2018 No. 136
イルシー ILSI JAPAN

目 次

ILSI 副会長に就任して：個人史の振り返りと将来への期待 …… 1
木村　毅

遺伝子組み換え植物の安全性評価における次世代シーケンサーの活用状況について … 4
齋藤　文代

NAFLD/NASH における脂質の関与に関する最近の知見 …… 14
煙山　紀子

化学物質や医薬品などの安全性評価に用いる動物実験代替法の技術開発の現状と展望 … 23
小島　肇夫

＜研究所紹介＞
ロート製薬の研究開発の中核基地「リサーチビレッジ京都」の研究紹介
健康づくりで社会に貢献するために「アイケア」、「スキンケア」、「食品」そして
「再生医療」に挑戦 …… 32
本間　陽一

ILSI Japan バイオテクノロジー研究会 ERA 勉強会 …… 38
後藤　秀俊

＜フラッシュ・リポート＞
第 9 回 ILSI Japan ライフサイエンスシンポジウム
「健康寿命の延伸につなげる栄養科学と運動科学の融合」
― 基礎研究から応用研究まで ― …… 44
篠田　一三

会報

Ⅰ．会員の異動 …… 55
Ⅱ．ILSI Japan の主な動き …… 55
Ⅲ．発刊のお知らせ …… 57
Ⅳ．ILSI Japan 出版物 …… 58

2018 No. 136
イルシー ILSI JAPAN

CONTENTS

As ILSI Vice President : Personal Historical Perspective and Future Hopes …… 1
TAKESHI KIMURA

Report on Utilization of Next Generation Sequencers in Safety Assessment of Genetically Modified Plants ……4
FUMIYO SAITO

Recent Advances on the Involvement of Lipids in NAFLD/NASH …… 14
NORIKO KEMURIYAMA

Present Situation and Perspectives of a Technical Innovation on an Alternative to Animal Test Method for a Safety Assessment of Chemicals and Pharmaceuticals … 23
HAJIME KOJIMA

＜Research Institute of ILSI Japan Members＞
Research Introduction of "Research Village Kyoto" That Is Rohto Pharmaceutical R&D Center
Our Challenge to Contribute to Society through Health Promotion of "Eye Care", "Skin Care", "Food" and "Regenerative Medicine" …… 32
YOICHI HONMA

ILSI Japan Biotechnology Research Committee: ERA Study Meeting …… 38
HIDETOSHI GOTO

＜Flash Report＞
The 9th ILSI Japan Life Science Symposium
"Integration of Nutritional Science and Physical Science toward Prolongation of Healthy Lifespan"…… 44
ICHIZO SHINODA

From ILSI Japan

Ⅰ. Member Changes …… 55
Ⅱ. Record of ILSI Japan Activities …… 55
Ⅲ. ILSI Japan's New Publications …… 57
Ⅳ. ILSI Japan Publications …… 58

ILSI 副会長に就任して：個人史の振り返りと将来への期待

ILSI 副会長、ILSI 研究財団理事
味の素株式会社 取締役常務執行役員
木村　毅

１．はじめに

私は 1989 年に味の素株式会社に入社し、ILSI の活動には 25 年程前から参加してきた。この度 ILSI 副会長として ILSI との関係の歴史を振り返り、現在の構造改革等の取り組み、そして将来への期待について書かせて頂く。

２．味の素入社までの道のり

父親のイギリス赴任によって 15 歳の時にサセックス州の小さな私立校に転校し、寮生活を送ることになった。学校には 6 歳から 18 歳までの男子生徒がおり、その半数は自宅から通う地元の生徒、もう半数は寮生で、親が海外赴任しているイギリス人の子弟や、私のような外国人の生徒だった。上級生の一部はプリーフェクトという監督役に選ばれ、私は 2 年目には寮長に指名された。しかし、学校のレベルが低く大学への進学が危惧されたので、ロンドンの公立学校に転校し、ロンドン大学キングスカレッジに入学した。大学では細胞学及び分子生物学の学位を取得し、その後は大学の奨学金の援助もあり同校の生物物理学部で生化学の博士号を取得した。研究課題は遺伝子発現におけるクロマチンの構造で、人生初めての論文は学生時代に「ネイチャー」誌に掲載された。その後、米国国立衛生研究所（NIH）に招聘され、5 年間、Visiting Fellow、Associate Fellow としてクロマチン構造や遺伝子発現制御因子等の研究に従事した。しかし 1988 年に父親がニューヨーク出張中に病で倒れたのをきっかけに帰国を決意し、1989 年に味の素株式会に 32 歳で入社した。

３．レギュラトリーサイエンスの仕事に従事

入社時に製品の安全性に関わる仕事を命じられ、1 年目は生物科学研究所の安全性研究部門に配属された。その後、本社の製品評価室に異動し、国際行政対応等、レギュラトリーサイエンスの業務に従事し、1992 年にワシントン事務所長に就任した。当社は 1960 年代後半から 1970 年代初期に起こったグルタミン酸ナトリウムに関する安全性問題対応の経験から、情報の早期取得、科学的データの質と量の重要性を認識し、ワシントンとパリにレギュラトリーサイエンスの担当者を常駐させた（現在はバンコクにも常駐）。また、世界の各地域のメーカー団体の出資によって運営される国際グルタミン酸技術委員会（International Glutamate Technical Committee, IGTC）を 1972 年に発足させ、各地域での活動を推進していた。私はその事務局の支援として、米国における学会・行政の動向の情報収集、委託研究先の

As ILSI Vice President：Personal Historical Perspective and Future Hopes

TAKESHI KIMURA, Ph.D.
ILSI Vice Presicent
ILSI Research Foundation TrusteeMember of the Board and Corporate Vice President, Ajinomoto Co., Inc.

探索、行政との連絡窓口等を担当した。私が赴任した当時は、グルタミン酸ナトリウムの安全性に関して疑問を呈する本等がマスコミに取り上げられ、米国 FDA がグルタミン酸ナトリウムの安全性再評価を米国実験生物学会連合に委託した時期で、公聴会への参加等一連の対応に追われた。しかしアカデミアとの連携等が功を奏して安全性が再確認されるという結果になった。こうした問題解決という「守り」のレギュラトリーサイエンス業務に加え、一方で新規酵素の米国における GRAS（Generally Recognized as Safe）申請等、新たな領域拡大のための「攻め」の活動も開始した。1997 年に帰国し、レギュラトリーサイエンス、品質保証、研究等の仕事に従事し、現在、取締役常務執行役員として研究開発統括、母子栄養改善、知的財産、品質保証、生産戦略を担当している。また 2005 年から 2013 年まで IGTC の執行委員長を務め、現在は日本食品添加物協会会長、健康食品産業協議会会長、アジア太平洋経済協力（APEC）食料安全保障に関する政策パートナーシップ（PPFS）ワーキンググループ 3（WG3）議長を務めている。

４．ILSI との出会い

ILSI を発足させたアレックス・マラスピーナ会長と入社当時の上司であった杉田芳久氏が懇意にしていたこともあり、ワシントン DC に赴任する前から ILSI の活動については知っていたが、私が初めて総会に参加したのは赴任してからの 1993 年だったと思う。1970 年以降、食品添加物や食品成分の安全性がマスコミで取り上げられ、問題視され、また企業だけのレスポンスでは科学的信憑性を得にくく、科学的データの質が重要であることが認識される中、産官学連携によって問題を解決する ILSI や IGTC のような組織の発足は先進的かつ必然だったと言えよう。私が ILSI に参加し始めた頃、当社はアスパルテーム委員会やバイオテクノロジー委員会に参加していたと記憶している。帰国してからも日本から ILSI 総会等に継続参加し、2008 年に ILSI 研究基金（Research Foundation, RF）理事に就任、2011 年に ILSI 理事、2018 年には副会長に就任した。ILSI 発足当初は病理学の基本データの充実等の基盤整備の活動と、アスパルテームやカフェインの安全性等の個別案件への科学的対応が混在していたように思える。ILSI の活動は、多くの企業にとって問題解決のプラットフォームとなることが評価され加盟企業が増加していき、リスク科学と毒性学、食品と水の安全性、栄養と健康、持続可能な農業と栄養の保障などの分野で大きな功績をあげてきた。一方で 1990 年代から 2000 年代にかけて ILSI が企業の代弁者であるというような批判が起こり始め、ILSI としても公的資金の獲得やロビイング活動の禁止を含む必須ポリシーの制定等の対応がなされた。また最近、食品科学と栄養研究における資金提供の原則が制定され、ILSI Japan でも承認されてウェブサイトに掲載されている。しかし未だに企業主体との外部批判はやまず、今まで ILSI の組織の 1 つであった環境保健科学研究所（HESI）の独立や主要会社の脱会等、課題は山積している。これらの動きの根底には Reputation Management の概念がある。邦訳すると「評判管理」になりあまりしっくりこないが、ILSI のブランドマネージメントと捉えることができると思う。ILSI の存続と発展には ILSI が関与する科学に対する社会からの信頼が最も重要で、これがあってこそアカデミアや行政と良好な関係を保つことができる。

５．構造改革

現在 ILSI は、支部メンバー企業からの会費によって運営されている支部と、ILSI RF のようにほとんど公的資金によって運営されている団体によって構成されている。そして ILSI 本部理事の数は産業界とアカデミア・行政関係者で半数ずつになっており産（官）学連携の構図が出来ている。しかし総会（Assembly of Members）は、支部メンバー企業の会となっており産学連携の原則とは齟齬があることが指摘されている。それを解消すべく、ILSI のメンバーとは ILSI 本部と契約を結んでいる各支部・団体のことを言い、ILSI は各支部・団体の連合である、という概念のもとに構造改革の議論が進んでいる。この寄稿が出版される頃には大筋の合意が出来ていると思うが、執筆時点では総会と理事会の役割と人数、全ての支部の権利を守りつつ貢献度に見合った権利をどの様に付与するか、新体制への移行期間をどうするか等が議論されている。新しい組織の一部として各支部・団体の事務局長で構成されたマネージメントチームが設立され、新たな Director of Operations と Director of

Communications が雇用された。マネージメントチームは理事会で決定された方針の執行にあたり、Director of Operation 及び Communications は ILSI Governance and Coordination（ILSI GC）として理事会のサポートを行うことが想定されている。また、今までは副会長は次期会長という形で運営されてきており、私も来年から会長に就任する準備をしているが、今後の議論次第では産業界からの会長の是非も問われることになるかも知れない。このように ILSI はより透明度の高い産（官）学連携組織として生まれ変わろうとしている。支部・団体の構造に関しては総会に参加する人数が変わる可能性以外は影響無いと思われる。

6．ILSI の将来への期待

発足当時、世界的にも産官学連携組織は少なく、ILSI はユニークなポジションを占め、そのために多くの有益な科学的コンセンサスを形作ることが出来たと思う。しかし今は多くの組織が Public Private Partnership（PPP）を掲げ活動しており、特に国連の Sustainable Development Goals（SDGs）の達成に向け多くの取り組みが進行している。これは過去の栄養改善への取り組み等、発展途上国支援の慈善事業は補助金が無ければ継続できない経験から、単なる慈善事業ではなく持続可能なビジネスとしての育成が重要ということが多くの国際機関や基金に認識され始めてきたからだと言われている。一方で世間ではビジネスは搾取であるとの考えも根強く残っており、企業の委託研究がしばしば攻撃されるのはこのような背景が一因だと思われる。私の経験では国際機関等の幹部は PPP の重要性を認識しているが職員の意識はまだ企業に対して厳しいと感じている。このように価値観がシフトしている中、ILSI が PPP の本家本元としてのプレゼンスを高める機会が来ていると思う。進行中の構造改革は ILSI を PPP 組織として矛盾の無いものにするもので、これからの ILSI の Reputation Management や国際機関等とのパートナーシップに向けた重要な一歩と言える。今後は、適切なコミュニケーションによって ILSI の存在と倫理性を更にアピールするとともに、他の学会、団体、国際機関及び政府機関との連携を強める必要があると感じている。また SDGs 達成への取り組みに積極的に関与し、連携の中で科学的にしっかりしたベースを提供することで周りからも高い評価を受けるようにしていきたい。構造改革の取り組みの紹介にあるように、ILSI は中央集権的構造から支部・団体の連合の形に進化していくので、今後は各地域支部の活動が中心になり、支部間の連携、そして ILSI 唯一の世界横断的組織となる ILSI RF との連携も重要になってくる。ILSI Japan では研究会活動に加え、BeSeTo 会議や「栄養とエイジング」国際会議を通じて、ILSI 支部間のアジア地域連携に積極的に取り組んできている。今後は他の支部や ILSI RF との連携が更に強化されることを期待している。

略歴

木村　毅（きむら　たけし）博士（生化学）

1984 年 9 月	ロンドン大学キングスカレッジ博士課程修了 (生化学)
1984 年 10 月	米国国立衛生研究所入所
1989 年 4 月	味の素株式会社入社
2005 年 7 月	同　品質保証部長
2009 年 6 月	同　執行役員
2010 年 10 月	同　研究開発企画部長
2013 年 6 月	同　取締役　常務執行役員（現任）

その他現職

アジア太平洋経済協力 (APEC) 食料安全保障に関する政策パートナーシップ（PPFS）

日本委員 , WG3 Chair

International Life Sciences Institute, Vice President

International Life Sciences Institute Research Foundation Trustee

国際グルタミン酸技術委員会　シニアアドバイザー

米国 Monell Chemical Senses Center　インターナショナルアドバイザリーカウンシル委員

一般社団法人 日本食品添加物協会　会長

公益社団法人　日本食品衛生協会　副会長

公益社団法人　農林水産・食品産業技術振興協会　副会長・理事

一般社団法人　健康食品産業協議会　会長

遺伝子組み換え植物の安全性評価における次世代シーケンサーの活用状況について

一般財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所
齋藤　文代

要　旨

遺伝子組換え植物（GM plants: genetically modified plants）において規制当局による承認のための安全性評価では、DNA 配列の詳細な分子キャラクタリゼーション及び導入遺伝子座の完全性が必要とされている。従来の分子キャラクタリゼーションは、ゲノム位置やコピー数を確認するためのサザンブロットとポリメラーゼ連鎖反応（PCR: polymerase chain reaction）で増幅させた標的配列の DNA シーケンシングに基づいて実施されてきた。次世代シーケンス（NGS: next generation sequencing）は従来のキャピラリー電気泳動技術に比べて劇的にシーケンスのスループットが向上し、シーケンス深度が十分な場合には複雑なゲノムの包括的カバレッジを達成することが可能であり、正確な全ゲノム研究の基礎となりうる。そこで、本稿では日本における GM plants の安全性評価に資することを目的とし、NGS の機器ごとの特性、GM plants の安全性評価に一般的に用いられている分析法と NGS による解析法との比較、NGS データに基づく GM plants の安全性評価、NGS データに基づく GM plants 研究について情報収集及び整理を行った。

＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊

<Summary>

The safety assessment of genetically modified plants (GM plants) for regulatory approval currently requires a detailed molecular characterization of the DNA sequence and integrity of the transgene locus. Typically, molecular characterization has relied on southern blot analysis to establish locus and copy number along with targeted sequencing of polymerase chain reaction (PCR) products spanning any inserted DNA to complete the characterization process. The next generation sequencing (NGS) technology can provide dramatically increased sequencing throughput compared with capillary electrophoresis sequencing technologies, comprehensive coverage of complex genomes when a sufficient sequencing depth is given, and a basis for accurate whole-genome studies. In this research, we collected and analyzed the information about characteristics of each sequencer based on NGS technology, comparison between the traditional method and NGS technology used for safety assessment of GM plants, and GM plants study based on NGS data in order to contribute to the safety assessment of GM plants in Japan.

Report on Utilization of Next Generation Sequencers in Safety Assessment of Genetically Modified Plants

Fumiyo Saito, Ph.D.
Chemicals Assessment and Research Center
Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan (CERI)

1．はじめに

遺伝子組換え食品等の遺伝子組換え植物（以下「GM plants」という。）では、挿入した外来DNAの安定性やその挿入遺伝子から産生されるタンパク質のアレルギー誘発性等の有害性、組換えDNA技術の応用による新たな有害成分の存在について、国際アグリバイオ事業団（Information Service for the Acquisition of Agri-Biotech Applications、ISAAA）で定められた安全性評価基準等に基づいた評価が行われている[1)]。

近年、ゲノム全体の網羅的な解析を可能とする次世代シーケンサー（以下「NGS」という。）を用いた塩基配列決定法が急速に普及しているため、今後、NGSデータを用いたGM plantsの安全性評価の件数が増加することが予想される。一方で、従来の比較的簡易な手法に比べて前処理やデータ解析が複雑化している、データの品質や信頼性等を見極める明確な基準がない、植物のゲノム構造は特殊で繰り返し配列も多くNGSでは解析困難な場合がある等の課題もある。そこで、本稿では、国内におけるGM plantsの安全性評価に資することを目的とし、以下の項目についてNGSに関連した科学文献等を収集・分析・整理をした。

(1)NGSの概要及び各機器の特徴

(2)GM plants安全性評価における従来法とNGSとの比較

(3)海外におけるNGSの活用状況

(4)GM plants安全性評価におけるNGSデータ活用に対する課題

2．調査方法

「NGSの概要及び各機器の特徴」では各メーカーが公表している機器情報に加えて、研究機関のwebページ、科学文献等から情報を収集した。「GM plants安全性評価における従来法とNGSとの比較」ではNGSと従来法（サザンブロット分析等）との比較を含むもの、「海外におけるNGSの活用状況」では諸外国でのNGSを用いたデータ解析を含むものとし、調査対象は各国あるいは国際評価機関等における報告書等及びデータベース（BIOSIS Previews及びWeb of Science Core Collection）に収載された科学技術論文とした。

なお、本調査結果の詳細については、食品安全委員会のホームページに報告書として公開されているため、参照されたい[2)]。

3．調査結果

(1) NGSの概要及び各機器の特徴

1990年にスタートしたヒトゲノム計画の主要なシーケンサーであったABI3700は、サンガーシーケンス法

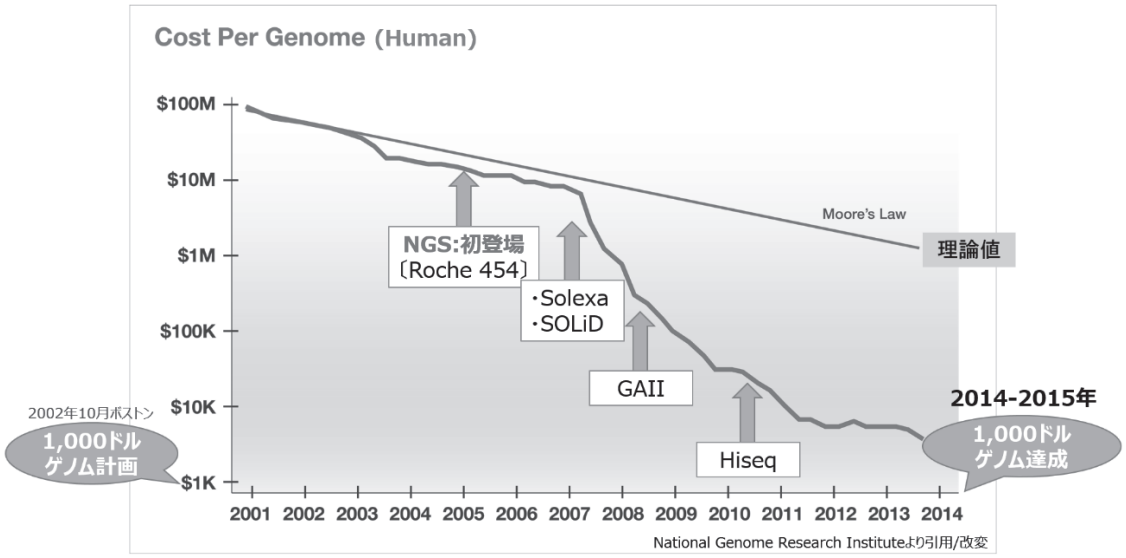
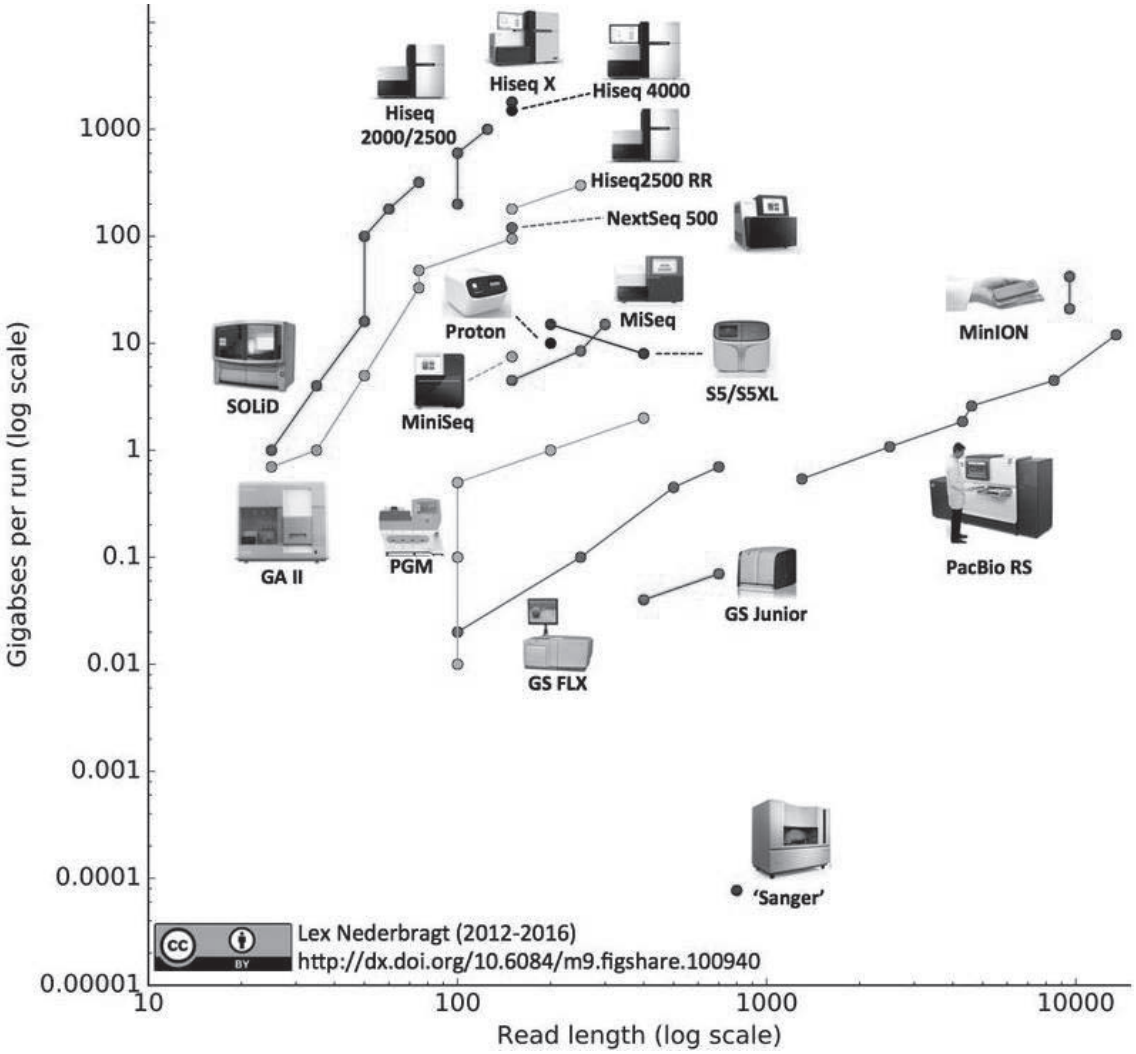


図1　DNAシーケンスにかかるコストの推移
Figure 1　Change in cost for DNA sequencing

をベースにしている。測定原理としては、異なる蛍光色素で標識された4種類のターミネーター（塩基）を混合してDNA伸長反応を行って1塩基ずつ末端標識した後、ゲルを充填したキャピラリーで電気泳動し、短鎖から長鎖の順に1塩基ずつDNA配列を同定するものである。この方法では1リードあたり600～800塩基、1回の測定で17,000塩基を解読でき、当時としては最高のスループット性を示したものの、約31億塩基のヒトゲノムの解読に約3,500億円、13年間を要した[3]。なお、リードとはシーケンサーで解読できる1本の連続した塩基配列のことを指す単位である。

他方、2002年に米国で1,000ドルゲノム計画が発表されたのを皮切りに、2005年に最初のNGS機器として454（後継機種：GS junior及びGS FLX）が発売された。それ以降、Solexa（後継機種：GAII）、SOLiDと様々なメーカーから特色のあるシーケンサーが発売され、NGSと総称された。さらにNGSの開発が進み、2007年以降からはムーアの法則を越えるレベルでシーケンスのコストダウンが進んだ。そして、2014年に発売されたHiseq 2500では、1回のランで最大1兆塩基を解読できるようになり、遂に1,000ドルゲノムを実現することができた（図1）。

NGSはメーカーや機種によって測定原理や処理能力が異なるため、性能が大きく異なる。そこで、まず、次世代シーケンサー（NGS）の機器メーカーごとの特性について整理し、各NGS機器の性能比較として、1リードの長さ及び1ランあたりのデータ量の関係を図2に示した。また、NGS機器の特徴（1リードあたりの長さ、



https://pbs.twimg.com/media/Cm1FcI1WYAALH2A.jpg より引用

図2　各種シーケンサーにおけるデータ量の比較

Figure 2　Comparison of data volume of sequencers by Sanger and NGS technologies

総塩基量、シーケンス精度）を表1にまとめた。GM plants 分野における NGS 解析ではショートリード型シーケンサーが主流である[4-7]。これらの機器では DNA 合成・光検出法を用いた超並列シーケンシング技術（Massively parallel sequencing technology）を採用しており（表1）、1リード（1つのナノウェル）あたりの長さは 50～200 塩基とサンガーシーケンス法に比べて短いものの、1枚のフローセルあたり数十億個のナノウェルを搭載（＝超並列）していることで、1ランあたり 1.8 兆塩基と膨大な塩基配列を一度に解読できる（例：HiSeq X Ten）。この技術により、短期間かつ低コストで膨大な量の DNA 配列の解読を可能にしている。その他の測定原理としては、半導体シーケンシング（Ion PGM、Ion Torrent、MinION）や1分子リアルタイムシーケンシング（PacBio RS）があり（表1）、GM plants 分野にも活用されつつある[8]。

表1　NGS 技術の特徴

Table 1　Properties of currently available next-generation sequencing technologies

分類	NGS（＝第2世代）	3rd Generation Sequencing（＝第3世代）	
	DNA 合成・光検出法を用いた超並列シーケンシング	半導体シーケンシング*	1分子リアルタイムシーケンシング
機種	・GS FLX、GS Jounior ・MiniSeq/ MiSeq/ NextSeq/ HiSeq ・SOLiD	・Ion PGM ・Ion Torrent（S5/S5XL） ・MinION（Nanopore）	・PacBio RS
配列決定法	DNA 合成法を用いて、蛍光・発光など光検出により、超並列的に塩基配列を決定する	専用の半導体チップ上に並んだ数 μm のウェルの中で反応させ、リアルタイムに塩基配列を決定する	1分子を鋳型として DNA 合成を行い、1塩基ごとの反応を蛍光・発光などで検出し、リアルタイムに塩基配列を決定する
1リード長	25～1 Kb 程度	100 b（Ion Torrent） 1 Mb（Nanopore）	10 Kb～40 Kb
総塩基量	35 Mb～2 Tb	30 Mb～8 Gb	0.5 Gb～9 Gb
精度	優れている	比較的優れている（Ion Torrent） エラーが多い（Nanopore）	比較的優れている

* 論文によっては第2世代（NGS）に分類されている場合がある。

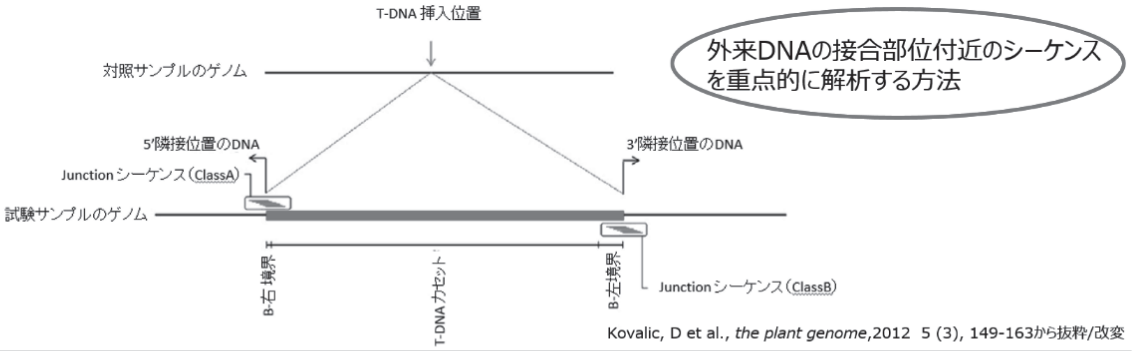
表2　遺伝子改変の分子キャラクタリゼーションにおける従来法と新手法との比較

Table 2　Molecular characterization of transgenic events by traditional and advanced approaches

		従来法		新手法（NGS）		
		サザンブロット	PCR 法＋サンガーシーケンス	WGS*1	TCS*2	LRS*3
主な測定機器		―	Capillary sequencer	Illumina Hiseq	Illumina Miseq	PacBio RSII
必要サンプル量		1～10 μg	1 ng～1 μg	3～10 μg	1～10 μg	3～10 μg
性能比較	・T-DNA の挿入コピー数	○	×	○	○	○
	・バックボーン配列の有無	○	×	○	○	○
	・T-DNA 挿入の安定性 (継世代)	○	×	○	○	○
	・T-DNA の完全性	定性的	1塩基レベル	1塩基レベル	1塩基レベル	1塩基レベル
	・T-DNA/ホストゲノムの接合部分	×	○	○	○	○
	・ホストゲノム側の欠損/挿入	×	部分配列	全ゲノム	部分配列	全ゲノム
	・繰り返し配列の同定	×	△	×	×	○
	・多検体の解析	△	△	×	○	×
検出感度		低い (数百～数 Kb)	高い (1塩基レベル)	高い (1塩基レベル)	高い (1塩基レベル)	高い (1塩基レベル)
分析精度		―	高い (エラー率: 0.1~1%)	高い (エラー率: ~0.1%)	高い (エラー率: ~0.1%)	若干劣る (エラー率: <1%)
網羅性		低い (数百～数 Kb)	低い (500 b 前後)	高い	中程度	高い
代表的な GM plants 解析法		―	―	JSA*4	MHC-NGS*5、SBS*6、HtStuf*7	特になし

○: 可能、△: 部分的に可能、×: 不可

*1: whole genome sequencing. *2: target capture sequencing. *3: long read sequencing. *4: Junction Sequence Analysis. *5: Microarray hybrid capture and next-generation sequencing. *6: Southern-by-Sequencing. *7: High-Throughput Sequencing to Locate Unknown DNA Junction Fragments.



・ステップ1） 外来DNA 挿入サンプルとWTサンプルについて、NGS解析を行う
・ステップ2） 100塩基長のNGSデータから挿入した外来DNA配列を抽出する
・ステップ3） 外来DNAのホストゲノム上での接合部分配列を同定する (Junction Sequence Detection)
　- 外来DNAのコピー数確認：Junction sequence pairsを検出する ⇔ サザンブロットではバンドパターン(本数)を調べる
　- 意図しないDNA配列の挿入：外来DNA以外のDNA配列が検出される ⇔ サザンブロットでは検出不可
・ステップ4） 外来DNAの挿入部位の5'側及び3'側を直接配列決定
・ステップ5） WTサンプルの (T-DNAの挿入部位付近の) 直接配列決定

図 3　Junction Sequence Analysis（JSA）の概要
Figure 3　Overview of Junction Sequence Analysis (JSA)

(2) GM plants 安全性評価における従来法と NGS との比較

GM plants の安全性評価において、宿主植物への外来 DNA 導入に関する分子キャラクタリゼーションでは、従来法としてサザンブロット及び PCR とサンガーシーケンス法が多用されてきた。近年、新たな解析手法として NGS が注目されており、全ゲノムシーケンシング（WGS: whole genome sequencing）、ターゲットキャプチャシーケンシング（TCS: target capture sequencing）及びロングリードシーケンシング（LRS: long read sequencing）の大きく 3 種の測定法に大別される。これら従来法及び NGS（3 種）の各測定法について、主要な測定機器、必要サンプル量、性能、検出感度、分析精度、網羅性、代表的な GM plants 解析法を表 2 に示した。NGS 解析は、外来 DNA の挿入コピー数の確認ではサザンブロットに若干劣るものの、いずれの NGS 解析においても、バックボーン配列の有無、外来 DNA 挿入の安定性、外来 DNA の完全性（低深度の場合は定性的、高深度の場合は 1 塩基レベルの精度）、外来 DNA/ホストゲノムの接合部分の DNA 配列が可能である。従来法では、サザンブロットに PCR 法 + サンガーシーケンスを組み合わせ、それぞれの欠点を補完する必要があったが、NGS 解析では測定結果からこれらの情報を一度に取得することができる。加えて、ホストゲノム側の欠損 / 挿入の確認においては、いずれの NGS 解析方法においても、従来法に比べ、高い網羅性及び精度で結果を得ることができる。また、TCS では多検体解析が可能であるため、低コスト化が図られている。LRS では繰り返し配列の同定が可能となるため、ゲノム構造が複雑な植物ゲノムにおいて、高精度のシーケンスデータの取得が期待されている。

ただし、NGS 解析で得られる結果の信頼性については、シーケンス深度が大きく影響するため留意する必要がある。また、WGS の場合、PCR バイアスの影響、繰り返し配列に対する分析精度の低さ等のデメリットがある。TCS のデメリットとしては、PCR バイアスの影響の他に、煩雑な前処理の必要性、WGS と異なりゲノム全体の配列情報が得られないため、ゲノム上の挿入位置が同定できないケースがある、といった点が挙げられる。LRS では、現時点では高コストであるために多検体解析に向かないことがデメリットとなる。

GM plants の分野では、NGS 解析を応用して植物ゲノムの解析に特化した手法が開発されており、WGS では Junction Sequence Analysis（JSA）[4]、TCS では、Microarray hybrid capture and next-generation sequencing（MHC-NGS）[5]、Southern-by-Sequencing（SBS）[6]、High-Throughput Sequencing to Locate Unknown DNA Junction Fragments（HtStuf）[7] 等がある。なお、JSA 法については、その概要を図 3 に示した。

(3) 海外における NGS の活用状況

1) 評価機関における NGS データに基づく GM plants の安全性評価

NGS データが申請に用いられた GM plants として、Monsanto 社による遺伝子組換えトウモロコシ及び遺伝子組換えダイズ、Okanagan Specialty Fruits 社による遺伝子組換えリンゴがあり、本調査の対象国における、これらの GM plants の食品の認可状況を ISAAA のデータベースにより確認した（表 3）。アメリカ合衆国農務省（United States Department of Agriculture、USDA）及びオーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（Food Standard Australia New Zealand、FSANZ）については申請書類及び評価結果が公開されており、申請内容の確認ができたが、カナダ食品検査庁（Canadian Food Inspection Agency、CFIA）については文書等が公表されていなかった。また、フランス食品環境労働衛生安全庁（French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety、ANSES）では MON87411 トウモロコシについて安全性に関する評価が行われていた（ただし、現時点では未認可）。評価内容を確認できたいずれの GM plants においても、NGS データは外来 DNA 挿入部位及び数、バックボーン配列の有無、植物世代間の外来 DNA の安定性、外来 DNA が隣接するゲノム部位の配列確認等の分子キャラクタリゼーションに用いられていた（表 3）[9-18]。

2) 行政等における NGS 活用に向けた取り組み

① OECD

OECD は 2016 年 4 月 18 日に GM plants の安全性評価におけるハイスループット DNA シーケンスに関する OECD ワークショップを開催した。各国の取り組み状況を共有し、ワークショップでの発表内容をまとめた文書を公表している [19]。

②カナダ

カナダでは、遺伝子組換え生物（genetically modified organisms、GMO）に由来する製品は販売前に安全性評価を行う必要があり、従来は分子キャラクタリゼーションには古典的な分子生物学的技術が用いられていた。しかし、2013 年に、いくつかの企業から分子キャラクタリゼーションのサポートとして WGS のデータが提出されるようになった。そこで、最初の取り組みとして、2015 年 3 月にカナダ、米国及びメキシコの行政関係者並びに工業会及びアカデミックの専門家を参集したワークショップを CFIA が開催した。その結果として、ピアレビュー文献並びに DNA シーケンシング及びバイオインフォマティクスに関するカナダ政府の専門家の協力により、国内向けのガイダンス文書を作成することが結論された。その後、カナダ保健省（Health Canada、HC）及び CFIA の評価者を対象とした 2015 年 11 月に開催されたワークショップにおいて、内部向けガイダンス案が示された。この文書は、詳細な技術情報、ゲノムシーケンス解析における専門用語及び基本的概念、更には WGS の利点と限界性に関する情報を提供することを目的とし、文書の中には仮想データに基づくケーススタディも含まれている。

その後、このガイダンス案はワーキンググループにより確定され、今後、内部向けガイダンスから抽出した重要な原則に基づき、企業向けに重要ポイントを示したガイダンスを作成予定である [19]。

③欧州

従来法（サザンブロット、サンガーシーケンシング）と比較して、NGS 技術が GM plants の分子キャラクタリゼーションにおいてどのような価値を提供しうるかを検討するために、2013 年 11 月に国際ワークシップが開催されている [19]。

また、遺伝子改変による非意図的な副作用をスクリーニングするために RNA-Seq を用いた研究を実施した GRACE プロジェクト（GMO Risk Assessment and Communication

表 3　GM plants 分野における NGS データに基づく評価機関の評価状況
Table 3　Evaluation based on NGS data for GM plants of government organization

植物	GM plants ID	USDA	CFIA	FSANZ	ANSES	国内
トウモロコシ	MON 87403	2015 年 [9]	2015 年*1	2016 年 [10]	—	—
	MON87411	2014 年 [11]	—	2015 年 [12]	2015 年*2、[13]	2016 年*3
	MON87419	2016 年 [14]	2016 年*1	2016 年 [15]	—	2017 年*3
ダイズ	MON87751	2014 年 [16]	2014 年*1	2016 年 [17]	—	2016 年*3
リンゴ	NF872	2016 年 [18]	—	—	—	—

*1: 評価された年は確認できたものの、評価結果は閲覧できず。
*2: 評価は 2015 年に実施されたが、認可されず。
*3: 食品安全委員会では、「ヒトの健康を損なうおそれはないと判断」としている。

表 4　GM plants の安全性評価に NGS データを用いる際の課題

Table 4　Subjects in using NGS data for safety assessment of GM plants

課題 1：GM plants の安全性評価に NGS データを活用する際のデータの品質や信頼性等を見極める明確な基準がないことへの対応

課題（小項目）	内容	課題解決のヒント
①　NGS データの検出限界の程度	・GM plants の安全性評価の各項目（分子キャラクタリゼーション）に、どの程度の NGS データ量があれば、評価できるのか	・ゲノムサイズや倍数性の異なる GM plants の NGS 解析において、①Detection、②Proof、③Identification の 3 段階の検出レベルに対して提案されている必要リード数が、GM plants の安全性評価において目安にできる [21] ・異なる NGS 測定装置を組み合わせることで、欠点/利点を補い、データの精度を上げる（単一機器でシーケンス深度を確保するよりも有効な可能性あり）
②　大幅に異なるゲノムサイズへの対応	・ゲノムサイズが大幅に異なる植物（数百～17,000 Mb）に対して必要な NGS データ量をどのように判断するか	
③　野生型ゲノムが混入した場合の検出感度	・GM plants が一部混在したサンプルの場合、どの程度の NGS データ量があれば、評価できるのか	
④　NGS 解析ソフトウェアの選定	・バリエーションがある NGS 解析ソフトウェアやアルゴリズムのうち、どれが GM plants 安全性評価に適しているのか	・ヒト疾患の NGS データを用いた 32 種の変異解析ツールのアルゴリズムの違いと解析結果の違いを比較した結果が、GM plants 安全性評価におけるツール選定の参考にできる [22]
⑤　解析すべきサンプル数	・NGS 解析の繰返し測定に対する精度 ・GM plants の個体間差が NGS データに与える影響 ・GM plants のゲノム配列は部位別（種子、葉、茎、根など）で同じか	・同一の GM plants で繰り返し測定を行った報告はない ・個体間差を小さくするために複数サンプルを用いている例が多い ・同一 GM plants の部位別の NGS 解析を実施した研究で同様の結果が得られているが事例が少ない
⑥　解析方法の標準化/調和	・様々な方法が論文化されており、メーカーが申請に使用する方法が複数ある	・すでに申請に利用された方法 −Junction Sequence Analysis（JSA）法 [4] −Southern-by-Sequencing（SBS）法 [6]

課題 2：植物のゲノム構造の特殊性（同質倍数体、異質倍数体、繰り返し配列の多さ）への対応

課題（小項目）	内容	課題解決のヒント
①　ショートリードタイプは、繰り返し配列や GC リッチな配列の検出力が弱い	・現在の NGS 解析はショートリードタイプのデータが多く、これまでに実施してきた評価における植物ゲノムへの外来 DNA の挿入確認は正確か	・ロングリードタイプのシーケンサーの活用 − PacBio（1 分子リアルタイムシーケンシング） − MinION（ナノポアシーケンシング）
②　植物ゲノムのリファレンスゲノムの精度	・リファレンスゲノムとして登録されている配列はドラフト段階のものが多く、ゲノム配列として信頼性が乏しい場合がある（T-DNA の挿入を評価できる精度があるか）	・より精度の高いロングリード解析を用いた植物ゲノムの解読 − PacBio RS（ロングリード）、Illumina Hiseq（ショートリード）、BioNano 解析の 3 手法の統合解析によるカラシナゲノムの解読（異質倍数体）[8]
③　新たなゲノム編集技術: CRISPR-Cas9 等への対応	・CRISPR-Cas9 法等によってオフターゲット変異が生じる可能性がある ・さらに、植物は信頼性が乏しいドラフト段階のゲノムが多いため、オフターゲット変異と自然発生的な変異との区別が困難になることが予想される	・ヒト、ショウジョウバエ等では RISPR-Cas9 法のオフターゲットを予測できるソフトウェア（CRISPOR、CCTop 等）がある ・GM plants では具体的な知見なし

課題 3：多サンプル解析を要する場合のコスト（費用及び時間）への対応

課題（小項目）	内容	課題解決のヒント
①　NGS 解析のハイスループット化	・WGS 法では 1 サンプルあたりのデータ取得に費用も時間もかかる ・TCS 法によるデータの場合、安全性評価目的に沿った方法であるのか判断する必要がある。	・GM plants 安全性評価に特化した、多検体に対応できる解析方法の開発 - Microarray hybrid capture and next-generation sequencing（MHC-NGS）法 [5] - Southern-by-Sequencing（SBS）法 [6] - HtStuf 法 [7]

Evidence）が実施された（2012年7月～2015年11月）。さらに、DECATHLONプロジェクト（2013年12月～2016年12月）では、食品病原体、GMOのトレーサビリティ、関税問題に利用できる費用対効果の高い高度なDNAベース法の開発を目的として、NGSを含むDNAベースの関連技術についての最小性能パラメータ（MPPs；Minimal Performance Parameters）の開発も行われている。さらに、2016年2月に欧州委員会共同研究センター（JCR）から“Guideline for the submission of DNA sequences and associated annotations within the framework of Directive 2001/18/EC and Regulation (EC) No 1829/2003”[19]が公表されており、申請者の提出情報に含まれるインサートDNA及び隣接領域の配列の取得及び提出に関する最小要件及び推奨事項が記載されている。このガイドラインでは、申請者が提出するインサート及び隣接領域の配列について、NGSを使用した場合に必要な情報として、最適なシーケンシング深度を要求しており、「通常40未満にならないこと」、と記載されている。また、NGSを用いた際のインフォマティクスに関する報告要求事項として、Ⓐ ベースコールの手順、ベースコールの作業時に認められた不確実性を含むパラメータ、Ⓑ FASTQ形式でのNGSリード生データ、フィルタリングやトリミングに使用したソフト及びパラメータ、Ⓒ アライメント/マッピングに使用したDNA配列データ（SAM、BAMまたはCRAM形式）等が挙げられている[19]。

④オーストラリア・ニュージーランド（FSANZ）

2016年に公表されたMON87419トウモロコシの評価書において「サザンブロットあるいはNGS/JSAのような分子技術が遺伝的安定性研究には最も適している」と述べており[15]、独自にNGSデータの活用に関する知見を収集していると考えられる。

⑤工業会等

2016年4月18日に開催されたOECDワークショップ（Dow AgroSciences LLC、Syngenta Crop Protection LLC、BASF Plant Science LLP、Bayer CropScience、DuPont Pioneer、Monsanto Company、CropLife Internationalが参加）において、Monsanto社はJSAのGM plants安全性評価への適用例を示し、外来DNAと境界ゲノムシーケンスの間のジャンクション領域をシーケンシングすることで、ダイズの外来DNA挿入及びコピー数の決定に成功し、挿入及びコピー数の評価を通して、継世代の挿入の完全性及び安定性を決定することができることを提唱した[3]。DuPont Pioneer社は、ハイスループットな遺伝子組換え系統の選定において、TSCをGM plants安全性評価にカスタマイズしたSBS法の適用に成功したことを報告した[5]。Dow AgroSciences社は単一及び積層（stacked）遺伝子改変種のキャラクタリゼーションに対するWGS及びTSCアプローチの比較解析に関連するデータを発表している[4, 20]。

3）NGSデータに基づくGM plants分野での研究成果

GM plants分野での研究におけるNGSの活用状況について、関連性が高いと考えられた論文（28報）について調査した[1]。その結果、GM plants分野において、NGSは主に分子キャラクタリゼーションあるいは分子キャラクタリゼーションのための手法開発を目的とした研究に活用されており、次いでRNA-seqによる導入遺伝子の機能/効果解析、NGSと他法を組み合わせた解析手法の提案等であった。主な解析対象となっていた植物はダイズ、イネ、シロイヌナズナ、トウモロコシであった。

① NGSを用いた分子キャラクタリゼーション
- SNPs、欠損（イネ）
- 外来DNAの挿入（ダイズ）
- （外来DNAを含む）DNA挿入部位／数の特定（ダイズ、亜麻、イネ、シロイヌナズナ、トウモロコシ）
- 配列確認（イネ）
- 挿入遺伝子の再編成（ダイズ、シロイヌナズナ）
- CRISPR/Casによるトランスジェニック植物（シロイヌナズナ）

② NGSデータの新規取得法
- マルチコピー配列の解析（イネ）
- ライブラリ調製法（シロイヌナズナ、トウモロコシ）

③データ解析方法の開発（条件検討等）
- 挿入部位の特定方法（ダイズ）
- 解析条件検討（イネ、テンサイ、ダイズ、アブラナ、ワタ、トウモロコシ、コムギ）

④未確認GM plantsの検出に関する手法開発（トウモロコシ、ワタ、ダイズ、イネ）

⑤ mRNAシーケンシング（RNA-seq）を用いた挿入遺伝子の影響解析
- 挿入siRNAの確認（バナナ）
- RNAiの効果の確認（イネ）
- 導入遺伝子の機能/効果解析（ワタ、ダイズ、イチゴ、

トウモロコシ、ナタネ、タバコ、シロイヌナズナ、セイヨウアブラナ、トマト）
⑥導入遺伝子に由来する siRNA の検出
⑦新規機能遺伝子の同定（コムギ）

(4) GM plants 安全性評価における NGS データ活用に対する課題

これまで調査した評価機関等での評価や文献情報をもとに、GM plants の安全性評価に NGS データを用いる際の課題として、以下の 3 つが考えられた。各課題における具体的な項目及び内容、またそれらの課題解決のためヒントを表 4 にまとめた。

・課題 1：GM plants の安全性評価に NGS データを活用する際のデータの品質や信頼性等を見極める明確な基準がないことへの対応
・課題 2：植物のゲノム構造の特殊性（同質倍数体、異質倍数体、繰り返し配列の多さ）への対応
・課題 3：多サンプル解析を要する場合のコスト（費用及び時間）への対応

4．おわりに

NGS の登場により、GM plants の研究及び安全性評価における分子キャラクタリゼーションにおいて、より有効なデータが得られるようになってきた。一方で、表 4 に示したように様々な課題があることも現実である。そこで、国内での GM plants の安全性評価における NGS データの活用に向けて、以下のような対応を期待したい。

・GM plants 安全性評価における NGS データ利用に関するガイダンスの作成及び運用
　－ GM plants 安全性評価のために必要な対象サンプルの基準
　－ GM plants 安全性評価が可能と判断できる NGS 解析データの（定量的な）基準
　－ NGS データのバリデーションの必要性に関する判断基準
　－解析結果以外に提出が必要な情報の範囲及び項目について
・GM plants に関する NGS データの蓄積 / NGS 研究の促進
　－ GM plants に最適化された NGS 解析手法の更なる開発
　－リファレンスゲノムの情報更新（より信頼度及びカバー率の高いゲノム情報へ）

＜謝辞＞

本調査は食品安全委員会の食品安全確保総合調査（cho20170070001）の助成を受けたものです。

＜参考文献＞

1) ISAAA, Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops, ISAAA Briefs, 52 (2016).
2) 平成 28 年度食品安全確保総合調査「次世代シークエンサーの活用状況等に関する調査」調査報告書、(2017)、http://www. fsc.go.jp/fsciis/survey/show/cho20170070001 (accessed 2018-09-05)
3) International Human Genome Sequencing Consortium, Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature, 431 (7011), 931-945 (2004).
4) Kovalic D., Garnaat C., Guo L., Yan YP., Groat J., Silvanovich A., Ralston L., Huang MY., Tian Q., Christian A., Cheikh N., Hjelle J., Padgette S., Bannon G., The use of next generation sequencing and junction sequence analysis bioinformatics to achieve molecular characterization of crops improved through modern biotechnology. The Plant Genome, 5 (3), 149-163 (2012).
5) Dubose AJ., Lichtenstein ST., Narisu N., Bonnycastle LL., Swift AJ., Chines PS., Collins FS., Use of microarray hybrid capture and next-generation sequencing to identify the anatomy of a transgene. Nucleic Acids Res., 41 (6), e70 (2013).
6) Zastrow-Hayes GM., Lin HN., Sigmund AL., Hoffman JL., Alarcon CM., Hayes KR., Richmond TA., Jeddeloh JA., May GD., Beatty MK., Southern-by-Sequencing: A robust screening approach for molecular characterization of genetically modified

crops. The Plant Genome, 8 (1), doi:10.3835/plantgenome2014.08.0037 (2015).

7) Kanizay LB., Jacobs TB., Gillespie K., Newsome JA., Spaid BN., Parrott WA., HtStuf: High-throughput sequencing to locate unknown DNA junction fragments. The Plant Genome, 8 (1), doi:10.3835/plantgenome2014.10.0070 (2015).

8) Yang J., Liu D., Wang X., Ji C., Cheng F., Liu B., Hu Z., Chen S., Pental D., Ju Y., Yao P., Li X., Xie K., Zhang J., Wang J., Liu F., Ma W., Shopan J., Zheng H., Mackenzie SA., Zhang M., The genome sequence of allopolyploid Brassica juncea and analysis of differential homoeolog gene expression influencing selection. Nat. Genet., 48 (10), 1225-1232 (2016).

9) USDA, Monsanto Petition (14-213-01p) for Determination of Non-regulated Status for Increased Ear Biomass MON 87403 Maize, Plant Pest Risk Assessment (2015).

10) FSANZ, Safety Assessment Report (at Approval) – Application A1114, Food derived from High Yield Corn Line MON87403 (2016).

11) USDA, Monsanto Petition (13-290-01p) for Determination of Non-regulated Status of MON 87411 Corn, Plant Pest Risk Assessment (2014).

12) FSANZ, Safety Assessment Report (at Approval) – Application A1097, Food derived from Herbicide-tolerant & Insect-protected Corn Line MON87411 (2015).

13) ANSES, de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (2015).

14) USDA, Monsanto Petition (15-113-01p) for Determination of Nonregulated Status of Dicamba and Glufosinate Herbicide-Resistant MON 87419 Maize, Plant Pest Risk Assessment (2016).

15) FSANZ, Safety Assessment Report – Application A1118, Food derived from Herbicide-tolerant Corn Line MON87419 (2016).

16) USDA, Plant Pest Risk Assessment for Monsanto MON 87701 Soybeans (2014).

17) FSANZ, Safety Assessment Report – Application A1110 (at Approval), Food derived from Insect-protected Soybean Line MON87751 (2016).

18) USDA, Application for an Extension of the Determination of Nonregulated Status for Non-Browning Arctic® Apple (10-161-01p) (2016).

19) OECD, High-throughput DNA sequencing in the safety assessment of genetically engineered plants: proceedings of the OECD workshop, Environment, Health and Safety Publications Series on the Safety of Novel Foods and Feeds, 29 (2016).

20) Guttikonda SK., Marri P., Mammadov J., Ye L., Soe K., Richey K., Cruse J., Zhuang MB., Gao ZF., Evans C., Rounsley S., Kumpatla SP., Molecular characterization of transgenic events using next generation sequencing approach. PLoS One, 11 (2), e0149 (2016).

21) Willems S., Fraiture MA., Deforce D., De Keersmaecker SC., De Loose M., Ruttink T., Herman P., Van Nieuwerburgh F., Roosens N., Statistical framework for detection of genetically modified organisms based on Next Generation Sequencing. Food Chem., 192, 788-798 (2016).

22) Pabinger S., Dander A., Fischer M., Snajder R., Sperk M., Efremova M., Krabichler B., Speicher MR., Zschocke J., Trajanoski Z., A survey of tools for variant analysis of next-generation genome sequencing data. Brief. Bioinform., 15 (2), 256-278 (2014).

略歴

齋藤　文代（さいとう　ふみよ）博士（工学）

1998 年　九州大学大学院農学研究科農芸化学専攻 修士課程修了

1998 年　化学物質評価研究機構（旧：化学品検査協会）日田事業所 入構

2000 年　化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

2001 年　熊本大学医学部発生医学研究センター臓器形成分野（研究生）

2008 年　東京農工大学大学院工学府生命工学専攻修了 博士（工学）

2015 年　化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所 研究第一課長

現在に至る

NAFLD/NASH における脂質の関与に関する最近の知見

東京農業大学
応用生物科学部　食品安全健康学科
煙山　紀子

要　旨

近年、生活習慣病の肝臓における表現型のひとつとされる非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）および非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）が増加している。過剰な脂質の有毒作用によって誘導される肝細胞障害と炎症はNASH の主たる原因とされているが、最近、この脂肪毒性の様相を主に決定する要因は肝細胞に蓄積する中性脂肪（の量）ではなく、肝細胞を障害する特定の有毒な脂質であることを示すデータが増えてきている。したがって、脂肪毒性の鍵となる脂質とその機能を解明することが、NAFLD/NASH の分子基盤の解明と新しい予防法や治療法を開発する上で重要である。特に、コレステロールや、パルミチン酸などの遊離飽和脂肪酸については、脂肪毒性において果たす役割として、ミトコンドリア機能障害や酸化ストレスを介して肝細胞を障害することが明らかとされつつある。一方、n-3 系長鎖多価不飽和脂肪酸は、肝脂肪化と炎症を様々な分子機構で抑制することが見出されている。加えて、近年では、脂肪酸鎖長バランスも NAFLD/NASH 病態形成に重要な役割を果たすことが示唆されている。本稿では、これらの情報と、さらに、トランス脂肪酸やリン脂質に関する最近のトピックも交えて、NAFLD/NASH における脂質の関与についての最近の知見を概説する。

＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊

<Summary>

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) are recognized as one of the phenotypes of lifestyle-related diseases in the liver. While hepatocellular damage and inflammation, derived from toxic effects of excess lipids, have been elucidated to be one of the major causes of NASH, recently accumulating data indicate that the major determinant of lipotoxicity is not (a total amount of) triglyceride stored in hepatocytes, but the specific classes of lipid damaging hepatocytes. It is essential, therefore, to elucidate key lipid classes and their functions, for the understanding mechanisms underlying NAFLD/NASH and the development of novel strategies of their therapy and prophylaxis. In particular, roles of free saturated fatty acids, such as palmitic acid, and cholesterol have recently been emerged, and these lipotoxic agents impair hepatocytes via mitochondrial dysfunction and oxidative stress. On the other hand, n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids ameliorate liver steatosis and inflammation via various mechanisms. In addition, it has recently been suggested that the balance of the chain-lengths of fatty acids is another important factor for the development of NAFLD/NASH.

Recent Advances on the Involvement of Lipids in NAFLD/NASH

NORIKO KEMURIYAMA
Department of Nutritional Science and Food Safety,
Faculty of Applied Biosciences,
Tokyo University of Agriculture

In this article, we discuss these and the other latest topics with regard to trans fatty acids and phospholipids, to review recent advances on the involvement of lipids in NAFLD/NASH.

1．はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、メタボリックシンドロームに高頻度に合併し、現在、欧米のみならず我が国においても有病率 20〜30 %と、最も高頻度にみられる肝病変のひとつである[1]。NAFLD は飲酒歴が無いにもかかわらずアルコール性肝疾患と類似する組織像を呈する疾患群である。単純性脂肪肝は肝細胞への脂肪沈着を認めるものの、予後良好の疾患である。一方、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）は脂肪肝に加えて肝細胞の風船様腫大・マロリー小体の出現・肝線維化などを伴い、約 7 年の経過で 5〜25 %が肝硬変に進行し、特に線維化や肝硬変の進行例で高頻度にがん化する可能性が指摘されている[2]。NASH の我が国における有病率は、現在 3〜5 %とされているが、いまだ多くの患者が確認されていない可能性や、今後も肥満や糖尿病が増加するとの予測から、有病率の増加が見込まれ、対策が必要な疾患として重要視されている[3]。さらに、NAFLD/NASH の有病率が肥満をともなう集団で多いことは周知であるが、一方、肥満を伴わない集団にも NAFLD 患者が存在することにも留意すべきである。特に、アジア地域においては、NAFLD の 15〜21 %が肥満を伴っていないと報告されている[4]。

NAFLD/NASH 病態形成機序については、かねてより、いわゆる“two hit theory”、すなわち肥満やインスリン抵抗性などにより先行する脂肪肝に、炎症を惹起する要因が加わり、脂肪性肝炎・肝線維化・肝癌へと進行していくという仮説が長らく支持されていた[5]。しかしながら、2010 年に“multiple parallel hits hypothesis”、すなわち、NASH は多くの“hit”が並行して起こることで肝臓に炎症が生じ、その後の脂肪変性を引き起こすという仮説が提唱され、現在ではこの仮説が多くの支持を得ている[6]。さらに、これらの“hit”が起きるには、食事因子や、腸管および脂肪組織に由来する因子が中心的な役割を果たすとされる。このように、NASH 病態形成には、多くの機序が複雑に絡み合っている。また、近年では、NASH の中心的な原因のひとつとして脂肪毒性（リポトキシシティ）が提唱されており、組織内脂質の過剰な蓄積により種々の細胞内ストレスや炎症シグナルが活性化されて NASH が発生・進展するというシナリオが示されている[7, 8]。さらに、脂肪毒性の様相を主に決定する要因は肝細胞に蓄積する中性脂肪（の量）でなく、肝細胞を障害する特定の有毒な脂質であることを示すデータが増えてきている[9, 10]。したがって、脂肪毒性の鍵となる脂質とその機能を解明することが、NAFLD/NASH の分子基盤の解明と新しい予防法や治療法を開発する上で重要である。本稿では、NAFLD/NASH と脂質の関係について取り上げ、最近の知見を概説する。

2．脂質と身体

食事として摂取される脂質は、小腸で吸収され、リンパ管を経て血液中へ入る。脂質は、約 9 kcal/g のエネルギーを持ち、他の主要なエネルギー源である炭水化物と蛋白質に比べて 2 倍以上のエネルギーを持つため、効率よくエネルギーを摂取、蓄積できる。栄養素たる脂質としては、コレステロールや脂肪酸が重要であり、これらを原料として細胞膜の構成成分やシグナル分子も生成される。また、食事から過剰に摂取された炭水化物は、体内での合成（*de novo* lipogenesis）によってエネルギー貯蔵物質である中性脂肪に変えられ、体内に蓄積される。

3．NAFLD/NASH とコレステロール

コレステロールは、細胞膜の主要構成成分として、また、ビタミン D・胆汁酸・ステロイドホルモンの前駆体として、生命活動に必須な脂質であるが、これまでの多くの疫学研究により、血中総コレステロール値、特に超低密度リポ蛋白質（VLDL）コレステロール値と動脈硬化性疾患の相関が示されてきた。

コレステロールの蓄積は、肝臓においても炎症を惹起する。食事中のコレステロールは、小腸で吸収されてカ

イロミクロンとして分泌された後に、肝臓へと輸送される。齧歯類では、高コレステロール食摂取や低密度リポ蛋白質受容体（LDLR）欠損など、肝臓にコレステロールが蓄積される状態で NASH の発症・進展が促進される[11, 12]が、特に、遊離コレステロールがミトコンドリアに蓄積するとミトコンドリア機能が障害され、活性酸素（ROS）の産生亢進と腫瘍壊死因子（TNF）-α による肝細胞死などの肝障害が引き起こされる[13]。ヒトにおいても、NAFLD/NASH とコレステロールとの関与が示されている。Yasutake らは、非肥満NAFLD 12 例・肥満 NAFLD 44 例の解析において、肥満 NAFLD でエネルギーならびに炭水化物摂取が多かったが、非肥満 NAFLD でコレステロール摂取が有意に多く、多価不飽和脂肪酸の摂取が有意に低いことを報告した[14]。また、Enjoji らは、コレステロール吸収阻害剤であるエゼチミブが、非肥満 NAFLD の肝障害を抑制したことを示した[15]。

4．NAFLD/NASH と飽和脂肪酸

脂肪酸には多くの種類があり、飽和と不飽和、さらに不飽和度の高い多価不飽和脂肪酸に大別される。一般的に、動物性脂肪には飽和脂肪酸が多く、植物油や魚油には多価不飽和脂肪酸が多く含まれている。また、多価不飽和脂肪酸の中でも分子内の二重結合の位置により n-3 系と n-6 系脂肪酸が存在しており、それらは、哺乳動物の体内において相互変換されることがなく、代謝的に質の異なる脂肪酸である。

近年、脂肪酸の生理機能発現には、その量的要素のみならず、鎖長や不飽和結合に基づく質的要素が重要であるとわかってきた。脂肪細胞に由来する遊離脂肪酸、特に飽和脂肪酸は、リポ多糖（LPS）受容体である Toll 様受容体（TLR）4 を活性化し、炎症反応を惹起する[16]ほか、ミトコンドリア機能を障害し、また、AMP 活性化蛋白キナーゼ（AMPK）活性を低下させることでオートファジーを阻害し、ROS 産生を亢進させる[17]。酸化ストレスの増大は、核内因子 (NF)-κB 経路や Jun-N 末端キナーゼ（JNK）経路の活性化・インフラマソームの活性化・小胞体ストレスの活性化などを介して持続的な炎症を惹起する。このような飽和脂肪酸による炎症の活性化は、脂肪組織のみならず、肝臓をはじめとした様々な代謝組織においても数多く報告され、肝細胞においてもアポトーシスを誘導することが知られている[18]。一方、飽和脂肪酸であるパルミチン酸のモノ不飽和脂肪酸であるパルミトレイン酸は、炎症反応を抑制することが報告されている。また、インスリンのようにグルコースが GLUT4（glucose transporter 4）トランスロケーションを誘導するのを刺激するなど代謝の恒常性維持に寄与していることから、脂質ホルモン「リポカイン」として提唱されている[19]。

5．NAFLD/NASH と脂肪酸鎖長

Matsuzaka らは、NASH において、細胞内脂肪酸鎖長バランスの変化が炎症を制御する可能性を示している。脂肪酸の炭素鎖の伸長は、小胞体膜上において、既存の脂肪酸に脂肪酸伸長酵素がマロニル CoA を付加することで 2 炭素の伸長が行われる。脂質合成を支配的に制御する転写因子であるステロール調節因子結合蛋白質（SREBP）の標的遺伝子としてクローニングされた脂肪酸伸長酵素である Elovl6（ELOVL family member 6）は、炭素数 12～16 の飽和および一価不飽和脂肪酸を基質とし、炭素数 18 の脂肪酸を合成するリポジェニック酵素である。Elovl6 欠損マウスでは、ステアリン酸（C18:0）とオレイン酸（C18:1n-9）が減少し、対照的にパルミチン酸（C16:0）とパルミトオレイン酸（C16:1n-7）が増加する。野生型および Elovl6 欠損マウスに高脂肪・高コレステロール食を与えて NASH を誘発させたところ、Elovl6 欠損マウスでは、野生型マウスと同程度の脂肪肝となったが、酸化ストレス・炎症・線維化・肝障害など一連の NASH 発症機序が抑制された。そのメカニズムのひとつとして、パルミチン酸は、肝細胞においてもインフラマソームを活性化し炎症を惹起する[20]が、Elovl6 を欠損させた肝細胞においてこの作用が減弱していることが明らかとなった。上述のように、パルミチン酸は様々な経路で炎症を惹起する脂肪酸と考えられているが、Elovl6 を介したパルミチン酸の細胞内代謝も炎症促進に寄与する可能性が示唆されている[21]。

6．NAFLD/NASH と n-3 系多価不飽和脂肪酸

Eicosapentaenic acid（EPA）や docosahexaenoic acid（DHA）を代表とする n-3 系多価不飽和脂肪酸は、炎症を抑制することが知られている。これまでに、様々な NASH モデル動物において、n-3 系多価不飽和脂肪酸が肝脂肪化・炎症・線維化などを抑制することが報告されている[22~25]。肝脂肪化の抑制については、SREBP-1 の活性化抑制による肝臓内での *de novo* 脂質合成の低下や、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（PPAR）-α の活性化による脂肪酸酸化亢進などが関与するものと、従来より報告されている[26~29]。さらに近年、オーファン G 蛋白質共役受容体（GPCR）の解析が進み、脂質を認知する GPR ファミリーが存在することがわかった。その中で、GPR120 は、n-3 系多価不飽和脂肪酸をリガンドとし、細胞内の NF-κB 経路および JNK 経路の抑制や β-アレスチンを介して抗炎症にはたらき、肥満に起因する脂肪組織における炎症や全身のインスリン抵抗性を抑制することが報告された[30]。肝臓においても、肝虚血再灌流モデルマウスにおいて n-3 系脂肪酸の投与が肝臓クッパー細胞上の GPR120 を介して作用することで肝保護作用を示すことや[31]、コリン欠乏メチオニン低減アミノ酸高脂肪食誘発 NASH モデルマウスにおける DHA による NASH 様病態改善効果が GPR120 ノックアウトマウスでみられなかったことが報告されている[32]。また、n-6 系多価不飽和脂肪酸であるアラキドン酸からは炎症を促進するプロスタグランジンやロイコトリエン類が産生されるが、EPA や DHA などはそれらエイコサノイドに対する拮抗作用を有する。さらに、EPA や DHA からレゾルビンやプロテクチンといった活性代謝物が生成されることが近年の包括的メタボローム解析より見出され、n-3 系多価不飽和脂肪酸の抗炎症作用に寄与する可能性が指摘されている[33]（図 1）。

これまでの EPA や DHA の病態に対する作用につい

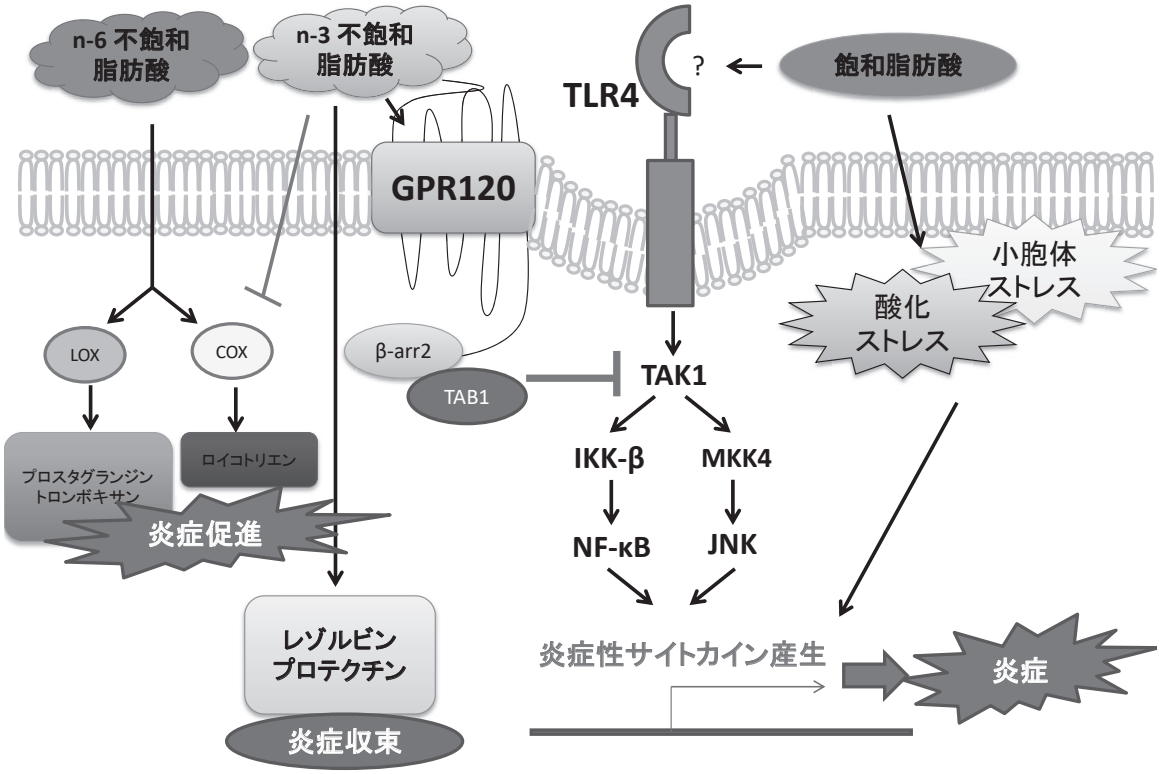


図 1　脂肪酸が炎症に及ぼす影響
Cell Metab, 15: 635-645, 2012　より改変
飽和脂肪酸は TLR4 依存、非依存経路で炎症を促進する。n-3 系多価不飽和脂肪酸は GPR120 を介した経路、レゾルビンやプロテクチンといった生成物を介して炎症を抑制する。n-6 系多価不飽和脂肪酸はロイコトリエンやプロスタグランジン代謝を介して炎症を促進する。

Figure 1　The effects of Fatty Acids on Inflammation
Saturated fatty acids stimulate inflammatory pathways through TLR4-dependent and –independent pathways mechanisms. n-3 fatty acids produce anti-inflammatory effects by stimulating GPR120 and production of resolvins and protectins. n-6 fatty acis can be proinflammatory through their metabolism to leukotrienes and prostaglandins.

ては、それぞれどちらか単独または両者混合の条件で検討されたものがほとんどであり、両者の違いを比較検討したケースがほとんどみられない。そこで我々は、同じ n-3 系多価不飽和脂肪酸である EPA と DHA の NASH 病態へ対する作用を比較検討した。マウスに高脂肪・高ショ糖・高コレステロール食を与えて NASH を誘発させるモデルで検討したところ、興味深いことに、高脂肪・高ショ糖・高コレステロール食による肝トリグリセリド蓄積に対して、EPA は著明な低減効果を示したが、DHA は明らかな効果を示さなかった。一方、肝臓中コレステロール含量に体しては、EPA・DHA どちらも一定の低減効果を示した。この分子機構を検索するために肝臓中の遺伝子と蛋白レベルを検討したところ、SREBP-1 の活性型が EPA と DHA 両方で著明に抑制されており、de novo 脂肪酸合成・トリグリセリド合成関連遺伝子発現も EPA と DHA 両方で著明に抑制されていたが、その程度は、いずれも EPA の方が強力であった。また、cell-death-inducing DFFA-like effector C（Cidec）や PPAR-γ2 の遺伝子発現は EPA で低下したのに対し、DHA では低下が認められず、油滴形成や脂質貯蔵能が EPA の強力な肝トリグリセリド蓄積抑制に関与している可能性が示された。以上の検討より、脂肪合成や脂質貯蔵系の抑制効果は，DHA と比較して EPA がより強力である可能性が示唆された。次に、炎症および酸化ストレスについて検討したところ、EPA と DHA はどちらも高脂肪・高ショ糖・高コレステロール食により上昇した血中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性の上昇を抑制し、肝障害を改善することが予測された。病理組織学的解析・遺伝子発現・蛋白解析の結果、マクロファージ浸潤程度や、炎症性サイトカインおよび酸化ストレス関連因子の遺伝子および蛋白の発現レベルに対しては、EPA と DHA 両方が低下させたが、全ての項目において DHA の方が EPA より効果が大きく、肝における抗炎症作用は EPA よりも DHA の方が強いことが示唆された[34]。Depner らも、LDL 受容体欠損マウスに「ウエスタンダイエット」を与えて誘発した NASH モデルにおいて、EPA よりも DHA の方が炎症・酸化ストレス・線維化に対する抑制効果が強かったことを示している[35]。現時点ではこれら 2 種類の n-3 系多価不飽和脂肪酸の機能の違いについて結論づけるに至らず、更なるデータの蓄積が望まれるが、これらのデータは肝脂肪化や炎症の程度など NASH の病態により、それぞれの有用性を生かした使い分けができる可能性が示唆されている。

ヒトの NAFLD に対する n-3 系多価不飽和脂肪酸の効果は、一定程度示されている。Parker らや Kathy らのシステマティックレビューによるメタアナリシスでは、n-3 系脂肪酸が肝臓の脂質蓄積を減少すると結論づけている[36, 37]。一方、ヒトの NASH 患者における n-3 系多価不飽和脂肪酸の効果は未だはっきりしておらず、主として NAFLD activity score（NAS）の改善を指標としたものでは EPA 単独投与または DHA+EPA 製剤の投与のいずれもはっきりとした効果を示していない[23, 37]。しかしながら、n-3 系多価不飽和脂肪酸の NASH に対する効果について、いずれの論文でも否定的な意見ではなく、投与量や期間など、更なる検討が望まれるとされている。

7．NAFLD/NASH とトランス脂肪酸

トランス脂肪酸は、コーデックス委員会において、「少なくともひとつ以上のメチレン基で隔てられたトランス型の非協約炭素－炭素二重結合を持つ一価不飽和脂肪酸および多価不飽和脂肪酸のすべての幾何異性体をいう」と定義されている。トランス脂肪酸の生成過程は、油脂の加工などで植物油に工業的水素添加で出来るものと天然由来のものに大別される。前者によって生じる主なトランス脂肪酸は、エライジン酸（t-C18:1n-9）であり、マーガリンやショートニングに多く含まれている。その他、高温加熱によって生じる主なトランス脂肪酸は、リノール酸の幾何異性体（9c,12t-C18:2, 9t,12c-C18:2）やエライジン酸(9t,12t-C18:2)などが多く含まれる。一方、乳・乳製品や反芻動物の肉には、主にバクセイン酸（t-C18:1n-7）が含まれている。トランス脂肪酸の過剰摂取は動脈硬化による心血管疾患の危険因子となることが報告されている[38]が、それらの多くはトランス脂肪酸の摂取が多い欧米人を対象としたものである。また、油脂の加工でできるトランス脂肪酸と天然由来のトランス脂肪酸では健康に及ぼす影響に違いがあるのかどうかなど、どのトランス脂肪酸が健康に悪影響を及ぼすかについては未だ十分な証拠がない。

NAFLD/NASH とトランス脂肪酸の関係については、トランス脂肪酸が多く含まれている油が植物油やラード

と比較して肝臓の脂肪化と肝障害を促進し、それには肝での脂質合成促進や肝細胞のネクローシス・アポトーシス促進、クッパー細胞のサイトカイン分泌促進などが関与していることなどが報告されている[39, 40]。

世界保健機構（WHO）は、トランス脂肪酸の摂取を総エネルギーの１％未満に抑えるよう目標値を設定している。日本では、食品安全委員会が、日本人の大多数の摂取量が WHO の目標を下回っているとして、通常の食生活における健康への影響が小さいと結論付けたため、規制を特に設けていない。一方、米食品医薬品局（FDA）は、2018 年 6 月からトランス脂肪酸の食品への添加を原則禁止とした。カナダでも、2018 年 9 月より添加が禁止される法律が施行される。これらの流れを受け、食品業界では、食品中のトランス脂肪酸低減に取り組み、これまで使用されていた加工油脂の利便性やコストを継承するものとして、トランス脂肪酸が含まれていないショートニングなどの開発を進めている。我々は、これまで使用されていたトランス脂肪酸含有ショートニングと、トランス脂肪酸が含まれていないショートニングの脂肪酸組成を測定した。その結果、トランス脂肪酸非含有ショートニングでは、トランス脂肪酸はほぼ検出されず、その代りにパルミチン酸のような飽和脂肪酸が、ラードなど動物性脂肪よりもかなり多く含まれていた。トランス脂肪酸代替品が健康へ与える影響については現時点でほとんど情報が無いため、今後のデータ蓄積が望まれており、我々も NAFLD/NASH 病態に着目して動物実験による研究を行っているところである。

８．NAFLD/NASH とリン脂質

近年では、高分解能ガスクロマトグラフィー質量分析（GC-MS）・液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）や液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）など分析技術の進歩により、脂肪酸だけでなく、エイコサノイドなどの脂肪酸代謝産物やリン脂質など、様々な脂質成分を幅広く測定できるようになってきた。リン脂質は、細胞膜の主要な構成要素であり、リン脂質が隙間なく並んで脂質二重層を形成し、様々なシグナルを調整している。NAFLD/NASH に関しては、これまでに、正常肝・単純性脂肪肝・NASH でリン脂質のひとつであるホスファチジルコリンの脂肪酸組成が異なること、リン脂質リモデリング代謝の変化が炎症性エイコサノイド産生に関与している可能性があることなどが指摘され始めている[41, 42]。また、非肥満 NASH 患者において、ホスファチジルエタノールアミンからホスファチジルコリンを合成する酵素であるホスファチジルエタノールアミン N- メチルトランスフェラーゼ（PEMT）の発現低下がみられることも報告されている[43]。これらの新しい知見は、今後、肥満を伴わない NASH の新規治療開発に活用できるものと期待される。我々も現在、重篤 NASH 病態モデル動物に共通して変動するリン脂質の脂肪酸組成変化を見出しており、解析を進めているところである。

９．おわりに

本稿では、NAFLD/NASH 病態形成と脂質の関係について概説した。生体内には様々な種類の脂質が存在しており、それらはそれぞれ多彩な生理機能を持ち、病態形成にも関与している。しかしながら、その分子メカニズムは未だ十分に解明されておらず、今後は脂質代謝機構や特異的受容体の同定を含めた作用機序の詳細な解明が重要な課題である。また、リピドミクス解析の発展により、全く新しい脂質の代謝産物や代謝機構の解明も期待される。さらに、脂質は三大栄養素のひとつであり食事の中でも重要な位置を占めるため、脂質代謝と病態との関係性に関する知見の構築は NAFLD/NASH を含めた生活習慣病の治療法だけでなく、食生活を介した予防法の開発の点からも期待される。

＜謝辞＞

本稿は、2018 年 1 月にバミューダ島で開催された ILSI Annual Meeting において、Malaspina International Scholar Travel Grant Award という若手の研究者に対して贈られる賞をいただいたご縁で執筆の機会をいただいたものである。同賞を受け、この度の機会を与えていただいたことについては、身に余る光栄と存じ、篤く御礼申し上げる次第である。

ILSI Annual Meeting では、世界中の食品栄養の研究・産業等に関わる方々と、今後の食品栄養の在り方等

について議論することができ、大変有益であったとともに、私自身にとって、今後の発奮材料となった。安川拓次 ILSI Japan 理事長および宇津敦 前 ILSI Japan 事務局長をはじめ、ILSI Japan 関係の方々には、さまざまな面でサポートいただき、この場を借りて感謝申し上げる。

＜参考文献＞

1) Eguchi, Y., et al., Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. J Gastroenterol, 2012. 47(5): p. 586-95.
2) Hashimoto, E. and K. Tokushige, Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. J Gastroenterol, 2011. 46 Suppl 1: p. 63-9.
3) Ng, M., et al., Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet, 2014. 384(9945): p. 766-81.
4) Liu, C.J., Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Asian people who are not obese. J Gastroenterol Hepatol, 2012. 27(10): p. 1555-60.
5) Day, C.P. and O.F. James, Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Gastroenterology, 1998. 114(4): p. 842-5.
6) Tilg, H. and A.R. Moschen, Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. Hepatology, 2010. 52(5): p. 1836-46.
7) Mendez-Sanchez, N., et al., New Aspects of Lipotoxicity in Nonalcoholic Steatohepatitis. Int J Mol Sci, 2018. 19(7).
8) Cusi, K., Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. Gastroenterology, 2012. 142(4): p. 711-725 e6.
9) Marra, F. and G. Svegliati-Baroni, Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. J Hepatol, 2018. 68(2): p. 280-295.
10) Zambo, V., et al., Lipotoxicity in the liver. World J Hepatol, 2013. 5(10): p. 550-7.
11) Matsuzawa, N., et al., Lipid-induced oxidative stress causes steatohepatitis in mice fed an atherogenic diet. Hepatology, 2007. 46(5): p. 1392-403.
12) Bieghs, V., et al., LDL receptor knock-out mice are a physiological model particularly vulnerable to study the onset of inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. PLoS One, 2012. 7(1): p. e30668.
13) Mari, M., et al., Mitochondrial free cholesterol loading sensitizes to TNF- and Fas-mediated steatohepatitis. Cell Metab, 2006. 4(3): p. 185-98.
14) Yasutake, K., et al., Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol. Scand J Gastroenterol, 2009. 44(4): p. 471-7.
15) Enjoji, M., et al., NPC1L1 inhibitor ezetimibe is a reliable therapeutic agent for non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. Lipids Health Dis, 2010. 9: p. 29.
16) Suganami, T., et al., Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. 27(1): p. 84-91.
17) Shi, H., et al., TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. J Clin Invest, 2006. 116(11): p. 3015-25.
18) Suzuki, A., et al., c-Jun N-terminal kinase-mediated Rubicon expression enhances hepatocyte lipoapoptosis and promotes hepatocyte ballooning. World J Gastroenterol, 2016. 22(28): p. 6509-19.
19) Cao, H., et al., Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. Cell, 2008. 134(6): p. 933-44.
20) Wen, H., et al., Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. Nat Immunol, 2011. 12(5): p. 408-15.
21) Matsuzaka, T., et al., Elovl6 promotes nonalcoholic

steatohepatitis. Hepatology, 2012. 56(6): p. 2199-208.

22) Scorletti, E., et al., Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome* study. Hepatology, 2014. 60(4): p. 1211-21.

23) Sanyal, A.J., et al., No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. Gastroenterology, 2014. 147(2): p. 377-84 e1.

24) Jump, D.B., et al., Impact of dietary fat on the development of non-alcoholic fatty liver disease in Ldlr-/- mice. Proc Nutr Soc, 2016. 75(1): p. 1-9.

25) Delarue, J. and J.P. Lalles, Nonalcoholic fatty liver disease: Roles of the gut and the liver and metabolic modulation by some dietary factors and especially long-chain n-3 PUFA. Mol Nutr Food Res, 2016. 60(1): p. 147-59.

26) Yahagi, N., et al., A crucial role of sterol regulatory element-binding protein-1 in the regulation of lipogenic gene expression by polyunsaturated fatty acids. J Biol Chem, 1999. 274(50): p. 35840-4.

27) Sekiya, M., et al., Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. Hepatology, 2003. 38(6): p. 1529-39.

28) Takeuchi, Y., et al., Polyunsaturated fatty acids selectively suppress sterol regulatory element-binding protein-1 through proteolytic processing and autoloop regulatory circuit. J Biol Chem, 2010. 285(15): p. 11681-91.

29) Montagner, A., et al., Liver PPARalpha is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD. Gut, 2016. 65(7): p. 1202-14.

30) Oh, D.Y., et al., GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. Cell, 2010. 142(5): p. 687-98.

31) Raptis, D.A., et al., GPR120 on Kupffer cells mediates hepatoprotective effects of omega3-fatty acids. J Hepatol, 2014. 60(3): p. 625-32.

32) Nakamoto, K., et al., DHA supplementation prevent the progression of NASH via GPR120 signaling. Eur J Pharmacol, 2018. 820: p. 31-38.

33) Schwab, J.M., et al., Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. Nature, 2007. 447(7146): p. 869-74.

34) Suzuki-Kemuriyama, N., et al., Different Effects of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids on Atherogenic High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice. PLoS One, 2016. 11(6): p. e0157580.

35) Depner, C.M., K.A. Philbrick, and D.B. Jump, Docosahexaenoic acid attenuates hepatic inflammation, oxidative stress, and fibrosis without decreasing hepatosteatosis in a Ldlr(-/-) mouse model of western diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. J Nutr, 2013. 143(3): p. 315-23.

36) Parker, H.M., et al., Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol, 2012. 56(4): p. 944-51.

37) Musa-Veloso, K., et al., Systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies on the effectiveness of long-chain omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Nutr Rev, 2018. 76(8): p. 581-602.

38) Mozaffarian, D., et al., Trans fatty acids and cardiovascular disease. N Engl J Med, 2006. 354(15): p. 1601-13.

39) Dhibi, M., et al., The intake of high fat diet with different trans fatty acid levels differentially induces oxidative stress and non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats. Nutr Metab (Lond), 2011. 8(1): p. 65.

40) Obara, N., et al., Possible involvement and the mechanisms of excess trans-fatty acid consumption in severe NAFLD in mice. J Hepatol, 2010. 53(2): p. 326-34.

41) Wattacheril, J., et al., Differential intrahepatic phospholipid zonation in simple steatosis and nonalcoholic steatohepatitis. PLoS One, 2013. 8(2):

p. e57165.
42) Hall, Z., et al., Lipid zonation and phospholipid remodeling in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 2017. 65(4): p. 1165-1180.
43) Nakatsuka, A., et al., Insufficiency of phosphatidylethanolamine N-methyltransferase is risk for lean non-alcoholic steatohepatitis. Sci Rep, 2016. 6: p. 21721.

略歴

煙山　紀子（けむりやま　のりこ）医学博士

2005 年 3 月　東京農業大学 応用生物科学部 栄養科学科 管理栄養士専攻 卒業

2011 年 3 月　東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 分子内分泌内科 博士課程 卒業 医学博士

2009 年 4 月～ 2011 年 3 月　日本学術振興会特別研究員 DC2 東京医科歯科大学 内分泌内科学

2011 年 4 月～ 2014 年 3 月　日本学術振興会特別研究員 PD 筑波大学 内分泌代謝・糖尿病内科

2014 年 4 月～現在　東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科 助教

化学物質や医薬品などの安全性評価に用いる動物実験代替法の技術開発の現状と展望

国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター　安全性予測評価部
兼　日本動物実験代替法評価センター
小島　肇夫

要　旨

化学物質や医薬品などの安全性評価に用いる、哺乳動物を用いない試験法（*in vitro* または *in chemico* 試験法）として、従来から多くの局所毒性（皮膚刺激性、眼刺激性、皮膚感作性等）、遺伝毒性、内分泌かく乱スクリーニング試験法が開発されてきた。これらの中から、昨今、経済協力開発機構（OECD）においては、20 以上の動物を用いない試験法の試験法ガイドラインが公定化されている。ただし、公定化された試験法は上記分野に限られ、反復投与毒性、生殖毒性、発がん性、薬物動態などの全身毒性を代替できる試験法は公定化されていない。一方、*in silico* として、OECD 定量的構造活性相関（QSAR）ツールボックスや市販ソフトも汎用されているが、もっとも有望な手法はリードアクロス（構造的に類似する物質の有害性データを活用する手法）とされている。

このような状況下、我が国においても、ここ数年の間で創薬スクリーニングや安全性薬理の一環で、心毒性、神経毒性、肝毒性、腎毒性等を予測する *in vitro* 試験法および *in silico* を開発するために、新たなプロジェクトや組織の活動が進行している。例えば、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）を中心に、“ヒト iPS 細胞を用いた新規 *in vitro* 安全性薬理試験法の構築”、“再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発（AMED MPS プロジェクト）”、経済産業省の *in silico* プロジェクトとして、“毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法の開発（AI-SHIPS）” などである。これらの大型プロジェクト等における技術革新により、新規の *in vitro* 試験法や *in silico* が開発される、新たな毒性評価法時代の到来を期待している。

＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊

<Summary>

As safety evaluation test methods without experimental animals, *in vitro* and *in chemico* test methods have been developed to date. Recently the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) has officially adopted more than 20 non-animal test methods guidelines. However, the officially adopted methods are limited to those for local toxicity (such as ocular irritation, skin corrosion & skin irritation, skin sensitization), genotoxicity, endocrine disrupter screening etc.; there is no officially adopted test methods which replace the existing systemic toxicity test methods.

In such circumstances, new projects and organizations have been activated in these few years in Japan in order to develop non-animal test methods and *in silico* which predict cardiotoxicity, neurotoxicity, hepatotoxicity,

Present Situation and Perspectives of a Technical Innovation on an Alternative to Animal Test Method for a Safety Assessment of Chemicals and Pharmaceuticals

HAJIME KOJIMA, Ph.D,
Div. of Risk Assessment and Japanese Center for the Validation of Alternative Methods,
National Center for Biological Safety and Research,
National Institute of Health Sciences, Japan

nephrotoxicity, etc. supported by the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) and Ministry of Economy, Trade and Industry (METI). By new non-animal test methods and *in silico* been developed through technological innovations in such large projects, new toxicity evaluation methods are expected to emerge.

1．緒言

動物実験代替法（以下、代替法と記す）とは、動物実験の３Rs を前提に既存の動物実験を代えていくことを指す[1]。動物実験の３Rs とは、Russel と Barch が提唱した使用動物数を削減すること（Reduction）、実験動物の苦痛軽減と動物福祉を進めること（Refinement）、および動物を用いない、あるいは系統発生的下位動物を用いる試験法に置換すること（Replacement）、という原則を指す[2]。ゆえに、代替法について説明するには、３Rs すべてについて触れねばならない。ただし、本稿の執筆にあたり、代替法における技術開発の動向についてまとめることを依頼されたことから、動物実験の中で Replacement に特化すべきと考えた。よって本稿では哺乳動物を用いない試験法（*in vitro* または *in chemico* 試験法）または *in silico* について記載し、Reduction や Refinement の動向には触れていないことをご了承頂きたい。以降、化学物質や医薬品などの安全性評価のための新規の動物を用いない試験法や *in silico* の現状と展望についてまとめた。

2．背景

動物実験の３Rs は欧州を中心に高まり、最近では動物実験の種々の国際規制に関与している。例えば、EU では 2009 年の化粧品における動物実験の禁止に続き、2013 年３月より、化粧品に配合される新規成分の動物実験禁止が施行された[3]。この状況は EU だけの問題に留まらず、世界に波及しつつあり、国際化粧品規制協力（ICCR : International Cooperation on Cosmetic Regulation）でも、その課題の一つとして代替法を用いた安全性評価に取り組んでいる。2014 年には *In Silico* Approaches for Safety Assessment of Cosmetic Ingredients の報告書が公表され[4]、2017 年から Integrated Strategies for Safety Assessments of Cosmetic Ingredients の報告書も公表されている。

医薬品においては、医薬品規制調和国際会議（ICH : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）が、動物試験法の改善と代替法の利用を求めている[5]。これまでに、遺伝毒性、光安全性、生殖毒性試験などのガイドラインの中で、代替法の利用が言及されている。動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議（VICH : International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products）においても、2007 年に３Rs の宣言を示し、各地域間の *in vitro* 試験法の採択に障壁がなくなり、試験の繰り返しを避けることを期待している[6]。国際標準化機構（ISO : International Organization for Standardization）では、動物福祉のガイダンスが作成されるなど、医療機器の標準化に影響しつつある[7]。化学物質に関しては、経済協力開発機構（OECD : Organisation for Economic Co-operation and Development）が安全性を評価する際に、３Rs への配慮を求めている。

ただし、これらの背景を動物福祉、動物実験の３Rs への配慮だけの問題と片付けては、いけない。この根本には米国科学アカデミーが 2007 年に示した「21 世紀の毒性学」がある[8]。今世紀は、これまでの動物実験主体の安全性評価から、作用機構に依存した *in vitro* 試験法、*in silico* の利用に切り替えていくべきとの方針である。

この方針を受け、2008 年より、Tox21 として、米国環境保護庁（US EPA: United States Environmental Protection Agency）の NCCT（National Center for Computational Toxicology）、NCATS（National Center for Advancing Translational Sciences）と米国国立環境健康科学研究所（NIEHS: National Institute of Environmental Health Sciences）内の National Toxicology Program を含むアメリカ国立衛生研究所（NIH：National Institute of Health）および米国食品医薬品局（US FDA: United States Food and Drug Administration）が連邦共同研究を始めた。Tox21 では、特定の化学物質がヒトの健康に悪影響を及ぼすかどうかを迅速にテストする新しい方法を開発しており、NCATS に収容されたハイスループットのロボッ

トスクリーニングシステムを使用して、毒性をもたらす可能性のある約 10,000 種類の化学物質を 70 以上の試験法で評価している。Tox21 でアッセイされる物質には、化学物質、農薬、食品添加物 / 汚染物質、および医療用化合物などの多様な製品が含まれる。

また、Tox21 への US EPA の貢献の一つが、ToxCast プロジェクトである。US EPA が関心のある約 1,800 種類の環境化学物質を 700 以上の試験法で評価している。これらのデータを用いて、予測モデルを構築し、化学物質の優先評価の順位付けを行っている。

表 1　動物実験代替法（置き換え）が関係した OECD のヒト健康に関与する TG（2018）
Table 1　Non-animal alternative test methods in the OECD TG for human health

TG No.	TG 名称
皮膚腐食性試験（3TG, TG431 には 4 つの皮膚モデルが含まれる）	
430	*In vitro* 皮膚腐食性：経皮電気抵抗試験（TER）
431	*In vitro* 皮膚腐食性：ヒト皮膚モデル試験
435	皮膚腐食性評価のための in vitro 膜バリア試験法
皮膚刺激性試験（ 1 TG, TG439 には 4 つの皮膚モデルが含まれる）	
439	*In vitro* 皮膚刺激性：再構築ヒト表皮試験法
光毒性試験（1TG）	
432	*In vitro* 3T3 NRU 光毒性試験
眼刺激性試験（5TG, TG492 には 3 つの角膜モデルが含まれる）	
437	i）眼に対する重篤な損傷性を引き起こす化学品、および ii）眼刺激性または眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、ウシ角膜を用いる混濁度および透過性試験法
438	i）眼に対する重篤な損傷性を引き起こす化学品、および ii）眼刺激性または眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、ニワトリ摘出眼球を用いる試験法
460	眼腐食性物質および眼に対する重篤な刺激性物質を同定するためのフルオレセイン漏出試験法
491	i）眼に対する重篤な損傷性を引き起こす化学品、および ii）眼刺激性または眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、*in vitro* 短時間曝露法
492	眼刺激性または眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、再構築ヒト角膜試験法
皮膚感作性試験（3TG, TG442D には 2 試験法、TG442E には 3 試験法が含まれる）	
442C	*In chemico* 皮膚感作性：ペプチド結合性試験（DPRA）
442D	*In vitro* 皮膚感作性：角化細胞株レポーターアッセイ（KeratinoSens, Lu-Sens）
442E	*In vitro* 皮膚感作性：ヒト細胞株活性試験（h-CLAT,U-Sens, IL-8 Luc assay）
内分泌スクリーニング（4TG, TG455 には 2 つの試験法、TG493 には 2 試験法が含まれる）	
455	性能基準 TG　化学物質のエストロゲンアゴニスト活性の検出を目的とした、安定に形質移入されたヒトエストロゲン受容体 - α の転写活性化（STTA）試験
456	H295R 細胞ステロイド生合成アッセイ法
458	アンドロゲン受容体（AR）作動・拮抗剤検出安定トランスフェクトトランス活性化（STTA）試験
493	性能基準 TG 化学物質のヒト組み換えエストロゲンレセプター（hrER）in vitro 法　ER 結合アフィニティ
遺伝毒性試験（5TG）	
471	細菌復帰突然変異試験
473	哺乳類の *in vitro* 染色体異常試験
476	Hprt 遺伝子と xprt 遺伝子を用いる哺乳類細胞の *in vitro* 遺伝子突然変異試験
487	哺乳類細胞を用いた *in vitro* 小核試験
490	チミジンキナーゼ遺伝子を用いた哺乳類細胞の *in vitro* 遺伝子突然変異試験
経皮吸収試験（1TG）	
428	*In vitro* 皮膚吸収試験法

OECD:http://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm

３．公定化された試験法の現状

化学物質などの安全性評価法に用いられる国際標準法としては、OECD の試験法ガイドライン（TG：Test Guideline）が著名である。これら TG の中で、ヒト健康に関わる有益な *in chemico* または *in vitro* 試験法として、表１に示すように、2018 年 8 月現在、23 の TG、29 の試験法が採択されている[9]。これらの試験法には、3 次元表皮や角膜モデルを用いた方法やレポーターアッセイが含まれ、昨今の技術革新が反映されている。これらは化学物質のリスク表示識別等に利用され、特に昨今では国連化学品の分類および表示に関する世界調和システム（UN GHS：United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals）の分類に寄与している[10]。日本でも医薬部外品のガイダンス[11]や毒物及び劇物取締法の評価法により[12]、*in vitro* 試験法を用いた評価が可能になるなど普及しつつある。

ただし、これまでに OECD にて TG として採択された *in vitro* 試験法は、腐食性、皮膚刺激性、光毒性、眼刺激性、皮膚感作性、内分泌かく乱、および遺伝毒性等に限られている[9]。安全性評価を行う場合、試験法毎に異なる特徴や技術的限界、適用範囲を把握して、再現性と予測性が高い *in silico*、*in vitro* 試験法を選択せねばならない。しかし、それらを用いても、以下に示す大きな 5 つの問題を抱えている。

①予測性の中でも感度が高い（偽陰性が少ない）方法が開発されるため、偽陽性が多くなる可能性が高い。安全性上で問題ない有用な成分が、市場にでないことになる。

②細胞を用いる試験等では培養液等の溶媒に被験物質を溶解しなければならない。溶媒の選択、溶解性などにより結果が異なる可能性がある。その場合、難水溶性物質や揮発性物質などでの利用の限界が設けられている。

③すべての物質に対して、安全性を担保できる *in silico* や *in vitro* 試験法はない。予測性を高めるために設定された適用範囲がある

④有害性の評価には有用だが、リスク評価はできない。有害性としても、強い毒性や無毒性の評価が可能なだけであり、毒性の強度は評価できない。

⑤安全性評価項目のそれぞれに必要な試験法、例えば、トキシコキネティックス、反復投与毒性試験、生殖毒性試験、発がん性試験などの全身毒性試験においては、ほとんど代替法が開発されていない[13]。

毒性強度やリスク評価のためには、単独で利用できる *in silico* や *in vitro* 試験法はない。試験法の組み合わせが必要となる。例えば、OECD が推奨している化学物質の安全性を統合的に評価するアプローチ（IATA：Integrated Approaches to Testing and Assessment）が参考となる[14]。すなわち、*in vitro* 試験法で陽性となった成分を動物実験なしでリスク評価するためには、適切な適用経路による曝露量を算出し、生理学的薬物動態 PBPK（Physiologically Based PharmacoKinetic）が外挿できる臓器モデルを利用して安全係数を考えねばならない[15]。ゆえに、現状では *in vitro* 試験法で有害性を同定した後、動物実験を用いないとリスク評価はできない。

以上のように、*in silico* や *in vitro* 試験法のみにより安全性を評価できる状況ではない。本来は動物実験の 3 Rs を念頭に[2]、*in vitro* 試験法と動物実験を組み合わせて、ヒト健康リスクを評価すべきである。

４．新技術を用いた毒性試験の代替開発への取り組み

(1) 欧州の動向

EU では 2010 年から進んできた反復投与毒性試験の代替法を検討する SEURAT-1 プロジェクトが 2015 年に終了し[16]、その後継プロジェクトとして、2016 年の 1 月から、EU の“研究と開発の枠組みプログラム Horizon 2020”により設立された 21 世紀における作用機構に基づく毒性試験およびリスク評価を目指した EU-ToxRisk が始まった[17]。3 億ユーロを超える予算により、大規模な共同研究を進める 6 年間のプロジェクトである。代替法の開発、評価および履行を推進する EU 規制 2010/63/EU による動物実験の 3 Rs 原則を基に、新規アプローチ法（NAM：New Approach Methods ）のみを用いて、ヒト健康リスクを曝露に依存して評価する試験戦略を進めている。EU において必須である反復投与毒性や生殖発生毒性に関する多くの法律に広範に対応できる NAM が必要とされている。例えば、毒性経路に基づいたレポーターアッセイ、スフェロイド、吸入・分

布・代謝・排泄（ADME：Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion）チップ、トランスクリプトーム、PBPK モデル、*in silico*、リードアクロス（Read Across：構造的に類似する物質の有害性データを活用する手法）を開発し、ケースレポートを作成することが EU-ToxRisk の目標である。

(2) 米国の動向

US EPA において、“6 パック”と名付けられた農薬の安全性評価に必要な急性経口、急性経皮、急性吸入、眼刺激性、皮膚刺激性、皮膚感作性の 6 項目のデータを 1）*in silico* で評価する、2）情報量を拡大しながら動物実験の削減に取り組む、3）曝露評価を予測する哺乳動物を用いない試験法を開発するために毒性経路の開発を目指す、ということを目指したプロジェクトが開始された[18]。さらに、本年 7 月、US EPA より、代替法の開発と導入を促進する戦略計画が発表され、2016 年に改訂された TSCA（Toxic Substance Control Act）に準じた NAM の開発と履行が示されている[19]。

US FDA においては、その毒性ロードマップの中で、新技術による毒性試験の開発と評価、さらにはそれらの行政利用をゴールとして掲げており、期待できる技術として、生体模倣システム（MPS：MicroPhysiological Systems）や生殖毒性試験の代替、コンピュータ毒性学、定量的構造活性相関（QSAR：Quantitative Structure-Activity（または Affinity）Relationship）、リードアクロスなどの手法を挙げている[20]。

一方、環境保健科学研究所（HESI：Health and Environmental Sciences Institute）では RISK21（Risk Assessment in the 21st Century）という枠組みを作り、化学物質のヒト健康リスクにおける科学的で、明確かつ効果的な評価法の開発を目指している[21]。ヒト健康リスクを判断できる基準を決め、製品レベル、曝露評価などの情報を段階的に集め、ケースレポートを作成している。

(3) OECD の動向

環境毒性や全身毒性試験の代替法を開発する手始めに有害性発現経路（AOP：Adverse Outcome Pathway）の手法が US EPA で確立された。昨今では、EU の JRC（Joint Research Center）も賛同し、OECD もこの開発を積極的に後押ししている[22]。AOP とは，毒性経路を初期の分子的な反応から始まり、細胞レベル、組織レベルで考え、動物実験を経てヒトや環境への影響を毒性作用機構のレベルで把握しようというものである。開発された AOP から主要因子（KE：Key Element）、すなわちバイオマーカーを見つけ、*in silico* や *in vitro* 試験法の開発を促すことを目指している。それらの試験結果と ADME の曝露評価を合わせ、証拠の重みづけ（WE：Weight of Evidence）を網羅した IATA[14] 主導のリスク評価を OECD では推奨しており、その一部として Defined Approach という考え方に基づき、データの行政的な相互受け入れのための検討が進んでいる。この理由として、前述したように、局所毒性を中心とした TG であっても、単独試験法で安全性を担保できる *in silico* や *in vitro* 試験法はないためである。

この他、現在、公定化のために申請されている試験法には、トシキコゲノミックスや間葉系幹細胞、ES 細胞（Embryonic Stem cell）、iPS 細胞（induced Pluripotent Stem cell）などのヒト幹細胞を用いる方法も含まれ、今後も新技術の応用が期待される。ただし、新規の細胞や試験法が開発されることはすなわち、特許やライセンス料などの開発者の権利が発生することを意味する。OECD でも開発者の権利を守りながら、標準化するルール作りが始まっている。

(4) 日本の動向

経済産業省のプロジェクトにおいて、平成 19 年より、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO：New Energy and Industrial Technology Development Organization）プロジェクト（平成 19～22 年度）および経済産業省のプロジェクト（平成 23 年度）にて[23]、有害性評価支援システム統合プラットフォーム（HESS：Hazard Evaluation Support System Integrated Platform）が開発された[24]。ラットを対象とした化学物質の反復投与毒性試験データおよび毒性にかかわる作用機序情報などを集積した毒性知識情報データベースと、ラットやヒトなどの哺乳類における化学物質の代謝情報から構成される知識情報データベースの、2 つのデータベースを備えたシステムである。これら 2 つのデータベースから必要な情報を抽出し、各化学物質間のデータの比較や化学物質の分子構造、物理化学的性質などによる化学物質の分類（カテゴリー化）をし、カテゴリーアプローチによる未試験化学物質の反復投与毒性

の評価を支援することが可能である。このデータベースはOECDのQSARツールボックスの発展に寄与しており[25]、本分野における日本の貢献度は高い。

一方、平成18年度～平成22年度に高機能簡易型有害性評価手法の開発プロジェクトおよび経済産業省のプロジェクト（平成23年度）が遂行され、新たな*in vitro*試験法として、皮膚感作性試験、発がん性スクリーニング（形質転換試験）、生殖毒性試験の代替法開発が進み、その成果の一部はOECDのTG442E（Skin Sensitization Assay: Il-8 Luc Assay）やガイダンス文書（*In Vitro* Bhas 42 Cell Transformation Assay : GD231）の採択につながっている[9]。住友化学株式会社が開発した生殖毒性スクリーニング法（マウス幹細胞をレポーターアッセイとして用いるHand1Luc-EST）も、このプロジェクトの成果の一つであり、OECD TGの作業計画に含まれている。また、平成24年度から28年度には、28日間反復投与試験の動物サンプルから取得した遺伝子発現変動データを活用して有害性を予測する手法の開発や（Tox-Omics）、肝臓毒性、腎臓毒性および神経毒性などの複数の*in vitro*試験法の開発、および迅速かつ効率的に実施できる有害性評価システム等（Tox-*In vitro*）を構築することを目指したプロジェクトも実施された[26]。このプロジェクトの成果により、HESSのデータベースが充実するとともに、人工染色体を用いたレポーターアッセイの新技術が開発された。この技術は一細胞にAOPのKEの遺伝子を複数、安定に搭載できる手法であり、その存在意義は大きいのであるが、まだ検証されていない。

昨年度（平成29年度）からは、これまでのプロジェクト（HESS情報やレポーターアッセイ）の成果を活用し、ADMEや薬理情報を加味して、肝毒性を人工知能（AI : Artificial Intelligence）で評価しようという経済産業省主導のAI-SHIPS「毒性関連ビックデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法の開発」プロジェクトが始まっている[27]。化学物質審査管理法の28日間反復投与毒性の予測に活用できる新たなコン

表2　日本で開発され、OECDで公定化された試験法

Table 2　Test methods developed by Japanese researchers which approved in OECD

TG No.	TGまたはGD名称	分類	試験法名	開発者	成立年
442A	*In vivo*皮膚感作性試験	皮膚感作性	LLNA：DA	（株）ダイセル	2010
442B	*In vivo*皮膚感作性試験	皮膚感作性	LLNA：BrdU-ELISA	（一財）化学物質評価研究機構（CERI）	2010
439	*In vitro*皮膚刺激性：再構築ヒト表皮試験法, EpiDerm, EPISKIN, SkinEthic, LabCyte EPI-MODEL	皮膚刺激性	LabCyte EPI-MODEL 24 SIT	（株）J-TEC	2013
489	*In vivo*コメットアッセイ	遺伝毒性	*In vivo*コメットアッセイ	日本環境変異原学会	2014
491	i) 眼に対する重篤な損傷性を引き起こす化学品、およびii) 眼刺激性または眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、*in vitro* 短時間曝露法	眼刺激性	STE	花王（株）	2015
455	性能基準TG　化学物質のエストロゲンアゴニスト活性の検出を目的とした、安定に形質移入されたヒトエストロゲン受容体-αの転写活性化（STTA)試験	内分泌スクリーニング	ER-STTA	CERI	2016
458	アンドロゲン受容体（AR）作動・拮抗剤検出安定トランスフェクトトランス活性化（STTA）試験	内分泌スクリーニング	AE-STTA	CERI	2016
442E	*In vitro*皮膚感作性試験	皮膚感作性	h-CLAT	花王(株）、（株）資生堂	2016
ガイダンス	*In vitro* Bhas 42 形質転換試験	発がん性	Bhas 42 CTA	（一財）食品薬品安全センター	2016
442E	*In vitro*皮膚感作性試験	皮膚感作性	IL-8 Luc assay	東北大学	2017
492	眼刺激性または眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、再構築ヒト角膜試験法, EpiOcular, SkinEthic, LabCyte CORNEA-MODEL	眼刺激性	LabCyte CORNEA-MODEL EIT	（株）J-TEC	2018

ピュータモデルの開発に期待が集まっている。

一方、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED：Japan Agency for Medical Research and Development）レギュラトリーサイエンスプログラムにおいて[28]、ここ数年の間で創薬スクリーニングまたは安全性薬理の一環で、iPS 細胞を用いた心毒性、神経毒性、肝毒性試験の開発が進み、その中で iPS 細胞由来心筋細胞を用いた薬物誘発催不整リスク予測試験法が ICH での利用に向け、開発されている[29]。肝毒性系の開発も進んでいるが、初代マウス肝細胞、ヒト肝細胞株 HepaRG、凍結ヒト肝細胞、マウス肝細胞の 70 ％以上が正常ヒト肝細胞に置き換えられた「PXB マウス®」[30] の利用などと比較して、やや劣勢であろうか。神経細胞系の開発も進んでいるが、痙攣誘発リスクの予測という限られた範囲での検討が進んでいる。iPS 細胞の創薬スクリーニングへの利用については、AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム（疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病加速プログラム）でも検討が進みつつある[31]。

さらに、昨年度から PBPK モデルの一環として、MPS の AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラムが始まり、腸管ー肝の薬物代謝、血液脳関門（BBB：Blood-Brain Barrier）モデル、腎臓モデルなどの開発のための試験法を産官学で開発する体制が整いつつある[31]。

一方、藤渕らは、化学物質をヒト ES 細胞や iPS 細胞に曝露し、反応した遺伝子発現プロファイルを解析し、その物質の副作用を知ることができるシステムを開発した。このシステムを検討するため、「幹細胞を用いた化合物リスク情報共有化コンソーシアム（scChemRISC）」が結成され、産業界では新しい毒性予測手法として注目されている[32]。

5．おわりに

日本は欧米の Tox21 や動物実験の 3 Rs の取り組みを傍観してきたこともあり、全身毒性を想定した *in vitro* 試験法の開発競争に遅れは取っている。しかし、日本はこれまでに、表 2 に示すように、OECD の TG に 10 試験以上を輩出してきた。OECD の定めた試験法開発や評価の手法を把握しており[1]、試験法開発のトップ集団にいる。その底力から、本格的な全身毒性試験法開発への日本の参入は欧米にとって歓迎すべき存在であるとともに、脅威でもあるに違いない。適切な特許戦略と標準化によって、安全性評価においても、我が国が世界をリードする時代が来ることを大いに期待している。

＜参考文献＞

1) OECD Guidance Document No.34, OECD Series on Testing and Assessment (2005), Available at: http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2005)14
2) Russell, W.M.S. and Burch, R.L. The Principles of Humane Experimental Technique, Available at: http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane_exp/het-toc (2018)
3) Commission Staff Working Documents; Council Directive 76/768/EEC; EN, SEC82004)1210, Available at: http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1976L0768:20100301:en:PDF (2018)
4) ICCR, Available at: https://www.pharmamedtechbi.com/~/media/Supporting%20Documents/The%20Rose%20Sheet/36/ICCR%20In%20Silico%20Report.pdf (2018)
5) 医薬品医療機器総合機構, ICH, Available at: https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0014.html (2018)
6) VICH, Available at: http://slideplayer.com/slide/10583916/ (2018)
7) ISO 10993-2:2006 Biological evaluation of medical devices Part 2: Animal welfare requirements, Available at : http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=36405 (2018)
8) Toxicity Testing in the 21th Century, National Acadeny of Sciences, Washington, DC, USA (2007)
9) OECD, Guidelines for the Testing of Chemicals, Available at: http://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm (2018)
10) 国連 GHS, Available at: http://www.meti.go.jp/policy/chemical_

management/int/files/ghs/GHS_rev5_jp_document.pdf (2018)
11) 医薬品医療機器総合機構, 動物実験代替法, Available at: https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/q-drugs/0002.html (2018)
12) 厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課, 薬生薬審発 0613 第 1 号, 毒物劇物の判定基準の改定について, Available at: http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/doku/tuuti/H290613/20170613tuuti.pdf (2018)
13) Adler, S., et.al., Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: status and future prospects-2010. Arch Toxicol.;85(5):367-485 (2011)
14) Testing and Assessment (IATA), Available at: http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/iata-integrated-approaches-to-testing-and-assessment.htm (2018)
15) 金森　敏幸, 杉浦　慎治, 創薬のための細胞アッセイデバイス, 生物工学　第 92 巻, 171-175 (2014)
16) SEURAT-1, Available at: http://www.seurat-1.eu/ (2018)
17) EU-ToxRisk, Available at: http://www.eu-toxrisk.eu/ (2018)
18) US EPA, Available at: https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-04/documents/session-3-2st-century-toxicology-update.pdf (2018)
19) US EPA, Strategic plan to promote the development and implementation of alternative test methods within the TSCA program, Available at: https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-06/documents/epa_alt_strat_plan_6-20-18_clean_final.pdf (2018)
20) FDA　Roadmap, Available at: https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/UCM587831.pdf (2018)
21) Risk 21, Available at: http://risk21.org/ (2017)
22) OECD Series on Adverse Outcome Pathways, Available at: http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-series-on-adverse-outcome-pathways_2415170x (2017)
23) NITE, Available at: http://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess.html (2017)
24) NEDO, Available at: http://www.nedo.go.jp/activities/ZZ_00157.html (2017)
25) OECD QSAR, Available at: http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm (2018)
26) 経済産業省, Available at: http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/other/kenkyu_kaihatsu/sekiyu.html (2018)
27) AI-SHIPS, Available at: https://www.j-lri.org/files/002-4_6/LRI2017_1515-1545_funatsu.pdf#search=%27AISHIPS%27 (2018)
28) AMED　レギュラトリーサイエンス研究, Available at: https://www.amed.go.jp/pr/amedsympo2017_15-01.html (2018)
29) Ando H, et al. New paradigm for drug-induced torsadogenic risk assessment using human iPS cell-derived cardiomyocytes, J Pharmacol Toxicol Methods. 84:111-127 (2017)
30) PXB マウス, Available at: http://phoenixbio.co.jp/pxb/pxb-mouse.html (2018)
31) AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム, Available at: https://www.amed.go.jp/program/list/01/02/001.html (2018)
32) 幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム (2018) Available at: http://scchemrisc. stemcell informatics.org/index.html

略歴

小島　肇（こじま　はじめ）薬学博士（ペンネーム：小島肇夫）

1983 年　岐阜大学・農学部農芸科学科卒業

1983 年　日本メナード化粧品株式会社入社

1984 ～ 1986 年　国立遺伝学研究所・形質遺伝部留学

1996 年　長崎大学薬学部にて博士号取得

2005 年～ 国立医薬品食品衛生研究所

現職　国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター
安全性予測評価部第二室　室長
日本動物実験代替法評価センター事務局長（http://www.jacvam.jp/）

学会活動：

・日本動物実験代替法学会　国際交流委員長、評議員
・日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会　評議員
・日本環境変異原学会　評議員
・日本毒性学会　評議員、Journal of Toxicological Science　専任査読委員
・安全性評価研究会
・Society of Toxicology
・American Society for Cellular and Computational Toxicology

国際協力：

・OECD　Co-chair on the Working Group of the National Coordinators of the Test Guidelines Programme (WNT)
・ICCR　Co-Chair on the Working group of Alternative test methods

審議会等：

・新エネルギー・産業技術総合開発機構イノベーション推進部ピアレビュー
・独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員
・国立研究開発法人日本医療研究開発機構 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業 PO
・経済産業省　AI-SHIP プロジェクト　サブリーダー
・帝京科学大学　非常勤講師
・日本化学工業協会　LRI 顧問

〔受賞〕

・日本動物実験代替法学会　1998 年論文賞受賞
・日本動物実験代替法学会　2000 年論文賞受賞
・日本動物実験代替法学会　2003 年論文賞受賞

＜研究所紹介＞

ロート製薬の研究開発の中核基地「リサーチビレッジ京都」の研究紹介

健康づくりで社会に貢献するために「アイケア」、「スキンケア」、「食品」そして「再生医療」に挑戦

ロート製薬株式会社
経営戦略推進本部 ディレクター
兼　R&D 事業 特任部長
兼　基礎研究開発部 部長
本間　陽一

要　旨

ロート製薬は、胃薬・目薬の製造販売から始まり、現在では「スキンケア」もビジネスの大きな柱となっています。スキンケア分野への参入は、米国メンソレータム社の商標専用使用権を取得したこと、その後、経営権を取得したことが大きな切っ掛けとなりました。またアイケアで培ってきた角膜細胞を使った研究が皮膚研究に応用できたこと、さらにドラッグストアで化粧品の取り扱いが殆どなかった時代から店舗と一緒に売場を作ってきたことも新規参入できた要因だったと考えています。オープンイノベーションを活かした研究所では、性別・国籍にかかわらず多くの研究員が活躍していることに加え、他社とのコラボレーションも積極的に進めています。今後は「アイケア」、「スキンケア」に続いて、新規事業として「食品」、「再生医療」にも展開を現在進めています。弊社のコーポレートスローガン「Never Say Never」の精神で、世の中を健康にするために不可能だと思われる課題にも挑戦していきます。

＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊

<Summary>

ROHTO started the manufacture and sale of stomach medicine and eye drops, and "skin care" is also one of major pillar of business now. After exclusively acquiring the right to use the trademark of the Mentholatum Company in USA, we entered the skin care field. After that, we increased sales and acquired management rights. Several factors overlapped and we were able to enter the skincare field newly. For example, research using corneal cells cultivated in eye care could be applied to skin research. We have made markets with stores before drug store sells cosmetics. In laboratories that make use of open innovation, in addition to the active participation of many researchers regardless of gender and nationality, we are also proactively promoting collaboration with other companies. Following "Eye care" and "Skin care" in the future, we are also expanding into "food" and "regenerative medicine" as new businesses. We will challenge making the world healthy with the spirit of our corporate slogan "Never Say Never".

＜ Research Institute of ILSI Japan Members ＞
Research Introduction of "Research Village Kyoto" That Is Rohto Pharmaceutical R&D Center.
Our Challenge to Contribute to Society through Health Promotion of "Eye Care", "Skin Care", "Food" and "Regenerative Medicine".

YOICHI HONMA
ROHTO Pharmaceutical Co., Ltd.
Director of Corporate Strategy Promotion Headquarters
R & D business special manager
Director of the basic research and development department

１．胃薬・目薬から「スキンケア」へ

ロート製薬（本社・大阪市）の歴史は、1899（明治32）年にさかのぼります。山田安民が創業した「信天堂山田安民薬房」が、胃腸薬の「胃活」を発売。その10年後には、点眼薬の「ロート目薬」を発売します。処方した井上豊太郎医師がドイツに留学していた頃の恩師、ロートムンド博士の名前を商品名にいただきました。感染症のトラホームが非常に流行した時代です。失明予防に貢献しました。

当時はスポイトのようなもので目薬を差していましたが、瓶を指で押さえて点眼できる新しい容器を1931（昭和6）年に開発し、爆発的に売れました。お客さまの使いやすさへのこだわりが、当社の昔からの特長になっています。

「クイズダービー」、「SMAP×SMAP」などの人気番組を提供し、広告宣伝の積極的な活用で、胃腸薬と目薬の会社というイージが強かったのですが、1975年に米国メンソレータム社の商標専用使用権を取得。その後、経営権も取得して100 %子会社としました。世界中の家庭で長年使われてきた外皮薬「メンソレータム」との接点をきっかけに、スキンケアへの注力が始まりました。

２．肌の再生力に着目・機能性化粧品

会長の山田邦雄は創業家の4代目ですが、社長に就任した1999年に経営方針を大きく変えました。胃腸薬、目薬と皮膚科用薬に加えて、新しく機能性化粧品の分野に挑戦。ビタミンCを高濃度に配合した美容液「オバジ」を2001年に発売します。傷がついても治っていくように、肌には再生する力があります。本来持っているその力を引き出すことで、肌を健康にしようという、米国で美容クリニックを開業しているオバジ医師の考え方に基づきました。

2004年には保湿性が高いヒアルロン酸を配合した「肌ラボ」を発売します。ヒアルロン酸は体の中にある機能性成分で、ドライアイへの効果を研究していました。目と皮膚は体の一番表面にあって、共通点が結構多いのです。目の研究をしていた私たちが、皮膚の研究も始めたことが強みのひとつになっています。主な販路はドラッグストアです。高価なガラスの瓶よりは詰め替えが可能な容器にして、リーズナブルな価格で、という考え方で臨みました。

機能性化粧品が好評を博し、売り上げは急速に伸びましたが、色々な業種からの化粧品市場への参入が増えました。さらに勝負していくには、しっかりした基礎研究が重要です。研究拠点は大阪市生野区の本社工場と三重県伊賀市の「上野テクノセンター」に設けていましたが、2006年に「ロートリサーチビレッジ京都」（略称RVK）を開設しました。上野テクノセンターは、現在は最新技術を集結した製造と物流の拠点で、研究機能は置いていません。

写真１　「ロートリサーチビレッジ京都」外観

３．機能性食品への展開

「ロートリサーチビレッジ京都」開所の目的は、再生医療や病気予防、新規素材探索など多くの研究を推進し、国民の健康に寄与する成果を残すことでした。ここには多くのベンチャー企業や若手研究者が集い、現在でもさまざまな新しい研究が行われています。

開所当時に参画していたファーマフーズ（京都市）は、卵の持つ栄養素に関する研究には定評があり、独自の卵黄ペプチド「ボーンペップ」の研究・開発に成功。ボーンペップを摂取することが、骨の形成に作用することを突き止めました。そして、ロート製薬とファーマフーズが共同研究を進めた結果、カルシウムとボーンペップを併用することで、カルシウム単体よりも骨の形成を促進させること、骨密度を向上させることを解明しました。

世の中ではカルシウム不足が叫ばれ、特に成長期（7

～14 歳）の摂取量の大幅な低下傾向が続いていました。その背景は、飲料の多様化でカルシウム源である牛乳の摂取量自体が減少傾向にあること、牛乳嫌いの子供が依然として多いことが考えられています。

そこで、成長期に必要なカルシウムがきちんと摂れて牛乳に混ぜておいしく飲めるような形態、製薬会社で培った技術を応用してできる粉状の商品、カルシウムと相性が良く信頼できる研究成果のある素材（ボーンペップ）を採用しました。

４．目薬から飲む「アイケア」へ

2015 年に目のサプリメントとして機能性表示食品「ロート V5 粒」を発売しました。ロート製薬は、1909 年に当社として初の目薬「ロート目薬」を発売以来、時代に応じて変化する人々の「目の病気」「目に対する意識」を察知した商品を提供し続けています。1964 年に発売した「V・ロート」目薬を初代とする「ロート V」ブランドは、疲れ目をはじめとするさまざまな症状にマルチに効く処方と差し心地にこだわった商品を提供し、お客さまに長くご支持いただいているアイケアブランドです。目薬でお客様の目の健康に貢献してきた目薬トップメーカーのロート製薬から、エビデンスに基づき目の健康維持をサポートする機能性表示食品を「ロート V」シリーズから発売しました。

目の見る力には５つの部位（網膜、毛様体筋、水晶体、角膜、血管）などが関わっており、年齢を重ねることや生活習慣などが原因で、目の機能が低下し、物が見えにくくなることもあります。その中で網膜は映像を映し出すスクリーンのようなもので、特に物を見るために大切な「黄斑部」は、ルテイン、ゼアキサンチンという黄色の色素によってダメージから守られています。加齢などによって黄斑色素が減ると、紫外線やブルーライトのような外的刺激により網膜がダメージを受けやすくなります。網膜には、加齢黄斑変性、黄斑上膜、黄斑円孔等の様々な疾患があることが知られています。

「ロート V5 粒」はロート製薬が長年続けてきた目の研究成果が詰まったサプリメントです。

５．近視抑制の研究

近年、視力の悪いこどもが増えています。文部科学省の学校保健統計調査によると、（裸眼視力 0.3 未満の小学生は 2017 年では 8.7 %、高校生になると 33.9 %で、）約 35 年間で小学生は約 3.3 倍、高校生は約 1.3 倍に急増しており、視力低下の低年齢化も問題視されています。

世界的にも、近視の急増が問題となっています。オーストラリアのブライアン・ホールデン視覚研究所の予測では、2010 年には 19 億 5,047 万人だった世界の近視人口は、2050 年には 47 億 5,769 万人に達し、また、2050 年には世界中で 9 億 3,800 万人が失明リスクのある強度の近視になると推計されています。強度の近視は失明や視覚障害につながる恐れもあり、単に眼鏡をかければいいというのではなく、適切な近視予防・進行抑制の方法が求められているのです。

近視が急激に増えた原因を突き止めようと世界中で研究が進んでいる中、科学的根拠の高い事象として、今、研究者たちが注目しているのが「屋外で遊ぶ時間」が近視に与える影響です。

小学生を対象にした米国の研究では、1 日 2 時間超、屋外活動をしている子どもは、両親が近視でも近視発症率が低いとの報告があります。何もしなければ両親とも近視の子どもは 6 割が近視になりますが、1 日 2 時間超、屋外活動をしていれば、近視発症率は 3 分の 1 以下に減り、屋外活動をしない片親だけ近視の子どもや両親とも近視でない子どもよりも低かったのです。また、オーストラリアの研究では、屋外活動時間が長ければ、近くを見る作業の時間の多少にかかわらず近視のリスクが下がることが示されました。また、体を動かすこと自体の近視抑制効果を調べた研究で、屋内での運動は屋外での運動に比べて近視のリスクを減らす効果が少ないことがわかっています。これらにより、太陽光の重要性が認識されるようになりました。

そして、太陽光に含まれる「バイオレット・ライト」に着目して研究を進めているのが、慶應義塾大学医学部眼科学教室です。

近視は目の「眼軸」が伸びることによって起こります。同教室の近視研究チームは、近視の実験モデルとして確立されているヒヨコを使った試験を行い、可視光線の中で最も波長の長い 360～400 nm のバイオレット・ライ

トを浴びると、眼軸が伸びる現象が抑えられ、近視の進行が抑えられることを確認しました。そのメカニズムに関わっていると考えられるのがEGR1という“近視進行抑制”遺伝子です。

ロート製薬は慶應義塾大学医学部眼科学教室の近視研究チームとの取り組みにより、200以上の素材の中から、バイオレット・ライトと同様にEGR1の発現量を増やし、近視進行抑制に有効と考えられる「クロセチン」を発見しました。

クロセチンはクチナシの実に含まれる黄色の色素で、抗酸化作用を持つカロテノイドの一種です。目の疲れや、ピント調節機能を整える機能性表示食品の成分として受理されているほか、肌のシミやくすみの軽減にも有用と考えられています。

慶應義塾大学医学部眼科学教室では、近視の実験モデルのマウスを使った試験で、クロセチンを含むエサを3週間食べ続けたマウスでは、食べなかったマウスに比べ、眼軸長の伸びが抑えられていたことを確認。この研究成果は同教室より2017年9月に英国バーミンガムで開催された国際近視学会で発表されました。

今後、ヒトの近視に対する効果の確認などの研究を進め、子供の近視進行抑制に有用な商品の開発につなげていきたいと考えています。

6．研究者100人　半数は女性

RVKの敷地面積は約4万8,400平方メートルです。事務棟など4つの棟があり、人員は約120人。このうち研究者が約100人です。平均年齢36.7歳。ほぼ半数が女性です。スキンケアでも美容関係の研究については、女性ならではのところがあります。結婚し出産した後も、子育てしながら研究を継続できる仕組みづくりを、試行錯誤しながらやっています。

中庭には広々とした日本庭園があります。事務棟の社員食堂から景色を望むと、気分がリフレッシュします。社員が気持ちよく働ける環境という点も、経営者がこの土地の購入を決めた要因だろうと思っています。

最近では、女性も高齢者も社会で活躍することが当たり前となっており、ロート製薬では世の中の動きに対応するために研究所も進化しています。商品化においては、胃薬、目薬に始まって、ドラッグストアでの妊娠・排卵日検査薬の需要増加に応じる一方、化粧品では時短に繋がるような製品も開発してきました。さらには若年女性の低栄養に向けた食品、健康寿命の延長に繋がるような食品の開発にも取り組もうとしています。

ロート製薬の2018年3月期の連結売上高は約1,717億円、経常利益は約188億円です。スキンケア関連では、「メンソレータム」や「オバジ」、「肌ラボ」のほか「50の恵」、「エピステーム」などがあり、スキンケア関連製品で売上高の約7割を占めます。

アイケア関連では「V・ロート」や目のかゆみに効く「アルガード」などが代表的な商品で、ロート製薬は国内のOTC（一般用医薬品）の目薬市場でシェア約40％とトップです。内服関連では胃腸薬「パンシロン」から漢方薬、サプリメントまで幅広い世代に信頼される製品を提供。女性が生活しやすい製品も意識しており、妊娠検査薬「ドゥーテスト」を1993年に発売し、排卵日の予測検査薬「ドゥーテストLHa」は2016年に一般用医薬品になりました。

アイケア関連は、基礎から応用までの研究開発をRVKが担っています。スキンケア関連は基礎研究を中心に、内服関連は大阪本社と分担しての取り組みです。薬理試験などの安全性設計や品質の評価部門も置いています。ロートグループは東南アジアを中心にスキンケアの展開を進めていますので、外国人研究者が増えています。

写真２　「ロートリサーチビレッジ京都」のエントランスの先には、日本庭園を望む広いスペースがあります。両サイドに食堂や図書スペースがあり社内外の情報交換を活性化するレイアウトになっています。

７．健康経営は女性から世の中に

ロート製薬が健康経営を推進していく上で、生活習慣病、運動不足、喫煙・飲酒の問題に加えて、ビジネス、次世代を支えている女性の健康維持は非常に重要な課題と考えています。

2016年、女性に不足しがちな栄養素を「豆」で摂るというコンセプトのレトルトスープ「ダルーラ」を発売しました。「忙しい朝でも女性が手軽に食べられて、おいしく栄養があり、食べたあとの仕事がはかどる、そんな製品が作りたい」。という社員の想いから開発された商品です。

さまざまな素材候補があった中、タンパク質と食物繊維が豊富で、女性に不足しがちなビタミン・ミネラルもバランスよく含まれている“豆”に注目しました。同じ穀物である米や小麦と比較すると、タンパク質比率が一番高いのは“豆”です。さらに豆と言えば真っ先に浮かぶのが大豆かと思いますが、今回、タンパク質に加えて、葉酸が豊富なひよこ豆、鉄分の多いレンズ豆に着目しました。朝食では炭水化物に加えてタンパク質と食物繊維を摂ることが理想です。タンパク質は脳の活性には欠かせない栄養素ですが、栄養バランスの取れた食事をすると集中力が持続するので仕事もはかどりますし、朝に食物繊維を摂っておくと昼食時に血糖値が上がりにくいというメリットもあります（セカンドミール効果）。

ダルーラの開発に当たって、女性社員を中心に朝活を実施しました。ロートに在籍する社員は約6割が女性。いつも元気・笑顔で、いきいきと輝いてもらいたいという思いはもちろんありますが、ただそのために、栄養バランスの整った朝食を提供したり、トレーニングを実施しているわけではありませんでした。この朝活で大切なのは、まずは自分の身体に向き合うことでした。朝食を摂ることで、まず自分自身の健康を考えてもらうことが大きな目的だったのです。

厚生労働省の調査により、働き盛りである20～30代女性の朝食欠食率がとても高いことが分かっています。特に20代女性の欠食率は23.5％と全体で最も高く、30代女性の18.3％がそれに次いで高い数字になっています。それに加えて、女性の“痩せ”も問題になってきています。厚生労働省が示す、18～29歳女性の推定エネルギー必要量は1,950kcal、30～49歳は2,000kcaとなっていますが、実際のエネルギー摂取量平均は、20代女性が1,662kcal、30代女性で1,651kcalと、どちらも必要量を満たしていません。そればかりか、食べ物が豊富にあるこの時代に、なんと戦後の食糧が乏しかった時代のエネルギー摂取量平均値1,696kcalよりも低いのです。

ロートが目指しているのは、世の中の人々を健康にすることです。その目標に向かうために、ロートの社員自身がまず健康でなくてはなりません。ロートの女性社員は、妻であり、母である者も多く、日々忙しく生きています。しかし、それで朝食も摂らずに仕事を続けていては、真の健康を作ることはできません。自分自身の身体と心に向き合い、健康を考えることが、世の中の人々の健康を考えることにもつながっていく。ロートはそう考え、そのきっかけとして朝活をスタートさせました。働くことから健康を考える。ロート社員から生まれた健康が、社会へも広がっていこうとしています。

食品事業分野での挑戦は始まったばかりで、食と健康に関する研究はこれから研究所としても取り組んでいくテーマの１つです。

８．健康長寿に向けて

食による「薬に頼らない健康」を提案しようと、大阪・梅田のグランフロント大阪に薬膳フレンチレストランを開店。沖縄県の石垣島では、生産加工から流通販売までを一貫して行う農業の「第6次産業」に挑戦しています。沖縄本島の大宜味村にある子会社では、自然豊かな土地で育てた沖縄フルーツ（パイナップルやシークヮーサー等）の加工を行い、ジュース等の販売をしています。そのような過程で、シークヮーサーの生産地である沖縄県大宜味村が“長寿の村”で知られていることから、シークヮーサーに含まれるシトラスフラボノイド「ノビレチン」に着目し、人生100年時代に向けての食品素材として、独自に研究開発を進めてきました。

ノビレチンの研究では、神経細胞分化のモデルであるPC12細胞を用いて、神経突起伸長活性を評価しました。その結果、ノビレチンに、顕著な神経突起伸長活性が認められました。さらに、DHAやイチョウ葉とその活性を比較した結果、ノビレチンはこれらの成分に比べて高い活性を有することが明らかになりました。またノビレチンの作用を増強させるような他の食品成分を探索した結果、DHAとの組合せにより相乗効果を示すこと

が明らかになりました。亜熱帯海洋性という気候特性から固有の食材が育まれ、長寿地域として知られる沖縄県の食品素材や食文化について、今後も研究を続けていきます。

9．脂肪幹細胞で「再生医療」

健康づくりで社会に貢献できる企業が私たちの目標です。新規事業として食品事業分野と再生医療分野の2つの大きな柱を育てております。

最先端技術への挑戦として、再生医療分野の取り組みも強化しています。RVKの再生医療棟に2016年に設けた「ロート幹細胞加工センター」に、脂肪幹細胞の全自動培養装置を導入。肝硬変の治療薬の開発を進めております。

私たちは皮膚幹細胞を研究する中で、体性幹細胞に着目しました。大学などでの非臨床の研究で、脂肪組織に存在する幹細胞から分泌される成分が、肝硬変の炎症組織に有効に働くことが見えてきました。実用化にはコストなどの問題が発生しますが、当社には目薬で培ってきた無菌化製造技術と、スキンケアでの細胞培養技術があります。

iPS細胞（人工多能性幹細胞）は失われた組織を幹細胞で補充しますが、私たちの勧めている研究は幹細胞が持つ生体修復機能を利用した細胞療法です。

実用化に向けて、2017年から細胞製剤での臨床試験が始まっています。

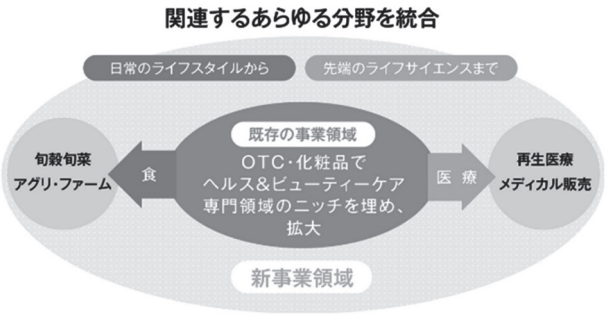


図1　ロート製薬の事業領域

Figure 1　Business area of ROHTO Pharmaceutical Co., Ltd.

10. 著者コメント

私は大学でバイオテクノロジーに興味を持ち、免疫や抗体を研究しました。就職でロートを訪ねた際、検査薬事業部長さんに抗体の話を熱く語っていただいて、「よし、ここで頑張ってみようか」と決意しました。妊娠検査薬の「ドゥーテスト」は、入社したての私が、先輩と一緒に開発しました。

20代後半の2年半ほど、京都府立医科大学に出向して、眼科の疾患を懸命に勉強しました。会社に戻って目薬の開発に没頭したのですが、RVKの開設で発足した再生美容チームのリーダーを命じられました。皮膚幹細胞の研究を製品に応用する基盤づくりに携わって、現在に至っています。

ロートは、自分で壁を乗り越えて、企画し提案する挑戦心が大切だと考えています。「失敗してもいいので、学会などに顔を出して、面白そうなネタにアクセスして、共同研究をまとめてこいよ」、という話を、若手にはよくしています。

略歴

本間　陽一（ほんま　よういち）

1992年　岡山大学工学部卒業
1992年　ロート製薬株式会社入社
2006年　同　研究開発本部ロートリサーチビレッジ京都（RVK）
2007年　同　研究開発本部RVK製品研究グループマネージャー
2008年　同　研究開発本部RVKジェネラルマネージャー
2012年　同　副本部長
2014年　同　副本部長 兼 RVK所長
2017年　同　基礎研究開発部部長 兼 開発企画室室長
2018年　同　経営戦略推進本部ディレクター
　　兼 R&D事業特任部長 兼 基礎研究開発部部長

ILSI Japan バイオテクノロジー研究会 ERA 勉強会

バイエルクロップサイエンス
日本モンサント株式会社
規制・環境部 規制調整課 課長
ILSI Japan バイオテクノロジー研究会
後藤　秀俊

要　旨

ILSI Japan バイオテクノロジー研究会の主催による「ILSI バイオテクノロジー研究会　ERA 勉強会」が 4 月 25 日にフクラシア丸の内オアゾで開催された。

日本ではカルタヘナ法制定から 15 年が経過し、これまでに 170 系統以上の遺伝子組換え作物が環境リスク評価（生物多様性影響評価）を経て、一般開放系での利用の承認を受けている。同時に、遺伝子組換え作物のより効果的な評価を行うため、科学的知見の蓄積に基づく評価手法の見直しが行われてきた。特に隔離ほ場試験のデータトランスポータビリティーは、2013 年ごろから国際的に議論されており、日本においても科学的知見に基づいて見直しが行われているところである。今回、わが国の生物多様性影響評価の考え方を振り返ると共に、隔離ほ場試験のデータトランスポータビリティーに関する議論を通じ、科学的な環境リスク評価の推進に貢献することを目的として勉強会を開催した。

本勉強会では、日本における遺伝子組換え作物の生物多様性影響評価の考え方、これまでの取り組みについての講演に始まり、現在広く議論されている隔離ほ場試験のデータトランスポータビリティーの考え方及び現状、さらにはデータトランスポータビリティーに関する ILSI Japan としての取り組みについて 5 人の演者より紹介がなされた。産学官合わせて 59 名が参加し、質疑応答やパネルディスカッションを通して活発な議論が行われた。

＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊

<Summary>

ILSI Japan Biotechnology Research Committee held ERA study meeting on April 25th, 2018 at Fukuracia Marunouchi Oazo.

More than 170 different events of Genetically Modified crops have been evaluated for environment risk (adverse effects on biodiversity) and approved in Japan since enforcement of Japanese Cartagena law in 2004. At the same time, review process has been reviewed and improved to conduct environmental risk assessment more effectively. The ERA study meeting was held to contribute further progress of science based ERA through review of a current concept of environmental risk assessment in Japan and discussion on data transportability of confined field trial data.

Five presenters talked about a concept of ERA of GM crops in Japan, a concept of data transportability and its

ILSI Japan Biotechnology Research Committee: ERA Study Meeting

HIDETOSHI GOTO, Ph.D.
Regulatory Strategy Lead,
Regulatory Affairs,
Bayer CropScience, Monsanto Japan Limited
ILSI Japan Biotechnology Research Committee

status in/outside Japan and current activities on data transportability of confined field trials in ILSI Japan. Total of 59 people participated the study meeting from industry, academia and regulators and conducted a active discussion during QA sessions and panel discussion.

1．プログラム

日時：2018 年 4 月 25 日　13:00-18:00
場所：フクラシア丸の内オアゾ（東京都千代田区丸の内 1-6-5 丸の内北口ビルディング）
主催：特定非営利活動法人　国際生命科学研究機構（ILSI Japan）バイオテクノロジー研究会

プログラム

13:30-13:45　開会の挨拶及び ILSI の紹介
宇津　敦、ILSI Japan　事務局長

13:45-14:15　日本における遺伝子組換え作物の生物多様性影響評価の考え方
佐藤　忍、筑波大学生命環境系　教授

14:15-14:45　隔離ほ場試験のデータトランスポータビリティーの考え方と現状
大澤　良、筑波大学生命環境系　教授

14:45-15:15　ILSI Japan のデータトランスポータビリティーに関する活動の振り返り
① 2016 年 ILSI ERA ワークショップの振り返り（日・米・豪間での生物多様性影響評価における評価エンドポイント及び評価項目の比較）
松下　茜、ILSI Japan バイオテクノロジー研究会

15:15-15:30　休憩

15:30-16:00　ILSI Japan のデータトランスポータビリティーに関する活動の振り返り
②2016年ILSI ERA勉強会の振り返り（雑草の特徴について）
黒川　俊二、農業・食品産業技術総合研究機構　上級研究員

16:00-16:30　宿主作物の特性に基づく競合における優位性の評価に関する考察
後藤　秀俊、ILSI Japan バイオテクノロジー研究会

16:30-17:30　パネルディスカッション

2．はじめに

ILSI Japan では、2006 年の「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」を皮切りに、遺伝子組換え作物の ERA（環境リスク評価、日本では生物多様性影響評価と定義される）における Problem Formulation（問題の定式化）の概念の普及、FFP（Food Feed Processing；食品・飼料・加工用）目的の遺伝子組換え作物に関する低暴露でのリスク評価などについて活動を続けてきた。

日本ではカルタヘナ法制定から 15 年が経過し、これまでに 170 系統以上の遺伝子組換え作物が生物多様性影響評価を経て、一般開放系での利用の承認を受けている。同時に、遺伝子組換え作物のより効果的な評価を行うため、蓄積された審査実績や科学的知見に基づく評価手法の見直しが行われてきた。今回、日本における生物多様性影響評価の考え方を振り返ると共に、遺伝子組換え作物を輸入または栽培といった目的で使用するための生物多様性影響評価に他国で実施された隔離ほ場試験結果を用いること、すなわち隔離ほ場試験のデータトランスポータビリティーに関する議論を通じ、科学的な生物多様性影響評価の更なる推進に貢献することを目的として ILSI Japan 主催による ERA 勉強会を開催した。

3．勉強会の概要

(1)「日本における遺伝子組換え作物の生物多様性影響評価の考え方」

佐藤 忍
筑波大学生命環境系教授

日本でこれまでに行われてきた生物多様性影響評価の基本的な考え方について、筑波大学生命環境系教授であり生物多様性影響評価検討会総合検討会座長である佐藤忍博士より過去の事例等も振り返りつつ紹介いただいた。日本の遺伝子組換え作物の生物多様性影響評価は、査読付き論文の情報や申請者による評価対象の遺伝子組

換え作物に関する試験データといった科学的知見に基づき、形質転換体を申請単位とした審査(イベントベース)が行われており、3 つの Assessment endpoints（交雑性、競合における優位性及び有害物質の産生性）によって評価されている。また、遺伝子組換え作物同士を従来育種法により交配することによって作出されるスタック系統の評価は、発現する形質間での相互作用の有無を論理的に検証することにより行われ、相互作用が考えられない場合には親系統の評価情報を用いて生物多様性影響評価が行われている。日本に自生するまたは明治維新以前に導入された作物以外の植物が国内に分布する場合には、交雑性に関する評価が求められる。交雑性の評価では、野生集団への遺伝子移入の影響、すなわち遺伝子浸透の程度が低頻度に留まるのか、それとも集団中で増加するのかについて、宿主、交雑可能な野生種、導入される遺伝子がもたらす影響（野生種の適応度を上げるか否か）を考慮して評価が行われている。

(2)「隔離ほ場試験のデータトランスポータビリティーの考え方と現状」

大澤 良
筑波大学生命環境系教授

隔離ほ場試験のデータトランスポータビリティーの基本的な考え方、科学的意義、日本以外の国・地域における議論について、筑波大学生命環境系教授であり生物多様性影響評価検討会総合検討会委員である大澤良博士に紹介いただいた。

隔離ほ場試験におけるデータトランスポータビリティーとは、広義には遺伝子組換え作物を輸入または栽培といった目的で使用する際に他国で実施された隔離ほ場試験結果を用いることと定義される。現在、遺伝子組換え作物の開発コストのかなりの部分が安全性認可の取得に割かれている。より多くの研究機関や民間企業が遺伝子組換え作物の研究開発に取り組めるようにするために、科学的に安全性を担保しながらも、より効率的な評価が求められており、その流れの中で隔離ほ場試験のデータトランスポータビリティーの科学的検証が重要な課題となっている。データトランスポータビリティーの 1 つの例として、日本では、導入遺伝子と宿主作物の知見に応じて遺伝子組換えトウモロコシの隔離ほ場試験においてデータトランスポータビリティーの概念が取り入れられている。また、栽培環境の類似性に応じた隔離ほ場試験のトランスポータビリティーの考え方が ILSI Research Foundation で活動する Monica Garcia-Alonso らにより提唱されている。日本では、2016 年に ILSI Japan 主催による国際ワークショップ及びそのフォローアップ勉強会が行われ、翌 2017 年 6 月にはメキシコ・グアダラハラで開催された ISB-GMO において日本の事例が発表され、科学的な議論が重ねられている (ISB-GMO については、イルシー No.132、「第 14 回 International Symposium on the Biosafety of Genetically Modified Organisms (ISBGMO) 参加報告」に詳細が紹介されているので参照されたい)。

(3)「ILSI Japan のデータトランスポータビリティーに関する活動の振り返り　① 2016 年 ILSI ERA ワークショップの振り返り（日・米・豪間での生物多様性影響評価における評価エンドポイント及び評価項目の比較)」

松下 茜
ILSI Japan バイオテクノロジー研究会

2016 年 5 月 19 日に開催されたワークショップに関して、ILSI Japan バイオテクノロジー研究会の松下茜博士からその目的、議論された内容及び提案された課題が紹介された。本ワークショップでは、はじめに ILSI CERA（Andrew Roberts 博士）からリスク評価の場面で広く用いられている「問題の定式化」の考え方について説明され、その後、米国（Andrew Roberts 博士、Linda Pollak 博士)、豪州（Michael Dornbusch）及び日本（大澤良博士、日野明寛博士、下野綾子博士、與語靖洋博士、中井秀一博士）を代表する演者から各国の Assessment endpoint や環境影響評価に対する考え方が紹介された。その結果、遺伝子組換え作物について、米国では “Become weedy or have noxious weed characteristics（雑草化する、または有害雑草の特徴をもつ)”、オーストラリアでは “Harm to object of value（保護すべき対象に有害な影響を及ぼすことがあるか)” を Assessment endpoint とし、日本の生物多様性影響評価における競合面での優位性と同様の Assessment endpoint を持つことが確認された。一方で、本ワークショップの議題とされていた栽培作物を宿主とした遺伝子組換え作物が自生能力を獲得し、侵略的雑草となるかどうかを判断するために必須な評価項目の特定については今後の検討課題とされた。

(4)「ILSI Japan のデータトランスポータビリティーに関する活動の振り返り　② 2016 年 ILSI ERA 勉強会の振り返り（雑草の特徴について）」

黒川 俊二
農業・食品産業技術総合研究機構

2016 年 5 月 19 日の ILSI ERA ワークショップで提案された課題に対し、侵略的雑草や雑草に関する知見を参考にして、議論を深めていくことを目的として 2016 年 11 月 14 日に勉強会を開催した。本勉強会では、輸入穀物を介して日本へ侵入後、自然環境中で拡大する侵略的外来植物を主に研究されている農業・食品産業技術総合研究機構上級研究員の黒川俊二博士にご講演いただいた。その勉強会で講演いただいた内容について、黒川先生に雑草の特徴と侵略性を中心に改めて説明いただいた。

雑草には様々な定義があるが、概ね人間の価値判断と植物としての特性に基づくものの 2 つの視点で定義されており、野草とは異なり人間活動の内側で生育するものである。さらに、雑草が生物多様性に悪影響を及ぼすような侵略的になるということは、侵略的外来植物のように、人間活動の外側にまで侵入しその生態系を撹乱するような植物になるということである。雑草が持つ主な性質は多くあるが、そのほとんどは自生能力に関連するものである。遺伝子組換え作物の生物多様性影響評価を行う上では、まず、第一段階として作物が雑草化することがあるのかという疑問がある。イチビ、イタリアンライグラス及びイネを例に考察したところ、これらの 3 種は、同種で雑草となっている例があるものの、雑草系統が何らかの理由で侵入した可能性もあり、栽培系統が直接雑草化したと判断することはできなかった。作物が雑草化する可能性は否定できないとしても、少なくとも自生能力を獲得する必要があり、そのためには最低限、脱粒性及び種子休眠性を獲得する必要がある。

(5)「宿主作物の特性に基づく競合における優位性の評価に関する考察」

後藤 秀俊
ILSI Japan

本発表内容は、ILSI Japan バイオテクノロジー研究会で査読論文として学術誌への掲載を目指している総説の内容に基づくものである。まず、宿主作物の特性及び遺伝子組換え作物の評価に関するこれまでの知見を基に考察し、遺伝子組換え作物の生物多様性影響評価における Assessment endpoint の 1 つである競合における優位性の評価方法に有効な 2 点を示した。1 点目は、遺伝子組換え作物の競合における優位性の評価を行う際には、宿主作物の自生能力の有無に応じたグループ分けが効果的であり、自生能力を持たないトウモロコシ、ワタ及びダイズを宿主作物とした遺伝子組換え作物が競合における優位性を獲得したかを評価する前段階として、自生能力に変化がないかを確認することが有効であること。2 点目は、トウモロコシ、ワタ及びダイズのように高度に栽培化された作物を宿主とする遺伝子組換え作物では、種子の脱粒性及び休眠性の獲得を評価することで、自生能力の獲得についての評価が可能であることである。また、これらの栽培作物の脱粒性及び休眠性の大部分は、遺伝的要因によって説明できるため、世界各地の異なる土壌や気象条件で実施されてきた栽培実績から考察したところ、その特性は容易に変化しないものと考えられた。これらのことを踏まえ、遺伝子組換えトウモロコシ、ワタ及びダイズの「競合における優位性」に関する隔離ほ場試験の結果は、栽培環境の類似性や導入遺伝子の知見に依存せず、トランスポータビリティーがあると考えられる。さらに、輸入を目的とするため環境中への放出量が極めて低く、自生能力を獲得していない場合、仮に輸送中にこぼれ落ちたとしても、穀粒は生育しないか、生育したとしても世代交代を繰り返しながら分布を拡大することはないことから、残りの 2 つの Assessment endpoint にあたる「有害物質の産生性及び交雑性」に起因する生物多様性影響を生じる恐れは無いと判断できる。

(6) パネルディスカッション

大澤博士の進行で、講師の先生方だけでなく、会場に集まった参加者からも多くの意見が出された。日本の生物多様性影響評価の考え方となるカルタヘナ法制定時の状況や過去の経緯に関する質問、ILSI Japan が提唱するデータトランスポータビリティーの考え方、日本でデータトランスポータビリティーの考え方を用いた際に利用されると予想される米国の隔離ほ場試験に関する質問など活発な情報交換や検討が行われた。本項ではその一部を紹介する。

まず、参加者より米国のほ場試験の実施箇所数や規模について質問が集まった。米国におけるほ場試験の規模

や設計は規制当局から定められているわけではなく、各社が環境影響評価を行うことが可能であるように統計学的な部分も考慮して決められているとの説明があった。また、遺伝子組換え作物が導入された当初は、異なる環境のほ場において商品としてのパフォーマンスも評価していた経緯もあり、幅広い環境で試験が実施されたという経緯もあるとの説明があった。後述するデータトランスポータビリティーに関連して、日本の隔離ほ場データと比べて海外のものはスケールが大きく、複数箇所で実施されていることから、これまで見てきたイベントの中で評価に必要とされているデータで日本の環境でなければ分らないものは考えにくいとの意見も寄せられた。

その後、議論は隔離ほ場試験における調査方法や項目へと移った。参加者から隔離ほ場試験で調査される項目とそれによって評価される Assessment endpoint である「競合における優位性」の間に乖離があることが指摘された。つまり、競合性を評価したいのであれば、より適した試験設計や調査方法があるはずである、との指摘である。これに対し、大澤博士から隔離ほ場試験とは「競合における優位性」を見るための試験設計ではなく、試験結果をもって「競合における優位性」を議論できる、ということであるとの説明があった。黒川博士からも、隔離ほ場試験では競合性を評価していないが、競合性を獲得する以前の性質（＝自生しそうにないこと）を見ることで競合における優位性を判断という理解であるとの意見があった。

隔離ほ場試験のデータトランスポータビリティーに関しても活発な意見が交わされた。参加者から、ILSI Japan から提唱された考え方について、脱粒性及び休眠性が遺伝的要因で支配されており環境要因で変化することが無い場合、評価対象の遺伝子組換え作物に対して求められるのは隔離ほ場試験ではなく、人工気象室等における脱粒性及び休眠性の調査ではないのかとの意見が出された。これに対し黒川博士から、もともと休眠性を持つ植物種の場合、母体の栽培環境が個世代の種子休眠性に影響することもあることに注意が必要ではあるが、今回話した作物は休眠性や脱粒性が宿主で落ちていることを考えると環境要因を考慮する必要はなく、人工気象室における調査も可能との意見が出された。

以上の議論を通して、ILSI Japan が提唱する「遺伝子組換えトウモロコシ、ワタ及びダイズの競合における優位性に関する隔離ほ場試験結果は、栽培環境の類似性や導入遺伝子の知見に依存せずトランスポータビリティーがある」とする考え方の科学的妥当性についてコンセンサスが得られた。すなわち、自生能力を持たないトウモロコシ、ワタ及びダイズを宿主作物とした遺伝子組換え作物の競合における優位性を評価するためには、まず脱粒性及び休眠性を指標とした自生能力に変化がないかを確認することが有効である。また、これらの栽培作物の脱粒性及び休眠性の隔離ほ場試験の結果は、データトランスポータビリティーがあるという考え方である。日本の生物多様性影響評価の考え方では、宿主と導入遺伝子の組合せをもとにデータの必要性を検討し、海外のデータでは分からないものについてはきちんと調べることとなっている。隔離ほ場試験データも評価のために必要であるが、試験を実施する場所は日本に限らない形となっている。そういった意味では日本では遺伝子組換えトウモロコシに関してデータトランスポータビリティーを受け入れており、その際に宿主作物の特性を考慮するという点において ILSI Japan の考え方とも一致するものであると言える。

上述のように、遺伝子組換え作物の一般ほ場における利用において、安全性確保の規制に応えるために多額の資金を必要とすることが、新規開発者の参入を阻んできた要因であるとの意見もある。本勉強会において科学的知見に基づく議論を深めていく中で、隔離ほ場試験結果のデータトランスポータビリティーを進めることが、科学的に安全性を担保すると同時に新規開発者の参入を促すことを可能とするという社会的意義を持つ点についても共有された。会場からは、ILSI Japan として今回発表したような内容を論文として学術誌に出していくこと、それが OECD 等の国際的な意見交換の場で活用されるようにすることが望ましいとの意見も出された。

最後に、2018 年 11 月に開催を予定している ILSI ERA ワークショップでは、日本の生物多様性影響評価やデータトランスポータビリティーに関する考え方を海外の研究者や規制関係者と意見交換していく機会となることが望まれる。

略歴

後藤　秀俊（ごとう　ひでとし）博士（農学）

2007 年　北海道大学　農学研究科　生物資源生産学専攻
　　博士前期課程　修了
2007 年　旭松食品株式会社　食品研究所　研究員
2009 年　日本モンサント株式会社　バイオ規制・環境部
2017 年　筑波大学大学院　生命環境科学研究科
　　生物圏資源科学専攻　博士後期課程　修了
2017 年～現在　日本モンサント株式会社
　　規制・環境部　規制調整課　課長

フラッシュ・リポート

第9回ILSI Japanライフサイエンスシンポジウム

「健康寿命の延伸につなげる栄養科学と運動科学の融合」 ―基礎研究から応用研究まで―

ILSI Japan 栄養健康研究会 栄養研究部会長
森永乳業株式会社
篠田　一三

1．シンポジウム概要

日時：平成 30 年（2018 年）7 月 26 日（木）9:00～17:45
会場：東京大学　弥生講堂　一条ホール
主催：特定非営利活動法人 国際生命科学研究機構（ILSI Japan）

≪プログラム≫
9:00～9:10　開会挨拶　ILSI Japan 理事長 安川 拓次
午前の部：「テーマ：栄養と運動の基礎科学」
9:10～9:40　生活習慣と腸内細菌叢
川崎医療福祉大学健康体育学科 教授・副学科長
矢野 博己
9:40～10:10　スポーツ栄養における脂質の活用法
東京大学 大学院 総合文化研究科 准教授
寺田 新
10:10～10:40　運動と栄養による動脈硬化の改善効果と分子機序
立命館大学 スポーツ健康科学部 教授
家光 素行
10:40～10:50　休憩
10:50～11:20　脳機能を支える身体活動と栄養
首都大学東京 大学院 人間健康科学研究科
人間健康科学専攻 ヘルスプロモーションサイエンス学域 准教授
西島 壮
11:20～11:50　健康長寿を支える骨格筋と食品成分
静岡県立大学 食品栄養科学部 栄養生命科学科 教授
三浦 進司
11:50～12:00　休憩

午前の部「テーマ：栄養と運動の基礎科学」のパネルディスカッション

12:00～12:30　モデレーター 國澤 純（医薬基盤研究所 創薬基盤研究部 ワクチンマテリアルプロジェクトリーダー）

12:30～13:40　休憩

午後の部：「テーマ：健康づくりの実践のための応用研究」

13:40～14:10　運動と栄養摂取によるサルコペニア対策

立命館大学 スポーツ健康科学部 教授
藤田 聡

14:10～14:40　疾患予防の身体活動・運動

早稲田大学 スポーツ科学学術院 スポーツ疫学研究室 教授
澤田 亨

14:40～15:10　日本人を対象とした栄養疫学研究

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所 栄養疫学・食育研究部 食育研究室長
黒谷 佳代

15:10～15:20　休憩

15:20～15:50　栄養と腸内フローラから眺める健康科学の新展開

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所
医薬基盤研究所 創薬基盤研究部 ワクチンマテリアルプロジェクトリーダー
國澤 純

15:50～16:20　なぜアジア人は非肥満であっても代謝疾患になるのか？
― 栄養と身体活動から見た一考察 ―

順天堂大学 大学院 医学研究科 代謝内分泌内科学 准教授
田村 好史

16:20～16:50　ILSI Japan における健康推進プログラムの社会実装

ILSI Japan 健康推進協力センター プロジェクトマネージャー
木村 美佳

16:50～17:00　休憩

午後の部「テーマ：健康づくりの実践のための応用研究」のパネルディスカッション

17:00～17:40　モデレーター 澤田 亨（早稲田大学 スポーツ科学学術院 スポーツ疫学研究室 教授）

17:40-17:45　閉会の辞

ILSI Japan 栄養健康研究会 栄養研究部会長
篠田 一三

２．はじめに

近年、栄養科学と運動科学はともに急速に発展していることから、その流れの中で、栄養、運動の両分野の研究者や、啓発の実践に携わる関係者が、本領域で次に何をすべきかを同じプラットホーム上で考える機会の設定が必要と考え、国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所 身体活動部長 宮地元彦先生にご監修いただき、「健康寿命の延伸につなげる栄養科学と運動科学の融

合」と題した、栄養、運動の両側面から最新の話題をご提供いただける先生方によるシンポジウムを企画しました。

本シンポジウムは、超高齢化社会が直面する「健康寿命の延伸」問題に取り組む専門家のみならず、企業の研究者においても、栄養科学と運動科学に関する新たな切り口を理解し、今後取り組むべき研究課題を設定・追求していく上で貴重な機会となりました。

今回のシンポジウム開催に当たり、より多くの方々にご参加いただきたいと考え、今回のシンポジウムの聴講を、公益社団法人 日本栄養士会様には、生涯教育制度の研修単位に、また、一般社団法人 日本臨床栄養協会様には、NR・サプリメントアドバイザー制度の資格更新のための研修単位として認定していただきました。お陰様で、当日は、約30名の方が研修として聴講していただきました。

また、これまでのライフサイエンスシンポジウムと異なり、今回は、午前と午後の終日開催としましたところ、ご講演いただいた先生方とILSI Japanスタッフを合わせて、約200名の方々に参加していただきました。

昨年よりプログラム立案の都度ご指導いただきました宮地先生、当日ご講演いただきました先生方、ご参集いただきました皆様、並びにILSI Japanのスタッフとして参加していただきました皆様に、感謝申し上げます。

（森永乳業㈱　篠田一三）

3．午前の部：「テーマ：栄養と運動の基礎科学」

(1) 生活習慣と腸内細菌叢

川崎医療福祉大学健康体育学科 教授・副学科長
矢野 博己

講演の冒頭、「私は前座なので…」と、出席者をリラックスさせた後、近年、非常に注目されている腸内細菌叢と運動・栄養との関係について、時にユーモアを交えて分かりやすく講演がなされた。

2008年から開始したHuman Microbiome Project等の進展で腸内細菌叢の理解が急速に進み、現在では下痢等の治療で糞便移植が実施され、糞便ドーピングも危惧されている。腸内細菌叢と生活習慣については、腸内細菌叢の健全性の指標であるα多様性が、運動や栄養状態に有意に関係していることが示された。α多様性の低下は腸管での炎症状態を高め、様々な疾病につながるため、運動や栄養は腸内細菌叢の観点からも重要である。一方、腸内細菌といっても様々であり、動脈硬化を悪化させる菌と改善させる菌のように正反対の作用をするものが報告されている。

腸内細菌叢と運動の関係について、腸管で細菌の鞭毛を認識するToll様受容体5（TLR5）がマウス

の自発運動や脳の炎症に関与することが判明した。マウスのTLR5遺伝子をノックアウトすると、運動量が著しく亢進する。また、運動しないマウスに運動するマウスの糞便を移植したところ、運動量の向上が認められた。腸内細菌叢が、マウスの自発的な運動を制御している可能性が示唆され大変興味深い。

世界一高価なコーヒーであるコピ・ルアクには、ジャコウネコの腸内細菌が関係している。直接目で見ることはできないが、私達は自然と八百万（やおよろず）の腸内細菌と共生し利用している。

（雪印メグミルク㈱　瀬戸泰幸）

(2) スポーツ栄養における脂質の活用法

東京大学 大学院 総合文化研究科 准教授
寺田 新

健康な食事を考える際に「控える」対象として言及されることの多い脂質は、スポーツ栄養においては、摂取量は多く設定され、脂質の量・質と運動能力との関係が検討されている。

持久運動では高エネルギー体である脂質をより多く利用できることが望まれ、それに身体を適応させるためには、持久トレーニングによって誘導される「骨格筋ミトコンドリアの増加」が重要となる。マウスにおいては高脂肪食の長期的摂取により「骨格筋ミトコンドリアの増加」が誘導され、持久力を持つようになることが認められている。しかしながら、ヒトでは同様の運動能力の発揮につながらない。その理由としては、高脂肪食長期摂取の負の側面である、「体脂肪量・体重の増加」、「交感神経活動の亢進」、「解糖系酵素の抑制」（短時間高強度運動に対して不利）、という点がある。

近年、有用な脂質として中鎖脂肪酸（ケトン食）が注目されている。中鎖脂肪酸の摂取により、加齢や不活動による筋力低下が抑制される、あるいは筋力が維持されたという研究例もあり、また、中鎖脂肪酸摂取が脳においてケトン体産生につながり、アルツハイマー病の進行を抑制する可能性が指摘されるなど、新たな脂質の生理機能が注目される。

（高砂香料㈱　豊原良和）

(3) 運動と栄養による動脈硬化の改善効果と分子機序

立命館大学 スポーツ健康科学部 教授
家光 素行

血管系の疾患による死亡は心疾患、脳血管疾患併せて国内の死因の25％を占めており、動脈硬化性の疾患を抑えることは重要な命題である。動脈硬化のリスク低減に対し、先行研究および演者らの研究により、有酸素性運動、身体活動量、ストレッチ運動、短時間高強度運動（HIIT）が有効であることが明らかになってきた。有酸素性運動は種々のガイドラインで運動の構成が示されており、2か月程度の継続で明確な効果が認められる。身体活動量においては、1日200 kcalの身体活動（歩幅80 cmで5,000歩相当）の付与で効果が現れ、低・中強度程度の運動の付与も同様に効果がある。体の柔軟性と動脈硬化度には関係があり、ストレッチ運動は運動部位での動脈硬化改善に効果的である。ただし、その効果は有酸素運動よりは低

い。また、冷え性予防の観点からストレッチ運動は有用である。立命館大学の田端教授が考案したHIITは、約4分の運動で有酸素運動に匹敵する効果が認められる。

運動による動脈硬化改善のメカニズムは内皮由来血管拡張物質（EDRF）、脂肪細胞より分泌されるadipokine、筋細胞から分泌されるmyokineが関係している。EDRFとしての一酸化窒素（NO）は有酸素運動、HIITで上昇し、特に運動により血中濃度が上昇するadropinの作用が大きいことが分かってきている。血管に作用しNOを誘導するadipokineとしてはadiponectin、特にC1q/TNF α-related protein（CTRP）のCTRP3，5，9、myokineとしてはapelin、irisinの作用を確認している。

運動と栄養の併用効果はlactotripeptides、curcumin等の報告があり、演者らの研究室ではクロレラにも併用効果があることが動物実験より明らかになってきた。さらに、最近では筋トレと併用して動脈硬化のリスクを下げる栄養成分も見つかってきている。

（花王㈱　三井友毅）

(4) 脳機能を支える身体活動と栄養

首都大学東京 大学院 人間健康科学研究科 人間健康科学専攻
ヘルスプロモーションサイエンス学域 准教授
西島 壮

運動・身体活動が脳神経系と脳血管系の可塑性を高め、神経新生の亢進、神経炎症の低減、血管新生亢進などに効果があることが明らかになっており、運動・身体活動と食品成分摂取との相乗作用を検証した。まず抗酸化物質（ビタミンC・E）を摂取させたマウスを運動させたが、効果（神経細胞増殖の促進）は見られなかった。これは、適度な運動のみをさせた場合、適量の活性酸素が産生されて正の適応をする（マイトホルミシス仮説）が、抗酸化物質を合わせて摂取させたことで、その適応がキャンセルされたためと考えられた。一方、マウスに抗酸化物質のフェニル-N-t-ブチルニトロンを摂取させた後に、過剰な活性酸素を産生させるような強度な運動を負荷すると、脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現の亢進が確認できた。「神経－血管連関」は神経の活性化と脳血管の血流量が相関する調節機構であり、高脂肪食摂取でその機能は低下する。また「神経－血管連関」の機能は老化によっても低下するが、それはレスベラトロールを摂取させると改善された。このようにある種の食品成分の摂取が神経活動を介して、脳血流の調節に関与する可能性が示唆された。

運動とは、健康増進や体力向上を目的に計画的・意図的にする行動であり、身体活動は「安静時よりも多くのエネルギーを使う活動」と定義される。現在、日本人の約31％もの人が身体活動の推奨値を満たしていない。その影響を評価するため、マウスを誕生後に広いケージで飼育して身体活動をさせ、後に狭いケージに移して身体活動を強制的に抑制するモデルを構築した。その結果、身体活動を止めると脳の若い神経細胞比率が低下した。また、はじめから身体活動を抑制されているマウスよりも身体活動実施後に抑制されたマウスの方が神経細胞密度は有意に低下した（活動から不活動になることが危険因子となる）。

一般的には栄養と身体活動が独立して健康に寄与していると考えられているが、食品成分が身体活動の意欲を刺激している可能性もある。多価不飽和脂肪酸が活動量を低下させたという報告や、ドーパミン2受容体欠損マウスの結果より、食品素材が身体活動を低下させ、肥満につながったという報告もある。食品素材摂取がきっかけで意欲が刺激され、継続的に運動・身体活動を実施することで、海馬機能

の向上を介して認知症の予防につなげられるかどうか、今後検証していくべき課題である。

（㈱日清製粉グループ本社　菊池洋介）

(5) 健康長寿を支える骨格筋と食品成分

静岡県立大学 食品栄養科学部 栄養生命科学科 教授
三浦 進司

加齢に伴う骨格筋量の萎縮、すなわちサルコペニアは様々な身体機能と身体活動の低下の原因となって、高齢者を要介護状態へと導く。従ってサルコペニアを予防すれば要介護者数を減らすことができると考えられる。これまでにサルコペニアを抑制する食品成分としてロイシンなどが検討され、いくつかは既に機能性表示食品として販売されている。近年、新規の筋タンパク質合成促進物質としてトマト由来のトマチジンが報告された。トマチジンはトマトの青い果実や葉茎に多く含まれるが、毒性を持つ配糖体トマチンとして存在するため、食品として利用するには、抽出したトマチンをトマチジンに加工する必要があった。そこで、毒性と組織特異性を考慮し、筋委縮に対して効果のある食品成分を見出すための新たな簡易スクリーニング法を構築した。

本スクリーニング法は、骨格筋の機能を高める分子であるPGC1α と筋分解を促進する分子であるFOXO1に着目して、それぞれの活性化をルシフェラーゼ活性として化学発光によって定量化するものである。本法により、FOXO1活性を阻害する物質KIS-154を見出し、マウスを用いたin vivo評価においても、絶食による筋タンパク質分解の亢進および筋タンパク質合成の抑制を改善したことから、KIS-154は、筋萎縮予防効果を有する新たな食品由来成分として期待される。

（㈱明治 芦田欣也）

(6) 午前の部「テーマ：栄養と運動の基礎科学」のパネルディスカッション

モデレーター 國澤 純
（医薬基盤研究所 創薬基盤研究部 ワクチンマテリアルプロジェクトリーダー）

当日はフロアから多くの質問が寄せられ活発な討論となった。質疑応答としては、運動を制限されたマウス脳の若い神経細胞密度が、はじめから運動しなかったマウスより少なくなるという結果について、ヒトでは有酸素運動をやめると、NO産生量などが2か月で元に戻ってしまう現象があり、運動をしなくなると効果がなくなる、という視点であれば似た現象といえるとのコメントが寄せられた。また、運動や身体活動が活発な人とそうでない人では腸内細菌叢に違いがあるのかないのかについて議論され、身体活動量が減っても、身体活動の活発な時と腸内細菌叢が変わらなければ、体への影響が変わってくる可能性は十分あり、例えば、プロアスリートが引退後、体重増になるのは、現役時代からの腸内細菌叢が維持されているのではないか、とのコメントがあった。

パフォーマンスの質に直結すると考えられるタンパク質については、分岐鎖アミノ酸がエネルギー源になり、筋力に寄与していることは既知であること、スキムミルクよりホールミルクのほうが効果が高く、タンパク質の質や他の栄養素との複合的な相互作用を調べていく必要があることなどがコメントされた。

（㈱日清製粉グループ本社　菊池洋介）

4．午後の部：「テーマ：健康づくりの実践のための応用研究」

(1) 運動と栄養摂取によるサルコペニア対策

立命館大学 スポーツ健康科学部 教授
藤田 聡

筋肉を構成するたんぱく質は合成と分解によってバランスが保たれており、食後はこのバランスが合成優位となり、空腹時には分解優位に転じる。1日当たりのたんぱく質摂取量と筋肉量減少との関係を調べた研究では、たんぱく質摂取量の増加に伴い、筋肉量の減少は抑制された。具体的には、平均摂取量0.7 g/kg体重の群に比べ、平均1.1 g/kg体重の群では、筋肉量の減少が40％抑制される。

筋たんぱく質の合成を引き起こすためには1回の食事で一定量以上のたんぱく質を摂取する必要があり、この量は若年者と比べて高齢者では多くなる。健常高齢者の3食のたんぱく質摂取量を調査した結果では、朝食のたんぱく質摂取量は筋合成に必要な量を満たしていなかった。そこで、3食の食事におけるたんぱく質摂取量とレジスタンス・トレーニングの効果との関連性を調査した。その結果、朝食のたんぱく質摂取量が筋合成に必要な量（0.40 g/kg体重）を満たしていない高齢者では、朝食のたんぱく質摂取量の増加と筋肉量の増加との間に有意な正の相関が認められ、3食すべてにおいてたんぱく質を十分に摂取し、加えて運動を組み合わせることがサルコペニア予防につながると考えられた。また、食事にプロテインなどのサプリメントを付加することでトレーニング効果を高められることが報告されているが、サプリメントの効果を十分に発揮させるためには、食事によってサプリメントの吸収が妨げられないような摂取タイミングの設定も重要となる。

（㈱明治 芦田欣也）

(2) 疾患予防の身体活動・運動

早稲田大学 スポーツ科学学術院 スポーツ疫学研究室 教授
澤田 亨

「健康づくりのための身体活動基準 2013」で定められた基準を達成するための実践の手立てとして、国民向けのガイドライン「アクティブガイド」が示されている。『+ 10（プラステン）：今より 10 分多く体を動かそう』をメインメッセージに、理解しやすくまとめられているが、その背景や科学的根拠が解説された。疫学研究とは、「いったいこったい、どっちなんだい」を明らかにする研究であり、「次週のウルトラマンは、仮面ライダー」と予告すると、「え、いったいどっち？」となり、それを明らかにするようなものである。

近年の研究では、不活動が人類の死因の第 10 位以内に入ってきており、低栄養や過栄養による生活習慣病と肩を並べている。身体活動量が低下する原因に、座位時間が長くなることがあげられているが、このことは不活動による筋力・筋肉量の低下やフレイル・サルコペニアへの道程であり、糖尿病・循環器疾患・がんなどの生活習慣病発症リスクを上昇させることにもつながる。参加者全員が澤田先生の呼びかけに応じ、「椅子から片足で立ちあがり、ふらつかずに片足立ちできるか」（ロコモ度チェック）という筋力体感時間もあり、日々の座位時間の長さに思いを馳せ、筋力がまだ維持できていることにホッとし、立ち上がる時に一瞬ふらついたことにかすかな不安を感じ、今より 10 分多く体を動かそうと心に誓った有意義な講演であった。

（人間総合科学大学　中西由季子）

(3) 日本人を対象とした栄養疫学研究

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所 栄養疫学・食育研究部 食育研究室長
黒谷 佳代

「死亡リスクを高める 10 の要因」には、食生活（食塩過剰摂取、野菜・果物の摂取不足、など）が含まれており、いわゆる「不健康な食事」によって世界の死亡リスクは21％上昇すると報告されている。これに対し、日本に於いては「バランスのよい食事」（健康な食事）として厚生労働省・農林水産省策定の食事バランスガイドがあり、こちらに沿った食事を摂ることで各疾患による死亡リスクが 15 ％程度低下する傾向であることが示されている。

食品の機能について論じる際、学術分野では寄与する栄養素（たんぱく質、糖、など）を対象とすることが多い。食について語るには「栄養素」、「食品」、「料理」、「食事」というレベルがあり、一般の人に広く伝え、そして理解してもらうためは、「食事レベル」（食事とは、食品を調理加工して作った料理の組み合わせから成るもの）で説明することが必要である。

昨今、「日本食」は「健康な食事」として扱われることが多いが、「日本食」の定義が現在のところ曖昧であり、また、システマティックレビューできるほどの研究例がないため、現状では「日本食」が健康な食事であるのかどうか「わからない」との見解となる。今後は、「日本食」を定義した上での、健

康との関連についての研究が期待される。

（高砂香料㈱　豊原良和）

(4) 栄養と腸内フローラから眺める健康科学の新展開

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所
医薬基盤研究所 創薬基盤研究部 ワクチンマテリアルプロジェクトリーダー
國澤 純

食事成分、腸内細菌叢およびその代謝物、生体防御機構の3者の関係について、bioinformatics と AI を応用して解析している。摂取した食用油の腸管での脂質形成（代謝）と疾患について、下痢モデルを用いた比較試験を行い、α リノレン酸含有量の高い亜麻仁油に抑制効果を認めた。α リノレン酸とその代謝物 EPA はマウス腸管粘膜固有層に蓄積しており、EPA の CyP450 を介した代謝物 17,18-EpETE が活性成分であることを種々の炎症モデルで確認した。作用機序として、GPR40 への結合による Rac の活性化阻害を介した好中球の遊走抑制を明らかとした。CyP450 分子種の遺伝子を有する微生物の探索による候補納豆菌の食品利用や、当遺伝子を導入した E. coli からの精製品を用いた発症抑制を試みている。また、リノール酸の代謝物質には腸内細菌非依存性のアラキドン酸と依存性の HYA（10- ヒドロキシ - シス -12- オクタデセン酸）があり、腸管炎症モデルにおける HYA の炎症抑制効果が知られている。独自のデータベースでの腸内細菌叢解析では、全てのヒトが HYA 代謝菌を有するわけではなかった。
今後の展開として、構築中のデータベースを用いた母子栄養と双生児など種々の集団における共棲微生物、メタボローム、生活習慣、生理指標、免疫指標などの統合解析によりリスク因子を同定し、候補と考えられる集団への介入試験を行うことで、健康社会の実現を目指していく。

（㈱ヤクルト本社 高木陽光）

(5) なぜアジア人は非肥満であっても代謝疾患になるのか？― 栄養と身体活動から見た一考察 ―

順天堂大学 大学院 医学研究科 代謝内分泌内科学 准教授
田村 好史

インスリンの感受性が低下した状態のインスリン抵抗性は、肥満や内臓脂肪の蓄積が原因と考えられているが（肥満中心仮説）、欧米とは異なり日本を含むアジアでは、BMI が 25 未満でも糖尿病を発症している（日本の肥満の基準は BMI25 以上）。BMI が 23 から 25 で非糖尿病の日本人男性を対象に、肝臓および骨格筋のインスリン抵抗性を、安定同位体標識したグルコースを用いた 2- ステップ高インスリン正常血糖クランプ検査で精密に測定した結果、インスリン感受性低下のリスク因子（高脂肪食、体力や生活活動量の低下、低アデポネクチンなど）が 1 つ以上あると、筋肉が糖を取り込み難いインスリン抵抗性状態になり、肝脂肪が蓄積していた。

一方、女性では痩せ体型が世界的な問題となっており、特に日本人は痩せ傾向が進んでいる。若年と、糖尿病の発症リスクが高い閉経後の、共に痩せた女性（BMI が 18.5 未満）を対象にグルコース負荷試験

を行った結果、全身の筋肉量が少なく、筋細胞に脂肪が蓄積している脂肪筋の被験者ほど血糖値が高かった。過剰な糖質制限やタンパク質の摂取不足は、サルコペニア様に筋量が低下する恐れがある。皮下や内臓の脂肪組織ではなく筋肉や肝臓に脂肪が蓄積する異所性脂肪が、日本人の痩せメタボ症候群の原因と考えられるため、食事の適正化や運動の習慣化が必要である。

（㈱ヤクルト本社 高木陽光）

(6) ILSI Japan における健康推進プログラムの社会実装

ILSI Japan 健康推進協力センター プロジェクトマネージャー
木村 美佳

ILSI Japan CHP では、鉄欠乏性貧血撲滅プロジェクト、安全な水と栄養プロジェクト、そして身体活動と栄養プロジェクトの 3 つを国内外において展開している。身体活動と栄養プロジェクトには、職域におけるプログラム（LiSM10!®）と地域の人々を対象としたプログラム（TAKE10!®）がある。TAKE10!® プログラムは、地域全体の介護予防対策であり、専門家でなくても活用できる普及ツールや仕組みづくりを開発してきたことが重要なポイントである。

TAKE10!® プログラムは、「1 日 10 分間の運動を 2〜3 回やりましょう！」、「1 日 10 の食品群を食べましょう！」という栄養と運動を組み合わせたシンプルなプログラムとなっている。このプログラムが介護予防に効果的であるか否か、墨田区で 14 年間継続中の「すみだテイクテン」において、食品摂取頻度や運動習慣の改善や主観的健康観の向上など客観的および主観的指標の変化を統計学的に評価し、その効果を実証してきた。更に、都市部の地域の高齢者だけでなく、地方都市の高齢者、過疎化が進んできた地域での移動販売との組み合わせ、スーパーマーケットとの共同運営、東日本大震災後の仮設住宅居住者や、ベトナムの高齢者など幅広く展開されている。これらの科学的根拠に基づいた実践は、まさに「社会実装」のサクセスモデルではないかと感じた。

（人間総合科学大学　中西由季子）

(7) 午後の部「テーマ：健康づくりの実践のための応用研究」のパネルディスカッション

モデレーター 澤田 亨
（早稲田大学 スポーツ科学学術院 スポーツ疫学研究室 教授）

健康づくりのために「今実践できること、これから実践すべきこと」が討論され、食事と運動の観点からは、日本人は朝食時のタンパク質の摂取量が少ないのでタンパク質を含む食品を一品足すこと、質に拘りロイシン含有量の高い乳製品等を足すこと、運動においては、継続できるようにハードルを下げること、日常の生活でできる簡単な運動を習慣化し運動量を増やすこと、周りに宣言すること（パブリックコミットメント）でさぼれないようにすることが例示された。TAKE10!® に関しては、バランスの良い食生活と運動は高齢者だけでなく若年層にも望まれるので、情報を追加することで若い人向けのプログラムに発展できれば、とコメントされた。健康な食事バランスについては、低所得では肉と魚の摂取が少ない傾向にあることは分かってきており、より幅広い実践に向けては、こういったことを政府等に発信し続け、個人レベルではない「食環境」の整備が望まれるとコメントされた。疾病予防の観点からは、「precision medicine」と同様、食においても個人の代謝酵素の違いで食の効果も変わることから、

今後はゲノムや腸内細菌の解析によって個別化が可能であるため、エビデンスに基づいた「precision nutrition」という世界を創っていけるとの見解が示された。臨床の立場からは、実際の糖尿病治療の現場ではサイエンスの話だけでは通用しないこと、例えば、糖尿病患者の55 %が運動指導を受けていないこと、運動指導を受けても医師が3回以上催促してやっと運動するようになることが問題であり、こういった実態を踏まえ、運動の重要性を現場に啓発していく必要があるとコメントされ、同時に「population approach」の様な全体の取組の重要性も指摘された。

（花王㈱　三井友毅）

●会　報●

Ⅰ．会員の異動（敬称略）

評議員の交代

交代年月日	社　名	新	旧
2018.7.31	日本コカ・コーラ㈱	学術調査 ヘルス＆ニュートリション マネージャー 杉森芽里奈	技術本学部学術調査部　部長 金子　清久
2018.8.22	BASF ジャパン㈱	アグリソリューション事業部 登録部　種子レグァトリーアフェアーズ 井上　公一	農薬事業部開発登録部 秋山　仁子
2018.9.3	三井製糖㈱	研究開発部 宮坂　清昭	商品開発部 商品開発課 水　　雅美

Ⅱ．ILSI Japanの主な動き（2018年7月～9月）

＊　特記ない場合の会場はILSI Japan会議室

7月5日　国際協力委員会：① BeSeToサテライトシンポジウム（9/13：山口大学教授豊福一先生、Georgia大学教授Dr. Yao-Wen Huangが基調講演）、② BeSeTo会議（9/13-14：日本からの発表テーマについて協議し、5件に集約）

7月6日　第8回「栄養とエイジング」国際会議組織委員会

7月9日　食品リスク研究部会WS3（食品リスク評価課題解決）：勉強会（東京大学大学院医学系研究科加齢医学教授秋下雅弘先生：「高齢者医療のポイント：薬物療法の注意点」）

7月10日　健康な食事研究会WS2：惣菜協会ラウンドテーブル

7月10日　健康推進協力センター（CHP）：Project PAN（Physical Activity and Nutrition）：震災被災地支援：いしのまきテイクテン　（石巻専修大学、南堺第四団地集会所、宮城県）

7月13日　食品微生物研究部会MALDI-TOF MS研究分科会：座学講習会（NITEの川﨑先生、千葉大の伴先生、島津製作所の寺本氏によるセレウスや糸状菌の識別同定、MALDI同定技術についての講演）参加者27名、講師陣8名　（キユーピー（株）仙川キユーポート）

7月19日　栄養研究部会：第9回ライフサイエンスシンポジウム（7/26）の最終打合せ

7月24日　健康な食事研究会WG3：長野県ACEプロジェクトラウンドテーブル

7月24日　ILSI Japan理事会：栄養とエイジング国際会議、健康な食事研究会進捗報告、寄付講座総括シンポジウム、動物試験代替タスクフォースILSI本部関連報告、戸上理事のCHP代表退任のご挨拶

7月25日　国際協力委員会：① BeSeTo会議（9/13, 14：日本からの発表テーマについて協議し、5件に決定）

7月26日　第9回ILSI Japanライフサイエンスシンポジウム「健康長寿の延伸につなげる栄養科学と運動科学の融合―基礎研究から応用研究まで―」：講演17演題、参加者200名　（東京大学弥生講堂一条ホール）

7月27日　健康な食事研究会WS2：中食業界訪問先及び質問確認

7月29日　第8回「日本くすりと食品機能フォーラム」（認定薬剤師研修講座）開催：①大豆タンパク質の補完医療としての役割、不二製油グループ本社　未来創造研究所　河野光登主席研究員　②還元型コエン

ザイム Q10 の生理作用～抗疲労・抗酸化・エネルギー産生～株式会社カネカ Pharma&Supplemental Nutrition Solutions Vehicle 研究開発チーム　澤下仁子（薬剤師）参加者 85 名　（星薬科大学）

8 月 1 日　健康な食事研究会 WG1：日本食の科学的エビデンス文献調査結果報告書の分担執筆内容の確認（東大佐々木研究室）

8 月 6 日　食品リスク研究部会全体会議：①ワーキンググループ進捗報告、②勉強会（ILSI Japan 理事・東京農業大学教授中江大先生：「安全性試験の意義，動物実験はなぜ必要なのか：医薬品開発の場合」）（味の素（株）川崎事業所）

8 月 8 日　健康な食事研究会 WG3：健康経営企業訪問の分担確認

8 月 10 日　食品リスク研究部会 WG2（食品リスク評価新技術）：ILSI Europe 主催「食品領域の動物実験代替法に関する WORKSHOP」の準備会議　（国立医薬品食品衛生研究所（川崎））

8 月 16 日　CHP：PAN：自主サークルスカイテイクテン　（押上オレンジルーム、墨田区）

8 月 21 日　CHP：PAN：テイクテンリーダー講習会　（吉賀町社会福祉協議会、島根県）

8 月 21 日　CHP：PAN：テイクテンきよらプロジェクト会議
参加者；津和野町シルバー人材センター、益田市シルバー 人材センター、岩国市社会福祉協議会、吉賀町社会福祉協 議会、吉賀町地域包括支援センター各代表者、ILSI Japan
（吉賀町福祉センター 会議室、島根県）

8 月 21-22 日　CHP：PAN：テイクテン講座　（吉賀町七日市公民館、吉賀町立戸サロン／抜月サロン、島根県）

8 月 27 日　食品微生物研究部会全体会議：①各分科会報告、②（ブルカー社宮脇氏：「MALDI バイオタイパーの認証取得と IR バイオタイパーについて」、アサヒグループホールディングス（株）鈴木康司氏：「生ビール製造における微生物検査法の開発」、東海大学医学部今西規先生：「ナノポアシークエンサーを用いた迅速な細菌種の組成解析」）　（キユーピー（株）仙川キユーポート）

8 月 29 日　「栄養学レビュー」編集委員会：通巻 103 号に掲載する論文およびその翻訳者候補を決定

8 月　CHP；Project IDEA（Iron Deficiency Elimination Action）；栄養改善事業推進プラットフォーム（NJPPP）の委託事業として のカンボジアでの栄養改善プロジェクト（栄養強化米による工場食 の栄養改善）について、人間総合科学大学およびカンボジアのパートナーである RACHA (Reproductive and Child Health Alliance) と業務委託契約を締結した

9 月 3 日　バイオテクノロジー研究会：① ERA 報告書（No.40）のレビュー、② GM 微生物（食添・食品）に関する報告、③会計報告、④勉強会（「ゲノム編集技術の最新動向」について）

9 月 10 日　健康な食事研究会全体会議：活動報告と活動計画及びスケジュール確認（来年 2 月成果報告会、10 月栄養とエイジング国際会議での提言）

9 月 11, 25 日　CHP：PAN：すみだテイクテン教室　（スポーツプラザ梅若）

9 月 12, 26 日　CHP：PAN：すみだテイクテン教室　（墨田区総合体育館）

9 月 14, 21 日　CHP：PAN：すみだテイクテン教室　（すみだ女性センター）

9 月 14 日　健康な食事研究会 WS2：中食業界インタビュー方法の確認

9 月 18 日　ILSI Japan 寄付講座「機能性食品ゲノミクス」主催シンポジウム：「機能性食品化学の基盤から実用化に至る統合的成果と新たな息吹き」　（東京大学弥生講堂一条ホール）

9 月 19 日　健康な食事研究会 WS2：中食業界インタビュー方法の確認

9 月 20 日　CHP;NJPPP 事務局、都給食､ILSI Japan CHP で打ち合わせ。インドネシアでの「職場の栄養プロジェクト」を協働で 11 月に立ち上げることで合意した。10 月の NJPPP 運営委員会での承認へ向けた準備を進める　（食品産業センター、東京）

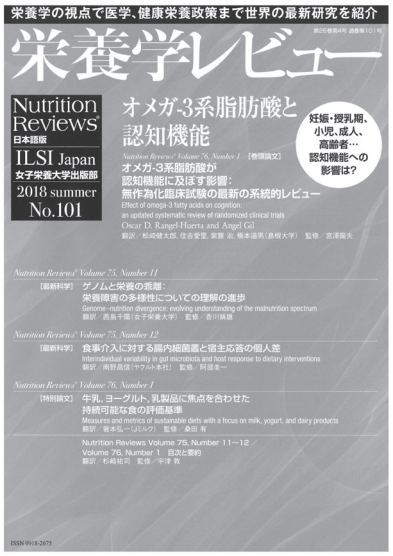
9 月 21 日　健康な食事研究会 WS1：個別化された健康な食事研究について

9 月 27 日　CHP：PAN：自主グループサークル なでしこテイクテン　（中ノ郷信用組合立花支店、墨田区）

9 月 28 日　　健康栄養研究会 GR プロジェクト：研究成果報告会

Ⅲ．発刊のお知らせ

栄養学レビュー（Nutrition Reviews® 日本語版）
第 26 巻第 4 号　通巻 101 号（2018/SUMMER）



オメガ -3 系脂肪酸と認知機能

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 1

［巻頭論文］

オメガ -3 系脂肪酸が認知機能に及ぼす影響：無作為化臨床試験の最新の系統的レビュー

Nutrition Reviews® Volume 75, Number 11

［最新科学］

ゲノムと栄養の乖離：栄養障害の多様性についての理解の進歩

Nutrition Reviews® Volume 75, Number 12

［最新科学］

食事介入に対する腸内細菌叢と宿主応答の個人差

Nutrition Reviews® Volume 76, Number 1

［特別論文］

牛乳，ヨーグルト，乳製品に焦点を合わせた持続可能な食の評価基準

定価：本体 2,100 円（税別）

＊ ILSI Japan 会員には毎号 1 部無料で配布いたします

＊その他購入方法

ILSI Japan 会員	ILSI Japan 事務局にお申し込み下さい（1 割引になります）
非会員	下記販売元に直接ご注文下さい。 （女子栄養大学出版部 TEL：03-3918-5411 FAX：03-3918-5591）

Ⅳ．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下さい。
（http://www.ilsijapan.org/ilsijapan.htm）

◯ 定期刊行物

【イルシー】

イルシー　135 号

・HACCP を支える試験検査の役割
・食品における微生物検査の迅速化技術と活用
・MARDI-TOF MS を用いた微生物の迅速同定法の実際と NITE の取り組み
・＜研究所紹介＞
　日本水産の研究開発体制
・＜ ILSI の仲間たち＞
　Congratulations! The 25th Anniversary of ILSI Southeast Asia Region
・FAO/WHO 合同食品規格計画
　第 50 回　コーデックス食品添加物部会報告
・＜フラッシュ・リポート＞
　勉強会「新たな時代に対応した食品リスク評価にむけて」

イルシー　134 号

・ILSI Japan 創設期の追憶と未来への期待
・Reflections on ILSI and ILSI Japan
・「食品のはかる」を考える～栄養成分を事例として
・Food Safety Situations in China and Expectations
・＜研究所紹介＞
　長瀬産業株式会社　ナガセ R & D センター：
　「Unavailable Made Available」―バイオ技術で未来を拓く
・FAO/WHO 合同食品規格計画
　第 39 回　コーデックス栄養・特殊用途食品部会報告
・＜フラッシュ・リポート＞
　ILSI Japan 食品微生物研究部会 2017 公開シンポジウム
　～HACCP を支える微生物検査とその最新技術～

・ILSI 2018 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
　平成 30 年通常総会の報告

【栄養学レビュー（Nutrition Reviews® 日本語版）】

栄養学レビュー　第 26 巻第 4 号　通巻第 101 号（2018/SUMMER）

オメガ -3 系脂肪酸と認知機能
Nutrition Reviews® Volume 76, Number 1
［巻頭論文］
　オメガ -3 系脂肪酸が認知機能に及ぼす影響：無作為化臨床試験の最新の系統的レビュー
Nutrition Reviews® Volume 75, Number 11
［最新科学］
　ゲノムと栄養の乖離：栄養障害の多様性についての理解の進歩
Nutrition Reviews® Volume 75, Number 12
［最新科学］
　食事介入に対する腸内細菌叢と宿主応答の個人差
Nutrition Reviews® Volume 76, Number 1
［特別論文］
　牛乳，ヨーグルト，乳製品に焦点を合わせた持続可能な食の評価基準

栄養学レビュー　第 26 巻第 3 号　通巻第 100 号（2017/AUTUMN）

現実化する個人対応栄養プログラム
Nutrition Reviews® Volume 75, Number 8
［特集論文］
　個人対応栄養のシステム生物学
Nutrition Reviews® Volume 75, Number 9
［特集論文］
　概日リズム，摂食行動および腸内微生物叢の複雑な相互作用，そして健康への潜在的影響
［巻頭論文］
　植物性食品中心の食事と血漿脂質との関連：系統的レビューとメタ解析
Nutrition Reviews® Volume 75, Number 10
［巻頭論文］
　食事性炭水化物，エネルギーバランスの要素，そして関連する健康アウトカム
［臨床栄養］
　過体重あるいは肥満集団における骨量に及ぼす脂肪組織量の影響：系統的レビューおよびメタ解析

◯ 安全性

	誌名等	発行年月	注文先
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 Japan Report Series	食品の安全性評価のポイント	2007. 6	
ILSI Japan Report Series	清涼飲料水における芽胞菌の危害とその制御	2011.12	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	ADI 一日摂取許容量（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	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	毒性学的懸念の閾値（TTC） ―食事中に低レベルで存在する毒性未知物質の評価ツール―（翻訳）	2008.11	
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―*Alicyclobacillus* 属細菌―	2004.12	建帛社
その他	*Alicyclobacillus*	2007. 3	シュプリンガー・ジャパン
その他	毒性学教育講座 上巻	2011.12	
その他	毒性学教育講座 下巻	2015. 1	

◯ バイオテクノロジー

	誌名等	発行年月	注文先
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	
ILSI Japan Report Series	遺伝子組換え食品を理解するⅡ	2010. 9	
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	

◯ 栄養・エイジング・運動

	誌名等	発行年月	注文先
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
国際会議講演録	「イルシー」No. 94 ＜特集：第 5 回「栄養とエイジング」国際会議講演録＞ 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	2008. 8	

国際会議講演録	Proceedings of the 5th International Conference on “Nutrition and Aging” （第５回「栄養とエイジング」国際会議講演録 英語版）CD-ROM	2008.12	
国際会議講演録	「イルシー」No. 110 ＜特集：第６回「栄養とエイジング」国際会議講演録＞ 超高齢社会のウェルネス―食料供給から食行動まで	2012. 9	
栄養学レビュー特別号	ケロッグ栄養学シンポジウム「微量栄養素」―現代生活における役割	1996. 4	建帛社
栄養学レビュー特別号	「運動と栄養」―健康増進と競技力向上のために―	1997. 2	建帛社
栄養学レビュー特別号	ネスレ栄養会議「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. 4	建帛社
研究部会報告書	パーム油の栄養と健康（「ILSI・イルシー」別冊Ⅰ）	1994.12	
研究部会報告書	魚介類脂質の栄養と健康（「ILSI・イルシー」別冊Ⅱ）	1995. 6	
研究部会報告書	畜産脂質の栄養と健康（「ILSI・イルシー」別冊Ⅳ）	1995.12	
研究部会報告書	魚の油―その栄養と健康―	1997. 9	
ILSI Japan Report Series	食品の抗酸化機能とバイオマーカー	2002. 9	
ILSI Japan Report Series	「日本人の肥満とメタボリックシンドローム ―栄養、運動、食行動、肥満生理研究―」（英語版 CD-ROM 付）	2008.10	
ILSI Japan Report Series	「日本の食生活と肥満研究部会」報告	2011.12	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	油脂の栄養と健康（付：脂肪代替食品の開発）（翻訳）	1999.12	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	食物繊維（翻訳）	2007.12	
その他	最新栄養学（第５版～第 10 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

◯ 糖類

	誌名等	発行年月	注文先
国際会議講演録	国際シンポジウム 糖質と健康 （ILSI Japan 20 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 Japan 20 周年記念国際シンポジウム講演録）	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. 2	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	炭水化物：栄養と健康	2004.12	
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	1999. 3	

◯ 機能性食品

	誌名等	発行年月	注文先
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	
ILSI ヨーロッパモノグラフシリーズ	プロバイオティクス、プレバイオティクスと腸内菌叢（翻訳）	2014. 9	

◯ CHP

	誌名等	発行年月	注文先
TAKE10!®	「いつまでも元気」に過ごすための運動・栄養プログラム「TAKE10!®」冊子第５版	2014. 3	
TAKE10!®	高齢期における介護予防のための運動・栄養プログラム「TAKE10!®」の かんたんごはん	2008. 2	
TAKE10!®	高齢期における介護予防のための運動・栄養プログラム「TAKE10!®」の かんたんごはん２	2008. 2	
TAKE10!®	高齢期における介護予防のための運動・栄養プログラム「TAKE10!®」の かんたんごはん２冊セット	2008. 2	
TAKE10!®	高齢期における介護予防のための運動・栄養プログラム「TAKE10!®」DVD 基礎編＋応用編（２枚組）	2009. 4	

編集後記

本年７月の西日本豪雨、また９月に25年ぶりに非常に強い勢力で四国、近畿地方に上陸した台風21号、そして続いて発生した北海道胆振東部地震に被災されました皆さまには心よりお見舞いを申しあげたい。また亡くなられた方々のご冥福をお祈りするとともに、被災地の一日も早い復興をお祈りするばかりである。

今年の天候には大変驚かされる。関東甲信地方の６月での梅雨明けは史上初めてだそうだ。その後の西日本を襲った、これまで経験したことのないような豪雨、続いて起きている最高気温が40℃を超える異常な猛暑。熱中症による被害も毎日のように報道された。気象庁では30年に一度以下の頻度でしか起きない異常気象だという。しかもそれだけにとどまらず、引き続き頻繁に発生し日本を直撃する台風、震度７を記録した北海道胆振東部での地震など、立て続けに発生する災害に心が痛む。

しかしこれらは日本に限った事ではなく、世界各地でも同様な異常気象が起こっているという。

果たして、この異常な気象が異常ではなくなり、普通に続く事になったら人類は生き延びられるのだろうか。古代に巨大な隕石が地球へ衝突した事により、自然環境や、気象が大きく変動し、当時繁栄していた恐竜が絶滅したという説がある。

この異常気象が人類を滅ぼすことになるのであろうか、という疑問があがるが、私の個人的な意見では、もちろんノーである。

かつて類人猿が二足歩行を始めてから、今日に至るまで700万年。その間に人は大いなる進化を成し遂げた。高度に科学を探求し、産業の発達を遂げ、近代文化を築き上げた。その生活の中で排出される温室効果ガスによる地球温暖化がこの異常気象の原因の１つではないかと考えられるが、所詮ここ100年程度の出来事である。

これまで現在の社会を作り上げるために人が努力を尽くしたように、これからの100年にすべての人が協力して出来る限りの努力を費やし、自然科学や生命科学の解明に真摯に取り組み、今、世界で起きている様々な自然現象や、人がどのように新たな環境に適応できるのかを本質的に解明することが出来れば、まだまだ人類の先は明るい。我々は恐竜とは違うのだから。

（HN）

イルシー ILSI JAPAN No.136

2018年11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）
会　長　宮澤　陽夫
理事長　安川　拓次
〒102-0083　東京都千代田区麹町３-５-19
にしかわビル５階
TEL　03-5215-3535
FAX　03-5215-3537
ホームページ http://www.ilsijapan.org/

印刷：日本印刷（株）

（無断複製・転載を禁じます）