関して調査研究した結果の報告である。

次号予告

Co Enzyme Q10 や栄養に関する研究の書き下し原稿のほか、本号にひきつづき「ILSI Japan 食品リスク講演会」の内容を掲載。さらに第5回「栄養とエイジング」国際会議ならびに同サテライト・シンポジウムの聞きどころをご紹介します予定です。

編集後記

記録的な暖冬で、昨年、猛威を振るったインフルエンザも今年は鳴りを潜めている。ノロウイルス騒ぎも一段落し、牡蠣の生産者も少しは明るい陽射しが見えてきたであろうか（遅きに失したと思われる）。福寿草の開花が例年より10日も早いという報道があったが、気候の異常によって野菜・果物中の栄養成分の含有量も通常とは異なっているかもしれない。

最近ある研究会で拝聴したが、五訂食品成分表の葉酸値が、分析法の問題で実際よりかなり低めにでているとのことである。大きな問題であり、速やかに確認すべきではないだろうか。

本年度から、名称が日本国際生命科学協会から国際生命科学研究機構に変更された。設立25周年が経過し、新たな一歩が踏み出される。食の栄養・安全に関する科学に基づいた調査・研究活動および情報に関して、一層の普及活動が期待される。イルシー誌もその一翼を担うように会員・非会員にとって魅力ある機関誌となるべく努力することを肝に命じている今日この頃である。

(翔)

イルシー ILSI JAPAN No.89

2007年5月 印刷発行

特定非営利活動法人

国際生命科学研究機構(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

編集委員長 末木一夫

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

- Challenges to Create New Education That Produce Fruitful Results
-Leading the International Framework with Sufficient Consideration to Human Lifestyle-
- Regulation of PEPCCK Gene Expression by AMP-activated Protein Kinase Signaling System
- Function of Fermented BAGASSE
- Oxidative Stress and Osteoporosis
- Threshold of Food-Derived Carcinogens
- Refinement of the UL Risk Assessment Method: The Observed Safe Level and Improved Assessment of Uncertainty
- The 6th Lecture on Food Risk Assessment
“Risk Assessment of Mycotoxins”
I . Molds and Food Hygiene
II . The Risk Files and Serious Problems of Mycotoxins
- Report of the 28th Session of the Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses
- The Attendance Report of the 6th Session on the Codex *Ad Hoc* Task Force on Foods Derived from Biotechnology
- Report from ILSI Annual Meeting 2007