

# ILSI JAPAN

2005  
No.  
83

## 目次

- 食品分析の現状と課題：「はかる」ことの難しさ  
財団法人 日本食品分析センター 齋藤 文一
- シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」 -13-  
健康食品の有効性と疫学の方法  
聖徳大学 田中 平三 / 高橋 東生
- シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」 -10-  
乳清タンパク質および乳清タンパク質トリプシン分解ペプチドの  
ConA誘発肝炎発症抑制作用——DNAマイクロアレイによる解析——  
明治乳業株式会社 桑 久枝
- 日本人の食事摂取基準（2005年版）の特徴と今後の課題  
独立行政法人国立健康・栄養研究所 佐々木 敏
- マイコトキシン汚染  
——世界および日本における現状——  
名古屋市衛生研究所 中島 正博
- Functional Foods in Asia: Current Status and Issues  
ILSI Southeast Asia Region E-Siong Tee
- 第59回日本栄養・食糧学会サテライト・シンポジウム  
「体重管理と健康増進・疾病予防」  
I. 疫学の観点からみた体重管理  
——コホート研究からのエビデンス——  
国立がんセンター 津金 昌一郎  
II. 臨床の観点からみた体重管理  
——肥満の予防、肥満症の治療と指導——  
東京通信病院 宮崎 滋
- FAO/WHO合同食品規格計画 第33回コーデックス食品表示部会
- ワークショップ報告  
食品アミノ酸の適正摂取の評価に関する第4回ワークショップ
- フラッシュ・レポート  
ILSI-HESI タンパク質のアレルゲン性に関する技術委員会  
バイオインフォマティクスに関する専門者会議  
ILSI-IFBiC / ILSI Japan バイオテクノロジー・シンポジウム/  
ワークショップを開催



特定非営利活動法人

日本国際生命科学協会

International Life Sciences Institute of Japan

国際生命科学協会(International Life Sciences Institute, ILSI) は、1978年にアメリカで設立された非営利の団体です。

ILSIは、健康・栄養・安全性・環境に関わる問題の解決および正しい理解を目指すとともに、今後発生する恐れのある問題を事前に予測して対応していくなど、活発な活動を行っています。現在、世界中の400社以上の企業が会員となって、その活動を支えています。

多くの人々にとって重大な関心事であるこれらの問題の解決には、しっかりとした科学的アプローチが不可欠です。ILSIはこれらに関連する科学研究を行い、あるいは支援し、その成果を会合や出版物を通じて公表し、啓蒙に役立てています。その活動の内容は世界の各方面から高く評価されています。

また、ILSIは、非政府機関(NGO)の一つとして、世界保健機関(WHO)とも密接な関係にあり、国連食糧農業機関(FAO)に対しては特別アドバイザーの立場にあります。アメリカ、ヨーロッパをはじめ各国で、国際協調を目指した政策を決定する際には、科学的データの提供者としても国際的に高い信頼を得ています。

特定非営利活動法人日本国際生命科学協会(ILSI Japan)は、ILSIの日本支部として1981年に設立されました。ILSIの一員として世界的な活動の一翼を担うとともに、日本独自の問題にも積極的に取り組んでいます。

2005

No.  
83

# イリシ ILSI JAPAN

## 目次

- 食品分析の現状と課題：「はかる」ことの難しさ .....1  
齋藤 文一
- シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」 —13— .....4  
健康食品の有効性と疫学の方法  
田中 平三 / 高橋 東生
- シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」 —10— .....9  
乳清タンパク質および乳清タンパク質トリプシン分解ペプチドのConA誘発肝炎発症抑制作用  
——DNAマイクロアレイによる解析——  
糸 久枝
- 日本人の食事摂取基準（2005年版）の特徴と今後の課題 .....18  
佐々木 敏
- マイコトキシン汚染  
——世界および日本における現状—— .....24  
中島 正博
- Functional Foods in Asia: Current Status and Issues .....35  
E-Siong Tee
- 第59回日本栄養・食糧学会サテライト・シンポジウム  
「体重管理と健康増進・疾病予防」
- I. 疫学の観点からみた体重管理 .....39  
——コホート研究からのエビデンス——  
津金 昌一郎
- II. 臨床の観点からみた体重管理 .....49  
——肥満の予防、肥満症の治療と指導——  
宮崎 滋

FAO/WHO合同食品規格計画 .....	58
第33回コーデックス食品表示部会 浜野 弘昭 / 真鍋 栄一郎	
ワークショップ報告 .....	67
食品アミノ酸の適正摂取の評価に関する第4回ワークショップ 門脇 基二 / 佐藤 英二 / 林 裕造	
フラッシュ・リポート .....	74
— ILSI-HESI タンパク質のアレルゲン性に関する技術委員会 バイオインフォマティクスに関する専門者会議 — ILSI-IFBiC / ILSI Japanバイオテクノロジー・シンポジウム/ワークショップ を開催	
会報	
I. 会員の異動 .....	82
II. ILSI Japanの主な動き .....	82
III. ILSIカレンダー .....	83
IV. 発刊のお知らせ .....	84
V. ILSI Japan出版物 .....	85
VI. 新着図書・資料のご案内 .....	89



4007210



# イリシ ILSI JAPAN

## CONTENTS

- Present States and Issues on Food Analysis: What Is Accuracy on the Measurements** ····1  
BUNICHI SAITO
- Health Function Claims and the Scientific Substantiation** —13— ·····4  
**Health Function Claims and Epidemiological Methods**  
HEIZO TANAKA / TOSEI TAKAHASHI
- Applying Nutrigenomics to Food Sciences** —10— ·····9  
**Anti-inflammation Effect of Whey Proteins and Their Trypsin-hydrolyzed Peptides on  
Hepatic Injury Induced by Concanavalin A-DNA Microarray Analysis—**  
HISAE KUME
- How “Dietary Reference Intakes for Japanese, 2005” Has Been Changed, and the  
Unsolved Questions for Future Researches** ····18  
SATOSHI SASAKI
- Current Situation for Mycotoxins in the World and Japan** ·····24  
MASAHIRO NAKAJIMA
- Functional Foods in Asia: Current Status and Issues** ·····35  
E-Siong Tee
- The 59th Annual Meeting of Japanese Society of Nutrition and Food Science, Satellite  
Symposium “Body Weight Control in Health Promotion and Prevention of Disease”**
- I. **Body Weight Control in View of Epidemiology—Evidence Based on a Cohort Study—** ·····39  
SHOICHIRO TSUGANE
- II. **Weight Control from the Clinical View Point—Prevention of Obesity and Guidance  
for Treatment of Obesity—** ·····49  
SHIGERU MIYAZAKI

**Report of the 33rd Session of the Codex Committee on Food Labelling** .....58  
HIROAKI HAMANO / EIICHIRO MANABE

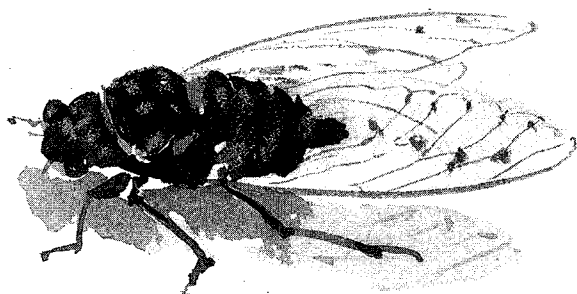
**The 4th Workshop on the Assessment of Adequate Intake of Dietary Amino Acids** .....67  
MOTOJI KADOWAKI / EIJI SATO / YUZOU HAYASHI

**Flash Report** .....74

- ILSI-HESI Protein Allergenicity Technical Committee  
Bioinformatics Expert Workshop
- ILSI-IFBiC / ILSI Japan Symposium and Workshop on Biotechnology

**From ILSI Japan**

- I. Member Changes .....82
- II. Record of ILSI Japan Activities .....82
- III. ILSI Calendar .....83
- IV. ILSI Japan's New Publications .....84
- V. ILSI Japan Publications .....85
- VI. New Publications and Documents from ILSI Entities & Others .....89



5007110

# 食品分析の現状と課題：「はかる」ことの難しさ

財団法人 日本食品分析センター  
理事長  
齋藤 文一



## 要 旨

近年、食品の分析においても高い精度と確度が求められるようになってきた。これを達成するには「はかる」基準となる標準品と公開された試験方法が必要である。食品の製造・加工技術は長足の進歩を遂げ、これまでの試験法が通用しない場合も多い。しかしながら、測定対象物の定義作りや新たな試験法の作成、標準品の作製などは一企業・一機関の手に余るものである。国際的なネットワークを有するILSIが中心となり、国内外で様々な機関や人々が共同して取り組める環境を創出することを期待する。

「はかる」ことが正しく行なえても、その意味を知らなければ誤解を生じる元になる。食品分析の結果として成される表示についてもその意味を国民に広く知らしめる必要があり、中立な立場から生産者、分析機関と消費者をつないでリスクコミュニケーションを行なえるのもILSI Japanであろう。ILSI Japanの今後の活躍に期待する。

\*\*\*\*\*

### <Summary>

Accuracy and reliability of analytical data are recent important issues even in food analysis. To settle these issues, official methods and commercially available standard materials are necessary. Because food-manufacturing techniques are now in progress rapidly, current methods for food analysis are sometimes not appropriate. To develop new analytical methods and produce standard materials, large funds and efforts are necessary, so a company or an organization cannot produce them by one's own effort. I expect ILSI Japan will play a crucial role in providing a favorable environment for international collaboration among related groups nationally and internationally.

Even if food analysis process is carried out accurately, insufficient understanding of the meaning of test methods and their results will lead to the misinterpretation and confusion among consumers. Informing an accurate meaning of labeled data to consumers is essential for keeping food safety. I hope ILSI Japan should play a leading part in risk communication of food on neutral ground among consumers, producers and analytical organizations.

## 1. はじめに

近年の社会的状況を反映して食の安心・安全、健康、栄養といったキーワードはますます重要度を増し、状況を正しく評価・判断する必要性が生じている。そのため

には、食品に含まれる栄養素・機能成分または有害な成分を正しくはからなければならないが、我々はその「はかる」ことを主たる仕事としている分析機関である。分析の対象は食品の基礎成分、ビタミン、ミネラルからダイオキシンに至るまでさまざまである。我々が最初に分

Present States and Issues on Food Analysis: What Is Accuracy on the Measurements

BUNICHI SAITO  
President,  
Japan Food Research Laboratories

析の対象とした物質は魚油中のビタミンAであるが、その後、食品にまつわるさまざまな事件・事故が発生したことや食品製造・加工技術の進歩により、分析の対象は拡大の一途を辿っている。近年ではBSE（牛海綿状脳症）の問題が持ち上がり、食品の素材に危険因子が内在することも明らかとなった。このように、食品の分析は生命に不可欠な栄養素から生命を脅かす病原体に至るまで幅広いものを対象としている。以下には食品分析における「はかる」ことと今後の課題について述べるとともに、健康、栄養、食品安全、環境に関わる科学的課題について解明と普及啓発を進めておられるILSI Japanへの期待を述べる。

## 2. 「はかる」とは何か

「はかる」には「ものさし」つまり基準器が必要である。現在、計量の標準とされているSI単位系の基礎は、フランス革命当時に開始された長さや重さの標準作りである。計量標準として最も進んでいるSI単位系においても、単位の定義と測定法には密接な関係があり、不可分である。例えば、長さの単位のメートルは、当初子午線の長さの4000万分の1と定義され、それに基づいてメートル原器が作成されたが、現在ではセシウム原子時計で定義される1秒とレーザー光の伝わる長さから求めることになっている。食品分析の「はかる」現場では測定対象物をどのように定義付けているのであろうか？

筆者の専門とする食品微生物の分野では、測定における培地（手段）と検出される菌の定義が密接に関係していることが多い。例えば、「乳糖を分解して酸とガスを発生する好気性または通性嫌気性のグラム陰性無芽胞桿菌」を大腸菌群と称するが、試験方法としては、BGLB法、デソキシコレート寒天平板培養法、LB培地接種法などがある。BGLB法では、試験サンプルをBGLB培地に接種し、培養後にEMB寒天培地に塗抹して培養し、生じたコロニーをLB培地に接種して酸の産生およびガスの発生が見られるものについてグラム染色を行なって判定する。デソキシコレート寒天平板培養法では、試験サンプルをデソキシコレート寒天培地に接種して培養し、生じたコロニーをBGLB培地に接種し、ガスの発生が見られるものについてグラム染色を行なって判定する。両試験法で検出される菌が同じであるとは限らないのは良く知られているが、実はこのような事例は枚挙に

いとまがない。つまり、一義的に測定できるものは少なく、その定義および測定手段に基づいて測定対象物が決まるものが多数あるということを示している。このような試験法は、これまで国の主導の下に多くの専門家が多数のデータを基に設定し、それぞれの試験法が適用可能な食品と測定対象物が明示されていた。ところで、試験法には過誤がつきものである。過誤には第一種の過誤（正しいものを正しくないとする誤り）と第二種の過誤（誤りを正しいとする誤り）があるが、通常は、第二種の過誤（使用者危険）を少なくするようにデザインした上で、2種以上の試験法を組み合わせることで両方の過誤を最小にするように設計するのが通例である。ところが近年は「はかる」という行為と不可分な定義や過誤に対する認識・知識が失われつつあるように見受けられる。

日常生活で、はかる行為を目にする機会は少なくなった。肉屋の店頭で重さを量る風景も、駄菓子屋で菓子を計る風景も見られなくなった。今ではパックや袋に入り重量と値段が記されたラベルが貼られた食料品を購入するのが当然となり、買い物は味気なくなり、「はかる」過程は見えなくなってしまった。「はかる」道具自体も中身がブラックボックス化し、その原理が何であるかを知る機会は少なくなった。我々が利用する分析機器も進歩が著しく、例外ではない。手近にある食品を分析機器にかけると、何らかのチャートが得られ、適当なピークに対して数値を付与することが可能である。数値が出ると「はかった」気分になり、正しく「はかれた」かどうかは別で、数字が出たことで満足する。昔は機器が高価であり取り扱いも難しく、簡単に「はかる」ことができなかったもので、専門家が機器を駆使して測定し、複雑な試料についてはそれぞれに対応していた。しかし、数値のみがコンピューターで計算されて出てくるように分析機器が進歩すると、この数値だけが一人歩きするようになってきた。つまり、測定対象物の定義、それに付随している試験法の制限などに対する知識や認識が失われてきたため、機器から出た数字が一人歩きし、数値の意味や測定値のゆらぎ、測定方法の限界に対する配慮がなされないままに様々な議論がされている。

筆者は「簡単にはかれる事」は有用であり、機器の進歩は必要であると考えているが、「誰でも何でも簡単にはかることができる」という誤解は「はかる」ことの意義を失わせ、「はかる」ことそのものを存亡の危機に立たせていると認識している。我々分析技術者は、食品の



製造技術の進歩などにより従来の手法では分析できないものが増えていることを十分に認識し、分析法の不充分さを謙虚に受け止め、分析技術の進歩に真剣に取り組んでいるつもりである。ただ、「はかる」ことの背後に存在するものを、数値すなわち「『はかる』ことの結果」を利用する消費者に伝えてこなかったという点については十分に反省し、今後の課題としたい。

### 3. 食品分析の課題

食品分析の今後の課題として私は二つ取り上げたい。

第一の課題は、拡大する分析対象物へいかに対応していくか、試験法をいかに設定していくかである。例えば、ポリフェノール、 $\beta$ グルカン、コラーゲンなどはある特定の物質群の総称あるいは呼称であり、単一物質として「はかる」ことができないものである。もちろん構成するすべての成分を個別に定量するという方法論もあるが、総体に価値を見出すのであれば、先述の大腸菌群などの分析試験がそうであるように、その定義を決め、測定方法と適用可能な範囲を明示して定めることが重要である。食品の分析が食品衛生あるいは国民の健康増進の礎であるという観点から考えると、国家機関が中心となって定めることが望ましい。しかし、食品は今では世界中で流通していること、日本が輸入国であることを考えると、複雑化していく食品分析には国の機関と産業界とが連携して対応し、世界標準とできるような試験法を定めることが必要と考える。

第二の課題は食品分析で必要な標準品を作ることである。「はかる」ことの基準となる標準品はいわゆる「ものさし」に該当し、これが公開され、誰もが利用できる状況が実現して初めて測定の正しさが確保される。標準品が早急に定められ公開されることが望まれるが、食品分析で必要な標準品はSI単位系へのトレーサビリティの確保が困難なものが多い。一次標準物質や二次標準物質、常用標準物質に至る追跡可能な階層化を行い、標準品を供給する体制を構築すること、国際的同等性を確保すること、標準品を永続させる仕組みを盛り込むことが重要である。また、これらの標準品は計量標準としての要求事項とその分野での要求事項の両者を満たすことが必要である。計量標準は従来の工学・理学を中心とした分野から、農学、医学、薬学などの応用分野まで広がり、さらに食品分析や環境測定にまで拡大している。食品は世

界中で流通しており、これまでの国内流通だけが主体ではないことを考えると、標準品作りは一企業や一機関が担えるような課題ではなく、国家戦略的あるいは国際協力の下で行うべきものである。また、認証標準試料は試験室内、試験室間の精度管理や技能評価に有用であるので、その作製と供給体制も同時に考慮すべきである。

### 4. おわりに

我々分析機関は分析法の不備を踏まえて使用し、正しい結果を提出する責務を有する。また、結果（数値）を利用する側に結果（数値）の意味するところを充分に知ってもらうことも我々の義務である。分析技術者は、「欠陥のない試験法はない」との認識の下、試験法を熟知し、正しい結果を報告するよう心がけなければならないと考える。そこに、分析の楽しみがあるとともに分析技術者の腕の見せ所がある。正しい分析結果は食の安心への第一歩であり、人々のQuality of Lifeの向上につながっていくことを信じて、検査技術を発展させていくことが分析技術者の使命である。今後ともこれらの試験法の発展に寄与すべく微力ながら尽力したいと考える次第である。

しかしながら、測定対象物の定義作りや新たな試験法作成、標準品の作製などは一企業・一機関の手に余るものである。国際的に活躍するネットワークを有して活躍しておられるILSIが中心となり、国内外のさまざまな機関や人々が上述の課題に共同して取り組むような環境を創出することを期待する。また、食品の最終利用者が国民であることを考えると、食品分析の結果としてなされる表示についても広く知らしめる必要があり、中立な立場から生産者や分析機関と消費者とをつないでリスクコミュニケーションを行なえるのもILSIであろう。この面でもILSIの今後の活躍に期待する。

### 略歴

#### 齋藤 文一（さいとう ぶんいち）

1969年	宇都宮大学農芸化学科 卒業
1969年	日本食品分析センター 入所
1983年	同 衛生試験部長
1989年	同 大阪支所長
2003年	同 理事長

日本食品微生物学会理事長

# シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」 - 13 - 健康食品の有効性と疫学の方法



聖徳大学教授  
田中 平三



聖徳大学講師  
高橋 東生

## 要 旨

疫学の方法は、記述疫学、生態学的研究、個人レベルの横断研究、症例対照研究、コホート研究、介入研究〔無作為化比較試験（RCT）〕に分けられ、この順に、ある因子と健康に関連する状況または事象との関連性が強くなる。研究の完全性、バイアスなど質的要素を考慮に入れて、RCTのメタ・アナリシスを行うと、因果関係は明確となる。しかし、ある特定の健康食品を摂取している個人あるいは集団を同定することは困難であるので、現時点では、介入研究以外の疫学研究を実施することはできない。

特定保健用食品の許可を得るには、RCT 1編でよいとされている。したがって、構造／機能強調表示を行うには、厳密な二重盲検法RCTの実施が不可欠である。

\*\*\*\*\*

### <Summary>

In an assessment of causal relationship, the strength of evidence progresses from descriptive epidemiology across ecological, cross-sectional, case-control and cohort studies to randomized controlled trial (RCT). However, epidemiological studies except RCT will not be conducted in Japan for the time being, because it is very difficult to identify the persons who take a specific "health food". RCT with double-blind method is indispensable for a food on which the manufacturer carries the structure/function claim, because only one RCT is required, when a food is officially approved as a "Food for a Specific Health Food" by the Japanese Health Ministry.

## 1. 疫学の方法

国際疫学会の疫学辞典<sup>1)</sup>によると、疫学とは特定の集団における健康に関連する状況（health-related states）あるいは事象（events）の分布（distribution）あるいは

規定因子（determinants）に関する研究と定義されている。筆者はこの定義を3段階に定式化している<sup>2)</sup>（図1）。

### (1) 記述疫学

「健康に関連する状況あるいは事象の分布に関する研

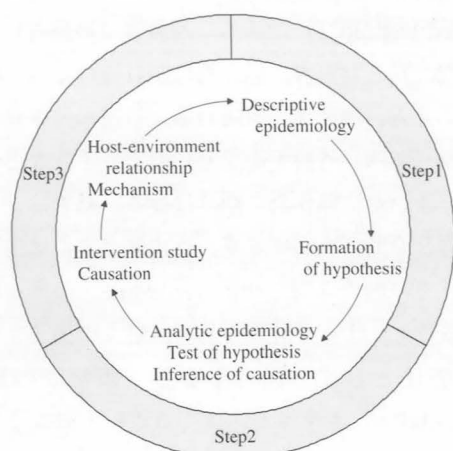


図1 疫学研究のサイクル  
Figure 1 Epidemiologic Study Cycle

究」を記述疫学 (descriptive epidemiology) という。人間 (person, who)、場所 (place, where)、時 (time, when) の変数について、疾病頻度を記述する。

人間の変数では、性、年齢が重要である。性、年齢別に、ある疾病の死亡率や罹患率を示す。もし、年齢とともに、その疾病の死亡率が増加していくとすると、その疾病は、加齢 (老化) と関連しているかもしれないと考えることができる。

場所については、ある疾病の死亡率を国際比較したり、国内では都道府県別に検討する。1960年代に脳卒中の年齢調整死亡率の国際比較が行われた。先進諸国の中で、日本が最も高かった。このことから、人種差 (日本以外の諸国は、白人で主に構成されていた)、そして、食生活を中心とした生活習慣の差によるかもしれないと推測された。

ある疾病の死亡率の年次推移や季節変動を検討するのは、時についての記述疫学である。例えば、わが国では、乳がんや大腸がんの年齢調整死亡率は増加傾向にある。これを脂肪摂取量の増加と対応させる研究者もある。

しかし、このような記述は、研究の便宜上、ひとまず分類しているだけで、原因となる因子の分類をしているのではない。これらの変数は必ずしもその疾病と因果関係があるわけではない。ある因子とある疾病との因果に関する疫学的仮説を設定するための糸口 (clue) あるいはヒントを得るために、単に記述しているにすぎない。

## (2) 生態学的研究、横断研究

疫学的仮説の設定は、帰納法 (相違法、一致法、同時

変化法) と演繹法 (類似法) とによる。多くの場合は、同時変化法で、通常、生態学的研究 (ecological study、集団を対象とする) と横断研究 (cross-sectional study、個人を対象とする) と呼ばれているものである。なお、生態学的研究と横断研究とを総称して、広義の横断研究ということもある。ある疾病の頻度とある因子の測定 (調査) が、ある一時点のただ1回の調査に基づいている。

生態学的研究の例として、24時間ナトリウム排泄量 (食塩摂取量) と高血圧者の頻度を多くの地域集団で測定し、両者の相関図を描いたものや、世界各国の脂肪摂取量の平均値と虚血性心疾患あるいは乳がん年齢調整死亡率との相関を解析したものがある。アルコールの種類別飲酒量と虚血性心疾患年齢調整死亡率の国際比較を行い、ワインを多く飲んでいるフランス等にその死亡率の低いことが発表されたのは有名である。仮説として考えられている因子 (これらの例では、食塩摂取量、脂肪摂取量、ワイン) と相関の強い他の因子が多く存在し、そのうちのひとつが“真の原因”であることもある。極端なことを言うと1960年代に各国の電話普及率と虚血性心疾患年齢調整死亡率の間には、かなり強い正相関が認められた。このことから「電話が虚血性心疾患の“原因”のひとつである可能性がある (possible)」という仮説を設定する人は、誰もいなかったのは言うまでもない。その後、電話普及率の高い国ほど、脂肪、特に飽和脂肪酸摂取量が多く、したがって血中コレステロール濃度の高いことが明らかとなった。

このように生態学的研究、横断研究は、あくまでも仮説設定のための研究であることに留意していなければならない。

## (3) 症例対照研究

設定された仮説を検定する疫学には、症例対照研究 (case-control study) とコホート研究 (cohort study) とがある。症例対照研究の例として、乳がん患者と乳がん罹患していない女性とに対して、比較的若い時 (例えば20歳頃) の脂肪摂取状況を思い出してもらうものがある。最大の短所は、過去の情報、すなわち、この例では、脂肪摂取量の思い出は、失われていることが多い、信頼性に欠けることである。乳がん罹患しやすいのは、更年期以降の、すなわち50歳以上の女性である。数十年前のことを正確に思い出すことは不可能である。昨日の、先週のある日の食事ですえも、正確に思い出すのは非常

に困難である。このようなことから、症例対照研究は仮説検証の研究ではなく、多くの因子の中から容疑因子を絞り込むためのものであるとする疫学者もいる。

#### (4) コホート研究

コホート研究では、例えば、乳がんの既往歴のない女性を対象にして、日常の、平均的な食事摂取量を調査し、その後、10年、20年単位で追跡して、乳がん新たに罹患する女性を漏れなく把握するというものである。コホート研究は、時間的、人的、経済的に多大の労苦を要求する。食事性脂肪摂取量の多少に基づいて、例えば、5グループ（5分位数、quintile）に分類し、各グループの乳がん罹患率を求め、両者間に量・反応関係（dose-response relationship）が認められると、因果関係はprobable（likely）と言えるようになる。脂肪摂取量と相関する多くの因子（交絡変数）があり、この影響を取り除くことは、多変量解析法（主としてcox比例ハザードモデル）によりある程度可能ではあるが、完全に除去することはできない。アメリカのように、乳がんの多い集団であっても、脂肪摂取量と乳がん罹患率との間に、統計学的に有意の量・反応関係を検出するには、約3万人の女性を10年以上追跡していかなければならないという<sup>3)</sup>。しかしながら、コホート研究では、“原因”と思われるものの調査が、“結果”すなわち疾病罹患時点よりも先行して行われている。つまり、原因（容疑因子）と結果との間に時間的順序が成立しているので、因果関係の有無を判断する、ひとつの条件を満足させる研究である。

#### (5) 介入研究（無作為化比較試験）

因果関係をdefiniteとするには、介入研究（intervention study）が要求される。アメリカでのコホート研究により、飽和脂肪酸摂取量が多いと、血清LDL-コレステロールが上昇し、心筋梗塞のリスク（心筋梗塞に罹患する確率または心筋梗塞で死亡する確率）が高くなることが示された。この関係をdefiniteとするには、飽和脂肪酸を多量に摂取させ、その後、血清LDL-コレステロール値と心筋梗塞の罹患とを追跡調査する。言うまでもないが、疾病リスクを増加させるような研究は、倫理的に許されない。このため、飽和脂肪酸摂取量を減少させ、血清LDL-コレステロールの低下と心筋梗塞のリスク低減をはかる介入研究を行う。

介入研究の典型例は、無作為化比較試験（randomized

controlled trial, RCT）である。対象者（被験者）を介入群（研究群）と対照群に無作為に割り付ける疫学的実験である。介入、例えば、予防対策、特定の健康食品の摂取、治療（薬物、外科手術など）処置、手技などを受けるか受けないかに無作為に割り付ける。結果は、介入群と対照群との間の疾病罹患率、死亡率（または生存率）、回復率、その他の適切な帰結（outcome）の率を厳密に比較することによって評価される。種々の因子を考慮に入れる方法として、換言すると、両群間の比較性（comparability）を保つために、コホート研究では事後（研究終了後）に多変量解析法が採用される。これに対して、RCTでは、比較性を保つために、事前（研究開始時）に無作為割り付けが行われる。

RCTでは、二重盲検法（double-blind method）を採用することも重要である。ある被験者が介入群に属しているか、対照群に属しているのか、その帰結の評価も、研究者にも被験者にもわからないようにする方法である。例えば、プラシーボ（placebo、偽薬、偽健康食品など）を投与しても、被験者は、暗示により効果を示すことがある。また、研究者は新薬や新健康食品の有効性を検証したいために、介入群に積極的に働きかける傾向を持つからである。

## 2. メタ・アナリシス（meta-analysis）

独立した研究結果を統合するのに用いられる統計学的方法である。

研究結果は、様々である。ある因子とある疾病との関連性が正相関であるとするもの（危険因子。相対危険relative riskが1より大）、関連性がない（統計学的に有意でない）とするもの、時には負相関であるとするもの（予防因子。相対危険が1未満）がある。たとえ、相対危険が1より大であっても、その大きさが相当の幅を持って報告されている。独立した種々の報告から、一定の条件（研究の完全さやバイアスの有無など）を満足するもの（質的要素）を収集し、数値データ（相対危険など）を統合する（量的要素）ことによって、統計的な意味を持つものにする。時には、個々の研究から生データを収集し、解析することもある（pooled analysis）。一般的には、RCTがメタ・アナリシスされる。コホート研究や症例対照研究のメタ・アナリシスは、RCTよりも有用性がかなり劣る。あるいは、研究デザインの異なるものを混

せてメタ・アナリシスするのは、よくない。

メタ・アナリシスを行うにあたって、最も留意すべきことは、出版（公表）バイアス（publication bias）である。正または負相関が認められた研究は、投稿されるし、学術雑誌にも受理、掲載されやすい。関連性の認められない研究は、投稿されることは少ないし、学術雑誌にも受理されにくい。

### 3. 新規の健康食品の有効性と疫学の方法

（財）日本健康・栄養食品協会の調査によると、特定保健用食品の市場規模は増加傾向にあり、平成15年には5,700億円に達している（<http://www.jhnfa.org>）。平成13年国民栄養調査によると、錠剤、カプセル、顆粒、ドリンク状のビタミンやミネラルを常用している人は、男性16.9%、女性23.6%である<sup>9)</sup>。しかし、ある特定の健康食品を摂取している人や集団を同定することは困難であるし、その健康食品を摂取している人の割合は、非常に少ないと考えられる。したがって、ある特定の健康食品と、健康に関連する状況あるいは事象との関連性を、疫学の方法（RCTを除く）により研究することは、現時点では不可能である。しかし、近い将来、プレバイオティクスあるいはプロバイオティクスのいくつかについては、可能となるであろう。

新規の健康食品の有効性は、RCTのみによって検証される。RCTにまつわる、いくつかの留意点を記述する。特定保健用食品の申請書を閲覧してみると、標本数の決定があいまいである。RCTは仮説検証のための研究であるので、介入群と対照群の間に、どれぐらいの差（血圧、血糖、血清総コレステロール、血清中性脂肪の平均値の差や、“便秘”の改善率の差など）がでるのか予測し得る。この予測される差を検出するのに必要な標本数を、統計学的に（有意水準と検出力とから）求めなければならない。1群20例ぐらいならよいとか、50例もあれば充分であるというのは“どんぶり勘定”である。

既述のように、無作為割り付けは、介入群と対照群との間の比較性を保証するものである。最低限、男女比、年齢の平均値、目的とする健康に関連する状況（血圧値、血糖値など）は、両群間で一致していなければならない、しかし、実験期間中に被験者が脱落することも少なくない。特定保健用食品の許可を得るには、8～12週間にわたって、当該健康食品（または偽健康食品）を摂取して

もらわなければならない（compliance）。1日も欠かすこともなく摂取できる人は、そんなに多くない。このようなことから、標本数が20～30例の非逐次実験法の実施には限界がある。医薬品の場合のように、逐次実験法（sequential experiment）の採用も考慮すべきである。例えば、ある性、年齢、血圧値の人に、当該健康食品を摂取してもらい、その人の性、年齢、血圧値と一致する他の人に偽健康食品を摂取してもらう。言うまでもないが、健康食品を摂取する人と偽健康食品を摂取する人の割り付けは、無作為に行う。そして二重盲検法であるのが望ましい。研究当初に予測した標本数（ペア数）に達すると、実験を終了する。ペアのどちらか、あるいは両者が脱落した場合は、そのペア数を追加実験すればよい。

### 4. まとめ

原因と結果に関する研究を、根拠の弱いものから強いものの順に並べると、記述疫学、生態学的研究、個人を対象とする横断研究、症例対照研究、コホート研究、対照群を持つが無作為割り付けのない介入研究、無作為化比較試験（RCT）、二重盲検法無作為化比較試験となる。

健康食品の普及度、その多様性を考えると、現時点では、介入研究以外の疫学は実施困難である。

健康食品がヘルスクレーム（特に、構造／機能強調表示と疾病リスク低減強調表示）を表示するには、二重盲検法RCTを実施しなければならない。ただし、逐次または非逐次実験法のいずれであってもよい。RCT 1編のみで、特定保健用食品として許可されるからである。

### <参考文献>

- 1) Last JM ed: A dictionary of epidemiology, 4th Ed. Oxford University Press, Oxford・New York, 2001  
（日本疫学会訳：疫学辞典 第3版。日本公衆衛生協会、東京、2000）
- 2) 田中平三：疫学入門演習—原理と方法— 第3版。南山堂、東京、1998
- 3) Willett W. : Nutritional epidemiology, 2nd Ed. Oxford University Press, New York・Oxford, 1998  
（田中平三監訳：食事調査のすべて（第2版）、栄養疫学。第一出版、東京、2003）
- 4) 健康・栄養情報研究会編：国民栄養の現状、平成13

厚生労働省国民栄養調査結果。第一出版，東京，  
2003

## 略歴

### 田中 平三(たなか へいぞう) 医学博士

- 1965年 大阪市立大学医学部 卒業  
1970年 大阪市立大学大学院医学研究科単位取得退学  
1974年 大阪市立大学助教授(医学部公衆衛生学教室)  
1985年 東京医科歯科大学教授  
(難治疾患研究所社会医学研究部門疫学分野)  
1990年 国立健康・栄養研究所部長併任(成人健康・栄養部)  
1998年 国立健康・栄養研究所部長再併任  
(成人健康・栄養部)  
2001年 独立行政法人国立健康・栄養研究所理事長  
東京医科歯科大学名誉教授  
2005年 聖徳大学教授(大学院人間栄養学研究科長)

日本栄養・食糧学会会長，日本栄養改善学会元理事長，日本疫学会元理事長・会長，国際疫学会理事，アジア太平洋地域国際疫学会会長，他。第18, 19期日本学術会議会員

〔受賞〕 日本衛生学会賞，日本疫学会功労賞，日本心臓財団予防医学賞，日本栄養・食糧学会賞，日本栄養改善学会賞，大阪市医学会賞

### 高橋 東生(たかはし とうせい)

医学博士，管理栄養士

- 1988年 東京農業大学農学部栄養学科管理栄養士専攻 卒業  
1988年 日電厚生サービス勤務  
1989年 東京農業大学農学部栄養学科勤務  
1991年 国立がんセンター疫学部(現がん情報研究部)勤務  
1995年 東京農業大学講師(短期大学部栄養学科)  
1995年 東京女子医科大学衛生学公衆衛生学教室研究生  
2002年 独立行政法人国立健康・栄養研究所協力研究員  
2005年 聖徳大学講師(人文学部生活文化学科)

日本栄養改善学会評議員，日本栄養・食糧学会，日本疫学会，日本公衆衛生学会，日本衛生学会，日本産業衛生学会，日本アレルギー学会

〔受賞〕 日本栄養改善学会奨励賞

# シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」-10- 乳清タンパク質および乳清タンパク質トリプシン分解ペプチドの ConA誘発肝炎発症抑制作用-DNAマイクロアレイによる解析-

明治乳業  
食機能科学研究所

桑 久枝



## 要 旨

乳中に含まれるタンパク質成分であるカゼイン、乳清タンパク質は栄養面で優れたタンパク質であり、これらのタンパク質およびその分解ペプチドにさまざまな生理機能があることが明らかになってきている。今回新たに、乳清タンパク質および乳清タンパク質のトリプシン分解ペプチド（乳清ペプチド）に、大腸菌のリポ多糖（LPS）により誘導されるマウス敗血症モデルにおいてTNF- $\alpha$ （Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ：腫瘍壊死因子- $\alpha$ ）、IL-6（Interleukin-6：インターロイキン-6）の産生を抑制する作用、また、コンカナバリンA（ConA）により誘発されるマウス肝炎モデルにおいてもTNF- $\alpha$ 、IL-6の産生を抑制し、さらに肝炎の指標である血中GOT（AST）、GPT（ALT）の上昇を抑制する作用があることが明らかとなった。本稿ではこれら生理機能とConAにより誘発される肝炎についてDNAマイクロアレイを用いて解析するとともに、抗炎症作用を中心とした乳清タンパク質および乳清ペプチドの働きについて、DNAマイクロアレイを用いて、網羅的に解析（トランスクリプトーム解析）した結果について報告する。

\*\*\*\*\*

### <Summary>

The activity of whey proteins and their trypsin-hydrolyzed peptides to suppress the onset of inflammatory reactions was assessed by using the following mouse models: LPS-induced sepsis and Concanavalin A-induced hepatitis. In the sepsis model, both whey proteins and their peptides fed for two weeks prior to a challenge by either LPS or Concanavalin A suppressed the induction of pro-inflammatory cytokines such as TNF-alpha and IL-6. In the hepatitis model, they suppressed the induction of these cytokines and also suppressed the elevation of hepatitis circulatory marker enzymes such as GOT and GPT. The patterns of gene expression before and after the onset of inflammation in these models were analyzed by means of DNA micro-array methods and compared to those observed in mice fed whey proteins or their peptides. The analyses implied that whey protein and their peptides suppressed the onset of inflammation by influencing the gene expression of such factors as involved in signal transduction cascades for the production of pro-inflammatory cytokines.

## 1. はじめに

食品の持つ栄養面（一次機能）と嗜好面（二次機能）に加え、三次機能（体調調節機能）を解明する研究が1990年以降急速に進められてきた。その中で、食品の持つ機能性を分子レベルで理解しようとする動きが生まれ、2003年ヒトゲノム解析が完了するのと同じ頃、「Nutrigenomics（ニュートリゲノミクス）」という新しい研究領域が誕生した。ニュートリゲノミクスとは食品を摂取することにより生じる生体応答を遺伝子レベルで広く理解しようという試みであり<sup>1,2)</sup>、食品や食品成分のもつ新たな機能を見出し、健康や疾病管理に及ぼす影響を明らかにすることが一つの目的である。さらに、機能をもった食品の安全性や作用機構を遺伝子レベルで解析することにより、自己免疫疾患、糖尿病、アレルギーや心疾患などの特定疾患と食品との関係を明らかにし、将来は、病態の低減もしくは発症予防効果を有する食品の開発にも貢献できると考えている。

本稿では、我々がこれまでに明らかにした乳清タンパク質の抗炎症作用について解説するとともに、抗炎症作用のメカニズムの解明と機能性の証明を行なう目的でDNAマイクロアレイを用いて、検討した結果について報告する。

## 2. 牛乳中のタンパク質の種類と機能

乳はほ乳類の新生児にとって一定期間発育するための唯一の食品栄養源であって、乳には豊富な栄養成分や風味成分が含まれており、栄養面（一次機能）と嗜好面（二次機能）から考えても非常に優れた食品である。牛乳に含まれるタンパク質は3.2%であり、そのうちの80%をカゼインが占め、残りの20%が、乳清タンパク質である（表1）<sup>3)</sup>。カゼインの主成分は $\alpha$ s-グループ、 $\beta$ -、 $\kappa$ -カゼインであり、 $\beta$ -カゼインの酵素分解物である $\gamma$ -カゼインなども含まれている。乳清タンパク質の主要成分は $\alpha$ -ラクトアルブミンと $\beta$ -ラクトグロブリンであり、その他に血清アルブミン、ラクトフェリンや免疫グロブリン等が含まれている。乳に含まれるこれらのタンパク質は新生児の発育に必要なエネルギーやアミノ酸の供給源であると同時に、様々な機能を有しており、新生児の発育過程での生理機能に影響を与えていると思われる。

これまでに分かっている機能としては、免疫グロブリン

やラクトフェリンの感染防御機能<sup>4,5)</sup>、カゼインのカルシウム吸収促進機能<sup>6)</sup>、乳清タンパク質の血清コレステロール低下作用<sup>7)</sup>などが知られており、特にラクトフェリンに関しては、感染防御機能などの免疫系の調節機能<sup>8-10)</sup>や抗炎症作用<sup>11-12)</sup>も知られている。また、乳タンパク質の消化・分解により遊離するペプチドにも様々な生理機能が報告されている。その主なものとして、オピオイドアゴニスト様活性を持つペプチドとして $\beta$ -カゾモルフィン（ $\beta$ -カゼイン由来）、 $\alpha$ -カゼインエキソルフィン（ $\alpha$ -カゼイン）そして $\alpha$ -ラクトルフィン（ $\alpha$ -ラクトアルブミン由来）が知られており、さらにオピオイドアンタゴニスト様活性を有するペプチドとして、カゾキシシン（ $\kappa$ -カゼイン由来）やラクトフェリン（ラクトフェリン由来）などが知られている<sup>13,14)</sup>。また、血圧の上昇を抑制する作用を示すアンジオテンシンI変換酵素阻害ペプチドも $\alpha$ -、 $\beta$ -カゼインの分解ペプチドで多数報告されている<sup>13)</sup>。この他に抗菌作用を有するペプチド、免疫を調節するペプチドなどの報告がある<sup>15)</sup>。

表1 牛乳中のタンパク質の種類と機能  
Table1 Milk proteins and their functions.

	牛乳中濃度 g/kg	全タンパク質に 占める割合(%)	タンパク質およびペプチドの 生物学的効果
カゼイン			カゼイン
$\alpha$ -カゼイン	12.6	38.6	鎮静・鎮痛作用
$\beta$ -カゼイン	10.1	30.8	カルシウムの吸収促進
$\kappa$ -カゼイン	3.3	10.1	血圧上昇抑制作用(ACE阻害)
カゼイン合計	26.0	79.5	
乳清タンパク質			乳清タンパク質
$\alpha$ -ラクトアルブミン	1.2	3.7	鎮静・鎮痛作用
$\beta$ -ラクトグロブリン	3.2	9.8	コレステロール低下作用
血清アルブミン	0.4	1.2	血圧上昇抑制作用(ACE阻害)
免疫グロブリン	0.7	2.1	免疫調節作用
ラクトフェリン	<0.1	<0.3	ラクトフェリン
その他のタンパク質	0.8	2.4	抗菌作用
乳清タンパク質合計	6.3	20.5	抗炎症作用 免疫調節作用

種々の文献参照

## 3. 乳清タンパク質および乳清ペプチドの抗炎症作用

### (1) 研究の経緯

我々は、乳に含まれるタンパク質の機能の解析を進める中で、ラクトフェリンに大腸菌のリポ多糖（LPS）により誘導されるマウス敗血症モデルにおいてTNF- $\alpha$ の産生を抑制することを見出した<sup>16)</sup>。さらにラクトフェリン以外の抗炎症作用を示すタンパク質を探索する目的で、マクロファージに分化させた培養細胞にLPSを作用させた場合のTNF- $\alpha$ 産生に与える影響を調べたところ、乳清タンパク質にTNF- $\alpha$ の産生を抑制する効果がある



ことを確認した<sup>17)</sup>。そこで、実際に乳清タンパク質に生体内の炎症を抑制する作用があるか否かを確認するために、ConA誘発肝障害モデルおよびLPS誘発敗血症モデルを用いて、マウスに乳清タンパク質分離物 (Whey Protein Isolate, WPI) を経口摂取させた場合の抗炎症作用について検討した<sup>18)</sup>。また、乳清タンパク質は経口摂取後消化されることを考慮して、WPIをトリプシンで分解して得られたペプチド (乳清ペプチド) の作用についてもあわせて検討した。その結果、どちらのモデル系においても乳清タンパク質が抗炎症作用を有することが確認できた。以下にその詳細を述べる。

### (2) LPS誘発敗血症モデルでの検討

エンドトキシンはグラム陰性桿菌の外膜の構成成分の一つであり、その活性中心はLPSであるとされている。LPSは多糖体部分とリピドAから構成されており、血中のTNF- $\alpha$ やIL-1 $\beta$ などのサイトカイン産生を促進し、これらのサイトカインが組織傷害や好中球の血管内凝集を引き起こすと言われている。LPSを動物に投与する事によって全身性組織傷害が誘発されることから、敗血症のモデル<sup>19)</sup>として使われている。

この敗血症モデルを用いて、乳清タンパク質および乳清ペプチド摂取による、炎症性サイトカイン産生に及ぼす効果を検討した。ICRマウスに、基本飼料 (AIN-93M:オリエンタル酵母工業 (株)) あるいは基本飼料中のタンパク質源であるカゼインの50%量を、乳清タンパク質または乳清ペプチドに置換した実験飼料 (表2) を2週間与えた後に、LPS (1.4mg/kg) を腹腔内に投与した。LPS投与2時間後の血中TNF- $\alpha$ とIL-6の濃度を測定した結果を図1に示した。乳清タンパク質および乳清ペプチド摂取により、LPSによって誘導されるTNF- $\alpha$ 、IL-6濃度の上昇が抑制された。

### (3) ConA誘発肝炎モデルでの検討

免疫系を介して誘導される肝炎の動物モデルとして、タチナタ豆 (*Concanavalia ensiformis*) 由来レクチンであるコンカナバリンA (ConA) により誘発される肝炎モデルがある。ConAによって誘発される肝炎はT細胞とマクロファージの活性化が重要な要因であることが報告されており<sup>20~24)</sup>、ウイルス性肝炎と類似の機構が働いていると考えられている。この系を用いて、同様に乳清タンパク質および乳清ペプチドの効果を検討した。

表2 飼料組成 (%)

Table 2 Composition of diets.

Food composition	Casein	50%WPI	50%Peptide
Casein	14.00	7.00	7.00
WPI	0.00	7.00	0.00
WPI Peptide	0.00	0.00	7.00
L-Cystine	0.18	0.18	0.18
Cornstarch	62.07	62.07	62.07
Sucrose	10.00	10.00	10.00
Soybean oil	4.00	4.00	4.00
Cellulose powder	5.00	5.00	5.00
Mineral mixture*	3.50	3.50	3.50
Vitamine mixture**	1.00	1.00	1.00
Choline bitartrate	0.25	0.25	0.25

\*: AIN-93M (Oriental yeast Co.)

\*\* : AIN-93 (Oriental yeast Co.)

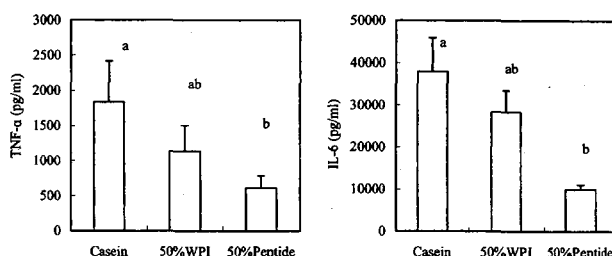


図1 LPS投与90分後の血中TNF- $\alpha$ 、IL-6濃度  
平均 $\pm$ SE (n=6)、異なるアルファベットは群間に有意差があることを示す (P<0.05;Scheffe検定)。

Figure 1 The concentrations of TNF- $\alpha$  and IL-6 in serum 90min after LPS injection

The values are means  $\pm$  SEM (n=6). The values with different superscripts are significantly different at P<0.05.

Balb/cマウスに基本飼料 (AIN-93M:オリエンタル酵母工業 (株)) あるいは基本飼料中のタンパク質源であるカゼインの25%量あるいは50%量を、乳清タンパク質または乳清ペプチドに置換した実験飼料 (表2) を2週間与えた後に、ConA (15mg/kg) を静脈投与し、肝炎の指標である血中のGOT、GPT濃度を測定した。その結果は図2に示したように、対照群 (カゼインのみ) ではConAにより肝炎が誘発され、投与8時間後にGOT、GPTが上昇した。乳清タンパク質あるいは乳清ペプチドを摂取したマウスではConA投与8時間後と24時間後で血中GOT、GPTの上昇が抑制された。さらに、ConA投与後の炎症性サイトカインの産生について調べた結果、ConA投与2時間後のTNF- $\alpha$ 産生と4時間後のIL-6の産生が抑制された (図3)。これらの結果より、乳清タンパク質および乳清ペプチドの摂取により、ConA投与後のサイトカインの産生が抑制されたため、GOT、GPTの上昇が抑制されたものと推察された。

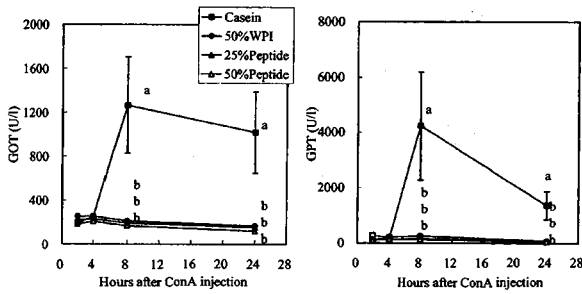


図2 ConA投与後の血中GOT、GPT濃度の経時的変化  
平均±SE (n=10)、異なるアルファベットは群間に有意差があることを示す (P<0.05:Scheffe検定)。

Figure 2 The concentrations of GOT and GPT in serum after ConA injection

The values are means±SEM(n=10). The values with different superscripts are significantly different at P<0.05.

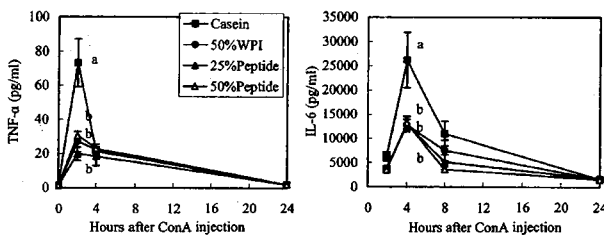


図3 ConA投与後の血中TNF-α、IL-6濃度の経時的変化  
平均±SE (n=10)、異なるアルファベットは群間に有意差があることを示す (P<0.05:Scheffe検定)。

Figure 3 The concentrations of TNF-α and IL-6 in serum after ConA injection

The values are means±SE (n=10). The values with different superscripts are significantly different at P<0.05.

#### 4. DNAマイクロアレイによる解析

##### (1) 解析方法

以上の結果から、乳清タンパク質および乳清ペプチドの抗炎症作用はLPSやConAにより誘発される炎症性サイトカイン産生が抑制されたためであると推察される。しかし、その詳細な作用機構については明らかになっていない。本実験の目的はConAにより誘発される肝炎を遺伝子レベルで解析すること、さらに、乳清タンパク質の抗炎症作用について遺伝子レベルで解析することである。実験にはC57BL/6、6週令雄マウス(日本エスエルシー(株))を使用し、体重で群分け後、基本飼料(AIN-93M:オリエンタル酵母工業(株))あるいは基本

飼料中のタンパク質源であるカゼインの50%量を、乳清タンパク質または乳清ペプチドに置換した実験飼料(表2)で2週間飼育した後、ConA(15mg/kg)を静脈内投与した。これまでの結果では、ConA投与2時間後、すでにTNF-αの産生が上昇していたことから、遺伝子発現の変化はそれ以前に起きていると予想し、投与直後に注目して実験を行った。ConA投与1時間後および3時間後にエーテル麻酔下で眼窩採血を行い、肝臓を摘出した。摘出した肝臓は直ちに、RNAlater®(Ambion社)内に入れ4℃で24時間処理後、-80℃で使用するまで保存した。各群4個体の肝臓からtotal RNAを抽出し、4個体のRNAをプールした試料から、cDNA、次いでcRNAを合成し、DNAマイクロアレイ解析に使用した。この時点で、それぞれの個体の血中IL-6を測定し、これまでと同様に乳清タンパク質および乳清ペプチドの摂取により、IL-6の産生が有意に抑制されていることを確認した(表3)。

表3 ConA投与後の血中IL-6濃度

Table 3 The concentration of IL-6 in serum after ConA injection.

	0hour	1hour	3hour
Casein	22.4±5.3	409.0±52.8	1833.1±445.6
WPI	15.0±3.9	332.5±56.5	379.1±57.6*
WPI Peptide	10.7±0.9*	233.0±13.3*	443.1±78.1*

The values are means±SE (n=4). \*, P<0.05 vs. Casein.

次に、DNAチップの選択方法とデータ解析方法について説明する。まず、DNAチップについて述べるが、DNAチップには大きく分けて2種類あり、Affymetrix社で開発された合成型DNAチップと、スタンフォード大学のBrown研究室で開発された貼り付け型DNAマイクロアレイが存在する。Affymetrix社で開発された合成型DNAチップの利点は、プローブとして一つのRNA分子に対して25塩基のオリゴヌクレオチドを16~25種類程度選択し、それぞれについて中央の塩基を置換した mismatches・プローブをのせている点である。このため、最終の蛍光強度はプローブ・ペアについて平均化され、さらに mismatches・プローブに対する非特異的なシグナルも考慮されておるため、バックグラウンド・シグナルやクロスハイブリダイゼーションの影響を最大限に除くことができるように設計されている。したがって、得られたデータの再現性が良く、2倍以下の発現量差についても信頼性が高いなどの利点を持っている。貼り付け型DNAマイクロアレイは、比較したい2つの異なる

mRNAサンプルを異なる蛍光で標識 (Cy3:赤、Cy5:緑など) し、同一マイクロアレイ上で、競合的ハイブリダイゼーションを行い、両者の蛍光を測定することから、2つのサンプル間の相対的变化を見るには極めて有用であるが、標識の異なるプローブ間でのハイブリダイゼーション効率が異なることや、3倍以上の発現量差がないと信頼度が落ちるなどの問題点がある。食品の遺伝子発現への影響は薬などとは異なり大きな変化が期待できないこと、さらに再現性良いデータを得たいことから、今回の解析にはAffymetrix社のDNAチップを採用し、Mouse Expression Set 430A (23,690 probe set) を使用して解析を行った。データの定量化はAffymetrix社、MAS 5.0 (Microarray suite 5.0) を使用して行った。また、比較のための補正方法はグローバル・ノーマライゼーションを採用した。対照群であるカゼイン飼料群の0時間 (ConA投与前) の発現量を基準として、各飼料群のConA投与0、1および3時間後の相対発現量を算出した。この様にして得られた各遺伝子の比較値から生物学的意味を見出すためには、さらにデータマイニングの操作が必要である。最近ではデータマイニング用のソフトウェアも充実しており、自分の使用目的により使い分けのが良いと思われる。その中で特に使われているソフトとして、一つはアレイ解析結果の統計処理や発現パターン解析 (クラスタリング解析) が行えるなどの特徴を持つ解析ソフトで、GeneSpring (Silicon Genetics社) などがあげられる。もう一つは文献情報から抽出した遺伝子間の相互関係の情報をもとにネットワーク (パスウェイ) を構築するソフトウェアで、発現の変化が見られた遺伝子を投げてやると、それらの相互的な繋がりを生物学的な意味を持つパスウェイとして分類・可視化してくれる。また、このような機能を持つ公的なデータベースとしてはKEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomics) やGenMAPなどが知られている。現段階のパスウェイ解析ソフトのデータが生物学的に正しい意味を与えているかどうかは、まだ疑問な点が多いが、アレイから得られる大量のデータから何らかの意味を見出すためのヒントになる。また、必要な文献情報などを調べるには非常に便利と言える。我々は現在この様なパスウェイ解析ソフトとして、Ingenuity Pathway Analysis (Ingenuity社) を用いている。今回、両方の解析方法を使って解析を行なったが、得られたデータの生物学的な意味と既知のネットワークやパスウェイのどこに関与しているかに焦点を絞

り、Ingenuity Pathway Analysisで解析した結果を中心に報告する。

## (2) ConAにより誘導される肝炎についてDNAマイクロアレイにより解析

乳清タンパク質の抗炎症作用を検討する上で、ConAによって誘発される肝炎について遺伝子発現量の変化を把握することが重要と考え、DNAマイクロアレイを用いて、ConA投与後1および3時間後の肝臓での遺伝子レベルの変化を網羅的に解析した。ConA投与後に投与前の2倍以上変化した遺伝子について表4に示した。データの信頼性を得るため、シグナル強度が60以下のデータを除いた。ConA投与1時間後に772個の遺伝子のレベルが上昇しており、下降した遺伝子は36個であった。ConA投与3時間後に上昇していた遺伝子は995個と1時間後よりも増加した。同様に遺伝子レベルが下降した遺伝子の数も増加した。遺伝子レベルが上昇した遺伝子の多くは免疫系に関連した遺伝子群、シグナル伝達に関連した遺伝子群、細胞の増殖、細胞形態に関連した遺伝子群であった。遺伝子レベルが下降したのは脂質や、炭水化物の代謝に関連した遺伝子が多かった。次に、炎症性サイトカインの変化について説明する。ConA投与後の血中のTNF- $\alpha$ の産生の上昇が確認されているが、肝臓での遺伝子発現量の上昇も確認できた。IL-1 $\beta$ に関しては、ConA投与により血中IL-1 $\beta$ の産生が上昇することが報告されているが、我々は血中IL-1 $\beta$ 濃度の上昇を確認できていない。しかし、今回の解析により肝臓でIL-1 $\beta$ のmRNAの発現量の上昇が確認できたことから、肝臓

表4 ConA投与後の肝臓において、投与前の2倍以上発現量に変化していた遺伝子

Table 4 Groups of genes whose expression was upregulated more than two-fold after ConA injection

Function	1hour		3hour	
	UP	DOWN	UP	DOWN
Immune Response	34	1	48	0
Immune and Lymphatic System Devel. and Func.	31	0	49	1
Cell-to-Cell Signaling and Interaction	27	0	46	0
Cell Signaling	18	0	25	0
Inflammatory Disease	13	0	17	0
Viral Function	8	0	10	0
Cell Growth and Proliferation	38	1	51	2
Cancer	37	1	43	4
Cell Death	38	0	43	2
Cell Morphology	18	0	29	0
Tissue Morphology	26	0	29	3
Cellular Movement	23	0	29	1
Lipid Metabolism	11	3	4	8
others	450	30	502	98
Total	772	36	925	119

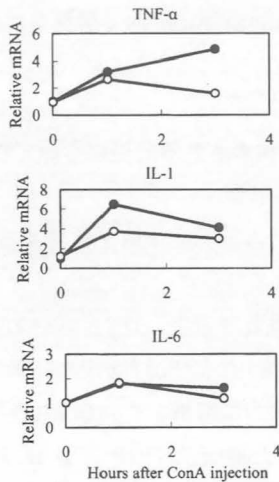


図4 サイトカインの遺伝子発現量の経時変化  
 ●: カゼイン、○: 乳清ペプチド  
 Figure 4 The changes of cytokine gene expression after ConA injection  
 ●: Casein, ○: Whey peptide

でIL-1βが産生されている可能性がある。これとは反対に、ConA投与後に血中IL-6濃度の顕著な上昇が認められたが、遺伝子レベルではほとんど変化が認められなかった(図4)。IL-6に関しては炎症との関連性が強いことから、さらに検討を加える予定である。さらに、これま

でConAによって誘導されることが報告されていないサイトカインとしてIL-17およびその受容体の遺伝子発現の変化が観察された。IL-17は炎症と関連のある遺伝子であることが明らかになってきており<sup>26, 27</sup>、今後の研究の進展が期待される。このようなサイトカインがレセプターを介して細胞内に伝達される経路に関する研究も進められており、ConAによる肝炎発症にはNF-κB(核因子κB)を介したシグナル伝達系<sup>28</sup>)や、STAT3(Signal transducer and activator of transcription 3: 転写因子)を介したシグナル伝達系<sup>28, 29</sup>)が関与していることが報告されている。図5はこれまでに報告されている論文情報から得られたNF-κBシグナル伝達経路である。ConA投与1時間後にはすでに炎症性サイトカインであるIL-1とIL-1の受容体の発現量が増加し、IL-1を介したシグナル伝達系の下流にも発現量が増加している遺伝子が認められた。3時間後には、TNF-α、EGF(Epidermal growth factor: 上皮成長因子)、BMP2/4(Myelin basic protein 2/4: 骨形成誘導タンパク)およびCD40L(Cluster of differentiation 40 Ligand)などのサイトカインの発現量が増加し、受容体を含む下流の遺伝子の多くの発現量が増加しており、最終的にNF-κBの発現量の

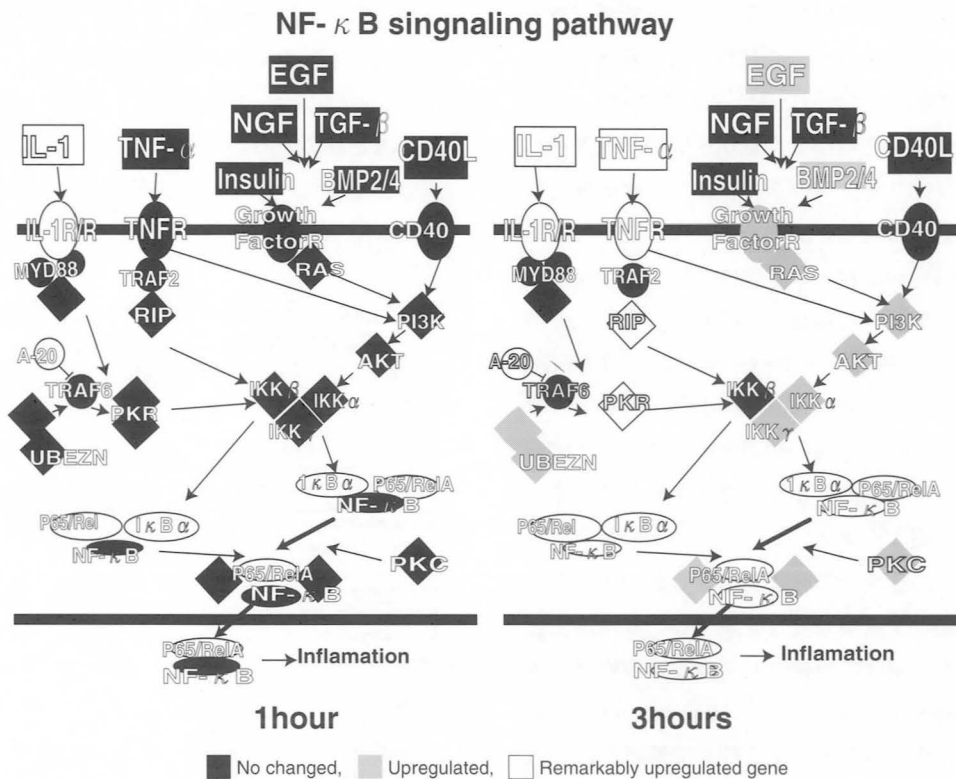


図5 ConA投与後のmRNA発現量の経時的変化  
 Figure 5 The changes of upregulated gene expression after ConA injection

上昇も確認できた。炎症性サイトカイン産生の上昇がNF- $\kappa$ Bの活性化を惹起し、炎症が誘発されたと考えられる。今回のDNAマイクロアレイ解析の結果からNF- $\kappa$ BやJAK/STAT (Januskinase/signal transducers and activators of transcription) シグナル伝達系に関わる遺伝子の発現量が上昇し、一連のパスウェイ上の遺伝子が活性化されていることが示唆され、これまでの研究を裏付ける結果が得られた。さらに、これ以外のパスウェイについても同時に変動するものが多いことも分かった。ConAにより誘発される炎症はヒトでの外傷や細菌感染などの侵襲が加わると、その際に起こる一連の炎症反応(炎症性サイトカインや接着分子の動きなど)と似た動きを示していることも興味深い結果であった<sup>30)</sup>。細菌感染等による炎症の起因物質であるLPSの作用についてDNAマイクロアレイによる解析も行われており<sup>31)</sup>、今後、このようなデータの蓄積により、炎症の詳細なメカニズムが明らかになっていくと思われる。

### (3) 乳清タンパク質および乳清ペプチドの抗炎症作用についてDNAマイクロアレイにより解析

我々はこれまでの検討から乳清タンパク質および乳清ペプチドの抗炎症作用にはConA投与後のサイトカイン産生の抑制が重要な役割を果たしていると考えている。実際に、今回の解析からTNF- $\alpha$ 、IL-1などの炎症性サイトカインの遺伝子発現量が低下していることが確認され、我々の仮説を指示するものであった(図4)。さらに、乳清タンパク質および乳清ペプチドを摂取したマウスの肝臓で、ConA投与1時間後に免疫や炎症に関わる遺伝子の多くに、発現量の上昇が認められ、また、その一部では3時間後には発現の減少が始まっており、炎症反応の

表6 肝臓において1.5倍以上発現量が変化していた遺伝子

Table 6 Groups of genes whose expression was changed more than 1.5-fold in liver

Function	WPI		PEPTIDE	
	UP	DOWN	UP	DOWN
Lipid Metabolism	4	6	9	16
Carbohydrate Metabolism	0	1	0	5
Amino Acid Metabolism	2	2	0	2
Cell Growth and Proliferation	6	3	18	5
Cancer	7	4	12	10
Cell Death	4	4	9	19
Cell Morphology	7	2	12	4
Tissue Morphology	8	0	8	5
Cellular Assembly and Organization	5	8	7	8
Cellular Compromise	4	4	3	8
Cellular Movement	4	3	12	1
Tissue Development	5	6	10	2
Immune Response	0	3	5	0
Inflammatory Disease	0	2	1	0
Total	56	48	106	85

早期沈静化と思われる特徴的な動きがあった。このため、ConA投与早期に上昇する遺伝子の中に、抗炎症作用に関わる遺伝子があるのではないかと考えているが、詳細については現在検討中である。

また、このようなConA投与後の反応性の違いには、異なるタンパク質を摂取したことが影響していると考えられる。そこで、ConA投与前の肝臓における遺伝子発現量の変化をDNAマイクロアレイを用いて解析した。正常肝臓において、発現量が1.5倍以上変化した遺伝子について表6に示した。最も発現量が増加した遺伝子は脂質代謝に関連した遺伝子であった。乳清タンパク質のコレステロール血症抑制作用についてはこれまでに報告されており<sup>7)</sup>、今回の結果からもコレステロールの代謝に関係した遺伝子の発現量の増加が確認された。その他の代謝系、特に、アミノ酸代謝や炭水化物代謝には大きな影響は認められなかった。この他に細胞増殖、細胞形態に関する遺伝子発現が増加しており、細胞死やがんに関与している遺伝子も発現量が増加していることが確認された。今回問題としている免疫反応や炎症に関与する遺伝子群には大きな変化は認められなかったが、乳清タンパク質および乳清ペプチドを与えたマウスでIL-1およびIL-17受容体やTNF- $\alpha$ の発現量が低くなっており、さらにIL-10の発現量が高いなどの興味深い変化が得られた。このような違いは摂取したタンパク質の違いが免疫系に何らかの影響を与えることを示唆するものと思われる。

以上の結果をまとめると、マクロファージからの炎症性サイトカインの分泌の低下が乳清タンパク質および乳清ペプチドの抗炎症作用に関与していると考えられるが、今回のDNAマイクロアレイの結果はこれまでの結果を裏付けるものであり、ConA投与初期におけるIL-1およびTNF- $\alpha$ の発現抑制とそれに伴う下流のシグナル伝達系の活性化の抑制が抗炎症作用に関与していることが明らかになった。

## 5. ニュートリゲノミクスの今後

ニュートリゲノミクスの研究は始まったばかりであり、今後ますます、DNAマイクロアレイを用いて食品の機能性を追及する試みが盛んになってくると思われる。しかし、DNAマイクロアレイから得られるデータは膨大であり、1. 「どの細胞でそれらの遺伝子が発現

されているのか」 2. 「多くの遺伝子が同時に動くため、どの遺伝子の動きが重要かをいかに見つけるか」が重要な課題となる。そして、単に遺伝子の発現量に変化することだけでは生理作用全てを解明することはできない。やはり、タンパク質レベルでどのように変化しているのか、合成されたタンパク質がどのような機能を持っているかという点にも注目して研究を進める必要がある。今後のDNAマイクロアレイによる解析データの蓄積、プロテオーム解析およびメタボローム解析の進展により、食品の持つ役割、機能性をさらに詳細に追求することができると考えている。

## 参考文献

- 1) Müller, M. and Kersten, S., Nutrigenomics: Goal and strategies. *Nature Reviews Genetics* 2003; 4: 315-322.
- 2) Trayhurn, P., Nutritional genomics "Nutrigenomics". *Br. J. Nutr.* 2003; 89: 1-2.
- 3) 伊藤 敏敏 "ミルクの先端機能 New horizon in milk science-physiological and dietary functions a leap to next century" 吉川正明、細野明義、中澤勇二、中野 寛共編、弘学出版、1998; p5-12
- 4) Tacket, C. O., Losonsky, G., Link, H., Hoang, Y., Guesry, P., Hilpert, H., and Levine, M.M., Protection by milk immunoglobulin concentrate against oral challenge with enterogenic *Escherichia coli*. *New Eng. J. Med.* 1988; 318: 1240-1243.
- 5) Kawasaki, Y., Isada, H., Shinmoto, H., Dosako, S., Idota, T. and Ahiko, K., Inhibition by lactoferrin and kappa-casein glycomacropptide of binding of Cholera toxin to its receptor. *Biosci. Biotech. Biochem.* 1992; 56: 195-198.
- 6) Cross, K. J., Huq, N. L., Palamara J. E., Perich, J. W., Reynolds E.C., Physicochemical characterization of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplexes. *J. Biol. Chem.* 2005 in press
- 7) Nagaoka, S., Kanamaru, Y., and Kuzuya, Y., Effects of whey protein and casein on the plasma and liver lipids in rats. *Agric. Biol. Chem.* 1991; 55: 813-818.
- 8) Hashizume, S., Kuroda, K., Murakami, H., Identification of lactoferrin as an essential growth factor for human lymphocytic cell lines in serum-free medium. *Biochim. Biophys. Acta.* 1983; 763: 377-82.
- 9) Machnik, M., Biological properties of lactotransferrin. *Folia. Biol. (Praha).* 1991; 37(2): 65-76.
- 10) Rejman, J. J. and Oliver, S. P., Bimodel effects of lactoferrin on proliferation of an interleukin-2-dependent cytotoxic T-lymphocyte cell line. *Food & Agric. Immunol.* 1993; 5: 123-128.
- 11) Nishiya, K., and Horwitz, D. A., Contrasting effects of lactoferrin on human lymphocyte and monocyte natural killer activity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *J. Immunol.* 1982; 129(6): 2519-23.
- 12) Zucali, J. R., Broxmeyer, H. E., Levy, D., and Morse, C., Lactoferrin decreases monocytes-induced fibroblast production of myeloid colony-stimulating activity by suppressing monocyte release of interleukin-1. *Blood* 1989; 74: 1531-1536.
- 13) Shah, N. P., Effects of milk-derived bioactives: an overview. *Br. J. Nutr.* 2000; 84: S3-S10.
- 14) Gauthier S. F. and Pouliot Y., Functional and biological properties of peptides obtained by enzymatic hydrolysis of whey proteins. *J. Dairy Sci.* 2003; 86: E78-E87.
- 15) Fiat AM, Migliore-Samour D, Jolles P, Drouet L, Bal dit Sollier C, Caen J., Biologically active peptides from milk proteins with emphasis on two examples concerning antithrombotic and immunomodulating activities. *J. Dairy Sci.* 1993; 76: 301-310.
- 16) Yamaguchi, M., Matsuura, M., Kobayashi, K., Sasaki H, Yajima T, and Kuwata T., Lactoferrin protects against development of hepatitis caused by sensitization of kupffer cells by lipopolysaccharide. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2001; 8(6): 1234-1239.
- 17) 山口真、糸久枝、佐々木一: THP-1細胞における乳清タンパク質分解ペプチドのTNF- $\alpha$ 産生抑制効果. 日病栄誌2003; 6(3): 249
- 18) 糸久枝、岡崎恵子、山口真、塚原正敏、佐々木一: 乳清タンパク質及び乳清タンパク質トリプシン分解ペプチドのConA誘発肝炎発症抑制作用、日本病態栄養学会誌 2005; 8: 15-21.

- 19) Marzocco, S., Di Paola, R., Ribocco, MT, Sorrentino, R., Domenico, B., Genesio, M., Pinto, A., Autore, G., Cuzzocrea, S., Effects of methylguanidine in a model of septic shock induced by LPS. *Free Radic Res.* 2004; 38: 1143-1153.
- 20) Mizuhara, H., O'Neill, E., Seki, N., Ogawa, T., Kusunoki, C., Otsuka, K., Satoh, S., Niwa, M., Senoh, H., and Fujiwara, H., T cell activation-associated hepatic injury: mediation by tumor necrosis factors and protection by interleukin 6. *J. Exp. Med.* 1994; 179(5): 1529-37.
- 21) Grantner, F., Leist, M., Lohse, A. W., Germann P.G., and Tiegs, G., Concanavalin A- induced T-cell-mediated hepatic injury in mice: The role of tumor necrosis factor. *Hepatology*, 21: 190-197, 1995
- 22) Kusters, S., Tiege, G., Alexopoulou, L., Pasparakis, M., Douni, E., Kunstle, G., Bluethmann, H., Wendel, A., Pfizenmaier, K., Kollias, G., and Grell, M., In vivo evidence for a functional role of both tumor necrosis factor (TNF) receptors and transmembrane TNF in experimental hepatitis. *Eur. J. Immunol.* 27: 2870-2875, 1997
- 23) Schumann, J., Wolf, D., Pahl, A., Brune, K., Papadopoulos, T., van Rooijen, N., and Tiegs, G.. Importance of kupffer cells for T-cell-dependent liver injury in mice. *Am. J. Paththol.* 157(5): 1671-1683, 2000
- 24) Watanabe, Y., Morita, M., and Akaike, T.: Concanavalin A induced perforin-mediated but not fas-mediated hepatic injury. *Hepatology.* 24: 702-710, 1996
- 25) Wolf, D., Hallmann, R., Sass, G., Sixt, M., Kusters, S., Fregien, B., Trautwein, C., Tiegs, G., TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in the liver is under the control of TNFR1--relevance for concanavalin A-induced hepatitis. *J. Immunol.* 2001; 166(2): 1300-7.
- 26) Yao, Z., Fanslow, WC., Seldin, MF., Rousseau, AM., Painter, SL., Comeau, MR., Cohen, JL., Spriggs, MK., Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity.* 1995; 3(6): 811-21.
- 27) Kolls, JK., Linden, A., Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity.* 2004; 21(4): 467-476.
- 28) Jaruga, B., Hong, F., Kim, WH., Sun, R., Fan, S., Gao, B., Chronic alcohol consumption accelerates liver injury in T cell-mediated hepatitis: alcohol dysregulation of NF-kappaB and STAT3 signaling pathways. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2004; 287(2): G471-9.
- 29) Sun, R., Tian, Z., Kulkarni, S., Gao, B., IL-6 prevents T cell-mediated hepatitis via inhibition of NKT cells in CD4+ T cell- and STAT3-dependent manners. *J. Immunol.* 2004; 172(9): 5648-5655.
- 30) 橋口陽二郎、斉藤英昭、“臨床侵襲学 ” 小川道雄、斉藤英昭、へるす出版、1998; p395-406
- 31) Boldrick, J.C., Alizadeh, A.A., Diehn, M., Dudoit, S., Liu, C.L., Belcher CE, Botstein D, Staudt LM, Brown PO, Relman DA. Stereotyped and specific gene expression programs in human innate immune responses to bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* 2002; 99: 972-7.

## 略歴

### 桑 久枝(くめ ひさえ)

1983年	静岡大学大学院理学研究科生物学専攻 修士課程 修了
1988～1991年	アメリカ合衆国 コロラド大学 Department of Molecular, Cellular, and Developmental Biology 留学
1992年	明治乳業株式会社 入社
現在	同 食機能科学研究所

# 日本人の食事摂取基準（2005年版）の特徴と今後の課題

独立行政法人国立健康・栄養研究所  
栄養所要量策定企画・運営担当リーダー

佐々木 敏

## 要 旨

ほぼ5年ごとに改定され、厚生労働省から発表されてきた栄養所要量が、今回の改定では、今年4月に、「食事摂取基準（2005年版）」という名称で発表された。これは、単なる名称の変更だけではなく、内容、考え方の刷新という大きな意味を持っている。そして、世界の食事摂取基準策定の動向や、わが国の医療・保健分野のガイドラインの動向を捉え、その流れに従うものであると理解される。一方、策定に用いられた参考文献のほとんどは日本以外、特に欧米からの報告である。次回の改定までに、「日本人のための」知見をどの程度準備できるかは、ひとり、または、少数の研究者ではなく、わが国の栄養学研究全体の取組みにかかっているであろう。

\*\*\*\*\*

### <Summary>

The recommended dietary allowances for Japanese, which has been revised nearly every 5-years, has now been changed to “the Dietary Reference Intakes for Japanese, 2005”. This is not a mere revise of the name, but indicates a complete reform of its contents and philosophy. It is a result of a follow both to the recent dietary reference intakes of other countries and the other national guidelines of medical field. On the other hand, most of the references used for the developing were studies done in other countries, mainly in Western countries. It would depend on the work of whole scientists of nutrition in Japan how many and how much scientific findings “for Japanese” can be prepared until the next revision.

## 1. はじめに

ほぼ5年ごとに改定され、厚生労働省から発表されてきた栄養所要量が、今回の改定では、今年4月に、「食事摂取基準（2005年版）」という名称で発表された。これは、単に、名称の変更だけではなく、内容、考え方の刷新という大きな意味を持っている。そこで、最近の栄

養所要量の流れを簡単に振り返ることによって、その意味の理解を試みたい。次に、策定に必要な科学的資料を提供する側、すなわち、研究、という側の現状について考えてみる。これらを概観することが、今回の改定（食事摂取基準）の本質を理解し、さらには、今後の方向性を探る上で有益な情報となると考えるためである。

How “Dietary Reference Intakes for Japanese, 2005” Has Been Changed, and the Unsolved Questions for Future Researches

SATOSHI SASAKI  
National Institute of Health and Nutrition



## 2. 世界と日本の動向

「栄養所要量」の基本的な考え方は、決定論的な考え方に基づいて、欠乏からの回避を目的とするものであった。しかし、この考え方では、現実の栄養問題に対処することが困難となってきたおり、その解決のために、新しい考え方の導入が望まれていた。

アメリカとカナダは1990年の半ばに、「摂取範囲」と「確率論」という2つの考え方を軸に据えた食事摂取基準（dietary reference intakes）の策定に乗り出した。この策定は、大規模なもので、現在まで合計9冊のレポートとして公開されている（詳細はNational Academy Press (www.nap.edu) より得られる）。このレポートのもうひとつの特徴は、「系統的レビュー（systematic review）」という方法を使って作られたことである。系統的レビューとは、世の中に存在する関連情報（主として学術論文）を系統的、網羅的に収集して、その内容を客観的に評価することによって、科学情報を集約する方法である。大変な時間と労力を要する方法だが、得られる結果の信頼度は高いと考えられている。この流れは、アメリカ/カナダだけでなく、イギリスやEU、そしてWHO、韓国など、世界各国に広がりつつある。

一方、わが国では、現在、厚生労働省や各種学会において、EBM（evidence-based medicine）の考え方に基づいて、さまざまな疾病の予防や治療に関するガイドラインを策定する作業が精力的に進められている。その多くは系統的レビューを用いて作られている。栄養学も医療・健康を扱う分野のひとつであるから、当然、EBMの考え方を無視するわけにはいかない。これは、栄養所要量（食事摂取基準）についても同じであった。

このような国内外の情勢を背景として、今回の改定では、「摂取範囲」、「確率論」、「系統的レビュー」の3点を中心に据えて策定されることになった。これらによって、日本の栄養所要量は、世界各国の栄養所要量（食事摂取基準）、国内の医療・保健分野の他のガイドラインと比肩しうるものに近づいたといえよう。

## 3. 栄養所要量から食事摂取基準へ

最近の栄養所要量を振り返ることによって、食事摂取基準に至る道筋を考えてみることにしたい。なお、食事摂取基準に至る道筋を概観するのが目的であるため、わ

が国の栄養所要量の歴史のうち、ごく最近のものだけに注目し、それ以前のものには触れない。

### (1) 過剰摂取による健康障害への対応

日本の栄養所要量は、第五次改定（平成6～11年度に使用）まで栄養所要量というひとつの指標だけであり、これは欠乏からの回避を目的としたものであった。栄養所要量に加えて、許容上限摂取量という指標によって、過剰摂取による健康障害からの回避を図ろうとしたのは、第六次改定（平成12～16年度に使用）からである。名称は、上限量に変わったが、この考え方はそのまま今回の改定に継承された。

### (2) 生活習慣病予防への対応

生活習慣病の一次予防のためと考えられる指標としては、ナトリウム（食塩）について、「1日当たり10g以下にすることが望ましい」という文章が、昭和54年改定で登場している。その前の改定（昭和50年改定）ではナトリウム（食塩）に関する記載はなく、さらにその前の改定（昭和44年改定）では、他の栄養素と同様に所要量として数値が定められ、18歳以上で男女ともに軽い労作または普通の労作で15g/日（やや重い労作または重い労作の場合は20g/日）となっている。この記述より、当時は、この程度またはこれ以上摂取することが望ましいと考えられていたことがわかる。

他に生活習慣病予防と密接な関連があると考えられる栄養素は脂質であるが、昭和44年度の改定で、「従来カロリーのみを栄養の指標として重視する傾向がみられたが、今後はタンパク質、脂肪、微量栄養素等の個々の栄養素についても充分考慮を払うべきである」と述べられ、3大栄養素バランスの大切さに触れている。しかし、具体的な数値は示していない。次の改定である昭和50年の改定で、「エネルギー所要量のうち脂肪のエネルギー比は20～30%を適当とする」という記述が加えられ、ここで脂質の過剰摂取に対する考え方が数値として示されるに至った。そして、平成12年度の第六次改定に至り、ナトリウムと脂質に加えて、食物繊維、カリウム、脂肪酸バランス（脂肪酸どうしの比として与えられた）が示され、「生活習慣病の予防も目的として策定された」と記述された。しかし、これらには名称は与えられず、その科学的根拠だけでなく、値の使い方についても、詳細な理論付けや説明はなされていないように感じられる。

それは、これら生活習慣病予防を目的とした値に対して、十分な理論付けができるだけの学問的基盤が確立していなかったためと理解される。このような流れを受けて、今回の改定では、これらに目標量という名称が与えられるとともに、その概念もやや明確化された。しかし、他の指標に比べると、まだ充分でない。これは、目標量の英語名に、tentative と書かれていることからわかる。目標量として統一された生活習慣病予防への対応が、今後どのように体系化され、活用しやすいものに改定されていくのかは、今後の食事摂取基準の課題のひとつであろう。

### (3) 絶対論から確率論への変化

第六次改定（平成12～16年度に使用）に至り、不足（欠乏）が確率的に生じるものであるとの記述がなされ、そのための概念図が示された。それに伴い、従来、用いられてきた栄養所要量が、「特定の年齢層や性別集団のほとんどの人（97～98%）が1日の必要量を満たすのに十分な摂取量」というように、確率論的な定義となった。そして、この新しい定義に基づく栄養所要量の基礎となる指標として、平均必要量（今回の改定では、推定平均必要量と呼ばれる）という新たな指標が提案されている。これは、それまでの栄養所要量の定義とはまったく異なる新しい概念の導入であり、本来ならば、栄養所要量の考え方と使い方を根本的に変えねばならないことを示すものであった。しかし（筆者には不思議であるが）、栄養所要量の考え方や使い方にはそれほどの変化は観察されなかったし、大きな議論も起こらなかったようである。

加えて、第六次改定では、「平均必要量を算定するのに十分な科学的知見が得られていない場合は、特定の集団においてある一定の栄養状態を維持するのに十分な量」としても、栄養所要量が用いられている。これは、上記の栄養所要量とは異なる定義をもつ別の指標であったが、当時、両者を明確に区別する用語は与えられず、共に、栄養所要量と呼ばれた。その意味で、第六次改定は、絶対論的なそれまでの栄養所要量に確率論的な考え方を導入した点で画期的な改定であったが、その理論の完成、完結には至らなかったと考えられる。今回の改定では、この流れを踏襲し、さらに理論付けを行い、ほぼ完全に確率論に立脚した策定となっている。なお、上記の問題は、前者に推奨量、後者に目安量という名称を与えることにより、両者を明確に区別している。

### (4) 点から範囲への変化

欠乏からの回避を専らの目的として策定されていた栄養所要量は、「点（point）」の考え方であった。つまり、欠乏しない摂取量を点として示し、そこに達しているか否かであった。それは、「欠乏」の対立語として「充足」が用いられてきたことから理解できる。

これに対して、許容摂取上限量と従来の栄養所要量のあいだを摂取することが、不足にも過剰にもならない望ましい摂取量の範囲を示している、という考え方が、第六次改定で提案された。これは、摂取状態の良否は、点ではなく、範囲で判定すべきことを示しており、非常に大きな考え方の変革であった。しかし、（これも筆者には不思議であるが）、この変革に対しても、大きな議論は起こらず、「不足」、「充足（その多少を示す表現としては充足率）」という表現は使われ続けたようである。今回の改定では、「範囲」という考え方が再び強調されており、充足率という考え方の問題も指摘されている<sup>1)</sup>。

### (5) 活用への対応

他の医療・保健分野のガイドラインと同様に、栄養所要量（食事摂取基準）は、現場で使う（活用する）ために策定されるものである。にもかかわらず、第六次改定に至るまで、活用理論に関する記述は見当たらない。今回の改定に至り、初めて、「活用に関する基本的な考え方」と称する記述が加えられた。しかし、これも、ごく単純な、非常に理論的、基本的な事柄の説明に留まっている。食事摂取基準における活用理論の研究と体系化は、残されている大きな課題のひとつであろう。

## 4. 系統的レビュー

前述のように、この種のガイドライン作成で大切なことは、現在までに報告されている研究成果を可能な限り有効に活用することである。そのためには、洩れなく論文を探ること、洩れなく読むこと、偏りなく評価することの3点が鍵となる。この種の作業を効率良く行い、内容を正しくまとめるための技術と、この方法を用いてまとめられた総説（レビュー）を系統的レビュー（systematic review）と呼ぶ。これは、時期を同じくして、厚生労働省や各種学術団体から発表された医療・保健分野のガイドラインが総じて採用しているレビューの方法論である。栄養も医療・保健の一部であると考えるな

らば、この方法論に準拠して策定するのが当然であろう。なお、系統的レビューは、いわゆる根拠に基づく医療（evidence-based medicine: EBM）を行う上で必須の科学情報の収集と整理に関する技術である。これは、栄養所要量のような国家単位のガイドライン作成のみならず、現場の一医療従事者が、自分の疑問を解くための技術としても用いるものである。また、Cochrane library<sup>2)</sup>のように、半ば国家プロジェクトとして、恒常的に系統的レビューだけを行い、その成果を世界に向けて発信していくことを業務とするプロジェクトも進行している。

栄養学における系統的レビューの採用や、その理論的考察は、他の医療・保健分野に比べると遅れていると思われるが、それでも、上記のCochrane libraryでは、2004年に公開された成果の少なからぬ部分が栄養関連の疾患である。また、具体的系統的レビューとはうたっていないものの、アメリカ/カナダが十年がかりで策定している食事摂取基準でも、同国の今までのものに比較すると、論文の検索や評価に対してEBMの考え方が浸透している。このように、栄養学や栄養領域でも、EBMや系統的レビューは、かなり定着してきたとみるべきであろう。

わが国では、今回の食事摂取基準（2005年版）をもって初めて、系統的レビューという方法論が採用されたと記述されている。しかし、それが充分に活用されたかという点、数多くの疑問が残る。すなわち、すべての栄養素について、適切かつ徹底的な系統的レビューが行われたかといえば、必ずしもそうではないであろう。これは、わが国の栄養学者が、この種の方法論やその重要性をまだ熟知していないためと推察される。

## 5. 食事摂取基準と人間栄養学研究

食事摂取基準は、ごくわずかな例外を除けば、すべてヒトを対象とした栄養学研究の成果を用いて策定される。つまり、人間栄養学の知見に基づくものである。そして、対象とする物質は、通常の栄養素であり、ごくまれにしか摂取しないような特殊な物質でもなく、また、新たに合成した栄養素でもない。さらに、食事摂取基準の対象者は基本的には「健康人」である。したがって、疾患を有する人を対象とした研究は、傍証としては有効であるが、中心となる知見ではない。加えて、健康に影響を与える要因は、いま興味をもっているあるひとつの

栄養素だけではない。例えば、ビタミンCの必要量は喫煙者と非喫煙者で異なることが予想されるが、この場合には、喫煙者群と非喫煙者群について別々に研究を行い、その結果と日本人の喫煙率を用いて、日本人全体に対するビタミンCの必要量を推定することが必要となる。これは、ビタミンCの必要量に興味があるからといって、ビタミンCだけを測定していても意味が乏しいことを示している。ここに、社会を総合的に捉え、それに見合った研究方法を提案し、実施するための学問、疫学（epidemiology）の必要性が明らかとなる。

質の高い疫学研究の必要性は、推定平均必要量・推奨量よりも、目安量の算定において、さらに重要となる。これは、目安量は「注目している栄養素が不足していない集団の摂取量分布」から算定するため、すべて疫学研究に頼っているためである。一方、推定平均必要量は、きめ細かい実験研究によって算定される。もちろん、ヒトを用いた実験であって、実験動物を用いた実験の結果からの外挿はほとんど不可能である。そのため、ヒトを用いた質の高い実験の成果が不可欠である。

上限量は、健康障害非発現量（no observed adverse effect level）と最低健康障害発現量（lowest observed adverse effect level）から推定される。基本的には、ともにヒトのデータに基づくものであり、動物実験より得られた知見が参考として用いられる場合もある。健康障害発現量を知るための実験は倫理的に困難なため、事故例の報告が多い。また、介入研究実施中に見られた副作用発現例の報告も重要な資料となる。いずれにしても、ヒトのデータに基づくものである。

さらに、生活習慣病予防を目的とする目標量は、そのほぼすべてが疫学的手法を用いた観察研究（横断研究、症例対照研究、コホート研究）や介入研究の結果に基づいている。それは、生活習慣病予防が多要因疾患であることを考えれば、交絡因子の取り扱いに関する理論や技術に長けた疫学研究によって明らかにされた知見を用いるのは当然であろう。

ところで、栄養所要量・食事摂取基準は現場で活用するために策定されるものであるため、活用理論に関する研究は不可欠かつ重要である。そして、「どのように使うべきか」は、現場において多数のヒトを詳細に観察しなくては明らかにできない。しかも、この分野における研究の結果は食習慣やその他の社会的要因に左右されるため、欧米諸国の知見を流用することが困難である。そ

のため、どうしても日本人のデータが不可欠であり、食事摂取基準が実践に寄与しうるか、単に策定したに留まるかの分かれ道は、この分野の研究成果の質と量にかかっているであろう。残念ながら、日本では、十分に科学的な視点からこの領域における研究を行っている研究者は極めて乏しい。

わが国の栄養学研究は、単純に大学の講座数や論文のタイトルを概観すれば気づくように、非ヒト研究が中心であり、ヒト研究、特に、疫学的手法を用いるヒト研究は乏しいのが現状である<sup>3)</sup>。非ヒト研究が中心であることは、わが国における栄養学研究や栄養学教育の中心のひとつが農学部であったことによるものと考えられる。最近では、日本でもヒトを重視した栄養学が急速に発展しつつあるが、その多くは、日本人の通常の摂取量や摂取パターンを無視し、特別の物質の生体影響（多くは効果）を検討する研究である。

また、もうひとつの栄養学研究や栄養学教育の中心は家政学系の研究者・研究室であるが、疫学が医学系の学問として発達してきた経緯があり、家政学系に属する栄養学研究や栄養学教育ではあまり重視されてこなかった。これもわが国で疫学的手法を用いるヒト研究が乏しい理由のひとつであると思われる。一方、医学部に存在した栄養学の研究室は、そのほとんどが生化学的手法を主たる研究の軸としており、少なくとも現在は、疫学的手法を中心とした栄養学の研究室はわが国の医学部には存在していない。このような現状においては、食事摂取基準に必要とされる科学的知見をわが国の研究者に求めるのは酷だと思われる。一方、欧米諸国を中心とする諸外国では、農学系、家政系、医学系を問わず、人間栄養学は栄養学の主流のひとつとして存在し、さらに、栄養学全体において人間栄養学の研究数が増加しているという報告もある<sup>4)</sup>。

食事摂取基準は、既存の科学的知見の集大成として作成されるものである。したがって、その質は、食事摂取基準の参考としうるその国の研究の量と質に依存する。今回の改定でも、参考文献のほとんどは日本のものではなく、諸外国のものである。これに対する批判を耳にすることがあるが、それは、「日本人のための栄養所要量」、「日本人のための食事摂取基準」に対する批判ではなく、わが国の栄養学研究の姿勢に対する批判と受け止めるべきであろう。

## 6. おわりに

今回、発表された「日本人のための食事摂取基準（2005年版）」は、世界の食事摂取基準策定の動向や、わが国の医療・保健分野のガイドラインの動向を捉え、その流れに従うものであると理解される。また、最近の「日本人のための栄養所要量」には、今回の改定の中心となった考え方を見出すことができる。特に、前回の改定（第六次改定）には、今回の改定で採用された考え方の相当数がすでに記述されている。その意味で、今回の改定は、最近の流れから逸脱したものではなく、むしろ、その流れの結果であると理解できる。

一方、策定に用いられた参考文献のほとんどは日本以外、特に欧米からの報告である。次回の改定までに、「日本人のための」知見をどの程度準備できるかは、ひとり、または、少数の研究者ではなく、わが国の栄養学研究全体の取組みにかかっているであろう。

### <参考文献\*>

- 1) 佐々木敏. これからの栄養学研究に与える食事摂取基準（2005年版）の意味：栄養学雑誌の一読者として栄養学雑誌 2004; 62: 373-5.
- 2) The Cochrane Collaboration. Alderson P, Green S, Higgins J, eds. Cochrane reviewers' handbook. 4.2.2. 2004: 1-234.
- 3) 佐々木敏. 私の提言 第3回「どうする？ニッポン」いつまで続く？わが国の大学教育における「人間栄養学不要論」. 栄養と料理 2004; 70(3): 88-91.
- 4) Keller HH, Ostbye T, Edwards HG, et al. A decade of doctoral research in nutrition. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 1065-71.

\*日本人のための栄養素所要量、日本人のための食事摂取基準は省略した。

**略歴**

---

**佐々木 敏(ささき さとし) 医学博士**

- |       |  |
|-------|--|
| 1981年 | 京都大学工学部 卒業                               |
| 1983年 | 京都大学大学院工学研究科修士課程 中退                      |
| 1989年 | 大阪大学医学部 卒業                               |
| 1994年 | 大阪大学大学院医学研究科博士課程 修了（公衆衛生学専攻）             |
| 1994年 | ルーベン大学大学院医学研究科博士課程 修了（疫学専攻）              |
| 1995年 | 名古屋市立大学医学部公衆衛生学教室助手                      |
| 1996年 | 国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部室長                   |
| 2002年 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養所要量策定企画・運営担当リーダー       |
| 2004年 | お茶の水女子大学大学院人間文化研究科人間環境科学専攻食環境科学講座 教授（客員） |
| 2005年 | 女子栄養大学栄養科学研究所 教授（客員）                     |

# マイコトキシン汚染

## —世界および日本における現状—

名古屋市衛生研究所  
食品部

中島 正博



### 要 旨

近年、食品の安全性に関する関心がますます高まる中、食品汚染物質に関するリスクアセスメント、リスクマネジメントおよびリスクコミュニケーション、すなわちリスクアナリシスの検討が欧米諸国や国際機関等で行われるようになった。マイコトキシンに関しても同様で、FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）は1990年代以降、リスクアセスメントを行い、これまでに6種類のマイコトキシンについての暫定耐用摂取量が提示された。国際食品規格委員会（コーデックス委員会）では、その下部組織である食品添加物汚染物質部会（CCFAC）によるJECFA等のリスクアセスメント結果に基づいて行われた審議を経て、種々のマイコトキシンの基準値設定、汚染防止のための行動規範の作成等、いわゆるリスクマネジメントが検討されている。

我が国においては、ピーナッツバターからアフラトキシンが検出されたことを契機に、1971年（昭和46年）にその規制値設定が行われたが、その後30年あまりマイコトキシンに対する対策は行われてこなかった。しかし、2001年以降我が国でも食品中のマイコトキシン汚染実態調査が組織的に行われるようになり、これまでにさらに2つのマイコトキシンの基準値設定が行われた。

本稿では、近年世界中で食品衛生上問題となっているマイコトキシンのうち特にアフラトキシンおよびオクラトキシンAについて、国際機関や欧米諸国における活動、また我が国における最近のマイコトキシン規制値設定までの取り組みや今後の動向について述べた。

\*\*\*\*\*

### <Summary>

Recently, there has been an increase of risk analysis for food contaminants in the European Union (EU) and international organizations. As for mycotoxins, toxic second metabolites of fungi, the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) has evaluated the safety of various mycotoxins from the nineties. The Joint FAO/WHO Codex Alimentarius Commission (CAC) as an international body laying down standards has been establishing maximum levels for some mycotoxins in foods, and code of practice for prevention and reduction of mycotoxins in agricultural products basing on the risk analysis by JECFA.

Under these circumstances, Japan has established new standards for deoxynivalenol and patulin as a result of systematic and reliable surveillances for mycotoxins in food in Japan.

In this paper, recent activities of international organizations and EU on safety evaluation for mycotoxins, focusing on aflatoxins and ochratoxin A, were summarized. The current situation and future work on prevention of mycotoxin contaminations in Japan were also described.

## 1. はじめに

マイコトキシン (mycotoxin、カビ毒) はカビの産生する第二次代謝産物で、ヒトおよび動物に対して有害な生理作用を示し、いわゆるカビ中毒症 (真菌中毒症、mycotoxicosis) を引き起こす化合物の総称である。カビはきのこと同様に真菌類に属すが、真菌症 (mycosis) といわれるヒトや動物に感染を起こすカビの病気 [白癬 (いわゆる水虫)、カンジダ症、アスペルギルス症等] と真菌中毒症とは区別している。古来ヨーロッパでは真菌中毒症によりたびたび数万人の死者を出し、我が国においても戦後の食糧難の時代に、赤カビの発生した小麦や米を食べて細菌性食中毒のような急性胃腸炎による中毒が発生したように、マイコトキシンは摂取した量によっては急性毒性を示すが、近年世界的に問題となっている

ことは、マイコトキシンの長期間摂取によって発生する慢性毒性、特に発ガン性や免疫機能障害等である。また、マイコトキシンは細菌毒と異なり低分子化合物 (分子量1,000以下) であるため比較的熱に安定で、通常の調理加工工程ではほとんど分解されない。したがって食品原料となる農作物のマイコトキシン汚染は食品衛生上、大変重要な問題となる。これまでに300種類を超えるマイコトキシンが発見されているが、実際に自然汚染が報告され、ヒトおよび家畜の健康に与えるリスクの面から重要視されているものは限られている。表1に現在、世界的に問題となっているマイコトキシンの一部を示した。

表1から分かるように、主要なマイコトキシンを産生するカビは *Aspergillus*、*Penicillium*、*Fusarium* の3種類の属に分類される。*Fusarium* 属のカビは圃場菌類と呼ばれ、農作物の栽培中に侵入し増殖する、いわゆる植物

表1 主なマイコトキシン、産生菌、汚染食品および毒性

Table 1 Main mycotoxins, their producing fungi, natural occurrence in foods, and toxicity

マイコトキシン	主な産生菌	主な汚染食品	毒性
アフラトキシン (B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , G <sub>1</sub> , G <sub>2</sub> ) アフラトキシンM <sub>1</sub>	<i>A. flavus</i> <i>A. parasiticus</i> <i>A. nomius</i>	ナッツ類、トウモロコシ、コメ、ムギ類、 ハトムギ、綿実、香辛料 牛乳、チーズ	肝ガン、肝障害、 腎障害
オクラトキシンA	<i>A. ochraceus</i> <i>A. carbonarius</i> <i>P. verrucosum</i>	トウモロコシ、ムギ類、ナッツ類、 マメ類、コーヒー豆、レーズン、 ワイン、ビール、豚肉製品	腎ガン、腎炎、 催奇形性
トリコテンセン類 デオキシニバレノール ニバレノール T-2, HT-2	<i>F. graminearum</i> <i>F. culmorum</i> <i>F. sporotrichioides</i>	ムギ類、コメ、トウモロコシ	消化器系障害、 臓器出血、皮膚炎
ゼアラレノン	<i>F. graminearum</i> <i>F. culmorum</i>	ムギ類、ハトムギ、トウモロコシ	エストロゲン作用
フモニシン (B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>3</sub> )	<i>F. moniliforme</i> <i>F. proliferatum</i>	トウモロコシ	ウマ白質脳炎、 ブタ肺水腫、 発ガン促進
パツリン	<i>P. expansum</i>	リンゴ、リンゴ果汁	脳・肺浮腫、 毛細血管障害

A: *Aspergillus*, P: *Penicillium*, F: *Fusarium*

表2 JECFAによって評価されたマイコトキシンの暫定一日(週間)耐用摂取量(PMTD(W/I))  
Table 2 Provisional maximum tolerable daily (weekly) intake (PMTD(W/I)) evaluated by JECFA

マイコトキシン	無作用量 (NOEL) / 最小作用量 (LOAEL) ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) 動物種、投与期間、作用	PMTD(W/I) ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	安全係数	年
パツリン	43 (NOEL) ラット、週3回、2年間投与	0.4	100	1995
オクラトキシンA	21 (NOEL) ラット、2年間投与、腎腫瘍	0.1 (PMTWI)	1500	2001
ゼアラレノン	40 (NOEL) 若メスブタ、15日間、ホルモン作用	0.5	100	1999
デオキシニバレノール	100 (NOEL) マウス、2年間投与、体重減少	1	100	2001
T-2/HT-2	29 (LOAEL) ブタ、3週間投与、白血球減少等	0.06	500	2001
フモニシンB <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>3</sub>	200 (NOEL) ラット、728日間、腎毒性	2	100	2001

芳澤<sup>2)</sup>より引用・改変

病原菌である。一方、*Aspergillus*や*Penicillium*に属するカビは貯蔵菌類と呼ばれ、農作物の貯蔵あるいは運搬期間中に侵入し増殖する非病原菌である。通常、このような貯蔵菌類は収穫後の農作物の不適切な取り扱い、すなわち乾燥不十分、貯蔵・運搬時の湿度・温度管理不十分な条件下で増殖し、マイコトキシンを産生することが多いが、異常気象下あるいは増殖の条件が適合する場合には、農作物の生育段階で侵入しマイコトキシンを産生することもある。

1994年、衛生と植物検疫(防疫)措置の適用に関する協定(SPS協定)および技術的貿易障壁に関する協定(TBT協定)が調印され、世界貿易機関(WTO)が1995年に設立されたことにより、食品の国際規格策定のあるFAO/WHO合同食品規格委員会(コーデックス委員会)の重要性が一段と増した。これを契機としてコーデックス委員会では、マイコトキシンに関する議論も活発に行われるようになり、これまでにアフラトキシン、アフラトキシンM<sub>1</sub>、パツリンに関する最大基準値が設定され、またマイコトキシン汚染防止・低減のための行動規範も設定されている。その他国際機関やEUを始めとした諸外国でもマイコトキシンのリスクアセスメントが活発に行われている。

我が国では1971年(昭和46年)にアフラトキシンB<sub>1</sub>について規制(実質的には10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下に相当)が行われて以来、実に30年あまりマイコトキシン汚染に関する措置はなされてこなかった。しかし2001年に開催された第56回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)<sup>1)</sup>でアフラトキシンM<sub>1</sub>、オクラトキシンA、フモニシン、T-2/HT-2トキシンのリスクアセスメントが討議され暫定耐用量が提示された(表2)のを契機に、我

が国に流通する牛乳中AFM<sub>1</sub>汚染調査および小麦のデオキシニバレノール汚染調査が組織的に調査され、その結果2002年に小麦のDONについての暫定基準値が設定された。さらに2003年にはりんごジュースおよび清涼飲料水の原料りんご果汁に含まれるパツリンについて規格基準値が設定された。

本稿では、近年世界中で食品衛生上問題となっているマイコトキシンのうち特にアフラトキシン類およびオクラトキシンAに焦点を当て、国際機関や欧米諸国におけるその安全性評価に加え、我が国における最近のマイコトキシン汚染に関する取り組みや今後の動向について紹介する。なお、マイコトキシンの安全性評価に関する国際機関の動向について既に芳澤<sup>2,3)</sup>が詳しく報告しているのでご参照頂きたい。

## 2. アフラトキシン

1960年イギリスで10万羽以上の七面鳥ヒナが肝障害のため<sup>へいし</sup>斃死する事件が発生した。当初その原因が不明であったためこの事件はTurkey X diseaseと呼ばれた。その後の研究で飼料としてブラジルから輸入されたピーナツミールに*Aspergillus flavus*が繁殖し、有毒代謝物が蓄積していたことが判明し、その毒物をカビの学名からアフラトキシンと名付けた。現在までに多数のアフラトキシン関連化合物が発見されているが、食品衛生上問題となっているのはアフラトキシンB<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>である。これらはアフラトキシンを薄相クロマトグラフ上で分離後、紫外線を照射するとB体はブルー(blue)の蛍光、G体はグリーン(green)の蛍光を発するところから名付けられた。主な産生菌は熱帯・亜熱帯において広く分



布する *A. flavus*, *A. parasiticus*, *A. nomius* 等であり、主な汚染食品としては、これらの地域で栽培されたピーナッツ、ナッツ類、穀類、ハトムギ、トウモロコシ、香辛料等である。我が国においては、九州南部の一部の地域や沖縄に産生菌が分布していると報告されているが、その他の地域からは産生菌は分離されておらず、日本産の農産物からアフラトキシン汚染が報告されたことはほとんど無い。

アフラトキシンは特に肝臓に対して毒性を持ち、急性毒性の強さとしては  $B_1 > G_1 > B_2 > G_2$  の順で、発ガン効力としては  $B_1$  が一番高く、天然物の中で最強の発ガン物質とされている。アフリカ、中国、東南アジアにおける疫学調査ではアフラトキシン  $B_1$  摂取とヒト肝臓ガンの発生との間で相関があることが示されており、1993年および2002年国際癌研究機関 (IARC) により行われた発ガン性評価ではグループ1 (ヒトに対して発ガン性をもつ) に分類されている<sup>4,5)</sup>。ヒトへの急性毒性例としてはこれまでにアフリカ、東南アジアを中心にいくつか報告されている (表3)。1967年の台湾での死亡事故が信頼性のある報告として最古であり、その後、ウガンダ、インド、ケニア、マレーシアでもアフラトキシン汚染食品摂取による死亡事故が報告され、昨年春に発生したケニアでのアフラトキシン中毒では過去最大の125名が死亡した。これら急性アフラトキシン中毒の多くは、天候不順による農作物の不作、それに伴う食糧不足のためトウモロコシ等の農産物を劣悪な条件下に長期保存した結果アフラト

キシン産生菌が繁殖し、高濃度 (数  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ~ 数十  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) のアフラトキシン  $B_1$  が蓄積したために発生している。

1997年に開催された第49回JECFAの会議では、アフラトキシン  $B_1$  の発ガン性評価がなされており<sup>7)</sup>、B型肝炎ウィルス (HBウィルス) の感染者は非感染者に比して約30倍の危険率があることが報告された。すなわち、ヒトが体重1kg当たり1日1ngのアフラトキシン  $B_1$  を毎日摂取した場合、HBウィルス非感染者では1年間に10万人に0.01人 (0.01人/年/10万人/ng アフラトキシン  $B_1$ /kg 体重/日) の比率で肝臓ガンが発生し、感染者では1年間に10万人に0.3人の比率で肝臓ガンは発生すると推定された。これに基づいて集団におけるアフラトキシン  $B_1$  の肝臓ガン発生率の算定式が以下のように示されている。

$$0.01 \times (1 - P) + 0.3 \times P \quad (P = \text{HBウィルス陽性率})$$

ここで、HBウィルス陽性率が1% ( $P=0.01$ ) の集団がアフラトキシン  $B_1$  を体重1kg当たり1日1ng摂取した場合の発ガンリスクは、0.013人/年/10万人と算定される。さらにアフラトキシン  $B_1$  の規制値を20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  としたときと10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  としたときの発ガンリスクも比較されており、HBウィルス陽性率およびアフラトキシン  $B_1$  摂取量の低いヨーロッパ地域 (HBウィルス陽性率を1%とし、当該規制値を当てはめて予測されるヨーロッパ地域でのアフラトキシン  $B_1$  摂取量を用いた場合) では、上記のように規制値を半分にしたとしても人口10億人当たり年間

表3 アフラトキシン中毒 (アフラトキシコーシス) による死亡事件

Table 3 Outbreak of aflatoxin poisoning (aflatoxicosis)

年	地域	患者数	死亡者	原因食	AFB <sub>1</sub> 濃度(mg/kg)	症状
1967	台湾	26	3	コメ	18-23	腹部不快、倦怠感、手足の浮腫、嘔吐、肝腫脹
1970	ウガンダ	3	1	キャッサバ	1.7	腹痛、足首浮腫、肝腫脹、肺水腫、心肥大、肝細胞壊死
1974	インド	397	106	トウモロコシ	6.25-15.6	黄疸、食欲不振、腹水、足首浮腫、肝肥大、胃腸出血死
1982	ケニア	20	12	トウモロコシ	3.2-12	腹部不快、倦怠感、食欲不振、微熱、黄疸、胃腸出血死
1988	マレーシア	58	13	中華麺	不明	嘔吐、発熱、下痢、食欲不振、めまい、痙攣、昏睡
2001	ケニア	22	12	トウモロコシ	不明	高熱、頭痛、腹痛、B型肝炎様
2004	ケニア	317	125	トウモロコシ	0.02-8	嘔吐、腹痛、脳・肺水腫、痙攣、肝・腎・心肥大、黄疸

2人分の発ガンリスクを減少させることにしかならないと計算されている。一方、中国のようにHBウィルス陽性率およびアフラトキシンB<sub>1</sub>摂取量の多い地域（HBウィルス陽性率を25%とし、当該規制値を当てはめて計算されるアフラトキシンB<sub>1</sub>摂取量を用いた場合）では、規制値を20μg/kgから10μg/kgにすることにより、発ガンリスクは10億人あたり年間300人減少させることになる。なお、このJECFAの会議では、アフラトキシン汚染地域であるアフリカ、東南アジア、南アメリカではHBウィルス感染率も高いため、アフラトキシン汚染による被害を減少させるためにはワクチンの投与が効果的であろうとも報告されている。

表2に主要マイコトキシンの暫定一日（週間）耐用摂取量（一日許容摂取量、ADIは意図的に使用されるものに用いられ、マイコトキシンのように非意図的、すなわち環境からの汚染物質については暫定一日（週間）耐用摂取量、PTD(W)Iが用いられる）を示したが、ここにはアフラトキシンについて示されていない。これは1987年の第31回JECFAの会議においてアフラトキシンのPTDIについて議論されているが、影響する因子が複雑なためPTDIの設定は困難であるとの見解がなされたためである<sup>9)</sup>。また同会議では、アフラトキシンの最大基準値設定に向けては食品への残留を達成可能な限り低い水準（ALARA, as low as reasonably achievableの原則）にすべきとの提言がなされた。これを受けコーデックス委員会食品添加物汚染物質部会（CCFAC）は1987年の第19回部会以来、最大基準値の設定やサンプリング方法、分析法など様々な議論を行ってきたが、現在コーデックス委員会において採択されたものは以下の通りである。

- ① 牛乳生産家畜への飼料投入物中のアフラトキシンB<sub>1</sub>の低減に関する行動規範（1997年）
- ② 原料用ピーナッツのアフラトキシン最大基準値（アフラトキシンB<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>の総量15μg/kg）およびサンプリング方法（1999年）
- ③ ピーナッツのアフラトキシン汚染防止・低減に関する行動規範（2004年）

その他、2004年の第36回CCFAC部会では、ツリーナッツ（未加工および加工アーモンド、ヘーゼルナッツおよびピスタチオ）の総アフラトキシンの最大基準値案を15μg/kgとしてステップ3におけるコメントを求めることを合意している。2004年の第27回コーデックス総会ではツリーナッツ（上記ツリーナッツにブラジルナッツも

含める）のアフラトキシン汚染防止・低減に関する行動規範がステップ5として採択され、またツリーナッツのアフラトキシンに関するサンプリング・プランが新規事業として承認され、いずれもCCFAC部会で検討することとなっている。

2003年現在、アフラトキシンを規制している国は、アフラトキシンB<sub>1</sub>規制が56カ国、アフラトキシン総量規制が75カ国となっている<sup>9)</sup>。最も多くの国が採用している基準値はアフラトキシンB<sub>1</sub>規制の2μg/kgで、EU諸国、欧州自由貿易連合（EFTA）などが採用している。これらの国々ではアフラトキシンB<sub>1</sub>単独規制だけではなく、アフラトキシン総量規制の両方を採用しており、その値は4μg/kgである。規制対象農産物としてはEUが一番詳細に設定しており、ピーナッツ、ナッツ類、ドライフルーツ、そば・トウモロコシを含めた穀類、香辛料において直接消費されるものと、選別等の物理的処理を行うものについてそれぞれアフラトキシンB<sub>1</sub>単独および総量の規制値を設定している。

### 3. アフラトキシンM<sub>1</sub>

アフラトキシンM<sub>1</sub>はアフラトキシンB<sub>1</sub>に汚染された飼料を家畜等の動物が摂取し、体内でその水酸化体に代謝され乳（milk）や尿に排泄されることから名付けられた。2001年の第56回JECFAの会議ではアフラトキシンM<sub>1</sub>の毒性および発ガン性について評価された<sup>1)</sup>。アフラトキシンM<sub>1</sub>の急性毒性はアフラトキシンB<sub>1</sub>と同程度である。発ガン性については、アフラトキシンB<sub>1</sub>と同様なメカニズムで発現するものと考えられており、ラットにおける発ガン実験よりアフラトキシンB<sub>1</sub>の1/10程度であることが示された。したがってアフラトキシンM<sub>1</sub>摂取による発ガンリスクは、アフラトキシンB<sub>1</sub>において用いられた算定式をそのまま1/10倍することによって計算可能である。これによるとアフラトキシンM<sub>1</sub>摂取量が0.11ng/kg体重/日（ヨーロッパや米国における乳中アフラトキシンM<sub>1</sub>汚染実態調査に基づく）で、HBウィルス陽性率を1%とした集団における肝臓ガン発生率は10億人あたり年1.5人と算定される。同JECFAの会議では牛乳中アフラトキシンM<sub>1</sub>の基準値を0.5μg/kgもしくは0.05μg/kgとしたときの発ガンリスクについて上記算定式にて評価を行っている。HBウィルス陽性率が1%の場合、いずれの基準値を採用したとしても予測される発ガ

ンリスクは10億人あたり3.2~32人の範囲となり、実質的には問題となるリスクではないと結論付けている。2001年の第33回CCFACではこの結果を踏まえて議論がなされ、乳中アフラトキシンM<sub>1</sub>の基準値を0.5μg/kgとすることでコーデックス総会に上げられ、2001年の第24回総会にて採択された。諸外国では2003年現在、60カ国が乳中アフラトキシンM<sub>1</sub>に対して規制値を設定している。そのうち半数以上の国々が0.05μg/kgを採用しており、その多くがEUあるいはEFTA加盟国である<sup>9)</sup>。EUでは2004年には幼児・子供の乳・乳製品中アフラトキシンM<sub>1</sub>の規制値を0.025μg/kgに設定している。

乳中アフラトキシンM<sub>1</sub>濃度を減少させるためには飼料中のアフラトキシンB<sub>1</sub>濃度を減少させることが大事である。一般に、飼料中アフラトキシンB<sub>1</sub>の0.3~6.2%がアフラトキシンM<sub>1</sub>に移行し、飼料中のアフラトキシンB<sub>1</sub>濃度が5~80μg/kgの範囲の場合には次のような相関が得られている<sup>1)</sup>。

$$\text{アフラトキシンM}_1\text{濃度 (ng/kg)} = [1.19 \times (\text{乳牛アフラトキシンB}_1\text{ 1日摂取量, } \mu\text{g})] + 1.9$$

したがって、乳中アフラトキシンM<sub>1</sub>濃度を多くの国々が採用している規制値0.05μg/kg (50ng/kg) に沿うようにするためには、飼料中アフラトキシンB<sub>1</sub>濃度を3.4μg/kg (乳牛1頭当たりの飼料一日摂取量を12kgとする) 以下としなければならない、さらにEUの幼児・子供の規制値以下にするためには、1.6μg/kg以下と非常に厳しい条件となる。アフラトキシン汚染が自然汚染であるが故に、飼料中のアフラトキシン濃度をコントロールすることは非常に困難である。現在ではその対策として飼料に混合する様々なアフラトキシン吸着剤が開発されており、飼料にたとえアフラトキシンが混入していたとしても家畜の生体内に吸収されないような試みがなされている<sup>10)</sup>。

#### 4. オクラトキシンA

オクラトキシンAは、南アフリカの研究者たちが毒素産生カビを検索中に、*A. ochraceus*に属する分離株の毒性代謝物として1965年に初めて発見された腎毒性を有するマイコトキシンである<sup>11)</sup>。アフラトキシンが七面鳥ヒナの大量斃死事件をきっかけとして発見され、当初より

世界中の研究者たちにより精力的に調査・研究が行われたこととは反対に、オクラトキシンAは発見当初、マイコトキシンとしての注目度は低かった。しかし、1969年にShotwellらが初めてトウモロコシにおける自然汚染を報告して以来<sup>12)</sup>、次々と自然汚染例が報告されるようになり、重要視されるようになった。

オクラトキシンA産生菌としては、*Penicillium*属の数種および*Aspergillus*属の多くの種がこれまでに報告されているが<sup>13)</sup>、実際に汚染原因菌として問題となっているのは、*A. ochraceus*、*A. carbonarius*、*P. verrucosum*である。*P. verrucosum*は気温30℃以下および水分活性0.8までは生育可能であるため、カナダやヨーロッパ等の比較的低温地域でのコムギ、オオムギ、ライムギなどの穀類の汚染原因菌となっている。またこのような汚染穀類を家畜飼料とするため、家畜由来の食肉・食肉加工品、乳・乳製品からオクラトキシンAが検出されている。また、*P. verrucosum*の一部の菌はオクラトキシンとシトリニン(腎毒性を有するマイコトキシン)を低温で同時に産生することから、相乗的にヒトや動物に対して腎毒性を示すことが指摘されている。一方、*A. ochraceus*や*A. carbonarius*は、熱帯・亜熱帯等の高温多湿地域での農産物の汚染原因菌である。特に*A. ochraceus*は中南米、アフリカ、東南アジア地域の豆類、香辛料、カカオ豆、コーヒー豆等の汚染原因菌として知られている。また、*A. carbonarius*は高温で生育可能であり、さらにその黒色胞子が日光に対して高抵抗性を示すため、果物、特にブドウの成熟時や乾燥時に生育し、グレープジュースやワイン、乾燥果実およびコーヒー豆の汚染原因菌となっている。このようにオクラトキシンA産生菌が熱帯から温帯の寒冷地まで広く分布するため、オクラトキシンA汚染が世界中の幅広い地域での様々な農産物で発生し国際的に問題となっている。さらにオクラトキシンAのヒト体内半減期は35日と非常に長く<sup>14)</sup>、実際にヨーロッパ諸国<sup>15)</sup>、カナダ<sup>16)</sup>、日本<sup>17)</sup>においてヒト血液からオクラトキシンAが検出されていることから、ヒトは恒常的にオクラトキシンAに暴露されていると言える。

これまでの種々の動物実験より、オクラトキシンAは腎毒性および発ガン性の他、催奇形性、免疫毒性、神経毒性および遺伝毒性を有することが報告されている<sup>1)</sup>。また、これらの毒性は動物種、系統、性差があり、一般に雌はオクラトキシンAに対し抵抗性が高い。OTAの発ガン性については、1984年蟹沢により、ddy系マウス雄

にオクラトキシンA 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 含有飼料を投与すると、15週から30週で腎発ガンの発生が確認され<sup>18)</sup>、その後1985年にはBendeleらによりマウス雄での腎ガン<sup>19)</sup>、1989年にはBoormanによりラット雄および雌による腎ガンの発生が確認された<sup>20)</sup>。ラットはマウスよりもオクラトキシンAに対する感受性が高く、ラットの腎発ガン性における最小作用量 (LOAEL) はマウスのその約1/63である。IARCは1993年にこれらの研究を基にオクラトキシンAの発ガン性を評価し、グループ2B (ヒトに対して発ガン危険性の可能性がある) としている<sup>4)</sup>。遺伝毒性の研究については1970年代後半より行われてきたが、1984年まではAmes試験等の変異原性試験では数例を除いて全て陰性であった。1985年にCreppyらがマウス腹腔内投与により腎、肝細胞等における1本鎖DNA損傷試験で陽性結果を示して以来<sup>21)</sup>、オクラトキシンAの遺伝毒性の陽性結果が次々と報告されるようになった。しかし、現在までにオクラトキシンAあるいはその代謝物とDNAの付加体については発見されておらず、オクラトキシンAの発ガン性および遺伝毒性のメカニズムは未だ解明されていない。

1950年代に報告されたバルカン諸国 (ブルガリア、ルーマニア、セルビア、クロアチア、スロベニア、ボスニア、ヘルツェゴビナ、マケドニア) におけるヒト腎炎 (Balkan endemic nephropathy, BEN) は、1970年代のKroghらを始めとした数多くの調査よりオクラトキシンAとの関連が指摘された。また、BENと尿路系におけるガン (urinary tract tumors, UTT) との密接な関係も指摘されている<sup>22)</sup>。EU諸国においては、オクラトキシンAのヒトへの暴露調査 (Scientific co-operation task 3.2.2 “Assessment of dietary intake of Ochratoxin A by the population of EU Member States”) を1994年より行い、膨大な数に上る農産物におけるオクラトキシンA汚染調査およびヒト生体試料 (血清、尿、母乳等) 中オクラトキシンA汚染調査結果を報告している。それらの結果を基に、JECFAは第56回会議において、BEN多発地域では確かに高頻度および高濃度のオクラトキシンA汚染が血液試料から検出され、またUTTの発生増加にも関与しているようだが、BEN多発地域以外のヨーロッパの国々においてもBEN多発地域と同程度の濃度のオクラトキシンAが検出されているにもかかわらず、BENは発症していないことから、BENやUTTの発症には他の腎毒性物質も関与している可能性が高いと報告している。しかし、最近Pfohl-Leszkowiczらは、詳細な調査結果を基に、

BENの原因としてはオクラトキシンAの寄与が一番高いと報告している<sup>23)</sup>。その理由としては前述のように、オクラトキシンAの毒性発現には性差、種差があって、これはチトクロームP450 (CYP) 等の代謝系酵素遺伝子構造の差異 (遺伝子多型) によるものであると最近報告されており<sup>24)</sup>、BEN発地域の人々はこのような遺伝的要因によって他の地域の人々に比べオクラトキシンAに対して感受性が高いと考えられるからだとしている。

2003年現在、オクラトキシンAを規制している国は37カ国あり、その内29カ国が穀類および穀類加工品に対して5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の規制値を設定している。2003年の第26回コーデックス委員会総会では、コムギ、オオムギおよびライムギならびにその由来製品中のオクラトキシンAの最大基準値設定について討議されたが、JECFAの5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ における健康被害は無視できるとの報告により、両基準値のうちどちらを採択するかの議論が分かれ、ステップ6として再度CCFAC部会において再検討されることとなった。なお、オクラトキシンA、ゼアラレノン、フモニシン、トリコセシンに関する付表を含む穀類中のマイコトキシン汚染低減のための行動規範は、この時に採択されている。2004年の第36回CCFAC部会では、麦類由来製品については、広範囲にわたる製品のうち、国際貿易上重要でないものが多いことから、最大基準値の設定はコムギ、オオムギ、ライムギに限定することと合意された。また、前回コーデックス委員会総会で採択されたマイコトキシン汚染低減のための行動規範の実施推進を図り、汚染実態調査データを収集して暴露評価を行い、その結果に基づいて最大基準値の設定を行うべきとの意見があり、コムギ、オオムギ、ライムギの最大基準値案5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ をステップ7に留め置いて、2006年までに各地域からのデータ収集を行い、その結果をもって2007年にJECFAで暴露評価と毒性の再評価を実施することで合意されている。EUではコメやソバを含む穀類について5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、穀類由来製品について3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、乾燥ブドウについて10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ベビーフードならびに幼児・子供用穀類由来加工品と医療目的の幼児用食品について0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の最大基準値設定を行っている。さらに2005年4月には、焙煎コーヒー、インスタントコーヒー、ワインやグレープジュースに対してそれぞれ5、10、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の最大基準値設定を行った。

オクラトキシンAの暫定耐用摂取量については、表2のJECFAによって示されたPTW(D)Iの100 (14) ng/kg体

重/週（日）以外に、北欧のワーキング・グループ（1991年）<sup>25)</sup>および食品科学委員会（Scientific Committee for Food, SCF, 1998年）が5ng/kg体重/日を設定しており、また、カナダ（1996年）では1.2~5.7ng/kg体重/日としている<sup>26)</sup>。EUではEU諸国におけるオクラトキシンA摂取量を正確に把握するため、穀類、豆類、ワイン、ビール、果汁、コーヒー、ココア、香辛料、乾燥果実、食肉加工品、ベビーフード、生体試料（母乳、尿、血清等）などを対象にオクラトキシンAの汚染実態調査を行い、2002年に報告している<sup>15)</sup>。その結果、現時点ではEU諸国においてはオクラトキシンAの摂取量はPTDIの5ng/kg体重/日を超えていなかったと報告されている。しかし、現在までに設定されてきた耐用摂取量について疑問視する声が増えるようになってきている。すなわち、BEN発症地域とその他の地域で見られる矛盾点で指摘されているように、ヒトにおいてオクラトキシンAに対する感受性に大きな差があるのではないかと言う点である。オクラトキシンAの耐用摂取量を設定する条件としては、摂取量や暴露量だけでは判断しにくく、今後は遺伝毒性、発ガン性の分子メカニズムを解明し、さらにヒトの遺伝子多型との関連を解明することが急務であるさとれている。EUではこれを解明すべく1998年よりプロジェクト（Mechanisms of ochratoxin A induced carcinogenicity as a basis for an improved risk assessment, Project No.: QLK1-201-01614）を立ち上げ、オクラトキシンAの発ガン性分子メカニズム研究を勢力的に行っており、まもなくその成果が報告されることと期待されている。

### 5. 日本におけるマイコトキシン汚染対策の現状

冒頭に述べたように、我が国においては1971年にアフラトキシンB<sub>1</sub>の基準値を設定<sup>27)</sup>して以来、約30年もの間、マイコトキシン汚染に対して特段の措置はなされてこなかった。しかし、2001年のJECFAでの会議を契機として、2001年度（平成13年度）厚生科学研究の一環として研究班が組織され、我が国における市販牛乳中のアフラトキシンM<sub>1</sub>汚染実態調査ならびに国産および輸入コムギのデオキシニバレノール汚染調査が

行われた<sup>28)</sup>。表4に市販牛乳のアフラトキシンM<sub>1</sub>汚染を示した<sup>29)</sup>。アフラトキシンM<sub>1</sub>は208検体中207検体から検出し、最大汚染濃度は0.029μg/kg、平均汚染濃度は0.009μg/kgであった。前述のJECFAによるアフラトキシンM<sub>1</sub>摂取による肝臓ガン発生率の推定式を用いてアフラトキシンM<sub>1</sub>摂取によるリスクを計算すると（平成11年度国民栄養調査による牛乳平均摂取量114.4g、HBウィルス陽性率1%、体重60kgを使用）、平均2.2人/年/100億人、最大7.1人/年/100億人となり、いずれも全く無視できる程度の発ガンリスクであった。その後2004年には日本の同様な地域における生乳300検体についてもアフラトキシンM<sub>1</sub>汚染調査が行われたが、市販牛乳における調査結果と同様であった。これらの結果を踏まえ、現在のところ我が国においては乳中アフラトキシンM<sub>1</sub>に対する基準値を設定する動きは無い。

平成13年度に行った麦類81検体（輸入小麦玄麦20検体、2地域由来の国産小麦玄麦36検体、輸入大麦玄麦3検体、国産はだか麦22検体）でのデオキシニバレノール汚染調査の結果、68検体（84%）に平均238μg/kg、範囲1~2,248μg/kgの汚染が認められた。小麦粉への加工によるデオキシニバレノールの減衰率を50%とした場合、JECFAで設定したPMTDIの1μg/kg体重/日に相当する汚染レベルは1,110μg/kgとなり、これを超える汚染レベルのものが今回の調査では国産小麦から4検体認められた。これを受け、厚生労働省は平成14年5月に薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会食品規格・毒性合同

表4 日本における市販牛乳中のアフラトキシンM<sub>1</sub>汚染  
Table 4 Natural occurrence of aflatoxin M<sub>1</sub> in milk in Japan

地域	アフラトキシンM <sub>1</sub>		
	検出率	平均値 (μg/kg)	範囲 (μg/kg)
A	45/45	0.008	0.001-0.015
B	19/19	0.008	0.002-0.014
C	9/9	0.012	0.006-0.016
D	19/19	0.009	0.004-0.013
E	12/12	0.011	0.004-0.018
F	20/21	0.005	0-0.008
G	21/21	0.012	0.004-0.019
H	20/20	0.015	0.007-0.029
I	11/11	0.008	0.004-0.012
J	20/20	0.005	0.003-0.009
K	11/11	0.005	0.004-0.008
全体	207/208 (99.5%)	0.009	0-0.029

部会において審議を行った結果、小麦・玄麦中のデオキシニバレノールの暫定的な規制値1,100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を2002年5月21日付けで通知した<sup>30)</sup>。

さらに、平成12年に(独)農林水産技術センターが、国産および輸入リンゴジュース155検体についてパツリンの汚染調査を行った結果、輸入リンゴジュース3検体よりパツリンが検出された。この報告を受け、厚生労働省は、食品安全委員会および薬事・食品衛生審議会において審議を行った。2003年11月26日付けで厚生労働省告示第369号をもってリンゴジュースおよび原料用リンゴ果汁についてパツリンの規格基準値50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が告示され、2004年6月1日に施行された<sup>31)</sup>。

## 6. さいごに

我が国においてマイコトキシンの基準値が設定されているのは、上記のようにアフラトキシン $B_1$ 、デオキシニバレノールおよびパツリンだけである。しかも暫定ではなく規格基準値が決められているのはパツリンだけ(アフラトキシン $B_1$ の基準値10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ は食品衛生法に明確に記載されておらず、あくまで当時作成された分析法の検出限界値)である。その理由として、我が国においてマイコトキシンの毒性評価、汚染実態調査ならびに暴露評価が充分になされていないことにある。前述したように、国際的にはマイコトキシンのリスクアセスメントが活発に行われ、次々とマイコトキシンに対する国際規格の策定がなされるようになった今、我が国においてもすばやい対応が求められている。そこで厚生労働省では、平成16年より厚生労働科学研究「食品の安全性高度化推進研究事業」の一環として、マイコトキシン汚染調査班が組織された。ここではアフラトキシンの基準値を見直すための我が国で流通している食品中のアフラトキシン $B_1$ 、 $B_2$ 、 $G_1$ 、 $G_2$ の汚染実態調査、国際的に基準値設定の方向にあるオクラトキシンAとフモニシンの汚染実態調査を3年間行い、我が国における詳細な暴露調査を行っていく予定である。また、ここでは世界的にも毒性評価が不充分であるニバレノールに関しても毒性評価を行っており、今後基準値設定に向けての資料になることと思われる。

一方、農林水産省においても、農作物のマイコトキシン低減に向けた取り組みを始めており、2004年6月に「かび毒のリスク管理検討会」が組織された<sup>32)</sup>。ここで

は、我が国で生産される農作物を汚染し、健康被害を及ぼす可能性のあるマイコトキシンについて、実態調査の対象とすべきもののリストアップやその優先順位付け、実態調査結果に基づく安全性の確認、さらには、必要に応じてリスク管理措置の検討を行い、その結果を施策に反映させていくこととしている。その他、かび毒対策検討チームも組織され、国内産および輸入農産物のマイコトキシン汚染実態調査、分析機関を対象とした精度管理試験の実施やマイコトキシン防除対策、コーデックス委員会へのデータ提供等を行っていく予定である。

## 参考文献

- 1) WHO : Safety Evaluation of Certain Mycotoxins in Food, WHO Food Additives Series 47, Geneva (2001)
- 2) 芳澤宅實 : マイコトキシンの安全性の評価. 食品衛生学雑誌, 44, J-351-356 (2003)
- 3) 芳澤宅實 : 食品の安全性評価と確認. 一色賢司、豊田正武、西島基弘編、東京、サイエンスフォーラム, p. 99-108 (2003)
- 4) IARC : IARC Monograph on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 56, Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents. Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins, Lyon, p. 245-521 (1993)
- 5) IARC : IARC Monograph on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 82, Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphtalene and Styrene, Lyon, p. 169-366 (2002)
- 6) 中島正博 : ケニアでのアフラトキシコーシス. *Mycotoxins*, 54, 125-127 (2004)
- 7) WHO : Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, WHO Food Additives Series 44, Geneva (1999)
- 8) WHO : Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, WHO Technical Report Series No. 759, Geneva (1987)
- 9) Van Egmond, H. P. and Jonker, M. A. : Current situation on regulations for mycotoxins. In "New Horizon of Mycotoxicology for Assuring Food Safety", Proc. Intl. Symp. Mycotoxicol. In Kagawa 2003, Ed. Yoshizawa, T., p. 1-15 (2004),

- 10) Diaz, D. E. *et al.* : Aflatoxin binder II: reduction of aflatoxin M<sub>1</sub> in milk by sequestering agents of cows consuming aflatoxin in feed. *Mycopathologia*, 157, 233-241 (2004)
- 11) Van der Merwe, K. J. *et al.* : Ochratoxin A, a toxic metabolite produced by *Aspergillus ochraceus* Wilh. *Nature*, 205, 1112-1113 (1965)
- 12) Shotwell *et al.* : Ochratoxin A: occurrences as natural contaminant of a corn sample. *Appl. Microbiol.*, 17, 765-766 (1969)
- 13) 宇田川俊一 : 食品のカビ汚染と危害. 幸書房. p. 91-96 (2004)
- 14) Holberg, S. *et al.* : Toxicokinetics of ochratoxin A in several species and its plasma binding properties. *J. Appl. Toxicol.*, 9, 91-96 (1988)
- 15) European Commission : Report on tasks for scientific cooperation. Task 3. 2. 7, Assessment of dietary intake of ochratoxin A by the population of EU Member States, Jan. 2002, Directorate-General Health and Consumer Protection, Office for Official Publication of the European Communities, Luxembourg (2002)
- 16) Scott, P. M., *et al.* : Survey of Canadian human blood plasma for ochratoxin A. *Food Addit. Contam.*, 15, 555-562 (1998)
- 17) Ueno, Y., *et al.* : A 4-year study of plasma ochratoxin A in a selected population in Tokyo by immunoassay and immunoaffinity column-linked HPLC. *Food Chem. Toxicol.*, 36, 445-449 (1998)
- 18) Kanisawa, M : Synergistic effect of citrinin on hepatorenal carcinogenesis of OA in mice. Eds. Kurata, H and Ueno, Y., *Toxicogenic Fungi-Their Toxins and Health Hazard*, Tokyo: Kodansha and Amsterdam: Elsevier, p.245-254 (1984)
- 19) Bendele, A. M., *et al.* : Ochratoxin A carcinogenesis in the (C57BL/6J×C3H)F1 mouse. *J. Natl. Cancer Inst.*, 75, 733-742 (1985)
- 20) NTP : NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ochratoxin A in F344/N Rats. Ed. Boorman, G., NIH Publication No. 89-2813, USA (1989)
- 21) Creppy, E. E. *et al.* : Genotoxicity of ochratoxin A in mice: DNA single-strand break evaluation in spleen, liver and kidney. *Toxicol. Lett.*, 28, 29-35 (1985)
- 22) Mycotoxins, endemic nephropathy and urinary tract tumours. Eds. Castegnaro, M. *et al.*, IARC Scientific Publications No. 115, Lyon (1991)
- 23) Pfohl-Leschkowicz *et al.* : Balkan endemic nephropathy and associated urinary tract tumours: a review on aetiological causes and the potential role of mycotoxins. *Food Addit. Contam.*, 19, 282-302 (2002)
- 24) Pfohl-Leschkowicz *et al.* : Sex- and strain-specific expression of cytochrome P450s in ochratoxin A induced genotoxicity and carcinogenicity in rats. *Mol. Carcinog.*, 23, 76-85 (1998)
- 25) Olsen, M. *et al.* : Health evaluation of Ochratoxin A in food products. Nordic Seminar and Work Reports, 545, Copenhagen, Denmark: Nordic Council of Ministers (1991)
- 26) Gareis, M. : Ochratoxin A-source of exposure and risk assessment. In "New Horizon of Mycotoxicology for Assuring Food Safety", Proc. Intl. Symp. Mycotoxicol. In Kagawa 2003, Ed. Yoshizawa, T., p. 49-58 (2004),
- 27) カビ毒 (アフラトキシン) を含有する食品の取り扱いについて (昭和46年3月16日環食第128号厚生省環境衛生局食品衛生課通知)
- 28) 熊谷進 : 平成13年度厚生科学特別研究報告書、食品中のカビ毒のリスクアセスメントに関する研究 (2002)
- 29) Nakajima, M. *et al.* : Occurrence of aflatoxin M<sub>1</sub> in domestic milk in Japan during the winter season. *Food Addit. Contam.*, 21, 472-478 (2004)
- 30) 小麦のデオキシニバレノールに係る暫定的な基準値の設定について (平成14年5月21日食発第0521001号厚生労働省医薬局食品保健部長通知)
- 31) 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件 (平成15年11月26日厚生労働省告示369号)
- 32) 上久保房夫 : 農作物のカビ毒リスク低減に向けた取り組みについて. *Mycotoxins*, 55, 73-77 (2005)

## 略歴

---

---

中島 正博(なかじま まさひろ)薬学博士

1981年 名古屋市立大学薬学部 卒業  
1983年 名古屋市立大学薬学研究科博士前期課程 修了  
1987年 名古屋市立大学薬学研究科博士後期課程 修了  
1987年 社会福祉法人 新生会日本医動態研究所 研究員  
1987年 名古屋市衛生研究所食品部 研究員  
1992年 名古屋市栄養専門学校非常勤講師 兼任  
2002年 名古屋市衛生研究所 主任研究員

役員等： マイコトキシン研究会 幹事  
International Symposium of Mycotoxicology in  
Kagawa 2003 組織委員

受賞： 愛知県薬剤師会薬学薬業奨励賞(1993年)  
マイコトキシン研究会学術奨励賞(2002年)  
地方衛生研究所全国協議会東海・北陸支部支部長  
表彰(2004年)



# Functional Foods in Asia: Current Status and Issues<sup>1</sup>

Scientific Director  
ILSI Southeast Asia Region  
**E-Siong Tee**

## Introduction

Foods are traditionally recognized as providing essential nutrients for nourishing the human body. With the increase in diet-related chronic diseases, even in developing countries, there has been increased interest in the relationship between diet and diseases. In recent years, a great deal of attention has been given to components other than nutrients that are found in foods. Much interest has been generated on the potential health significance of these components. Foods containing such components have been termed "functional foods".

There has been a marked increase in research and development activities on functional foods, regulatory discussions as well as the trade and marketing of functional foods. There has been much scientific debate and discussions through numerous seminars and conferences. In 1995, ILSI Southeast Asia Region (ILSI SEAR) organized the First International Symposium on East-West Perspectives on Functional Foods in Singapore. This also spurred a series of ILSI-sponsored meetings, research and publications in Europe, USA, Australia, Japan, China and Singapore. ILSI Europe organized a major international symposium in 2001 to deliberate on

various aspects, including the European, Asian, Latin American and United States perspectives on functional foods.

In recognition of the continued interest in functional foods in Asia, ILSI SEAR continues to play an active role in stimulating and coordinating research and development of functional foods in the region. Such activities include coordinating the development of a position paper on functional foods, published as this monograph, which serves to summarize the global status on functional foods, especially with regards to the situation in Asia.

## Status of Functional Foods in Asia

A survey on functional foods in Asia was conducted by ILSI Southeast Asia Region among 11 countries and regions (China, Indonesia, Japan, Malaysia, Myanmar, the Philippines, Singapore, South Korea, Taiwan, Thailand and Vietnam) in 2002. A questionnaire was sent out to regulatory agencies in all the Southeast Asian and selected Asian countries and regions as well as selected companies. In addition, publications and seminar papers by various Asian scientists and authorities on the topic were obtained to provide additional information.

<sup>1</sup> Excerpts from ES Tee (2005), Functional Foods in Asia: Current Status and Issues, monograph of the ILSI Southeast Region, Singapore

From the survey conducted, it was found that the definition or usage of the term "functional foods" varies greatly. Only three of them, namely, Japan, China and Taiwan have products that may fall wholly or partially within the scope of functional foods as defined in this survey. However, the term "functional foods" is not used in the regulations pertaining to these foods. The terms used have similar meanings as "health promoting foods". In each of these three countries, a specific regulation was enacted and a pre-marketing approval system was in place to review each health product submitted prior to release into the market. The Food for Specified Health Use (FOSHU) system of Japan, started in 1991, had approved 252 functional food products by April 2001, all of which were in conventional food forms. After that date, the FOSHU system was amended to include supplements in pharmaceutical dosage forms. The "health food" regulation of China has several thousand products, comprising a mixture of foods and products in pharmaceutical dosage forms. Taiwan too permits the sales of health food products under a specific regulation.

In South Korea and the Philippines, the term "functional foods" was used to include dietary supplements in pharmaceutical dosage forms. In the remaining countries (Indonesia, Malaysia, Myanmar, Singapore, Thailand and Vietnam), there are no regulations on functional foods. There is a great deal of interest amongst the countries and regions in Asia to regulate and permit the sales of "functional foods". In some of these countries, there are existing regulations pertaining to the marketing and sales of dietary supplements in pharmaceutical dosage forms.

Of major concern to regulatory authorities in the survey is the health and safety assessment and the appropriate communications for the scientific community and the public. Another important area that countries have voiced concern is the need for a pre-marketing approval system to ensure safety and efficacy of products. More work need to be carried out on appropriate methodologies for scientific substantiation of claims for functional foods. The main consumer concerns include the need for quality

control of products by the industry and the importance of regular inspection by the relevant authorities.

### Asia Position on Functional Foods

From the survey findings, it is clear that there is a great deal of differences in the understanding on the subject. Functional foods are at very different stages and even directions of development in the region. Such developments, if allowed to persist, would be most detrimental to the development of these products in the region. In cognizance of this, ILSI Southeast Asia Region organized the 1st Asia Region Workshop on Functional Foods in Kuala Lumpur on 22-23 October 2003. Most of the participants to the workshop were representatives of regulatory agencies, research organizations and the academia from 10 countries in Asia. Several representatives from the food industry from these countries and one from the United States of America also participated in the workshop. A wide range of topics pertaining to functional foods were deliberated, including future developments, safety and scientific evaluation, the essential attributes or characteristics and regulatory and marketing aspects.

At the conclusion of the two-day workshop, there was general agreement on the following conclusions and recommendations:

- ⇒ There is a great deal of potential for the development of functional foods in the Asian region. A large number of food products and biologically active ingredients are unique to the region and could very well be useful in promoting the well-being of the population. There should thus be greater efforts in all activities related to the development of functional foods in the region, including research and development, regulatory development as well as consumer communication.
- ⇒ There should be a harmonised approach to the future development of functional foods. This may include the understanding, setting of guidelines,

promotion and regulations of functional foods. This would be beneficial to the advancement of the industry and would bring about greater consumer confidence in these products.

- ◇ As a basic step towards this common understanding, the following are proposed to be the essential attributes or characteristics of functional foods:

◆ **functional foods should:**

- be in conventional food forms and possess sensory characteristics including appearance, colour, texture, consistencies and flavours;
- contain nutrients and/or other substances that confer a physiological benefit over and above basic nutritional properties. These substances should not be used at levels for medicinal or therapeutic purposes;
- possess functional benefits that can be scientifically proven;
- possess functional benefits that can be derived by consuming normal amounts of the foods;
- contain "functional" nutrients and/or other substances that may be naturally present or be added to the food; and
- have proven safety over long term usage for the intended target population based on existing science.

◆ **a food may not be considered to be a functional food if it:**

- laims to treat diseases; or
- contains components that may be harmful to human health.

◆ **the term "functional food":**

- should not be used for food components in isolation. The food components would be the nutrients and/or other substance conferring the functional properties and would be best referred to as "functional components". If these functional components are

extracted from the food and presented in pharmaceutical dosage forms, they may be called "nutraceuticals".

- should not be used for dietary supplements.
- may be used for fortified foods, if the fortification or words of similar meaning is to augment a constituent normally present in a food or to add a constituent not normally present in the food in order to confer a property beyond its natural nutritional attribute.

◆ **Functional foods would generally be regulated by food regulatory agencies.**

- ◇ Greater attention should be given to scientific substantiation of the beneficial effects of functional foods. More research needs to be carried out on appropriate methodologies for scientific substantiation of claims. Harmonization of protocols or methodologies would facilitate advancement in this area.
- ◇ Substantiation of functional food claims should be different from drug testing. The level of scientific evidence required for substantiation of functional foods should be less stringent than that required for drugs. Studies should be done on the whole food rather than extracted ingredients whenever possible because the benefits of functional components may not be optimal when isolated and would require to be consumed as a whole to have the desired beneficial effects.
- ◇ Experiences from other regions of the world, including experiences in the development of scientific substantiation of claims in Europe and the United States of America, would be useful to the Asian region. Nevertheless, the understanding and usage of functional foods in this region should be taken into consideration when dealing with the subject.
- ◇ Countries should preferably establish a pre-marketing approval system which reviews all products submitted for approval to ensure safety, quality and efficacy of products and meeting all

regulatory requirements.

- ◇ For post-marketing surveillance, attention should also be given to regular inspection and monitoring of the safety of use, sales, marketing and advertising of functional foods by the relevant authorities. Information on safety of use should also be submitted to the regulatory agencies if there is any report on adverse effects.
- ◇ There should be greater interaction among countries and regions in Asia to bring about greater advancement of functional foods development. Enhanced networking in all aspects of functional foods development would be beneficial, including research and development, regulatory development as well as consumer communication.
- ◇ A harmonized pre-marketing approval system would facilitate marketing and trade of functional foods in the region. Regular interactions amongst regulatory agencies in the Asian region is necessary to realise this objective.
- ◇ Effective communications and ethical advertising to consumers is essential to maintain credibility of functional foods. Relevant authorities as well as manufacturers of functional foods should bear this in mind and work towards achieving these practices.



# 第59回日本栄養・食糧学会サテライト・シンポジウム 「体重管理と健康増進・疾病予防」

2005年5月14日、東京農業大学・世田谷キャンパス13号館1階116教室において、ILSI Japan主催による「体重管理と健康増進・疾病予防」をテーマとする第59回日本栄養・食糧学会サテライト・シンポジウムが開催された。当日の講演者から講演録をご寄稿いただいたので、下記に紹介する。

## I. 疫学の観点からみた体重管理 ——コホート研究からのエビデンス——

国立がんセンター  
がん予防・健診研究センター 予防研究部長

津金 昌一郎

### 要 旨

厚生労働省がん研究助成金による指定研究班「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究」から「コホート研究からのエビデンス」を主題に、3つのテーマについて、疫学的指標として最も好適なBMI (Body Mass Index: 体重指標) を用い、日本の肥満の現状を調べ「疫学の観点からみた体重管理」について述べた。結果は、ほぼ以下の通りである。

#### (1) BMIと死亡リスクとの関連

日本人のBMIと死亡率の関係は、男性（やせ型と肥満型で死亡率が高いU字型曲線）と女性（男性に類似するが死亡率最小領域がやせ型にシフトしたJ字型曲線）でやや異なるが、肥満型に比べ、やせ型における死亡数の増加が問題である。そして、この共通点を否定するコホート研究事例は、日本・アジア（男性）では稀である。

#### (2) BMIとがん罹患リスクとの関連

男性では、BMIが21未満のやせ型と30以上の肥満型でがん罹患リスクの高くなるU字型パターンを示したが、女性では、BMIによるがん罹患率の変動は見られなかった。がん死亡率は、前項(1)と同様の挙動を示したが、がん罹患率の場合に比べてやせ型で顕著に上昇した。

The 59th Annual Meeting of Japanese Society of  
Nutrition and Food Science, Satellite Symposium  
"Body Weight Control in Health Promotion and  
Prevention of Disease"

I. Body Weight Control in View of Epidemiology  
- Evidence Based on a Cohort Study -

SHOICHIRO TSUGANE, M.D.  
Chief, Epidemiology and Prevention Division  
Research Center for Cancer Prevention and  
Screening  
National Cancer Center

(3) BMIと糖尿病罹患リスクとの関連

糖尿病罹患リスクは、男性（指数関数的に急増）、女性（増加するが程度は男性より緩やか）ともBMIの増加と共に罹患率が増加する明らかな傾向が確認された。

日本人の肥満分布は、欧米人と比較してやせている方にかたよっているために、日本人では「肥満」対策よりも「やせ」対策の方が、相対的に重要である可能性が考えられた。

\*\*\*\*\*

<Summary>

From the research project “Construction of evidence useful for health care and promotion such as the cancer prevention based on a multipurpose cohort study Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC study)”, three topics under the theme of “Evidence based on a cohort study” were selected and overviewed and discussed. In these studies, BMI (Body Mass Index) was used as the most suitable epidemiological index for describing the present state of obesity among Japanese and to investigate its relation to the risk of diseases including mortality.

The results are as follows:

(1) Association between BMI and mortality risk.

The association between BMI and mortality risk among Japanese is different between men (U-shaped association with higher mortality in both under- and overweight) and women (J-shaped association with the BMI range giving the lowest mortality is shifted toward the underweight region though resembles the men). In both men and women, higher mortality in the range of underweight is a problem. In addition, cohort studies where this common feature is not observed are rarely found in both Japan and Asia (men).

(2) Association between BMI and risk of cancer.

The men showed U-shaped association with a higher risk of cancer in both the underweight (less than BMI 21) and the overweight (more than BMI 30) groups, however, no change in the risk of cancer was observed in women. Although the cancer mortality showed a similar association between BMI as the mortality risk, which is described above, its elevation in underweight subjects was more remarkable compared with the case of cancer incidence.

(3) Association between BMI and risk of diabetes.

An apparent trend that the diabetic incidence increased with higher BMI in both men (increased rapidly in exponential manner) and women (increased with a slower gradient compared with men) was confirmed.

Since the obesity distribution in the Japanese tends to incline to the underweight compared with western subjects, it is thought that measures to the “Underweight” might be relatively important than those to the “Obesity”.

1. はじめに

「コホート研究からのエビデンス」を主題に、厚生労働省がん研究助成金による指定研究班において取り組んだ「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究」から、次の3つのテーマについて、疫学的指標として最も好適な

BMI (Body Mass Index：体重指標) を用い、日本の肥満と疫病リスクとの関連の現状をふまえ「疫学の観点からみた体重管理」について述べる。

- (1) BMIと死亡リスクとの関連
- (2) BMIとがん罹患リスクとの関連
- (3) BMIと糖尿病罹患リスクとの関連

## 2. 中年期男女におけるBMIと死亡率との関連

——厚生労働省多目的コホート研究コホートIの10年間追跡結果<sup>1)</sup>

Under- and Overweight Impact on Mortality Among Middle-aged Japanese Men and Women: a 10-y Follow-up of JPHC Study Cohort I

西洋社会では、肥満は、心臓病・糖尿病・がんなどの成人期における重要な健康障害の主要因の一つとなっている。一方で日本人においては、肥満の程度や、成人期における重要な健康障害の内容は、西洋社会のそれらとは大きく異なっている。そこで、日本人における肥満度と生命予後との関連を、他の生活習慣の影響を考慮しながら、コホート研究（1990年より開始され、40～59歳の中年期男女を対象に10年間の死亡動態とBMIの関係を追跡調査）により検証した。

### (1) 本研究対象者

国内4保健所管内（岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県石川）14市町村在住の40～59歳男女を対象に質問票を配布し、回答（1990～1992年）のあった男性20,658名、女性22,482名より、本研究対象者として条件①と②を満たす男性19,500名、女性21,315名を抽出した。対象者内訳（BMIと男女別人数）は以下の通りである。

条件① 身長・体重回答者 (BMI: 14.0～39.9)

条件② がん・循環器系疾患・慢性肝疾患の自己申告者を除外

BMI	14.0	19.0	21.0	23.0	25.0	27.0	30.0
	-18.9	-20.9	-22.9	-24.9	-26.9	-29.9	-39.9
男性	671	2819	5055	5507	3367	1679	402
女性	1030	3201	5585	5316	3380	2129	674

註) 自己申告BMIは、別途、申告値と実測値の比較より、相関係数（男性0.89、女性0.91）から妥当性を確認した。また、死亡者と生死不明者は最終生存日で調査を打ち切った。

なお、調査開始後10年以内に死亡した本研究対象者の死因（%）は次の通りである。

男性：がん（42）、心臓病（12）、脳血管疾患（11）、その他（35）

女性：がん（49）、脳血管疾患（13）、心臓病（10）、その他（28）

### (2) BMI別にみた生活習慣、食習慣および病歴保有

生活習慣（喫煙者割合、アルコール摂取量、週1回以上の余暇運動、短大卒以上学歴）について、男女別BMIとの関係をみると、男性は、BMIが低いほど喫煙者割合が増え、肥満型ほど余暇運動の割合が高い傾向にあった。女性は、やせ型と肥満型で喫煙率が高く、やせ型ほど飲酒傾向があり、肥満型ほど余暇運動の割合が高く、高学歴女性ほどBMIが低い（やせ型）傾向を認めた。一方、食習慣（果物、黄色野菜、牛肉、魚の摂取量）については、男女共にBMIとの明瞭な関係がなかった。また、BMIと喫煙状態との関係では、男性（やせ型ほど喫煙者が多く、肥満型では禁煙・非喫煙者が多い）に対して女性はやせ型と肥満型で喫煙者が多く、男性とは異なった特徴が見られた。病歴保有（高血圧、糖尿病）とBMIとの関係は、高血圧保有者割合が男女共BMI増加に対応して直線的に増加したが、糖尿病保有者割合は男女共J字型のパターン（最もやせている人で多い）を示した。

### (3) BMIと死亡リスクの関係

BMIと死亡リスクの関係は、年齢・地域・喫煙・飲酒・学歴・運動を補正すると男女別に次の通りである。図1に示す通り、男子は、BMI 23.0～24.9を最小値としてその前後でのBMI減少（グラフの左側）または増加（グラフの右側）に対応して死亡リスク相対危険度が上昇し、U字型曲線の関係を示した。この関係は、5年以内死亡者除外、体重減少者除外等の補正によっても、また、がんおよび循環器疾患の各死亡リスクについてもほぼ維持された。

なお、喫煙の状態別に影響を調べたところ（図2）、喫煙者（U字型曲線をほぼ維持）に対し、非喫煙者、禁煙者のいずれもほぼU字型であった。これに対して女性（図3）は、BMI 19.0～24.9を最小領域としてその前後でのBMI減少（グラフの左側）または増加（グラフの右側）に対応して死亡リスク相対危険度が上昇し、J字型曲線の関係を示した。この関係は、5年以内死亡者除外、体重減少者除外等の補正によってもほぼ維持されたが、がんおよび循環器疾患の各死亡リスクについてもJ字型を示した。なお、喫煙の状態別に影響（図4）を見ても同様だった。

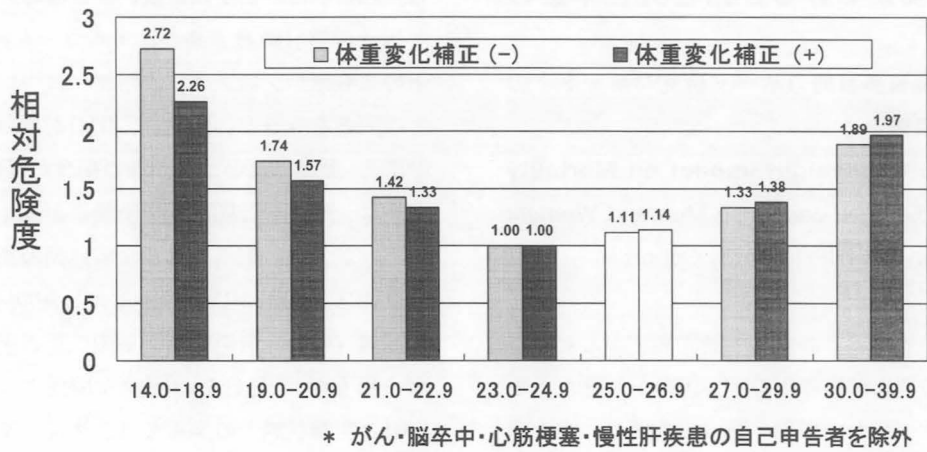


図1 BMIと死亡リスクとの関連 (男性)  
Figure 1 Association between BMI and mortality risk (men).

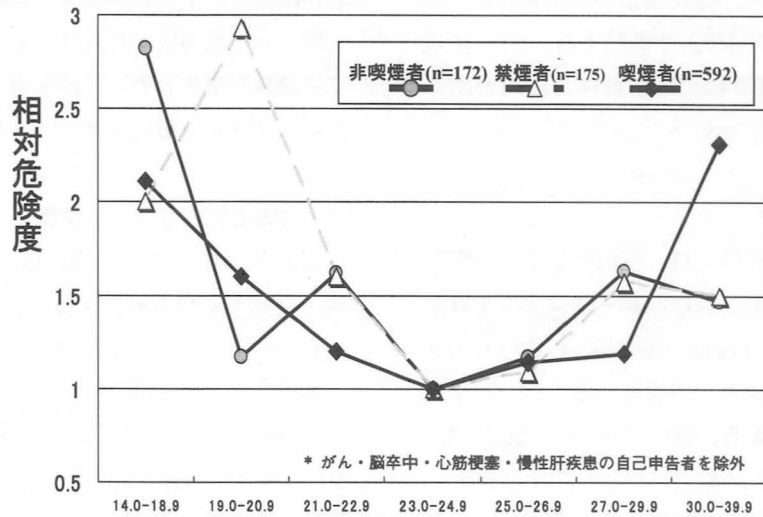


図2 喫煙状態別のBMIと死亡リスクとの関連 (男性)  
Figure 2 Association between BMI and mortality risk with different smoking habits (men).

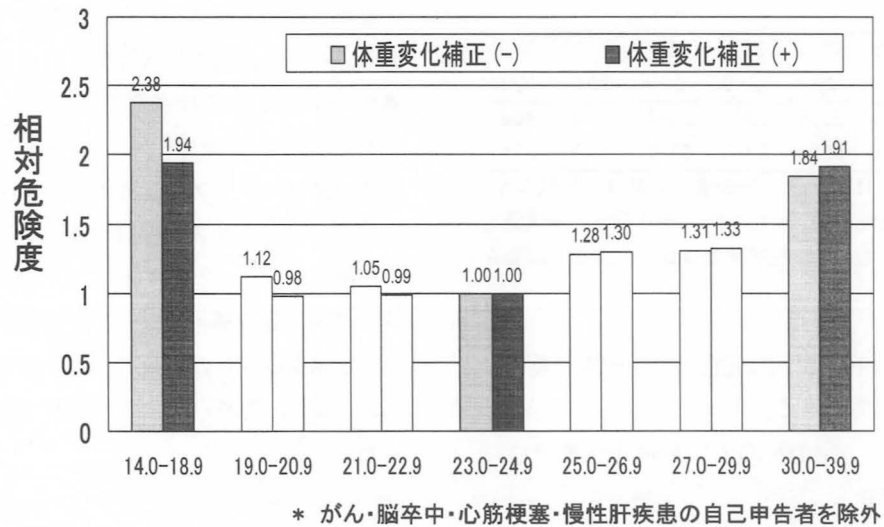


図3 BMIと死亡リスクとの関連 (女性)  
Figure 3 Association between BMI and mortality risk (women).



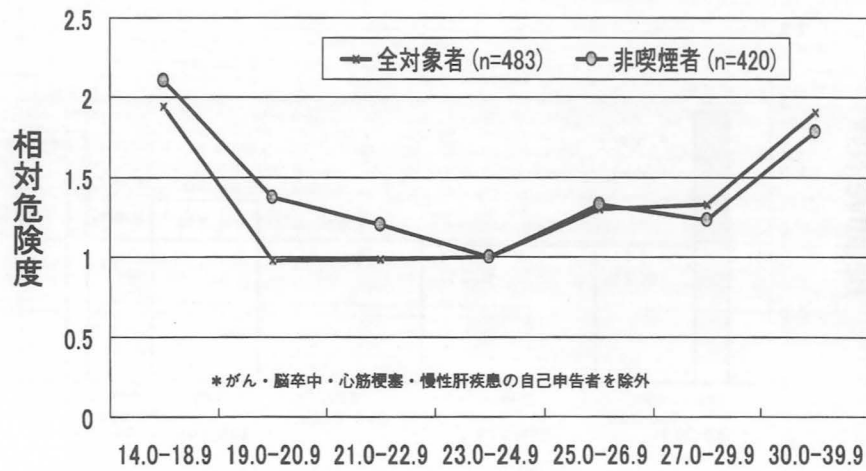


図4 喫煙状態別のBMIと死亡リスクとの関連 (女性)  
Figure 4 Association between BMI and mortality risk with different smoking habits (women).

(4) 体重変化と死亡リスクの関係

20歳の頃に比べての体重変化(±5kg)と死亡(全死亡、がん、循環器疾患)リスクの関係を男女別に調べ、以下の結果を得た。

男性：死亡リスクは、体重減少(-5kg) > 体重増加(+5kg)のように他の要因を補正した場合、体重減少はリスクを上げたが、体重増加はリスクにならなかった。

女性：がんを除き、男性と同様、体重減少がリスク増加の傾向を示したが、体重増加は同様にリスクにならなかった。なお、がんは体重増減との関係がなかった。

(5) BMIの死亡リスク

— 相対危険度と集団寄与危険度割合 —

BMIの頻度割合を横軸に、死亡相対危険度を縦軸にして、各BMIカテゴリーの全死亡に対する集団寄与危険度割合(死亡全体のうち、そのカテゴリーにおける超過死亡分の割合)を男女別に示す(図5, 6)。相対危険度が1を超える部分の面積の割合が集団寄与危険度割合である。

男性：BMI 23.0未満のやせ型が18%を占めるのに対して、BMIが27.0以上の太り気味型は4%に満たない。

女性：BMI 19未満のやせ型が4.5%に対し、BMI 30以上の肥満が2.7%。

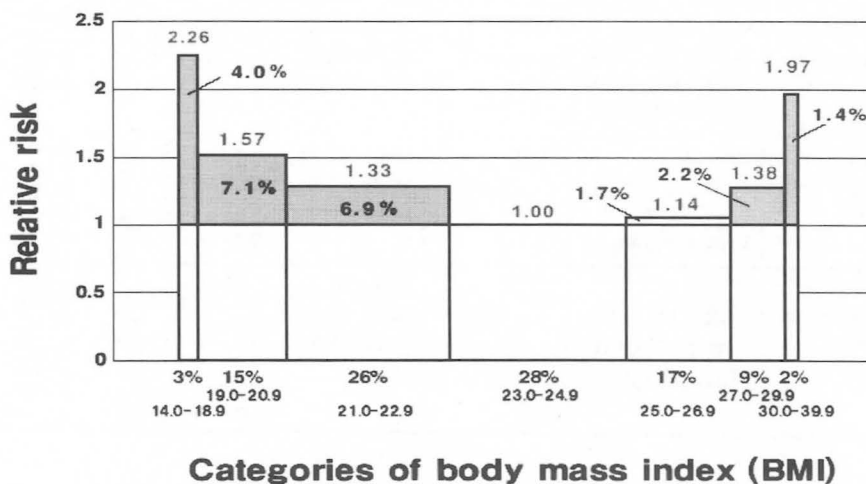


図5 BMIと死亡リスク (男性) — 相対危険度と集団寄与危険度割合 —

Figure 5 Association between BMI and mortality risk (men). - Relative risk and categories of body mass index (BMI) -

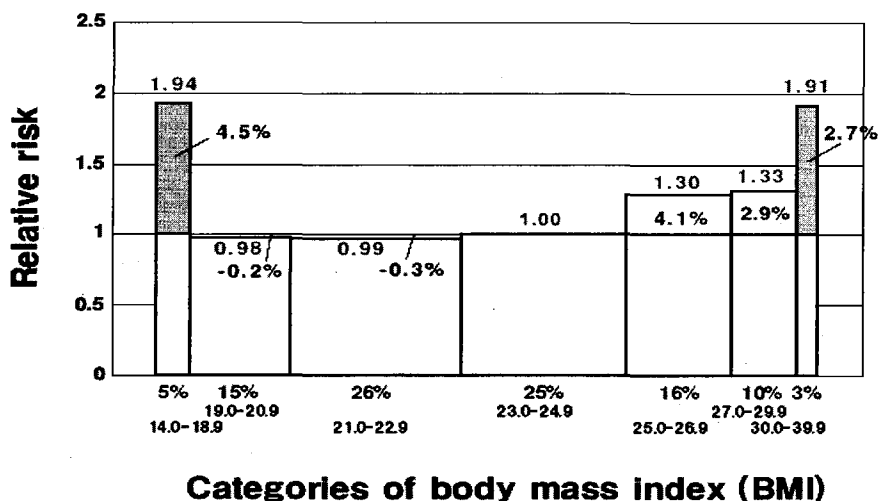


図6 BMIと死亡リスク（女性）－相対危険度と集団寄与危険度割合－

Figure 6 Association between BMI and mortality risk (women). - Relative risk and categories of body mass index (BMI) -

これらの傾向から、日本が肥満者対策（やせ型奨励）に軸足を移せば、全体では、死亡リスクの増加（早死）を招く恐れがある点、注意を喚起したい。

やせ型が高い死亡リスクを有するとの知見は、日本人やアジア人男性を対象とするコホート研究からもいくつ

か報告されており（表1, 2）、日本では、やせ型ほど死亡率が高いとの傾向が男女でうかがわれ、肥満対策による早死防止効果は小さいと考える。

同様に、アジア人男性でも、死亡率はやせ型で高いとする調査結果が得られている。

表1 日本人を対象としたコホート研究

Table 1 Cohort studies on Japanese.

著者	対象	研究期間	調整要因	結果 男性	女性
石井ら 日本公衛誌 1998	40～69歳 男：5,686名 女：6,963名 福岡町村部住民	1987-1989 →1995	年齢、喫煙、 飲酒	<20 : 1.57* 20- : 1.31 22- : 1.00 24- : 0.92 26- : 1.05	1.95* 1.26 1.00 1.22 1.71*
入江ら 日本公衛誌 2001	40～79歳 男：32,705名 女：63,959名 茨城市町村健診受診者	1993 →1998	年齢、喫煙、 飲酒、血圧、 TC、他	<18.5: 1.0 18.5-: 0.6* 25.0-: 0.6* 30.0-: 0.5*	1.0 0.5* 0.5* 0.6*
Ohtara J Epidemiol 2001	40～69歳 男：5,630名 女：5,935名 群馬市町村住民	1993 →1998	年齢、喫煙、 飲酒、運動、 睡眠、他	<19 : 1.00 19- : 0.57* 22- : 0.48* 25- : 0.54 27- : 0.52	1.00 0.41* 0.28* 0.39* 0.45
Kuriyamaら J Epidemiol 2004	40～64歳 男：18,740名 女：20,870名 宮城市町村住民	1990 →2001	年齢、体重 減少、喫煙、 飲酒、運動、 他	<18.5: 2.05* 18.5-: 1.10 21- : 0.97 23- : 1.00 25- : 0.92 27- : 1.01 30- : 1.00	1.76* 0.88 0.92 1.00 0.91 0.95 1.65*

表2 アジア人男性を対象としたコホート研究  
Table 2 Cohort studies on Asian men.

著者	対象	研究期間	調整要因	結果																											
Yuan JM et al. Int J Epidemiol 1998	45~64歳 男：18,244名 上海市住民	1986 →1989	年齢、喫煙、 飲酒、学歴	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>全対象</th> <th>非喫煙者</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;18.5-</td> <td>1.16</td> <td>1.73*</td> </tr> <tr> <td>18.5-</td> <td>1.06</td> <td>1.09</td> </tr> <tr> <td>21.0-</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>23.5-</td> <td>1.02</td> <td>1.11</td> </tr> <tr> <td>26-</td> <td>1.04</td> <td>1.48*</td> </tr> </tbody> </table>		全対象	非喫煙者	<18.5-	1.16	1.73*	18.5-	1.06	1.09	21.0-	1.00	1.00	23.5-	1.02	1.11	26-	1.04	1.48*									
	全対象	非喫煙者																													
<18.5-	1.16	1.73*																													
18.5-	1.06	1.09																													
21.0-	1.00	1.00																													
23.5-	1.02	1.11																													
26-	1.04	1.48*																													
Song JM, et al. Epidemiol 2001	40~69歳 男：235,398名 韓国公務員健診受診者	1986 →1998	年齢、喫煙、 飲酒、運動、 所得	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>全対象</th> <th>初期8年死亡除外</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;18</td> <td>1.52*</td> <td>1.46*</td> </tr> <tr> <td>18-</td> <td>1.17*</td> <td>1.20*</td> </tr> <tr> <td>20-</td> <td>1.06*</td> <td>1.07*</td> </tr> <tr> <td>22-</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>24-</td> <td>0.96</td> <td>0.95</td> </tr> <tr> <td>26-</td> <td>0.98</td> <td>0.98</td> </tr> <tr> <td>28-</td> <td>0.97</td> <td>0.99</td> </tr> <tr> <td>30-</td> <td>1.47*</td> <td>1.52*</td> </tr> </tbody> </table>		全対象	初期8年死亡除外	<18	1.52*	1.46*	18-	1.17*	1.20*	20-	1.06*	1.07*	22-	1.00	1.00	24-	0.96	0.95	26-	0.98	0.98	28-	0.97	0.99	30-	1.47*	1.52*
	全対象	初期8年死亡除外																													
<18	1.52*	1.46*																													
18-	1.17*	1.20*																													
20-	1.06*	1.07*																													
22-	1.00	1.00																													
24-	0.96	0.95																													
26-	0.98	0.98																													
28-	0.97	0.99																													
30-	1.47*	1.52*																													

### 3. 肥満度 (BMI) のがん全体の罹患に与える影響<sup>2)</sup>

—厚生労働省研究班による多目的コホート研究—

#### Impact of Body Mass Index on the Risk of Total Cancer Incidence Among Middle-Aged Japanese Men and Women -JPHC Study Cohort I-

対象者（葛飾、吹田を除く）男女116,686人について質問票を1990年、1993年に亘り送付し、回答率82%で得た結果より、(イ)がん、脳血管疾患、心筋梗塞、慢性肝疾患の既往、(ロ)身長・体重の回答不備、(ハ)BMI 14未満または40以上の各該当者を除外した解析対象者88,927人（男：42,093人、女：46,834人）について、2002年12月31日までの平均追跡期間9.5年におけるがんの罹患と死亡を調べた。結果は、がん罹患4,696人（男：2,763人、女：1,933人）およびがん死亡1,829人（男：1,181人、女：648人）であった。がん（罹患/死亡）男女別部位は次の通りであった。

罹患/死亡	部位 (%)					
	乳	胃	肺	結腸	肝臓	膵臓  その他
罹患/男性	27	14	13			46
女性	18	15		11		56
死亡/男性	24	19			9	48
女性	13	13			10	64

#### (1) BMIのがん全体の罹患・死亡に対するリスク

調査開始から約10年間の追跡期間中、男性2,763人、女性1,933人が何らかのがんに罹患した。図7に示すように、男性では、BMIが21~29の範囲では、がん全体の罹患リスクは1程度であったが、BMIが21未満のやせ型グループと30以上の非常に太っているグループでリスクの高くなるU字型の傾向がみられた。特に、非常にやせているグループでのがん全体の罹患リスクの増加は統計学的にも有意であり、BMIが19未満の最もやせているグループのリスクは、BMIが23~24.9のグループと比較して29%高く、研究開始後3年以内のがん罹患を除いても、結果は変わらなかった。因みに、BMIが21未満のがん全体の罹患に対する集団寄与危険度割合は3.4%であった。一方、女性では、太っていてもやせていても、その後のがん全体の発生率には特に違いがみられなかった。

また一方、追跡期間中、男性1,181人、女性648人が何らかのがんで死亡した。

罹患リスクの場合と同様に、やせているグループで、がんの死亡リスクの統計学的に有意な増加が見られた。ただし、がん罹患と比較して、リスクの上昇はより顕著で、さらに女性でも最もやせているグループでの統計学的に有意なリスクの増加が見られた。男性でのBMIが21未満のがん死亡に対する人口寄与割合は8.9%であった（図8）。

なお、肥満の人が罹りやすいがんを図9に示す。大腸がんについては、われわれの研究においても男性ではBMI 27以上より統計的有意にリスクが上がっていることが示されている。

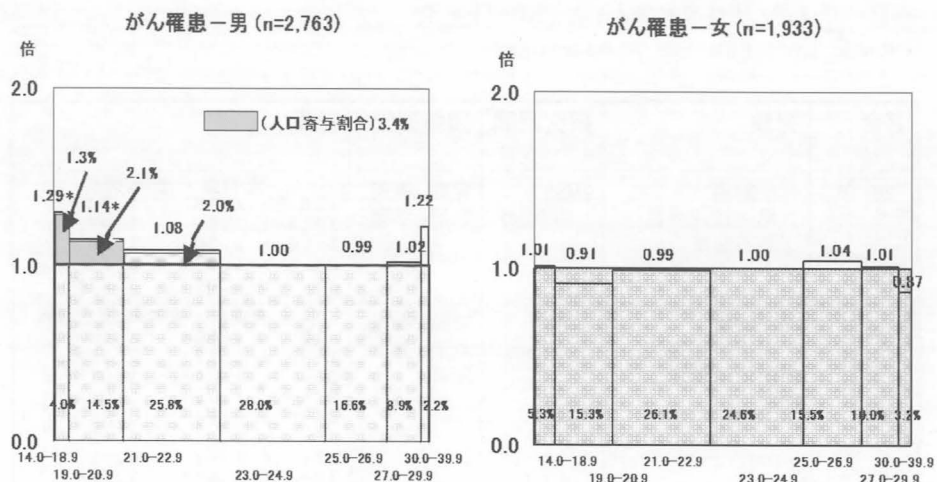


図7 BMIのがん全体の罹患に対するリスク  
Figure 7 Impact of BMI on the risk of total cancer incidence.

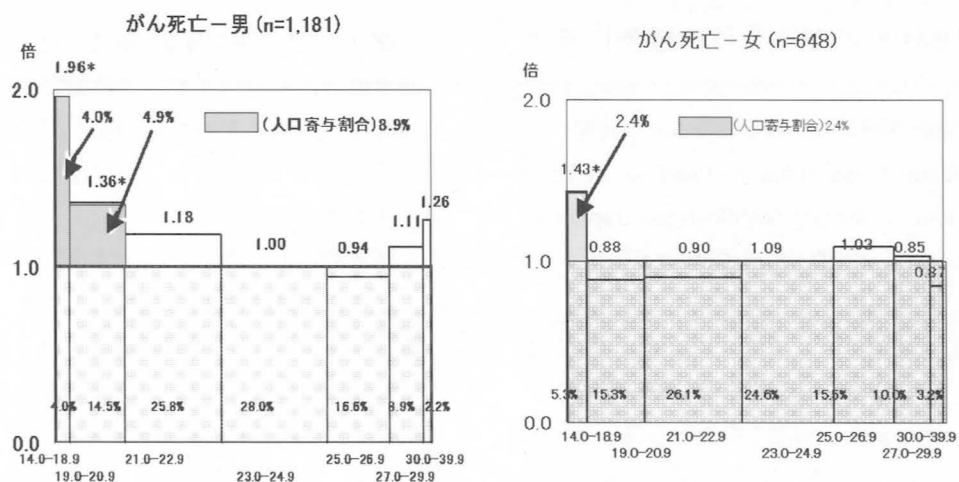


図8 BMIのがん全体の死亡に対するリスク  
Figure 8 Impact of BMI on the risk of total cancer mortality.

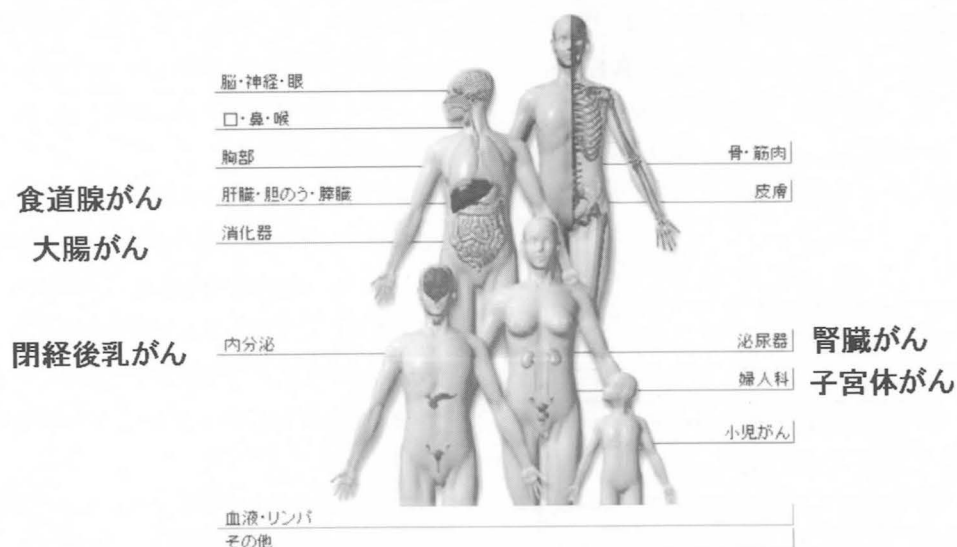


図9 肥満の人がなりやすいがん (International Agency for Research on Cancer (IARC) 2002; WHO 2003)  
Figure 9 Region of cancer susceptible to obese persons.

## (2) 欧米との差異

本研究と同じ中高年層の肥満度の分布を欧米人と比較してみると、BMIが30以上の肥満の人は、EUで13～19%、米国で29～35%と報告されている。日本人では、本研究対象者でも国民栄養調査結果でも共に2～3%となっており、わが国は、決して欧米のような肥満大国ではないことがわかる。一方、約20%はBMIが21未満のやせているグループに属しており、日本人の分布は、欧米人と比較してやせている方に偏っている。このように欧米人と日本人では肥満度の分布が大変異なっており、欧米人では、割合の少ない「やせ」の人の影響が、日本人では「肥満」の人の影響が出にくいとも考えられる。一方、今回の結果はがんに占めるBMI関連がんの割合が欧米と違うために、見かけ上、欧米の先行研究と異なっているのではないかと、という疑問については、先行研究の分布とそれほど異なっているとはいえない分布となっており、BMI関連がんの割合の違いだけでは欧米と日本との差異は説明できない。

## (3) メカニズムについて

やせや肥満のがんへの影響にはいくつかのメカニズムが示唆されている。すなわち肥満によってインスリン抵抗性が高まり、慢性的な高インスリン血症の状態となり、この状態が血糖値を上昇させ、逆にIGFBP (Insulin-like Growth Factor Binding Protein; インスリン様成長因子結合タンパク質) およびSHBG (Sex Hormone Binding Protein; 性ホルモン結合タンパク質) を低下させる。これにより、IGFBP非結合の遊離IGF-I (Insulin-like Growth Factor - I; インスリン様成長因子-I) やSHBG非結合の性ホルモン (アンドロゲン、エストロゲン) が増加してがん化に加担すると推測されている。さらに、脂肪過多の状態では末梢におけるエストロゲン産生が増加することも知られている。やせの影響については、動物実験などから、過栄養のみならず低栄養でも免疫力が低下し、がん細胞への抵抗性が低下することが示唆されている。

## 4. 生活習慣と2型糖尿病の発症との関連<sup>3)</sup>

—厚生労働省研究班による多目的コホート研究 I—  
Alcohol Consumption and Other Risk Factors for Self-Reported Diabetes Among Middle-Aged Japanese: A Population-Based Prospective Study in the JPHC Study Cohort I

多目的コホート研究 (自己申告) でみられた2型糖尿病リスクは以下の通り整理される。なお、統計的に有意であったリスクのみを抜粋した。

- ◆ 年齢 (+1歳毎に) : 男女共2%上昇する。
- ◆ 肥満指数 (BMI+1毎に) : 男女共17%上昇する。
- ◆ 糖尿病家族歴 (あり/なし) : 男2.0倍/女2.7倍
- ◆ 高血圧 (あり/なし) : 男1.3倍/女1.8倍
- ◆ 喫煙 (1日20本以上/非喫煙者) : 男1.4倍/女3.0倍
- ◆ 飲酒 (1日1合以上/非飲酒者) : 男1.3倍

40～59歳の男女30,000名を10年間追跡し、次の結果を得た。

男性: BMI 23.0～24.9基準で、やせ型領域ではリスクが減少するのに対し、BMI>25.0の肥満領域では、リスクが指数関数的に急増する。

女性: BMI 23.0～24.9基準で、やせ型領域ではリスクが減少するのに対し、BMI>27.0の肥満領域では、リスクが増加するがその程度は男性より緩やかである。

## 5. 肥満と死亡率の関係 (欧米との比較)

肥満と死亡率の関係 (日本) は、男性 (U字型)、女性 (J字型) とほぼ説明される。

一方、中高年層の肥満度の分布を欧米人と比較してみると、BMIが30以上の肥満の人は、EUで13～19%、米国で29～35%と報告され、日本人では2～3%となっており、わが国は欧米のような肥満大国ではないといえる。一方、約20%はBMIが21未満のやせているグループに属しており、日本人の肥満分布は、欧米人と比較してやせている方に偏っている (図10)。このように欧米人と

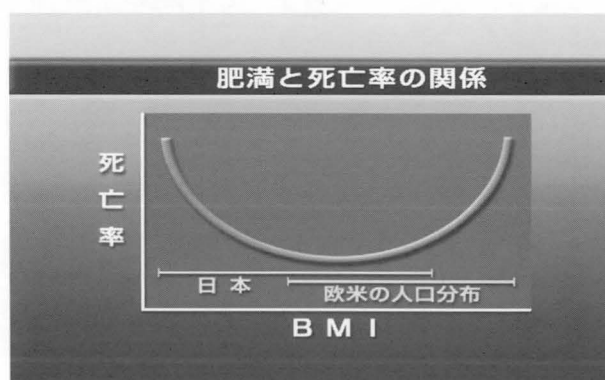


図10 肥満と死亡率の関係—欧米と日本の比較—  
Figure 10 Association between obesity and mortality - Comparison between Japanese and western population.

日本人では肥満度の分布が大変異っており、欧米人では割合の少ない「やせ」の人の影響が、日本人では「肥満」の人の影響が出にくいとも考えられる。

## 参考文献

- 1) Tsugane S *et al.*: Under- and overweight impact on mortality among middle-aged Japanese men and women: a 10-y follow-up of JPHC Study cohort I. *International Journal of Obesity* 26: 529-537, 2002.
- 2) Tsugane S *et al.*: Impact of body mass index on the risk of total cancer incidence among middle-aged Japanese men and women. *Cancer Causes and Control* 15: 671-680, 2004.
- 3) Tsugane S *et al.*: Alcohol consumption and other risk factors for self-reported diabetes among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort I. *Diabetic Medicine* 22: 323-331, 2005.

---

## 略歴

津金 昌一郎(つがね しょういちろう) 医学博士

1981年 慶應義塾大学医学部 卒業  
1985年 同大学院公衆衛生学修了 医学博士  
1986年 国立がんセンター研究所疫学部研究員  
1994年 同所臨床疫学研究部長  
1992～1993年 ハーバード大学疫学及び栄養学教室の客員研究員  
2003年より現職

## Ⅱ. 臨床の観点からみた体重管理 ——肥満の予防、肥満症の治療と指導——

東京通信病院  
内科部長

宮崎 滋



### 要 旨

肥満は、日本でも増加傾向にあるが、欧米では社会問題化しており、肥満等の危険因子を減らせば心疾患死亡が半減すると言われる。そこで、臨床現場から、肥満と健康障害、肥満が疾病の危険因子と言われる根拠の解明、体重管理による肥満予防の可能性について述べた。結果は、ほぼ以下の通りである。

#### (1) 肥満と健康障害

日本では、肥満はBMI $\geq$ 25と定義され、糖尿病、高血圧、心血管系疾患、脳梗塞等の疾病を招くことが知られている。また、肥満に起因ないし関連する健康障害を有し、医学的に減量を必要とする病態を肥満症という。肥満症は、脂肪蓄積部位により、皮下脂肪型と内臓脂肪型に大別されるが、臨床的観点から、脂肪組織重量の増加に基づく肥満症（皮下脂肪型）と脂肪細胞機能異常に基づく肥満症（内臓脂肪型）および超肥満症の3つに分類される。超肥満症と脂肪組織重量の増加に基づく肥満症は、体重管理等により治療可能である。一方、脂肪細胞機能異常に基づく肥満症（内臓脂肪型）は看過され易く、死亡・重度後遺症に至る場合がある。

#### (2) 肥満が疾病の危険因子と言われる根拠の解明（内臓脂肪蓄積の脅威）

内臓脂肪型肥満は、脂肪細胞機能異常（メタボリックシンドローム）を伴う肥満症であり、糖尿病、高血圧、高脂血症を発症しやすく、動脈硬化を経て心筋梗塞や脳梗塞と言った重度疾病を招く。すなわち、脂肪細胞は、多岐に亘る生理活性物質を分泌し、TNF- $\alpha$ ：糖尿病（インスリン抵抗性）惹起因子、PAI-1：血栓融解阻害作用により血栓惹起、アディポネクチン：低下により糖尿病、動脈硬化を惹起、アンジオテンシノーゲン：高血圧、動脈硬化を惹起、エストロゲン：脂肪細胞により性ホルモンより変換され発がんに関与、と言った負の作用物質も多数分泌する。内臓脂肪蓄積は、脂肪細胞機能異常を増加させる。これが肥満が疾病の危険因子といわれる所以である。

#### (3) 体重管理による肥満予防の可能性

メタボリックシンドロームと密接に関係する脂肪細胞を減らす体重管理は、生活習慣由来の疾病の予防・回避に重要な手段であり、体重1kg減量の効果と1kg/30日の減量を達成する治療法を紹介した。

\*\*\*\*\*

The 59th Annual Meeting of Japanese Society of  
Nutrition and Food Science, Satellite Symposium  
“Body Weight Control in Health Promotion and  
Prevention of Disease”

Ⅱ. Weight Control from the Clinical View Point  
- Prevention of Obesity and Guidance for  
Treatment of Obesity -

SHIGERU MIYAZAKI, M.D.  
Director of Internal Medicine Department,  
Tokyo Teishin Hospital

**<Summary>**

An epidemic of obesity increase has become apparent in Japan and has become an even more serious social issue in western countries. It has been said that death from cardiovascular diseases could be reduced by half, if we can manage to decrease risk factors such as obesity. From the clinical view point, I wish to present three topics; obesity and health problems, the association between obesity and risk factors of diseases and possibility of preventing obesity by weight control. The results are summarized below:

**(1) Obesity and health problems**

Obesity (defined as BMI $\geq$ 25 in Japan) causes diseases such as diabetes, hypertension, cardiovascular disease and cerebral infarctions. The obesity syndrome, on the other hand, is classified as a health problem induced by or associated with obesity, which requires weight reduction under medical supervision. From the clinical viewpoint, the obesity syndrome can be classified into three types: subcutaneous fat type, intra-abdominal (visceral) fat type and the super-obesity syndrome, though it is divided roughly into the subcutaneous fat type and the intra-abdominal fat type by its distribution in the body. The super-obesity syndrome and the obesity syndrome based on an increase of the weight of adipose tissue can be cured by weight control. On the other hand, intra-abdominal fat type obesity associated with an abnormal adipocyte function might easily be overlooked and cause death and a heavy sequelae.

**(2) Association between obesity and risk factors for diseases (threat of intra-abdominal fat)**

Intra-abdominal fat type obesity is accompanied by an abnormal function of adipocytes (metabolic syndrome) and can induce serious diseases such as cardiovascular disease and a cerebral infarction through arteriosclerosis when complicated with diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. Adipocytes secrete a wide variety of physiologically active substances (cytokines) such as TNF- $\alpha$ , PAI-1, adiponectin, angiotensinogen, and estrogen. The accumulation of intra-abdominal fat accelerates the metabolic syndrome through these factors. For this reason, obesity is recognized as a risk factor for diseases.

**(3) Prevention of obesity by weight control**

Weight control is the most important measure for prevention and avoidance of lifestyle-related diseases. Guidance for weight loss of 1kg/30 days is introduced and the beneficial effects of a 1kg weight loss for health are discussed.

**1. はじめに**

肥満は、食事摂取量と運動量の不均衡から発症する。現代人は、肥満の元となる生活習慣病についてさまざまな知識を蓄積しているが、日常生活における行動の欠如や意識の不足に陥っている。その結果例えば、国民健康・栄養調査による肥満者 (BMI $\geq$ 25) 割合は、1981～2001年の20年間で、男性は全ての年代層で増加、女性は50歳代まではやや指向であるが60歳代以上の高齢者で増加、と言った傾向を示している。

一方、BMIと死亡率の関係は、男女別に次の通りである。男子は、BMI 23.0～24.9を最小値としてその前後でのBMI減少または増加に対応して死亡率が上昇するU字型曲線の間接関係を、女性は、BMI 19.0～24.9を最小領域と

してその前後でのBMI減少または増加に対応して死亡率が上昇するJ字型曲線の間接関係を各々示した<sup>1)</sup>。

さらに、WHOは、世界の死因分布 (対象5,650万人) について死因の30%が心血管疾患によると報告し、同時に、死亡数の50%以上は、危険因子 (高血圧・高コレステロール・野菜、果物の摂取不足・喫煙・肥満・活動性低下) を減らすことで予防できると勧告している。すなわち、肥満が死亡原因に関わる危険因子として注目されている。これは、米国が肥満社会に対して抱く以下の動静からも明らかである。

・米国国民の3人に2人が「太りすぎ」、5人に1人は「肥満」とされ、肥満が関与する病気の死者数は過去10年間で33%も増え、米政府も国を挙げ肥満防止に乗り出した。



- ・米国疾病管理予防センター（CDC）によると、「肥満」と定義される成人米国人は、1991年：12%から2001年：21%と、わずか10年で倍近くになった。
- ・CDCは先月、肥満が来年には喫煙を抜き予防可能な死因のトップになると警告した。肥満を引き金に、生活習慣病（高血圧・糖尿病・高脂血症）を経て各種循環器（動脈硬化性、心血管、脳血管）疾患に至る過程において、肥満者は、怠け者、無精者、大食いなどと見られるが、肥満しやすい因子が体質的、遺伝的（儉約遺伝子）にあることが分ってきた。すなわち、人類が生存の為に獲得した儉約遺伝子によるエネルギー節約能力は、食糧不足の昔では有効であったが、飽食の現在では肥満を招く不利益につながると言われている。そこで、臨床現場からみた体重管理の知見を踏まえ、「肥満の予防 肥満症の治療と指導」について所感を述べる。

## 2. 肥満と肥満症の違い

肥満は、脂肪組織が過剰に蓄積した状態と定義され、身長あたり体重指数（Body Mass Index (BMI)：体重(kg)÷身長(m)<sup>2</sup>）で判定される。肥満の判定と肥満症の判定基準は以下の通りである。

### 肥満度分類

BMI	判定（日本）	WHO基準
<18.5	低体重（やせ）	Underweight
18.5 ≤ ~ <25	普通体重	Normal range
25 ≤ ~ <30	肥満（1度）	Preobese
30 ≤ ~ <35	肥満（2度）	Obese class I
35 ≤ ~ <40	肥満（3度）	Obese class II
40 ≤	肥満（4度）	Obese class III

註) ただし、肥満（BMI ≥ 25）は、医学的に減量を要する状態とは限らない。

## 3. 肥満と健康障害

肥満症は、肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測される場合で医学的に減量を必要とする病態を言い、疾患単位として取り扱われる。肥満症は、肥満と判定されたもの（BMI 25以上）のうち、以下のいずれかの条件を満たすものが疾患として診断される。

1) 肥満に起因ないし関連し、減量を要する（減量により改善する、または進展が防止される）健康障害を有するもの。

2) 健康障害を伴いやすいハイリスク肥満  
身体計測のスクリーニングにより上半身肥満を疑われ、腹部CT検査によって確定診断された内臓脂肪型肥満。

肥満に起因ないし関連し、減量を要する健康障害としては以下（(1)～(10)）が例示され、例えば、肥満症患者の健康障害合併率（%）は、耐糖能障害（29）、高血圧（59.4）、脂質代謝異常（72.3）、肝機能障害（32.4）、高尿酸血症（26）である。

- (1) 2型糖尿病・耐糖能障害
- (2) 脂質代謝異常
- (3) 高血圧
- (4) 高尿酸血症・痛風
- (5) 冠動脈疾患：心筋梗塞・狭心症
- (6) 脳梗塞：脳血栓症・一過性脳虚血発作
- (7) 睡眠時無呼吸症候群・Pickwick症候群
- (8) 脂肪肝
- (9) 整形外科的疾患：変形性関節症・腰椎症
- (10) 月経異常

さらに、肥満者には多くの健康障害が同時に起こりやすい。周知のように、肥満は体型的に、皮下脂肪型肥満（女性に多い洋梨型の肥満で下半身の皮下組織に脂肪が蓄積する）と内臓脂肪型肥満（男性に多いリンゴ型の肥満で腹部内臓組織に脂肪が蓄積する）に分類される。各々の肥満が合併する健康障害は、ほぼ以下の通りである。

肥満	健康障害
皮下脂肪型肥満	睡眠時無呼吸症候群、月経異常、変形性関節症・膝関節症・腰椎症
内臓脂肪型肥満	糖尿病・耐糖能障害、脂質代謝異常、高血圧、高尿酸血症・痛風、心筋梗塞、脳梗塞、脂肪肝

肥満は、脂肪蓄積部位により、皮下脂肪型肥満と内臓脂肪型肥満に大別されるが、臨床的観点から、肥満症は、以下に分類され、BMIとは表1のように関係づけられる。

表1 肥満症のタイプ  
Table 1 Type of obesity.

	超肥満型	脂肪細胞機能異常型 メタボリックシンドローム型	脂肪組織重量増加型 単純肥満型
BMI	35以上	25～35	25～35
脂肪分布	皮下脂肪	内臓脂肪	皮下脂肪
病態	睡眠時無呼吸 心不全 関節障害 脂肪肝	糖尿病 高血圧 高脂血症 高尿酸血症 脂肪肝	生理不順 無月経 関節障害 脂肪肝
治療	VLCD 外科手術	食事・運動療法	食事・運動療法

- 超肥満症
  - 脂肪組織重量の増加に基づく肥満症  
骨関節障害、睡眠時無呼吸、月経異常
  - 脂肪細胞機能異常に基づく肥満症  
耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧、脂肪肝、高尿酸血症、冠動脈疾患、脳梗塞
- そこで、次に、3つの肥満症について、臨床現場における体重管理と病態との関係を、症例等を交えて詳述する。

#### 4. 超肥満型肥満症

我々が治療に当たった超肥満型肥満症例を下記に挙げる。

【症例】34歳男性、無職、【主訴】呼吸苦、歩行困難  
【既往歴】交通外傷（14歳）  
【家族歴】祖父：糖尿病、祖母：高血圧、がん、母：高血圧、強皮症（間質性肺）、肥満（-）  
【生活歴】飲酒（-）、喫煙（-）、アレルギー（-）  
【現病歴】幼少時より肥満、14歳に交通外傷にて複雑骨折をし、これを契機に運動不足・過食となり体重増加（体重100kg）を認めるようになった。大学卒業後も仕事が長続きせず自宅でコンピュータを操作する以外は特に仕事をしていない生活を送っていた。1998年時に体重150kg、2003年2月下肢の浮腫、息切れを訴え病院を受診し帰宅したところ自宅前で転倒歩けなくなった。近くの大学病院に入院したが、精査治療のため当科受診、入院となった。入院時体重測定不能。

この超肥満症患者に対しては、次の管理を中心に治療を行った。

- ・全身管理
- ・心不全：利尿薬、強心薬、輸液管理
- ・呼吸障害：酸素吸入、NCPAP（鼻マスク持続陽性呼吸）
- ・皮膚の保護、褥創予防
- ・骨、関節系の荷重軽減
- ・体重軽減のための食事制限

その結果、本症例患者は、平成15年4/17入院（歩行不可）後治療を受け、入院後初めて立位保持可能となったのは9/29（体重133.7kg）、11/25退院前の内臓脂肪は48.84cm<sup>2</sup>と推移した。胸部X-P上は、4月は脂肪組織のため肺野不明瞭、CTR（Cardiothoracic ratio；心胸郭比）は測定不可能だったが、CTRは、62.7%（8月）、60.7%（10月）と改善された。

#### 5. 脂肪組織重量増加（単純肥満）型肥満症

脂肪組織重量増加（単純肥満）型肥満は、女性に多い洋梨型の肥満で下半身の皮下に脂肪が蓄積する皮下脂肪型肥満であり、以下の特徴を示す。

- ・皮下脂肪蓄積型に多い
- ・女性に多いが、若年男性にもみられる
- ・脂肪肝、関節障害、月経異常などが多い
- ・体重が増加すると睡眠時無呼吸を生じる

脂肪組織重量増加（単純肥満）に基づく肥満症は、治療上以下の点に留意する。

- ・治療の目的  
体重（脂肪組織量）を減らし、重量負荷を軽減し、

睡眠時無呼吸、関節痛、月経異常を改善する。

- ・治療のゴールを明確にする  
現体重の10%を3~6カ月かけて減量する。
- ・治療法をよく理解できるよう説明  
食事：過食の実態を本人が理解できるよう誘導して食事記録表、体重記録表を利用する。  
運動：短時間の歩行、体操を中心に、水中歩行などをする。
- ・生活改善が重要  
体重を減らすだけが目的ではない。  
体重だけが指標の場合、継続が困難となる。

## 6. 脂肪細胞機能異常に基づく（メタボリックシンドローム型）肥満症

心筋梗塞を発症した脂肪細胞機能異常型肥満症患者を事例に、同肥満症の危険性を紹介する。

【症例】45歳男性（郵便局員）が、45歳時定期健診で、下記の指摘を受けた。

- ・身長170cm、体重75.1kg、BMI 26.0、血圧142/88mmHg
- ・空腹時血糖 115mg/dl、HbA1c 6.4%
- ・総コレステロール 230mg/dl
- ・トリグリセリド 248mg/dl

そこで、精査加療のため外来を受診した。その後の経過観察から、中性脂肪（TG）減少、HDL-C上昇、血圧（収縮期、拡張期）安定等で推移したが、体重増加（BMI増加）は持続し、動悸・息切れ、胸痛を経て53歳で心筋梗塞を発症した。明らかに脂肪細胞機能異常に基づく肥満症（CTRで確認）が引き金となっている。本症例が示す通り、脂肪細胞機能異常に基づく肥満症は、以下の危険性と認識不足を招き、専門家でも看過し易い。

- ・内臓脂肪型肥満で、糖尿病、高血圧、高脂血症を併せ持つことが多く、メタボリックシンドロームの可能性が高い。
- ・重篤な冠動脈疾患、脳梗塞などを起こす可能性が高い。
- ・糖尿病、高血圧、高脂血症に対しては治療されているが、体重管理がなされていない。
- ・肥満については放置されていることが多い。
- ・患者のみならず、医師はじめ医療スタッフも肥満の危険性に対する認識が浅い。

そこで、脂肪細胞機能異常に基づく肥満症の治療は、以下の点に留意する。

- ・治療の目的、肥満症の危険性を理解する  
脂肪組織量（内臓脂肪量）を減らし、合併する健康障害を予防、治療する。  
血糖値、血清脂質値、血圧、肝機能などを改善する。
- ・治療のゴールを明確にする  
現体重の5%を3~6カ月かけて減量する。
- ・治療法をよく理解できるよう説明  
食事：栄養に無頓着なことが多いので、現状を本人が理解できるよう誘導し、食事記録表を利用する。  
運動：規則的運動を実行する。
- ・生活改善が重要  
体重以外にも日常的食事、運動を心がける。

## 7. 内臓脂肪蓄積とメタボリックシンドローム

さまざまな原因による死亡率はメタボリックシンドロームの有無で顕著に相違する<sup>2)</sup>（図1）。

そこで、メタボリックシンドロームの診断基準が日本および世界（International Diabetes Federation（IDF）；国際糖尿病連合）で各々以下の通り策定されている。

【日本】内臓脂肪蓄積（臍部ウエスト周囲径—男性85cm、女性90cm以上）があり、次の3項目のうち2項目以上該当する。

- |             |  |
|-------------|--|
| (1) 空腹時血糖   | 110mg/dl以上                                 |
| (2) トリグリセリド | 150mg/dl以上、<br>あるいはHDLコレステロール<br>40mg/dl以下 |
| (3) 高血圧     | 130/85mmHg以上                               |

【IDF】腹部肥満（臍部ウエスト周囲径—男性94cm、女性80cm以上）があり、次の4項目のうち2項目以上該当する。

- |                |                            |
|----------------|----------------------------|
| (1) 空腹時血糖      | 100mg/dl以上                 |
| (2) トリグリセリド    | 150mg/dl以上                 |
| (3) HDLコレステロール | 男性40mg/dl未満<br>女性50mg/dl未満 |
| (4) 高血圧        | 130/85mmHg以上               |

註）ウエスト周囲径については民族的な差異を認める

因みに、メタボリックシンドロームに関わるリスク・ファクターが幾つも重なれば、当然、循環器疾患等の疾

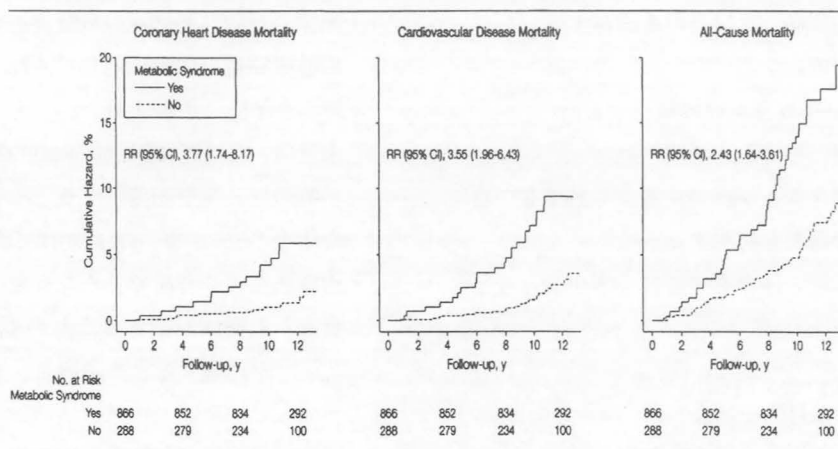


図1 メタボリックシンドロームにおける死亡率の上昇 (Lakka, JAMA 2002)  
Figure 1 Increase of mortality in the metabolic syndrome

病を招く危険率も高くなる。例えば、リスク・ファクター(肥満・高血圧・空腹時血糖値・中性脂肪)0個を1.00とした場合の虚血性心疾患の発症危険度は、ファクター1、2個では危険度5~6に対し、ファクターが3、4個に増えるだけで危険度は35.76に跳ね上がる。すなわち、図2に示すように、肥満を促進する生活習慣(食生活の乱れ、運動・休養不足、喫煙・飲酒、ストレス等)がも

たらすリスク・ファクター(内臓脂肪型肥満、高血圧症、高脂血症、糖尿病)の4つは死の四重奏と言われる(図2)が引き金となって、動脈硬化を経て心筋梗塞・脳梗塞等の循環器疾患を惹起し、死亡・重い後遺症に至る。

### 8. 内臓脂肪蓄積の臨床的重要性

肥満・内臓脂肪蓄積の有無による合併症をオッズ比で比較すると、図3に示すように高血圧、糖尿病/耐糖能異常、高コレステロール、高中性脂肪、低HDL-Cの各オッズ比は、非肥満・内臓脂肪蓄積と肥満・内臓脂肪正常では一部を除きオッズ比1~2に対し、肥満・内臓脂肪蓄積では3~5に上昇した。なお、コレステロールは内臓脂肪蓄積とは関係ない。

最近では、種々の脂肪組織由来生理活性物質(アディポサイトカイン)とそのメタボリックシンドロームへの関与が逐次発見されつつある(図4)。例えば、次の例がある。

- ・TNF- $\alpha$ ：糖尿病(インスリン抵抗性)惹起因子。
- ・PAI-1：血栓分解阻害作用により血栓形成を惹起する。
- ・アディポネクチン：低下により糖尿病、動脈硬化を惹起する。
- ・アンジオテンシノーゲン：高血圧、動脈硬化を惹起する。
- ・エストロゲン：脂肪細胞により性ホルモンから変換され発がん(乳がん)に関与する。

生活習慣の偏りは内臓脂肪蓄積を起こし、遺伝的素因、性差、加齢、アディポサイトカイン異常分泌、代謝異常等の因子が重なると、糖尿病、高血圧、高脂血症になり

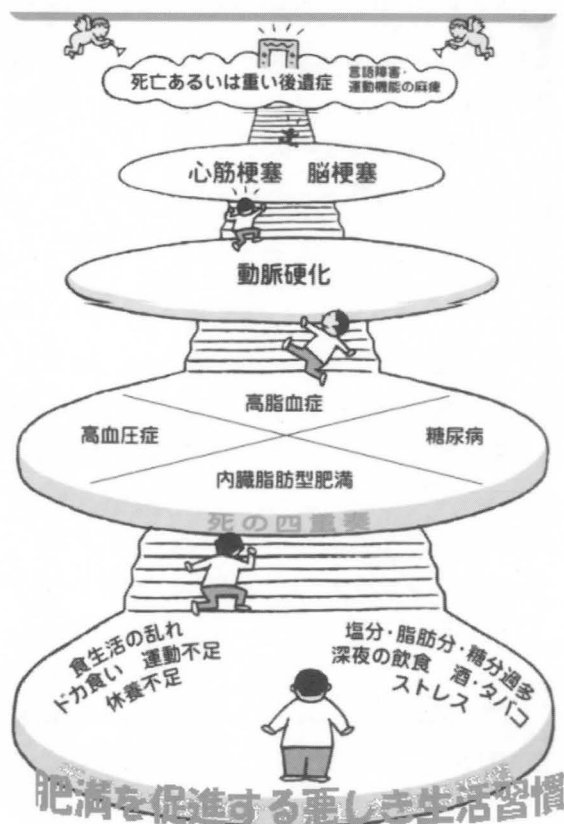


図2 死の四重奏  
Figure 2 Deadly quartet.

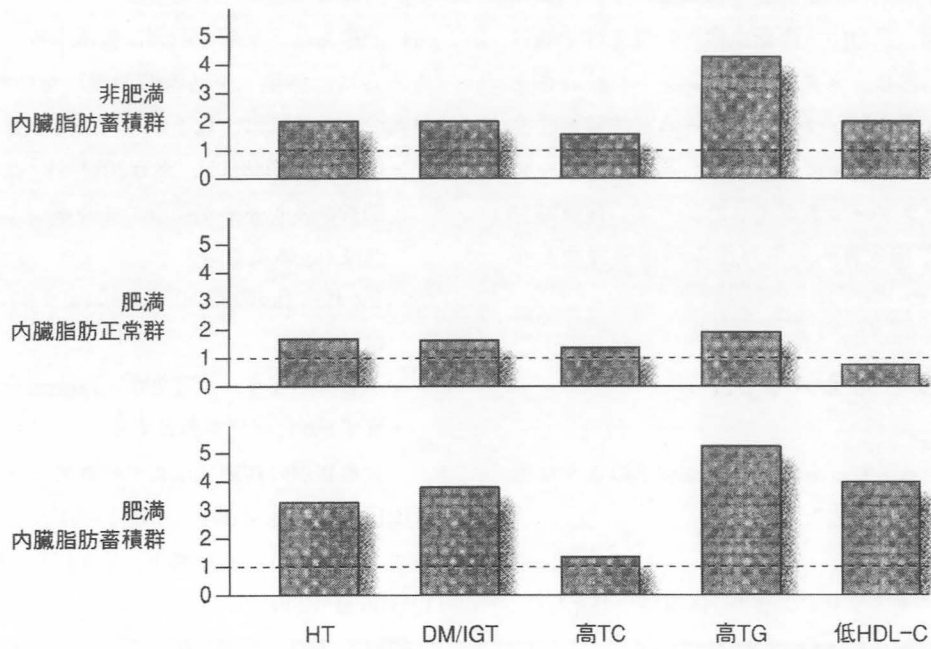


図3 肥満・内臓脂肪蓄積の有無による合併症リスクの比較

Figure 3 Effect of obesity and intra-abdominal fat accumulation on the risk of various syndrome.

HT: Hypertension, DM/IGT: Diabetic Mellitus/Impaired Glucose Tolerance, TC: Total Cholesterol, TG: Triglyceride, HDL-C: HDL-Cholesterol

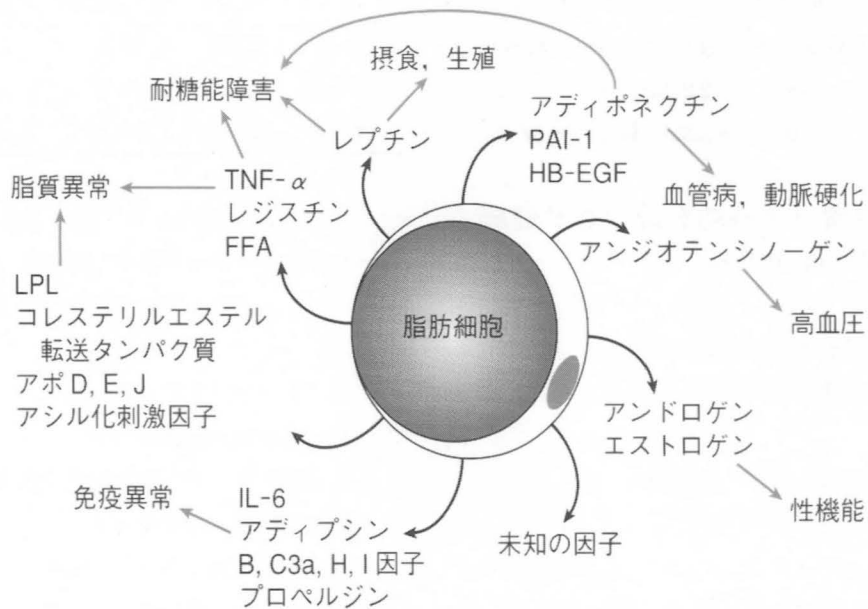


図4 種々の脂肪組織由来生理活性物質（アディポサイトカイン）とその作用

Figure 4 Substances secreted from adipose tissue (adipocytokine) and their actions.

やすい人は疾患を発症し、動脈硬化につながる。内臓脂肪蓄積は、糖尿病、高血圧、高脂血症への罹患性や他のリスクと組み合わせ、メタボリックシンドロームを生起する。結局、メタボリックシンドロームは内臓脂肪蓄積を引き金に発症し、動脈硬化を経て心筋・脳梗塞を起こすリスク・ファクターである。したがって、体重減少による内臓脂肪蓄積改善への取り組みが重要課題となる。

## 9. 体重を減少させるメリット

体重を減少させるメリットは、例えば以下のような報告（顕著なもののみ）がある。

### a) 血中脂質の改善<sup>3)</sup>

70の臨床試験メタアナリシスより、体重減少1kg当り、総コレステロールが1.5mg/dl減少した。

### b) 血圧に及ぼす影響<sup>4)</sup>

体重減少8.8kgにより拡張血圧7mmHg/収縮血圧5mmHgが低下した。

### c) 耐糖能異常<sup>5)</sup>

糖尿病への移行が遅れる（発症率が低下する）。

### d) 心血管疾患発症危険率<sup>6)</sup>

16年間の体重変化との関係から、体重増減と発症危険率は、次の通りである（Framingham Offspring Study）。  
男（-2.25kg以上：-48%、+2.25kg以上：+20%）  
女（-2.25kg以上：-40%、+2.25kg以上：+37%）

## 10. 肥満症の治療（体脂肪を減少させ健康障害を軽減・改善する）

肥満症治療の基本的態度は次の4つである。

- (1) 体重減少により健康障害を予防、改善できることを自覚させる。
- (2) 治療のゴールを明確にする。治療のゴールとは次の通り。
  - ・標準体重がゴールではない。
  - ・減量により健康障害を取り除く（現体重の5%、BMIで2kg/m<sup>2</sup>を3~6カ月で減量）ことで、血糖値、血圧、血清脂質、肝機能などの改善が多く見られる。
  - ・当初の目標に達成後再評価。必要なら次の目標を立てる。

(3) 対象者は肥満症である。

(4) 治療方法、手順を明確に指示する。

さらに、体重（生活習慣の鏡）を体脂肪で1kg/1カ月減少させるには、以下の点に留意する。

- ・体脂肪（脂肪80%、水分20%）1kgは7,000kcal
- ・消費エネルギーが摂取エネルギーより7,000kcal多ければ1kg体重が減少
- ・1カ月に1kgの減少  $7,000\text{kcal} \div 30\text{日} = 230\text{kcal/日}$ の減少
- ・消費エネルギーより200~300kcal少ない摂取量
- ・まず1カ月実行を指導する
- ・食事制限の初期にはよく一致する

国民健康・栄養調査（平成13年）より、日本人の摂取エネルギーは、年々減少（2,147kcal（1978年）~1,954kcal（2001年））しているが、栄養素別に占める脂肪摂取率は25%前後で推移し、食品別摂取量も穀類・いも類の減少に対して、肉・魚介・乳製品等脂肪関連食品の増加に傾斜している。参考までに肥満度と摂取エネルギーの関係は次の通りで、肥満者は摂取エネルギー量も多い。

肥満度	摂取エネルギー量		摂取栄養素比率（%）	
	(kcal)	タンパク質	脂質	糖質
普通	2,295	15.3	27.2	57.5
過体重	2,256	15.9	27.7	56.4
肥満	2,410	16.1	27.9	56.0

そこで、適正なカロリー摂取（適正エネルギー摂取量=標準体重×身体活動量；標準体重=身長（m）<sup>2</sup>×22）が望まれる。なお、身体活動量の目安はほぼ次の通りである。

- ・軽労作（デスクワークが主な人、主婦など）  
25~30kcal/kg標準体重
- ・普通の労作（立ち仕事が多い職業）  
30~35kcal/kg標準体重
- ・重い労作（力仕事の多い職業）  
35kcal~/kg標準体重

さらに、7つの良い生活習慣（喫煙しない、定期的な運動、適量飲酒か飲まない、7~8時間/日の睡眠、適正体重維持、朝食摂食、間食しない）を実行し、有酸素運動（歩行、サイクリング、ラジオ体操等）を心がける。これらカロリー摂取や運動療法を実行した結果、体重が

1kgでも減ったら次のような助言を与える。

- ・努力を褒める
- ・何を実行したか、どんな点に気付いたかを訊く
- ・検査データで改善した点はないか探す
- ・少しでも良くなった点があれば、たった1kgの体重減少でも身体の中の代謝は見違えるほど良くなったことを説明する
- ・褒めて褒めて褒めまくる
- ・次回の来院を約束する

結局、食事を減らして活動性を高めるのが有効な肥満症の治療と指導への答えである。臨床現場の観点から、肥満に関わる内臓脂肪蓄積がメタボリックシンドロームを形成する引き金となることを検証し、体重管理の重要性を認識した。

## 参考文献

- 1) Tsugane S *et al.*: Under- and overweight impact on mortality among middle-aged Japanese men and women: a 10-y follow-up of JPHC Study cohort I. *International Journal of Obesity* 26: 529-537, 2002.
- 2) Hanna-Maaria Lakka *et al.*: The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. *JAMA* 288: 2709-2716, 2002
- 3) Dattilo AM, Kris-Etherton PM.: Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 56: 320-8,1992.
- 4) Stevens *et al.* *Ann Intern Med.* 134: 1, 2001.
- 5) Diabetes Prevention Program Research Group. *N Eng J Med.* 346: 393, 2002.
- 6) Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D' Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 159: 1104-9, 1999.

## 略歴

宮崎 滋(みやざき しげる) 医学博士

1971年	東京医科歯科大学卒
1971年	同上 第1内科 医員
1972年	東京都墨東病院内科勤務
1976年	東京逓信病院内科兼放射線科勤務
1985年	同上 内科医長
1990年	同上 内科主任医長
1995年	同上 栄養管理室室長
2000年	同上 地域連携室室長
2001年より	現職

日本内科学会認定医、日本糖尿病学会専門医・指導医・評議員、日本内分泌学会専門医・代議員、日本肥満学会理事・評議員、日本病態栄養学会評議員、日本体質医学会評議員

# FAO/WHO 合同食品規格計画

## 第33回コーデックス食品表示部会



ダニスコジャパン株式会社  
学術・技術担当 最高顧問

浜野 弘昭



大正製薬株式会社  
経営企画部 主事

真鍋 栄一郎

### 要 旨

第33回コーデックス食品表示部会会議が、2005（平成17）年5月9日（月）～5月13日（金）、マレーシア、コタキナバル（Sutera Harbour Resort）で開催された。参加者は、64カ国政府、1国際組織（EC）および20国際機関から合計243名が参加した。

主な討議内容および合意事項を以下に示す。

- 量的原材料表示について、ステップ5に進めることとした。
- 有機食品の生産、加工、表示および流通に関するガイドライン付属書2—使用可能資材リストに関し、表3をステップ6、表4を作業終了とし、表1はステップ3に戻すこととした。
- バイオテクノロジー由来食品および食品成分の表示についてはステップ3に戻し、規格案の再作成およびコメントを求め、一般規格改定案における定義の案については、ステップ7のままとした。
- 原産国表示については、新規の作業とはせず、作業終了とした。
- トランス酸について、新規作業として定義を包装食品表示一般規格および栄養表示ガイドラインに載せるため、尽速手続きのステップ3として進めることとした。
- 広告に関する問題は次回会議（来年5月）において議論することとした。

\*\*\*\*\*

Report of the 33rd Session of the  
Codex Committee on Food Labelling

HIROAKI HAMANO  
Senior Advisor,  
Regulatory & Technical Affairs  
Danisco Japan Ltd.

EIICHIRO MANABE, Ph.D.  
Manger  
Corporate Planning Division  
Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.



**<Summary>**

The Thirty-third Session of the Codex Committee on Food Labelling was held in Kota Kinabalu, Malaysia from 9 to 13 May 2005. The Session was attended by 243 delegates representing 64 Member countries, one Member Organization (EC) and 20 international organizations.

The summary and conclusions of the Session are as follows.

The Committee:

- agreed to advance to Step 5 the Proposed Draft Amendment to the General Standard for the Labelling of Prepackaged Foods: Quantitative Declaration of Ingredients;
- agreed to return to Step 6 for redrafting the Draft Amendment to the Guidelines for the Production, Processing, Labelling and Marketing of Organically Produced Foods: Annex 2 – Permitted Substances: Table 3 and to discontinue work on Table 4, and to return to Step 3 the Proposed Amendment to Table 1 on Natural Sodium Nitrate;
- agreed to return for redrafting and comments at Step 3 the Proposed Draft Guidelines for the Labelling of Food and Food Ingredients Obtained through Certain Techniques of Genetic Modification / Genetic Engineering: Labelling Provisions, and retain at Step 7 the Draft Amendment to the General Standard for the Labelling of Prepackaged Foods (Draft Recommendations for the Labelling of Foods Obtained through Certain Techniques of Genetic Modification / Genetic Engineering): Definitions;
- agreed not to undertake new work on Country Origin Labelling;
- agreed to undertake new work on the Definition of Trans Fatty Acids to include the definition in the General Standard for the Labelling of Prepackaged Foods and the Guidelines on Nutrition Labelling at Step 3 of the Accelerated Procedure;
- agreed to consider further the issue of advertising at its next session.

**1. はじめに**

第33回コーデックス食品表示部会会議が、2005（平成17）年5月9日（月）～5月13日（金）、マレーシア、コタキナバル（Sutera Harbour Resort）で開催された。参加者は、64カ国政府、1国際組織（EC）および20国際機関から合計243名、日本からは、厚生労働省（梅田食品国際企画調整官はじめ4名）、農林水産省（小川消費・安全局 消費・安全政策課国際室長はじめ3名）、（独法）国立健康・栄養研究所（1）、（財）日本健康・栄養食品協会（1）、ILSI Japan（4）、国際飲料協会ICBA（2）、国際グルタミン酸技術委員会IGTC（1）およびオブザーバー（1）の計18名が参加した。なお、ILSIとしては、アジアを中心に総勢9名（日本4、シンガポール3、タイ1、マレーシア1）が参加した。今会議は、アフリカの十数カ国がFAO/WHO Trust Fundにより参加し、参加国数が64カ国となった。

本会議に先立ち、5月7日（土）に、「量的原材料表示」

に関するワーキング・グループ討議が終日開催された。

**2. 会議概要****議題1 議題の採択**

[討議資料 CX/FL 05/33/1]

議題9トランス脂肪酸に関する討議を議題4の有機食品に関する討議の直後に、議題7の原産国表示に関する討議を、議題6の量的原材料表示に関する討議の前に行うこととした。また、議題4cの有機食品付属書の資材追加方法に関する討議を同議題4の最初に議論することとした。なお、本報告書は、元の議題順に従い報告する。

**議題2 コーデックス委員会および他の部会から依頼された事項**

[討議資料 CX/FL05/33/2]

[油脂部会（CCFO）]

— 第18回油脂部会（CCFO）において、第32回表示部



会のリクエストを受けてDraft Standards for Fat Spreads and Blended Spreadsに関する、fat spreadsとblended spreadsのラベリングに関する規格案が議論された。本部会では“fat spreads”および“blended spreads”が表現として最も適切であるとの見解を支持し、さらに「油脂の名称を一般的又は特定の方法で明示する」との文言が追加修正された。

#### [加工果実・野菜部会 (CCPFV) ]

- 食品成分 (foodstuffs) としての甘味料 (sweeteners) と食品添加物 (food additives) としての甘味料 (sweeteners) における、用語の明確な区別についての議論を食品表示部会 (CCFL) に依頼している。
- 食品成分としての甘味料については、“food stuffs with sweetening properties (甘味特性を有する食品成分)” が言葉として適切であるとの意見が出され、数国がこの考えをサポートした。食品成分に関する記述での使用の場合とラベル表示での使用の場合によっても考え方が異なる等、複雑な問題があり、次回会議において、すべてのコーデックス・スタンダードを考慮し、甘味料の表示方法の包括的リストを作成することが提案された。
- 食品添加物としての甘味料については、第37回食品添加物・汚染物質部会 (CCFAC) において“Codex Class Names and International Numbering System”の改訂を新規作業とすることが合意されている。その中で、インドや韓国より要望のあった添加物での“artificial and/or synthetic sweetener”についても議論することとした。

#### [執行委員会 (CEXEC) ]

- 今回、初めて各部会での作業進捗状況のクリティカル・レビューを実施した。合意が得られないときは、各部会であらゆるオプションを考え対応することを推奨する旨の報告があった。

#### [分析・サンプリング部会 (CCMAS) ]

- CCFLからの初期の依頼事項である、遺伝子組換え作物 (GMO) の分析方法の基準策定を実施中である旨報告された。

#### [WHO]

- 5月2～6日に栄養素の摂取上限値設定モデルに関するリスクアセスメントのワークショップを開催した。ただし同ワークショップには、摂取上限値の設定、リスクマネジメントあるいは政策決定に関する事項は含まれていない。

→詳細は

[http://www.who.int/ipcs/highlights/nutrientproject\\_april05/en/](http://www.who.int/ipcs/highlights/nutrientproject_april05/en/)

- 第55回執行委員会 (2005年2月) の要請に基づき、“Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health”の中で議論した“コーデックスに果たして欲しい役割”について、ペーパー化を進めており、FAO/WHO 合同食品規格委員会 (CAC) 総会 (2005年7月) 前に各国に提示する予定である旨報告された。

#### 議題3 コーデックス規格案における表示事項の検討

[討議資料 CX/FL 05/33/3, -Add.1]

[乳・乳製品部会 (CCMMP) ]

① ブレンドスキムミルク規格 (3種)

Draft Standard for a Blend of Evaporated Skimmed Milk and Vegetable Fat

Draft Standard for a Blend of Skimmed Milk and Vegetable Fat in Powdered Form

Draft Standard for a Blend of Sweetened Condensed Skimmed Milk and Vegetable Fat

— 原案通り承認された。ただし、ブレンドした植物油 (Vegetable Fat) の表示方法である7.2項の第2パラグラフについて再度明確にするか否かの検討をすること、およびその結果の報告をCCMMPに要請した。

— オーストラリアから、これらの規格に多くの共通成分があること、そして1つの一般規格としてまとめられるとの意見が出された。しかし、CCMMPが以前のセッションで議論された3つの規格を作成することで進めることとした。

— インドより“total fat content (総脂肪含有量)”の表示から“fat content (脂肪含有量)”の表示へ変更することが提案された。しかし、CCMMPの詳細議論の結果から現在の運用方法を踏襲することとした。

② チーズ規格 (3種)

Draft Revised Standard for Cheddar

Draft Revised Standard for Danbo

Draft Revised Standard for Whey Cheese

— チェダーおよびダンボの2つの規格の表示第7.2項で“Country of Origin”が義務表示となっていることに、米国、カナダから、消費者が誤認する可能性のある場合のみ表示を義務化している、包装食品一般表示規格第4.5.1項と矛盾しているとの意見が出された。

— これまでの多くのチーズ規格にも入っていること (Whey Cheeseには入っていない)、また、消費者に必要な情報である等の反論もあり、この件について合意は得られなかった。第7.2項について再度CCMMPでの検討を要請し、その他の部分については承認した。

[果実・野菜ジュース タスクフォース (CCFVJ)]

Draft General Standard for Fruit Juices and Nectars

— フルーツジュースとネクターの一般規格の表示事項。インドからアスパルテムを使用した場合の表示に関する意見 (Consumers International (CI) が支持) が出されたが、原案通り承認された。

[穀類・豆類部会 (CCCPL)]

Draft Standard for Instant Noodles

— インスタント・ヌードルの表示事項が承認された。

[生鮮果実・野菜部会 (CCFFV)]

Draft Standard for Tomatoes

Draft Standard for Grapes

Proposed Draft Standard for Rambutan

— トマト、グレープ、ランブータンの表示事項で、チーズ同様“Country of Origin”の義務表示について意見が出されたが、従来からこの表示形態であるとして原案通り承認された。

議題4 有機食品の生産、加工、表示および流通に関するガイドライン:

(これまでの経緯)

第26回表示部会 (1998) で畜産を除く有機食品のガイドラインを策定。第28回部会 (2000) で畜産のガイドラインを策定。第31回部会 (2003) では使用可能な資材リストを作成するときの判断基準が策定された。

(前回会議2004より)

「付属書2—施肥および土壌改良に使用する物質」リストに関する討議。

○ 付属書2の表1 (肥料・土壌改良資材 Substances for Use in Soil Fertilizing and Conditioning) および表2 (農薬・防疫薬剤 Substances for Plant Pest and Disease Control) についてはステップ8とし、第27回CAC委員会 (2004年6月、ジュネーブ) で承認を得る。ただし、表1の内チリ硝石 (Natural Sodium Nitrate) についてはステップ3とすることが合意された。

○ 表3 (添加物 Ingredients of Non Agricultural Origin referred to in Section 3 of these Guidelines) および表4 (加工助剤 Processing Aids which may be used for the Preparation of Products of Agricultural Origin referred to in Section 3 of these Guidelines) についてはステップ6に戻し、次回会議時統合を含め再度修正を行うこととした。

○ 「有機食品の生産、加工、表示および流通に関するガイドライン (GL 32-1999, Rev.1-2001)」について、4年毎の見直し (Section 8) が求められていることから、同ガイドライン全般の改定を新規の作業として提案、第27回CAC委員会 (2004年6月、ジュネーブ) の承認

を得ることとなった。

[第27回CAC委員会 (2004) 報告より]

表1および2について、一部修正の上ステップ8を承認、ただし、チリ硝石についてはステップ3。同ガイドライン全般の見直しについては、米国およびEUを代表してアイルランドより異議があり、議長が表示部会の負担の問題も含めて、次回の28回CAC委員会 (2005) にて再検討することで合意された。

a) 付属書2

使用可能資材リスト改定案: 表3 (添加物)、表4 (加工助剤) (ステップ6)

[討議資料 CX/FL05/33/4,4-Add.1未着]

- 表3 (添加物) はカナダを議長としたe-ワーキング・グループが機能せず検討できなかった。再度委任事項を整理し、ステップ6としてワーキング・グループで再検討し、次回議論することとした。
- 表4 (加工助剤) はCCFACで検討中のため作業取りやめとすることとした。

b) 付属書2

使用可能資材リスト改定素案: 表1 (チリ硝石) (ステップ3)

[討議資料 CCFL ALINORM 04/27/22 Appendix III, CX/FL05/33/5,-Add.1,2,3]

- チリ、ケニアが許可資材に入れたいと発言したものの、その他の多くの国々が反対した。NGOからも反対意見が出された。
- 議論はまとまらず、ステップ3のまま次回に持ち越すこととした。次の議題c) のケース・スタディになると認識された。

c) 付属書への資材追加方法の検討 (consideration)

[討議資料 CX/FL05/33/6未着]

- e-ワーキング・グループには報告に足る意見が集まらなかった。
- 再度、討議内容を明確化し、e-ワーキング・グループで検討することとした。次回の部会開催前にワーキング・グループ会議を開催し、a)、b)での問題を含め検討することとした。

議題5 バイオテクノロジー由来食品および食品成分の表示:

(これまでの経緯)

論議は第22回部会 (1993) から始まったが、表示の基本的部分ではほとんど進展を見ることなく今日に至っている。表示に関し強硬に反対する米国、カナダ等の遺伝子組換え作物生産国と、表示とトレーサビリティを強く主張するEU、消費者NGO等との論議は平行線をたどったままとなっている。

第31回部会 (2003) 開催にあたり、議長 (カナダ) は、部会直前に各国にレターを送り、この議題についてどんな解決策 (Management of the Agenda Items) があるかを考えるワーキング・グループ、“Friends of Chair” の結成を提案した。したがって第31回部会は多くの書面によるコメントが提出されていたが、内容に関する具体的論議はなく、1年論議を先送りする結果となった。このワーキング・グループは2004年の第32回部会までに会合を持ち、解決策を議長に提言するものである。日本を含めた23カ国でワーキング・グループが結成され、11月カナダ、カルガリーで会合が持たれた (参加18カ国)。

(前回国議2004より)

カルガリーでのワーキング・グループ報告を受けての討議。

- 米国は、「遺伝子組換えという製造方法のみの違いであっても表示を義務付けることは、消費者にとっては、安全性に関わる問題であるとの誤認を招き、不公正である。」との立場を引き続き強調したが、支持国無し。
- ECは、「製造方法に関わる表示は、消費者にとって一般名、生産国、正味含量表示等と同様、特に安全性に関わる表示ではない。」とする意見を表明し、日本をはじめとする多くの国が支持した。
- 議長より、Ad hoc Working Groupによる検討を提案し、米国、カナダ、ニュージーランドが支持したが、ECをはじめ多くの国がワーキングではなく、既にドラフトができており、本会議にて逐条検討するべきであるとした。結局、Ad hoc Working Groupによる検討の合意が得られず、次回2005年の会議では、本会議において丸1日をこの議題にあてることとなった。
- 表示規則についてはステップ3のままで各国の意見を求め、定義については、今回は討議されずステップ7のまま次回会議 (2005) で討議予定となった。

a) 包装食品の表示に関する一般規格改定案（バイオテクノロジー由来食品の表示勧告案）：定義（ステップ7）

— バイオテクノロジー由来食品の定義は、ガイドラインの表示条項に含まれることから、一般規格の改定という意味では作業中止とするべきとの意見が出た。しかし、一般規格の改定案として検討が始まった経緯もあり、さらなるコメントは求めず、現行のままステップ7として次回検討することとした。

b) バイオテクノロジー由来食品および食品成分の表示に関するガイドライン案：表示条項（ステップ4）

[討議資料 CCFL ALINORM 04/27/22 Appendix V, VI, CL 2004/22-FL, CX/FL05/33/7]

- 議題a)の検討に先立ち、議題b)についての一般的意見（General Comment）を求めた。このため、表示条項の具体的な審議は行われなかった。
- 構成成分、使用用途等が異なる場合（health and safety-related labelling）は義務表示とすることに関しては、米国等も同意し、コンセンサスが形成されつつあったが、製造方法（method of production labelling）に関する表示に関しては米国、アルゼンチン、メキシコ等の強い反対があり、まとまらなかった。
- 日本からは、多くの国が既に表示制度を導入しており、それらを参考に方針をはっきりさせて進めるべきとの意見が出された。
- ECは構成成分、使用用途等が異なる場合は義務表示、製造方法に関しては任意表示として、現在の内容を再度作成するカナダの提案に賛成した。
- 多くの国がこの案に賛意を示したため、議長は、現在のテキストの内容は保持し、これまで出されたコメントを加味した規格案を再度作成することとした。検討はカナダを議長とするe-ワーキング・グループで行い、次回ステップ3として検討を進めることとした。なお、製造方法の表示の検討を続けるこの決定には、米国、メキシコ、アルゼンチンが留保を表明した。
- ワーキング・グループは最終的に、カナダを議長とし、アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、EC、ブラジル、インド、インドネシア、日本、ケニア、マレーシア、ノルウェー、パプアニューギニア、パラグアイ、スウェーデン、スイス、タイ、米国、

BIO、CIの18カ国と2 NGOが参加することとなった。

- マレーシアは今回の会議で現行テキストを逐条審議しない決定に留保を表明した（前回部会の結論は、次回1日かけて逐条審議をすること、そのため各条項のコメントも求めることであった）。

議題6 包装食品の表示に関する一般規格修正案：量的原材料表示（ステップ4）

[討議資料 CCFL ALINORM 04/27/22 Appendix VI, CL 2004/22-FL, CX/FL 05/33/8]

（これまでの経緯）

消費者NGOから提案され、第28回部会（2000）で新規議題として取り上げられた。当初は一律5%以上含む原材料はすべて%を表示という極端な案であり、実行可能性に乏しく同意を得られないものであった。英国を議長にした電子メールによるワーキング・グループで再ドラフトされた案が第31回部会で検討された。再ドラフト案全体に対する検討では、EC・スイス・消費者NGO以外は現行一般規格のままでも充分とする意見が大勢であったが、日本の支持もあり、再ドラフト案の逐条審議が進められた。内容が曖昧な部分や重複している等の、ドラフト案の問題もあり論議はステップ3にとどまっていた。

（前回会議2004より）

- 数カ国から、量的原材料の意味は製品のタイプや国毎に異なりケース・バイ・ケースである。従って一律に義務表示とすることは実際的ではないとして、反対意見。
- ECおよび他の支持国より、量的原材料表示は消費者の求める情報であり、既に導入したEUの国では何ら問題は起こっていないとして、賛成意見。
- ノルウェー（IACFOが支持）は、量的原材料表示に際し“added free sugars”（WHO916を引用、その摂取が慢性疾患の進展に関わる）を必須表示化するよう提案したが、多くの国から、本案件は、量的表示を議論するものであって、栄養問題は他のコーデックス規格で取り扱うべき問題であるとして反対した。
- 日本からは、「量的原材料表示は、食品の特徴付けにとって必須であり、かつ、当該国の多くの消費者が、その量の多少が製品の品質を判断する上で重要な場合とし、また、具体的な食品名、原材料については、各国が規定する。」とするべきとの意見表明、および、

その際の量的基準については、原案の2%ではなく5%を主張した（包装食品の一般規格CODEX STAN 1-1985, Rev.1-1991より）。スイス他数カ国が支持した。

- 最終的に、ごく一部の修正を除き合意が得られず、ステップ3のまま次回会議（2005）で継続討議とした。

- 本会議前の7日に、25カ国・8 NGOが出席し、ワーキング・グループで検討したが、ほとんど進展は見られなかった。
- 本会議において、ほぼ1日をかけて逐条の審議が行われたが、細部の条項についての議論が中心となり、本質的な討議には至らなかった。
- 議論に参加した業界NGOが少なく、(International Council of Beverages Associations (ICBA) の発言機会がワーキング・グループ、本会議とも多かった。ICBAから数値の表示方法として重量%だけでなく容量%も入れるよう要請認められた。
- 量的基準について、原案の2%ではなく5%とするべきである（包装食品の一般規格CODEX STAN 1-1985, Rev.1-1991より）とする意見は、日本をはじめ多くの国から支持を得た。さらに日本は、%の表示方法で行政がモニターできることを考えるべきであると発言した。
- 一部検討項目は残っているがステップ5とすることとした。

### 議題7 原産国表示に関する検討 (Consideration of Country of Origin Labelling)

[討議資料 CL/2004/56-FL, CX/FL 05/33/9]

#### (これまでの経緯)

製品 (products) 以外に必要な原料 (ingredients) の原産国も表示する案であり、第29回部会 (2000) で新規議題とすることが決定されたが、直後の執行委員会で新規議題として認められなかった。第30回・第31回部会で再度論議され新規議題にしないこととしたが、第26回総会 (2003) で再度議論となり、表示部会にて再度検討することとなった。

#### (前回会議2004より)

- 英国より、現行の「一般規格 第4.5項」で規定しているのは「製造場所 (place of processing) であり、不十分、消費者誤認を招くとした意見を再度表明。ス

イスを含めEU諸国が支持。

- 日本から、「原材料の原産地が、加工食品の品質に大きく反映され、また、消費者の求める情報であることから、原産国表示に際しては、原材料の原産地の表示を含めるべきである。」旨の発言をした。
- 多くの国 (スイスを含めEU諸国および日本、韓国) が、上記のような理由から正式な作業として進めるべきであるとする一方で、原材料等の原産国に関する新たな情報はかえって消費者の混乱を招き、またその実施はコスト増、製造者に対する信頼性に関する疑義の発生、開発途上国にとっての負担増となり、さらには、原産国表示は消費者にとっての安全性の問題には関わらない等の理由から、ほぼ同じぐらいの数の政府 (米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドを含めアフリカ、アジア諸国) より反対意見が表明された。要するに食品、同原材料の輸入国、消費国対輸出国、生産国 (原産国表示は開発途上国にとっての貿易障壁となる) の対立の構図である。
- 最終的に、新たな作業としての合意が得られず、本議題は終了しこれ以上討議しない旨をCACに報告、判断を待つこととなった。

#### [第27回CAC委員会 (2004) 報告より]

表示部会での賛否の議論がそのまま継続された形であった。消費者誤認の問題、非加工食品に限定するなどの妥協案も示されたが結論には至らなかった。そこで、委員会として表示部会でのさらなる討議に際し次の疑問を提示し、検討するべきであるとした。

- a) 現在の「一般規格 第4.5.1項および第4.5.2項」は、原産国表示に関し、メンバー国の要求 (needs) を十分に満たしているか否か、
- b) 現在の規格の解釈 (interpretation) に関し、何らかの問題 (difficulties) に直面しているか否か。

- 前回総会において、現行包装食品表示一般規格 (4.5.1項及び4.5.2項) で a) 各国の要求は満たされているか、b) これらの条項の解釈で困ることがあるのか、という2点についての回答を部会で検討することとした。これについて論議されたが、これまでと同様賛否が分かれ、結論には至らなかった。
- 日本は原産国表示を積極的に展開しているが、現行包装食品表示一般規格で問題ないとの見解を示した。
- 最終的には新規作業としないこととし、本議題は終

了することとした。

#### 議題8 広告に関する討議資料 (discussion paper)

[討議資料 CL 2004/54-FL, CX/FL05/33/10]

##### (これまでの経緯)

健康強調表示の使用に関するガイドライン (いわゆるヘルスクレーム) は第31回部会 (2003) にてステップ8に進められたが、第26回総会では論議最終段階で適用範囲に“広告 (advertising)”を議長が強引に挿入したことが問題となり、結局ステップ6に差し戻された。その際、総会は部会に栄養健康強調表示に適用する“広告 (advertising)”の定義の検討を要請した。

(前回会議2004より) 広告に関する討議資料 (カナダ、CX/FL04/2-CRD.21)

- 米国は、広告に関する討議が当表示部会の権限内であるか否かについて懸念を表明し、CAC委員会の助言を求めべきであると主張したが、賛否について、あるいは、討議の範囲について、各国から多様な意見が表明された。
- 結論として、同討議資料を元にして各国の意見を求め、次回会議で本案件について主として栄養および健康強調表示と関係する広告の定義を議題とするか否かの検討をすることとした。

- 米国等が広告に対する“定義は不要”との考えを表明した。一方、EC等は“定義は必要”との意見を表明し意見は分かれた。会議の時間の関係上、議論を中断し、詳細は次回討議とすることとした。
- 日本からは定義が必要との意見が出された。
- NGOからは、ICBA、IFCGA (International Federation of Chewing Gum Associations)、ICGMA (International Council of Grocery Manufacturers Associations) が、各国レベルで既に制度化されている国もあり、対応については各国に任されるべきであるとの意見が出された。広告に関連するNGOであるWFA (World Federation of Advertisers)、ICC (International Chamber of Commerce) が出席していなかったため、議論に深みを感じられなかった。

#### 議題9 トランス脂肪酸の定義に関する討議 (consideration)

[討議資料 CX/FL05/33/11]

##### (これまでの経緯)

栄養表示のガイドライン改定が第31回部会にてステップ8に進められたが、栄養強調表示をした場合の義務表示成分としてトランス脂肪酸を含めるか否かで紛糾した。

結論として、脂肪酸ないしコレステロールに関し強調表示をした場合、飽和脂肪酸・一価不飽和脂肪酸・多価不飽和脂肪酸・コレステロールの表示を義務 (should) とし、トランス脂肪酸は各国国内の法規制によって明示を求める (may) こともできるとした。またこの問題に関しては栄養・特殊用途食品部会に栄養表示のためのトランス脂肪酸の定義の検討を依頼すること、およびそれが得られた時点でこの問題を再度検討することとした。

第26回CAC総会でもこの論議が再燃したが、総会は最終原案通りステップ8として採択し、表示部会に、栄養・特殊用途食品部会と連携した検討継続と、FAO/WHOに、利用できるサイエンス・データの提供を要請した。この決定にはマレーシア、シンガポール、ナイジェリア、ケニア、インドネシア、タンザニア、スワジランド、スーダンが留保 (reserve) した。

[第26回栄養・特殊用途食品部会 (2004.11) より]

トランス脂肪酸の定義を以下の通り策定した。

For the purpose of the Codex Guidelines on Nutrition Labelling and other related Codex Standards and Guidelines, trans fatty acids are defined as all the geometrical isomers of monounsaturated and polyunsaturated fatty acids having non-conjugated interrupted by at least one methylene group (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) carbon-carbon double bonds in the trans configuration

- 定義の校正上の若干の修正があり、マレーシアから修正案が提示され合意に至った。

For the purpose of the Codex Guidelines on Nutrition Labelling and other related Codex Standards and Guidelines, trans fatty acids are defined as all the geometrical isomers of monounsaturated and polyunsaturated fatty acids having non-conjugated, interrupted by at least one methylene group, carbon-carbon double bonds in the trans configuration.

- インドから栄養表示における表示義務化の提案があったが、同意が得られなかった。
- International Dairy Federation (IDF) からは、動物由来のトランス脂肪酸の評価が終わるまで待つべきとの意見が出されたが、支持はなかった。
- 定義を包装食品表示一般規格および栄養表示ガイドラインに載せるべく、新規作業として総会で承認をとり、加速手続きのステップ3として進めることとした。

**議題 10 次回会議の予定**

- 次回会議は、カナダのオタワにて5月1～5日に開催予定。直前に有機食品のワーキング・グループ会議も開催される。

**略歴**

**浜野 弘昭(はまの ひろあき)**

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

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

**真鍋 栄一郎(まなべ えいいちろう) 薬学博士**

1993年 城西大学薬学部修士課程 卒業  
 1993年 大正製薬株式会社 研究所入社  
 2000年 城西大学薬学部博士課程 修了  
 2000年 大正製薬株式会社  
 本社 カテゴリーマネージャー部 移動  
 2005年 大正製薬株式会社 経営企画部 主事

(財)日本健康・栄養食品協会 特定保健用食品 技術部会 副部会長



## ワークショップ報告

# 食品アミノ酸の適正摂取の評価に関する 第4回ワークショップ



新潟大学  
自然科学系(農学部)栄養制御学  
教授

門脇 基二



国際アミノ酸科学協会  
専務理事

佐藤 英二



元国立医薬品食品衛生研究所  
安全性生物試験  
研究センター長

林 裕造

### 1. ワークショップの目的および日程

国際アミノ酸科学協会 (ICAAS) の支援により開催されてきた食品アミノ酸の適正摂取の評価に関するワークショップは回を重ね、今回は第4回ワークショップが神戸にて開催された。前回までのワークショップでは、アミノ酸・タンパク質の過剰摂取による生体影響の研究に限られ、特にヒトでの有害性に関する明確な科学的知見の報告がこれまでになく、また幸いにもそのような状況の発生についての疫学的知見がなかった。そのためにアミノ酸についての最大許容量や有害影響の機序に関しては系統的な研究がなされてこなかった。

したがって、アミノ酸全般の過剰摂取を評価する基本的な考え方と具体的な方法は成立しておらず、非栄養素あるいは有害物質を対象とする既存の手法はヒトのマクロ栄養素 (アミノ酸) の評価には使えないこと等が議論されてきた。

今回はさらに歩を進め、初めて対象を個別アミノ酸である分岐鎖アミノ酸 (BCAA) に絞り、過剰量摂取の健康影響を意識した上で食事アミノ酸の適正摂取範囲を評価する場合の動物モデルとバイオマーカー (生物学的指標) の探索を目的として栄養効果と毒性の違い、栄養と毒性のバイオマーカー、BCAAの代謝から見た場合の動物とヒトとの類似性と相違性を中心に議論した。

ワークショップは、2004年10月28日、29日に神戸市ホテルオークラ神戸において、表1に示された順序に従って13名のスピーカーと6名の討論者、その他約20名の参加者により会議が進められた。まず、ワークショップ全体の導入としてBier博士より、第1回以来、本ワークショップをリードしてこられ、惜しくも3月にがんで亡くなられたYoung 博士 (MIT、米国) に対し、その業績をたたえつつ弔意が述べられた。その後、過去3回のワークショップの成果の総括を行い、今回のワークショップの狙いと期待が改めて明示されて講演と討議に入っ

The 4th Workshop on the Assessment of Adequate Intake of Dietary Amino Acids

MOTONI KADOWAKI, Ph.D.  
Professor of Nutritional Regulation,  
Faculty of Agriculture, Niigata University

EIJI SATO  
Executive Director  
International Council on Amino Acid Science

YUZO HAYASHI, M.D., Ph.D.  
Ex-Director,  
Biological Safety Research Center, National Institute of Health Sciences

た。最初はHarris博士（インディアナ大）の基調講演、続いてセッションを3つに分け、セッション毎の講演、討議、そして最後に総合討論が行われた。

## 2. ワークショップの成果

今回は個別アミノ酸を対象を絞った初めての会議であり、本稿では、議論を通じて明らかにされたこと、残された課題、リスク評価の視点から何が言えたか、に焦点をあてて報告してみたい。以下では発言者等が分かるよう文の後に発言者の頭文字を付した。

### (1) 明らかにされたこと

#### 1) 基礎的なこと

-BCAAの代謝経路についてはまずBCATm、BCATcによるアミノ基転移反応、生成したBCKAのBCKDCによる酸化脱炭酸反応に伴うBCAacyl-CoAの生成、そしてその後個別の代謝経路をたどることが合意された(RAH、SMH)。この分解でははじめの2段階の反応がBCAAに共通ゆえ、食事の3つの分岐鎖アミノ酸の相互割合がその分解量に影響する。BCAA分解酵素系はほとんどすべての器官にあり、代謝産物は器官間で移動するが、細胞内での分解はミトコンドリアで起こる。分解経路の中でも、BCKDCの過程はBCAA分解には必須であり、BCKDCはBDKによるリン酸化で不活性化し、BDPによる脱リン酸化で活性化するという制御が行われる。BCKDCの制御にはBCAA、Leu、KICが関与することが報告された。

-BCAA分解に関与する酵素活性の種差：ラット、霊長類、ヒトにおけるBCKDCの総活性は、体重100gあたりの単位に換算すると、それぞれ7.11:0.70:0.32(U/100gBW)となり、大きな種差が見られる。また、ラットではその活性の大部分が肝臓に分布するのに対して、ヒト、霊長類ではむしろ骨格筋に存在することから、従来から強調されてきた器官相関性はラットとヒトでは大きく異なることが推定される(SMH)。

#### 2) ヒトで知られているあるいは懸念される有害性

-ヒトでBCAAの過剰摂取で毒性発現があるとすれば、症状は神経毒性であろう。これはBCAA分解系欠損の先天性異常であるMSUDの病状が神経障害であることからの類推である(RAH、MY、JDF、SMH、FE、JTB)。MSUDはBCAA代謝過程でのBCKDCの特異な欠損で起

こると考えられており(RAH、MY、FE)、この結果BCAAとそのケト酸の血中濃度が高くなり、知能障害を起こすとされる(JTB)。

-MSUDの場合、血中や脳脊髄液中のBCAAの濃度はどの程度まで許容できるかについての取り扱いには慎重でなければならない。MSUDではBCAAとそのケト酸の血中濃度が高くなって知能障害を起こすとの見方がある一方、途中の酵素が完全に欠損して代謝が塞がれている。他方、健康人が摂取するサプリメント等では正常な代謝系に大量のBCAAが入ってゆく、という違いがある。また、MSUDではBCKAから下流の代謝産物はなくなっているが、一方サプリメント摂取では逆に上昇しており、同一には議論できない(JTB)。

-ヒト試験・研究のほとんどでは、BCAAの投与は経口ではなく静脈注射(静注)であり、投与期間は1~2時間から1日、投与量はBCAAの代謝回転の2~3倍か、通常の1日摂取量の数倍であるが、これらの研究で有害性の報告はない(DEM)。またBCAAもLeuも血中ホルモンを有意に変動させない。しかし、BCAAもLeuもいくつかの非必須アミノ酸の血中濃度を有意に低下させた(DEM)。ヒトではBCAAあるいはLeu投与でタンパク質合成の変化は明確ではない。観察されるBCAA投与の効果は、多くはLeuのみの静注で再現されている。

-BCAAの安全な上限値は一般人にはかなり高いと予想され、食事による高BCAA摂取には耐性が見られる。理由としてKICはBDKを阻害し、BCAAはBDKの発現を抑制し、完全に活性化されたBCKDCが多量のBCKAを速やかに分解するためであると考えられる(RAH)。

### (2) 周辺研究から推測されること

-ヒトでのBCAA過剰摂取で毒性発現があるとすれば、MSUDの病状から類推して症状は神経毒性であろう(RAH、MY、SMH)。ヒト脳の大きなこと、そしてその低い代謝キャパシティーを考えると、臓器間BCAA代謝産物が移動し得る末梢の器官、組織より、脳の方がより影響を受けやすくなる(SMH)。MSUDの神経毒性はBCAAが脳内のエネルギー代謝に直接関わるというよりは、種々の要因への二次的なもの、例えば、血中Leuの極端な上昇がBBBでの他の中性アミノ酸(Trp、Tyrなど)の輸送に影響すると考えられる(MY)。

-MSUDでは、BCAAの酸化系が完全にブロックされていて中枢神経系に大きなダメージをもたらすが、血中の

どのBCAA濃度が上昇しても毒性を示すとの結論は支持できない。実際、糖尿病、絶食時にはBCAAの上昇は認められるが、神経毒性は認められない (JTB)。

### (3) 残された課題と必要研究

#### i. 一般的課題

-BCAA過剰投与のヒトの感受性試験は、ラットより霊長類の方がより効率的に試験できるだろう (SMH)。げっ歯類を用いる場合、BCATmノックアウトやBDKノックアウトのトランスジェニック・モデルは、何が毒性代謝産物かの同定には適切な系であろう (SMH)。成長期ラットはヒト成人のモデルとして適切か、過剰のアミノ酸を含む試験ではラットは自由摂取が良いか、ミール・フィーディングが良いか、は今後の課題である (DHB)。

-BCAA代謝に影響する要因として、ライフサイクル、性差、栄養状態、摂取しているタンパク質の量・種類等が挙げられ、研究にあたっては十分な考慮が必要であろう (JTB)。個々に例示すると、ライフサイクルではBCAAはインスリン分泌を刺激するが、膵β細胞の応答は年齢に大きく依存する。Leuは子供では膵β細胞の応答が良く低血糖の原因になるが、成人では弱くなり、加齢に伴いほとんど消失してしまう。BCKDCはミトコンドリアで発現しているが、ヒト・ミトコンドリアの機能は加齢に伴い低下する (KSN)。加齢に伴うものに筋肉量の減少がある。BCAA分解の多くは筋肉で行われる。特に筋肉質なヒトではBCAAの代謝容量が大きい (JTB)。性差の影響については、ほとんどの動物試験で雄が使われているが、運動時の女性のマクロ栄養素の体内分布割合は男性のそれと異なることが知られている。女性は男性に比べて筋肉量が小さい傾向があり、このアミノ酸の代謝容量は小さくなるであろう (JTB)。

-BCAAの代謝は栄養状態に敏感である。BCAAの分解酵素には補酵素としてピリドキサルリン酸 (ビタミンB<sub>6</sub>) が必要である。ビタミン欠乏に陥りやすい高齢者ではこの点、特に注意が必要であろう (JTB)。食事タンパク質の影響に関しては、BCAAの過剰摂取による有害性の可能性は、摂取タンパク質レベルが高い場合に比べて低い場合 (marginal level) で非常に大きい。過剰LeuはKICを通じて作用するが、BCKDCを活性化してVal, Ileの分解を促進し、結果として血中Val, Ileレベルを下げる傾向がある。このVal, Ileの減少はタンパク質合成に影響し、タンパク質の要求量が高い成長期動物では影

響は顕著に出る。しかし、これは高タンパク質食では見られない (JTB)。また、げっ歯類の栄養実験では伝統的にカゼインが用いられているが、カゼインは溶解性が高く容易に代謝されるのでインバランスを起こしやすく、成長抑制を起こしやすい。この様なインバランスは、タンパク質源が卵アルブミンやラクトアルブミンでは起こり難い (JTB)。

#### ii. BCAA過剰摂取について：研究とバイオマーカー

-ヒトへのマイクロアレイの適用には、採取できる細胞が限られるので限界がある。しかし、将来この種の研究でモニターされるべき新規バイオマーカーを示せるであろう (TK, JTB)。

-サプリメントとしてのアミノ酸摂取のファーマコキネティクスについては半減期、代謝速度、代謝産物の生成速度などについての基本的情報がない。BCAAでは耐性テストが優先されるべきであろう (AGR)。

-BCAAは多くの医薬品と異なり、体で容易に代謝される通常の食事成分であるタンパク質の主要構成要素で、食事からの一日摂取量は成人で15~25gと推算される。サプリメントとしての5~10g/dは普通のヒトの代謝で容易に処理できる。しかし、代謝上の心配が全くないということではない (JDF)。

-BCAAは本質的に内臓による初回通過代謝 (first pass metabolism) がないので、多量に摂取するとこれらのアミノ酸の末梢組織での濃度が上昇することになる (JTB)。

-過剰であるかどうかを判定する理想的なバイオマーカーは、非常に特徴的な用量反応相関が見られることが必要であるが、今回の討論ではヒトではそのようなバイオマーカーは示されなかった (JTB)。“摂取” (exposure) のバイオマーカーも必要である。この点、尿中BCAA (同様にBCKA) が正確な摂取マーカーとなろう (最良のインデックスは24時間値)。注意しなければならない点は、腎機能に影響を受けることである。したがって、若い成人のデータをそのまま高齢者には適用できないことになる。BCAA投与試験での摂取のインデックスの点からも、尿中に排泄されるBCAAは摂取マーカーとして利用できる (JTB)。

-ヒトでの耐性の上限設定のための試験には、ヒトのホルモンとタンパク質代謝に関して有害な影響を及ぼさないBCAAの上限量を確認するため、血中ホルモンの測定とアイソトープを使用するタンパク質代謝の測定が含まれるべきである。

#### (4) 総合討論およびリスク評価の視点から

##### 1) 総合討論

-ヒトでBCAA 60 g/d までの経口摂取では有害性は見られない(～850 mg/kg/d)。ラット試験での NOAELはおよそ1,500 mg/kg/dであり、これに基づき安全率を100とすると、ヒトのADIはおよそ15 mg/kg/d (1:100)となる。したがって、ヒトではラットのデータから求められたADIの少なくとも50倍までは有害性がなく、耐性がある (JDF)。

-ヒトは通常個々のBCAAを単独で摂取することはない。この点を適用できる試験系は混合物の投与系だけであろう (JDF)。

-MSUD 関連研究から血中Leuの上限レベルを示唆できるかもしれない。脳核磁気共鳴画像診断法では、患者の血中BCAAの合計レベルで1,300  $\mu$  mol/L以下なら重篤な変化はないが、安全な血中 Leuレベルは400～500  $\mu$  mol/L以下であろう (FE)。BCKDCは神経細胞を含む細胞内で広く発現しているため、MSUD患者で見られる神経細胞の傷害はおそらく血中BCAAとBCKA、特にLeuの高濃度に起因している。正常な酵素を持つ健常者に大量のLeuやBCAAを与えた場合は異なる反応を示すかもしれない (FE)。

-Leu過剰摂取の影響はLeuの毒性代謝産物によるものではなく、LeuあるいはKICによる制御の変化によるものであろう (TK)。

-血中あるいは尿中LeuやKICは“過剰摂取”のマーカーになるだろう。しかし、有害作用のマーカーとして使えるかどうかは低投与量で試験されるべきだ (TK)。

##### 2) リスク評価の視点

###### ①Renwick博士のコメントから (AGR)

-本会議では、主に有害性確認と有害性特定の2点に焦点があてられた。これまでに発表された多くの研究は有害性の性質に集中しており、有害性を特定するための重要な要素である用量反応相関に関するデータはほとんどなかった。(健康危害を伴わない摂取量を確定するためには、正確な用量反応相関情報が必須) (AGR)。

-摂取量の評価も無視できない。通常の食事に上乗せして一度に多量に経口で摂取することが最も考えられるので、有害性確認はこの点に焦点をあてることが重要である。

-摂取する側の健康状態と年齢についての情報も必要である。

-BCAAは主にスポーツマンが摂取するケースが多いが、BCAAの有用性はこれだけか？ この点に答えるには、BCAAが生殖と発生過程に及ぼす影響の研究が必要。栄養素、特にアミノ酸では最重要データは動物の急性と亜慢性試験とおそらく生殖試験が必要であろう。

-毒性学者としては、栄養素と体内異物の試験は異なる立場をとるが、BCAAのヒト試験ではBCAAレベルは通常食事摂取由来の2～4倍である。この値はリスク評価の立場からすると、治療目的以外に用いられる物質の安全率としては充分高いとは言い難い。

###### i) 栄養素の試験・研究上の重要な点

試験に用いる動物種は適切か？ 種差は十分に解明されたか？ 種間の安全率10は、他の適切な値で代えうるか？ すべての人が摂取するのか？ もし、摂取する対象が一部の限られたグループの人なら、個人差の安全率10はいくつにまで下げられるか？ 代謝についての個人差が明らかな場合、この知見は安全性評価の際に考慮されるか？ 機能的遺伝子多型が同定されたとしても、有害影響の発現の観点からその臨床的意義を確認する必要がある(危険な状態にある人間が自らの遺伝子多型を自覚していない場合には、一般的にリスク評価として考慮されるべきである)。血中あるいは尿中のBCAAやBCKAは摂取 (exposure) のバイオマーカーとして使えるか？ もし摂取のバイオマーカーと有害性に強い関連が見られたら、同じバイオマーカーをその有害性のバイオマーカーに使えるか？

###### ii) 動物試験のデザインに関して

-どの種がよいか？ 投与の仕方は？ 投与期間は？ 試験はアミノ酸単独か、それとも混合物か(単純に栄養的インバランスを起こすことを避ける)？

種々の考えられる有害性が報告されたが、それらの中で木村博士のメタボロミックスに関する発表は問題の解決に向けた多くの興味ある手がかりを与えた。また主成分分析では、Ileやケト酸レベルと血中トランスフェラーゼや尿素態窒素 (BUN) の上昇などの毒性影響とみなされる変化との間に相関がみられた。しかし、明確な毒性変化を伴わない分析値だけの变化を健康影響の観点からどのように解釈すべきか？

-2週試験で明確な有害性の証拠が無い例では13週間試験でも影響がみられない。

###### ②Walker博士のコメントから (RW)

-通常、非栄養素のADIを算出する場合、すべてのグル

ープの人々の保護を考える。けれども、診断が容易なPKU等の特殊な遺伝子多型のグループは一般のリスク評価の対象から除外してもよいが、その場合は除外する根拠を示す必要がある。BCAAの場合、サプリメントの主たる利用者はスポーツマンである。この場合、一般の人々にも上限レベルを設定する必要があるのだろうか？行政の立場からは、例外なしの上限設定を目指すだろう。

### ③その他フロアーからのコメント

-適切な動物試験のデザインに関するコメント：投与方法については、自由摂取か混餌投与（meal feeding）かは重要な問題である。必ずしも、ヒトの摂取パターンに近い混餌投与（meal feeding）が良いとは限らない。動物本来の食性を変えてヒトのパターンに合わせることで、コルチコステロンの分泌など生理的要因の日周変動が大きく変わる可能性がある。

-適切なヒト試験のデザインに関するコメント：倫理的配慮、用量の選択とその用量反応相関解析の必要性、個別のエンド・ポイントとしてグルコースのホメオスタシス、脳神経への影響、コレステロール代謝などに対してコメントがなされた。

-栄養素の一般的なリスク評価：BCAAは天然の化合物、体内構成成分、食品成分であり、臨床試験データでは検出できるほどの有害性は見られないし、有害性を暗示するような証拠も見られない。ラット試験での無作用量（NOAEL）に安全率1/100をかけると、ヒトでの必要量以下になってしまう。したがって、これには動力学データ（Kinetic data）を使うのが良い。血中濃度データは種間比較での不確実性（Uncertainty）を減少させうるし、ヒトで十分なデータがあればヒト個人間の変動も小さくできる。毒性学者は、ヒトのデータがない場合は動物試験に依存するが、アミノ酸の場合にはできるだけヒトのデータを使うことが良いであろう。受容される安全率は、その作用の性質と可逆性による。すなわち、摂取を止めれば戻るコレステロールの上昇よりは、不可逆的な神経への影響の方が懸念は大きくなる。

## 3. ま と め

今回のワークショップの内容は、前回同様その詳細が *Journal of Nutrition Supplement Issue* として本年6月に刊行された。また、本年10月には第5回のワークショップがロサンゼルスにて開催される予定である。第4回に続

き具体的アミノ酸に絞り、動物モデルとバイオマーカー、さらに動物試験データからいかにヒト試験に適用するかの議論にまで展開することが期待されている。

今後も組織委員の先生を中心に、Young博士の遺志を継いでワークショップを通しての活動は継続してゆく。皆様の一層のご支援をお願いしたい。（支援をしている国際アミノ酸科学協会の連絡先：電話：03-3537-7021、E-mail：esato@icaas-org.com）

### 略語一覧（本文中に説明がないもの）

ADI: acceptable daily intake

BBB: blood-brain barrier

BDK: BCKDC-Kinase

BDP: BCKDC-Phosphatase

BCAA: branched-chain amino acid（分岐鎖アミノ酸）

BCAcyl-CoA: branched chain acyl coenzyme A

BCATc: cytosolic branched chain aminotransferase

BCATm: mitochondrial branched chain aminotransferase

BCKDC: branched chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase complex（分岐鎖 $\alpha$ -ケト酸脱水素酵素複合体）

Ile: isoleucine

KIC:  $\alpha$ -ketoisocaproate

Leu: leucine

MSUD: maple syrup urine disease

NOAEL: no observed adverse effect level

PKU: phenylketonuria

Val: valine

### 人名

AGR: Andrew G. Renwick

DEM: Dwight E. Matthews

DHB: David H. Baker

FE: Fumio Endo

JDF: John D. Fernstrom

JTB: John T. Brosnan

KSN: K. Sreekumaran Nair

MY: Marc Yudkoff

RAH: Robert A. Harris

RW: Ronald Walker

SMH: Susan M. Hutson

TK: Takeshi Kimura

“4th Workshop on the Assessment of Adequate Intake of Dietary Amino Acids”  
- Animal Models (and Biomarkers) for Assessing Adequate Dietary Intake of Branched-Chain Amino Acids (BCAA) -

Program

First Day October 28, 2004

Introduction: Dr. Dennis M. Bier (USDA/ARS Children's Nutrition Research Center,  
Baylor College of Medicine, Houston, USA)

Introductory Lecture: An overview of the molecular and biochemical basis of leucine/BCAA catabolism  
Dr. Robert A. Harris (Indiana University, Indianapolis, USA)

Session I: Differences between nutritional versus toxicological effects

Session Chair: Dr. John D. Fernstrom (University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA)  
and Dr. Yuzo Hayashi (NPO Communication Center for Food and Health Sciences, Tokyo,  
Japan)

1. Brain amino acid requirements and toxicity: The example of leucine  
Dr. Marc Yudkoff (The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, USA)
2. Effects of branched-chain amino acids on brain function  
Dr. John D. Fernstrom
3. Hormonal and peptide signaling effects  
Dr. K. Sreekumaran Nair (Mayo Clinic, Rochester, USA)
4. Modifying effect of essential amino acids in chemical carcinogenesis  
Dr. Hideki Wanibuchi (Osaka City University, Osaka, Japan)

Session II: Biomarkers for nutritional effects and toxicity

Session Chair: Dr. Motoni Kadowaki (Niigata University, Niigata, Japan)  
and Dr. Andrew G. Renwick (University of Southampton, Southampton, UK)

1. The role of leucine in the regulation of protein metabolism  
Dr. Peter J. Garlick (University of Illinois, Champaign, USA)
2. Interactions among BCAAs, with reference to establishing safe intakes  
Dr. Susan M. Hutson (Wake Forest University, Winston-Salem, USA)
3. Markers associated with inborn errors of metabolism of BCAA and  
their relevance to upper levels of intake in healthy people  
Dr. Fumio Endo (Kumamoto University, Kumamoto, Japan)
4. Transcriptomics & metabolomics of BCAA excess  
Dr. Takeshi Kimura (Ajinomoto Co., Inc., Tokyo, Japan)

General Discussion 1:

Facilitators: Dr. John T. Brosnan (Memorial University of Newfoundland, Canada)  
and Dr. Kyoichi Kishi (The University of Tokushima, Tokushima, Japan)

2nd Day, October 29, 2004

Session III: How similar are animals to humans with respect to BCAA metabolism

Session Chair: Dr. David H. Baker (University of Illinois, Champaign, USA)  
and Dr. Fumio Endo

1. Clinical and quantitative observations of BCAA dosing in humans  
Dr. Dwight E. Matthews (The University of Vermont, Burlington, USA)
2. Tolerance for branched-chain amino acids in experimental animals and humans  
Dr. David H. Baker
3. Interrelationship between physical activity and BCAA  
Dr. Michael Gleeson (Loughborough University, Leicestershire, UK)
4. BCAA & liver disease  
Dr. Giulio Marchesini (University of Bologna, Bologna, Italy)

General Discussion 2:

Facilitators: Dr. Andrew G. Renwick and Dr. Ronald Walker (University of Surrey, Surrey, UK)

General Discussion 3: “Dr. Cynober's protocol”

Facilitators: Dr. Andrew G. Renwick and Dr. Ronald Walker

Closing Remarks: Dr. Luc A. Cynober (Hotel-Dieu Hospital and Paris 5 University, Paris, France)

## 略歴

### 門脇 基二(かどわき もとに) 農学博士

1975年	東京大学農学部 卒業
1979年	東京大学大学院農学系研究科博士課程 中退
1979年	東京大学農学部助手
1990年	米国ペンシルバニア州立大学医学部研究員
1993年	新潟大学農学部助教授
1998年	新潟大学農学部教授
2004年	新潟大学自然科学系(農学部)教授 生命・食料科学系列長

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

### 佐藤 英二(さとう えいじ)

1963年	東北大学工学部 卒業
1965年	東北大学大学院修士課程 修了(応用化学専攻)
1965年	味の素株式会社 入社 中央研究所配属
1973年	味の素株式会社 本社製品評価室勤務
1977年	味の素株式会社 ワシントンDC事務所駐在
1980年	味の素株式会社 本社製品評価室勤務
1986年	味の素株式会社 欧州本部(パリ)駐在
1991年	味の素株式会社 本社製品評価室勤務
1992年	味の素株式会社 本社品質保証部製品評価グルー プ長
2000年	国際アミノ酸科学協会専務理事

### 林 裕造(はやし ゆうぞう) 医学博士

1954年	東京医科歯科大学医学部 卒業
1960年	東京医科歯科大学大学院医学研究科 修了
1960年	塩野義製薬株式会社研究所主任研究員
1964年	米国ウィスコンシン州立大学医学部研究員
1972年	塩野義製薬株式会社研究所次長
1975年	(財)食品薬品安全センター秦野研究所試験部長
1980年	国立衛生試験所病理部長
1991年	国立衛生試験所安全性生物試験研究センター長
1995年	北里大学薬学部客員教授
2000年	(財)実験動物中央研究所学術顧問

中央環境審議会特別委員、日本薬理学会評議員、日本病理学会評  
議員、ILSI本部理事

## フラッシュ・レポート

### ILSI-HESI タンパク質のアレルゲン性に関する技術委員会 バイオインフォマティクスに関する専門者会議

国立医薬品食品衛生研究所

機能生化学部

手島 玲子

ILSI-HESI (国際生命科学協会環境保健研究所) のタンパク質アレルゲン性評価技術委員会 (ILSI-HESI Protein Allergenicity Technical Committee) 主催のバイオインフォマティクスに関するワークショップ (International Bioinformatics Workshop) が、スペイン、マヨルカにおいて、2005年2月23～24日に開かれた。本会議は、既知のアレルゲンや毒素と新規産生タンパク質の構造相同性を予想するのに有用なバイオインフォマティクス手法を評価するためのもので、日本からは、関西福祉科学大学 小川正先生、藤田保健衛生大学 宇理須厚雄先生と私の3名の参加があり、産官学の参加者あわせて全体で、44名の参加があった。プログラムは、以下の通りである。

#### プログラム

2月23日 (水)

1. Workshop Welcome and HESI Overview
2. Food Allergy Review and Open Discussion  
Dr. Wosley Burks, Duke University (USA)
3. Assessment Methodology for Evaluating Novel Proteins and Open Discussion  
Dr. Steve Taylor, Nebraska Univ. (USA)
4. Introduction to Bioinformatics and Bioinformatics Open Discussion  
Dr. Pinar Kondou, IONTEK, Inc., (Turkey)
5. Allergen Databases and Open Discussion  
Dr. Steve Gendel, FDA NCFST (USA)
6. Structural Biology and Open Discussion  
Dr. Rob Aalberse, CLB (Netherlands)
7. IgE Cross-Reactivity and Open Discussion  
Dr. E. F. Knol, Utrecht Med. Univ. (Netherlands)

2月24日 (木)

8. IgE Binding Data and Its Utility in Bioinformatics and Open Discussion  
Dr. G. Bannon, Monsanto Comp. (USA)
9. Allergen-Specific IgE Testing and Open Discussion  
Dr. Ronald van Ree, CLB (Netherlands)
10. Serum IgE Testing and Open Discussion  
Dr. L. Poulsen, National University Hospital (Denmark)
11. Development of Final Manuscript, Workshop Summary and Next Steps



世界的に遺伝子組換え技術を利用して開発された農作物の実用化が進んでおり、我が国でも、ダイズ、トウモロコシ等の遺伝子組換え食品並びに、それらを原料とする加工食品が流通するようになってきているが、導入された組換えタンパク質が、アレルギー誘起性を持つか否かの検討を行うことは、安全性評価のうえでの重要な判断基準となる。安全性評価の国際的動向としては、1999年から2003年にかけて、コーデックス (Codex) 食品規格委員会 (国連食糧農業機関 (FAO) と世界保健機関 (WHO) 合同設立国際政府間組織) では、バイオ食品特別部会が設置され、バイオ食品について必要な基準、指針あるいは勧告を策定することとなり、2002年3月に横浜で開催された第3回特別部会で採択された「組換えDNA植物由来食品の安全性評価の実施に関するガイドライン案」はステップ8に進められ、この中で、アレルギー誘発性の評価も付属文書として添付され議論されている。主な評価項目は、(1) 新規産生タンパク質と、既知のアレルゲンとの一次配列の相同性の比較、(2) 新規産生タンパク質の消化抵抗性 (特にペプシン抵抗性) 並びに物理化学的処理に対する安定性の検討、(3) 特異的アレルギー患者血清または標的患者血清を用いる新規産生タンパク質に対するIgE抗体の存在の有無のスクリーニングが挙げられ、検討項目として、動物モデルの使用の推奨等が述べられている。このガイドライン案は、2003年7月にローマで開催されたCodex総会で、遺伝子組換え食品の安全性評価のガイドライン ([ftp://ftp.fao.org/codex/alinorm03/al03\\_34e.pdf](ftp://ftp.fao.org/codex/alinorm03/al03_34e.pdf)) として採択されている。

この中で、タンパク質の既知のアレルゲンとの一次配列の相同性の比較に基づくアレルゲン性予測については、FASTA (a-fast approximation to Smith-Waterman 相同性検索; 長い配列の類似性を保っているものを検索) またはBLASTP (basic local alignment search tool for proteins 相同性検索; 局所的に高い類似性を有するものの検索) 等様々なアルゴリズムを用いて検査を行い、包括的な構造的類似性を予測すべきであるとされ、具体的には、1) クエリタンパク質の80またはそれより多いアミノ酸部分で、既知アレルゲンの35%以上の同一性が認められるか、また、2) 直線エピトープを示す可能性のある配列を明らかにするために、段階的な連続する同一のアミノ酸部分の検査 (クエリタンパク質の6~8残基の連続するアミノ酸が既知アレルゲンと完全一致するか) の手法を用いることが、推奨されている。

ILSI/IFBC (International Food Biotechnical Council) では、1996年より、新規タンパク質のアレルゲン性評価法の議論を続けており、今回のワークショップでは、新規タンパク質のアレルゲン性を予測するための、バイオインフォマティクス手法の最近の進歩について概観し、また、対照に用いる既知アレルゲン・データベースの信頼性ならびにあるべき姿について議論を深めること、およびバイオインフォマティクス手法だけで予測できない場合に必要となる患者血清を用いて、既存のアレルゲンとの交差反応性を検討する *in vitro* 評価法についてもあわせて議論がなされた。

以下、今回の会議の主な議論の内容を記す。

プログラム5の有用なアレルギー・データベース総論では、現在の主要なアレルゲン・データベース (FARRP (official site of the food allergy research and resource program ネブラスカ大学が維持しているアレルゲン・データベース), Allergome (A database of allergenic molecules イタリア・アレルギー・データ研究所Dr. A. Mari作成のアレルゲン分子のデータベース), SDAP (Structural database of allergenic proteins テキサス医科大学作成のアレルゲン・データベース) 等) の紹介および、アレルゲン・データベースの維持に重要と思われる点が議論された。主な点は、(i) データの正確さ、(ii) データベースに掲載されているタンパク質が、アレルゲンであるというクライテリアを明確にする (IgE binding, clinical data *et al.*)、(iii) updateをどの程度の頻度で行うか、(iv) updateの経歴を残しておくか、(v) データの品質管理をどのように行うか (場合に応じて、外部評価委員を設ける等)、(vi) アレルゲンのアイソタイプをどこまで網羅するか、(vii) どのように新規タンパク質のアレルゲン性を予測するための新しい手法を取り入れてゆくか、(viii) タンパク質の立体エピトープの扱いをどのようにするか、等であった。

プログラム4のバイオインフォマティクス手法によるアレルゲン性の評価手法については、上述の2002年3月のFAO/WHOで議論された2つの手法以外に、ベルン大学Stadler博士らの提唱している motif based prediction 手法、立体構造を考慮に入れた評価手法等の有用性が議論された。

プログラム8の特異的IgE結合試験では、新規タンパク質と既知アレルゲンとの交差反応性を検討するために必要となる既知抗原に特異的に反応するIgE抗体を有する患者血清の確保の必要性が議論された。また、糖タンパク質の既知アレルゲンとの交差反応性を評価するに際し、アミノ酸で構成されるエピトープ部位の共通性を考慮するのみでなく、糖鎖部位の交差反応性 (CCD: cross-reactive carbohydrate determinants) も考慮する必要性が議論された。

このワークショップで得られた成果は、以下の10項目について、抄録誌としてまとめ、評価者のいる雑誌へ投稿する予定であるとのことで、1章 食物アレルギー総論 Dr. W. Burks、2章 新規タンパク質のヒトへのアレルゲン性を評価するための方法の進歩に関する総論 Dr. S. Talyer、3章 バイオインフォマティクス手法に関する紹介 Dr. P. Kondou、4章 マスト細胞や好塩基球細胞のIgE受容体を架橋形成させることのできるタンパク質としての最低の大きさ Dr. E. F. Knol、5章 交差反応性を評価するための構造生物学 Dr. R. Aalberse、6章 有用なアレルゲンデータベース総論 Dr. S. Gendel、7章 IgE結合活性の評価とバイオインフォマティクスへの応用 Dr. G. Bannion、8章 特異的IgE結合試験と、食物アレルギーの診断への応用 Dr. R. van Ree、9章 血清IgE結合試験と、バイオインフォマティクス手法の一致について Dr. L. Poulsen、10章 まとめ Dr. R. Aalberse がそれぞれ担当することとなった。

以上、2日にわたり、各国専門者の間で、熱の入った有意義な討論がなされた。新規産生タンパク質のアレルゲン性の予測において、動物モデルでの予測が難しい現状であるので、バイオインフォマティクス手法によるアレルゲン性の予測手法は今後とも重要な位置を占めるものと思われる。今後とも、開発が進むことが予想されるバイオテクノロジー応用食品の安全性評価のために、バイオインフォマティクス手法の導入によるアレルゲン性評価手法の精度をあげるために、国際的な議論を継続してゆくことが重要と結論づけられた。

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

### ILSI-IFBiC / ILSI Japan Symposium and Workshop

前ILSI Japan事務局長  
福富 文武

モダン・バイオテクノロジー、特に遺伝子組換え技術によって開発された農作物は、世界的にその栽培が進み、国際的な農作物市場においてもしっかりと定着してきた。これらの農作物は、従来の農作物と成分が等価であり、いわゆる「実質的同等性」という基本的な概念に基づいた評価法によって安全性を評価されたものが市場に提供されている。

モダン・バイオテクノロジーにおいて次のフェーズとして期待され、研究開発が進められているものとして、栄養学的な改良を加えた農作物があり、近い将来、世界市場に出現することが予測されている。これら栄養学的な改良を加えたバイオテクノロジー食品の評価については、改良（強化）された栄養成分の栄養価評価、ならびにこれまで行われてきた「実質的同等性」の考えに基づく安全性評価法の適用の可能性を含む安全性評価の両面からの検討が必要となる。

ILSI本部におかれた国際食品バイオテクノロジー委員会 (International Food Biotechnology Committee ; IFBiC) のタスクフォースは遺伝子組換え食品の安全性評価法をまとめた国際食品バイオテクノロジー評議会 (International Food Biotechnology Council ; IFBC) からの取り組みを引き継いで、1980年代に設立された。次のフェーズのバイオテクノロジー食品の評価法について、世界中の専門家による検討を経て、「バイオテクノロジー

ーにより栄養改善した食品および飼料の栄養ならびに安全性アセスメント」(Nutritional and Safety Assessments of Foods and Feeds Nutritionally Improved through Biotechnology) を取りまとめ、その論文を米国食品工学会 (Institute of Food Technologist ; IFT) の「食品科学と食品安全に関する包括的レビュー」(Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety) として刊行した。

ILSI IFBiC は、この次フェーズのバイオテクノロジー食品の栄養ならびに安全性評価に関する論文の内容について広く紹介して、行政、科学、産業等の各界からの科学的なコメントを求めるため、これまでフランス (OECDならびにEU) およびアルゼンチン (アルゼンチンおよびブラジル) においてシンポジウムとワークショップを開催してきた。

そしてこのたび、農作物の輸入大国である日本の関係各界における科学者との意見交換を目的に、シンポジウムならびにワークショップが開催された。この課題は、いずれわが国においても重要なものとして捕らえられることが予測されるため、シンポジウムは大阪および東京の2会場で開催し、さらに日本の科学者からの意見を求めるためのワークショップを東京で開催した。

#### Kinki-Bio & ILSI Biotechnology Symposium

Nutritional and Safety Assessment of Foods and Feeds Nutritionally Improved through Biotechnology

May 23, 2005 10:00-16:10

Osaka Science & Technology Center

Sponsored by NPO-Kinki Bio-Industry Development Organization ( Kinki-Bio )

International Life Sciences Institute ( ILSI )

#### PROGRAM

10:00 Welcome

歓迎挨拶

Takaharu Tanaka, ILSI Japan & Kinki-Bio, Japan

10:10 Scientific Contribution of ILSI in the Safety Evaluation of Food Biotechnology:

ILSIのバイオテクノロジー食品の安全性評価への取り組み

Lucyna Kurtyka, ILSI, USA

11:10 Development of Iron-fortified Rice

鉄強化したコメの開発

Toshihiro Yoshihara, Central Research Institute of Electric Power Industry, Japan

12:00 Lunch

13:00 Biotechnology Improved Nutrition

バイオテクノロジーによる栄養改善

Martina McGloughlin, University of California, Davis, USA

13:45 Safety Assessment of Nutritionally Improved Foods and Feeds Developed

Through The Application of Modern Biotechnology

モダンバイオテクノロジーの応用によって栄養改善した食品及び飼料の安全性評価

Ian Munro, Cantox, Canada

14:30 Nutritional Assessment Process for Nutritionally Improved Food Crops

栄養改善した農作物の栄養評価法

Bruce Chassy, University of Illinois, USA

15:15 GM ingredients in Animal Nutrition  
家畜の栄養とGM栄養成分  
Richard Phipps, University of Reading, UK

16:00 Closing Remarks  
閉会挨拶  
Yoichi Konishi, ILSI Japan & IFSTP

16:10 Adjourn  
閉会

.....  
ILSI Biotechnology Symposium

Nutritional and Safety Assessment of Foods and Feeds Nutritionally Improved through Biotechnology

May 24, 2005 10:00 - 18:30

Tokyo Metropolitan Art Space

Sponsored by :International Life Sciences Institute ( ILSI )

ILSI International Food Biotechnology Committee ( ILSI IFBiC )

ILSI Japan Branch ( ILSI Japan )

PROGRAM

10 :00 Welcome  
歓迎挨拶

Shuichi Kimura, ILSI Japan

10 :10 Overview of ILSI, ILSI IFBiC and Task Force Project  
ILSI IFBiC とその活動

Kevin Glenn, ILSI IFBiC, USA

10:40 Biotechnology Improved Nutrition  
バイオテクノロジーによる栄養改善

Martina McGloughlin, University of California, Davis, USA

11:25 Development of Iron-fortified Rice  
鉄強化した米の開発

Toshihiro Yoshihara, Central Research Institute of Electric Power Industry, Japan

11:55 High Tryptophan Rice for Feed  
飼料用に開発した高トリプトファン米

Kyo Wakasa, Tokyo University of Agriculture, Japan

12:25 Q & A

12:40 Lunch

13:40 Safety Assessment of Nutritionally Improved Foods and Feeds Developed  
Through The Application of Modern Biotechnology

モダンバイオテクノロジーの応用によって栄養改善した食品及び飼料の安全性評価

Ian Munro, Cantox, Canada

14:25 Nutritional Assessment Process for Nutritionally Improved Food Crops  
栄養改善した農作物の栄養評価

Bruce Chassy, University of Illinois, USA

- 14:55 GM Feed Ingredients in Animal Nutrition  
動物の栄養とGM栄養成分  
Richard Phipps, University of Reading, UK
- 15:25 Q & A
- 15:40 Break
- 16:00 Role of Analytical Techniques in Identifying Unintended Effects in Crops  
意図しない影響を確認するための分析技術の役割  
Ray Shillito, ILSI IFBiC, USA
- 17:00 The Feasibility of Postmarket Monitoring of Foods Derived through  
Biotechnology to Identify Effects on Human Health  
バイオテクノロジー食品のヒトの健康に対する影響を確認するための上市後のモニター  
Ian Munro, Cantox, Canada
- 18:00 Q & A
- 18:15 Closing Remarks  
まとめ  
Lucyna Kurtyka, ILSI, USA
- 18:30 Adjourn  
閉会

.....

ILSI Workshop on Biotechnology

Nutritional and Safety Assessment of Foods and Feeds

Nutritionally Improved through Biotechnology

May 25, 2005

Todofuken Kaikan

Sponsored by :International Life Sciences Institute ( ILSI )

ILSI International Food Biotechnology Committee ( ILSI IFBiC )

ILSI Japan Branch ( ILSI Japan )

PROGRAM

Plenary Session

- 10 :00 Welcome  
Lucyna Kurtyka, ILSI, USA
- 10 :15 Nutritional Assessment Process for Nutritionally Improved Food Crops  
Bruce Chassy, University of Illinois, USA
- 10:45 GM Feed Ingredients in Animal Nutrition  
Richard Phipps, University of Reading, UK
- 11:45 Q & A
- 12:00 Lunch
- 13:00 Breakout Group Discussion  
Group A : Approaches to the Safety Assessment of Nutritionally Improved  
Foods and Assessing the Impact on Human Nutrition  
Group B : Approaches to the Nutritional Assessment of Animal Feeds

Plenary Session

14:30 Report from the Breakout Groups

15:30 Closing Remarks

シンポジウムでは、まずILSIバイオテクノロジー食品委員会による取り組み、ならびにこの度のシンポジウム開催に至った背景について、Lucyna Kurtyka 女史（大阪）およびKevin Glenn博士（東京）が紹介した。ついで、カリフォルニア大学デービス校のMartina McGloughlin博士による「モダン・バイオテクノロジーによる栄養改善」と題して、世界におけるモダン・バイオテクノロジーによる研究開発の最前線に関する講演、カナダのキャンプトックスのIan Munro博士による「モダン・バイオテクノロジーの応用によって栄養改善した食品および飼料の安全性評価」のあり方の講演、イリノイ大学のBruce Chassy博士による「栄養改善した農作物の栄養評価」



ILSI 本部でIFBiC 担当のL. Kurtyka 女史

の考え方に関する講演、英国レディング大学のRichard Phipps博士による「動物の栄養とモダン・バイオテクノロジー飼料」の栄養評価の考えの講演、ILSI IFBiCのRay Shillito博士による「農作物における意図しない影響を確認するための分析技術の役割」の講演、カナダのIan Munro博士による「バイオテクノロジー食品のヒトの健康に対する影響を確認するための上市後のモニター」に関する講演が行われた。

さらに、日本でこのようなバイオテクノロジー食品および飼料を開発している研究者の立場から、電力中央研究所の吉原利一博士による「モダン・バイオテクノロジーによる鉄強化米の研究開発」および東京農業大学の若狭暁博士による「動物飼料用に開発した高トリプトファン米」の講演も行われた。

一方、ワークショップでは、前日のシンポジウムにおける講演内容を踏まえ、モダン・バイオテクノロジーによって得られた栄養改善食品ならびに飼料の栄養および安全性評価について、ラウンドテーブル形式による討論を行った。この討論には、同分野における日本の研究者にも参加していただき、活発な討論が繰り広げられた。



ワークショップ・食品グループの討論



ワークショップ・飼料グループの討論

ワークショップ参加「食品グループ」

吉原利一（電力中央研究所）、日野明寛（食品総合研究所）、高岩文雄（農業生物資源研究所）、小関良宏（東京

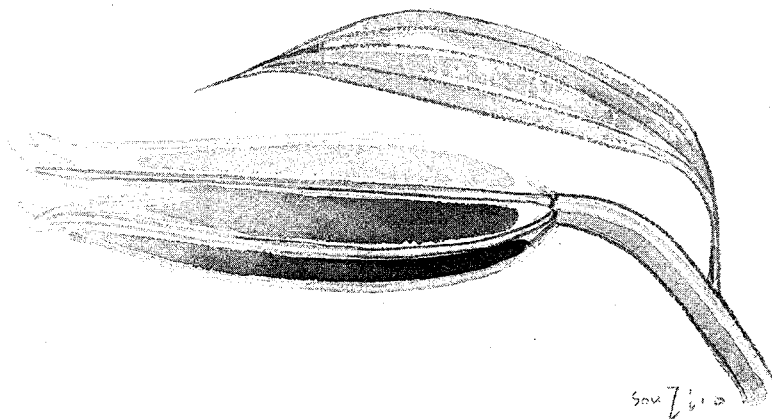
農工大学)、B. Chassy (イリノイ大学)、I. Munro (キャントックス)、R. Shilitto (ILSI-IFBiC)、笠井美恵子 (ILSI Japan)、中井修一 (ILSI Japan)

ワークショップ参加「飼料グループ」

若狭 暁 (東京農業大学)、高田良三 (畜産草地研究所)、高溝 正 (畜産草地研究所)、R. Phipps (レディング大学)、M. McGloughlin (カリフォルニア大学デービス校)、K. Glenn (ILSI IFBiC)、L. Kurtyka (ILSI IFBiC)、武元綾乃 (ILSI Japan)、J. Breen (ILSI Japan)

今回のテーマである次世代のニュー・バイオテクノロジー食品および飼料の栄養評価ならびに安全性評価については、近い将来、そうした商品の上市が予測されていることから、その評価法は、関係する行政、学界、産業界の関係者にとって極めて関心の高いものであった。その意味で、内閣府食品安全委員会、厚生労働省、農林水産省およびそれらにおける専門委員会の専門家の参加を得ることができ、実質的な討論が行われた。

なお、このシンポジウムならびにワークショップの詳細は、追って本誌でも紹介される予定。



●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
2005.4.27	帝人ファーマ(株)	事業開発室長兼事業開発部長 坂内 清	事業開発室長兼事業開発部長 竹下 徹
2005.5.11	シンジェンタ ジャパン(株)	代表取締役社長 マイケル ケスター	シンジェンタシード(株)社長 矢込 俊吾
2005.6.14	森永乳業(株)	栄養科学研究所長兼 生物科学研究所長 高瀬 光徳	栄養科学研究所長 田村 吉隆
2005.6.16	味の素ゼネラルフーズ(株)	商品開発研究所長 金子 正行	研究所長 井村 直人

II. ILSI Japanの主な動き (2005年3月～2005年6月)

※特記ない場合の会場はILSI Japan会議室

- 3月 2日 運営委員会
- 3月 9日 食品安全研究部会／アレルギー分科会
- 3月14日 ニュートリゲノミクス連携会議
- 3月16日 食品安全研究部会／食品リスク研究分科会
- ” 肥満タスクフォース講演会
- 3月18日 炭水化物研究部会
- 3月29日 食品安全研究部会／微生物分科会
- 4月 5日 ニュートリゲノミクス連携会議
- 4月11日 HESI懇談会
- 4月12日 国際協力委員会
- 4月14日 運営委員会
- 4月15日 ILSI CHP Japan／IDEA & SWAN連絡会
- 4月19日 肥満タスクフォース
- 4月20日 ニュートリゲノミクス連携会議
- 4月22日 GRプロジェクト連絡会
- ” 炭水化物研究部会
- 4月26日 バイオテクノロジー研究部会
- 4月27日 寄付講座「機能性食品ゲノミクス」研究連絡会
- 5月 6日 「栄養学レビュー」編集委員会



5月12日	食品安全研究部会／食品リスク研究分科会	
5月14日	日本栄養食糧学会サテライトシンポジウム	(東京農業大学)
	肥満タスクフォース主催「Weight Control and Disease Prevention」	
5月16日	シンポジウム「地域・職域におけるこれからの健康づくり事業」	(丸の内マイプラザホール)
〃	バイオテクノロジー研究部会	
5月18日	第5回食品リスク研究講演会	(プラザエフ)
5月19日	部会長会議	
〃	肥満タスクフォース	
〃	運営委員会	
5月23日	バイオテクノロジー・シンポジウム	(大阪科学技術センター)
5月24日	バイオテクノロジー・シンポジウム	(東京芸術劇場)
5月25日	バイオテクノロジー・ワークショップ	(都道府県会館)
5月27日	香料研究部会	
5月30日	食品機能性研究会打合せ	
5月31日	炭水化物研究部会	
6月 8日	茶類研究部会打合せ	
〃	理事会	
6月 9日	食品機能性研究会	
6月13日	PAN報告会	
6月14日	国際協力委員会	
6月17日	GRプロジェクトキックオフミーティング	(食品総合研究所)
6月21日	運営委員会	
6月28日	食品安全研究部会／微生物分科会	
〃	第3回肥満タスクフォース	(花王(株)研究所)
6月29日	食品安全研究部会／オフフレーバー分科会	(サントリー)
〃	日本トキシコロジー学会ランチョンセミナー	
	ILSI HESIのDr. Holsappleによる講演	(タワーホール船堀)

### Ⅲ. ILSIカレンダー

#### 第5回Codexバイオテクノロジー部会

2005年9月19日(月)～23日(金)

千葉、幕張

#### 第27回Codex栄養特殊用途食品部会

2005年11月21日(月)～25日(金)

ドイツ、ボン

#### ILSI第1回ニュートリゲノミクス国際会議

2005年12月7日(水)～9日(金)

シンガポール

## IV. 発刊のお知らせ

### 第4回「栄養とエイジング」国際会議 「ヘルスプロモーションの科学」

木村 修一・桑田 有 監修

日本国際生命科学協会 編

内容：第1章 世界の健康増進政策「概要と進行状況」

21世紀の日本の新健康政策『健康日本21』

ヘルシーピープル——

健康的なライフスタイル：米国の健康に関する課題

地域における健康施策の成功例

第2章 生活習慣病予防と健康増進プログラム

肥満にならない健康な人々の国家を築く——

シンガポールの例

ILSI-PANプロジェクト研究

生活習慣病予防を目的とした職域保健支援プログラムの開発——

6ヵ月間のプログラム介入効果

介護予防のための健康増進プログラム——

地域高齢者における老年症候群の予防

活動的なアメリカ (America on the Move™) ——

健康的な生活習慣を目指した共同体組織

生活習慣病の予防、治療における運動・栄養の役割

第3章 栄養改善効果と評価指標

生活習慣病の一時予防とその評価指標——栄養アセスメント

肥満と糖尿病ケアに運動と栄養が果たす効果

高脂血症へのアプローチとその評価

第4章 ニュートリゲノミクスが拓く健康づくり

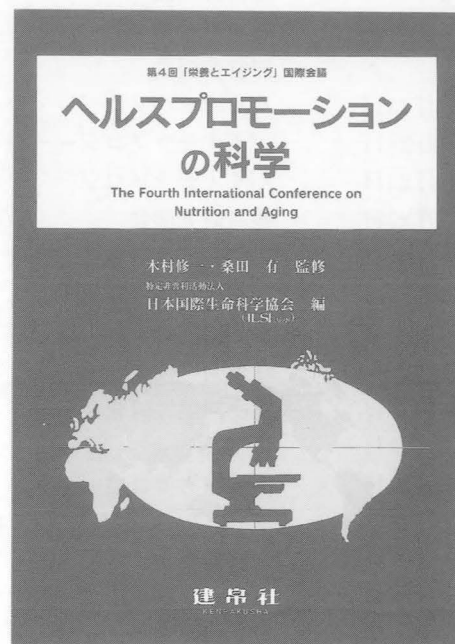
病気の予防・治療戦略におけるニュートリゲノミクスの重要性

ゲノムサイエンスからみた食物摂取効果の評価展望と可能性

有効性と安全性を測る新しいバイオマーカーにおけるニュートリゲノミクスと栄養システム生物学の役割

長鎖脂肪酸の遺伝子発現に及ぼす作用のDNAアレイ解析

ビタミンD受容体遺伝子多型からみた骨粗鬆症の栄養指導



定価：4,200円（税込） ILSI Japan会員は2割引（3,360円）でお分けしています。

ILSI Japan事務局にご注文下さい。

## 栄養学レビュー (Nutrition Reviews日本語版)

第13巻 第3号 (2005/SPRING)

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

定価：2,205円（税込）（本体：2,100円 送料：210円/冊）

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

## V. ILSI Japan 出版物

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

下記以前の号についてはILSI Japanホームページをご覧ください。

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

### ○ 定期刊行物

【イルシー】

イルシー 82号

- ・これからの食品研究を考える  
 「食を基盤とした健全で快適な社会（食基盤社会）の創造を目指して」
- ・シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」 —9—  
 ココアの抗肥満作用のDNAマイクロアレイ解析
- ・中性子放射化分析法を用いた食用海藻に含まれる元素の分析
- ・「環境ホルモン」問題の科学的本質を問う
- ・食品中に残留する動物用医薬品の規制の現状と残留実態
- ・PASSCLAIM最終全体会議報告
- ・2005年度ILSI Japanライフサイエンス研究活動計画
- ・2005年度ILSIグローバル（本部）総会 報告
- ・フラッシュ・リポート  
 遺伝子組換え作物検知技術国際ワークショップ

## イルシー 81号

- ・ ILSI Japanへの2つの希望
- ・ シリーズ「ヘルスクレームの科学的根拠」—12—  
新規ヘルスクレームである抗疲労トクホ上市に向けて
- ・ シリーズ「ニュートリゲノミクスの食品機能への応用」 —8—  
摂食感覚神経の遺伝子発現特性
- ・ 日常診療からみた食の安全性
- ・ Vahouny-ILSI Japan難消化性糖質国際シンポジウム
  - \* シンポジウムを終えて
  - \* A Review
  - \* 食品の糖放出性評価法 (GR法)
- ・ 食品の安全性とリスクアナリシス
- ・ カビと食品衛生を考える  
——マイコトキシンを産生しないカビの安全性——

### <ILSI PANプロジェクト>

1. 生活習慣病予防を目的とした職域保健指導プログラムの開発  
——介入終了1年後における介入効果の持続性——
2. 自立高齢者の介護予防をめざして  
——高齢者の運動と食生活に関する複合プログラム  
Take10を用いた地域介入の効果の評価——

### <ILSI IDEAプロジェクト>

- ・ 発展途上国における鉄欠乏症撲滅活動  
——とくにベトナムをモデルケースとして—— 報告その3：大規模介入試験の結果
- ・ ワークショップ報告  
ILSI Japan主催「世界のお茶とその化学分析」
- ・ FAO/WHO合同食品企画計画 第26回栄養・特殊用途食品部会 会議報告
- ・ 第14回コーデックス・アジア地域調整部会
- ・ 第14回アジア地域調整部会：FAO/WHO Workshop on Functional Foods
- ・ 1st European Nutrigenomics Conference参加報告
- ・ 今イルシーでは  
LWWC/ILSI Japan共催、化学・生物総合管理学社会人再教育講座  
「生物総合評価管理学ケーススタディー」

## 【栄養学レビュー (Nutrition Reviews日本語版)】

### 栄養学レビュー 第13巻 第2号 (2005/WINTER)

- 総 説： 脂肪蓄積と肥満リスクに対する食事性カルシウムと乳製品の調節  
緑茶ポリフェノールと癌の化学予防——多岐にわたるそのメカニズムと第Ⅱ相試験の指標  
食事による腸内微生物叢の修飾  
生物学的な手法での食品の栄養強化プログラムを最適化するための微量栄養素の相互作用を  
活用すること——ハーベストプラン・プログラム（作物の収穫時に成分を増やすこと）にセ  
レンとヨウ素を包含させるための実例
- 報 告： 環境中マンガンへの曝露は健康な成人の健康に危険を及ぼすか  
遺伝上ならびに栄養上の鉄欠乏症から学ぶこと  
組織特異性のノックアウトによるペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )の筋肉と肝

臓における機能の解明

若いころの牛乳摂取とその後の骨の健康——牛乳歴質問紙調査の結果

総括要旨： 葉酸とビタミンB<sub>12</sub>の強化のための勧告値——結論

日本の動向： 食品とヘルスクレーム（健康強調表示）

栄養学レビュー 第13巻 第1号 (2004/AUTUMN)

総 説： 介入研究はわれわれに果物・野菜の摂取と体重管理との関連についてどのようなことを示したか  
機能性食品とサプリメントに関する規制の枠組み

脈管形成における銅の必要性

報 告： 高用量抗酸化剤サプリメントの摂取と白内障  
進行した肝機能不全における分枝アミノ酸栄養補助食品に関する新しい支持  
魚介類の摂取、水銀曝露と心臓病  
カルシウムと結腸直腸癌——残るいくつかの疑問点  
鉄、酸化ストレス、そして疾患リスク

科学と政策： 食事摂取基準——栄養表示と栄養強化のための指針の原則

日本の動向： 癌の栄養疫学の動向

○ 栄養・エイジング・運動

	誌名等	発行年月	備考
国際会議講演録	栄養とエイジング (第1回「栄養とエイジング」国際会議講演録)	1993.11.	建帛社
国際会議講演録	高齢化と栄養 (第2回「栄養とエイジング」国際会議講演録)	1996. 4.	建帛社
国際会議講演録	長寿と食生活 (第3回「栄養とエイジング」国際会議講演録)	2000. 5.	建帛社
国際会議講演録	ヘルスプロモーションの科学 (第4回「栄養とエイジング」国際会議講演録)	2005. 4.	建帛社
栄養学レビュー特別号	ケログ栄養学シンポジウム「微量栄養素——現代生活における役割——	1996. 4.	建帛社
栄養学レビュー特別号	「運動と栄養」——健康増進と競技力向上のために——	1997. 2.	建帛社
栄養学レビュー特別号	ネスレ栄養学会議「ライフステージと栄養」	1997.10.	建帛社
ワーキング・グループ報告	日本人の栄養	1991. 1.	
ILSI Japan Report Series	食品の抗酸化機能とバイオマーカー	2002. 9.	
ILSIヨーロッパモノグラフシリーズ	栄養のヒト免疫能に及ぼす影響 (翻訳)	2002. 7.	
その他	最新栄養学 (第5版～第8版) (“Present Knowledge in Nutrition”邦訳)		建帛社
その他	世界の食事指針の動向	1997. 4.	建帛社
その他	高齢者とビタミン (講演録翻訳)	2000. 6.	

○ 機能性食品

	誌名等	発行年月	備考
研究部会報告書	日本における機能性食品の現状と課題	1998. 7.	
研究部会報告書	上記英訳“The Status quo of Functional Foods and the Subjects to be Discussed”	1998. 6.	
研究部会報告書	機能性食品の健康表示——科学的根拠と制度に関する提言——	1999.12.	
研究部会報告書	上記英訳“Health Claim on Functional Foods”	2000. 8.	
ILSI Japan Report Series	日本における機能性食品科学	2001. 8.	
ILSI Japan Report Series	上記英訳“Functional Food Science in Japan”	2001.11.	
ILSI Japan Report Series	機能性食品科学とヘルスクレーム	2004. 1.	

○ 油脂の栄養

	誌名等	発行年月	備考
研究部会報告書	パーム油の栄養と健康 (「ILSI・イルシー」別冊Ⅰ)	1994.12.	
研究部会報告書	魚介類脂質の栄養と健康 (「ILSI・イルシー」別冊Ⅱ)	1995. 6.	
研究部会報告書	畜産脂質の栄養と健康 (「ILSI・イルシー」別冊Ⅳ)	1995.12.	
研究部会報告書	魚の油—その栄養と健康—	1997. 9.	
ILSIヨーロッパモノグラフシリーズ	油脂の栄養と健康 (付：脂肪代替食品の開発) (翻訳)	1999.12.	

○ バイオテクノロジー

	誌名等	発行年月	備考
国際会議講演録	バイオ食品—社会的受容に向けて (バイオテクノロジー応用食品国際シンポジウム講演録)	1994. 4.	建帛社
研究部会報告書	バイオ食品の社会的受容の達成を目指して	1995. 6.	
研究部会報告書	遺伝子組換え食品を理解する	1999. 7.	
研究部会報告書	遺伝子組換え食品Q & A	1999. 7.	
ILSI Japan Report Series	生きた微生物を含む食品への遺伝子組換え技術の応用を巡って	2001. 4.	
その他	バイオテクノロジーと食品 (IFBC報告書翻訳)	1991.12.	建帛社
その他	FAO/WHOレポート「バイオ食品の安全性」(第1回専門家会議翻訳)	1992. 5.	建帛社
その他	食品に用いられる生きた遺伝子組換え微生物の安全性評価 (ワークショップのコンセンサス・ガイドライン翻訳)	2000.11	

○ 糖類

	誌名等	発行年月	備考
国際会議講演録	国際シンポジウム 糖質と健康 (ILSI Japan20周年記念国際シンポジウム講演録・日本語版)	2003.12.	建帛社
国際会議講演録	Nutrition Reviews -International Symposium on Glycemic Carbohydrate and Health (ILSI Japan20周年記念国際シンポジウム講演録・英語版)	2003. 5.	
ILSI Japan Report Series	食品の血糖応答性簡易評価法 (GR法) の開発に関する基礎調査報告書	2005. 3.	
ILSIヨーロッパモノグラフシリーズ	炭水化物：栄養と健康	2004.11.	
ILSI砂糖モノグラフシリーズ	糖と栄養・健康—新しい知見の評価 (翻訳)	1998. 3.	
ILSI砂糖モノグラフシリーズ	甘味—生物学的、行動学的、社会的観点 (翻訳)	1998. 3.	
ILSI砂糖モノグラフシリーズ	う触予防戦略 (翻訳)	1998. 3.	
ILSI砂糖モノグラフシリーズ	栄養疫学—可能性と限界 (翻訳)	1998. 3.	
その他	糖類の栄養・健康上の諸問題 (Am. J. Clin. Nutr., Vol. 62. No. 1 (S), 1995 翻訳)	1999. 3.	

○ 安全性

	誌名等	発行年月	備考
国際会議講演録	安全性評価国際シンポジウム	1984.11.	
研究委員会報告書	加工食品の保存性と日付表示ー加工食品を上手においしく食べる話ー (「ILSI・イルシー」別冊Ⅲ)	1995. 5.	
ILSI Japan Report Series	食品に関わるカビ臭 (TCA) その原因と対策 A Musty Odor (TCA) of Foodstuff: The Cause and Countermeasure (日本語・英語 合冊)	2004.10.	
ILSIヨーロッパモノグラフシリーズ	ADI、許容一日摂取量 (翻訳)	2002.12.	
ILSIヨーロッパモノグラフシリーズ	食物アレルギー	2004.11.	
その他	ビタミンおよびミネラル類のリスクアセスメント (翻訳)	2001. 5.	
その他	食品中のアクリルアミドの健康への影響 (翻訳) (2002年6月25～27日 FAO/WHO合同専門家会合報告書 Health Implication of Acrylamide in Food 翻訳)	2003. 5.	
その他	好熱性好酸性菌ー <i>Alicyclobacillus</i> 属細菌ー	2004.12.	

○ その他

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

## VI. 新着図書・資料のご案内

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

### 国別フードガイド (中欧・東欧における) : 経験、実施および将来の方向性

#### *National Food Based Dietary Guidelines : Experiences, Implications and Future Directions*

97頁、ILSI Europeのワークショップ・サマリーレポート

2004年4月28～30日にかけてハンガリーのブダペストで開催されたワークショップ “Food-Based Dietary Guidelines: Experiences, Implications and Future Directions” <ILSI Europeタスクフォース・チームの責任下>に関する報告書である。本ワークショップはFAOとILSI Europeとの共催で前回1997年に開催された同ワークショップのフォローアップである。中欧、東欧から19ヵ国参加したのを初め、全体では28ヵ国からの参加 (約50名) があった。各国の衛生、栄養、関連研究所、健康推進センター、農業および教育関連の専門家が一堂に会した。

本ワークショップの目的は各国のフードガイドライン (FBDG) の進捗状況と現状について討論して、開発、実行、モニター調査に関する経験を共有すること、また、成功した実施事項を評価して、重要な学ぶべき結果、今後の挑戦事項および利用できる資源を特定することで、FBDGにおける各国の今後の最良のガイドラインおよび基本的事項を開発することにある。

また、本ワークショップには、栄養、公衆衛生、栄養教育に携わる専門家からの発言もあり、世界的な観点からFBDGを確立する必要性が強調された。

なお、本資料には、プログラム、参加者リスト、ブルガリア、チェコ、ハンガリー、ラトビア、ルーマニア、スロベニアからのFBDG開発の国別の報告、スライド資料等が掲載されている。

**EUの機能性食品プロジェクト (PASSCLAIM) の最終会議における評価基準最終合意報告**

*PASSCLAIM : Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods*

*Consensus on Criteria*

*A European Commission Concerted Action Project Coordinated by ILSI Europe*

30頁、*European Journal of Nutrition* 44, supplement 1, June 2005

EUの機能性食品プロジェクトであるPASSCLAIM (Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods) の第3回会議 (最終会議) がILSI Europeのオーガナイズにより、昨年12月にポルトガルのリスボンで開催された。その会議での討議を踏まえてPASSCLAIMプロジェクト運営委員会を中心に作成された最終報告書。下記ウェブサイトからも見られる。

<http://europe.ilsis.org/passclaim>



5047110



### 次号 予告(2005年10月発行予定)

「臨床栄養管理」、「食品アレルギー」、「天然由来物質の機能」に関する書き下ろし原稿のほか、「油脂で創る健康」シンポジウムや「ILSI-IFBiC/ILSI Japan バイオテクノロジー・シンポジウム/ワークショップ」の詳細、HESI ランチョンセミナーの報告等を掲載する予定です。

### 編集後記

霊峰富士山の麓に点在する富士五湖のひとつ、河口湖で毎年開催されるハーブ・フェスティバルを見物する機会があった。町興しのひとつとして始められた催しで、河口湖に面した八木崎公園を中心会場にして大層賑やかに開催されている。大型観光バスが何台も見受けられ、ハーブの美しさ、物珍しさに女性を中心とした観光客によるカメラのシャッター音が蝉時雨のようである。中心となっているハーブはラベンダーで、紫色が鮮やかで、他のハーブとの色合いがマッチしている。

ハーブと言えば、最近はハーブを配合したハーブ・サプリメント、ハーブティーと共に、精油（エッセンシャル・オイル）を利用するアロマ療法が盛んになってきており、静かな(?) プームを呼んでいる。この優美な、エッセンシャル・オイルに関しては、雑貨としての扱いであり、我が国では十分な法的位置付けがされていないと聞く。しかし、本来は反応性の強い物質であるだけに、その有効性には興味がそそられるが、安全な使用法の普及啓発が求められる。これから、夏に向けて日光を浴びる機会も増えることから、光アレルギーの問題も含めて、消費者にわかりやすいリーフレットでもあればと、ふと脳裏に浮かぶ。

(翔)

# イルシ ILSI JAPAN No.83

---

2005年7月 印刷発行

特定非営利活動法人

**日本国際生命科学協会(ILSI JAPAN)**

理事長 木村修一

〒102-0083 東京都千代田区麹町2-6-7

麹町R・Kビル1階

TEL 03-5215-3535

FAX 03-5215-3537

ホームページ <http://www.ilsijapan.org/>

編集：担当理事 木村修一

編集委員会委員

末木一夫（委員長）、

日野哲雄、清水俊雄、

武居綾子、福富文武、

倉沢璋伍、大沢満里子

絵：岡元宗司

印刷：(株)リョーイン

---

(無断複製・転載を禁じます)

非売品

## CONTENTS

- **Present States and Issues on Food Analysis: What Is Accuracy on the Measurements**
- Health Function Claims and the Scientific Substantiation – 13 –  
**Health Function Claims and Epidemiological Methods**
- Applying Nutrigenomics to Food Sciences – 10 –  
**Anti-inflammation Effect of Whey Proteins and Their Trypsin-hydrolyzed Peptides on Hepatic Injury Induced by Concanavalin A –DNA Microarray Analysis–**
- **How “Dietary Reference Intakes for Japanese, 2005” Has Been Changed, and the Unsolved Questions for Future Researches**
- **Current Situation for Mycotoxins in the World and Japan**
- **Functional Foods in Asia: Current Status and Issues**
- **The 59th Annual Meeting of Japanese Society of Nutrition and Food Science, Satellite Symposium “Body Weight Control in Health Promotion and Prevention of Disease”**
  - I . **Body Weight Control in View of Epidemiology –Evidence Based on a Cohort Study–**
  - II . **Weight Control from the Clinical View Point –Prevention of Obesity and Guidance for Treatment of Obesity–**
- **Report of the 33rd Session of the Codex Committee on Food Labelling**
- **The 4th Workshop on the Assessment of Adequate Intake of Dietary Amino Acids**
- Flush Report  
**ILSI-HESI Protein Allergenicity Technical Committee**  
**Bioinformatics Expert Workshop**  
**ILSI-IFBiC / ILSI Japan Symposium and Workshop on Biotechnology**