

アラキドン酸とアナンダマイド

S U M M A R Y

動物肉にあるリノール酸からくるアラキドン酸は血栓を作るから肉は避けよう、一方、魚に含まれるリノレン酸からくるドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸は血栓を作らないからよい脂肪酸、このような極端な風潮があります。ところが、話はそれほど単純ではありません。

アラキドン酸と、アラキドン酸にエタノールアミンがついた、アナンダマイド（至福物質といわれる）のそれぞれについて、その生成と代謝、働きを見ました。

その結果、アラキドン酸は、確かに血栓を作るという困った面がありますが、半面、血栓ができたときにそれを効果的に抑制することに非常に役立ち、中枢・末梢で重要な役割を果たしていることが明らかになります。また、アナンダマイドの働きについても血管拡張作用、痛みや不安抑制効果、興奮抑制・昂揚作用など、次々に明らかにされています。

一方的に「よい、悪い」ではなく、アラキドン酸代謝というのはダイナミックなバランスの上に成り立っていることを再認識したいものです。

Key Words

- リノール酸とリノレン酸
- アラキドン酸とエタノールアミンの結合
- 内因性カンナビノイド
- カンナビノイド受容体—CB1、CB2
- 不安と痛みの抑制効果
- 血管収縮と拡張
- 血栓抑制作用
- 興奮性障害

1. 動物肉を食べる効果

牛肉、豚肉、鶏肉などの動物肉にあるリノール酸からくるアラキドン酸は、体内でさまざまに作用します(図1)。また、アラキドン酸にエタノールアミンが結合したアナンダマイドは、至福感のもとである、つまり動物肉は「脳内至福物質の原料」であることがわかります。

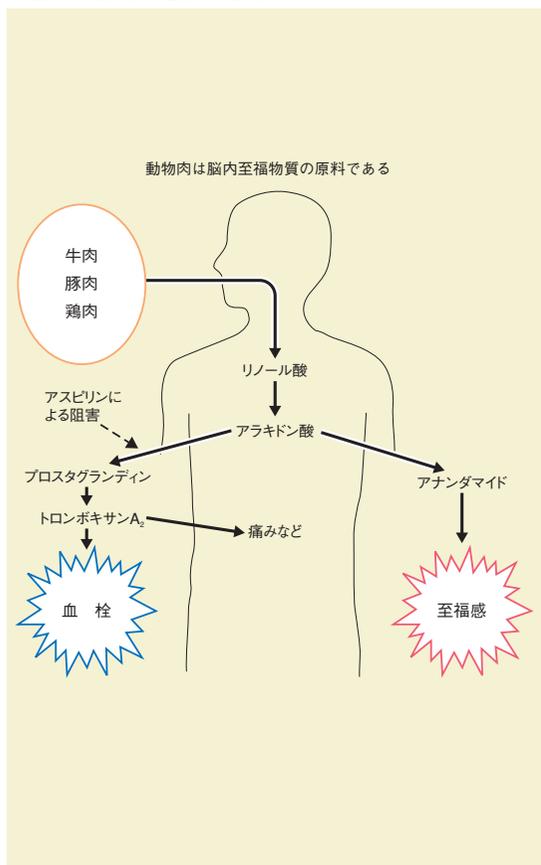
図2は、動物肉と魚肉の比較をしたものです。リノール酸、リノレン酸どちらの脂肪酸も必須であることがわかります。特に動物肉では、血栓を作る引き金になるというマイナス面だけではなく、さまざまな作用を持っていることに注目すべきです。

浜松医科大学
名誉教授

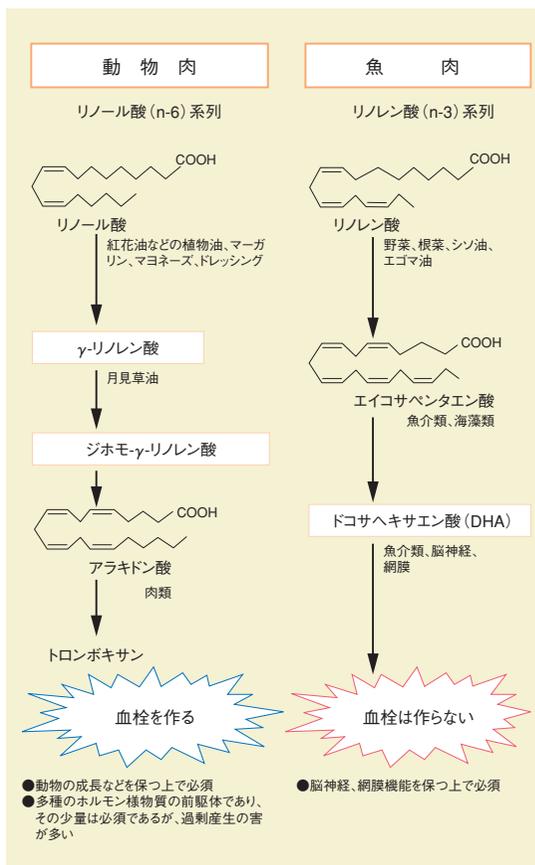
高田明和



●図1 動物肉を食べる効果



●図2 動物肉と魚肉の脂肪酸



2. アナンダマイド発見の歴史

アナンダマイド発見の歴史は、1970年代にさかのぼります。当時は脳内麻薬発見の競争の時代で、ファイザー研究所のジョンソン氏とメルバイン氏がマリファナの成分であるカンナビノイドを合成し、それを鎮静剤として使おうとしたのですが、それが幻覚のようなものを引き起こす、ということで開発は中断します。

90年になって、NIH (米国国立衛生研究所) のハーケナム氏はマリファナの成分であるレボナントラドールが脳内のどこと結合するかを見るため、アイソトープをつけて結合する

脳地図を作りました。¹⁾

一方、同じNIHにいたリサ・マツダ氏は、K物質の遺伝子を探索していたところ、未知の遺伝子に遭遇し、この受容体の脳地図を作ります。これが、さきのレボナントラドールの脳地図と一致、つまりこの遺伝子受容体はマリファナ成分のレボナントラドールと結合するものとわかったのです。リサ・マツダ氏は、このことを90年に『ネイチャー』に発表します。²⁾

2年後、この受容体と結合する内因性の物質が見つかりますが、その構造はアラキドン

酸とエタノールアミンが結合したアラキドニルエタノールアミンで、サンスクリット語で至福のことをアナンダというところから、そのアミドで、アナンダマイドと名づけられます。³⁾

95年には、グリセロールの2の位置にアラキドン酸がついている2-アラキドニルグリセロールにも同様の作用があることが見つかります⁴⁾ (表1)。

●表1 アナンダマイドの発見史

- 1970年代；ファイザー研究所のJohnson, M.R.とMelvin, L.S.はマリファナの成分であるcannabinoidを合成。
- 1990年、NIHのHerkenhamらはレボナントラドールと結合する部位の脳地図を作る。
- 1990年Matsuda,L.AらはK物質の遺伝子を探索中に未知の遺伝子を見つける。これがレボナントラドールと結合する受容体だとわかる。
- 1992年ヘブライ大学のDevaneとMechoulamはこの受容体と結合する内因性の物質を見つける。Arachidonyl ethanolamineでanandamideと名付ける。
- 1995年Sugiuraらは2arachidonyl glycerolにも同様の作用があることを見いだす。

3. アナンダマイドの生成と合成

現在、内因性のカンナビノイドはアナンダマイドと2-アラキドニルグリセロールの両方を指しています。たとえば、食べ物の中のアラキドン酸がトリグリセリドと結合して細胞膜にあり、切り出されてプロスタグランディンになります。一方では、アナンダマイドアミドヒドロラーゼ（肝臓、小腸、脳などに広く分布）によってN-アラキドニルエタノールアミンになり、至福感を持たせると考えられています。

最近、この酵素系がわかってきました。

アラキドン酸はトリグリセロールで2の位置にありますが、ホスホリパーゼでこの1の位置の脂肪酸が切り離され、ジアシルグリセロールリパーゼで3の位置の脂肪酸が切り離されると、2-アラキドニルグリセロールになります。これもカンナビノイドの受容体と結合しますが、ホスホリパーゼA₂によってアラキドン酸が切り出され、アナンダマイドアミドヒドロラーゼという酵素によってエタノールアミンがついて、アナンダマイドができる、このような酵素系がわかってきました(図3)。

少ないのですが、脳、中枢神経系に広く受容体が存在しているということは、カンナビノ

イドが大きな役割を果たしていることを示すものといえます⁶⁾ (表3)。

●表3 CB1受容体の局在

- CB1受容体は細胞体、軸索、突起に染まる。
- もっとも強度に染まるのは海馬と嗅球を含む大脳皮質である。
- 中程度または軽度には染まるのは尾状核、被殻、扁桃である。
- 歯状回の顆粒細胞は染まらず、その顆粒層の基底部に強く染まるニューロンがある。
- 体性感覚野、帯状回、嗅内野、梨状皮質、側坐核、中隔に染まるニューロンがある。
- 小脳の錐体細胞の周囲に染まる線維がある。
- 一般に前脳には多く、後脳、脊髄には少ない。

5. アナンドマイドの働き

脳の中にこれだけ広く分布している内因性のカンナビノイド、アナンドマイドと2-アラキドニルグリセロールが、脳の中でどういうことをやっているのでしょうか。

Open armという高くなっている所にCB1のノックアウトマウスを置くとアナンドマイドが作用しないので不安が多く、Open armに出る時間が短いというデータが示されています。

さらに、アナンドマイドを投与すると、動物に音を聞かせて痛みを与えたときに恐怖で動けなくなる「フリージング」率は少なくなるというデータもあります。⁷⁾

では、実際にフリージングしているときに、内因性のアナンドマイドや2-アラキドニルグリセロールは増えているのでしょうか。前頭前野の部分と扁桃（刺激されると非常に恐怖心を起こす分野）の部分を取り、その中

のアナンドマイドと2-アラキドニルグリセロールの量を測定します。マウスに、音を聞かせて電気ショックで痛みを与え、そのあと音のみでフリージングが起こっているようなときには、前頭前野のほうではアナンドマイドも2-アラキドニルグリセロールもほとんど出ていません。しかし、音と痛みで恐怖を感じるようなときにはたくさん出て、恐怖を感じさせないようにという反応が起こります。

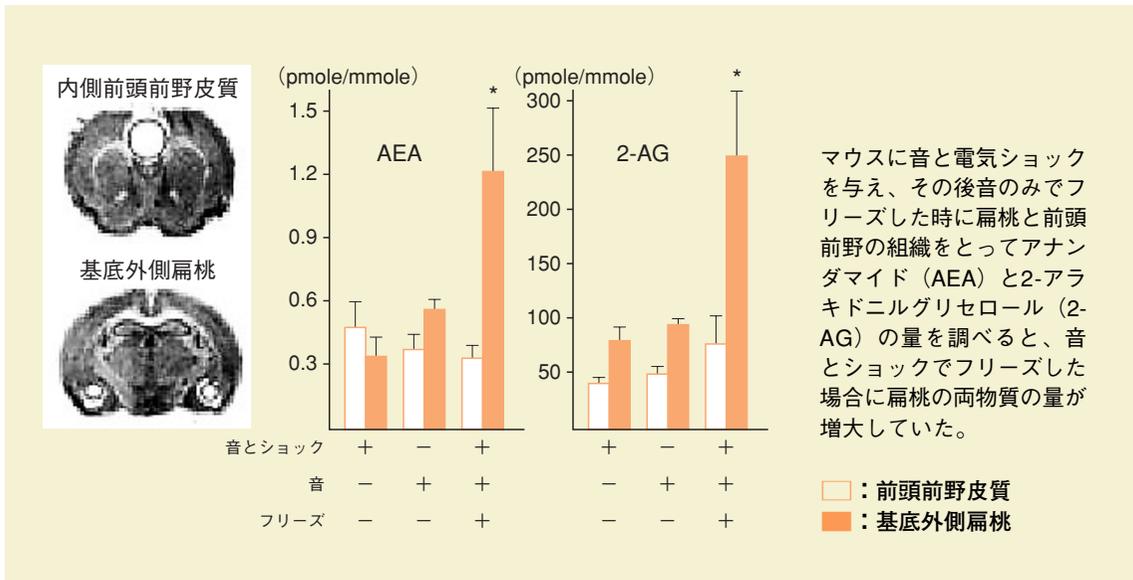
このことから、私たちがショックを受けたり不安が非常に増したりすると、それに対して抵抗するような仕組みがあり、アラキドンの誘導体が使われていることがわかります⁷⁾ (図4)。

また、不安の抑制効果については、さきほどの高い台上のマウスにアナンドマイドを投与すると、飛び降りない時間のほうが長くなるという実験結果があります。

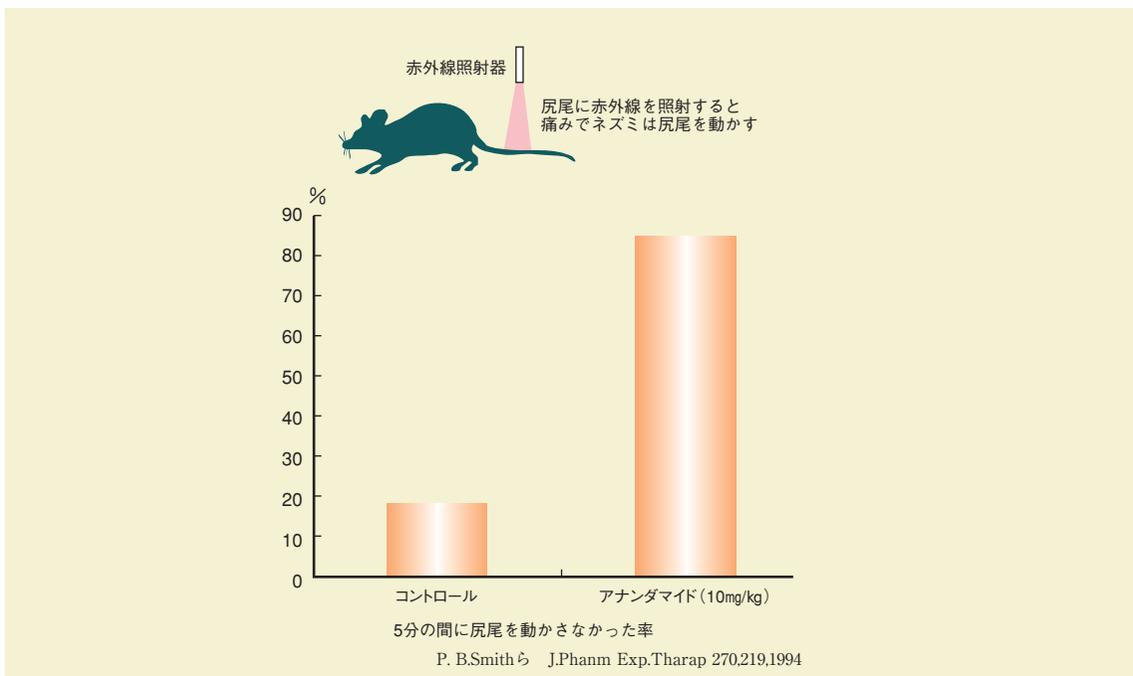
さらに、マウスに赤外線を照射すると痛みで尻尾を動かしますが、アナンダマイドを与えると、尻尾を動かさない時間が長くなるという結果もあります。これは、痛みを引き起

こすプロスタグランディンよりもアナンダマイドの作用のほうが強くなったためと考えられます⁸⁾ (図5)。

●図4 扁桃でのAEAと2-AGの産生



●図5 アナンダマイドは痛みを抑える



6. アラキドン酸・アナンダマイドの血管への影響

アラキドン酸そのものは血小板を刺激する作用があり、血小板にアラキドン酸を加えると血小板は凝集します。しかし、アナンダマイドができてくると、アナンダマイド自体は血管を拡張する作用があるのです。血管収縮というのは、交感神経が活性化されて平滑筋が収縮するのですが、それを抑制します。血管内皮細胞にはアナンダマイドの受容体CB1があり、結合すると血管拡張物質を出して、血管を拡張させるのです。

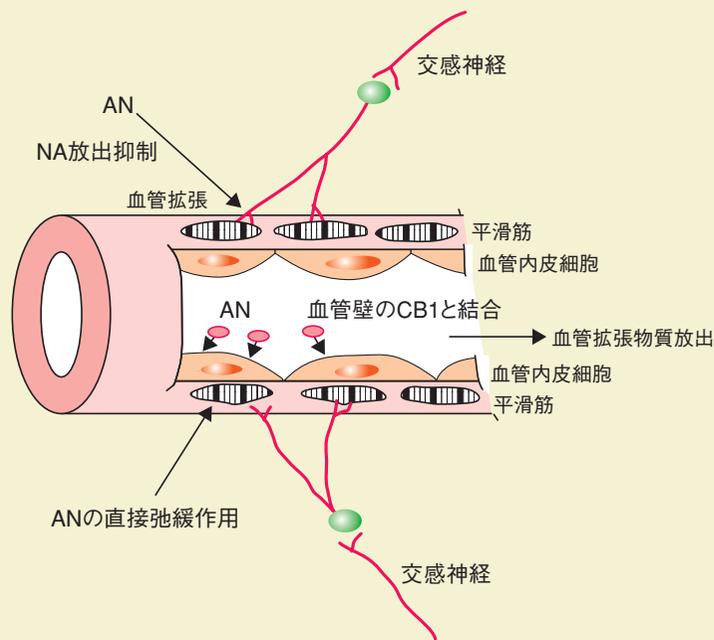
アラキドン酸には血管を収縮して血栓を作るという作用がありますが、アナンダマイドができれば、血管を拡張させて血栓を作らないようにするという作用も持っているのです。

また、血管壁にもCB1があり、そこへマクロファージから出てきたアナンダマイドが結合すると、血管平滑筋を弛緩させます。

最近では、交感神経の神経末端にCB1があり、そこにアナンダマイドがつくと、交感神経からのノルアドレナリンの放出が抑えられるということもわかってきました。アナンダマイドや2-アラキドニルグリセロールには、血流を高めて血栓を抑制する作用があるということです⁹⁾ (図6)。

このように、アラキドン酸は、一方では血栓を作る作用があるために摂取を制限するように言われますが、他方では中枢・末梢で重要な役割を果たしているのです。

●図6 アナンダマイドの血管への影響



CB1; Gタンパク依存性のカンナビノイド受容体
AN; アナンダマイド
NA; ノルアドレナリン

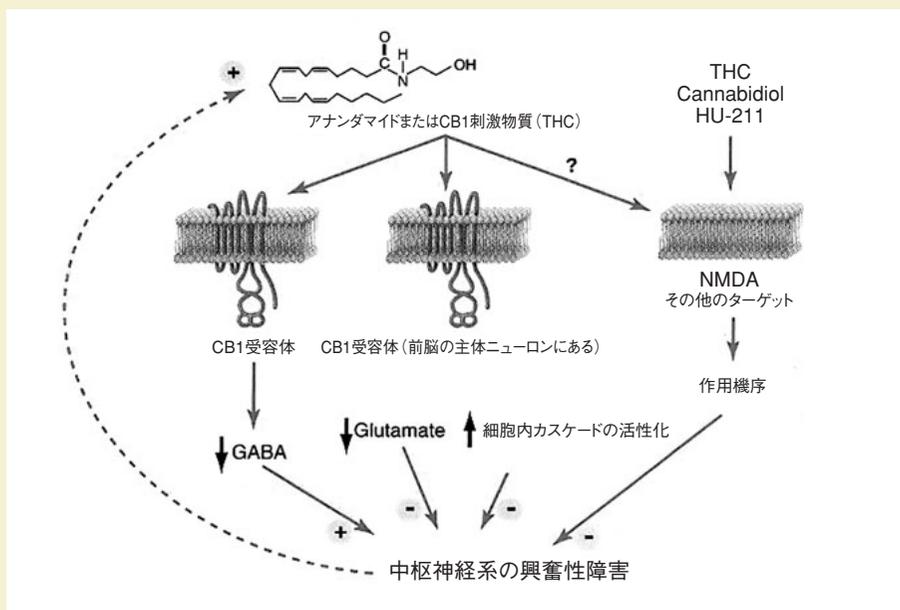
7. 中枢神経系の興奮性障害

前脳の主体ニューロンにあるCB1受容体は、シナプス前細胞からのグルタミン酸の放出を抑制することと、長期の細胞内の変化をもたらす細胞内カスケードを変化させることで、神経の興奮を抑えます。アナンダマイドは、海馬の過度の興奮を抑えるために刺激に応じて産生され、前脳の主体ニューロンのCB1受容体を刺激して興奮による細胞障害を

防ぐのです。

また、GABA神経を抑制して細胞興奮を高める場合もあります。精神作用のあるカンナビドの成分であるTHCとか精神作用のない大麻にあるcannabidiol、あるいは合成のHU-211は、CB1受容体を介さない機序で細胞保護を行います。神経系が興奮するとアナンダマイドの生成は高まるのです¹⁰⁾ (図7)。

●図7 中枢神経の興奮性障害



アナンダマイドはGABA神経の神経末端に作用するとGABAの放出を抑えて、主体ニューロン（グルタミン酸神経）の抑制を抑える。つまり興奮を促進する。一方主体神経（グルタミン酸神経）のCB1はグルタミン酸の放出を抑制する。さらにそれ以外にも大麻の成分のTHC（ Δ^9 tetrahydrocannabinol）、cannabidiol、合成のHU-211はまだ確認されない受容体を介して、グルタミン酸神経の興奮を抑える。

参考文献

- 1) Herkenham, M. *et al.* J.Neurosci. 11;563, 1991
- 2) Matsuda, L.A. *et al.* Nature 346;561, 1990
- 3) Devane, W.A. *et al.* Science 258;1946, 1992
- 4) Sugiura, T. *et al.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 215;89, 1995
- 5) Munro, S. *et al.* Nature 365;61, 1993
- 6) Tsou, K. *et al.* Neuroscience 81;393, 1998
- 7) Marsicano, G. *et al.* Nature 418;539, 2002
- 8) Smith, P.B. J.Pharm. Exp. Therap. 270;219, 1994
- 9) Hillard, C.L. *et al.* J.Pharm. Exp. Therap. 294;27, 2000
- 10) Marsicano, G. *et al.* Science 302;84, 2003

葉酸の働きと機能

S U M M A R Y

葉酸が、日本でそれほど注目されてこなかったのは、病気との関連が薄かったからでしょう。しかし、外国ではリスク管理のために注目を浴びていたビタミンのひとつでした。

葉酸欠乏は貧血を起こしますが、これまでの日本人の食生活内容では、ほとんど欠乏は見られませんでした。しかし、昨今の、特に若い女性の葉酸摂取状況はきわめて悪く、妊娠時、授乳時に必要量が増えることを考えると葉酸の必要性を再認識する必要があります。

また、葉酸はホモシステインの代謝に関与し、補酵素としてのビタミンB₆・B₁₂とともに重要な役割を果たす、あるいは新生児の神経管閉鎖障害のリスクを軽減することも明らかになっています。

茨城キリスト教大学
生活科学部
食物健康科学科主任・教授

五十嵐脩



Key Words

- 1日の所要量200 μg
- 利用率は50%
- 植物性食品と魚介・肉類の内臓に豊富
- ホモシステインの代謝に関与
- 補酵素としてのビタミンB₆・B₁₂
- 女性の摂取量不足
- 神経管閉鎖障害発症リスクの減少

1. 葉酸の所要量と利用率

日本人成人についての栄養所要量では、1日あたり200μg、妊娠するとプラス200μgで400μgになり、授乳時は280μgになっています。最近公表されたアメリカ、カナダのDRI（食事摂取基準）によると、EAR（必要量）は320μg、さらに安全率を考えてRDA（所要量）は400μg、妊娠時は600μgで授乳時は500μgくらい必要だろうといわれています。

UL（許容上限摂取量）は、アメリカでは1mgとなっています。これは、食品中の葉酸量からの摂取ということではなく、サプリメントあるいは強化食品からとった場合には、1mgが許容上限摂取量だということです。ア

メリカなどでは、シリアル、朝食用のコーンフレークなどに添加されて多く出回っていますが、いわゆる欠乏症が出る恐れがかなりある、ということで食品に添加されているのです。日本では、これまではそれほどのリスクがなかったため、葉酸の強化食品に積極的ではなかった、というのが現状です（表1）。

では、利用率はどれくらいかということ、食品中の葉酸というのはポリグルタミン酸がついているために消化吸収率が悪く、利用率は50%くらいといわれています。一方、サプリメントのような純粹に合成されたもの、すなわちモノグルタミン酸の場合は、食事と同時

にとったときには約85%に利用率が上がります。ただ、空腹時だとこの利用率が低下する

こともわかっているので、食事と一緒にのほうが有効といえます（表2）。

●表1 葉酸の必要量と栄養所要量

- ・日本（成人200 μg 、妊娠時400 μg 、授乳時280 μg ）
- ・アメリカ、カナダ（成人のEAR 320 μg 、RDA 400 μg 、妊娠時600 μg 、授乳時500 μg ）
- ・アメリカのUL 1,000 μg （サプリメントまたは強化食品由来のもの）

●表2 葉酸のヒトでの利用率

- ・食品中の葉酸の利用率は、食事と一緒にでも約50%、サプリメントの葉酸では食事と一緒にの時85%。
- ・サプリメント中の葉酸の利用率も空腹時には低下する。

2. 主な食品中の葉酸含有量

『五訂日本食品標準成分表』では、多くの食品の葉酸含有量が示されています。

表3に「葉酸を多く含む食品」を示しました。豆類は、枝豆や空豆のように未熟で食べるものにかなり多く含まれています。また、「葉酸」の名前からわかるように葉菜、たとえば小松菜、ほうれん草、春菊などに多く、アスパラガス、さやえんどう、おくらなどにも多く含まれています。注目すべきは、

ゆでてもほとんど含有量が減少しない点です。果実類はいちごやパッションフルーツに多く、みかんやネーブルなどは100g中でも20~30 μg と、かなり少ない。しかし、これら柑橘類は一度に200~300gくらい食べることが多いので、この2~3倍、75 μg や100 μg は、すぐにとれるでしょう。当然のことですが、どれくらいの量を食べるか、ということが問題となるのです。

●表3 葉酸を多く含む食品

- ・豆 類（大豆、粒状分離大豆タンパク質、枝豆、空豆）
- ・葉菜類（小松菜、ほうれん草、春菊など）
- ・アスパラガス、さやえんどう、おくら、芽キャベツ、ブロッコリーなど
- ・果実類（いちご、パッションフルーツ）
- ・内臓肉（牛肝臓、牛腎臓、豚肝臓、鶏肝臓）
- ・魚 類（魚卵（イクラ、数の子））

きのこ類や海藻類では、干したものと生とがあり、しいたけなどは、生も食べますが干したものを水でもどしても食べます。たとえば、干しいたけは100g中に240 μ g 含みますが、干したものをそのまま食べるわけではないので、実際はそう多くはとれません。海藻類やこんぶ類もかなり多く含んでいます。

魚介類はホタルイカや桜エビのような内臓ごと全部食べてしまうものが、割合含有量が

高く、内臓にかなり入っているというところに特徴があります。筋肉部分にはあまりなく、魚卵、イクラ、数の子などに多いことがわかっています。

肉類に関しては、牛肉で10 μ g 以下、豚肉で5 μ g 以下、鶏肉でも15 μ g と、どれを見ても多いものではありません。筋肉部分にはあまり含まれておらず、魚介と同様内臓に多いのが特徴です (表4)。

●表4 肉類の葉酸含量 (μ g/100g)

・牛肉	おおむね10以下			
・牛内臓肉	肝臓 1000,	腎臓 250,	第3胃 33	
・豚肉	おおむね5以下			
・豚内臓肉	肝臓 810,	腎臓 130,	レバーペースト 140,	
	スモークレバー 310			
・鶏肉	おおむね15以下	肝臓 1300		

●表5 卵・乳類の葉酸含量 (μ g/100g)

・全卵生	43,	茹で 36,	卵黄生 140,	茹で 110,	卵焼き 31
・牛乳	おおむね5以下				
・チーズ類	おおむね10~60の範囲				

肝臓は、牛、豚、鶏の3種類ともに多く、牛は腎臓、第3胃にも多く、豚は腎臓にも多く含まれています。内臓類や、レバーペーストのような畜産加工品を食べないと、肉類での葉酸摂取は難しいといえるでしょう。

卵や乳類については、どれもそれほど含量

は多くありませんが、食べる機会が多いので、それに伴って当然摂取量も多くなります。卵黄は、生で食べた場合は相当入っていますが、全卵だとかなり下がります。卵黄だけマヨネーズに使うような場合には、かなりとれるといえます (表5)。

従来の日本型の食生活、つまり植物性食品のウエイトが高いような食生活をしていると、葉酸を含んだ食品はかなり分布が広いので、ゆでたり生で食べるものも含めて非常に

とりやすく、欠乏が少なくすんだのです。しかし、最近は食生活の変化に伴って摂取量が減り、いずれ問題が起きるのではないかと危惧されます。

3. ホモシステインの代謝と葉酸の働き

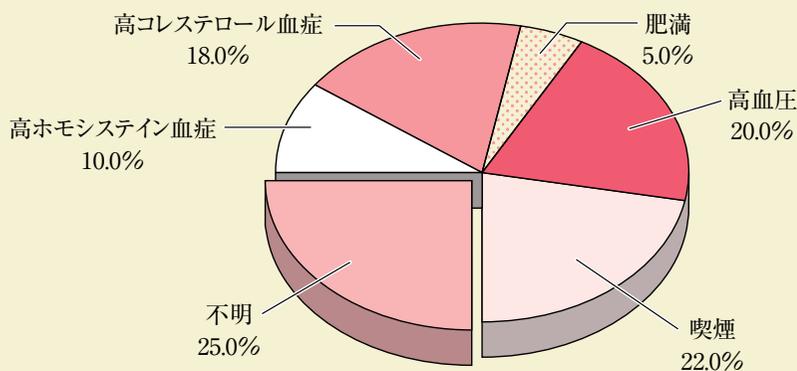
葉酸の酵素として、5、10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素がありますが、この酵素に遺伝的な変異があると、ホモシステインの血中濃度が高くなることが知られています。5、10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素は、5、10-メチレンテトラヒドロ葉酸から5-メチルテトラヒドロ葉酸への変換を触媒する酵素ですが、ここに変異があると、ホモシステインをメチオニンにする代謝過程に影響が出て、血中ホモシステイン値が上昇するので

高脂血症の患者さんで、ホモシステイン値

が上がったために心筋梗塞が増えるということが、最近指摘されています。高脂血症の場合は、これまではコレステロールが主役だったのが、欧米ではもうひとつ別のファクターとしてホモシステインがクローズアップされてきています。

心疾患系疾病のリスク因子としては、ホモシステインが取り上げられる前は、喫煙26%、高血圧19%、肥満5%、高コレステロール血症17%、糖尿病と未知因子33%でしたが、現在では図1の示すとおり、ホモシステインが問題視されているのです。

●図1 冠動脈疾病のリスク



Nutrition Reviews 1989;47:18-22 & CJ Boushey et al. JAMA 1995;274:1049-57

さて、ホモシステインの代表的な欠損は1962年に発見され、先天の欠損があることがわかっています。ホモシステインの蓄積が起こるような先天的な欠損症を持っている患者さんは、若いときに血栓症と同様に大きな動脈硬化的な損傷が進行すると、30歳前くらい

までに発作や心筋梗塞で死亡する例が多いといわれています（表6）。

ホモシステインの代謝に関係するビタミンは、葉酸とB₁₂とB₆で、この中でも葉酸が占める影響力が一番強いといわれています。B₁₂は悪性貧血を起こす因子ですが、厳格な

●表6 ホモシステインの代謝的欠損

- ・1962年に発見された先天的代謝欠損。
血中でのホモシステインの蓄積が起こる。
- ・これらの患者は、若年期に血栓症と同様に大きな動脈硬化的損傷が進行する。そして30歳前までに発作あるいは心筋梗塞で死亡するが多い。
- ・ホモシステインの人体中での代謝には必須補因子や補酵素であるビタミンの葉酸、ビタミンB₁₂やB₆が関与している。
- ・これらのビタミンの添加によって血液中ホモシステイン濃度が正常化される。

●表7 ホモシステイン代謝における葉酸の重要な役割

- ・葉酸はホモシステインの代謝において制限因子の可能性ある（メチル基の供与体）。
- ・健常人では、ビタミンB₁₂は貯蔵量が大きいため通常十分な量がある。しかしながら、ビタミンB₁₂は厳格な菜食主義者や消化管に病気を持っている人には重要な因子である。
- ・ビタミンB₆とB₁₂は補酵素としての役目を持っている。

菜食主義者や消化管を切除するようなことがないかぎり不足することはありません。B₁₂

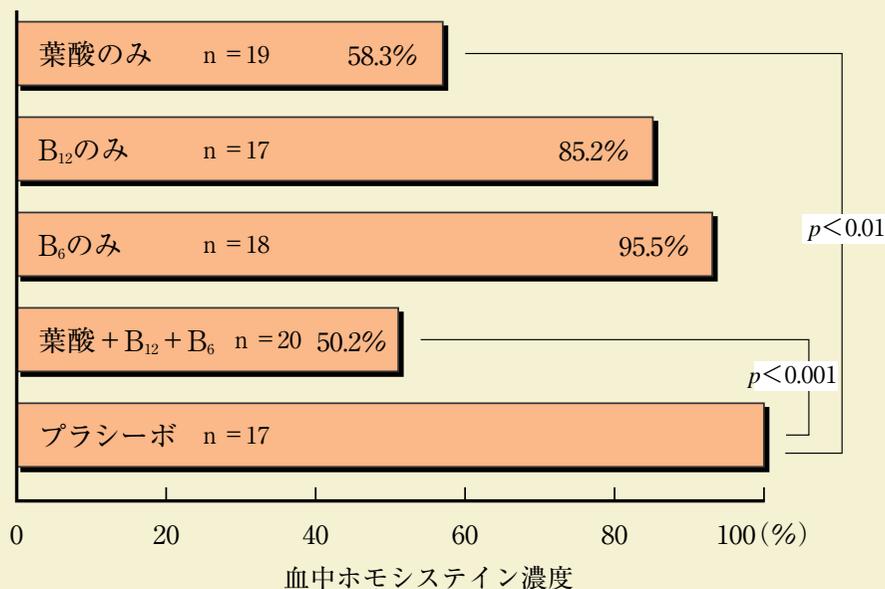
とB₆は補酵素としての作用は持っていますが、主役は葉酸です（表7）。

これらのビタミンを一緒に、あるいは単独で与えたときに血液中のホモシステイン濃度がどうなるかを見たのが図2です。プラシーボは、これらのビタミンを全く与えていないときの値で、ホモシステイン濃度は全く下がっていない(100%)ことを示しています。一方、葉酸だけを与えた場合にはホモシステイ

ン濃度は約40%下がり、3種のビタミンを一緒に与えた場合は50%近く下がります。しかし、B₁₂だけでは約15%、B₆だけでは5%程度しか下がりません。このことから、キーポイントは葉酸摂取であることがわかります。

ちなみに、ホモシステイン濃度は、普通は10~20 μ mol/l程度です。

●図2 葉酸、ビタミンB₁₂・B₆と血中ホモシステイン濃度



4. 女性の葉酸摂取量

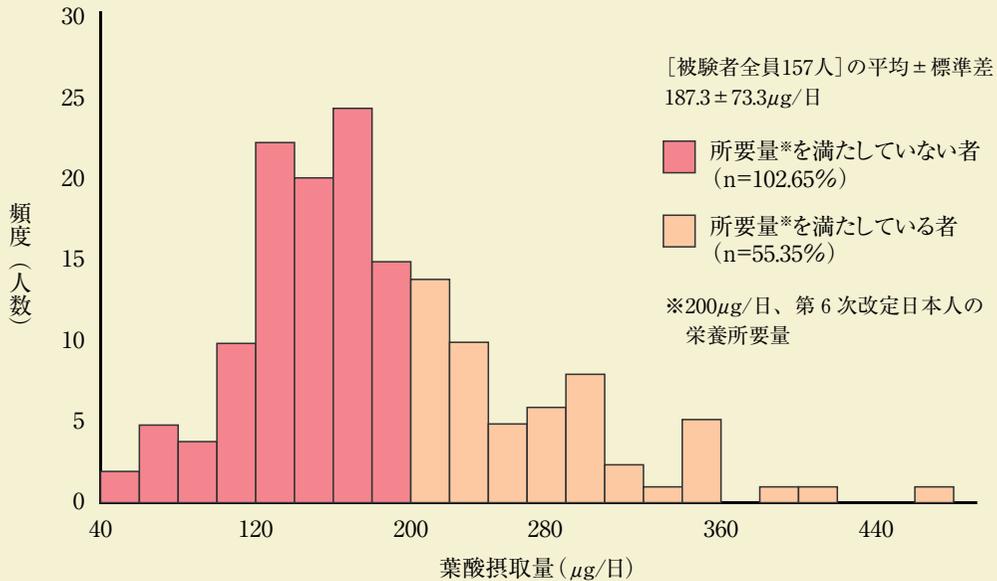
日本の女性の葉酸摂取量を見えます。

図3は女子栄養大学の安田先生が調べられたデータです。さきほどお話ししたとおり栄養所要量では $200\mu\text{g}$ となっていますが、この図を見ると、それ以下の人が約3分の2に及んでいます。残りは一応クリアしています

が、アメリカの所要量 $400\mu\text{g}$ 辺りまでとっているのは、ほんの一握りです。

栄養学を学ぶ学生さんが対象でしょうか、若い女性全般の葉酸摂取量不足は、よりいっそう深刻かもしれません。

●図3 日本での女子大生の葉酸摂取状況



出典 安田和人ら：女子大生のビタミン摂取状況について、ビタミン広報センター、1999

5. 葉酸の神経管閉鎖障害の予防効果

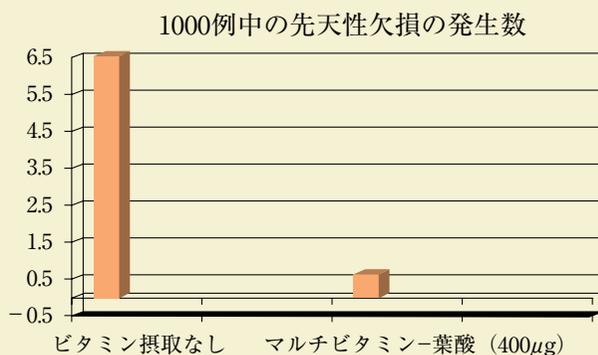
新生児に、先天性の神経管閉鎖障害という疾病があります。これまでは日本では極めて少なく、1万例中で6例程度でした。しかし、中国北部では1万例にすると65例くらいと多く（欧米系も同じ程度）見られたために、中国では介入試験を試みました。妊娠1カ月前から妊娠初期の3カ月間、毎日マルチビタミンを、葉酸としては $400\mu\text{g}$ 与えるというものです。その結果、先天性欠損は図4のとおり約80%低下したのです。

このデータをもとにして、当時の厚生省は、普通の食品からの葉酸摂取に加えて、栄養補助食品の力も借りて1日1mgを超えない

範囲で $400\mu\text{g}$ とりなさい、そうすれば神経管閉鎖障害のリスクが下がることが期待できる、という勧告を出しました。世界的に見ると日本だけがかなり遅れて通知を出したことになります。

さて、たとえば、さきほど示したように、大豆たんぱくを分離した粒状タンパクには、かなり含有量が高いので、肉と大豆タンパクを合わせてハンバーグを作るというのは、かなり効果がある摂取方法でしょう。このような葉酸摂取のための具体的な提案が、よりいっそう必要になると思われます。

●図4 中国での研究:葉酸の服用により先天性欠損が80%低下



Berry, *et al.* Prevention of neural-tube defects in China. NEJM, Nov, 1999. (341) 20

カルノシン・アンセリンの 筋肉の傷害に対する防護作用

S U M M A R Y

激しい運動をすると、活性酸素が出て組織の損傷を起こすことは知られています。今回は、カルノシン、アンセリンが、運動における筋肉の損傷を保護することができるかを検討してみました。

これまで、筋肉に対する生理作用の研究にはカルノシン、アンセリンそのものを使って行っていました。今回は大量にネズミに与える必要があるため、これらをたくさん含んでいるエキスCBEXを用いて、経口摂取することの意義を明らかにする実験を行いました。

その結果カルノシン、アンセリンの保護作用は示唆されたのですが、さらに、純度の高いカルノシン、アンセリンを使って検討する予定です。

昭和女子大学大学院
生活機構研究科教授

木村修一



Key Words

- カルノシンとアンセリン
- CBEX食
- 血清中クレアチンキナーゼ活性
- 筋肉中β-グルクロニダーゼ活性

1. カルノシン・アンセリンとは

カルノシン、アンセリンは、β-アラニルヒスチジン、β-アラニルメチルヒスチジンというジペプチド構造を持っています。

私は、β-アラニンを含む化合物に非常に興味を持っているのですが、カルノシン、アンセリンもこれを含んでいます。昔から、カルノシン、アンセリンは筋肉中に非常に多いことが知られているので、なんらかの筋肉の保護作用をしているのではないかと、いわれている化合物ですが、その機能についてはまだ完全に明らかになっていません(図1)。

しかし、最近、抗酸化作用があることがわかってきました。実際に測ってみると、ビタミンCに近い抗酸化性がある。抗酸化性とい

うのはすでに見つかっている現象ですが、これが筋肉中にあることの意義を明らかにしたいと考えました。

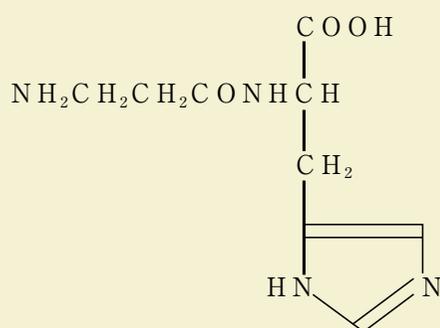
そこで、生まれて8日目ぐらいのニワトリの胎児の心臓を取り出し、これを細く切り、トリプシンで処理して細胞を取り出し、これを培養しました。すると、心筋細胞は1個の細胞でも心臓のようにビーティングするのです。これはセンシビリティの高い運動のメルクマールになるのではないかと考えています。普通の培地では、シャーレーの中で10日間くらいはビーティングが見られます。心筋細胞そのものは分裂しませんが、共存するセンイ芽細胞がまわりに延びて、隣の心筋細

胞とつながると、細胞同士が同調して、だんだん大きな塊がピーティングするのです。

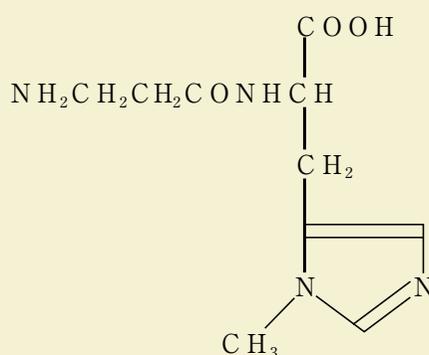
この培地に、カルノシンあるいはアンセリンを添加するとピーティングの期間が延び、一番長いもので30日くらいにまで延びます。このことから、これらのジペプチドは、筋肉の運動になんらかの保護作用があるのではないだろうか、と以前から考えています。この

ジペプチドは生体内で合成されるので、一般的には外から与える必要はないとも考えられます。しかし、毎日えさに混ぜてカルノシンを与えてみたところ、筋肉中のカルノシン含量は高くなるのです。この事実は、食べても意味があるということを示唆しています。つまり、食べても効果があるということです。

●図1 カルノシン・アンセリンとは



Carnosine
(β-alanyl-L-histidine)



Anserine
(β-alanyl-1-methyl-L-histidine)

- ・ヒスチジン含有ジペプチドである。
- ・多くの脊椎動物の骨格筋、脳に広く存在。
- ・緩衝作用、**抗酸化作用**が報告されている。

2. 実験条件

今回は、カルノシン、アンセリンのかわりにチキンエキス（Chicken Breast Meat Extract [CBEX]）を用いました。チキン

エキスのカルノシン、アンセリン含量は、カルノシン5.14%、アンセリン14.3%と、かなり高い濃度になります（表1）。

●表1 チキンエキス(トリ胸肉抽出物)の成分

一般成分			特定成分		
	濃度 (%)	測定方法		濃度 (%)	測定方法
タンパク質	80.7	ケルダール法	カルノシン	5.14	アミノ酸分析
脂肪	0	ソックスレー抽出法	アンセリン	14.3	
灰分	19.3	ICP法	タウリン	2.38	

●表2 飼料組成 (%)

	コントロール食	CBEX食
カゼイン	20.0	12.1
CBEX		10.0
β -コーンスターチ	40.0	39.4
α -コーンスターチ	13.0	13.0
シュクロース	10.0	10.0
セルロース	5.5	5.5
大豆油	7.0	7.0
ビタミン (VE ↓)	1.0	1.0
ミネラル	3.5	2.0
総計	100.0	100.0

組成はAIN93Gに基づく

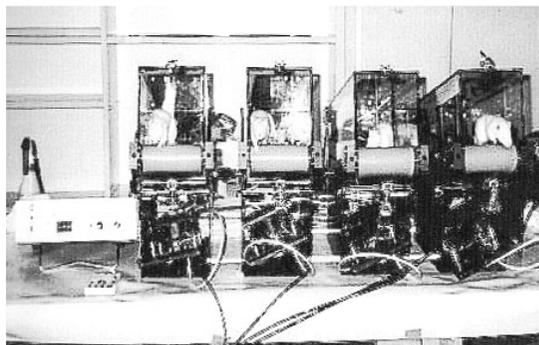
哺乳動物の場合はカルノシンのほうが多いのですが、鳥類、魚類ではアンセリンが多いことが知られています。さきほどのニワトリの心筋培養細胞の場合、カルノシンよりアンセリンのほうが効き目があることを確かめてあります。多分、動物の種によってその効力も異なるのでしょう。たとえば、クジラはメチル基のつき方の異なるカルノシン誘導体を持っています。進化の過

程で、このような化合物ができたものと考えられますが、その生理的意義については、現在のところまだわかっていません。

さて、飼料の組成は、CBEXを10%とします。カゼインはコントロール食では20%、CBEX食では12%とし、あとのコーンスターチ、ビタミンミックスチャー、ミネラルミックスチャーなどは、CBEX食、コントロール食とほぼ同じ割合です（表2）。

実験動物は、Wistar系の雄ラット6週齢のものを用いました。2週間はオリエンテーションをやり、トレッドミルで坂道を走ることを練習して、適応したものだけを実験に使用しました（写真）。2週間後に走行運動を負荷するのですが、この際、ネズミがへとへとになるまで続けて、筋肉の傷害を起こすようにします。トレッドミルランニングでの勾配が15度、1分間で16mの速さで5分間走行し、2分間休憩、これを疲労困憊まで繰り返します（表3、図2）。

●写真 トレッドミルランニング

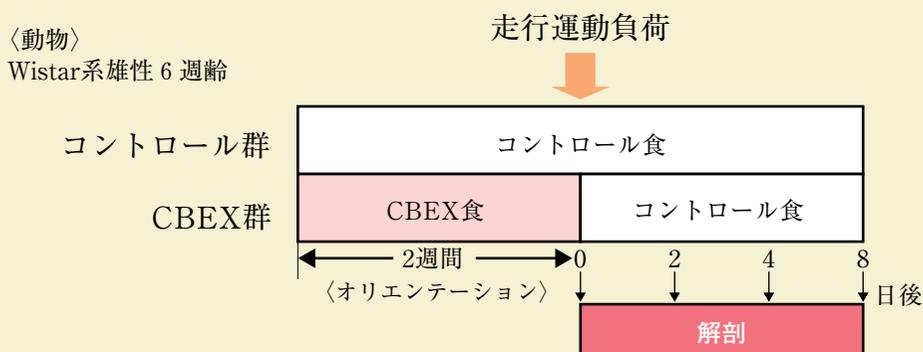


●表3

〈運動負荷〉

トレッドミルランニングによる走行運動負荷
勾配 $+15^{\circ}$ 、16m/minで5分間走行後2分間休憩
を1セットとし、疲労困憊まで繰り返す。

●図2 実験デザイン



3. 検討内容と今後の課題

筋肉に傷害があると血清中のクレアチンキナーゼ活性が割合早い時期に上がります。また、少し遅れて4、5日すると筋肉中の β -グルクロニダーゼ活性が上がる事が知られています。この β -グルクロニダーゼ活性は筋肉傷害の修復に関係していると考えられます(図3)。

検討項目としては、臓器重量、血清中クレアチンキナーゼ活性、ひらめ筋の β -グルクロニダーゼ活性を測りました(表4)。

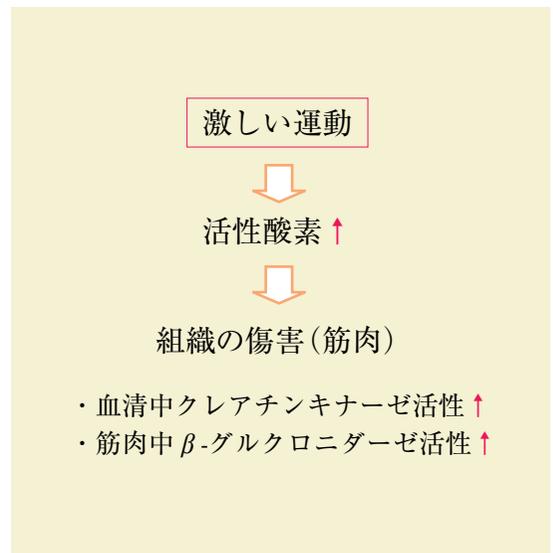
運動直後の血清中クレアチンキナーゼ活性を見ると、コントロール群では高値を示しましたが、CBEX投与群では、著しい抑制効果が見られました。また、ひらめ筋中 β -グルクロニダーゼ活性でも、コントロール群で4日目に著しい高値を示しましたが、CBEX投与群のほうは、運動前とほとんど同じレベルでした。

これらの結果からは、激しい運動をする場合、かなりの筋肉の損傷が起きることがわかりましたが、カルノシン、アンセリンは、そ

の損傷を抑えることが示唆されました。

現在、この組織をとり、電子顕微鏡による組織変化を観察しているところです。今後は、純度の高いカルノシン、アンセリンを使って本実験と同じ方法で、CBEXの防護作用がカルノシン、アンセリンの作用といえるかどうかを検討する予定です(表5)。

●図3



●表4

〈検討項目〉

- ・臓器重量 (肝臓・副腎・後脚ひらめ筋、後脚ひふく筋)。
- ・血清中クレアチンキナーゼ活性 (三菱化学BCLに依頼)。
- ・ひらめ筋中 β -グルクロニダーゼ活性。

●表5 結果及び考察

CBEXを摂取したラットにおいて運動後の

- ・血清中クレアチンキナーゼ活性
- ・筋肉中 β -グルクロニダーゼ活性

が有意に低い値を示した。



CBEXを摂取することにより走行運動による筋肉傷害が抑制された。

CBEXの摂取によりラットの筋肉中にカルノシン、アンセリンが蓄積していることが予想され、蓄積したこれらジペプチドの筋肉傷害に対する防護作用が示唆された。

共同研究者

(昭和女子大学大学院) 柄澤 紀 佐藤由美 土屋詩織

(日本ハム株式会社中央研究所) 佐藤三佳子 森松文毅

コラーゲンペプチドの吸収と機能

S U M M A R Y

まず、コラーゲンペプチドを経口摂取した場合に、血中に移行するコラーゲンペプチド量について説明します。血中に移行したコラーゲンペプチドは数時間は末梢血中に存在し、主成分はプロリルヒドロキシプロリン (Pro-Hyp) であることが明らかになりました。

続いて、サメ軟骨水抽出物 — サメ軟骨は結合組織が主成分で、がんによくと一般的に言われている — の摂取でがん病変の減少が見られ、さらに血液中のマトリックスメタロプロテアーゼ-9 (MMP-9) 阻害活性増加が認められたので、あわせて報告します。

いわゆる機能性食品は、持続的に摂取可能な量を経口で摂取してその効果を確認し、早い段階での vivo (生体) での評価が必要だと考えますが、本実験で利用したコラーゲンの酵素分解物やサメ軟骨水抽出物は、食品に用いることのできる方法で調製したものですから、なんらかの有益な効果を期待できます。

Key Words

- コラーゲンペプチドの経口摂取
- コラーゲンペプチド由来ペプチド
- サメ軟骨水抽出物
- MMP-9の阻害剤
- 機能性食品の要件

1. コラーゲンペプチドの経口摂取による効果例

コラーゲンペプチドを飲むとどのような効果があるかということについて、関連メーカーから出されているパンフレット（ほとんどは学会発表からの引用）の中から、いくつかご紹介します。

OVXラット（子宮を除去したラット）で骨密度が増加した例がありました。また、アスピリンを強制投与した場合の胃潰瘍を緩和する例、SHRラット（自発的に高血圧となるラット）を用いた実験で血圧降下作用が見られるなどの報告もあります。

次は非常に興味ある例で、毎日4gのコラーゲンペプチドを秋から冬にかけて経口摂取す

ると、女性の肌の保湿力が有意に上がったというものが報告されています。また、皮膚の可塑性 — 男性高齢者の肌に可塑性が増し、弾力性が上がるという結果もあります。コラーゲンの合成促進に関しては、コラーゲンを食べさせたラットにわざと傷口を作ると、そのメッセンジャーRNAが増加する、とくにⅢ型コラーゲンのメッセンジャーRNAが増えていたとあります。

コラーゲンは遺伝的に異なる種類があり、現在はI型からXIX (19) 型のタイプに分類されています。分類の仕方にもよりますが、約二十数種類のコラーゲンが存在します。皮膚

京都府立大学
人間環境学部食保健学科
食品科学研究室 助教授

佐藤健司



や骨の主要成分はⅠ型コラーゲン、軟骨の主要成分はⅡ型コラーゲンに属します。Ⅱ型コラーゲンのペプチドを経口投与すると、関節炎の臨床症状が緩和される、といった報告もあります。

残念なことに、これら研究のほとんどは査読論文として掲載されておらず、口頭発表ま

たはパンフレットや業界紙で紹介されているのが現状です。おそらく、データがそろっていても「食べたコラーゲンがなぜ自分のコラーゲンに影響するのか」というメカニズムがまったくわかっていない、ということで論文が非常に書きにくいのでしょう(表1)。

●表1 コラーゲンペプチドの経口摂取による効果(報告例)

- ・骨密度増加(OVXラットによる動物実験)
- ・抗胃潰瘍効果(アスピリン強制投与による動物実験モデル)
- ・血圧低下作用(SHRラットモデル)
- ・肌の保湿性(ヒトボランティア)
- ・皮膚の可塑性・弾力性(ヒトボランティア)
- ・コラーゲン合成促進(ラット)
- ・関節炎の臨床症状の改善(ヒトボランティア)

2. 経口摂取したコラーゲンペプチドの検出と存在

我々が行った研究についてご紹介します。経口摂取したコラーゲンペプチドが、完全なアミノ酸になって吸収されるのであれば、アミノ酸が生理機能を持つことは考えにくい。しかし、コラーゲンペプチドが血中に移行するならば、ペプチドは多くの生理活性をするので伝えられているので、そこをきっかけにメカニズムを解明できるのではないかと。そこで、血中に移行したコラーゲンペプチドの検出から研究を始めました。

材料として豚の皮のⅠ型コラーゲンペプチド、鶏の脚のⅠ型コラーゲンペプチド、鶏の軟骨のⅡ型コラーゲンペプチドを選びました。これらのコラーゲンペプチドは、すでに食品として利用されているものです。もちろん医師の監督下で「体重に関係なく10gほど水に溶かしたものを飲み、血液をとる」という実験からスタートしました。そして、採

取した血液を除タンパクし、ほとんどコラーゲンだけに含まれるペプチド型ヒドロキシプロリンの検出を試みました。

人が普通に食べられる量を摂取して血液を採取するわけですから、非常に希釈が生じます。そのため、普通のアミノ酸分析ではほとんど検出できず、プレラベル法によって高感度分析を行いました。

図1は平均分子量5000の豚の真皮のⅠ型コラーゲンペプチドを摂取したときの結果です。

機能性食品は一定量飲むことが多いので、今回は体重は関係なしに被験者には10gを飲んでもらいました。図1左は、その際の遊離ヒドロキシプロリン(Hyp)の血清中の含量を示しています。平均20~100nmol/血清/mlと比較的低濃度です。

血中のヒドロキシプロリン濃度は上がっており、全体のアミノ酸濃度も当然上がって

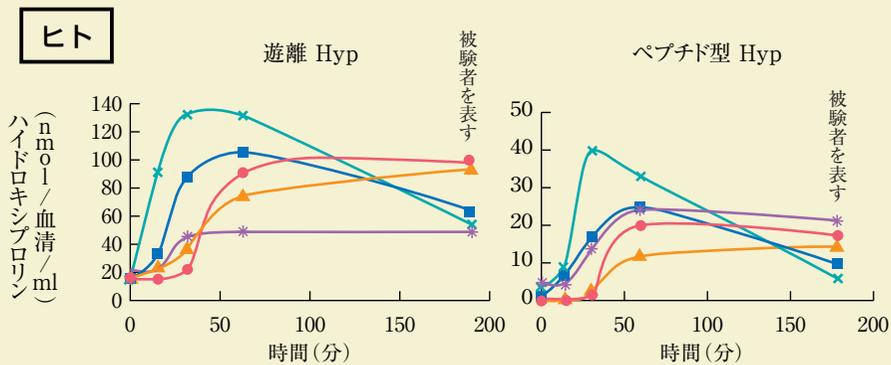
います。さらに、血清のエタノール可溶性画分を加水分解して出た総ヒドロキシプロリンから、この遊離ヒドロキシプロリンを引いたものをペプチド型ヒドロキシプロリンと考えました。すぐに0に戻ると思っていたのですが、**図1右**に示すように、遊離ヒドロキシプロリンの3分の1ぐらいの量のペプチド型のヒドロキシプロリンが検出されました。3時間後でも十分な量が検出されていま

す。この結果は非常に意外で、長時間後の血清も採取しておけばよかったと後悔しました。

普通のペプチドは血中に注射しても数分で消えてしまうし、ホルモンのように修飾されたTRH（甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン）のようなものでも1時間あれば完全に血中から消失してしまう、それが3時間後でもあまり減少しないことに、非常に驚きました。

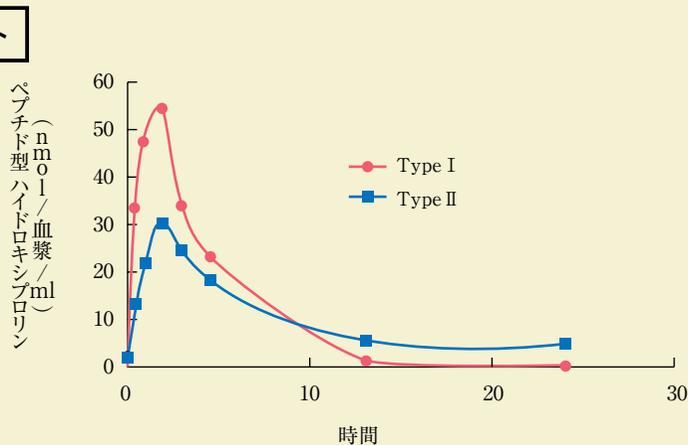
図2は、鶏のI型とII型コラーゲンペプチ

●**図1** 豚I型の経口摂取（10g）後の血中ヒドロキシプロリン量



10gのコラーゲンペプチド（豚Type I）の摂取により遊離およびペプチド型Hypが少なくとも3時間はヒトの末梢血中を循環している。
ヒトの末梢血中のHypの1/3はペプチド型。
食品由来の難消化性ペプチドの存在を示唆。

●**図2** 鶏I型およびII型コラーゲンペプチドの経口摂取（25g/65kg）後の血漿中のペプチド型Hyp量



ドでの実験です。これは、投与量を体重65kgあたり25gに調整して行いました。二十数時間と、長時間の経過を見たところ、5時間後でも十分な量が検出されました。投与量が図1に示した実験の倍ぐらいになりますが、鶏

I型、II型ともに検出できました。尿中にも出ていると考えられます。これらの結果から、ほとんど分解されないコラーゲンペプチドが存在するのではないか、ということがわかりました。

3. 血中に移行したペプチドの構造

血中に移行したペプチドの構造を見るべく検討しました。かなり大変な実験になりましたが、解析を進めましたので、簡単に報告します。

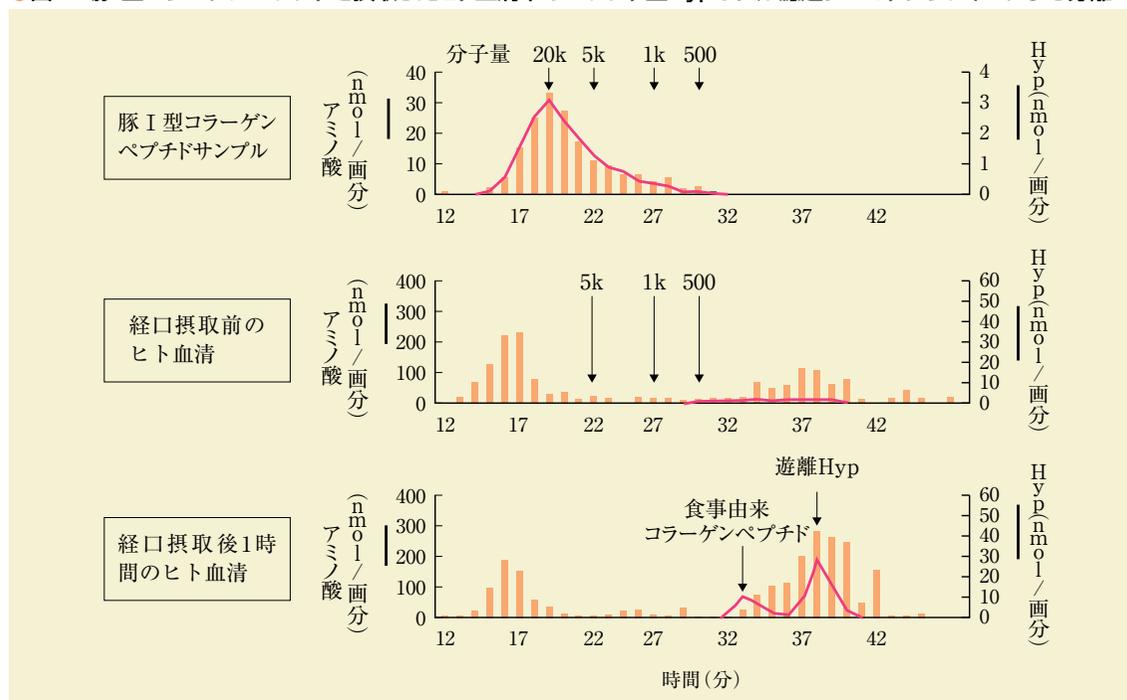
豚I型コラーゲンペプチドを摂取後、60分前後が血中での存在量のピークになります。そのときの血液をエタノールで除タンパクして、ゲル濾過と逆相クロマトグラフィー(HPLC)で分画します。

図3のグラフにその結果を示しました。

図3上に示した豚I型コラーゲンペプチドサンプルは、分子量は2000~5000ぐらい、少なくとも分子量1000以上のペプチドで、アミノ酸はほとんど含まれていません。

図3中は、摂取直前の血清を、エタノールで除タンパクしてゲル濾過を行ったものです。普通のアミノ酸由来のペプチドのピークは出ていますが(棒グラフ参照)、ヒドロキシプロリン由来ペプチドはわずかで、無視できる程度しか出ていません(折れ線グラフ

●図3 豚I型コラーゲンペプチドを摂取したヒト血清中のペプチド型Hypのゲル濾過クロマトグラフィーによる分離



参照)。

図3下は、豚I型コラーゲンペプチド10g 摂取後のヒトの血液を2mlほど濃縮してカラムに注入した結果です。これを見るとわかるように、遊離ヒドロキシプロリンのピークとともにペプチド型にヒドロキシプロリンのピークも生じています。この場合もペプチド型ヒドロキシプロリンは遊離ヒドロキシプロリンの3分の1程度で、先ほどの図1の研究データと合致します。

図4は鶏I型コラーゲンペプチドと鶏II型コラーゲンペプチドを摂取した場合の結果です。他のアミノ酸由来のペプチドは高分子画分にもある程度ありましたが、フィブリン関係のペプチドが主でした。豚I型コラーゲンペプチドの場合と同様に、分子量500~200のヒドロキシプロリンを含むペプチドが認められました。

これを逆相クロマトグラフィーにより、さらに分画したので、その報告をします。

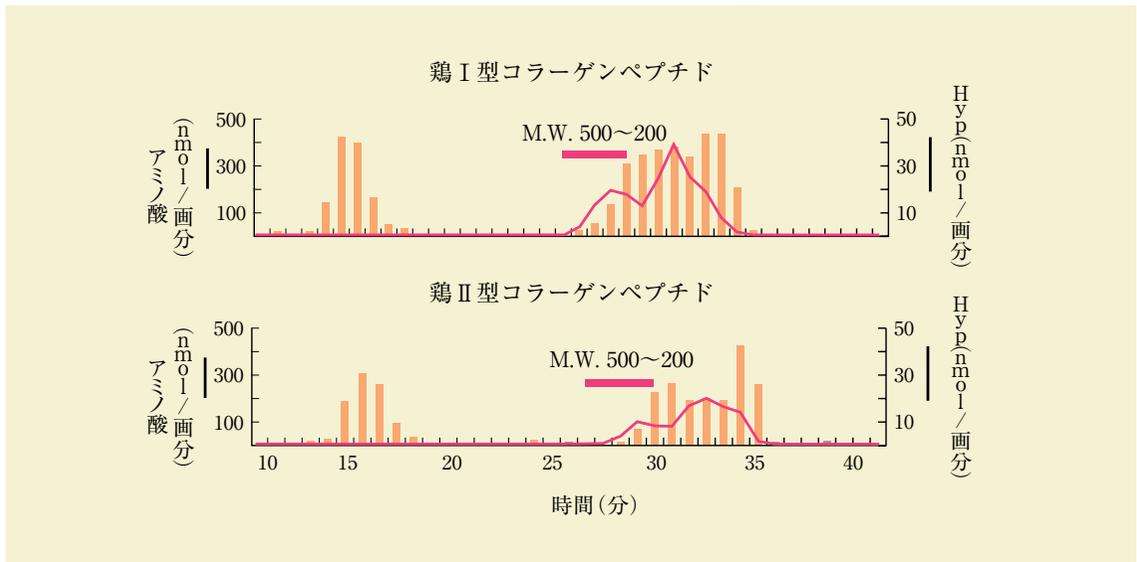
豚I型コラーゲンペプチドの場合は、図5

に示したように、加水分解してヒドロキシプロリンを含むピークを解析したところ、図5左の比較的疎水性の弱いカラム (Cosmosil AR5C18) では、矢印で示すショルダーのピークにプロリルヒドロキシプロリンが含まれていました。さらに、1、2、3、4と示したところに、イソロイシルヒドロキシプロリン (Ile-Hyp)、ロイシルヒドロキシプロリン (Leu-Hyp)、フェニルアラニルヒドロキシプロリン (Phe-Hyp) が存在しました。カラムを変えて (Inertasil ODS-3) 疎水性を強くすると、図5右のようにプロリルヒドロキシプロリンの分離がよくなりました。

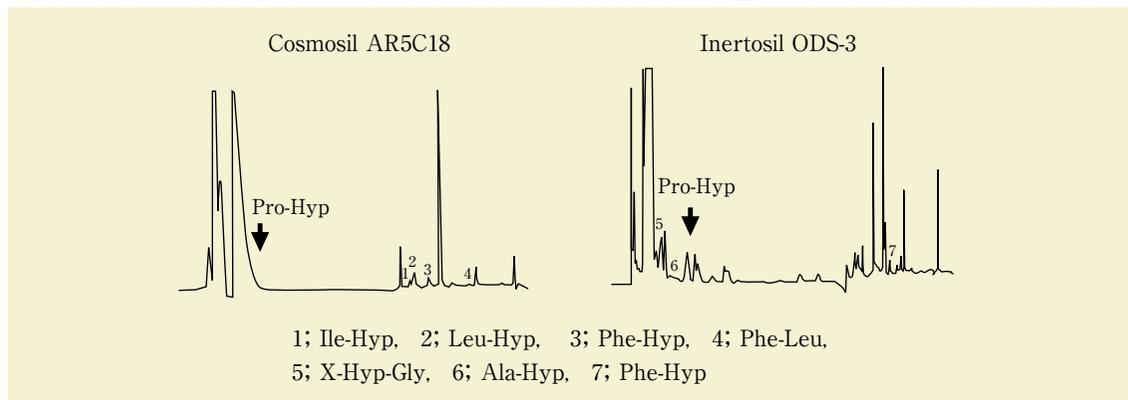
鶏I型コラーゲンペプチドと鶏II型コラーゲンペプチドの結果については、図4の実験では見つからなかったものとしては、アラニルヒドロキシプロリン (Ala-Hyp) が検出され、プロリルヒドロキシプロリン (Pro-Hyp) が主要なピークとして存在しました (図6)。

以上のまとめとしては、豚のI型と鶏のI

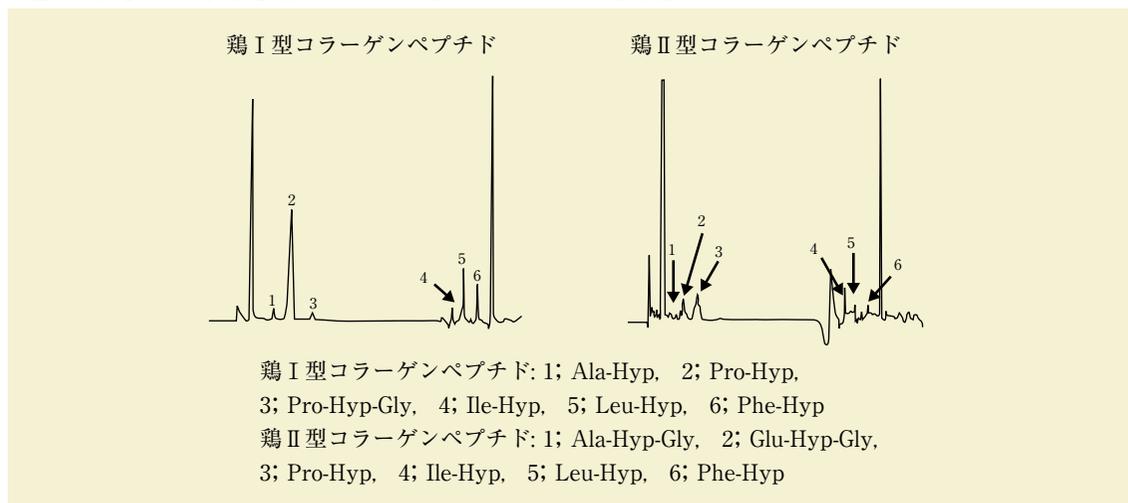
●図4 鶏I型およびII型コラーゲンペプチドを摂取したヒト血清中のペプチド型Hypのゲル濾過クロマトグラフィーによる分離



●図5 逆相HPLCによる豚Ⅰ型コラーゲンペプチド摂取60分後のヒト血清中のコラーゲンペプチドの分離



●図6 逆相HPLCによる鶏Ⅰ型、Ⅱ型コラーゲンペプチドの分離



型・Ⅱ型に関しては、血清中から検出された主なものはプロリルヒドロキシプロリンで全体の半分以上になります。見逃しているものもあると考えられるので、実際にはもっと多いのではないかと思います。量に関しては定量を目的として測定したのではなく、分取したときの量をアミノ酸分析の結果から割り出した値なので、目安的なものですが、量的に多いのがプロリルヒドロキシプロリンであるということは確かです。

ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニンといった疎水性のアミノ酸の次に、ヒド

ロキシプロリンが存在するペプチドが切断されずに長く残っているという結果となりました(表2)。

ところで、あるメーカーがコラゲナーゼでコラーゲンを分解して、コラーゲントリペプチドというものを商品としています。トリペプチドは、グリシンがどちらも3番目に出てきていますが、その商品はグリシンがアミノ末端側に出ているものです。しかし、今回の実験で私が見た限りでは、血液中に存在しているペプチドでグリシンがアミノ末端側から出てきたものは見当たりませんでした。見逃

している可能性もありますが、カルボキシル末端側にグリシンが出ているペプチドが存在しました。

以上のまとめとしては、10gと25g程度のコラーゲンペプチドの摂取により、約20～50nmol/血清/ml程度のコラーゲンペプチドが末梢血中に存在し、3～5時間といったレベルで血中を循環しています。そして、主要成分はプロリルヒドロキシプロリンで、トリペプチドはグリシンが3残基目に存在するプロリルヒドロキシプロリンが主な成分として認められました。その他は、疎水性のアミノ酸を持ったものとヒドロキシプロリンを持ったペプチドがありました。

これ以外ではロイシルフェニルアラニンというのが1つ出てきただけで、それ以外はとくに存在しませんでした。もう少し分子量が

大きいものも分析してみたのですが、ほとんどがフィブリン関係の断片のペプチドであり、コラーゲンペプチドではありませんでした。

これらのコラーゲンペプチド由来ペプチドの生体への影響、特にコラーゲン合成への影響について、現在検討しているところです。

●表2 コラーゲンペプチドを経口摂取したヒト血清中から同定されたコラーゲンペプチド(%)

	豚 I 型	鶏 I 型	鶏 II 型
Ala-Hyp-Gly		2	
Pro-Hyp	76	65	55
Pro-Hyp-Gly		2	15
Ile-Hyp	1	>1	1
Leu-Hyp	2	>1	4
Phe-Hyp	1	>1	1

4. サメ軟骨水抽出物の摂取による現象

水産物の結合組織の機能として、サメ軟骨の研究例を報告します。

サメ軟骨の摂取によりがんが抑制されるといわれていますが、その効果、メカニズムは不明です。そこでサメ軟骨水抽出物を調製して、担がん動物や実際にヒトにも摂取してもらいました。

実験手順としては、まず発がん剤で膀胱がんをハムスターに起こし、発がん圧力を加えた後、実験食で0.4%を最大にするサメ軟骨水抽出物を投与しました。この場合、何らかの効果が生じたとすると、イニシエーション(発がん)やプロモーション(がん化促進)の阻害ではなく、そこから後のプログレッション(がんの進行)の阻害ということになりま

す。

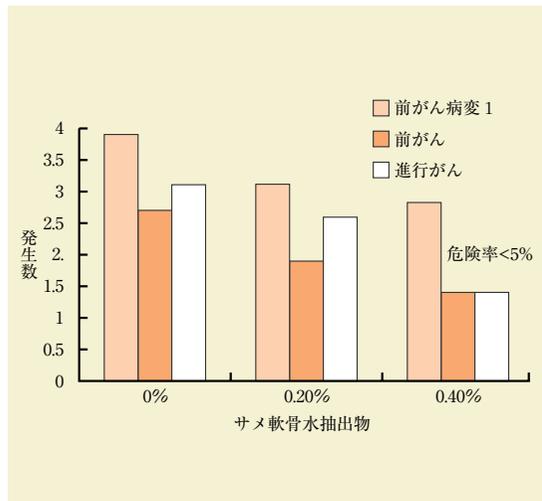
図7は、0、0.2、0.4%のサメ軟骨水抽出物を投与したハムスターの、前がん病変とがんの数を数えた結果です。サメ軟骨水抽出物の摂取により、ある程度、がん病変が有意に減少していることがわかります。

図8は、サメ軟骨水抽出物を食べさせたがんを持っているハムスターの血清を、V型コラーゲンとヒトのマトリックスメタロプロテアーゼ-9(MMP-9)の活性型と混ぜ、電気泳動後ウエスタンブロットし、抗V型コラーゲン抗体で染色するという非常に手間のかかる実験の結果です。これを見ると、MMP-9によるV型コラーゲンの分解産物が、サメ抽出物の摂取で明らかに減少していることがわか

ります。

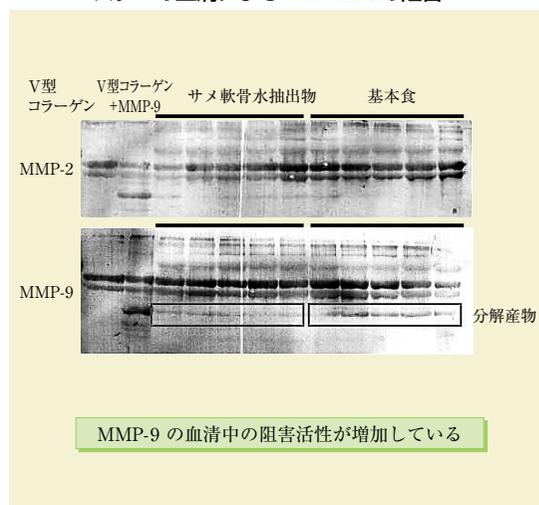
つまり、サメ軟骨の水抽出物を経口摂取することにより、血清のMMPに対するインヒビター活性が、有意に増加していることを意味します。

●図7 サメ軟骨水抽出物の経口投与によるがん進行抑制



MMP-9の阻害剤は、現在、臨床応用を目標として数多く合成されていますが、この実験において、実際に血清中のインヒビター活性が増加していることがわかりました。

●図8 サメ軟骨水抽出物を経口摂取させた担がんハムスターの血清によるMMP-2,9の阻害



5. 機能性食品としての要件と今後の方向

これら研究のまとめとしては、以下のとおり考えます。

機能性食品の開発では、化学合成したものを利用したり、ごく高度な精製を行ったりすることは困難です。材料はある程度の量が確保でき、それほど値が張らず食経験のあるもの、これらの条件を満たさないと、機能性食品には向かないと考えます。ここで報告した実験材料であるコラーゲンやサメの軟骨は、畜肉産物や水産物の副生物から分離されますから、上記の条件を満たしており、機能性食品に利用できるといえましょう。とくに、今回の実験で使用したコラーゲンの酵素分解物やサメ軟骨水抽出物は、食品に用いることの

できる方法で調製したものです。

さらに、早い段階の vivo (生体) での評価が必要です。今回のコラーゲンペプチドやサメ軟骨では、動物実験、ヒトの摂取でなんらかの有益な効果がありそうということがわかりました。メカニズムの解明は、体内に移行した成分の構造と量がある程度知ることができれば、次はヒトを使って効果があるのかどうか、ある程度検討できるようになると考えています。

最後に、本研究のデータは、本研究室の岩井浩二君とともに出したことを付け加えさせていただきます。

タンパク質・ペプチドの腸管吸収

S U M M A R Y

食品が示すさまざまな生理機能は、それらが腸管でどのように吸収されるか、あるいは腸管でどのような挙動をするかに大きく依存しています。

まず、腸管に存在する物質吸収機構について簡単に説明し、ペプチドやタンパク質のような分子がどのようにして腸管吸収されるのか、その機構についてお話しします。

トランスポーターによる輸送、細胞間経路を介した拡散輸送、トランスサイトosisによる輸送の3経路について、最近の知見を紹介しますが、トランスサイトosisで注目されているのがM細胞です。M細胞は、機能性の食品由来の高分子物質の取り込み経路として重要であるという可能性が指摘されています。

東京大学大学院
農学生命科学研究科教授

清水 誠



Key Words

- 能動輸送と受動輸送
- ペプチドトランスポーター
- トリペプチドVPP
- 細胞間経路とタイトジャンクション
- トランスサイトosisによる輸送
- M細胞

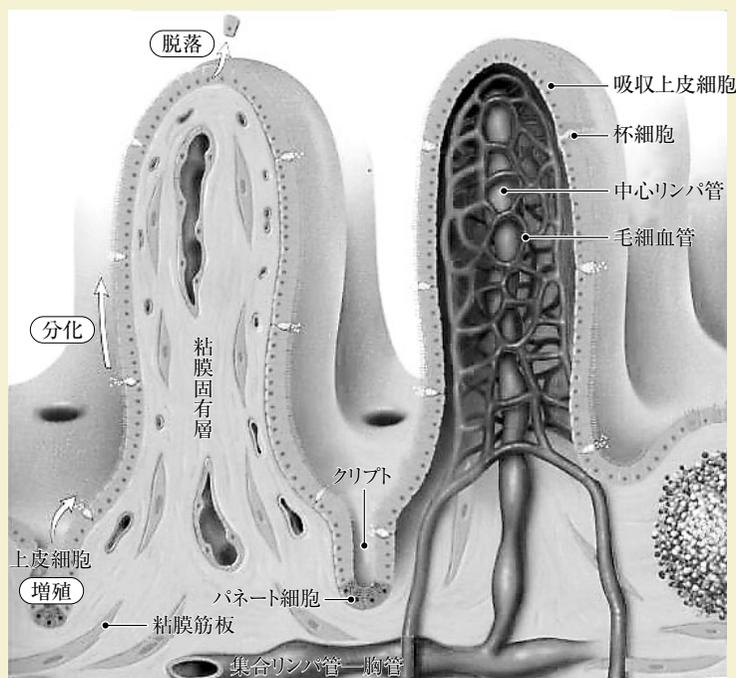
1. 腸管の構造

腸管の吸収では、特に小腸が非常に重要な役割を占めています。腸管の内壁にはひだがたくさんあり、さらにひだの上には、じゅう毛と呼ばれる突起が多数あります。その表面積を合計すると、人の場合には200㎡、テニスコート1~2面分という非常に広大な面積があるといわれており、そういった広い面積を利用して、食べた食品を一気に吸収するという仕組みになっているのです。

じゅう毛は図1のような形をして、根元のところにクリプトという部位があり、ここで

盛んに細胞の合成が行われます。細胞分裂が起こって増殖した細胞が上のほうにだんだん上がってきて、途中でどんどん分化をしていろいろな機能を発現し、最終的にはアポトーシスで死んではいくという、そういう一種の寿命（プログラムされた細胞死）を持って機能しています。生まれて死ぬまで1日から3日くらいという、極めて代謝回転の早い細胞であることが知られていますが、その間に消化、分解、吸収をはじめとするいろいろな機能を発現しているのです。

●図1 じゅう毛の内部構造



2. 腸管上皮の物質吸収経路

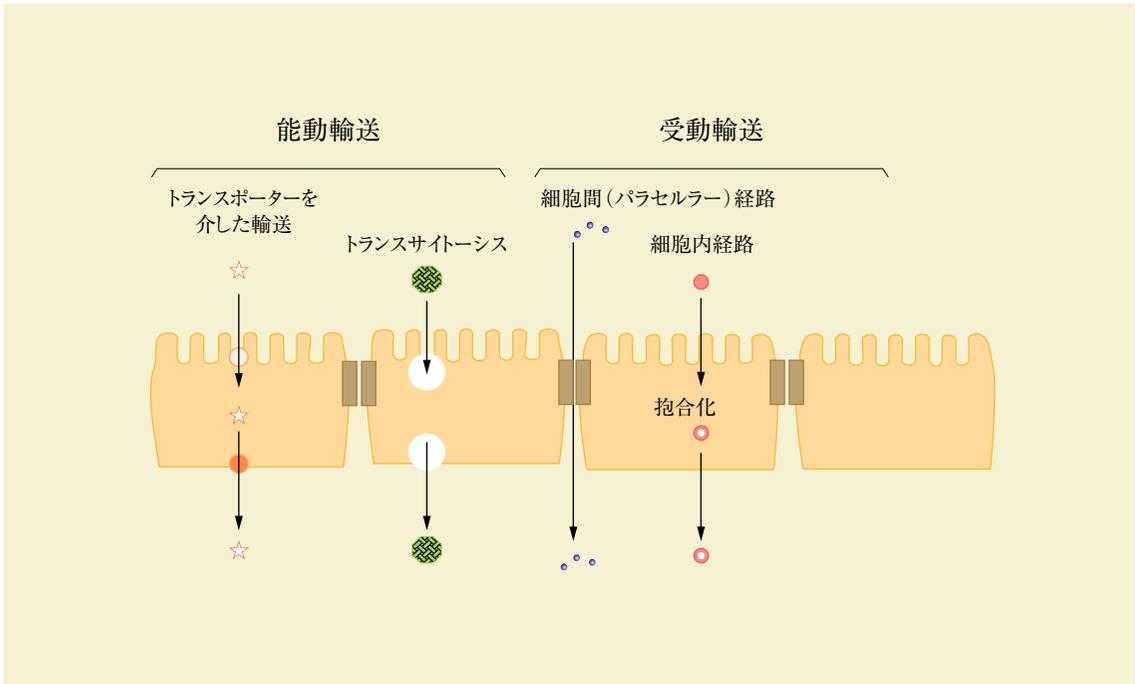
じゅう毛の一番表面にある上皮細胞にはいくつもの吸収の機能があって、大きく分けると4つの吸収のメカニズムがあるといわれています。そのうちの2つはアクティブトランスポート、エネルギーを利用した能動的な輸送で、あとの2つはいわゆる拡散を利用した受動的な輸送です。そして、それぞれが2つくらいの異なったメカニズムからなっています。

アクティブな輸送の1つはトランスポーターというタンパク質を利用してものが特異的

に輸送されていくというもの。もう1つは、トランスサイトシスという、細胞の中にある種の小さい袋を作ってその中に取り込んで運んでいくというメカニズムです。

受動輸送の1つは細胞と細胞の間隙を拡散によって抜けていくもの。主に低分子物質がそこを通るといふうに、これまではいわれてきています。さらに、脂溶性の物質は細胞膜に溶け込むような形で細胞の中に入って、そして抜けていく。このような4つのメカニズムが知られています(図2)。

●図2 腸管吸収経路



3. ペプチドの腸管吸収経路

ペプチドの吸収というのは、今どのように考えられているのでしょうか。

ペプチドの吸収経路になりそうなものというのは、4つの経路すべてではなく、1つはトランスポーターを介した経路、それとトランスサイトosisによっても運ばれる可能性があります。それからパラセルラールルートと呼

ばれる細胞間隙も通る可能性があります、最後の細胞内輸送というのはやはり親水性のペプチドを考える限りちょっと無理だろうということで、一応前記のうち3つのルートが現時点では考えられるのではないかと思います。

4. ペプチドトランスポーターとは

ペプチドは以前はアミノ酸に分解された後トランスポーターによって吸収されるというのが常識でしたが、1980年ころからはペプチドのまま吸収される機構があるといわれています。そして1992年に、ペプチドトランスポーターというものがクローニング（その遺伝子を単一のものとして分離すること）されて

報告されました。

ペプチドトランスポーターというのは、細胞の管腔側にあり、水素イオン、つまりプロトンと一緒にペプチドを運ぶということがわかっています。非常に強力なトランスポーターで、ペプチドをプロトン依存的にどんどん運ぶ。血液側のほうに運ぶトランスポーター

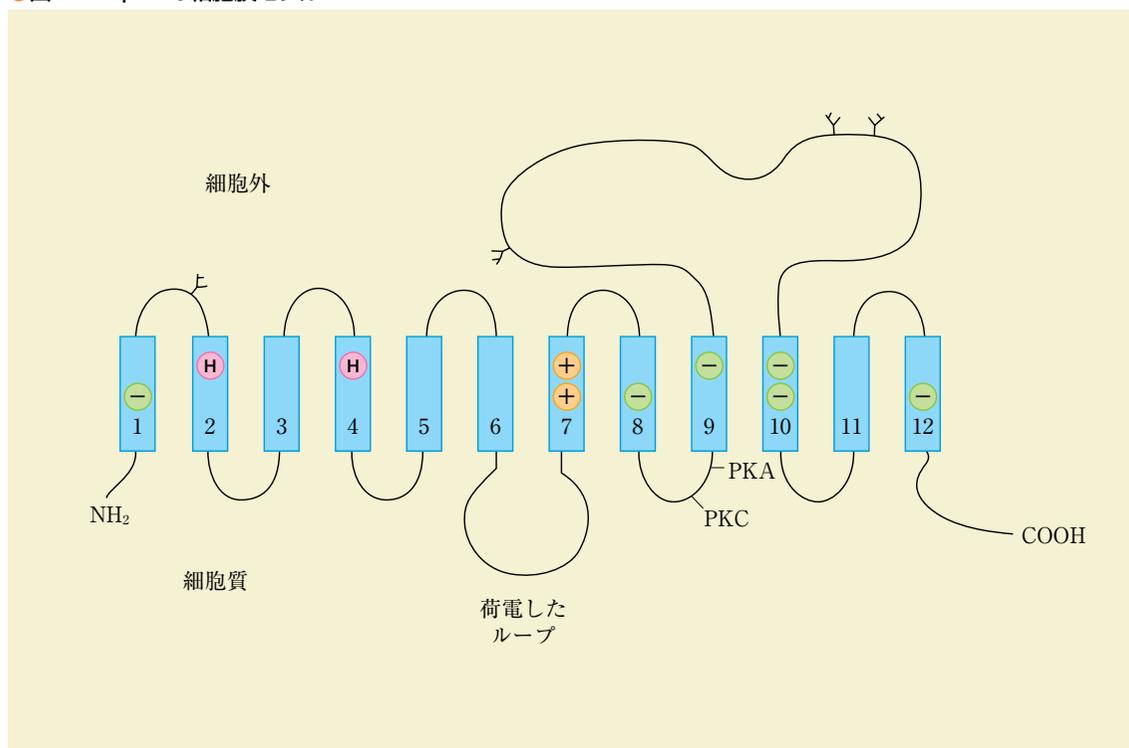
はいまだに正体がよくわからないのですが、ここにも何かあるだろうといわれています。このクローニングされたペプチドトランスポーター、PepTは図3のような構造をしているといわれています。細胞膜12回貫通型のタンパクであり、膜貫通部分が束のようにぐるっと回って一種のチャンネルのようなものを作り、ペプチドを認識して細胞質側へ運ぶという働きをしています。

このようにトランスポーターによる輸送というのは酵素反応と同じで、輸送の速度論的な解析をすると、濃度に応じて輸送速度はミカエリス-メンテン型の輸送を示し、そのKm値というのは1~2mM（ミリモル）程度であるといわれています。このペプチドトランスポーターは2個ないし3個のペプチドを運ぶということが今では認められています。

さらに、このペプチドトランスポーターは、トリペプチドとテトラペプチドを認識しますが、それ以外にもいろいろなものを運ぶということもわかっています。

たとえば、薬物の吸収にかかわっているということが明らかになり、いくつかの抗生物質などもこれでどんどん運ばれます。中にはいろいろな構造をしたものがありますが、基本的にはペプチド結合のようなものがあって、なんとなくペプチド様なので、運ばれているのかなという気がします。しかし、カプトプリルにはいわゆるペプチド結合はない。が、それでもきちんと運ばれるということで、薬物の吸収にかかわっている特異性の広いトランスポーターでもあるということがわかっています。

●図3 PepT1の細胞膜モデル



5. 血圧上昇トリペプチドの輸送実験例と腸管上皮での挙動

細胞間経路でもペプチドはかなり吸収されるだろう、という例が最近いくつか出ています。

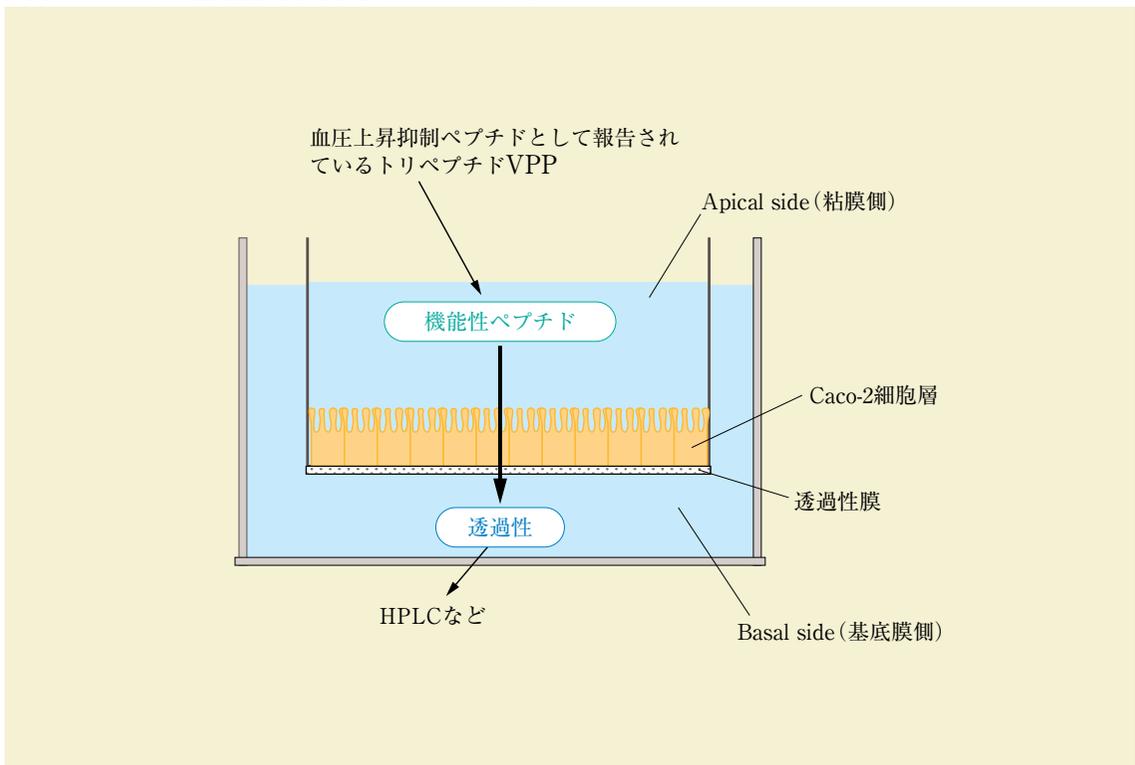
「アミールS」という血圧上昇抑制効果を持つ発酵乳、この機能成分はトリペプチドであるVal-Pro-Pro (VPP) あるいはIle-Pro-Pro (IPP) であることが知られています。このトリペプチドが効くということですが、果たしてどうして吸収されるのかがよくわからない、そこで以下のような実験を行いました。

我々が行った実験系は、腸管の上皮細胞をフィルターの上に培養して、ちょうど小腸の上皮細胞層のようなものを作り、これを小腸上皮のモデルとして、上側からペプチドを入れて下に抜けてきたものを測ります。ヒト由

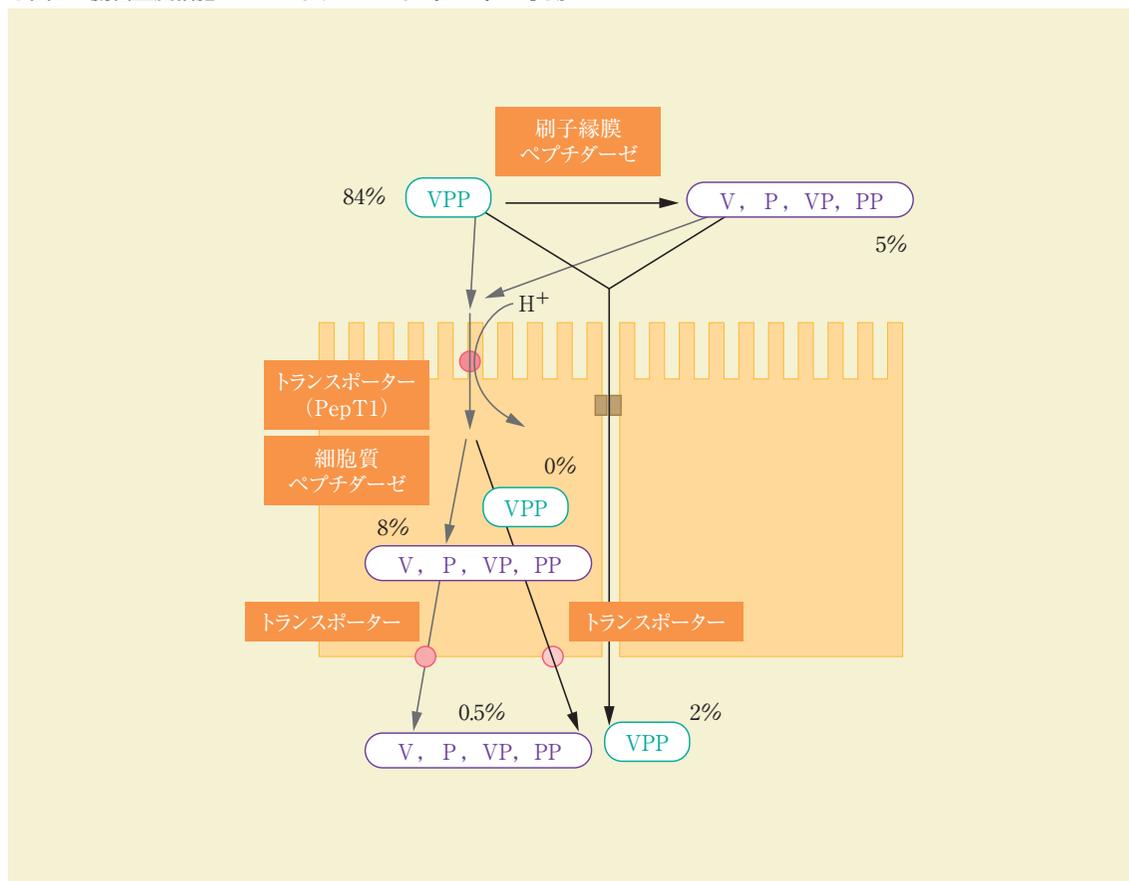
来の腸管細胞モデル系というのがこのような用途で非常によく使われますが、その実験系です (図4)。

ペプチドを入れてしばらく培養した後、ペプチドが一体どこにどういう格好で存在するかということを調べてみました。わかりやすいように示したのが図5です。管腔側に、たとえば100という量のVPPを入れ、約2時間培養して、これがどういうふうに透過しているかということを見たのですが、粘膜側に残っているVPP、細胞の中のVPP、抜けてきた基底膜側のVPPの量を測って合計したところ、100のうち84%はまだVPPの形で、粘膜側に残っていました。また細胞内には検出できなくて、基底膜側に2%程度抜けてきたと

●図4 ペプチドの腸管上皮吸収性評価のためのモデル系



●図5 腸管上皮細胞におけるトリペプチド (VPP) の挙動



いう結論になりました。そうすると84と2で、あと約 15%のVPPが行方不明ですが、それらは多分分解されているだろうということで予想がつきます。そこで、遊離のバリンというのを指標にして、その分解量を見たところ、図5に示したような感じになる。つまり管腔側に5%くらい遊離のバリンがあり、それから細胞の中に実は8%くらい遊離のバリンが増えている。下側には0.5%くらい遊離のものがあるという結果になりました。

これは一体どういうことを意味しているかというと、おそらくこういうことが起こっているんだろうと考えられます。つまり、加えたトリペプチドの一部は管腔側にあるペプチ

ダーゼで分解されてしまう。それから10%くらいはペプチドトランスポーターでプロトン依存的に強力に細胞の中へ運ばれていく。ところがこれらはおそらく細胞内のペプチダーゼによって分解されて、アミノ酸や、ジペプチドのようなものになってしまっているのではないのでしょうか。元のVPPの形のものはほとんど残っていない。これらの物質はまた別のトランスポーターで、アミノ酸トランスポーターかもしれませんが、基底膜側へ少し出てくる。したがって、基底膜側の2%のインタクトのVPPというのは、細胞内ではなくて細胞間を通り抜けてきたものであろうと、こういう結論に到りました。

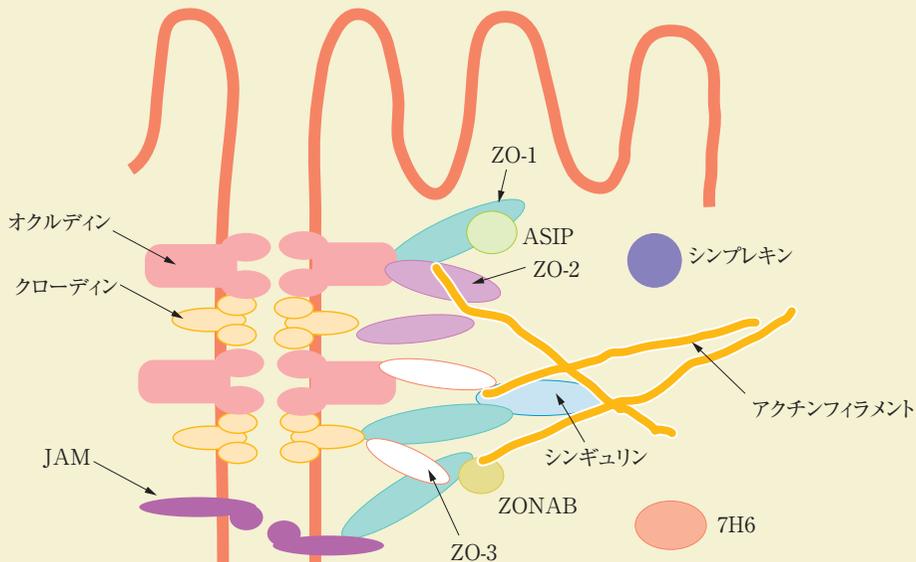
6. 細胞間輸送の寄与

細胞間というのはあまりものは通らないということになっていますが、その状況によってはここがレギュレーションされて、結構開いたり閉じたりすることが最近わかってきました。

細胞間の輸送を制御しているタイトジャンクションというのは、実は単に細胞と細胞をくっつけているにしては、いろいろな道具を持っている、構成要素が非常にたくさんある装置であることがわかっています。これも1990年代の半ばごろからわかってきたのです

が、いろいろなタンパク質がこの接着装置を形成しています。いろいろなタンパク質とそれに結合した細胞骨格成分がここにあるのです。単に2つの細胞をくっつけるだけだったら、ぺたっとくっついていればいいのですが、細胞質内に非常にいろいろな道具があるので、つまりこれは調節性の装置であって、何かある種の刺激がくると細胞骨格が動いて、ぐっと引っ張って間をあけたり閉じたりするという装置らしいことを示しています。それから、ぐっと引っ張らなくて

●図6 タイトジャンクションを構成しているタンパク質



も、ここにはある種のチャンネルがあり、低分子のものが通り、何らかの刺激でもっと開いて結構大きいものも通る、こういうことが最近わかってきました (図6)。

我々はこのタイトジャンクションを開く成分についてもいくつか研究しました。ほかの研究者の結果も合わせると、たとえば食品成分でも多くのものがこのタイトジャンクションを開けたり、あるいは場合によっては閉じるということがわかっていますし、内因性の因子、いろいろなサイトカイン類がここを開く、あるいは閉じるということもわかってきました。腸管というのは免疫系細胞が上皮の

下にたくさんあって、常にいろいろなこういうサイトカインを出し、一種の恒常的な炎症状態を引き起こしているような組織です。ここは閉じているように見えますが、生理的な状況によっては開きます。そうするとジペプチドやトリペプチドぐらいは容易に通抜けしているのではないかという考えもあります。

しかし、そういうものが、たとえば人の腸管で、細胞間隙を通っているかどうかというのを証明するのは非常に難しく、いまだによくはわからないのですが、細胞レベルの実験等から類推すると、そういうことがあるかと思われま

7. トランスサイトーシスの寄与

最後に残ったもう一つの可能性、トランスサイトーシス (transcytosis)、これはもちろんペプチドも運びますが、本来はもっと大きいもの、タンパク質等の吸収にかかわる機構であるといわれています。

トランスサイトーシスにもいろいろあって、スペシフィック (specific: 特異的) な経路とノンスペシフィック (non-specific: 非特異的) な経路があります。

スペシフィックな経路の一番わかりやすい例というのは、ミルクの中の抗体を体の中へ取り込むというシステムでしょう。人の場合、母親は血液中のいろいろなIgG抗体 (病原体に対する抗体成分など) を胎盤を介して胎児に伝えることができるということが知られています。一方、牛の場合はここの胎盤移行ができないということになっていますが、それではこの胎児は母牛の免疫的な力を受け継ぐことができないので困ってしまう。そこ

でどうするかというと、牛の場合は母親のIgGは母乳を介して子牛に伝えられるのです。子牛はその母乳を飲んでそれを腸管で吸収して、このIgGを体の中に取り込むということがわかっています。牛乳の場合は、分娩後3日間くらいはものすごい濃度の免疫グロブリンを含んだ母乳が出ます。それを子牛たちは一生懸命取り込むわけですが、当然積極的にそれを取り込む機構がないといけません。それがこのトランスサイトーシス specific receptor-mediated transcytosis で、子牛の腸管にはここにIgGのリセプター (受容体) というのがあり、入ってきたIgGをバインドして、そして運んでいく。このリセプターに結合したIgGはたとえばリゾームがきても分解されず、そのまま細胞の反対側に出て子牛の血液中に入るというシステムが知られています。非常に合目的なトランスサイトーシスの例です。

8. 非特異的なトランスサイトーシス経路

一方、ノンスペシフィックなトランスサイトーシスというのもある。スペシフィックなリセプターがなくても取り込んでこちらへ出すということがあります。その中のいくつかのルールが最近わかってきました。

一つはfluid phase endocytosisという、単にひたすら飲み込むだけの極めてノンスペシフィックな系や、adsorptive endocytosisという細胞膜とある種の相互作用をするようなものを積極的に取り込んでいくというトランスサイトーシスです。

これまでの知識だと、等電点が4.5から7くらいの分子というのは、あまり細胞膜と相互作用しないのでトランスサイトーシスでは輸送されにくい。ところが、塩基性の分子は細

胞膜への強い親和性がある。トランスサイトーシスで輸送されやすい。アルギニンが多いようなものは案外入っていくというデータもあります。また、疎水性の分子というのも細胞膜とある種の強い親和性があり、トランスサイトーシスで輸送されやすいというように、分子によってはノンスペシフィックといながらも、少し積極的に吸収されるような機構があるようです。いずれにせよこういう系はノンスペシフィックなので、この輸送系は相当いろいろなタンパクの取り込みにかかわるということが知られています。が、あまりたくさん取り込むとそれはそれでまた問題なので、量的にはそれ程大きなものではないといわれています。

9. M細胞におけるトランスサイトーシス

もう一つ、トランスサイトーシスで最近注目されているのが図7に示したM細胞です。

腸管というのは免疫器官でもあり、上皮のところにはいろいろな免疫細胞がありますが、特にパイエル板といわれるところは一つのドームのような形をしてその下にリンパ球やたくさんの免疫系の細胞が存在しています。このパイエル板の表面を覆っている上皮のところにはM細胞という特殊な細胞があることが知られています。

M細胞というのは他の吸収細胞と違って微絨毛がほとんどなく、高分子物質を取り込むトランスサイトーシスの活性が非常に高い細胞です。しかも分解系にかかわるリゾゾームのようなものがほとんどなく、取り込んだものが分解されることなく下側へ出ていく

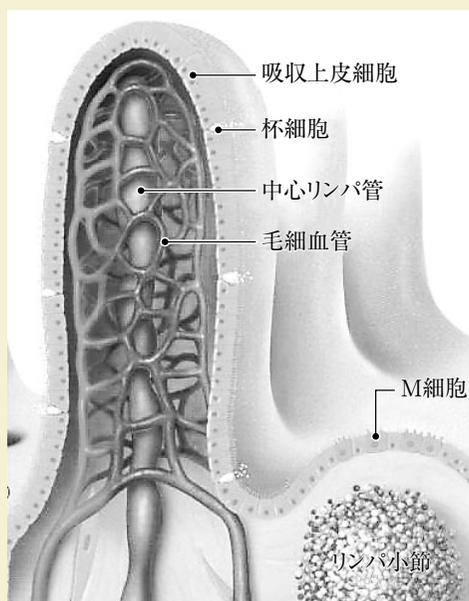
という性質を持っています。それでは、外から入ってきた変なものや病原体がどんどん体の中へ入ってまずいのでは、ということになるのですが、そのために体内側にはいろいろな免疫系の細胞が控えていて、入ってきたものを素早く処理する、要するに腸管免疫の基本的な仕組みと密接にかかわりがある細胞といえます。病原菌をはじめ食品抗原が入ってきたとき、普通のところからはそんなには入りにくい、M細胞は積極的にこういうものを認識してそのまま取り込み、こちらに控えている免疫系の細胞にそれを手渡して免疫反応を引き起こしていくという、敵を迎え撃つために敵の一部を体の中へ取り込んで対応するという仕組みの細胞といえます。

これがある種の食品成分、高分子の食品成

分の取り込み系として意外と重要であるということが最近わかってきました。特に β -グルカンや抗がん作用を持つような高分子多糖などは、おそらくここで認識されやすくて入っていく可能性があります。こういった機能性

の食品由来の高分子物質の取り込み経路として、M細胞は結構大きな役割を果たしているという可能性が最近指摘されているのです。

●図7 パイエル板とM細胞



M細胞：
トランスサイトーシスの場

小児の中枢神経の発達と コレステロール

S U M M A R Y

体内でコレステロールが多く分布している組織は脳神経系です。70kgの男性では、総コレステロールの5分の1強をも占めています。その脳神経系の発達と機能にコレステロールが重要な役割を果たしています。発育時期のコレステロールの量の変化や、コレステロールの合成や代謝について解説しながら、小児の中枢神経の発達におけるコレステロールの働きを考察します。

生後1年間は、脳神経系のコレステロールが、全身のコレステロール代謝の調節に中心的な役割を果たしていると言えます。

Key Words

- 脳の発育とコレステロールの役割
- リポタンパク受容体とアポリポタンパクの機能
- 乳幼児期はLXR活性化に重要
- カベオラと脂質ラフト

茨城キリスト教大学
生活科学部食物健康科学科教授

板倉弘重



1. 体内のコレステロールの分布

体内におけるコレステロールの分布を、体重70キログラムの男性で見ますと、コレステロールが多い組織にまず脳神経系があり、総コレステロールの22%を占めています。次いで、脂肪組織、筋肉と続き、以上の3つで、全体の65%近くに達しています。

臓器における濃度で見ますと、副腎にはコレステロールが2.6~15%と高濃度に含まれていますが、臓器が小さいので含まれている

量は少量です。次いで高いのが、2.0%の脳神経系です。肝臓その他が0.2~0.3%前後の濃度ですから、脳はその約10倍といえます。ラット、イヌの体内コレステロールの分布も示していますが、同様の傾向が認められます(表1)。

脳神経系には大量のコレステロールが含まれ、その濃度も高いといえるのです。

2. 生体膜の組成とコレステロール

人体は約60兆個の細胞から構成されていますが、その細胞膜を構成している主な成分はコレステロールとリン脂質です。とくに動物細胞では、ミエリンのタンパク質当たりの脂質比が3.5~4.0と他を大きく引き離して、非

常に多いのです(表2)。また、リン脂質当たりのコレステロール比も高く、ミエリンにとってコレステロールが重要な役割を果たしていることがわかります。

●表1 動物体内におけるコレステロール分布

	ヒト(70kg 男性) ¹⁾		ラット ²⁾	イヌ ³⁾
	濃度(%)	含量(g)	濃度(%)	濃度(%)
肝臓	0.3	5.1 (4)	0.2	0.3
肺	0.2	1.9 (1)	0.4	0.5
脾臓	0.16~0.34	0.5	0.4	0.5
腎臓	0.25~0.34	0.9 (1)	0.3	0.4
心臓	0.09~0.18	0.6	0.1	0.15
脂肪組織 (結締組織)	0.25	31.3 (2)	0.06	0.13
副腎	2.6~15	1.2 (1)	3.4	
皮膚	0.3~0.7	16.0 (11)	0.2	0.46
脳・神経系	2.0	32.0 (22)	1.5~4.0	2.4
消化管	0.15	3.8 (3)	0.2	0.22
血管	0.25	0.5	0.1	0.18
筋肉	0.1	30.0 (21)	0.07	0.08
血液	0.2	10.8 (8)	0.1	
骨格	0.01	0.7	0.03	0.08
毛	—	—	1.1	
骨髓	0.25	7.5 (5)	0.3	
		計 約143 g		

() 内は総コレステロール量に対するパーセント値

1) J.R.Sabine, *Cholesterol*, Marcel Dekker, Inc., N.Y. (1977).2) F.D. Hollander, F.Chevallier, *Biochim. Biophys. Acta*, 176,146 (1969).3) D.Pertsemidis *et al.*, *J.Clin. Invest.*, 52, 2368 (1973).

●表2 各種の生体膜の組成

膜	脂質	コレステロール		主要脂質
	タンパク質 (重量比)	リン脂質 (モル比)		
動物細胞				
原形質膜 (表面膜)	0.5~1.0	0.4~1.0		CH, PC, PS, PE, SPH
ミエリン	3.5~4.0	0.7~1.2		PC, PE, SPH, CH
ゴルジ	~1.2	0.45~0.5		PC, PE, SPH, CH
粗面小胞体	0.2~0.5	0.06~0.1		PC, PE, PI
滑面小胞体	~1.2	0.1~0.2		PC, PE, PI
リソソーム	~0.3	~0.5		PC, PE, SPH, CH
ミトコンドリア外膜	~0.4	0.1~0.2		PC, PE, PI
ミトコンドリア内膜	~0.3	~0.06		PC, PE, DPG
核	0.2~0.6	~0.1		PC, PE, PI
植物細胞、微生物				
クロロプラスト	~0.6	—		GALL, PG, CHL, PC
グラム陽性バクテリア	0.3~0.5	—		PE, DPG
マイコプラズマ	~0.3	—		CH, TG, PG

PC: ホスファチジルコリン, PS: ホスファチジルセリン, PE: ホスファチジルエタノールアミン, PI: ホスファチジルイノシトール, SPH: スフィンゴミエリン, CH: コレステロール, DPG: ジホスファチジルグリセロール, GALL: ガラクト脂質, PG: ホスファチジルグリセロール, CHL: クロロフィル, TG: トリグリセリド
G. B. Robinson, *Biological Membranes* (D. S. Parson ed.), Clarendon Press, Oxford (1975), p. 8.

3. 脳の発育におけるコレステロール

脳神経系は、脂質が多く存在し、コレステロールが重要な構成要素です。

脳神経系には、LDL受容体、LDL受容体様タンパク質、VLDL受容体、アポEB2受容体といったリポタンパクの受容体が発現していることが証明されています。また、HDL受容体の発現も、脳で非常に高いことがわかりました。

これらの受容体に結合する因子としては、アポBやアポE、アポA-Iがあります。中でも多くの受容体のリガンドとして知られるアポEは、脳神経系、特にアストロサイトで多く作られており、脳神経系では脂質の運搬を主として行っていると考えられます。これらの受容体は、脳の発育、機能の維持、また脳神経系が障害された場合の修復などにも、かかわっていることがわかってきました。

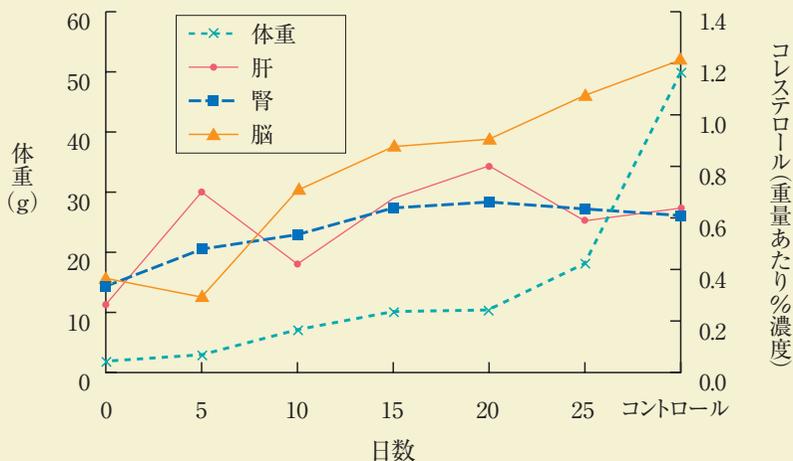
1) 誕生前後のコレステロール量の変化

マウスの体重は、生後15日頃から急激に増えています。脳におけるコレステロール量は、生後5日目くらいまではあまり変わりがなく、むしろ減っている傾向にありますが、10日目くらいから増え、20日以降にまた急に増えます。

マウスの発育段階における脳、肝臓、腎臓中のコレステロール量の増加を体重の増加と比較して観察してみた結果が、**図1**です。肝臓、腎臓は生後、徐々に増える程度ですが、脳は生後すぐにコレステロールが急増しており、脳の発育におけるコレステロールの役割が大きいことが考えられます。

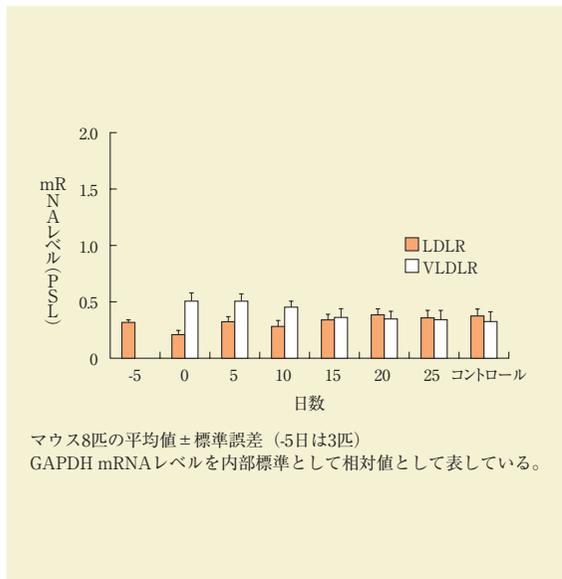
マウスではミエリンの形成は、20~25日頃から急激に進みますが、これは人間ではだいたい2カ月に相当します (**図2**)。

●図1 発育期マウスの体重と臓器内コレステロール量

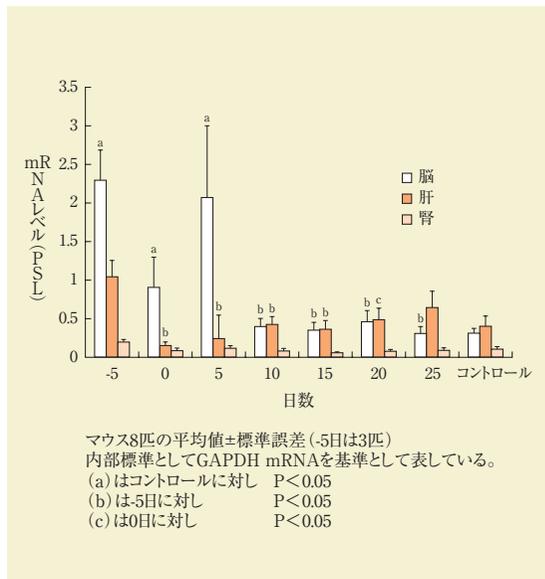


体重(x)脳コレステロール量(▲)肝コレステロール量(●)腎コレステロール量(■)
2匹のマウスの平均値で表す。

●図2 発育期におけるマウス脳のLDL受容体およびVLDL受容体mRNAレベルの変化



●図3 発育期マウスにおけるHMG-CoA還元酵素mRNAレベル



2) 脳のコレステロールの合成

脳におけるLDL受容体、VLDL受容体の発現量について観察しますと、誕生前後で両者とも量は変わりませんが、一定量の発現は持続して認められます。

脳におけるコレステロール合成系を、コレステロール合成の律速酵素であるHMG-CoAの発現酵素で観察しました。

コレステロール合成量は、生後、かなり変化が見られます。生後5日頃までは非常に活発ですが、10日以降はほぼ横ばいであり、生下時には活発であることがわかります(図3)。

3) 肝臓と腎臓のコレステロールの合成

肝臓について見ますと、誕生前の5日から生まれた日まではコレステロール合成が高いのですが、生後低下し、その後少しずつコレステロール合成が高まる傾向があります。腎臓については、ほぼ一定量です。

4) 脳神経系のコレステロールの合成

脳神経系では、アストロサイトでアポEと

コレステロールの合成が盛んで、ニューロンにコレステロールを供給しています。ニューロンに存在するLDL受容体、VLDL受容体がアポEをリガンドとして、コレステロールを取り込んでいます。アポEは、LDL受容体のリガンドとして働くだけでなく、脂質のトランスポーターとして働いて、コレステロールの供給やミエリン、シナプスの形成に大きな役割を果たしているのではないかと考えられます。

マウスの脳のコレステロール代謝回転について言うと、若年成育マウスにおいてはコレステロールの半減期は、359日です。フォスファチジルコリンが20日、フォスファチジルエタノールアミンが25日、セレブロシドが94日、ガングリオシドGM1が105日ですから、いかにコレステロールの半減期が長いかがわかります。脳神経系では、一度つくられたコレステロールをたいへん大事に使っているといえます。

4. 脳のコレステロールの代謝について

ラットの脳におけるコレステロールの生合成率を見ますと、1時間のプールあたり0.03%程度です。脳では、コレステロールが酸化されて、24-Sヒドロキシコレステロールに変換されます。その変換率は0.02%くらいです。コレステロールが酸化されてオキシステロールができると、酸化されたコレステロールの半減期は短くなります。

たとえばラットの脳ではコレステロールの半減期は2~4カ月ぐらいですが、コレステロールが酸化されてオキシステロールができると、酸化されたコレステロールの半減期はなんと約5日になります。このように、脳神経系におけるコレステロールのターンオーバーは、酸化することで変化するという仕組みを持っています。

酸化コレステロールの重要な役割

ヒト24S-ヒドロキシコレステロールの排出量は、1日4~6mgぐらい。アポEに依存したヒト脳コレステロールの排出量は1日1~2mgぐらいで、脳からはだいたい1日5~8mg程度のコレステロールが血中に排出されています。その多くは、ヒドロキシコレステロールとして排出されているのではないかと考えられます。

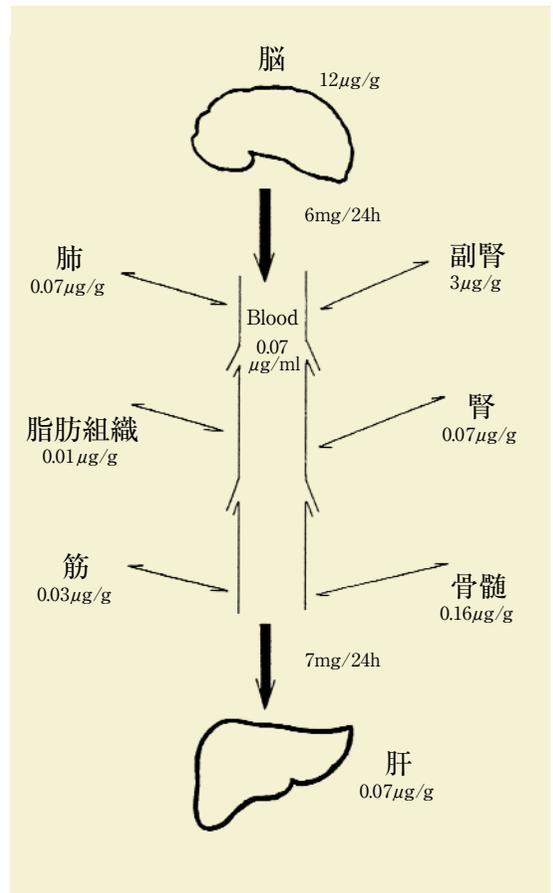
体の中には、24S-ヒドロキシコレステロール以外のオキシコレステロールとして7 α -ヒドロキシコレステロールもありますが、こちらのほうはもっぱら肝臓で作られています。27-ヒドロキシコレステロールは主に肝臓外で生成されて、血清中に存在している酸化コレステロールになります。

24S-ヒドロキシコレステロールはもっぱら

脳で作られ、脳から血中に出ていきますが、血中から肝臓に取り込まれます。そして、肝臓で処理されて胆汁酸になって便の中に排出されます。24時間で約7mg程度が肝臓で処理されますが、そのうちの6mgは脳に由来しているのです(図4)。

主要な血中オキシステロールである24S-ヒドロキシコレステロールは、LXRという核内受容体の非常に強いリガンドであることがわかってきました。しかも、この24S-ヒドロキシコレステロールの血中濃度は、生後1年間

●図4 ヒトにおける24S-ヒドロキシコレステロールのプールおよび放出量



がもっとも高い値なのです。

人間の脳では胎児期から乳児期にかけて、コレステロールの合成と24S-ヒドロキシコレステロールの合成が盛んで、これが全身に影響を与えていることがわかりました。

これまでコレステロールの代謝は、主に肝

臓であり、食事のコレステロールが考えられていましたが、新生児期から乳幼児では、脳におけるコレステロール合成と、その全身に及ぼす影響をクローズアップしていかなければなりません。

5. 酸化コレステロールとLXR

乳幼児期は、LXR活性化にとって重要な時期です。薬剤、あるいは食事によって影響を受けます。たとえば抗てんかん薬内服によって、24S-ヒドロキシコレステロールは、肝臓で作られる4 β -ヒドロキシコレステロールの約10倍に増えてきます。また、不飽和脂肪酸が、LXRを拮抗阻害することもわかっています(表3)。

酸化コレステロールは、LXRを活性化させます。LXRが活性化されると、コレステロール7 α 水酸化酵素活性を上昇させます。したがってLXRの活性化はコレステロールから胆汁酸への生成を高めることになるのです。

また、LXRはSREBP1を活性化させます。SREBP1は、遺伝子のプロモーター領域の活性化に関係し、脂肪酸の合成を高め、トリアシルグリセロールの合成を高める働きをします。言い換えれば、脳のコレステロールから作られたオキシステロールがLXRを活性化させ、乳幼児の脂質の合成を高めるという重要な役割をしているのです。

またLXRの大事な働きとして、ABCA1機構を活性化させることもあげられます。ABCA1というのは、その細胞の膜、あるいは細胞内にあるコレステロールを外へ排出し

て、HDLの合成を高め、HDLを増やす働きをしています。つまり、酸化コレステロールによるLXRの活性化が、HDLを高める働きをしているのです(図5)。

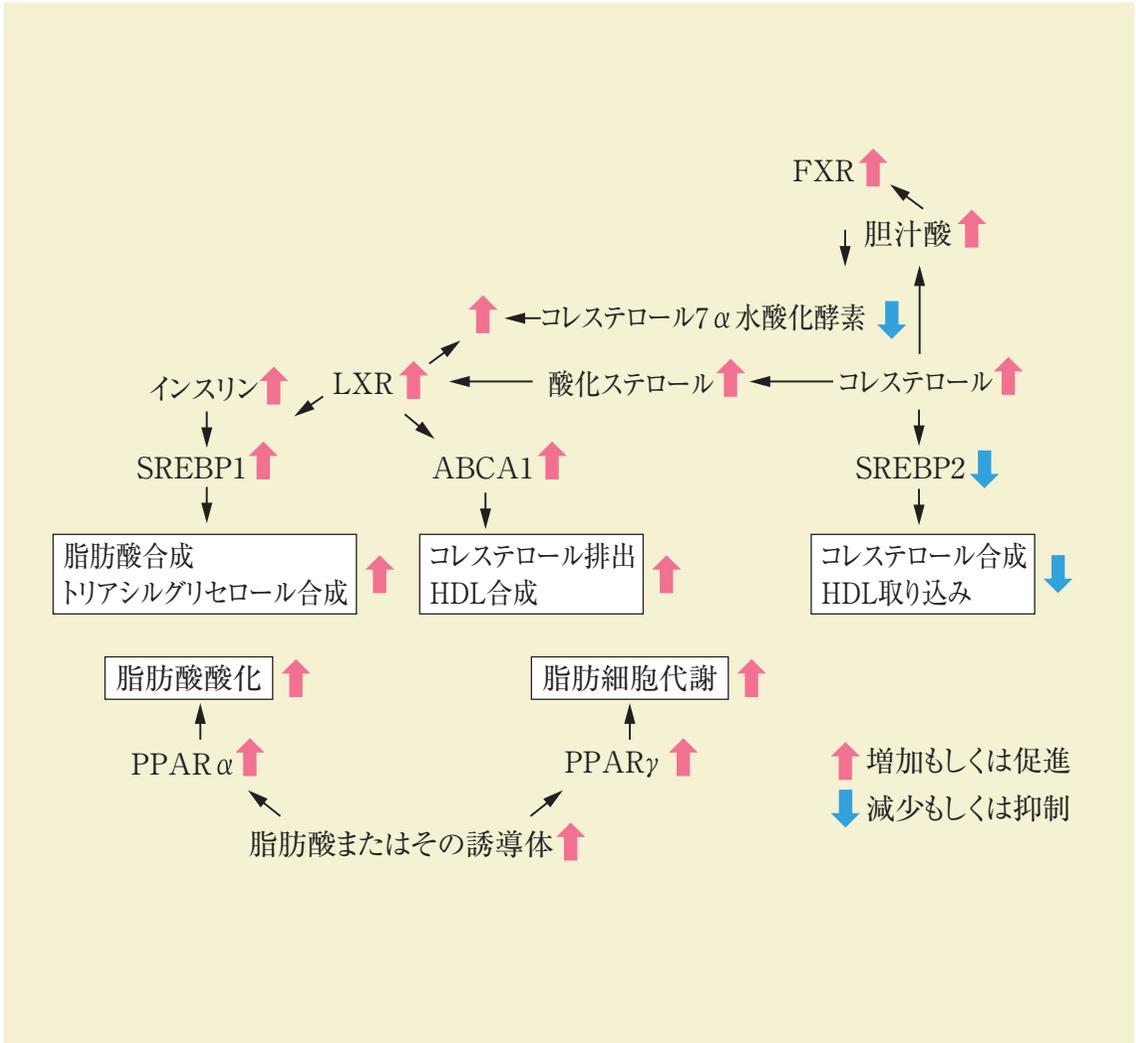
脳内の部位によっても、ABCA1、ABCG5、ABCG8、SREBP1等の発現量に違いがあります。

また、健康な人では、血中のコレステロール濃度と、24S-ヒドロキシコレステロールが関連していることがわかってきています。成人で通常の状態ではコレステロールが増えている人は、24S-ヒドロキシコレステロールも高い傾向があるということがわかります。なお、LXRを欠損するノックアウトマウスも作成され、さらに研究が進められています。

●表3 オキシステロールとLXR

- 24S-ヒドロキシコレステロールは、主要な血中オキシステロールで、LXRの強いリガンド
- 24S-ヒドロキシコレステロールの血中濃度は、生後1年間で最も高値(約1 μ mol/l以上)生後2年以降は低下し、成人期ではほぼ一定
- 乳幼児期が、LXR活性化にとって重要
- 抗てんかん剤内服により、24S-ヒドロキシコレステロールは4 β -ヒドロキシコレステロールの10倍となる(正常者では、約2倍)
- 不飽和脂肪酸はLXRを拮抗阻害する
- ジェラニルジェラニルピロフォスフェートはLXR活性化を阻害する

●図5 脂質による各種転写要因を介した脂質代謝調節機構



6. カベオラと脂質ラフト

細胞内コレステロールのシグナル伝達における役割を考えてみますと、細胞膜タンパク質の機能は、特異的なコレステロール-タンパク質相互作用により調節されていることがわかります。コレステロールは、カベオラ〔注1〕と脂質ラフト〔注2〕の構造を安定化させるという点で大切な役割を果たしています。脳神経系をはじめとする細胞膜におい

て、これはたいへん重要です。

カベオラと脂質ラフトは、細胞にいろいろなシグナルを伝達します。その際、シグナル伝達の開始、モジュレーション等、シグナル伝達にかかわるタンパク質との動的な関係においてプラットフォーム的な役割を果たしています。

細胞内コレステロールの90%ほどは、原形

●表4 細胞内コレステロールのシグナル伝達における役割

- ・ステロール調節因子結合タンパク質(SREBP)を介して核内の遺伝子転写に影響
- ・細胞膜受容体、イオンチャネル、トランスポーターの活性は本質的に細胞膜の流動性に依存する
- ・細胞膜タンパク質の機能は、特異的なコレステロール-タンパク質相互作用により調節されている
- ・コレステロールはカベオラと脂質ラフトの構造を安定させる
- ・細胞内コレステロールの90%ほどは原形質膜に存在し、正常な膜透過性と流動性にきわめて重要

質膜に存在していて、正常な膜透過性や流動性にきわめて重要な働きをしています(表4)。したがって、コレステロール合成が低下したり、コレステロールの供給不足の状態が生じると、さまざまな機能障害がocこりうるだろうと考えられます。

このようにコレステロールは脳神経系において、全身のコレステロール系とは独立して存在しています。しかも生後1年間の間は全身のコレステロールの代謝調節に脳神経系が中心的な役割を果たしていると考えられます。

〔注1〕カベオラ 50~100 μm の膜陥入という特徴的な形態を持っており、カベオリン及びcav-p60の含有で定義される。カベオラが特に多いのは、血管内皮細胞と平滑筋細胞で、重要な機能を果たしていることが知られている。

〔注2〕脂質ラフト 細胞膜に存在する特定の脂質(コレステロールとスフィンゴリピドに富む)とタンパク質からなる細胞膜の成分。平坦なコレステロールの凝集物とされる。

小児の成長と抗酸化ビタミン

S U M M A R Y

日本人の食習慣はすいぶん欧米化してきました。なかでも摂取脂肪量が増えています。それにともない、日本人の摂取脂質はすでに欧米人に匹敵するほど被酸化性の高い状況にあります。このような食生活の変化による脂質エネルギー比の増加や夜型の生活、運動不足など、子どもたちの生活習慣の変化にともない、小児肥満がすいぶん増えています。大人になり、がんや動脈硬化などの生活習慣病にならないためにも、子どものころから、生活習慣病を予防するような生活習慣を身につけることが大切であるといえます。

1990年代不老長寿のビタミンといわれたビタミンEのいろいろな作用について概説しながら、ビタミンEはがんやアルツハイマー病、動脈硬化などに有効であることを示す研究報告を見ていきます。つぎに、子どもの肥満において抗酸化ビタミンの減少が引き起こす障害について考察します。

大阪医科大学小児科教授

玉井 浩



Key Words

- 生活習慣病とビタミンEとの相関
- 不飽和脂肪酸とビタミンE
- 子どもの肥満と生活習慣
- 小児肥満と抗酸化ビタミンの減少

1. 抗酸化ビタミンと老化

1991年にカトラーの「抗酸化物と老化」という論文が出されて以降、抗酸化ビタミンがブームになりました。抗酸化物をたくさん持っているヒトが一番長生きを示したものが、**図1**です。X軸に平均余命、Y軸は抗酸化物(SOD)をとってあります。小動物になると抗酸化物をたくさん持っていないので長生きができません。ビタミンCについても同じことがいえ、たくさん持っているヒトは長生きをします。カロテノイドも、たくさん持っているヒトが一番長生きをします。ビタミンEも同じようにヒトがたくさん持っていて一番長生きをしています(**図2**)。

このように抗酸化物、ビタミンEが注目を

浴びるようになり、1990年代は多くの疫学調査や介入試験が行われました。アルツハイマ

●表1 アルツハイマー病の病期進行に対するセレジリン、ビタミンEの効果

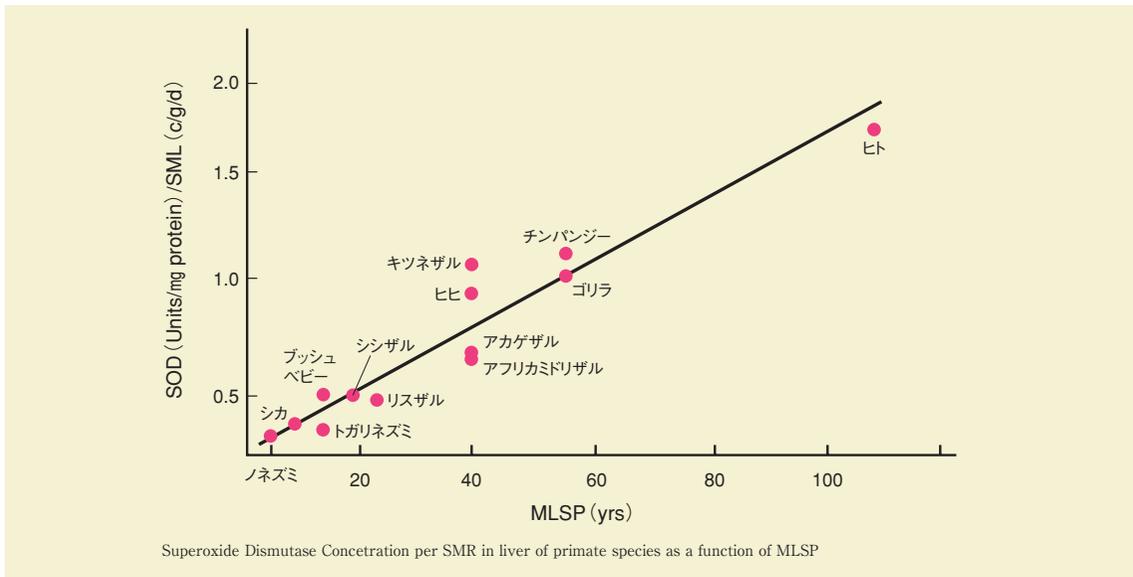
A Controlled Trial of Selegiline, α -Tocopherol, or both as Treatment for Alzheimer Disease
SANO M. et al. N. Engl. J. Med. 336:1216-1222, 1997

- ・評価項目:死亡、入院、日常生活の基本活動能力の喪失、痴呆の悪化度
- ・評価指標:死亡または入院までの時間および生活基本活動と、記憶などの能力喪失、痴呆の悪化度(CDR2度から3度への移行)のうち、いずれか2項目以上発現までの時間
- ・修正統計:生存中央値の延長推定、転帰時間の中央値はE群、セレジリン群、併用群で有意な延長が見られた

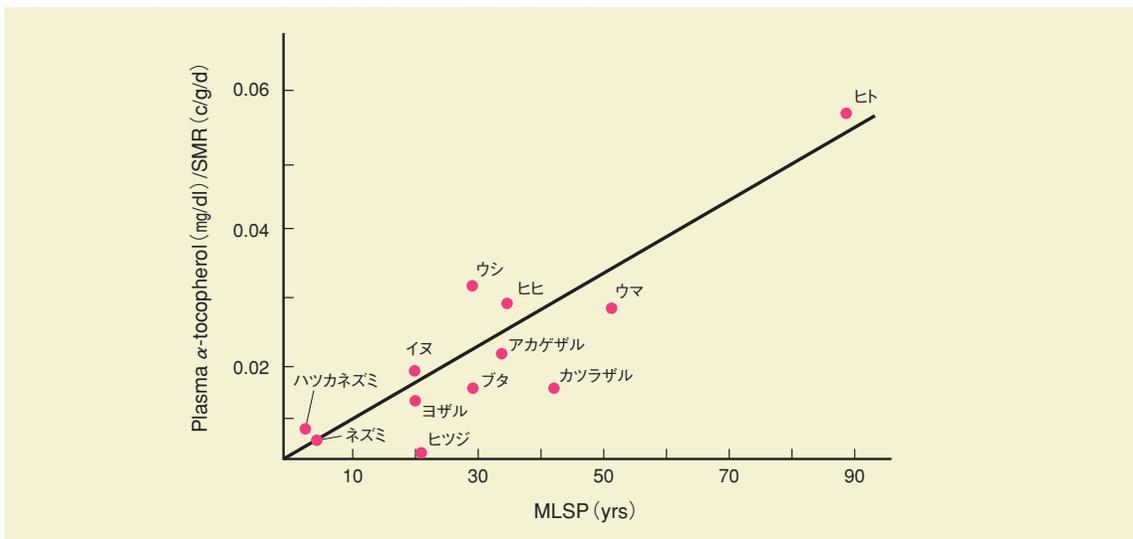
一病とビタミンEの関係について書かれた論文の中で、代表的なSANO先生のものをご紹介します(表1)。SANO先生は、この論文の中で α -トコフェロールを飲ませるとアルツハイマー病の進行を抑制することができるかと報告しています。評価項目として、入院、あるいは日常生活の基本活動能力の喪失、痴呆の悪

化度をスコア化し、それらを死亡または入院に至るまでの時間、痴呆の悪化がどの段階に進んだのか、それまでにどれだけ時間がかかったのかという評価の仕方で行っています。その結果、他の動物と比較してプラシーボに対し、ビタミンEを摂っている人は進行を抑えられるという報告です。

●図1 平均余命 (MLSP) に対する各動物種の抗酸化物 (SOD) 値



●図2 平均余命 (MLSP) に対する各動物種の血漿ビタミンE値



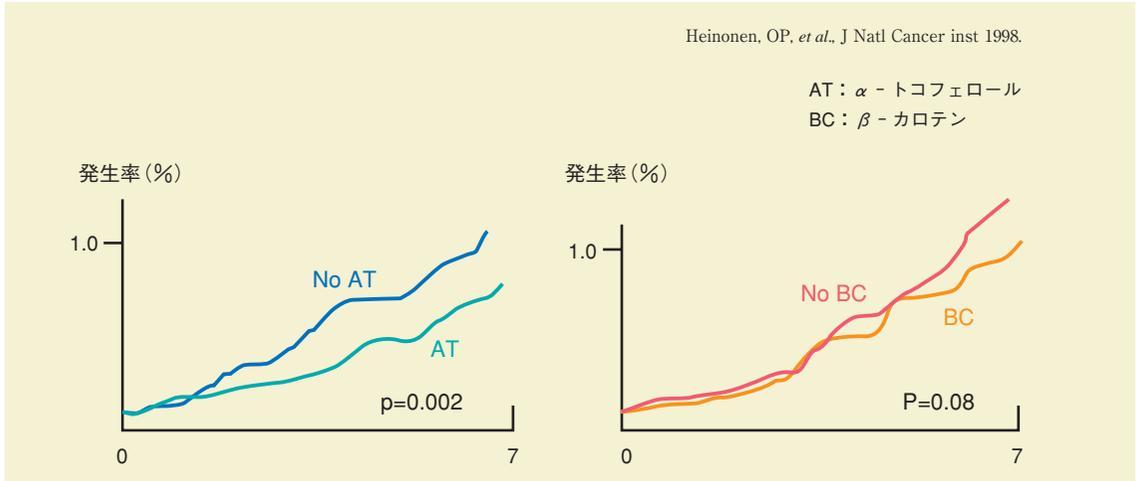
2. がんとビタミンEとの相関

1998年に発表されたがんとの関係の論文を見てみますと、ビタミンEとがんとが有効に相関しているものとして前立腺がんと消化器系のがんが報告されています。まず、133人の男性喫煙者にビタミンEとβ-カロテンを服用してもらい、α-トコフェロールを服用しない人とα-トコフェロールを服用した人との前立腺がんの発生率を比べてみます。その結果は、α-トコフェロールを飲むことによりがんの発生率を下げる事ができました。β-カロ

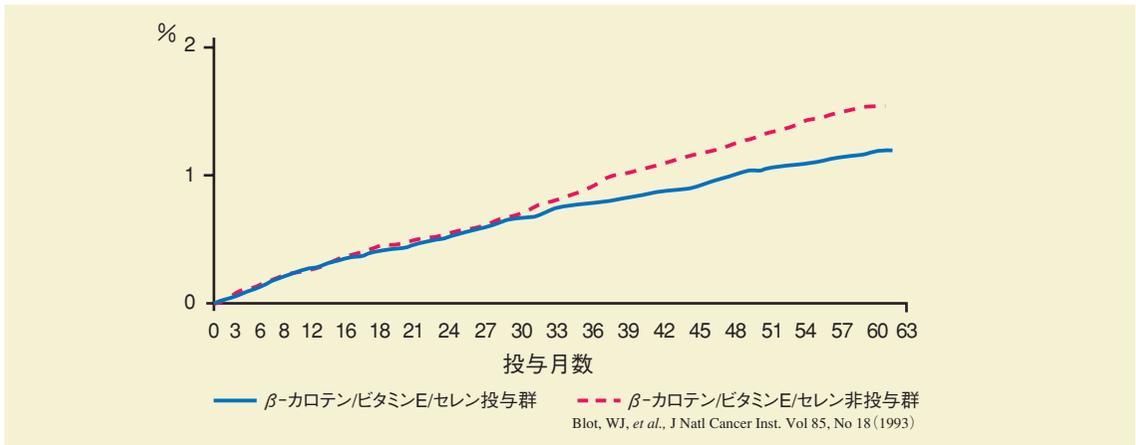
テンではやや下がっているように見えますが、それほど有意な差ではありません。他方、ビタミンEについては、有意にその発生頻度を下げました(図3)。

ビタミンEとがんとの関係を報告した論文は90年代にいくつか出されています。とくに有名なものは、中国の林県という地方で行われた介入研究の報告です。林県は、きわめて栄養状態の悪い中国の内陸地で、消化器がんが多発していることで有名になった地域で

●図3 前立腺がんに対するα-トコフェロールとβ-カロテンの効果



●図4 中国Linxian (林県) における栄養介入試験 胃がん死亡率(一般人)



す。そこでビタミンEをはじめさまざまな栄養素の介入試験が行われました。そのときにわかったことは、抗酸化物をたくさん服用すれば、この消化器がんの発生を抑えることができるという調査結果です(図4)。その他い

ろいろな研究論文が出されていますが、明らかに有意にがんの発生率を下げた結果が出ているのが、先述の前立腺がんはこの消化器がんです。

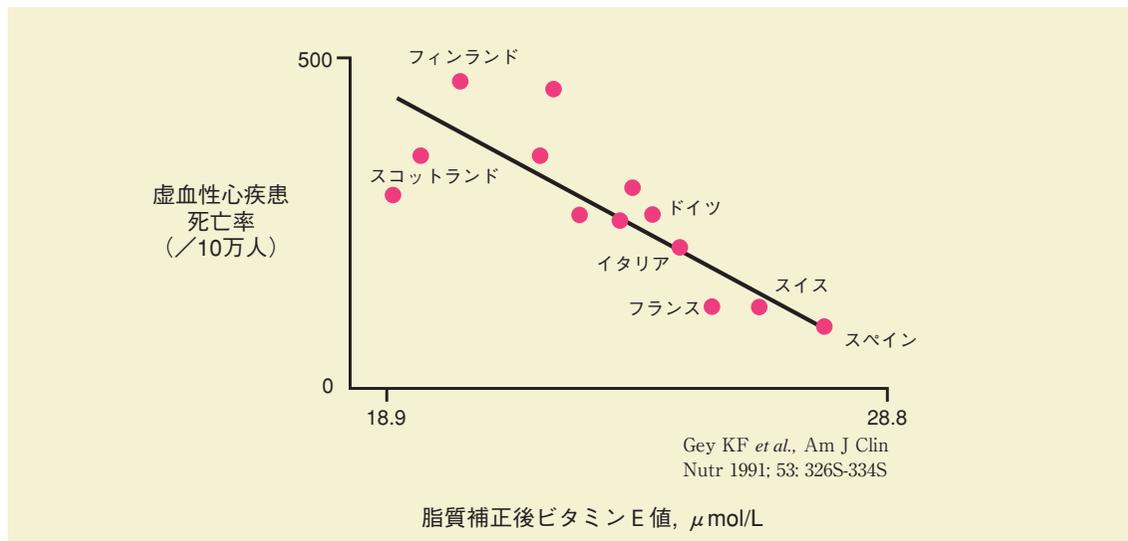
3. 心臓発作とビタミンEとの相関

ビタミンEの摂取量と心臓発作の関係を見た論文があります。その他いろいろな論文が発表されていますが、結論から言いますと、ビタミンEは有効に働いているか差がなかったかのどちらかで、悪化した結果になったものはありませんでした。91年に発表されたGeyの論文は、血中のビタミンE濃度と虚血性心疾患による死亡率の関係を見た最初の疫学調査の結果でした。血中ビタミンEを血中コレステロールで補正し、北欧の地域と地中海地域とで比較してみますと、おそらくたくさんの野菜やビタミンEを摂っている人たちだと思われませんが、地中海地域の人たちは虚

血性心疾患による死亡率が少ない結果が出ています(図5)。

ビタミンE消費と女性冠動脈疾患の相対危険度の研究報告を紹介します。34~59歳の看護婦さん(87,245人)を被験者としてビタミンE補給を含めた食事のビタミンE摂取量の総摂取量を、5段階に分類し、ビタミンEの総摂取量と心臓発作との関係を見たものです。少ない摂取量のグループから第1群、第2群、第3群、第4群、第5群に分けてあります。第5群はおそらくサプリメントをたくさん摂っている人たちのグループだろうと思われれます。一番少ないビタミンE摂取の人たち

●図5 血中ビタミンE濃度と虚血性心疾患による死亡率の相関



の冠動脈疾患になる危険度を1としますと、たくさん摂取していくとその危険度がだんだん下がっていきます (表2)。

つぎは、冠動脈疾患男性患者 (2002人) を対象にして、1日のビタミンEの摂取量を400IU/日、800IU/日、プラシーボ投与の3群に分けて服用させて無作為試験を行った研

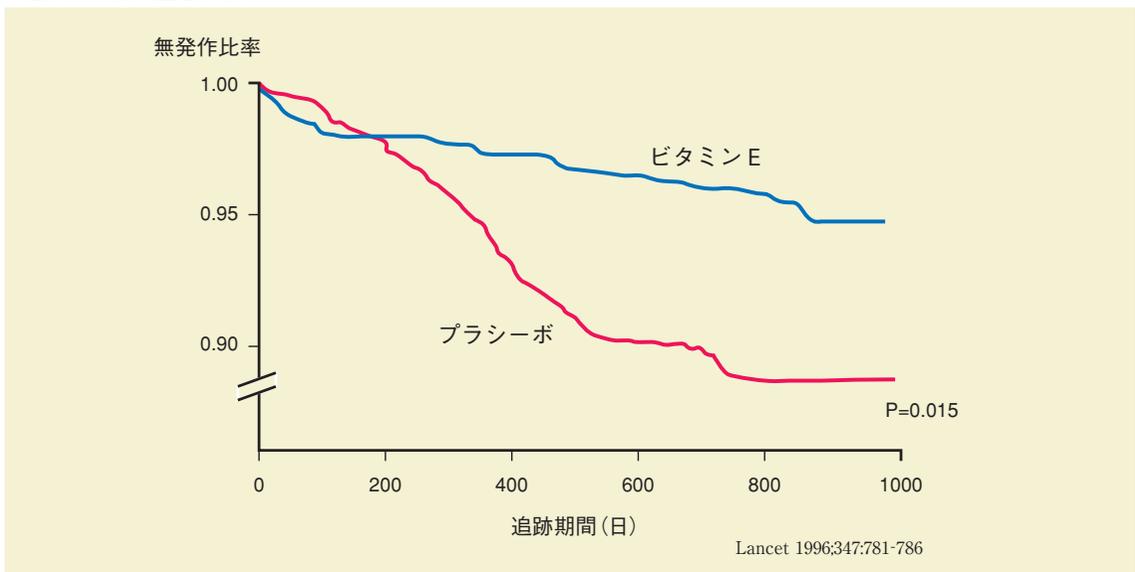
究報告です。たくさんビタミンEを摂取している群では相対危険度というのは下がってきます。この介入試験の報告では、プラシーボに対してビタミンEを摂取していると、無発作でいる率が高く保てるという結果が出ています (図6)。

●表2 ビタミンE総摂取量および食事からのビタミンE摂取量と主要な冠動脈疾患の相対危険度

	ビタミンE 摂取量					p value
	1	2	3	4	5	
総摂取量 (IU/日)						
年齢で補正	2.8	4.2	5.9	17	208	
年齢と喫煙で補正	1.0	0.90	1.00	0.68	0.59	<0.001
食事から摂取量 (IU/日)						
年齢で補正	1.0	1.00	1.15	0.74	0.68	<0.001
年齢と喫煙で補正	2.6	3.6	4.4	5.4	7.7	
	1.0	0.97	0.77	0.98	0.79	<0.12
	1.0	1.04	0.87	1.14	0.95	<0.99

N Engl J Med 1993;328:1444-1449

●図6 主要な血管疾患



4. 日本人の食生活の変遷と抗酸化ビタミン

日本の食習慣がずいぶん欧米化しています。なかでも摂取脂質量がどんどん増加しています。それにともない大人の肥満が増えていますが、子どもの肥満もずいぶん増えています。

1950年代後半から60年代半ばのアメリカでは、脂質エネルギー比は非常に高かったのですが、それ以後、30~40年間のキャンペーンの成功で、かなり脂質からのエネルギー摂取量が少なくなっています。逆に、日本は戦後7%ぐらいの脂質エネルギー比だったものが、96年には26.5%、その後も増えてきました。今は年齢層によりますが30%ぐらいの脂質エネルギー比になっています。

このように日本人の脂質エネルギー比は、欧米と匹敵するぐらいの高い数値を示しています。アメリカの34%の数字にはおよばないものの、日本女性の血中コレステロールはアメリカ女性のコレステロール血中濃度にほぼ匹敵するか、あるいは日本人のほうが少し高い数値になっています。日本人の場合、食事からの脂質エネルギー摂取量がアメリカほど多くはないのですが、血中のコレステロール値が高くなってしまいます。そのような遺伝的な素因を持っていることがわかっています。

5. 小児肥満と抗酸化ビタミン

表3には、肥満の子どものデータが示されています。一応20%未満の肥満度の子を健常として、それ以上を肥満とします。血中濃度は、肥満が高度になるほど、血中のビタミンE濃度も徐々に増えていきます。血中コレステロールも若干高くなっていきますが、それ

脂質摂取内容を見てみますと、日本人はよく魚を食べますから不飽和脂肪酸が多いわけです。そのことは良いことなのですが、それに見合うだけの抗酸化物を摂っているのかどうかという問題が生じてきます。脂質量は摂取脂質の被酸化性というものを考慮しながらみていく必要があると考えています。つまり不飽和脂肪酸の量で考えてみたいのです。

まず、全部をリノール酸換算してその脂質を見てみます。すると、総不飽和脂肪酸は14.8g/日から19g/日に増えてしまいます(平原氏らの報告)。

不飽和度、つまり酸化の攻撃を受ける基質を考えてみますと、不飽和度をたくさん持っているということは酸化されやすい脂質をたくさん持っているということにもなります。もちろんそれに見合うだけのビタミンEをたくさん摂取していれば問題はないのですが、もしビタミンEを十分摂っていなければ、不飽和度換算を行うと0.39となり、適正下限である0.4を下回ってしまいます。やはり不飽和脂肪酸をたくさん摂っている限り、ビタミンEをもっとたくさん摂取する必要があると思われる。

にともないビタミンEも多くなっていきます。しかし、赤血球中のビタミンEを見てみますと、だんだん赤血球の膜の中のビタミンEは減っていきます。頬の粘膜細胞中のビタミンEを測ってみますと、これも徐々に低下してきます。このような生体膜中のビタミンEは

肥満になればなるほど低下してくるということがわかります。先ほどの膜の中の脂質、攻撃を受ける脂質に対して、さらにそれを守るビタミンEが少なくなってしまうのではないかと考えています。

つぎに、その肥満の子どもの血中LDL中の脂肪酸組成を見てみます。肥満の子どもになると、いわゆるアラキドン酸、あるいはEPAなどの濃度が有意に高くなっていきます。DHAも有意差はありませんが少し多いくらいです。不飽和度の高いものが多い傾向にあります。表4では不飽和度を、不飽和度の数により係数をつけ、例えば、trienoicであれば2、tetraenoicは4、pentaenoicは6というようかけ算をして、PI（被酸化インデックス）、被酸化度合い度、被不飽和度をもとに計算していきます。PI= (monoenoic% × 0.025) + (dienoic% × 1) + (trienoic% × 2) + (tetraenoic% × 4) + (pentaenoic% × 6) + (hexaenoic% × 8)。つまり、この数値が高いということは酸化攻撃を受けやすい基質が多いということになります。このように計算

してみますと、健常の子どもに比べて肥満の子どもは非常に酸化されやすい脂質構成であるということがわかります。

低比重リポタンパク質（LDL）を超遠心して調製し、その中のα-トコフェロールを見ますと、やはりLDL中のα-トコフェロールは下がります。β-カロテンは半分以下に下がってしまいます。その被酸化度合い、酸化されやすい脂質構成に対して、抗酸化物であるビタミンEはコントロールに比べてずいぶん少なくなってしまうます。β-カロテンも同じように少なくなってしまうます（図7）。このように肥満になると、LDL中の基質、酸化攻撃を受ける基質に対して抗酸化ビタミンは少ない状態であるといえます。

われわれはLDLの中の酸化生成物を見てきましたが、この段階ではそれほど高くはありませんでした。したがってこの段階では過酸化が進行しているわけではありません。しかし、こういう状態が長期にわたりますと、当然のことながらLDLの障害だけではなく、組織の障害や生体の障害にまでも結びついてい

●表3 α-トコフェロールと肥満 肥満度別のトコフェロール濃度

α-Tocopherol and Obesity						
Tocopherol concentrations in the grade of obesity						
肥満度 (%)	N	年齢 (y)	α-トコフェロール濃度			
			頬粘膜細胞 (ng/mg)	赤血球 (μg/dl)	血漿 (μg/ml)	α-トコフェロール/血清脂質 (μg/mg)
19 or less	27	9.5±1.5	47±26	206±19	670±176	1.6±0.3
20-29	19	9.5±1.5	51±35	209±22	796±190	1.8±0.3
30-39	19	9.4±1.5	41±30	208±35	836±204*	1.8±0.4
40 or more	17	9.4±2.4**	32±10*	189±24*	868±155**	1.7±0.3

平均±SD. *p<0.01 vs the 19% or less group

Yokota, k. et al., J.Nutr. Sci. Vitaminol. 36:365-375.1990

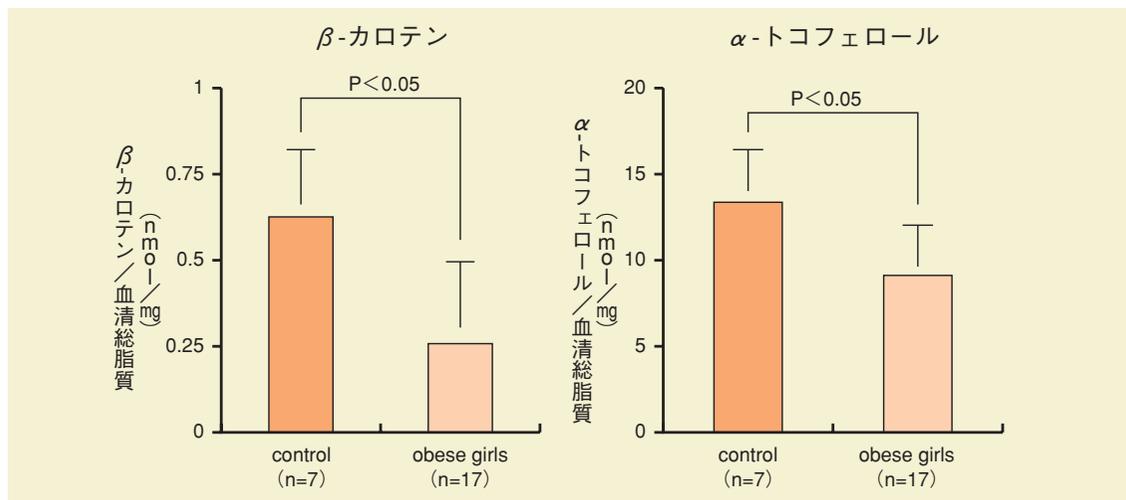
●表4 PI (被酸化インデックス) の計算式

Peroxidizability Index (PI) is Calculated as follows:

$$PI = (\text{monoenoic}\% \times 0.025) + (\text{dienoic}\% \times 1) + (\text{trienoic}\% \times 2) + (\text{tetraenoic}\% \times 4) + (\text{pentaenoic}\% \times 6) + (\text{hexaenoic}\% \times 8)$$

	Obese children	Control	Control
PI	84.5±17.0	71.6±9.5	<0.05
α -Toc/PI	110±36	190±37	<0.001
β -Car/PI	3.4±2.6	8.4±4.5	<0.001

●図7 肥満女児と非肥満女児のLDL中抗酸化物の比較



くことが懸念されます。

先にも述べましたが、日本人の食生活の変化にともない子どもの肥満が増えています。子どもから大人になるまで、変わらず肥満でありつづけるということは、脂質の摂りすぎ、バランスを欠く食事、運動不足など肥満をつくる生活習慣を長年つづけてきた結果です。小児科医として言えますのは、大人になってから動脈硬化や生活習慣病にならないようにするためには、子どものころからの生活習慣病を予防するような食習慣・生活習慣を

身につけることが大切だということです。子どものときに動脈硬化などの危険度が実際にあるのかどうか、またビタミンEに代表される抗酸化物でそれらの疾病が防げるということが明らかになれば、十分な抗酸化物を摂る必要があります。また、抗酸化物の総摂取量が少なければ、増やさなければいけません。

現在、抗酸化物の摂取量を増やすことで実際に生活習慣病の危険度を下げることができているのかどうかを目的に研究をしています。

小児期の栄養と生活習慣病のリスクファクター

S U M M A R Y

昨今、生活習慣病というのは社会の関心事になっています。

生活習慣病が実際に発病するのは中年以降が多いのですが、その原因となる動脈硬化は、思春期、青年期に発現しているということが、いくつかの研究で明らかになっています。動脈硬化の主要なリスクファクターとして、高脂血症、高血圧、喫煙があげられますが、このようなリスクファクターは小児期からすでに存在し、このリスクファクターが続くことによって思春期、青年期から動脈硬化が進み、成人の生活習慣病へとつながっていくのです。

このような小児期から続く生活習慣病は、肥満が下敷きになって起こるケースが多く、ライフスタイルと遺伝的素因、この2つが相まって動脈硬化へと進んでいくことを検証します。

ライフスタイルの中でも、食生活の内容が大変大きな役割を果たします。したがって小児期のインターベンション（介入）が非常に有効で、私たちが実際に行っているインターベンションとその実績も報告します。

Key Words

- 若年期のコレステロールレベルと動脈硬化
- 脂肪からの摂取エネルギー比率
- 節約遺伝子とインスリン抵抗性
- 小児の2型糖尿病
- 小・中学生の生活習慣病予防検診

1. アメリカでの調査とインターベンション効果

アメリカで、虚血性心疾患の原因である動脈硬化が小児期、あるいは青年期にすでに存在するということが最初に示されたのがこれから説明する研究です。

第二次世界大戦のあと朝鮮戦争が起これ、朝鮮半島にアメリカ軍が参戦した。そのときに、朝鮮半島で戦死した若い兵士の遺体が横須賀に運ばれてきて、病理解剖が行われました。青年期の若い兵士の心臓の血管（冠動脈）を調べてみると、77%の人に動脈硬化の病変が認められたのです。当時、アメリカでは心

筋梗塞が死亡原因のトップで、心筋梗塞の原因に大変関心が集まっていたこともあり、このことをきっかけにしてNIH（アメリカ国立衛生研究所）を中心として教育啓蒙プログラムが始められ、“若い人のコレステロールを下げよう、若い人の高血圧を防ごう、若い人の喫煙率を下げよう”という大キャンペーンが行われ、現在に至っています。

しかし、若いアメリカ人の動脈硬化がこのキャンペーンによって、減ったかどうか、効果が上がったかどうかは、なかなかわからな

愛媛大学医学部医学科
小児科学教授

貴田嘉一



かったのですが、同じような戦争が約20年たって起こりました。ベトナム戦争です。そこで、ベトナムで戦死した若いアメリカ兵を朝鮮戦争時と同じように日本へ運び、冠動脈にどれくらい動脈硬化があるかということ調べてみたところ、1953年の朝鮮戦争当時には77%もあった動脈硬化の病変が45%に減っていたのです。

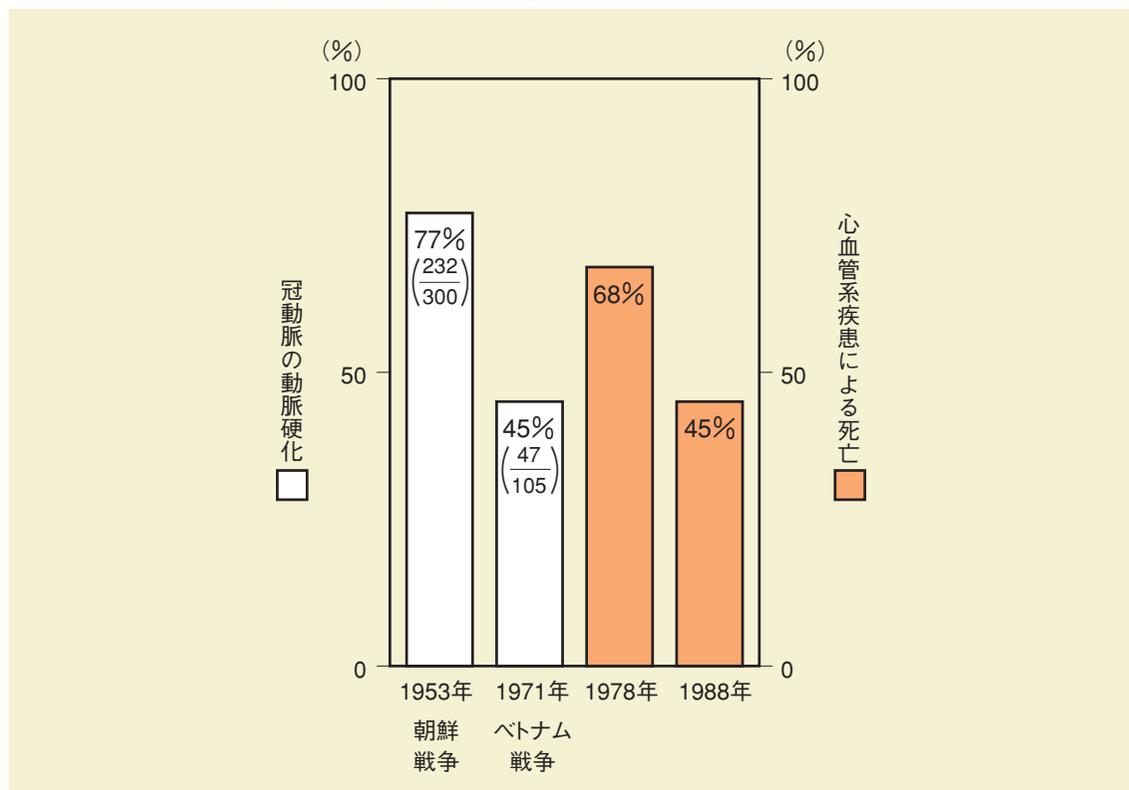
一方、若年期、青年期に見られる動脈硬化が心筋梗塞による死亡と直接関係するかということが問題となります。そこで死亡統計を調べてみたところ、1953年当時青年であった人が20年近くたつと中年以降の心筋梗塞の好発期になりますが、そのときのアメリカでの心筋梗塞による死亡率は68%でした。それではキャンペーンで若い人の動脈硬化が減った

のか。そこでこのベトナム戦争時に青年だったグループが20年近くたつたときにはどうかということ調べてみると、心筋梗塞による死亡率が68%から45%に減っていたのです。

つまり、中年以降に起こる心筋梗塞、その原因となる動脈硬化はすでに青年期から小児期に存在する。そして、その時期にライフスタイルに対するインターベンションを行い動脈硬化を減らすと、確実に心筋梗塞による死亡率を減らすことができるということはこのデータは示しています(図1)。

それでは日本はどうか。日本の若い人の動脈硬化はどうかというと、日大病理の桜井先生のデータによると、日本人でも冠動脈の動脈硬化病変(脂肪線条)はすでに10代で15%、20代で28%、30代になると43%も見られる

●図1 一般人口の死亡原因と青年の動脈硬化(米国)



といいます。アメリカの朝鮮戦争当時の若者に見られた動脈硬化の状況に近づいてきます。

では、小児期、あるいは青年期の高コレステロール血症が本当に動脈硬化と関係するのでしょうか。アメリカの20代、30代の若者を対象にルイジアナ州で行われたBogalusa Heart Studyでは、すべての住民のコレステロール値を調べ、その後死亡すると病理解剖を行うという手順をふんで調査しました。事

故などで死亡した若者の病理解剖をしてどれくらい動脈硬化の病変があるか、その若者が生前にどのくらいのコレステロールレベルにあったかということ調べてみると、LDLコレステロールレベルが高いほど直線的に動脈硬化病変の頻度が高くなっていくことがわかりました。Bogalusa Heart Studyが示すところは、若い人のコレステロールレベルはそのまま動脈硬化の病変の進行に結びつくということです。

2. コレステロールレベルと心筋梗塞のリスク——中学生の調査結果

図2は、小児期のコレステロールレベルが大人になったときの心筋梗塞、虚血性心疾患とどのように関係するかということを示唆するひとつのデータです。

フィンランド(FIN)、アメリカ(USA)、オランダ(HOL)、イスラエル(ISR)、イタリア(ITL)、ポルトガル(POT)の6カ国で、人口変動の少ないコミュニティでの子どものコレステロール値を調べ、さらにそこでの45歳から54歳の集団での虚血性心疾患による死亡率を調べたものです。このデータによると、小児のコレステロール値が高い地域ほど大人になったときの心筋梗塞による死亡率が高いという、大変きれいな直線関係が示されています。

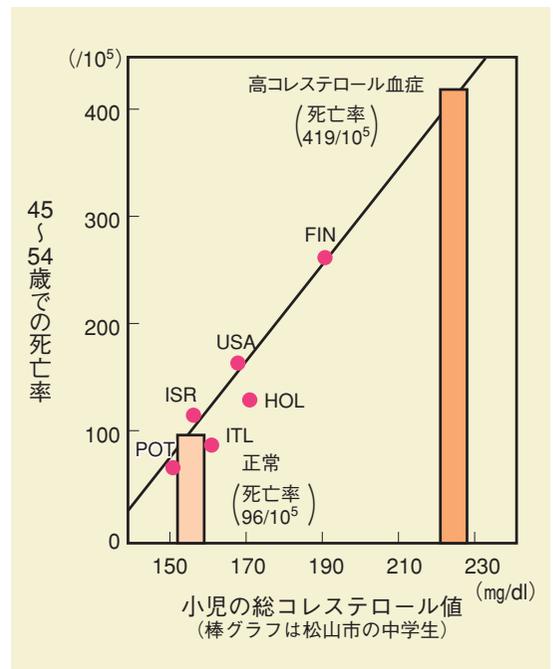
松山市でも小・中学生の生活習慣病予防検診をしています。中学生の検診結果から、コレステロール値が正常と判定された者と、200mg/dl以上で高いと判定された者とに分け、図2の直線から成人後の虚血性心疾患による死亡率を予測してみました。

正常と判定された者のコレステロール値の

平均値が155mg/dlで、この子どもたちが大きくなったときの心筋梗塞の危険性をこの直線から割り出してみると、10万人あたり96という数字が出ました(□)。

一方、コレステロール値が200mg/dl以上で

●図2 小児の総コレステロール値と成人後の心筋梗塞による死亡率



高コレステロール血症と判定された中学生の平均225をこの直線に当てはめると、将来の心筋梗塞による死亡率は10万人当たり419となりました(■)。つまり、コレステロール値が正常な者に比べて、心筋梗塞による死亡のリスクが約4倍高いと推測することができます。

そこで、中学生でコレステロール値が高い

ことにより将来の心筋梗塞による死亡のリスクが4倍高いということが寿命にどれだけ関係するかということを生命表に当てはめてみると、13歳の中学生で現在のコレステロール値が高い、心筋梗塞のリスクが4倍高いということは、寿命が7年短くなると計算できました。

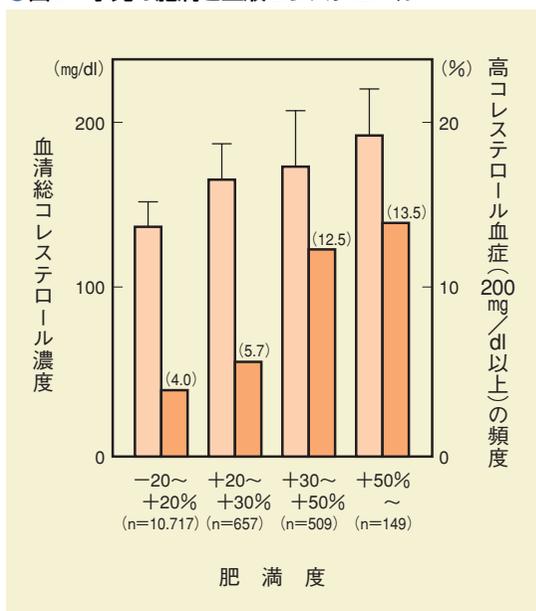
3. 高コレステロール血症と肥満の関係

以上の結果は、小児期にすでに出現する生活習慣病のリスクファクターである高脂血症が動脈硬化と確実に関係する、そしてその動脈硬化が成人になって心筋梗塞、脳卒中という生活習慣病につながり、それによる死亡のリスクが数倍高くなるということを意味します。

最初に申し上げたように、このような生活習慣病のリスク、特に高コレステロール血症は肥満がベースとなりますが、小児の場合、肥満の判定をどのようにするのが問題です。図3では、標準の体重プラスマイナス20%の範囲のものを正常として、標準体重の20%以上オーバー30%以下、30%以上オーバー50%以下、そして50%以上に分けてあります。■で示した平均の総コレステロールは肥満とともに高くなるのがわかります。また、■で示した棒グラフは200mg/dl以上で、高コレステロール血症と判定された中学生の割合ですが、これも肥満とともに高くなっていくのがわかります。ただ、このときに注意

をしておくべきは、確かに肥満とともにコレステロール値が高くなる、あるいは高コレステロール血症の頻度が高くなりますが、体重が正常範囲であってもコレステロール値が高いというグループは存在するという事です。

●図3 小児の肥満と血液コレステロール



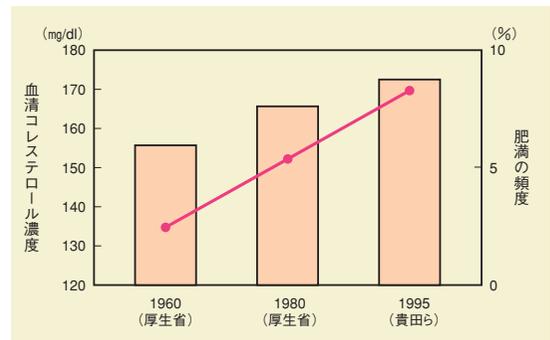
4. 肥満とコレステロール値上昇の背景にある食生活の欧米化

厚生省(当時)の1960年、1980年の研究、および最近の調査結果を見てみると、日本人小児のコレステロールレベルが年を追って高くなっていることがわかります。アメリカでは朝鮮戦争以来の若い人を対象にした大キャンペーンにより小児のコレステロール値は下がってきているのですが、**図4**を見るとわかるように、日本の小・中学生のコレステロール値は肥満の頻度と並行して上がっています。

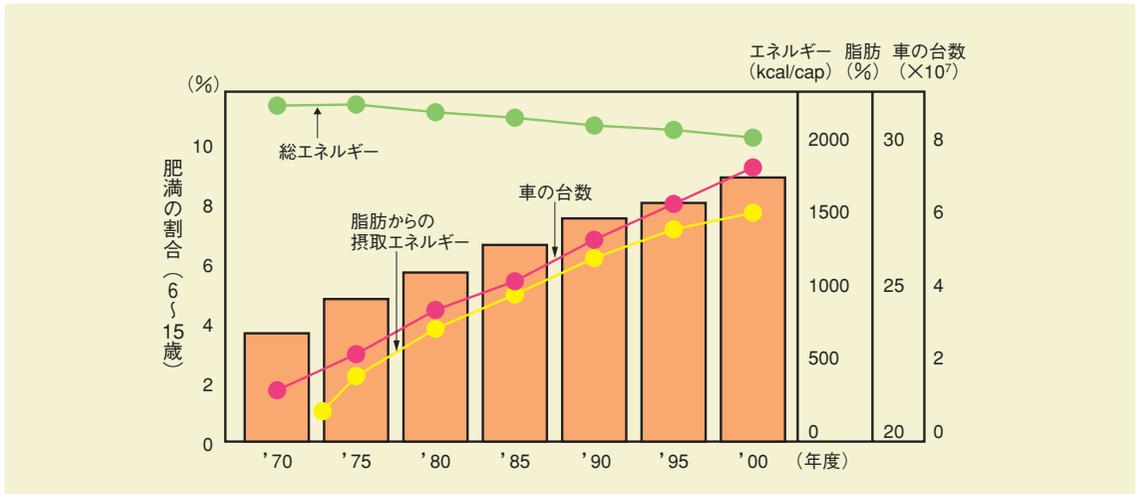
子どものコレステロール値が上がり、そのベースになる肥満が増えている背景にどのようなことがあるかを見たのが**図5**です。棒グラフが小児の肥満の割合で、1970年から増え続けています。日本人の脂肪からの摂取エネ

ルギー比もまた1970年以来増え続け、今や30%近くになっていることがわかります。ライフスタイル、中でも食生活の変化が子どもの肥満の増加、あるいはそれをベースにした血中コレステロール値の上昇につながっていると考えられます。

●**図4** 日本人小児の血清コレステロールの年次推移



●**図5** 日本における生活様式と子供の肥満の関係



5. アメリカ、スペインとのコレステロール値、肥満の比較研究

日本、アメリカ、スペインの子どものコレステロール値を比較してみたのが**図6**の□です。これを見ると、日本の子どものコレス

テロール値はアメリカの子どもに比べて高いことがわかります。日本の子どものコレステロール値はここ数十年上がり続け、一方、ア

アメリカの子どもは下がり続け、両者がクロスをし、今や日本の子どものほうが高いというのが現状です。スペインはさらに少し高いという結果が出ました。この結果にはいろいろな解釈の仕方があるでしょうが、健康教育がどれだけ行き届いているかということも関係していると推測できます。

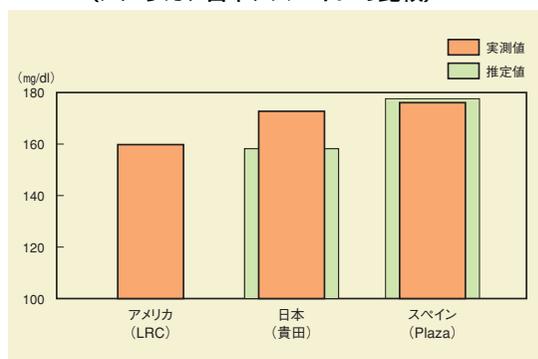
日本の子どもがアメリカの子どもよりコレステロール値が高いというのは何が原因なのでしょう。日本の子どものほうが高コレステロール血症の下敷きとなる肥満が多いのか、あるいは肥満の割合が高いのかと調べてみると、まだまだアメリカの子どものほうがBMIは高い。スペインの子どもはアメリカと同じくらいです。

食べる物が違うのか。日本の子どものほうがたくさん食べるのか、あるいは脂肪からの摂取エネルギー比が高いのかということ、その

ようなこともありません。1日の摂取エネルギーを計算しても、今の日本の子どもはアメリカの子どもとほぼ同じかやや少ない数字です。脂肪のエネルギー比はもちろん日本の子どものほうが低く、コレステロールの1日当たりの摂取量も低い、という結果です。

それでは、いったい何が原因なのでしょう。か。

●図6 小児血清総コレステロールの実測値と推定値 (アメリカ、日本、スペインの比較)



6. “節約遺伝子” がコレステロールに影響を与える

血中の脂質からコレステロールがどれくらい変動するかを予測するために作られた公式——ヘッグステッドの式は大人について出された公式ですが、これを今の子どもに当てはめて計算してみました。アメリカを基準として、先ほどの栄養のデータを入れて算出すると、日本の子どものコレステロールは理論的にはもっと低くて図6の■のはずです。しかし、実際にはもっと高い。では、この公式に当てはめること自体が不都合ではないかと考えられるのですが、スペインに当てはめてみたところ、スペインの子どもでは、この計算

から予想されるコレステロール濃度が実測値と合致します。

3カ国の子どものコレステロール値の比較が示すのは、日本の子どもの食生活はアメリカの子どもに比べてエネルギー量、あるいは脂肪摂取量は少ないにもかかわらず血中のコレステロール値が高い。ということは、日本の子どもに、遺伝的に何か脂肪を蓄積する仕組みがあるのではないかと、すなわち何か脂肪を蓄積する“節約遺伝子”があるのではないかとこの考えに至ります。

7. インスリン抵抗性とアディポサイトカインの関係

生活習慣病のリスクファクターの出現は肥満がベースになり、その根底には節約遺伝子あるいは節約遺伝子に起因するインスリン抵抗性があると考えられます。表1は子どもの肥満とHOMA-Rで見たインスリン抵抗性との関係を見たものですが、体脂肪率あるいはBMIで表される肥満の度合いが高いほど、インスリン抵抗性は大きくなります。

インスリン抵抗性にはいろいろな因子が関係することが知られていますが、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインが最近特に注目されています。アディポネクチン、レプチンなどのアディポサイトカインはインスリン抵抗性を軽減し、肥満や動脈硬化を防ぐ働きがあり、反対にTNF- α あるいはレジスチンなどのアディポサイトカインは、インスリン抵抗性を大きくするといわれています。

子どものBMIあるいは体脂肪率と、血中のアディポネクチン値との関係を見ると図7の

ようにきれいに逆相関することがわかります。肥満の度合いあるいは体脂肪率が大きいほどアディポネクチン濃度が低く、インスリン抵抗性が高いことが示されています。

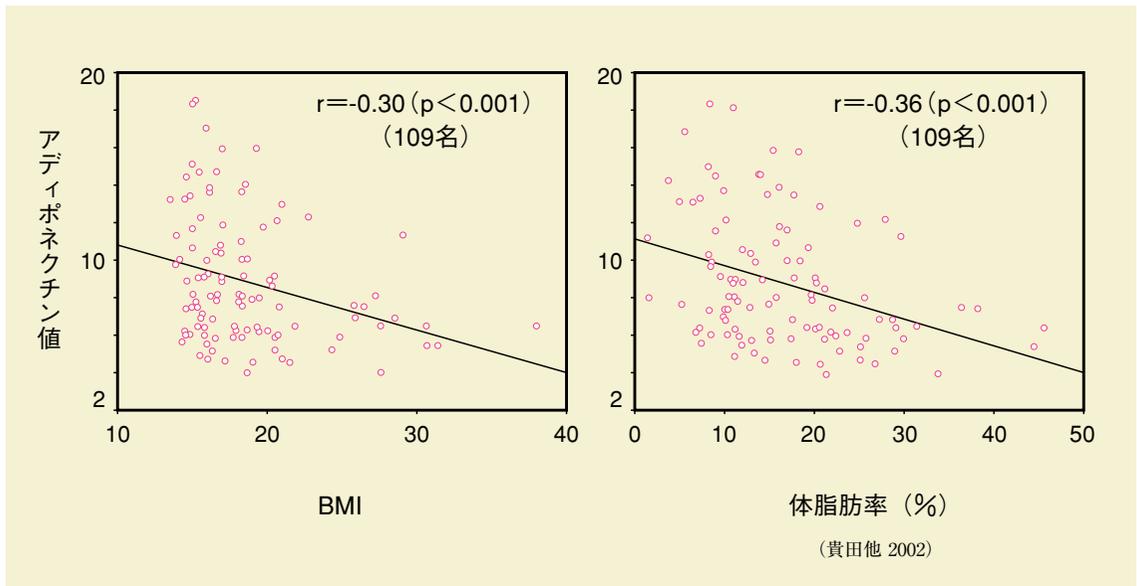
図8はレプチン値と肥満との関係を示したものです。レプチンは逆にBMIあるいは体脂肪率が大きくなるほど高くなっていきます。これは、肥満にはレプチンに抵抗性を伴うためだろうと考えられます。

●表1 小児のHOMA-Rと肥満の関連

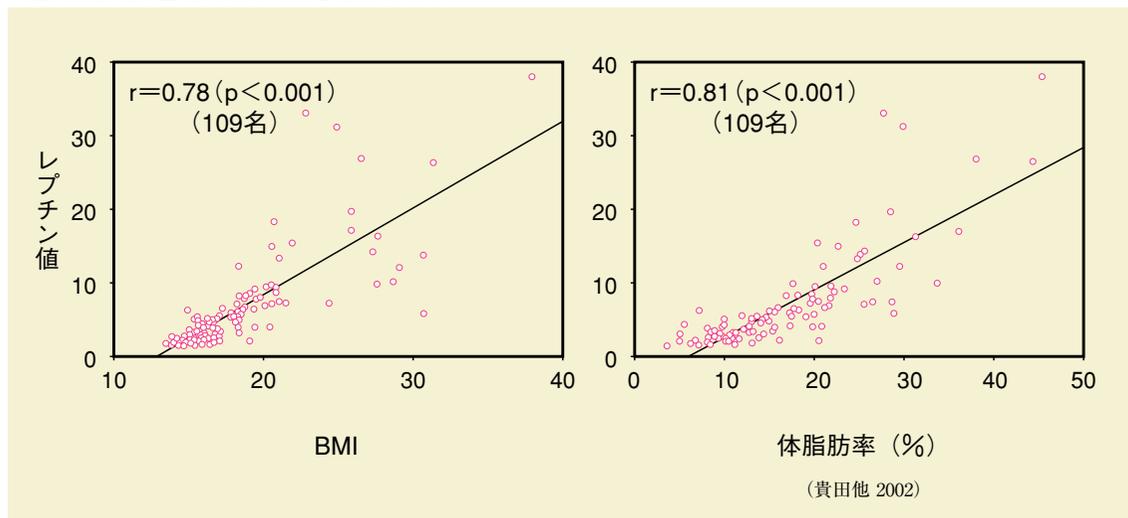
HOMA-R	
BMI	$r = 0.62$ ($p < 0.001$)
体脂肪率 (%)	$r = 0.63$ ($p < 0.001$)
$\text{HOMA-R} = \frac{\text{空腹時血糖値} \times \text{空腹時インスリン値}}{405}$	

(109名、9~10歳) (貴田他 2002)

●図7 小児の血清アディポネクチン値と肥満の関係



●図8 小児の血清レプチン値と肥満の関係



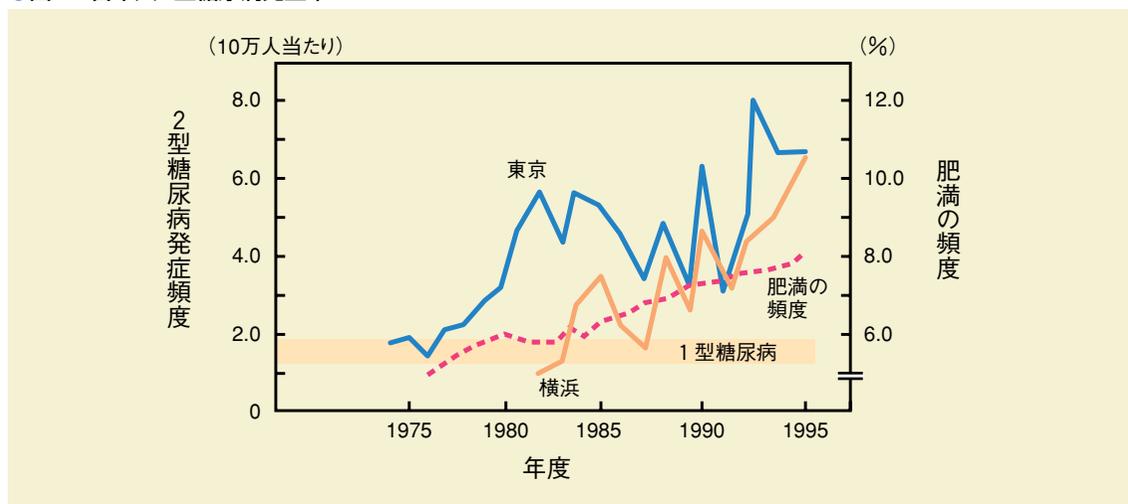
8. 小児の2型糖尿病発症リスクグループの人種的な共通項

日本の子どもは、民族的に脂肪を蓄える遺伝的な素因があることはお話ししたとおりですが、日本人、カナダ人、アメリカのインディアン、黒人、南米の原住民などの人種では、遺伝的なインスリン抵抗性のために耐糖能が障害されやすく、2型糖尿病のリスクが高いといわれています。実際、日本人の小児

の2型糖尿病の発症頻度は、20年来肥満の頻度に並行して増えてきているのです(図9)。

子どもの糖尿病は1型糖尿病だといわれてきましたし、事実、今でも白人では子どもの糖尿病イコール1型糖尿病を指します。しかし、日本では1型糖尿病の発症が子どもの人口10万人当たり1.5人なのに対し、本来大人の

●図9 日本人2型糖尿病発生率



タイプである2型糖尿病の発症が10万人当たり5~7人で、2型糖尿病が1型糖尿病の3~5倍多いのです。

日本でも、30年前には小児の2型糖尿病は非常に少なかったのですが、この間のライフスタイルの変化、食生活あるいは運動習慣の変化によって肥満が増え、さらにもともと人種的に持っていたインスリン抵抗性がそのライフスタイルの変化により顕在化し、2型糖

尿病が増えてきたと考えられます。

同じように黒人の小児、あるいはピーマインディアン、カナダインディアンの小児の2型糖尿病が、最近20年間で非常に増えてきています。これらの人種のグループでは、本来の小児の糖尿病である1型糖尿病よりも2型糖尿病の発症頻度のほうが高く、日本人の子どもとまったく同じ傾向を示しているといえます。

9. 生活習慣病検診のシステムと介入効果の実績

ここまでは、日本の子どもを取り巻く外的要因であるライフスタイルと、内的要因である人種的なインスリン抵抗性が相まって、小児期からの生活習慣病のリスクファクターを増加させているという報告をさせていただきました。

次に、この生活習慣病リスクファクター増加の傾向を是正するために、私たちが行っているインターベンションとその実績を紹介します。

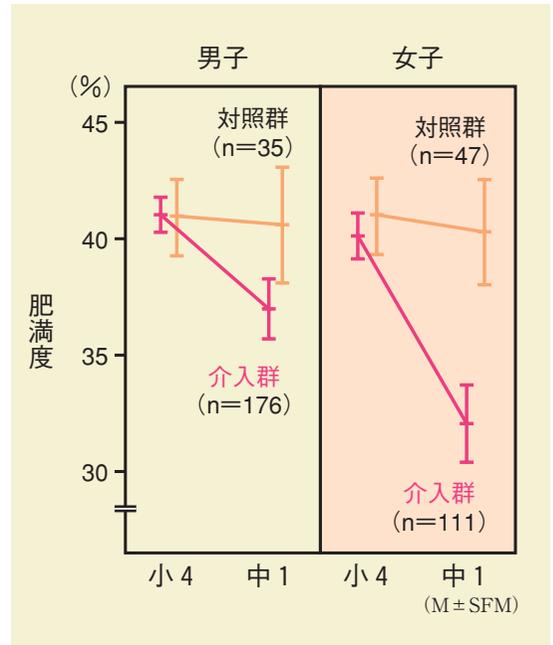
愛媛県では約85%の市町村で小・中学生の生活習慣病検診を実施し、血圧、コレステロール値、肥満を測定し、その結果に基づいて基本的な生活習慣の指導をしています。

まず、全員に食事のアンケート調査をし、一人一人に健康的な食生活をするためのアドバイスをします。さらに学校給食の栄養職員の栄養士が、グループ指導のみならずマンツーマンの指導を行います。

図10は、生活習慣病検診とその後の指導の効果を示したものです。小学校4年生のときに肥満度が40%以上の子どもを、中学校1年生になった時点で調べてみると、生活習慣の

指導や健康教育により、著明に肥満の程度が改善していることがわかります。もちろん何も介入しないときには、肥満はまったく改善されていません。コレステロール値についても同様のことがいえます。肥満については1年、2年、あるいは3年、4年と、4年後まで見ると50%が学校現場での生活習慣の指導や

● 図10 中等度以上の小児肥満に対する介入効果



健康教育によって改善します。高コレステロール血症についてもフォローアップするとほぼ50%の人が改善するという結果が出ています。

これまでの報告で、成人の生活習慣病の病理解学的変化すなわち動脈硬化は思春期、青年期にすでに起きていることがわかりとされます。高脂血症、高血圧またそのベースになる肥満などのリスクファクターは小・中学

校、さらにさかのぼって幼稚園のころから始まっているのです。これらのリスクファクターは栄養、運動を含めた生活習慣という外的要因プラス人種的、遺伝的な要因が相互に増幅し合って進行します。我々日本人には人種的な負荷、インスリン抵抗性があるとしても、小児期からの生活習慣に注意を払うことによって、これらを顕在化させないという努力が必要であると考えます。

今の子ども健康問題 —肥満、やせ、そして貧血

S U M M A R Y

最近の子どもの生活実態、生活習慣を紹介しながら、子どもがかかえる健康問題を考えます。

生活習慣が問題になる背景としては運動不足、夜型生活の低年齢化、食生活リズムの乱れがあげられますが、これらは互いにかみあって健康を損なう生活習慣を作り上げています。

肥満に関しては、子どもの場合も大人と同様に、単なる肥満と、健康障害を伴う肥満症とを分けてとらえ、肥満症には医学的に介入する方策をとっています。

また、最近の傾向として、「やせ型志向」が子どもの社会にも広がり、新たな健康障害を引き起こす原因になっており、思春期の貧血もそのひとつです。

和洋女子大学大学院
総合生活研究科教授

村田光範



Key Words

- 運動不足
- 夜型生活の低年齢化
- 食生活リズムの乱れ
- 肥満と肥満症
- やせ型志向
- 思春期の貧血

1. 運動不足とそれがもたらす悪影響

私は、今の子ども生活習慣の中では、運動不足が一番問題だと考えています。

日本学校保健会の『平成12年度児童生徒の健康状態サーベイランス事業報告書』を見ると、体育の時間や休み時間や家に帰ってからなど、とにかく身体を動かした1週間の総時間数を示しています。これを見ると、小・中・高校生を問わず、特に女子の身体を動かす時間が少ないことがわかります。男子も大変少なくなっています(図1)。

また、文部科学省のインターネットにアクセスすると、子どもたちの体力テストの報告をしています。ここ20~30年で各年齢層の子どもたちの体力が落ちているという結果が

出ています。

ここで一度、身体を動かさないと何が起こるのかをまとめてみましょう。

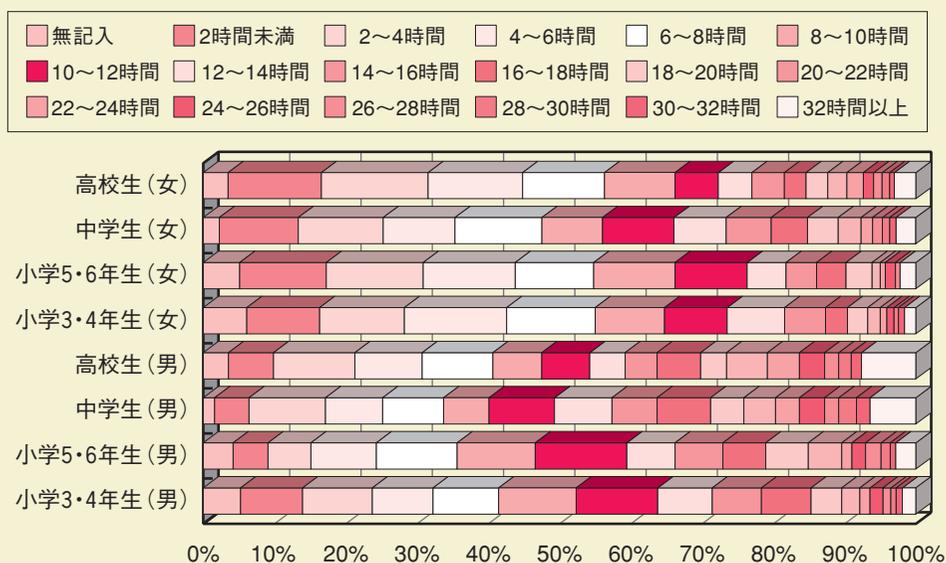
動物が身体を動かす大きな目的は「えさ」を探すことであり、大げさな表現をすれば身体を動かさないことは「えさ」をとれない、いわば死を意味するのです。たとえば、飲まず食わずだとおなかはすくし水も飲みたくなる。休まず眠らずだと休みたい眠りたいとなる。そして身体を動かさないでいると命を永らえるための防衛本能が働いて、より動かなくなるという悪循環に陥るのです。その結果、筋力と骨密度が低下し、心肺機能の発達が鈍くなります。言い換えると、心肺機能が

よいということは、より速く、より遠く、より長く身体を動かすことができる。ということは、よりよい「えさ」にありつける機会が多くなる。これは、すぐれた個体になる大切

な要素です。

もちろん、動かないで食べていると体重が増加して肥満になるというマイナス面もあります。

●図1 小・中・高校生別1週間総運動時間数



資料：日本学校保健会：平成12年度児童生徒の健康状態サーベイランス事業報告書

2. 夜型生活の低年齢化の実態

次に、夜型生活の低年齢化がもたらす影響について説明します。

『平成12年度児童生徒の健康状態サーベイランス事業報告書』で、「日中学校へ通っている時間帯で眠たいと訴えたものの割合」を見ています。それによると、小学生男子30~35%、女子30~40%、中学生男子約50%、高校生男子約60%、女子は中学高校生とも約70%もの子どもたちが、「眠たい」と訴えているのです。

同じ調査で、「寝起きの状況」を調べていますが、「すっきり目が覚めた」のは中学

生・高校生男子で15%くらい、女子のほうはさらに少なく10%くらいしかいません。一方、「眠くて、なかなか起きられなかった」というのが中学生・高校生男子で30%くらい、同じく女子で35%くらいにのぼっています(図2)。

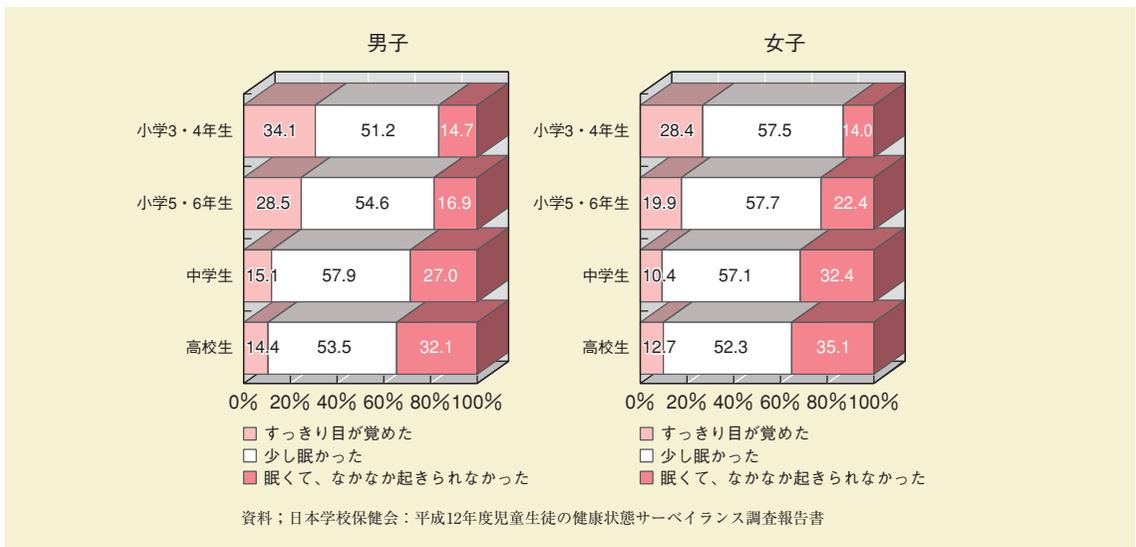
じつは、これは説明がつく数字なのです。大妻女子大学の澤先生が行った調査で、昭和37年から「子どもたちの起床時刻と就寝時刻」を見ています。それによると、起床時刻は6時25分から、最近では7時ごろと遅くなっはいますが、30分くらいしか変わってい

ません。しかし、就寝時刻が大変遅くなって
いるのです。小学生でも1時間30分近く、中
学生、高校生では2時間近く遅くなっていま
す。平成12年の調査では、高校生の平均就寝
時刻が男子で0時10分、女子で0時6分とあり
ます。これはあくまで平均値ですから、あと
の半数はこれよりも遅い時刻まで起きている
ということになります。

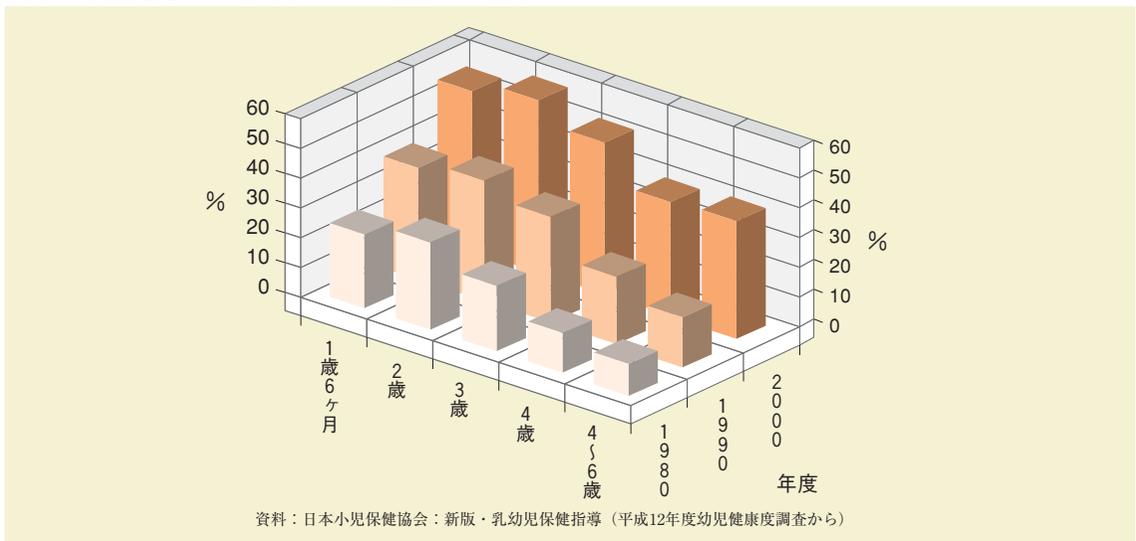
また、厚生労働省が乳幼児の身体発育を10
年に1回調査していて、その中の幼児の就寝
時刻調査では、4~6歳で夜10時以降寝るとい
うのが、ここ20年の間に2倍から3倍くらい増
えているという報告があります。幼児も含め
て、子ども全体が夜型の生活になっているこ
とがわかります(図3)。

夜型生活で何が起こるのかということも整

●図2 小・中・高校生別に見た寝起きの状況



●図3 就寝時刻が10時以降であった幼児の年次推移



理しておきましょう。まず、自律神経リズム、朝から夜への交感神経と夜から朝への副交感神経の乱れが起きます。また、このあとお話しする食生活リズムの乱れを招きます。具体的には、夜食の習慣と朝食の欠食、これは肥満の増加につながります。成長ホルモンや性腺刺激ホルモンは睡眠中に分泌されますが、これらホルモンの分泌動態が乱れることも考えられます。

そして、交友関係の乱れ、喫煙、シンナー、若年妊娠などが増える背景にもなります。たとえば、総出産数に占める10歳代の出産割合は1.5%くらいですが、人工妊娠中絶に占める10歳代の割合はここ20年くらいの間にどんどん増えて、10%を超えているのです。また、性感染症が増えており、HIVも広がっています。

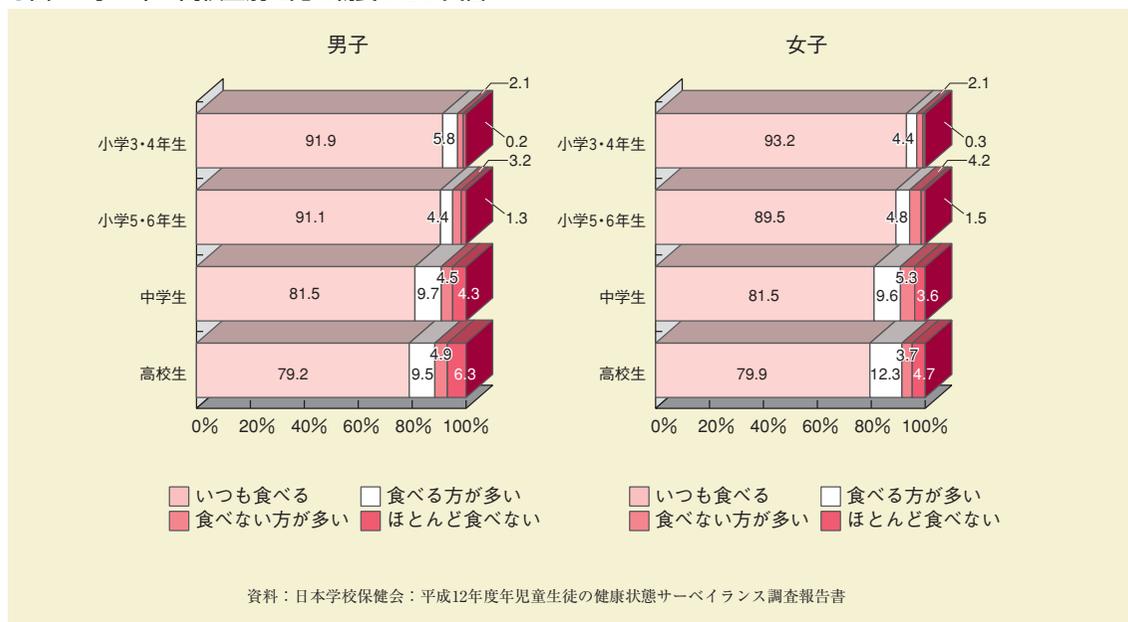
3. 「朝食抜き」は学習・運動能力の低下をもたらす

食生活リズムの乱れについては、「朝食のとり具合」の調査で見てみましょう。

朝ご飯を「いつも食べる」「食べる方が多い」「食べない方が多い」「ほとんど食べない」に分けて、該当する項目を答えさせています。これによると、中学・高校生になると10～12%が、「食べない方が多い」「ほとんど食べない」と答えています（図4）。

見逃せないのは、どうして朝ご飯を食べないかという理由で、「食べる時間がない」が男子で41.4%、「食欲がない」が28.1%、女子もほとんど同じで、「食べる時間がない」が40.7%、「食欲がない」が36.0%となっています。このことから、朝食を食べない理由には、夜型生活が背景にあることがわかります。また、「朝ご飯が用意されていない」と

●図4 小・中・高校生別に見た朝食のとり具合



いうのが3%強ですが、ありました。これは、保護者に問題があると見るべきでしょう(図5)。

ここで、朝食抜きで何が起こるのかもまとめておきましょう。データで明らかに示されているのが、学習能力の低下と運動能力の低下です。

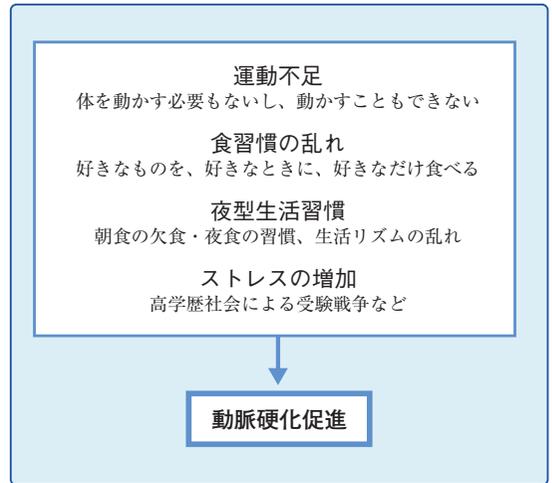
運動能力はどのように評価するかというと、最大酸素摂取量と、ある運動を負荷したときの心拍の増加量を見ます。日常的に朝食を食べているグループと食べていないグループとに分けて負荷すると、50メートル走を終わったあとでは、食べていないほうが脈拍数が有意に高いという報告があります。

また、東京都教育研究所の1994年の報告で、朝食抜きでいるとイライラする、いわゆるキレやすいという報告もあります。

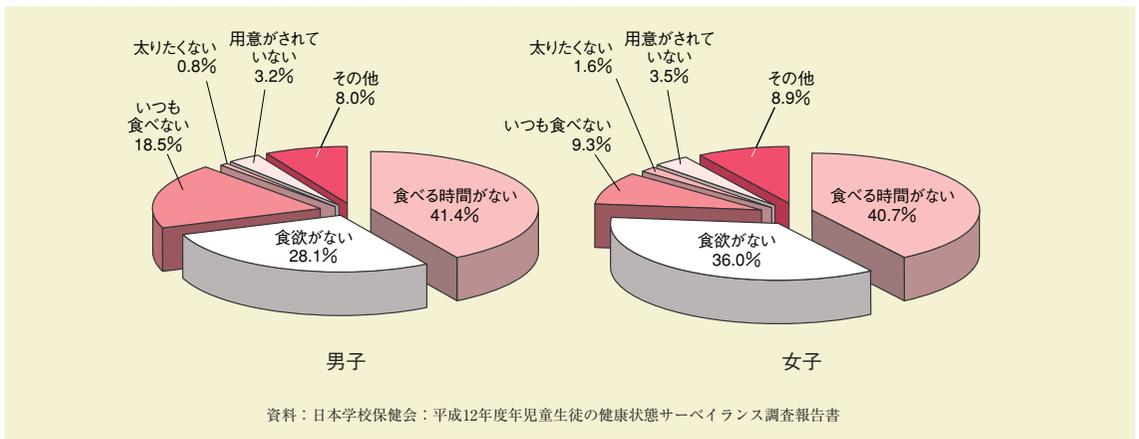
以上お話しした運動不足、食習慣の乱れ、夜型生活習慣、そしてここでは触れませんが

ストレスの増加が、子どもを取り巻く生活習慣の大きな問題で、健康障害につながる原因になっているのです。さらには、動脈硬化を進めるのではないかとということで、子どもの生活習慣病という問題を提起しています(表1)。

●表1 小児期からのライフスタイルに関わる健康障害について



●図5 朝食を食べない理由 (小学生・中学生・高校生合計)



4. 肥満に伴う健康障害と肥満症

子どもの肥満について、文部科学省は『文部省学校保健統計調査報告書』による同性、同年齢の身長別の平均体重に対して120%以

上の体重を示している子どもを、肥満傾向児と呼んでいます。これは、ほぼ単純性肥満を表していますが、この30年間の間にずいぶん

増えており、学齢期の10人に1人は肥満ではないか、といえるほどです(図6)。

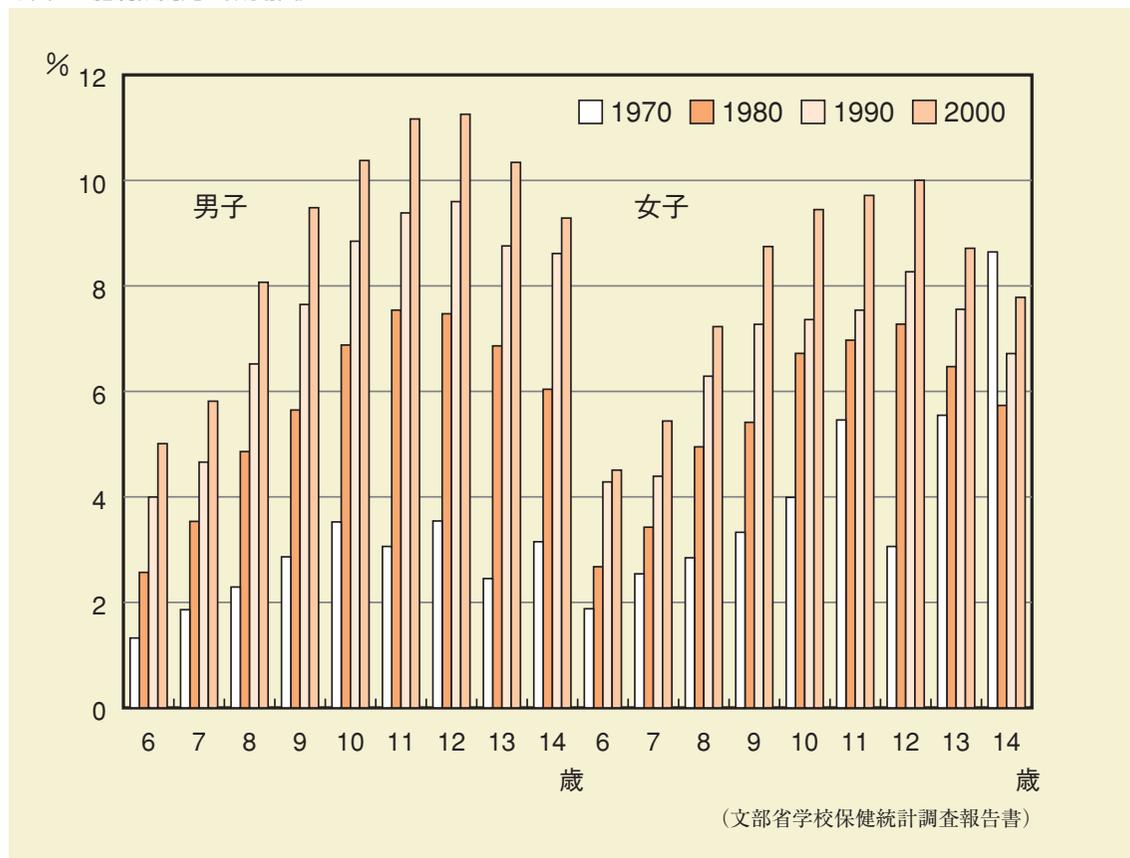
すでに内科領域でも指摘されているように、単に肥満というだけで問題にするのではなく、「肥満」と「肥満症」とを分けて考えなければなりません。

体型的に肥満していることに起因する健康障害があるのか、ないのか。あれば肥満症、これは内臓脂肪型肥満を指します。また、現在健康障害がなくても上半身肥満が疑われれば、将来健康障害につながるだろうということで内臓脂肪型肥満ということになります。一方、いわゆる「隠れ肥満」というのがあります。これは、体重は正常の範囲内であるけ

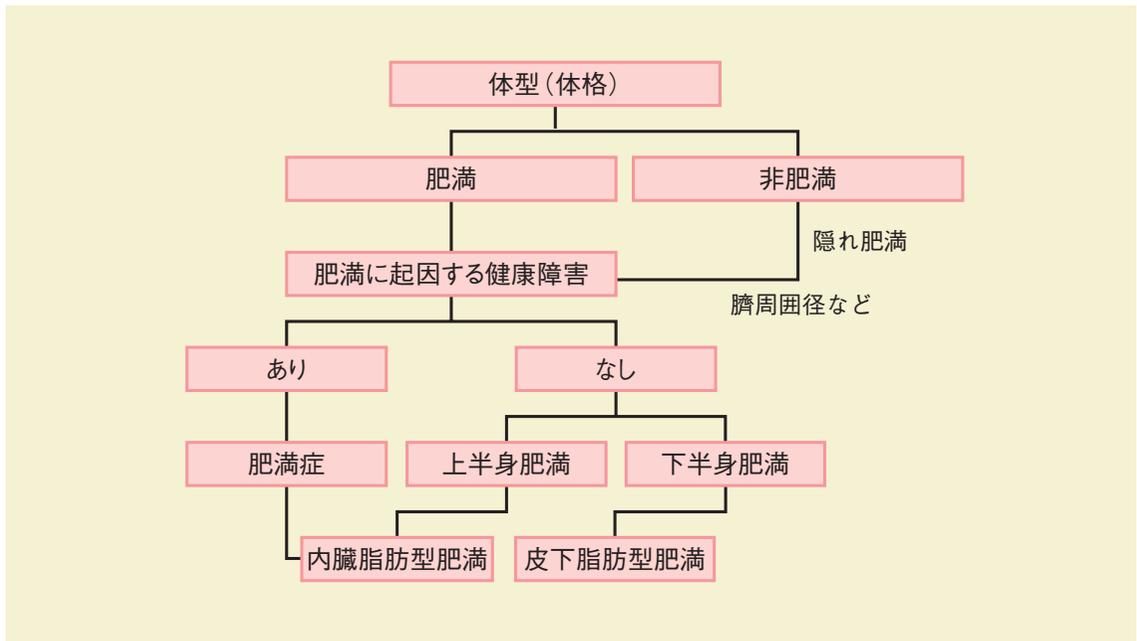
れども脂肪の占める割合が異常な場合を指します。以前はウエスト・ヒップ比で見えていたのですが、最近ではヒップを測らなくて、臍周囲径で十分というのが主流です。日本肥満学会では、臍周囲径が男性では85cm未満、女性では90cm未満であれば皮下脂肪型肥満とし、男性では85cm以上、女性では90cm以上あれば内臓脂肪型肥満を疑うとしています(図7)。

小児科では、18歳未満であれば臍周囲径80cm未満と80cm以上とで分けています。子どもの肥満もいろいろな健康障害を伴うケースが多く、だいたい5%の数字ですが、5%くらいは健康障害を持っていると思います。

●図6 肥満傾向児の頻度推移



●図7 肥満と肥満症



5. 子どもの社会に広がるダイエット志向

肥満が大きな問題となり、社会的にも悪であるという風潮が広まって、子どもたちにはやせ志向が強まってきています。

図8は「自分の体型について」聞いたものです。女子の場合は、小学校3、4年生から、「少しだけやせたい」も含めると、30%以上がやせ志向になり、高校生になると、9割近くまで増えます。驚くことに、男子の場合も、小学校5、6年生になると30%上がやせ型志向で、中・高校生になると40%くらいに増えます。

図9は「体重を減らす努力の経験」についてのアンケート結果です。女子では小学校の3、4年生では3%くらいですが、5、6年生になると10%を超え、中学・高校生になると25～45%くらいに増えます。しかも「できたらやりたい」という人を入れると80～90%がダ

イエットをしたいと思っています。男の子についても驚くことに「肥満指導を受けずにダイエットをした」というのは、小学生で5～6%、中学生で10%、高校生で15%います。できればダイエットしたいと思う子を入れれば30%前後になります。

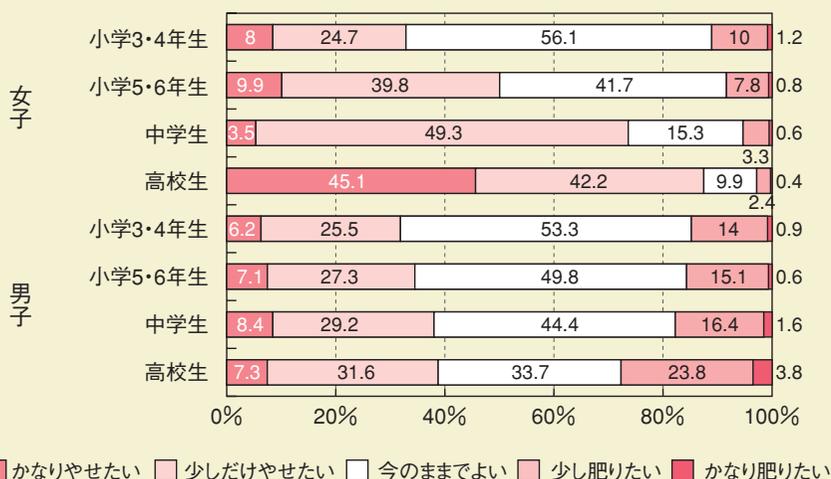
本当に驚くべき数字で、“やせ”が大きな問題として浮かび上がってきていることを示しています。

そこで、我々小児科医も極端なダイエット志向を是正するためにも“肥満症”を明確に提示し、小児科領域で医学的に介入していこうと考えています。小児の場合はとくに予防が非常に重要ですから予防に力を入れ、そのための方策をとっていくつもりです。日本肥満学会では『小児肥満マニュアル』を作りましたが、さらに子どもの肥満症の検診をマニ

ユアル化する動きがあります。2002年10月京都での日本肥満学会でも、これからは肥満ではなく肥満症に焦点をあて、いろいろなキャ

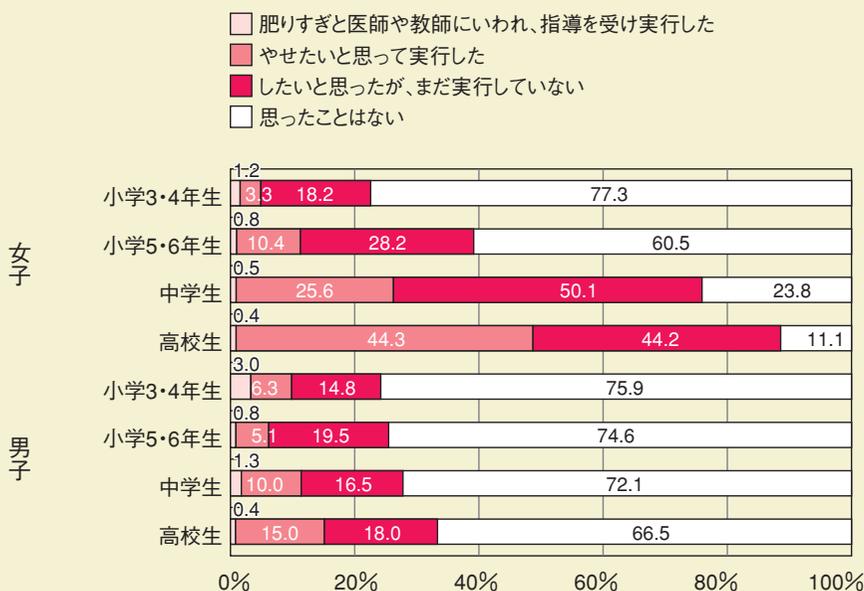
ンペーンを行っていかうということになり、現在活動中です。

●図8 自分の体型について



日本学校保健会：平成12年度児童生徒の健康状態サーベイランス事業報告書

●図9 体重を減らす努力の経験について



日本学校保健会：平成12年度児童生徒の健康状態サーベイランス事業報告書

6. 貧血の原因と解消法

次に、思春期の貧血について少し考えてみましょう。

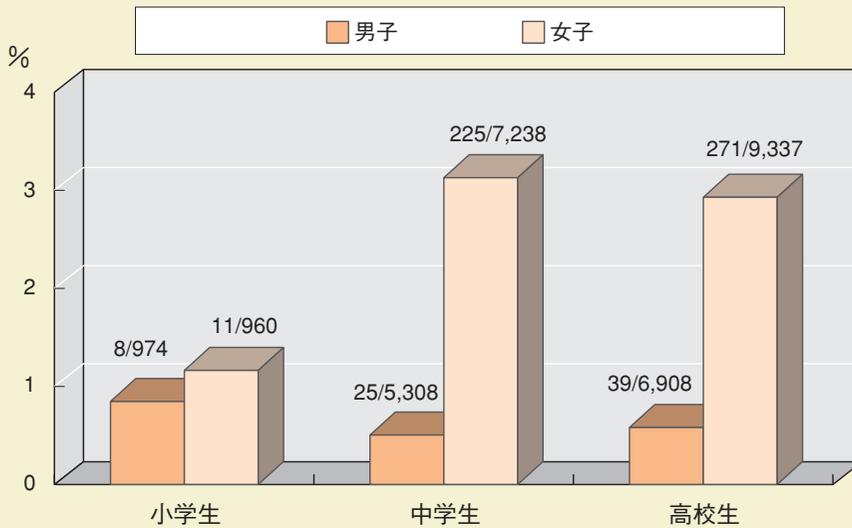
思春期の貧血は、鉄欠乏性貧血がほとんどで当然のことながら女性に圧倒的に多く、中・高・大学生では2~3%ぐらいの割合になっています。

千葉県で行った貧血検査では、必ずしも鉄欠乏性貧血とは限らないのですが、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値がマイナス2.0SD以下であったものが、小学生ではあまり男女差はないのですが、女子に3%ぐらいに見られます。正式な貧血のデータではないとはい

え、おそらく2~3%の間にデータが落ち着くのではないかと思います。やはり、ほとんどが鉄欠乏性貧血でしょう(図10)。

鉄欠乏性貧血の原因としては、極端な偏食やダイエット等による鉄の供給不足があげられます。成長・発育期における鉄需要増大、女性に見られる月経による鉄の喪失過剰で鉄欠乏性貧血に陥りやすく、思春期に集中しやすいのです。鉄は意識的、積極的に摂取しないと、1日に12mgという必要量を満たすのは難しいことを肝に銘じたいものです。

●図10 小・中・高校生別、性別に見た貧血の頻度 首都圏(平成12年度)



7. 子どもの生活習慣を改善するための有効な方法

最後に、子どもの生活習慣を改善するにはどうしたらいいのかを考えてみます。

アメリカや今の日本のように豊かで自由で

平和な社会・経済の中では、大人だけではなく子どもにも生活習慣病を生み出す必然性があることを理解することが必要でしょう。

子どもたちには、早寝・早起き型の起床就寝、規則正しい朝食・昼食・夕食、十分な睡眠といった、基本的な生活習慣を身につけさせるようにしてほしいのですが、子どもに習慣づけるには共働きであったりして両親の生活が追いつかないのが現状です。特に、女性が労働力として社会に参画しなくては経済力が成り立たないという我が国の事情があり、なかなか難しい面もあります。

また、日常的な身体活動を増加させることが必要ですが、なかなか増えない。どうしてなのかというと、どのデータを見ても子ども自身が忙しい、遊ぶ時間がない、友達がいないとあります。自分が忙しいのだから友達がいないのは当たり前かもしれません。さらに遊ぶ場所がないという指摘もありますが、安全に遊ぶ場所の提供はぜひ必要でしょう。また、学校は勉強するばかりではなく、健康的

な生活習慣を強化する場所だという認識も必要です。

一橋大学の中村先生がおっしゃっているのですが、「2,000ドルの壁、1万ドルのわな」という点について一言付け加えてみます。「2,000ドルの壁」とは1人あたりの国民総生産高が2,000ドルになるまでは国民は一つの方向性をもち生活をしていく。ところが「1万ドルを超えると、わな」という、贅沢で気ままな生活に陥ってしまい、これから逃れることが難しい。なぜかというと我々はこのことから逃れる手段について未経験だから。社会全体がわなから逃れる努力をしなければいけない。さしあたって我々大人が豊かさや贅沢の区別をきちんとし、子どもに伝えていく。このことが今できる最低限のことではないだろうかと考えています。

老人の健康と栄養

S U M M A R Y

日本人の平均寿命は延び、100歳以上の高齢者は現在2万人を超えています。長寿者の食生活に共通するのは、「適性カロリー・高タンパク食」です。老化の指標といえるアルブミン値、そしてコレステロールと活動能力との深い関係などに触れながら、私たちが東京都のシルバーマンションや秋田県の南外村で実施した介入研究を報告します。

また、介入によっていかに食生活が改善され、それとともにアルブミン値がどう変化したかを紹介します。

桜美林大学大学院教授

柴田 博



Key Words

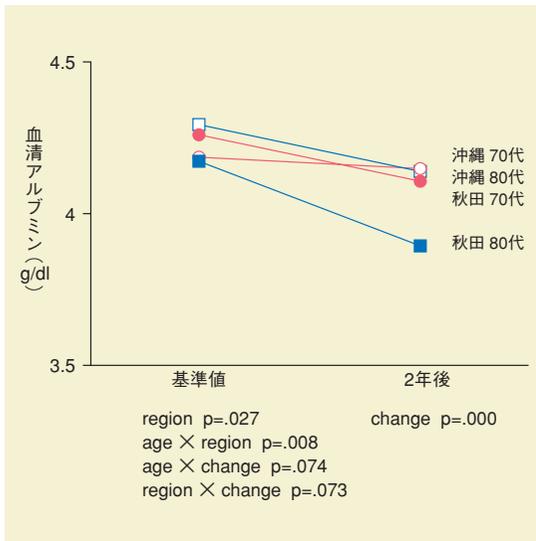
- 虚血性心疾患と低栄養
- 老研式活動能力指標
- 活動能力とコレステロール値との相関
- 全地域をまきこんだ成功事例・南外村の介入研究

1. 老化にともない低下するアルブミンとコレステロール

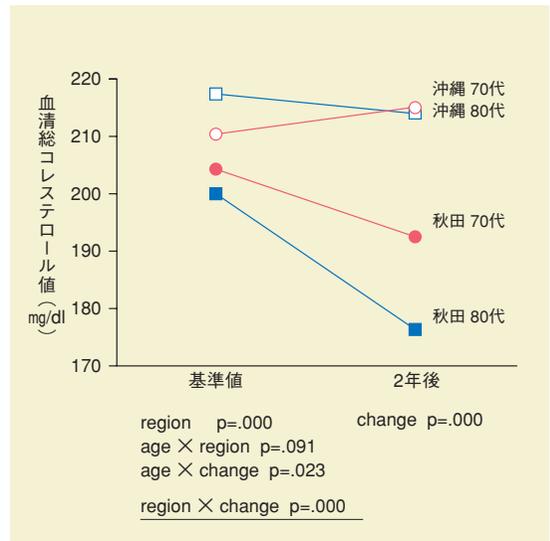
秋田県の山間部の南外村という村と、長寿の村として有名になった沖縄の大宜味村という2つの対照的な地域を取り上げ、アルブミンの2年間の変化を調べました(図1)。寿命

が短くて老化の速度が速い南外村はアルブミン値の落ち方が大きく、長寿の大宜味村はゆるやかに低下しています。アルブミンは、加齢にともなって、多かれ少なかれ低下してい

● 図1 血清アルブミン値の2年間の縦断変化(南外村と大宜味村の女性)



● 図2 血清総コレステロール値の2年間の縦断変化(南外村と大宜味村の女性)



きます。つまり、アルブミンは加齢にともない自然に数値が上がるということはありません。老化の指標といえます。

コレステロールについても同じことがいえます。図2で紹介していますように、長生きの沖縄集団はベースラインの値も高く、2年

間は数値が下がりにくいです。秋田の集団はベースラインの値も多少低く、2年間で徐々に低下してきます。コレステロールもアルブミンほどではありませんが、老化の速度を表すといえます。

2. エネルギーとタンパク質が不足する高齢者の低栄養問題

低栄養研究の世界的権威であるモーリー氏は、スケールズという低栄養の、栄養リスクにおけるスクリーニングの基準を作っています(表1)。高齢者の低栄養という問題は、繊維やマグネシウムが不足するという先進国型

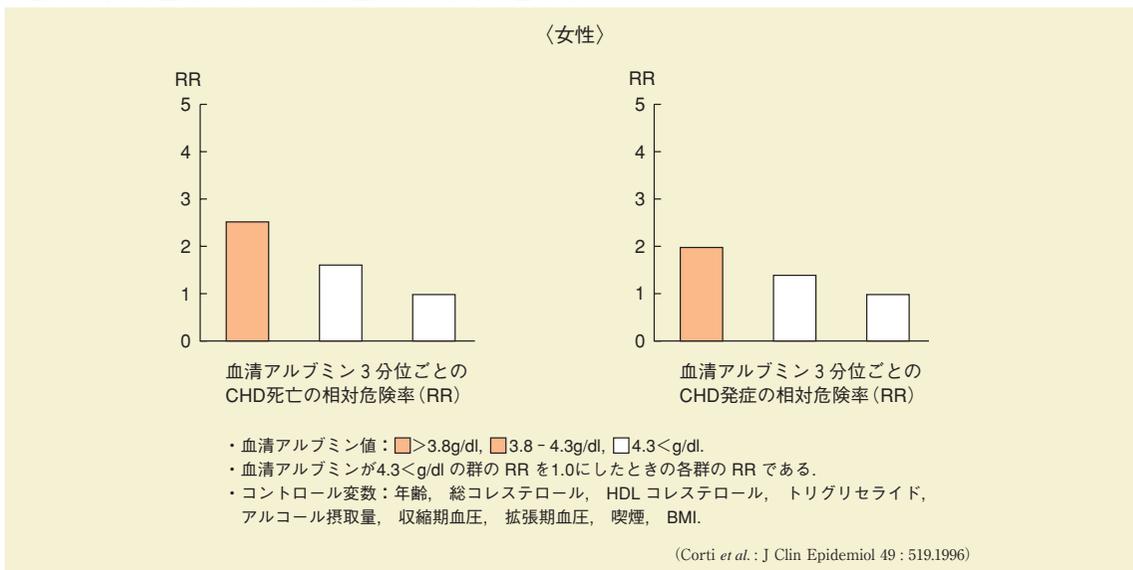
の低栄養ではなく、エネルギーとタンパク質が不足する発展途上国型の低栄養なのです。ちなみに、興味深いことですが、アメリカのほうが日本に比べて低栄養の頻度が高くなっています。このことには、いろいろな社会的

●表1 栄養リスクのスクリーニング SCALES

抑うつ	Yesavage Geriatric Depression Scale で30中15以上
コレステロール	160mg/dl 未満
アルブミン	4g/dl 未満
体重減少	1カ月以内に2ポンドまたは6カ月以内に5ポンド
摂食	身体的原因や認知能力の低下による摂食障害
買物	経済力不足や食物の入手、食事の用意のための能力の低下

(Morley J E, in Vellas B J et al eds : The Mini Nutritional Assessment (MNA) . Serdi Publishing Company, Paris, 1994)

●図3 高齢者血清アルブミン別虚血性心疾患の死亡、発症



要因がからんでいます。

高齢者の低栄養問題は、さまざまなところに作用しています。アメリカのコルティ氏のデータでは、虚血性心疾患患者もアルブミン値の低い人のほうが多くなっています(図3)。

虚血性心疾患というのは、コレステロール値が上がる栄養過剰の人に起きそうに考えられますが、血管を最初に損傷する要因というのは、炎症や低栄養もありうるということがたいへん興味深く思われます。

3. 活動能力とコレステロールの相関関係

1) コレステロールの数値が低いと活動能力が低下しやすい

生活機能の手段的ADL (instrumental activities of daily living) や知的能動性、そして社会的役割など高次の生活機能を評価する指標として、私たちが開発したのが現在日本でスタンダードになっている「老研式活動能力指標」(表2)です。

これを使って、栄養状態が生活機能にどのように影響するかについて調査・研究を行っています。アルブミンの数値が低いと寝たきりになりやすいことが明らかになっています。では、コレステロールについてはどうなのでしょう。

東京都小金井市で高齢者を対象に実施した

調査では、コレステロールを3分位に分けて調べてみました。その結果、コレステロールの低いグループでは「老研式活動能力指標」で測定された活動能力が低下しやすいことがわかりました(図4)。また、コレステロールの数値が低いと、総死亡率にも影響してきます。

以上のことから、コレステロールの問題は、高次の生活機能にも大きな影響を与えていると考えられます。

2) (LDL+VLDL)コレステロールが低いとリスクになる

コレステロールの中で、活動能力の低下に関係するものは何かを調べてみました。

HDLコレステロールの関係は中立的で、問

●表2 老研式活動能力指標

・バスや電車を使って一人で外出できますか。……………	はい・いいえ
・日用品の買い物ができますか。……………	はい・いいえ
・自分で食事の用意ができますか。……………	はい・いいえ
・請求書の支払ができますか。……………	はい・いいえ
・銀行預金・郵便貯金の出し入れができますか。……………	はい・いいえ
・年金などの書類が書けますか。……………	はい・いいえ
・新聞を読んでいますか。……………	はい・いいえ
・本や雑誌を読んでいますか。……………	はい・いいえ
・健康についての記事や番組に関心がありますか。……………	はい・いいえ
・友だちの家を訪ねることがありますか。……………	はい・いいえ
・家族や友だちの相談に乗ることがありますか。……………	はい・いいえ
・病人を見舞うことができますか。……………	はい・いいえ

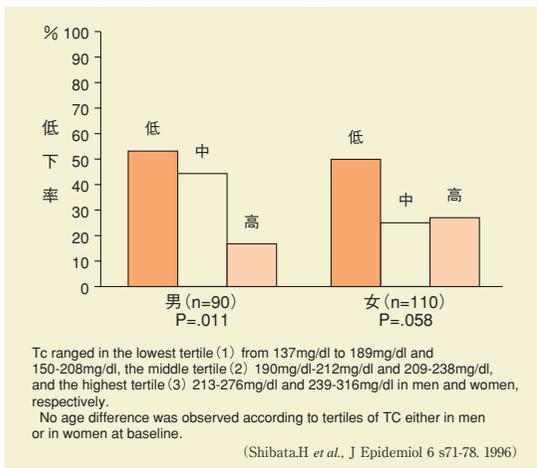
題なのは悪玉コレステロールといわれている (LDL + VLDL) コレステロールでした (図5)。このコレステロールが低いことが、活動能力を低下させる要因になります。

虚血性心疾患に関する欧米のデータのみをよりどころとして、コレステロールに「善玉」「悪玉」というレッテルを安易に張ることは危険であると前から指摘しています。生活機能の面からみると、悪玉コレステロールと呼ばれる (LDL + VLDL) コレステロールは、善玉コレステロールなのです。

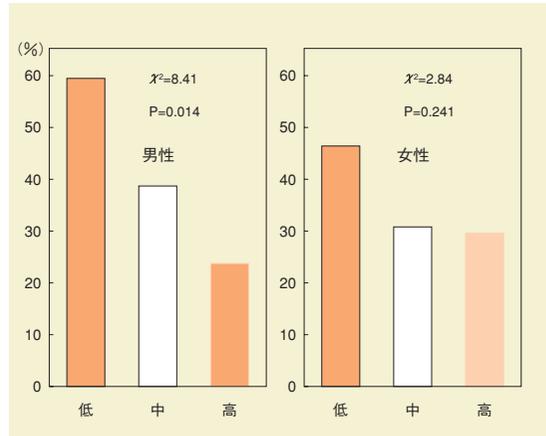
3) うつにもコレステロールが関係する

秋田県南外村の人をGeriatric Depression Scale (GDS) [注1] をもちいてうつ状態を調べてみます。ここでも、うつ状態はコレステロールの高い人のほうが進行しないことが明らかになりました (図6)。この場合も、HDL コレステロールはニュートラルで、(LDL + VLDL) コレステロールの値が低いことがリスクになります。血中のビタミンEも同時に調べてみますと、同じような結果が出ました (図7)。

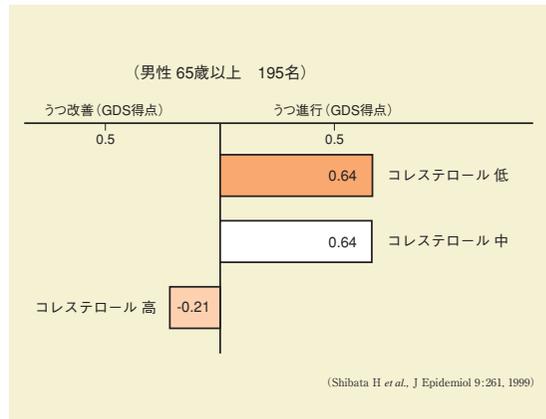
● 図4 血清総コレステロール3分位(低、中、高)別老研式活動能力指標総得点低下の頻度 (小金井市、65~84歳)



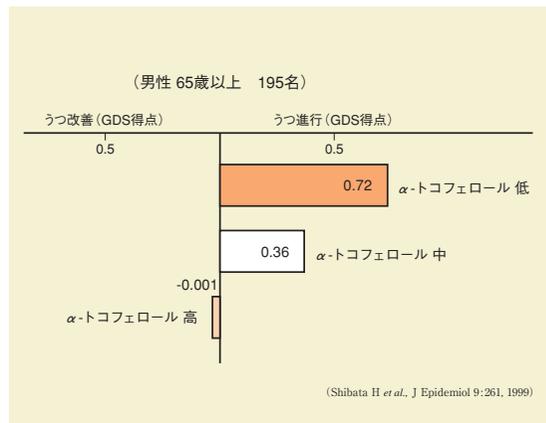
● 図5 (LDL+VLDL)コレステロール値3分位ごとの総合得点低下者の出現率 (小金井市、65~84歳)



● 図6 血中総コレステロールの3分位別うつの進行度(4年間)



● 図7 血中ビタミンE (α -トコフェロール)の3分位別うつの進行度(4年間)



4. シルバーマンションの介入研究

介入研究に取り組むにあたって、私たちは4年間観察を行い、その後の4年間に介入研究を実施するという計画を立てました。しかし、これまでスウェーデンのスワンボルグ教授たちも介入研究を行っていますが、地域の正常な高齢者については一度も成功していません。そのため、私たちも不安を持ち、介入研究をスタートさせるに当たり、まずあるシルバーマンションの入居者に2年間の予備的な介入研究を実施しました。

1) 肉や魚の積極的な摂取を指導

シルバーマンションの入居者というのは裕

福であり、生活機能が自立した人々ですが、実は低栄養でした。アルブミン値を測ってみると、同じ年齢の小金井市の住民よりも低いことがわかりました。その理由を調べてみると、シルバーマンションのスタッフや調理人、入居者全員が「粗食長寿説」に毒されていることがわかりました。たとえば、食事はメニューを選べないうえ、週のうち6日間は魚でした。週に1回は肉料理が出ますが、それも鶏のササミで脂肪分も少ないものでした。そこで私たちは、2年間に90回以上のセミナーとコンサルテーションを実施し、入居

●表3 主要食品の摂取頻度の変化

食品群		ほとんど毎日	2日に1回	週に1、2回	ほとんど食べない	P*
魚介類	介入前	65.9	25.0	6.8	2.3	0.162
	介入後	84.1	4.5	11.4	0.0	
肉類	介入前	27.3	40.9	22.7	9.1	0.008
	介入後	54.5	25.0	15.9	4.5	
卵類	介入前	38.6	25.0	22.7	13.6	0.058
	介入後	59.1	18.2	11.4	11.4	
牛乳	介入前	79.5	4.5	2.3	13.6	0.624
	介入後	84.1	2.3	13.6	0.0	
果物	介入前	86.4	11.4	0.0	2.3	0.043
	介入後	97.7	2.3	0.0	0.0	
油脂類	介入前	43.2	18.2	31.8	6.8	0.000
	介入後	86.4	9.1	4.5	0.0	

*Wilcoxon符合順位検定による

(%)

者はもちろん、レストラン、スタッフにも魚や肉の摂り方などについて積極的な介入を行いました。

その結果、肉を毎日食べる人は27%しかいなかったのが、2年間で50数パーセントに上昇し、卵、牛乳、油脂類などの摂取も増え、栄養摂取のパターンが大きく変わりました(表3)。レストラン食についても、エネルギー量、体重当たりのタンパク質量等も増加して、主要な栄養素組成は私たちが狙ったように変わりました(図8)。

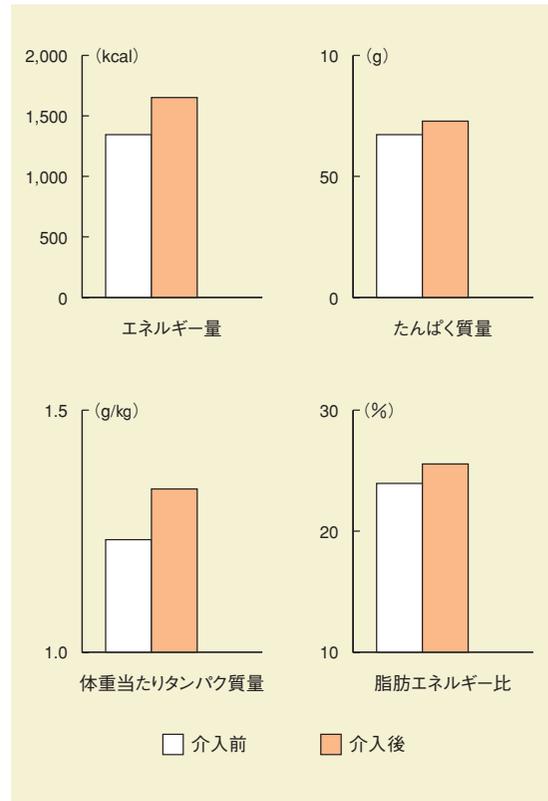
2) 介入後に血清アルブミン値が増加

シルバーマンションの居住者は、介入後に血清アルブミン値が増加しました(図9)。介入なしにアルブミン値が増加することは絶対ありえないことは、すでに述べました。

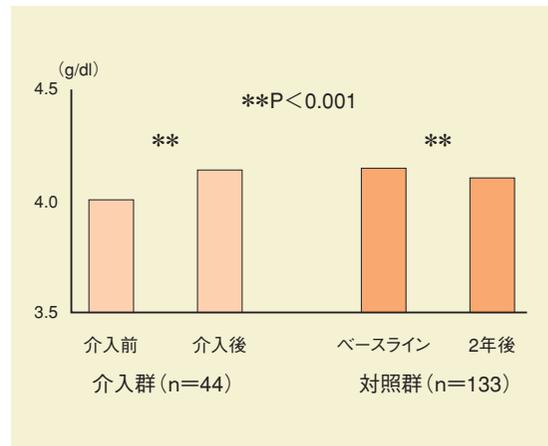
また、マンションの入居者を2つに分けてコントロールグループを作ることはできないので、小金井市の同じ年齢の人たちと比較してみました。小金井市のほうがベースラインは高かったものの、2年後にはアルブミン値が減少しています。しかし、シルバーマンションのほうはアルブミン値が増えて、介入後は小金井市のコントロールグループよりわずかに高くなりました。これは、介入効果であろうと私たちは考えています。

ボディマスインデックスも自然にまかせていると下がりますが、介入後は若干増えています。22.0だったものが23弱程度まで増えたのですが、コントロールグループでは減っており、これも大きな変化です。

● 図8 介入前後のレストラン提供食の主要栄養素組成



● 図9 介入群と対照群の血清アルブミン値の変化 - 自立高齢者の老化遅延のための介入研究



5. 南外村の介入研究

シルバーマンションでの2年間の経験で介入方法を決め、その後、秋田県の南外村に入って研究を行いました。地域全体を変えるということは、プログラムの作成も含め、地域の利用可能なありとあらゆる組織と、私たちが共働して介入に取り組まなければなりません。そのために行政や、ボランティア組織などを総動員しました。その具体的なプログラムを示したのが図10です。

研究のデザインは、1992～96年までが観察期、1996年から介入をスタートして2000年まで経過を見るというものでした。1996年に、コントロール地域にしようと思い、南外村地域とほとんどそっくりの20キロ離れた上小阿仁村を調査しましたが、ベースラインのデータを比較するとアルブミン値などにだいぶ違

いがありましたので、南外村の92～96年をコントロール期間として分析しました〔注2〕。

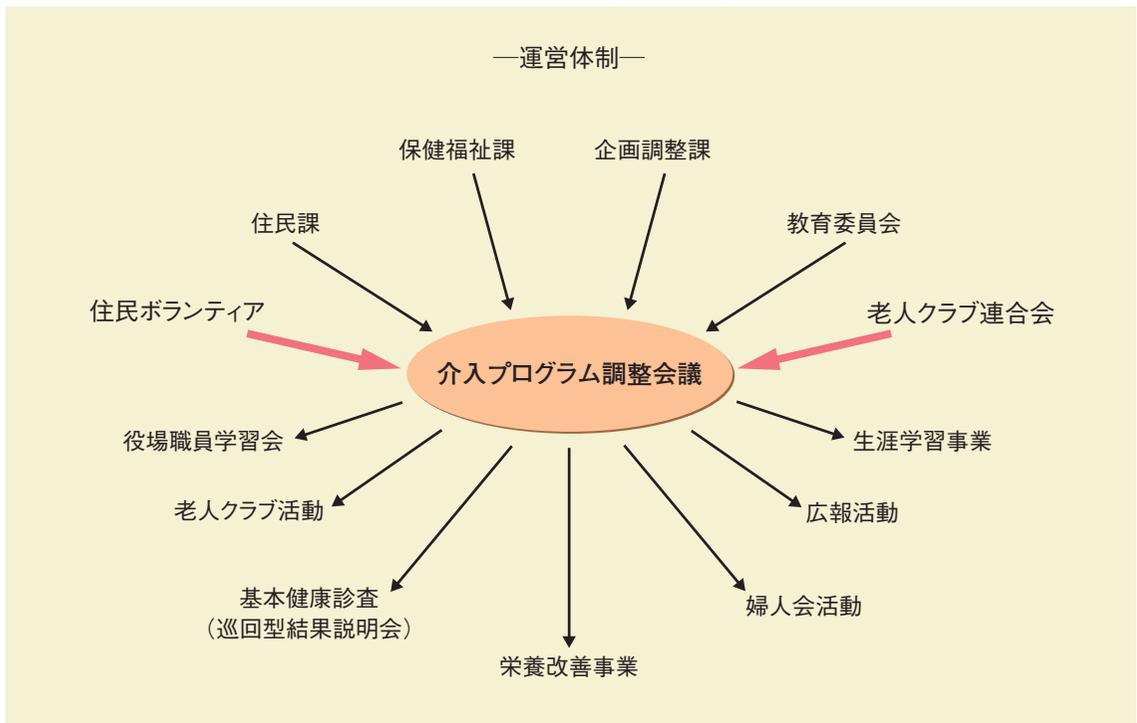
介入活動は、たとえば老人クラブの活動は70回以上、食生活改善のボランティア活動は延べ6906人といったもので、こうしたさまざまな形で展開しました。もちろんわれわれ独自の活動もあります。

ガイドラインは前述したシルバーマンションで実施したときと同様のものを作り、目標を設定して取り組みました。具体的には、「牛乳を毎日200cc飲んでください」「肉と魚を同量食べてください」「動物性タンパク質を摂ってください」「緑黄色野菜を摂ってください」といった指導です。

1) 介入によって食生活が大きく変化

肉の摂取を例にとれば、2日に1回食べると

● 図10 南外村における老化遅延をめざした介入プログラム (1996年～)



いうデザインで取り組みました。観察だけをしていた期間は、63%から54%へと4年間で摂取量は減っていましたが、介入を始めたなら56%が64%へと4年間で増えました。これは介入効果としては非常に大きいものがあります。緑黄色野菜も若干増えています。油の摂取量が少ない地域であるので、「油の摂取はどんどん増やしましょう」と指導しましたが、観察のみの期間は減っていたのにこれも10%弱増えました。

2) アルブミンとヘモグロビンの数値

集団全体を見ると、血清のアルブミンは、介入グループでは増えています。男性も女性も有意に増えており、その理由は介入効果以外はありえません。ヘモグロビンも、若干増えています。自然観察期間ではアルブミンは

有意に減っており、ヘモグロビンも減少していますが、両方とも介入によって増えたことが明らかになりました(表4)。

南外村の介入研究はまもなく出版される予定です。

〔注1〕 アメリカで開発されたうつ状態の評価基準で、高齢者のうつ状態の診断に有用とされる。

〔注2〕 コントロールの対象者に絞って特定の介入を続けると、地域全体をカバーできないし、平均年齢が4歳上昇するので、南外村の92～96年をコントロール期間にした。

私たちの介入は、在宅、寝たきり以外の65歳以上の全地域住民が対象で、コントロールも65歳以上の地域住民を全部みるという方法を取っている。ほとんどの人がだぶっているが、2割程度の人は入れ替わっているという、特殊なデザインになった。

しかし、コントロールと既定したのは、同じ地区の65歳以上全員であるので、喫煙、飲酒、運動、独居者の割合、ボディマスインデックス、これら全部のベースラインデータでコントロール群とびったり合った。時間のずれはあるが、一応コントロールたりうると考えている。

●表4 血清アルブミンとヘモグロビン濃度の変化

栄養要因	血清アルブミン (g/dl)		ヘモグロビン (g/dl)	
	初回	追跡	初回	追跡
介入群				
男	4.04±0.20	4.19±0.23**	13.4±1.2	13.5±1.3
女	4.16±0.19	4.32±0.23**	12.2±1.0	12.3±1.1**
観察群				
男	4.07±0.24	4.03±0.21*	13.5±1.4	13.3±1.4**
女	4.14±0.24	4.12±0.22*	12.2±1.1	11.9±1.2**

平均値±標準偏差 *: $P<0.05$, ** $P<0.01$ by paired t-test.

Kumagai S, et al. An intervention study to improve nutritional status of functionally competent community-living senior citizens. *Geriatrics and Gerontology International*. 2003.

肉牛における肉質の 遺伝性とその改良

S U M M A R Y

肉牛の育種改良は、少なくとも10年単位で目標をさだめて努力を積み重ねていく、家畜の育種のなかでも最も長い期間を要する事業です。そのために、長期的な計画を立てて取り組むことが重要となります。

一方、グローバル化の時代にあって、オンリーワン、つまり類のないユニークな特性をそなえた牛を作り出していくことが求められています。

はじめに、和牛の肉質の特性や改良について触れたのちに、さまざまなデータを示しながら肉質の遺伝性について解説します。とくに肉質の新しい指標については、外国の育種プロジェクトの取り組みを紹介しながら、くわしく解説し、これからの課題にも触れます。

今後、肉質の食味の改良を効率的に進めるうえで、いまだ決定的な方法が確立されていない現状では、統計遺伝学的方法を中心に、あらゆる情報を取り込んで、迅速に改良を進めることが必要だと考えています。

岡山大学総合農業科学科教授

及川卓郎



Key Words

- 和牛の脂肪交雑
- BLUP法+フィールド検定
- QTL(量的形質遺伝子座)マーカー
- 統計遺伝学のアプローチと分子遺伝学のアプローチ

1. 和牛の肉質について

わが国原産の肉用牛、和牛（黒毛和種）の増体速度と枝肉重量は、他の外国産品種と比べてみますと劣っています。一方、和牛の肉質については、脂肪交雑のスコア値、ロース芯面積、WB（ワーナー・ブラッツラー）の剪断力、これら3つの項目で見えますと、すべての項目において優れています（表1）。剪断力は硬さを表しており、数値が高いほど堅い肉になります。脂肪交雑の水準で品種の特性をA～Fにランク付けしているのが表2です。ここでもすべての項目において和牛が一番上位を占めています。

このような高い水準の脂肪交雑の由来を考

えてみますと、ひとつには在来牛の肉質はもともと脂肪交雑の特性を備えていたといえそうです。在来種の見島牛には脂肪交雑が良く入りますから、この可能性は高そうです。また、江戸時代からすでに肉食が行われていた

●表1 肉質（15.5カ月齢）

	脂肪交雑 (SC)	ロース芯面積 (cm ²)	WB剪断力 (kg)
和牛	562	81.0	3.55
ヘレフォード	506	82.6	3.80
アングス	578	81.2	3.57
ホルスタイン	514	80.3	3.95
シンメンタル	536	88.5	4.00
リムジン	507	90.5	4.09
シャロレー	517	90.4	4.10

Cundiff et al. (2001a), Cundiff et al. (2001b) から一部改変

ことから、地域的な食肉の習慣と和牛の脂肪交雑とのなんらかの関係があったのかもしれませんが。明治以後は、煮物料理として牛肉が広く食されるようになり、従来の系統交配の技術により、少しずつ改良が行われてきました。こうした改良の過程をへて、脂肪交雑といえば和牛の特徴といわれるようになりました。

食味試験では、スコアの低いほうが肉質が堅いなど品質は悪くなります。柔らかさにおいてはシンメンタールやリムジンなどの筋肉質の大型種に比べて和牛は優れていますが、香りについては筋肉質の大型種のほうが数値は高くなっています。が、香りについては嗜好性の問題がかなりあると思われます。多汁性についても和牛はトップクラスにランクされています(表3)。

つぎに、脂肪酸組成とコレステロールについて見ていきます。脂肪酸組成は、脂肪の部位よりも品種によって大きく異なります。とりわけ和牛の脂肪酸組成はモノ不飽和脂肪酸の割合が高いという特徴があります。ヘレフォードとの交雑試験では、コレステロール含有量は家畜の品種よりも脂肪の部位に左右されるため、皮下脂肪の含有量が脂肪の部位の

なかでは多くなります(表4)。

●表2 脂肪交雑の水準

ランク	品 種 名
A	黒毛和種
B	ジャージー
C	アングス、ショートホーン
D	ホルスタイン・フリージアン
E	ヘレフォード、シンメンタール、シャロレー
F	リムジン、ブラーマン、キアニナ

●表3 食味試験

スコアは1(堅い、薄い、乾燥) ~ 8(柔らか、濃厚、多汁性)

	柔らかさ(SC)	香り(SC)	多汁性(SC)
和牛	6.60	4.76	5.39
ヘレフォード	6.25	4.70	5.29
アングス	6.48	4.73	5.29
ホルスタイン	6.25	4.68	5.24
シンメンタール	5.83	5.17	5.34
リムジン	5.75	5.11	5.38
シャロレー	5.23	4.89	5.20

Cundiff *et al.* (2001a), Cundiff *et al.* (2001b) から一部改変

●表4 モノ不飽和脂肪酸含有率 (LSM±s.e.%)

	トリグリセリド	リン脂質
和牛	48.1±0.5	38.2±1.7
ジャージー	46.6±0.5	40.2±1.9
アングス	45.2±0.6	32.2±1.7
ヘレフォード	44.3±0.5	31.1±1.7
S. デボン	45.6±0.6	36.7±1.7
リムジン	43.7±0.5	35.1±1.8
ベルジアンブルー	46.4±0.5	38.5±1.7

ヘレフォードとの交雑試験から (Siebert *et al.*, 1998; Deland *et al.*, 1998)

2. 肉質の改良について

1990年ごろまでは、外貌と血統情報による改良が主であったために肉質の改良は遅れていました。これは、種畜の場合に個体を屠殺してしまうと子孫を残せないということに起因しています。

1970年代、理論としては確立していた検定方法にBLUP法〔注1〕+フィールド検定があ

ります。この検定方法が導入されたことで、各農家で飼われている個体のデータをそのまま育種に役立てることができるようになり、生産現場での検定が可能になりました。基本的な表現型選抜から、選抜指数法・BLUP法のSire(父親)モデルと個体モデルへと発展してきました。表現型選抜・選抜指数法では

不可能だったものが、BLUP法では環境要因が考慮された指標づくりが可能となりました。他の個体の情報を利用することについては、表現型選抜では不可能ですが、選抜指数法では他の血縁個体や形質については取り込めることができます。BLUP法の個体モデルについては、すべての個体・形質の情報を利用できることから、正確度が高まります(表5)。

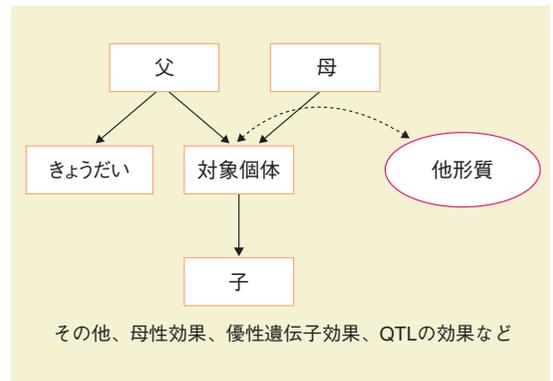
BLUP法では、遺伝的能力を把握するため

●表5 育種法の変遷

評価方法	環境要因	他の情報の利用
表現型	不可能	不可能
選抜指数法	不可能	他の個体、形質
BLUP (Sire)	可能	限られた個体
BLUP (個体)	可能	全ての個体、形質

に、対象個体の父母など血縁個体に関するすべての情報を取り込むことができます。このほかに、母性効果、優性遺伝子効果、QTL (Quantitative Trait Locus:量的形質遺伝子座位)〔注2〕効果なども情報として利用できます(図1)。

●図1 BLUPに取り込める情報



3. 肉質の遺伝性について

肉質の形質がどのくらい遺伝的なものなのか、遺伝性の強さを表す指標として遺伝率があります。遺伝率の最小値は0、最大値は1です。通常、小数またはパーセンテージで表し、すべての変異に対する遺伝的変異の占める割合を示します。変異がなければ改良は進展しません。ですから、その変異全体のなかで遺伝的変異の占めている割合が重要となるのです。

表6には、上から脂肪交雑評点・筋肉内脂肪率・皮下脂肪厚・枝肉歩留り・枝肉重量・増体率・ロース芯面積が示されています。遺伝率はいろいろな推定値から平均値を取っているために推定値の範囲はカッコの中に示してあります。とくに脂肪交雑の遺伝率を見ると、スコア値で0.49、筋肉内脂肪率は0.54

と高い数値を示しています。

つぎに、脂肪交雑と食味との遺伝相関をアメリカのデータで見えますと、肉の柔らかさは0.38、肉の味は0.43、多汁性は0.42とい

●表6 主な形質の遺伝率(範囲)

形質	遺伝率
脂肪交雑 SC	0.49 (0.19-0.79)
筋肉内脂肪率	0.54 (0.26-0.93)
皮下脂肪厚	0.39 (0.06-0.40)
枝肉歩留り	0.26 (0.06-0.40)
枝肉重量	0.35 (0.15-0.59)
増体率	0.40 (0.10-0.70)
ロース芯面積	0.37 (0.06-0.65)

Marshall (1999) による表から改変

遺伝率は、遺伝性の強さを表す指標

う数値が出ています。脂肪交雑の改良を進めると肉は柔らかく、味・多汁性も良くなっていますが、これはアメリカのデータですから、脂肪交雑の程度が低いところでの結果といえます（表7）。この点に注意する必要があります。

わが国の検定牛の推定値を体重・増体量・ロース芯面積・脂肪交雑・枝肉歩留り・皮下脂肪厚について比較してみますと、脂肪交雑は0.49と高い遺伝率を示しています（表8）。脂肪交雑と遺伝相関については、増体量のデータで見ると外国ではマイナスになることもあ

●表7 米国における脂肪交雑と食味の遺伝相関

・肉の柔らかさ	0.38	(9 : 0.0~0.90)
・肉の味	0.43	(6 : -0.19~1.0)
・多汁性	0.42	(4 : 0.23~0.60)
(Marshall, 1999)		

りますが、日本ではプラスになることが多く、+0.31~0.38となっています。このことから脂肪交雑の改良と増体量の改良は相反するものではないといえます。皮下脂肪厚との遺伝相関は+0.15という数値ですから、脂肪交雑をするうえで影響はありません（表9）。

●表8 検定牛における推定値

直接検定	体重	増体量	飼料要求率	摂取量
遺伝率	0.37	0.20	0.11	0.36

間接検定	ロース芯面積	脂肪交雑	枝肉歩留り	皮下脂肪厚
遺伝率	0.02	0.49	0.15	0.15

●表9 脂肪交雑との遺伝相関

形質	遺伝相関
増体量	0.31~0.38
枝肉歩留り	-1.00
皮下脂肪厚	0.15
ロース芯面積	0.81

4. 育種改良の動向

肉質の新しい指標として、1. 生理的マーカー、2. QTLに対する遺伝的マーカー、3. 各国の取り組み、4. 主働遺伝子選抜の得失の4項目について考えてみます。

1. 生理的マーカーとしては、IGF-1、遊離脂肪酸、クレアチニンなどがあります。おもに研究がなされているのがIGF-1ですが、遺伝率では0.18~0.32とやや低い値です。問題となるのは脂肪交雑との遺伝相関 (r_g) ですが、マイナスとプラス、両方に出ている報告があります。背脂肪厚でも同様にプラスとマ

イナスの報告が出ており、まだ確定的な結果は得られていないのが現状です。

2. オーストラリアのQTLマーカーは、商業ベースに乗った初めての指標であるといえます。GeneSTAR Marblingという遺伝子座で脂肪交雑評点を10%向上させる効果があります。遺伝子頻度を見ますと、アンガスが0.28ですが、脂肪交雑がいい和牛では0.63と頻度も高くなっています。その他の品種では0.14。GeneSTAR TendernessにおけるWB剪断力を見ても、マーカー遺伝子を2

個もつホモ個体とのあいだには0.4kg程度の差があります(表10)。

3. アメリカのQTLマーカーの結果は、EcoR 1 遺伝子型をカルパスタチン活性との関係・WB剪断力を見たものです。カルパスタチンはカルパインという酵素の阻害作用があるので、これが高いと堅くなり、剪断力も大きくなります。BamH1遺伝子型も改善される遺伝子型が見つっています(表11)。

各国の肉質に対する遺伝子育種のプロジェクトは、米国ではCarcass Merit Projectと

いうプロジェクトが5年間で1万頭の肉牛を調査し、理化学指標とパネル指標の育種価を推定し、高能力個体の同定、QTLマーカーの品種ごとの確認を行っています。豪州ではAgResearch/Adelaideというプロジェクトで400頭余りのバッククロス集団で理化学特性と関連するQTLマーカーの開発をしています。これまでの結果では7形質で20%以上の効果を持つマーカーが見ついているという途中結果が出ています。

●表10 QTL (豪州)

GeneSTAR Marbling (脂肪交雑評点を10%向上)			
品種	アンガス	和牛	その他
遺伝子頻度	0.28	0.63	0.14

GeneSTAR Tenderness (WB剪断力)			
	★/★	★/-	-/-
全体 (n=5016)	-0.18	0.0	+0.19
ブラーマン (n=768)	-0.22	0.0	+0.22

Genetic Solutions Ltd.

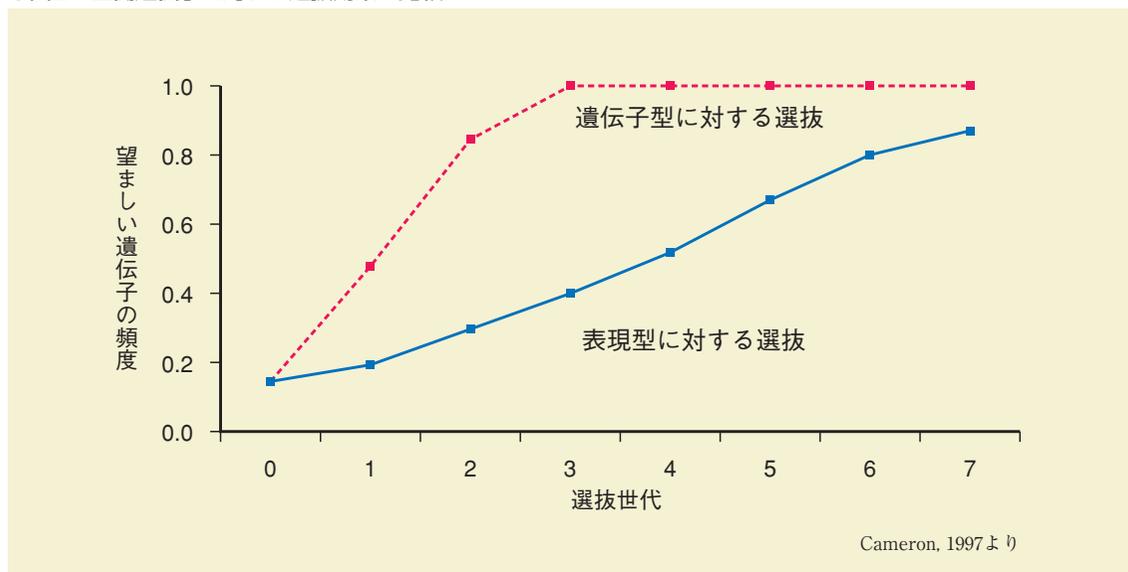
●表11 QTL (米国)

EcoR1遺伝子型	CC	CD	DD
カルパスタチン活性	2.16	2.38	2.61
WB剪断力	5.21	5.04	5.43

BamH1遺伝子型	AA	AB	BB
カルパスタチン活性	2.61	2.30	2.19
WB剪断力	5.45	5.05	5.12

Lonergan *et al.* (1995)

●図2 主働遺伝子に対する選抜効果の比較



4. 主働遺伝子に対する選抜効果の比較を表したものが図2です。主働遺伝子型に対して選抜を行っていくと、最初の数世代のうちに遺伝子頻度が急激に高まり、ホモ接合体の遺伝子型に固定されてしまいます。表現型に対する選抜ですと、徐々に遺伝子頻度が上がっていき、遺伝子型の固定までは長い時間が必要となります。

全体の選抜反応割合で見ますと、表現型選抜に対し遺伝子型選抜の反応は、最初は選抜が進み高くなります。が、その後は徐々に落ちてきて、6世代目くらいから表現型選抜より低くなります。

主働遺伝子選抜の得失ということ、短期的視点では表現型選抜よりも高い選抜反応が得られます。また、遺伝的能力の正確な把握も可能となり、望ましい対立遺伝子の頻度の向上も確実に期待できます。ただし、長期的視点では、遺伝子が固定される半面、ポリジーン遺伝子〔注3〕側の改良が遅れてしまうという結果になります。これは、初期の段階において主働遺伝子による改良に重点がおかれ、ポリジーン遺伝子側の改良が遅れるからなのです。したがって、表現型選抜よりも低い選抜反応になります。

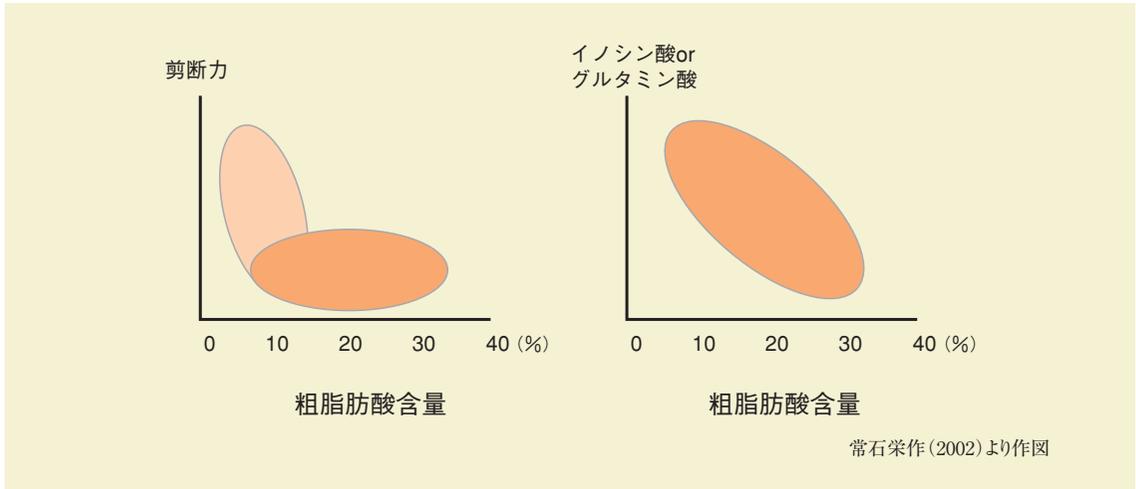
5. 今後の方向性について

和牛（黒毛和種）の粗脂肪酸含有量について見ていきます（図3）。ロース芯内の脂肪量と理化学特性の関係を見てみますと、肉の堅さを表す剪断力は粗脂肪酸含有量が高まるにつれて柔らかくなっていきますが、粗脂肪酸含有量の改良が進み10%超ぐらいからはあま

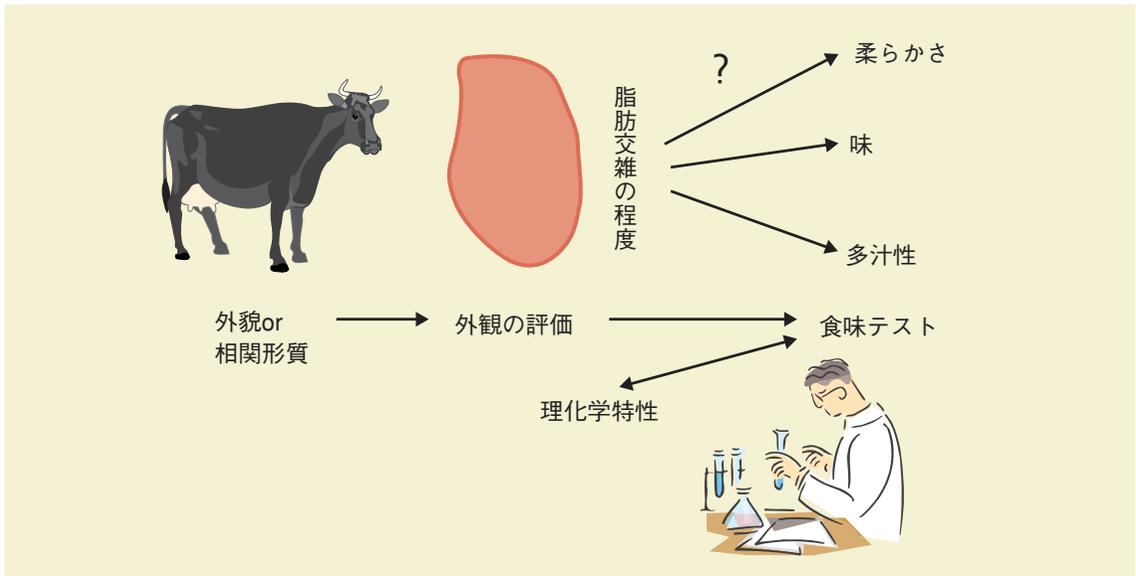
り変化がありません。イノシン酸・グルタミン酸などの肉のうまみ成分も粗脂肪酸含有量が増えると低下する傾向にあります。

ロース芯内の脂肪交雑の含有量を改良しますと、柔らかさも味も多汁性も同時に改良されます。ただし、粗脂肪酸含有量が高いレベ

●図3 ロース芯脂肪量と理化学特性



●図4 間接評価から食味の直接評価



ルでは、この関係はみられなくなります。

肉用牛の改良の歴史を見てみますと、脂肪交雑の改良のために、外貌形質からの皮毛・角などの改良を試みた記録があります。

現在は、脂肪交雑評点を直接改良の対象形質としています。これからは、肉のうまみ、柔らかさなどが重要視されるようになり、肉質の改良対象形質として柔らかさ、味、多汁性

の改良が直接試みられるようになるでしょう。

そのとき、食味テストを指標とするのがもっとも直接的な考え方です。また同時に、肉質の改良に理化学特性などを利用することが有効であるといえます(図4)。理化学特性の指標として、WB剪断力、肉色指標、イノシン酸・グルタミン酸含有量、カルパスタチン活性、保水性などが挙げられます。

6. 今後の課題

今後の食味の改良をするときの育種戦略としては、統計遺伝学的アプローチと分子遺伝学的アプローチの2つが考えられます。

まず、統計遺伝学的アプローチの課題としては、つぎのようなものが挙げられます。①事業データ集積に多大なコストがかかる。とくにパネラーによる食味テストにはパネラーの能力の問題と膨大なコストがかかります。そこで、その解決策として、特定のグループにしぼりこんで調査をするというやり方が考えられます。②幅広く調査が可能な指標を用いた事業を立ち上げる。これには理化学的指標のなかでも密接に関係するものが見つければ非常に役立つものとなるでしょう。

つぎに、分子遺伝学的アプローチの課題について検討してみます。まず、指標と関係のある遺伝的マーカーが見つかることが前提となりますが、①コスト的に有利であること。②マーカー補助選抜では正確度が低いので遺伝子そのものを捉える必要がある。マイナスの要因として、③通常マーカーの特性は動物の集団ごとに異なるため、集団ごとの分析の

必要がある。④ひとつのマーカーで固定したらつぎの遺伝子座というように、マーカーを順次更新しながらの改良は可能かどうかといった課題があります。

おいしく、柔らかく、栄養価の高い肉質の改良を進めるうえで、一挙に実現できるような決定的な方法がない現状では、統計遺伝学的方法を中心に、遺伝子情報を含むさまざまな情報を取り込んで効率よく確実に改良を進めていくことが重要であると考えています。

〔注1〕BLUPは、Best Linear Unbiased Prediction (最良線形不偏予測)の略。個体の遺伝的能力を表す指標(育種価)の予測量としての性質を表している。この予測量は、個体およびその血縁個体の測定値を組み合わせてつくられているが、その組合せは一次式、つまり線形式からなり、この線形の組合せでつくられる予測量の中でも予測誤差が小さく(最良)、かつ偏りが無い(不偏)という性質を表している。偏りが無いということは、情報量が増えれば増えるほど真の値に近づくということを意味している。

〔注2〕QTLは、Quantitative Trait Locus (量的形質遺伝子座位)の略語。量的な形質(肉量、肉質、乳量など連続的に変異する形質で、育種の対象形質の多くが含まれる)を支配している遺伝子座のことをいう。

〔注3〕量的形質を支配している主要な遺伝的要素は、この多数のポリジーンである。ひとつひとつの効果は、小さく、環境効果の影響を受ける。

豚の肉質を選抜形質とした改良と 高品質豚肉質の品種間比較

S U M M A R Y

豚は、雑種強勢といい、いくつかの品種を交雑することで肉豚が生産されますが、それらの素となる純粋種の改良がなされてきました。時代の要請に伴って改良目標は変化し、肉質の概念も変わります。近年は、コンピューターの能力が上がったために、それまで困難といわれた産子数の改良も可能になってきましたし、「流通から消費段階での肉質」の概念が重要視されています。

また、輸入肉の増大によって、国産豚肉は特徴のある銘柄豚づくりが求められています。産肉能力と肉質に優れた系統を作ることを目的とした銘柄豚「しもふりレッド」改良の過程と、その結果を紹介します。

最後に、純粋種と交雑種の肉質測定をしたので、その結果もあわせて報告します。

東北大学大学院
農学研究科助教授

鈴木啓一



Key Words

- 育種改良
- 感覚受容性特性と加工処理上の特性
- 遺伝率と遺伝相関
- しもふりレッド
- 量的形質による改良
- 純粋種と交雑種

1. 育種改良の歴史

豚は、紀元前6000～7000年くらい前から、イノシシから改良が重ねられ、現在はイノシシ種の下の子種という位置付けになっています。

日本イノシシの成熟体重は大きくても150kg程度で、子どもの数も10頭未満ですが、現在の豚は成熟時の体重が300kg以上あり、子どもの数も平均12～13頭、最も多い場合は17～18頭も生みます。体重もですが、子どもの数も非常に多く生むように改良されてきています。

世界で現存する豚の品種は100種くらいあり、その中でも各国で優良種として肉専用に

飼育されているのは約30種といわれています。

これらの豚は、それぞれ時代に応じて用途別に改良されてきました。たとえば、ラードタイプと呼ばれる非常に脂肪が多いものが必要とされた時期がありました。また、加工用のベーコンタイプが好まれた時期もありましたが、最近は精肉用のミートタイプという、肉ができるだけ多くとれるように改良されてきています。

豚の特徴としては雑種強勢といい、いくつかの品種を交雑することで肉豚が生産されています。それぞれの品種は役割を分担し、た

たとえば子どもを多く生む、肉が多くとれるなどに品種が改良され、最終的にそれらの品種を交雑して、より望ましい肉を生産します。

現在、国内の肉豚は80%以上がランドレース(L)、大ヨークシャー(W)、デュロック(D)という3品種を交雑して生産しています。

2. 改良目標の変化

先ほど、ラードタイプ、ミートタイプなど用途別の改良目標を紹介しましたが、それ以外の形質の改良目標があります。

表1は豚の育種における改良目標の変化について、フランスのオリビエ氏が1990年にまとめたものです。これによると、1980年代では赤肉をいかに多くとるか、成長をいかに早くさせるか、あるいは餌の量をいかに少なくするかが主な改良の目標だったことがわかります。

ところが1990年代になると、産子数や肉質が徐々に改良の対象になってきます。親が子どもに伝える能力の遺伝的な割合を「遺伝率」といいますが、産子数の遺伝率は0.1前後と

低く、その面での改良は困難を極めました。しかし、近年はコンピューターの能力が非常にアップしたために、血縁の情報をすべて取り込んだうえで改良する「BLUP法」が用いられ、産子数の改良が可能になってきました。

また、赤肉重視で、その面での改良は成功したのですが、一方で、肉質が非常に悪くなってきたことが指摘され始めます。そこで肉質が注目され、現在では産子数とともに「肉質」が、豚の育種における改良目標の大きな課題になっています。

病気についても課題にはなっていますが、実際に取り組むまでには至っていないのが現状です。

●表1 豚の育種における改良目標の変化

豚の育種目標:過去、現在と近未来 (Ollivierら, 1990)				
		年当たりの育種目標		
		1980	1990	2000
繁殖形質	産子数	+	++	+++
	母豚繁殖性	0	+	++
	他(長命性、子宮容量)	0	0	+
生産形質	成長率	++	++	++
	飼料転換効率	+++	++	++
	筋肉割合	+++	++	+
	肉質	+	++	+++
	脂肪質	0	0	+
抗病性・強健性		0	0	++

3. 肉質の概念

豚の肉質については、段階によっていくつかの概念があります。

まず屠殺されて枝肉になりますが、その段階での「肉質」があります。従来肉質というと、このレベルでのものを指すのが一般的でした。たとえば、豚の枝肉の格付取引規格では、枝肉重量、皮下脂肪厚などに加えて、外観、均称(バランス)、肉づき、脂肪付着、仕上げ、肉の締まりやきめなど主観的な要素が入り、色沢、脂肪の沈着などの項目があります。

続いて「加工、流通など精肉を作る段階での肉質」としては、枝肉の歩留り、精肉歩留り、体長、ロースの太さ、バラ部分の脂肪のかみ(筋肉に脂肪層がかみあっている程度)があげられます。

さらに「流通・消費の段階での豚の肉質」(表2)となります。これはホフマン氏やラッソー氏がまとめたもので、流通、消費での肉質概念として、感覚受容性特性、加工処理上

の特性、栄養学的特性、衛生学上の特性と4つの特性をあげています。これらの中で、特に消費の段階で大事になるのは感覚受容性特性と加工処理上の特性です。

●表2 流通・消費の段階での豚の肉質

肉質特性の概念(Hofmann 1987 ; Russo, 1988)

- a. 感覚受容性特性 :消費者の購買意欲を左右する
- b. 加工処理上の特性:肉の処理、包装、貯蔵方法
- c. 栄養学的特性 :栄養学的な質、化学構成
- d. 衛生学上の特性 :バクテリア、残留農薬等

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> a. 感覚受容性特性 ①肉色 ②滲出液ロス ③筋肉内脂肪 ④におい ⑤味 ⑥多汁性(ジューシーネス) ⑦柔らかさ(テンダーネス) ⑧きめ(テクスチャー) | <ul style="list-style-type: none"> b. 加工処理上の特性 ①水分含量 ②保水性 ③結合組織量 ④pH ⑤塩分吸収容量 ⑥不飽和脂肪酸含量 |
|--|---|

4. 遺伝率と遺伝相関

肉質の形質がどれくらい遺伝的なものなのかを見る指標として「遺伝率」があります。表3は1998年にまとめられた報告で、遺伝率として一番高いのが筋肉内脂肪で0.50とあります。筋肉内脂肪は、消費の段階でも産業の段階でも非常に大事な要素です。肉の色は0.28、テンダーネス(柔らかさ)がその次で0.26~0.29とあります。主に精肉で食べるには保水性が重要な要素で、pHも肉質を左右するのに非常に重要ですが、保水性、pHは非常に低い遺伝率を示しています。ですから、豚が屠殺される前後の環境が非常に大事

になることがわかります。

豚の改良の歴史で、従来は発育や赤肉量を重視してきましたが、その結果肉質がどのように変化してきたかというのを示すのが表4

●表3 肉質形質の遺伝率

形質	対象	遺伝率
肉色	消費者	0.28
筋肉内脂肪	消費者/産業	0.50
保水性	消費者/産業	0.16
クッキングロス	消費者	0.16
テンダーネス	消費者	0.26~0.29
pH	消費者/産業	0.16~0.21

Sellier (1998)

にある「遺伝相関」という考え方です。発育や増体について選抜されてくると、筋肉内脂肪は増加する傾向にあります。肉色はマイナスになります。これはおそらく淡くなるという意味でしょう。保水性はあまり変化がなく、pHも変化がありません。背脂肪の厚さについては、厚くすると筋肉内脂肪は増加して保水性も増します。テンダーネスもよくなって肉色も適度になります。しかし、赤肉量について選抜していくと保水性、テンダーネ

スが悪くなり、pH、肉の色もマイナスであるということが報告されています。

●表4 産肉・肉質形質間の遺伝相関

	一日平均増体量	背脂肪厚	赤肉量
肉色	－	＋	－
筋肉内脂肪	＋＋	＋	±
保水性	±	＋	－
テンダーネス		＋	－
pH	±	±	－

R. Hovenior. Pig News and Information. 17N-25N. (1993)

5. しもふりレッド改良の背景

国内での育種改良について報告します。

これまで、肉質についての研究は数多くされていますが、肉質をターゲットとして改良するというのは実際には非常に大変な作業なのです。我が国の肉質を選抜形質とした取り組みとして、いくつかの品種については、いわゆる系統造成という形で改良されてきた実績があります。昭和40年代後半から、各県レベルで取り組んでいます。

たとえば、東京都の「トウキョウX」があります。これはデュロック種とパークシャー種と北京黒豚の合成種で、3つの品種を交雑して5世代にわたり、発育とロースの太さと背脂肪の厚さ、それに筋肉内脂肪の4つの形質を選抜形質として行った例です。そして、宮城県試験場で、デュロック種を純粋種で系統造成し、肉の柔らかさも改良したのが「しもふりレッド」です。改良の目的は産肉能力と肉質に優れた系統を作ること。東京都と同じように筋肉内脂肪を入れ、同時に肉質形質を調べたので、その経過と結果を報告します。

近年の肉豚というのは三元交雑で、その中でも最後に交雑する止め雄というのが非常に重要だといわれており、遺伝的にはLとWで25%ずつ、最後の止め雄が50%の遺伝的な割合になります。

肉質にはいろいろな要素が影響しますが、私たちの試験の結果では、豚に食べさせる餌の内容よりも品種、系統など遺伝的な影響が非常に大きいことがわかりました。たとえば、パークシャー種では筋繊維が非常に細かく肉質が優れている。デュロック種では筋肉の中にサシが入りやすく増体が優れている。それぞれ止め雄というのは非常に価値がある豚で、アメリカでも全米レベルで遺伝的な評価のプログラムがあり、パークシャー種とデュロック種というのは非常に肉質が優れているという結果が得られています。

系統とは、たとえば雄15頭、雌50頭のお父さん、お母さん候補の豚を集め、最終的にはお互いが異母兄弟、あるいは異父兄弟（半兄弟ともいう）、いとこの関係で血縁係数がだいたい25%になる、そのような集団を指しま

す。こういう系統を作ることで、集団から生まれる子豚は産肉、肉質に関する能力が遺伝的に齊一でバラツキが少なくなることが期待されるのです。

6. 量的形質による改良

いわゆる家畜の一般的な形質というのは、遺伝と環境条件が影響してきます。こういった形質の改良は、遺伝の関与の程度を統計的な手法で評価する必要があります。平均や分散、分散分析、最終的にはBLUP法を使って環境条件と遺伝的な能力を一緒に解決する方法で、動物の持っている遺伝的な能力を評価するのです。

たとえば人間の身長を例にとると、親の身長が平均70インチだとすると、メンデルの法則に従えばその子どもはだいたい70インチになるはずですが、ところか、完全には遺伝しません。この考えは家畜の量的形質を改良するには大事な考え方といえるのです。両親の身長の平均を μ とし、親の中で選抜された平均を μ_s とする。この後代の子どもの平均は μ_0 になるが、親世代の選抜群 μ_s にはならない。しかし、親の平均である μ よりは大きくなる。完全に遺伝はしないが、親の身長よりいいものを選んでいけば、次の世代に親の平均よりも能力が高くなる、というのが量的形質を改良する基本的な考えです。

実際に測定して正規分布をし、平均を M_p 、優れた個体の平均を M_s とします。この優れた個体を選んでいくと、選ばれた個体平均マイナス両親の平均、これは選抜差 (i) というのですが、それに遺伝率 (h^2) をかけると次の世代の遺伝的な改良量 (ΔG) が期待でき

しもふりレッドは、デュロック種の純粋種を4つの形質（発育、ロースの太さ、背脂肪の厚さ、筋肉内脂肪）を選抜形質として、7世代にわたって選抜改良しました。

ます。遺伝率が1であれば、選ばれた個体の能力が完全に次の世代に伝えられるわけですが、残念ながらこの遺伝率が1というのはなく、高くても0.6ぐらいで、一般には産子数は0.1と、形質によってばらつきがあるのはさきほど説明したとおりです（図1）。

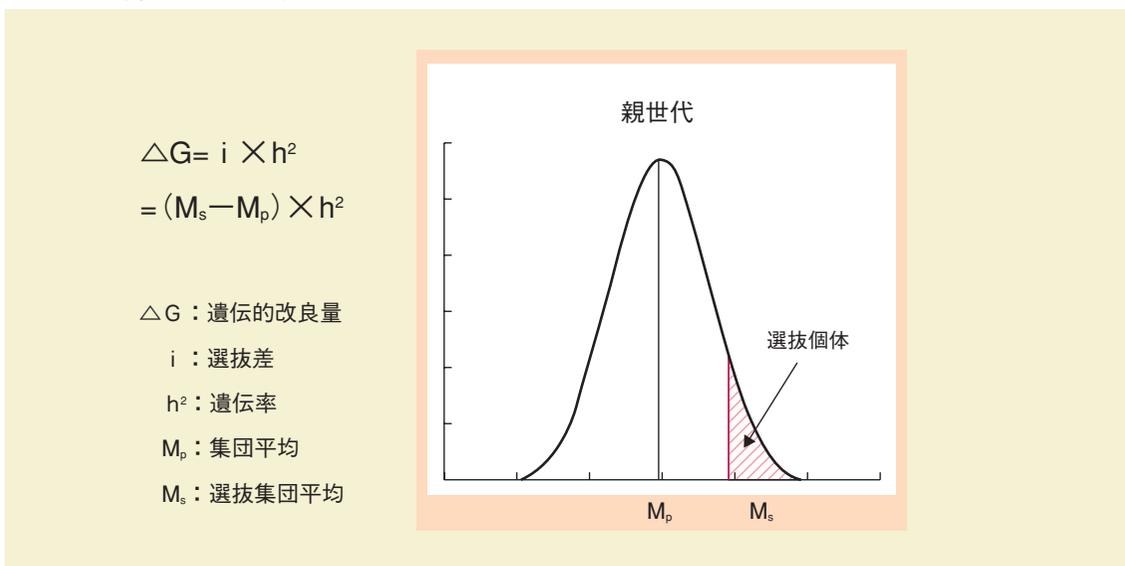
たとえば100頭の豚の皮下脂肪の厚さが平均2cmとします。このとき脂肪の厚さを薄くしようとする場合は、20頭の脂肪厚の薄い豚を選びます。平均が1.6cmとすると、1.6マイナス2.0でマイナス0.4。それに遺伝率を0.5としてかけると、次の世代では親の世代よりも0.2cm薄い1.8cmの平均が期待できます。

これは脂肪厚という1つの形質の場合ですが、実際には4つとか5つの形質を同時に改良するので、その際には、それらの形質を改良したい度合いに応じて重み付けをして、総合得点値ということで選抜をしていきます。

改良の手順としては、まず素材となる親豚を集め、近親交配を避けながら雄と雌を交配し、生まれた子豚の能力を測定して、測定値からBLUP法により、環境条件などを補正したうえで個体の持っている1頭1頭の遺伝的な能力を評価、その能力の高い順に雄、雌を選抜していく作業を繰り返します。雌豚は自分の誕生日には子どもを生むので1年で1世代の更新ができます。しもふりレッドは、このようにして7年で7世代、平成7年から平成13年

まで改良を続けました。

●図1 量的形質の改良方法



7. 改良の結果

1) 選抜形質と柔らかさの変化

4つの形質と肉の柔らかさを改良したいので、具体的な数字を基にして選抜をやっていきました。合わせて肉質の形質として、肉の色、pH、保水性、物理的特性、化学成分、筋肉繊維の太さ、脂肪酸組成と融点、コラーゲン含量なども測定しました。その結果、**図2**にある□が実際の測定値——表型値で、■が環境条件、性(雄、雌、去勢)などの条件を補正して推定した遺伝的な能力を示す数値、育種価です。

これを見ると1日平均増体量は120gぐらい改良されています。ロースの太さは後半は停滞しましたが、0.5cm²ぐらいずつ増え、最終的には38cm²になりました。筋肉内脂肪は1.2%ぐらい増えています。背脂肪の厚さは一時どんどん減らしたのですが、逆に脂肪をあ

まり減らすと好ましくないということで、最終的には当初よりも少し厚めになりました。また、保水性を測定したあとで加熱した肉を1頭から2切れ取り、5カ所ずつ合計10カ所穴を開け、そのときの応力でもって肉の柔らかさとします。この値が4世代までははっきりしなかったのですが、徐々に下がり、結果的には非常に柔らかくなりました。

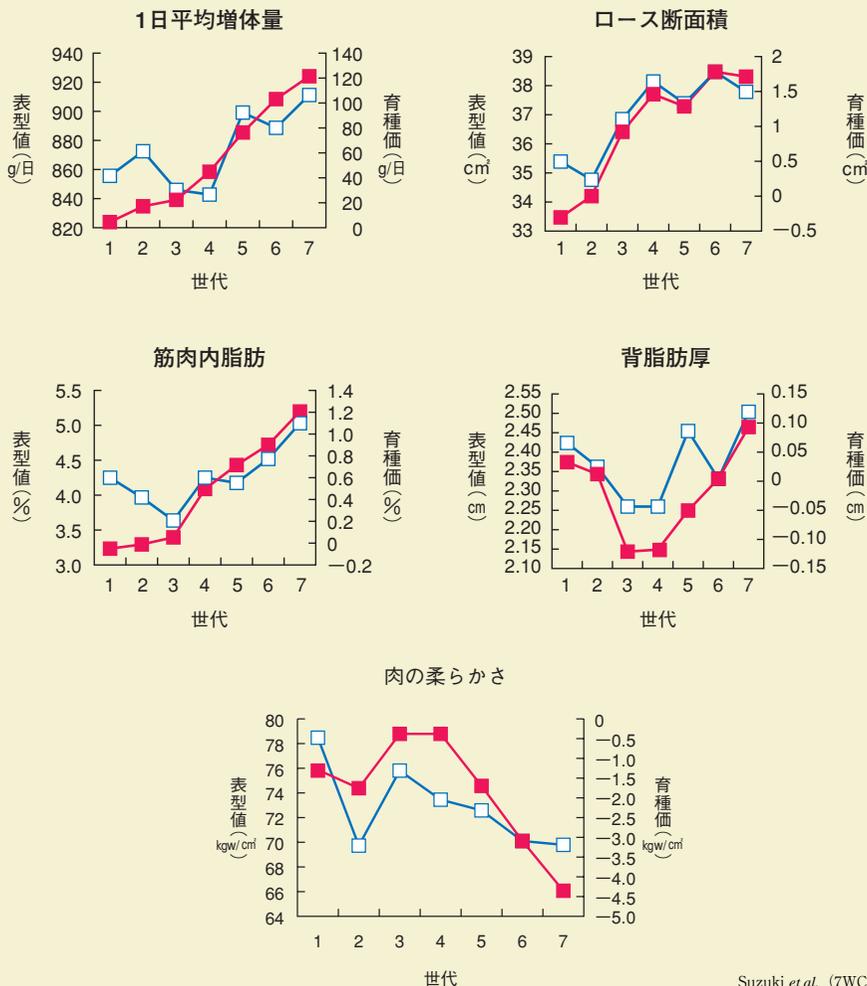
2) 血縁関係

この集団がどの程度の血縁関係になるかというと、最終世代では23.97%、半兄弟の場合は25%。最終的にはどの個体をとっていても半兄弟に近い関係になり、遺伝的にも均一な集団になりました。

3) 脂肪含量

脂肪含量を表すサシの状況は**写真A**が示すとおりです。

●図2 7世代の選抜に伴う選抜形質と相関形質（肉の柔らかさ）の表型値□と育種価■の変化



Suzuki et al. (7WCGALP.2002)

日本国内では、脂肪含量の評価基準として、牛ではマーブリングスコア (MS) というのがありますが、豚ではそのような評価がありません。写真Aに添付の数字は、アメリカのNPPC (全米養豚生産者会議) で開発された評点の仕方にしたがったもので、マーブリングスコアが5と5以上の例です。脂肪含量は、牛の場合は多いもので30%程度ありますが、豚では多いものでも10%程度です。通常の豚肉は2~3%、欧米だと1%前後です。写

真のように、見た目には結構入っていそうでも、実際の脂肪の含量は化学成分としては、最終的には平均5%になりました。

また、アメリカのマーブリングスコアの5段階の評価 (1、2というのは脂肪はほとんどなく、3、4、5と上がるにしたがって脂肪が多くなる。写真B) に当てはめてみました。この評価の仕方にしたがって最終世代の7世代81頭について見たところ、1、2はありませんでした。3.5、4.5という中間の評価も取り

入れたところ、約9割が4以上になりました(表5)。

●表5 しもふりレッド第7世代豚のマーブリングスコア(MS)の分布状況

MS	去勢(頭)	雌(頭)	合計(頭)	割合(累積)
3.0	1	2	3	3.7(100.0)
3.5	5	2	7	8.6(96.3)
4.0	13	9	22	27.2(87.7)
4.5	12	7	19	23.5(60.5)
5.0	20	10	30	37.0(37.0)
合計	51	30	81	100

4) 脂肪酸組成の変化

さらに、トリグリセリドやリン脂質の中の脂肪酸組成を調べました(図3)。

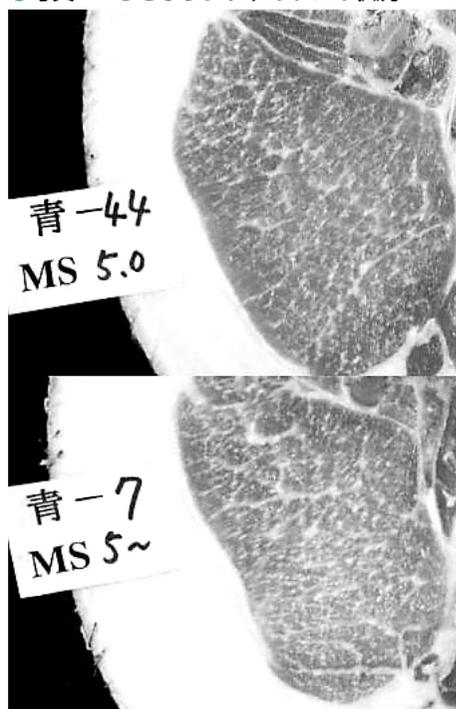
中性脂質の中の脂肪酸組成では図の一番上が18:2を示し、横軸が選抜の世代を示しています。ほとんど変化は見られませんが、18:1オレイン酸が徐々に増えています。18:0、16:0、14:0は減っています。結論として、飽和脂肪酸が減少して、18:1オレイン酸の割合が増加したといえるでしょう。また、16:1はあまり変化していないという結果となりました。

内層の皮下脂肪は、40.4から38.9と徐々に融点がる結果となりました。これは脂肪を切り取ったときにネットと包丁にこびりつくような状況を表します。

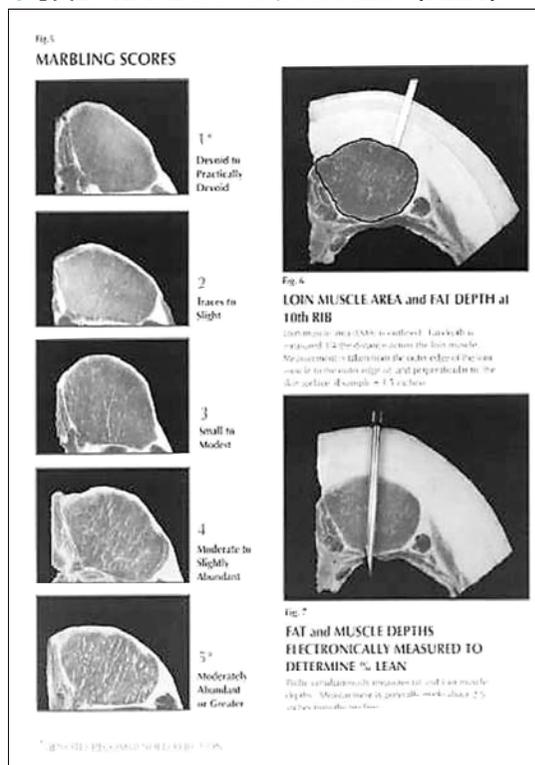
5) 遺伝的变化

これまでの数字は、全体の肉質分析頭数が560頭ぐらいの結果ですが、その遺伝率を最終的に求めてみたところ、筋肉内脂肪が0.4前後、テンダーネスが0.4と比較的高い値を示しました。それ以外は従来報告されているようにクッキングロス、保水性ともに低いという結果でした。

●写真A しもふりレッドのサシの状況

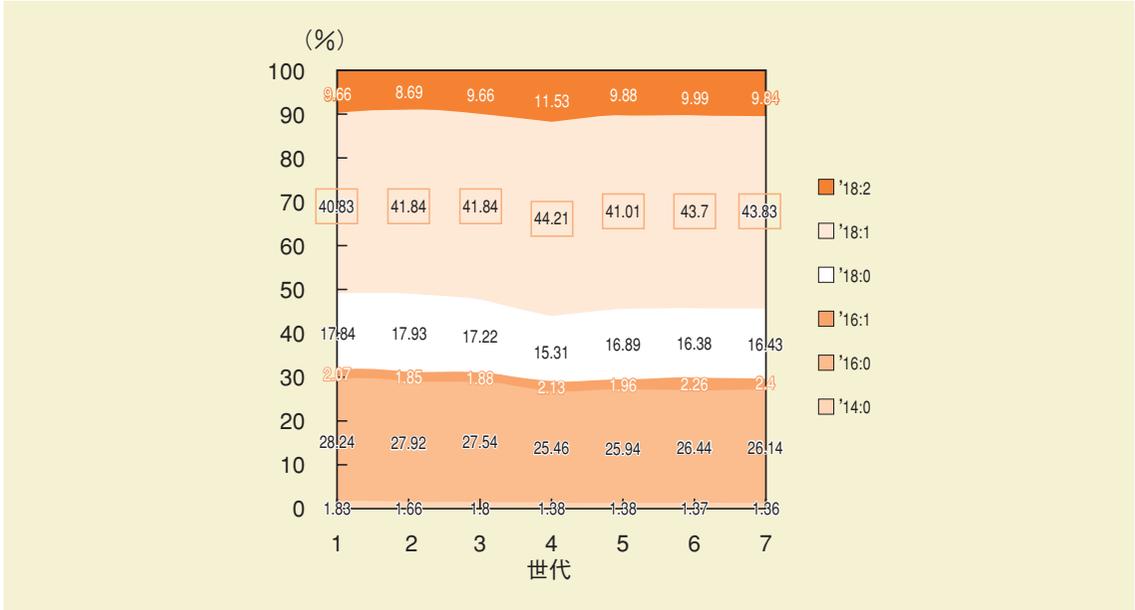


●写真B NPPCのマーブリングスコア(1991)

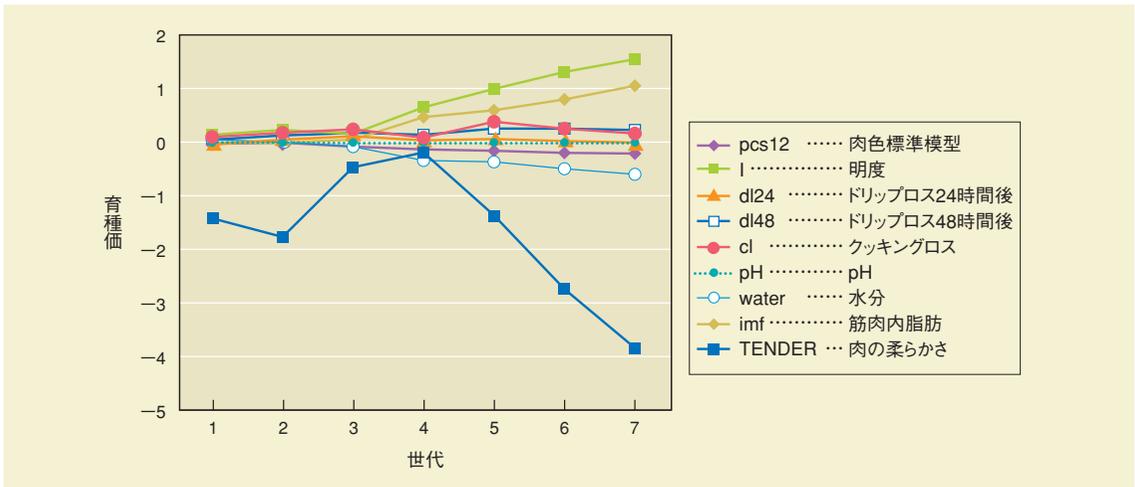


その他の肉質の形質の遺伝的な変化では、値という肉の明るさも増加しました (図4)。肉は非常に柔らかく、筋肉内脂肪は増加、L

●図3 選抜に伴う皮下脂肪内層の脂肪酸組成の変化



●図4 7世代の選抜に伴う肉質形質の遺伝的变化



8. 4品種の客観的な測定比較

次に、デュロック種と他の品種との比較を試みたので、その結果を簡単に報告します。材料はデュロック種の第5世代とバークシ

ヤー種は純粋種、LDD (ランドレースとデュロックを交雑してその後デュロックと交雑する) とLDB (ランドレースとデュロックを交

雑してその後パークシャーと交雑する)は交雑種です。

肉の色はほとんど差がありませんが、黄色度についてはデュロックとLDDがパークシャーとLDBよりも高いという結果でした(表6)。保水性については24時間ではほとんど差はなかったのですが、48時間になるとパークシャーがひときわドリップロスが少ないという結果です。一方、クッキングロスとなると純粋種のほうが交雑種よりも優れているという結果になりました(表7)。

筋肉内脂肪とマーブリングスコアではデュロックとLDDが多く、さらにデュロックよりもLDDのほうが多かったのですが、統計的には差は出ませんでした。パークシャーとLDBはほぼ同じ、マーブリングスコアも同じよう

な結果でした。肉のサシの状況では、パークシャー、LDBはあまり入っていませんが、LDDやデュロックはサシが入っています。肉の柔らかさについての差は出ませんでした。

脂肪酸組成(内層)の品種間比較では、デュロックは18:1オレイン酸がパークシャー、LDBよりも多く、14:0や18:0といった飽和脂肪酸は、これは逆にパークシャー、LDBに多く、不飽和度については、デュロック、LDDがパークシャー、LDBよりも高いという結果でした。内層、外層、筋肉内脂肪とも同じような結果です。

脂肪融点は脂肪酸の結果を反映して、デュロックとLDDがパークシャーとLDBよりも4℃ぐらい低いという結果でした(図5)。

●表6 肉色の品種間比較

	B	D	LDB	LDD
PCS	3.13	3.56	3.20	3.50
L*(明度)	48.03	48.25	48.27	49.05
a*(赤色度)	2.92	3.36	2.60	3.51
b*(黄色度)	5.39	6.31	4.71	6.03

PCS:肉色標準模型

●表7 保水性の品種間比較

	B	D	LDB	LDD
ドリップロス 24hr	2.21	3.15	3.33	3.72
ドリップロス 48hr	4.08 ^c	6.05 ^{ab}	5.58 ^b	6.52 ^a
クッキングロス	22.27 ^b	19.30 ^b	27.43 ^a	25.23 ^a

生肉ではパークシャー>デュロック

加熱肉ではデュロック、パークシャー>LDB、LDD

●図5 脂肪融点の品種間比較

