

コレステロールと健康に関する最近の研究

—J-LITの高コレステロール血症治療に関する話題—

茨城キリスト教大学生生活科学部食物・健康科学科教授／
東京大学先端技術センター客員研究員／国立健康・栄養研究所名誉所員

板倉 弘重



● Summary

J-LIT (Japan Lipid Intervention Trial) では、日本人の高脂血症患者約5万名を対象に、血清脂質と虚血性心疾患との関連や高脂血症治療薬 (HMG-CoA還元酵素阻害薬) による治療効果について検討が行われました。冠動脈疾患の既往歴のない一次予防例と、既往歴のある二次予防例についてそれぞれ集計が行われましたが、一次予防例を対象とした治療後の集計では、総コレステロール値 (TC) や LDL コレステロール値 (LDL-C) が高いと虚血性心疾患の相対危険度が高く、HDL コレステロール (HDL-C) が高いと逆に虚血性心疾患の相対危険度が低くなることが認められました。TCの低下率が40%以上の症例は、総死亡の相対危険度が高値であり、これらの症例はがんなどの潜在的疾患を有している症例や肝障害、腎障害の合併症例、栄養障害が加わった症例であることが推測され、コレステロールの著しい低下には注意が必要になります。

● Key words

高脂血症 大規模臨床試験 J-LIT TC LDL-C HDL-C 虚血性心疾患 総死亡 相対危険度

1. J-LITの概要

J-LITの対象患者は、TC220mg/dL以上の高コレステロール血症患者で、35歳以上70歳以下の男性または閉経後の女性です。試験方法は、4週間以上の観察期間後にHMG-CoA還元酵素阻害薬シンバスタチン5~10mg/日を投与し、6

年間にわたって外来診療下で血清脂質の変化、予後などを観察しました。登録症例52,421例中、冠動脈疾患の既往歴のない一次予防例は47,294例、既往歴のある二次予防例は5,127例で、二次予防例については別に集計を行いました。患

者背景をみると、一次予防例のTCは270mg/dL、HDL-Cは52.9mg/dL、LDL-Cは182mg/dL、中性脂肪 (トリグリセリド: TG) は196 mg/dLでした。

2. 一次予防例の血清脂質の変化と冠動脈疾患の発症状況

一次予防例の血清脂質の変化率は、TCは-18.4%、LDL-Cは-26.8%、TGは-16.1%であり、HDL-Cは+4.5%でした。

主要評価項目である虚血性心疾患の発症状況は、発症数が209例で発症率 (/1,000人・年) は0.91、副次的評価項目である狭心症の確定診断例の発症数は146例で発症率は0.64でした。ちなみに、一般住民を対象とした疫学調査である帯広研究では、心筋梗塞の発症率は1.0 (/1,000人・年) であることから、高コレステロール血症患者で

既往症があっても治療によって虚血性心疾患の発症率を一般住民以下に低下させ得ると考えられました。

治療後の平均血清脂質値と冠動脈イベント*の相対危険度をみると、TCについては200~219mg/dLが相対危険度が最も低く、これを基準値にすると、240mg/dL以上では相対危険度が有意に上昇していました。また、LDL-Cと相対危険度は正相関を示し、120~139mg/dLを基準値にすると、160mg/dL以上では約2倍に、180

mg/dL以上では5倍以上に上昇し、100mg/dL以下になると低くなる傾向が認められました。

このようにJ-LITではTCやLDL-Cが高ければ高いほど冠動脈イベントの相対危険度が高く、低ければ低いほど相対危険度は低くなることがわかり、欧米諸国の成績とほぼ一致する結果となりました。一方、HDL-Cと相対危険度は逆相関を示し、HDL-Cが低ければ低いほど相対危険度は上昇し、高ければ高いほど相対危険度が低下することが明確に示されました。

*冠動脈イベント：心筋梗塞 (致死性・非致死性)、突然心臓死

3. 血清脂質と総死亡との関係

多くの疫学的研究で総コレステロール値と総死亡相対危険率はU字型の関係を示すことが知られています。J-LITは全例がTC220mg/dL以上で平均270mg/dL程度の高コレステロール血症であり、地域住民を対象とした疫学的研究とは異なる対象です。コレステロール低下薬を服用し、TCが低下した割合による疾病発症状況について解析しました。血清脂質の変化率と総死亡の相対危険度の関係について検討すると、シンバスタチンはLDL-Cを20%ほど低下させる薬剤ですが、LDL-Cの低下が50%以上という極端な低下率を示した症例が約3% (1,168/38,390症例) 存在し、これらの症例では10%未満の低下率しか示さなかった症例と同様に相対危険度が有意に高値を示していました。TCについても、40%以上の低下率を示した症例は約1% (566/41,801症例) と少数でしたが、相対危険度が高値であるのが認められました。

このように、HMG-CoA還元酵素阻害薬によってTCやLDL-Cがその薬剤で通常みられる以上に著明

に低下した症例では総死亡の相対危険度が上昇しましたが、これらはがんなどの潜在的疾患を有している症例や肝障害、腎障害を合併している症例あるいは65歳以上で栄養状態が不良な症例、食肉摂取制限などの高脂血症に対する不適切な食事指導で栄養障害が加わった症例などではないかと考えられます。その点を明らかにするために、LDL-Cの変化率と死亡との関係を死因別に検討しました。

その結果、循環器疾患による死亡の相対危険度はLDL-Cの低下率が大きいほど低下傾向がみられ、低下率が10%以内の場合に死亡の相対危険度が有意に上昇していました。これに対して、悪性新生物による死亡の相対危険度は、スタチン剤の通常の低下率の場合には差がみられませんが、低下率が著しく大きくなると有意に上昇していました。したがって、悪性新生物や肝障害、腎障害を合併している場合には、HMG-CoA還元酵素阻害薬によってその薬物で予想される低下率よりLDL-CやTCが大きく低下すると考えられます。

また、栄養障害の合併などとの関係を調べるために、シンバスタチン投与で、一般には上昇傾向を示すHDL-Cの変化量と、総死亡との関係を解析しました。HDL-Cが上昇した群では総死亡の相対危険度は有意に低下していましたが、10mg/dL以上低下した群では相対危険度が著明に上昇しているのが認められました。また、死亡例と生存例でTCのレベル別にHDL-C変化量を比較すると、TC160mg/dL未満の生存例ではHDL-Cは変化しませんでした。死亡例では大きく低下しており、TC 160～179mg/dLでも生存例ではHDL-Cがむしろ上昇し、死亡例では低下していました。したがって、潜在的にがんを有する症例ではHMG-CoA還元酵素阻害薬の投与によってHDL-Cの著明な低下が起こりやすく、さらに、HDL-Cが低下するような栄養指導、食事療法は特に高齢者では栄養障害や感染症などを引き起こし、総死亡のリスクを上昇させる可能性が示唆されました。

おわりに

世界各国の高脂血症の大規模臨床試験では、虚血性心疾患についてはTCが高いと注意が必要ですが、その他の疾患や総死亡については、TCが低い場合にも注意しなければならないことがすでに20年以上前から認められています。

東京都小金井市の70歳老人を対象としてTCと生存率の関係を調べた追跡調査でも、最も生存率が低かったのは男性169mg/dL以下、

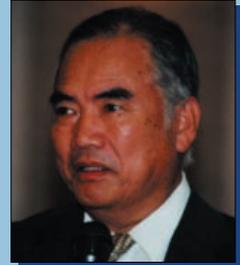
女性194mg/dL以下の群であり、次が男性220mg/dL以上、女性250mg/dL以上の群であることが認められています。したがって、コレステロールの管理は必ずしも低ければ低いほど望ましいというわけではありません。コレステロールが高値の場合、虚血性心疾患の他の危険因子(高血圧、糖尿病、喫煙など)も有する場合には管理を進める必要がありますが、

それがない場合にはコレステロールを下げるメリットがない可能性も十分に考えておかなければならないと思われます。このことから、TCが220mg/dL以上を高コレステロール血症として、すぐ薬物療法が行われることもあります。高リスク群でなければTCが240mg/dL程度でも、それほど心配する必要がないともいえると思います。

米国における脂質論争

浜松医科大学名誉教授

高田 明和



2001年3月に『Science』に掲載された“The Soft Science of Dietary Fat” (Gary Taubes 著)は、米国で心臓病予防に効果的であるとして推進されてきた低脂肪食についての記事です。

米国では低脂肪食の効果を証明するための調査がいくつも行われ、それらの調査をまとめるための最終報告書作成プロジェクトが組まれましたが、1999年、最終報告書作成は中止されました。

この報告書作成中止の理由となった調査結果や、その他に行われた低脂肪食に関する調査について高田明和先生に解説していただきました。

『Science』 Vol.291 March 2001 "The Soft Science of Dietary Fat" (概要)

米国では過去30年間、健康な食生活とは高脂肪食を避けることとされてきました。1970年代後半、マクガバン委員会(「アメリカ上院栄養問題特別委員会」、上院議員ジョージ・マクガバン氏を中心として1968年に設立された)が心臓病予防のために作成した、食事の総脂肪を30%まで下げ、飽和脂肪酸の摂取量を10%以下に抑えるという食物摂取目標を、米国農務省が公式政策としたことにより、「低脂肪食」はますます促進されることになりました。

そして、低脂肪食が心臓病予防に効果的であることを証明するために1980~1984年に行われた調査の最終報告書作成が1988年から行われていましたが、1999年米国公衆衛生局は報告書プロジェクトの中止を決定しました。中止の理由は低脂肪食がよいというはっきりした調査結果が得られていなかったからです。

米国人の健康状態も30年間で変化しました。低脂肪食推進の結果、脂肪の摂取比率は40%から34%まで下がり心臓病による死亡率も低下したとされていますが、心臓病の手術件数は1979年に120万件だったものが1996年には540万件に増えており、心臓病死の減少は手術の技術向上によるものではないかとされています。また、1960年から1980年頃までは一定水準であった肥満率が1980年以降急増し、人口の14%から22%を超えるまでになり、同じように糖尿病の患者も増えています。

米国では脂肪摂取量を減らした分、果物、野菜、豆類などを増やすことが目標でしたが、実際にはファストフードやスナック菓子などの炭水化物が増えすぎてしまいました。これがシンドロームX、肥満など心臓疾患のリスクを高める要因になっているとみられています。

■米国における低脂肪食の奨励によって生じた事態

血中のコレステロール値が著しく高値になると、動脈硬化を発症しやすくなります。冠動脈粥状硬化による閉塞ないし狭窄によって、心筋梗塞を発症する可能性が高くなり、心筋梗塞によって死の転帰を辿る場合も多くみられます。

このため心臓病が深刻な国民病と考えられている米国では、1970年に行政当局の指導で主に心臓病の予防を目的として低脂肪食が推奨されました。そして実際に脂肪摂取量は減少したのですが、心臓病死は減ったものの心臓病手術件数は増加し、肥満も増加するなど新たな問題が発生してきています。

また、コレステロールについても、コレステロール低下薬によって高コレステロール血症患者の心臓病発症が減ることから、コレステロールの摂取量は少ないほうがよいという説が主流でしたが、現在ではこの説についても十分な証拠が得られていないとする報告が多くみられるようになってきています。

■脂肪摂取制限と余命

1980年代に米国で行われたいくつかの調査の中で、低脂肪食奨励に対する疑問はすでに提起されていました。これらの調査について紹介します。

脂肪摂取制限と余命との関係について、1987年にTaylorらは『Annals of Internal Medicine』に、危険因子のある者(例えば高血圧の喫煙者)の場合には、脂肪制限は余命を1年延ばすが、喫煙をしない健常人の場合は余命が3日から3カ月長くなるに過ぎないという、非常に興味深い報告を行っています。またBrownerらは『JAMA (Journal of the American Medical Association)』

に、生涯にわたって脂肪制限をした場合でも、65歳以上の女性では2週間の余命の延長をもたらすに過ぎず、90歳まで生きた場合には10週間の余命の延長が期待できるのみであると報告しています。

低脂肪食の治験結果についてみると、1980年から1984年までに実施されたCHA研究(The Chicago Heart Association Project in Industry)、ホノルル心臓計画(Honolulu Heart Program)、Framingham studyでは、脂肪摂取量を減少させることによって心筋梗塞の発症の低下や、寿命の延長などはなかったという結果が示されています。また1億1,500万ドルを費やした MRFIT(The Multiple Risk Factor Intervention Trial)で、脂肪摂取を抑制し、さらに禁煙して降圧薬を服用することによる余命の延長効果を調べましたが、かえって余命を短くしたとの報告がされました。

■コレステロール値と死亡率

ホノルル心臓計画における、3,572名の日系人(71~93歳)を対象に行われた、血清コレステロールの4分画と死亡の危険率の関係について、第1分画(169mg/dL)を1として比較した結果をみると、第3分画の227mg/dLが危険率0.62で最も死亡の危険率が低いという成績が得られています(図1)。

また、血清コレステロール値と死亡率の関係についてみると、第1分画に対して、第2、第3、第4の各分画とも低率を示し、第3分画が死亡率が40人/年と最も低値であることが報告されており、血清コレステロールが比較的高値であるほうが、低値の人より死亡率が低いことが明らかとなります(図2)。

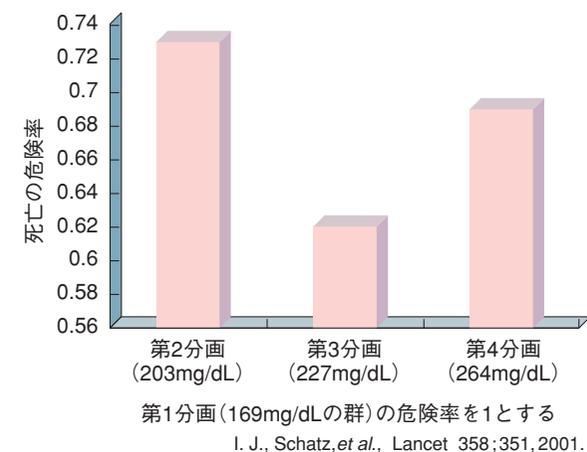


図1 血清コレステロールの4分画と死亡の危険率

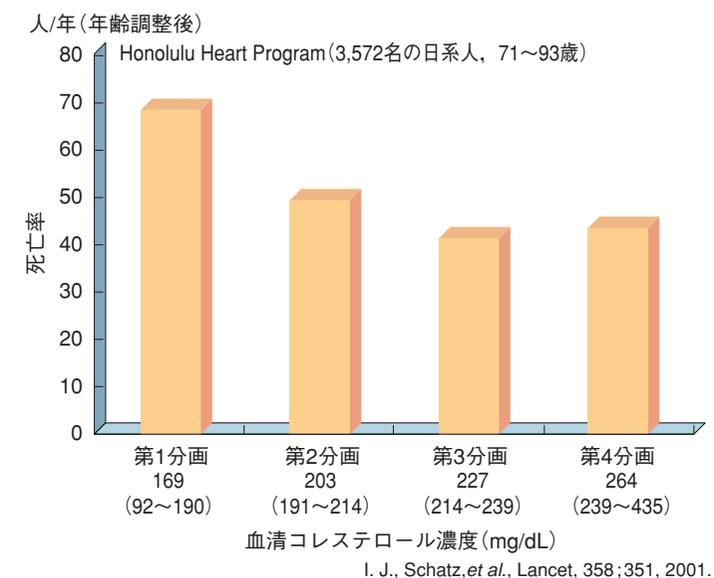


図2 血清コレステロールと死亡率

血清コレステロール値と死亡の危険率について、Jacobらは、5年前までに心筋梗塞を発症したことのあつた35～69歳までの男女の全死亡の危険率を、19の研究成績について総括した結果を報告していますが、男女ともに血清コレステロール値が約160～240mg/dLの範囲では、危険率は1以下であり、女性の場合は240mg/dLを若干超えてもあまり余命への影響に問題はないと推測しています(図3)。

また、1999年にフランスで発表された「リヨン食物摂取・心臓調査」ではコレステロール低下薬服用者で、心臓発作を起こしたことがある人約600人を、米国で推奨されている低脂肪食を摂る

グループと、穀物・豆・野菜・果物・魚などが多い地中海タイプの食事を摂るグループに分けて4年間追跡しました。その結果、食事の違いにもかかわらず、2つのグループのHDL、LDLコレステロールおよび総コレステロールレベルには差が出ませんでした。低脂肪食では44人が、地中海食では14人が心臓発作を起こしました。この結果から、心臓発作予防効果はコレステロールレベルよりもn-3系脂肪酸や抗酸化物質によるのではないかとみられます。

■おわりに

脂肪の摂取量を低減させることによって必ずしも心臓死や心筋梗塞の発症を抑制し、寿命を延長させるとは限らず、特にHMG-CoA還元酵素阻害薬などのコレステロールを低下させる薬剤でコレステロールの低下を図っただけでは、余命に影響しないと考えられます。また、ある特

定の食物の摂取を極端に制限することにより、代償的に他の食物の摂取が極端に増大することは自明の理であり、米国においては近年の炭水化物摂取量の著明な増加と、肥満、糖尿病の増加との関連が注目されるなど、低脂肪食推進は見直しを迫られています。

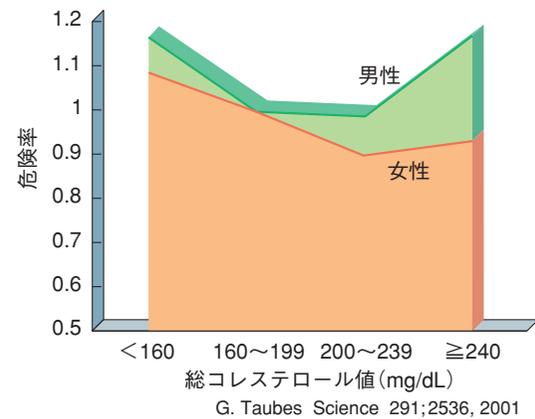


図3 血清コレステロールと死亡の危険率

食と栄養の加齢変化

—地域高齢者を対象とした縦断研究—

桜美林大学文学部健康心理学科教授／生涯発達研究所所長／
東京都老人総合研究所名誉所員

柴田 博



● Summary

老化について観察する疫学的方法として、横断研究、縦断研究が代表的な観察研究としてあげられます。

われわれは東京都小金井市の70歳の在宅高齢者を対象に、10年間の追跡調査による縦断研究を実施し、従来の横断研究の成績とは異なった知見を得ることができました。

その結果、特徴的なこととしては、牛乳の飲用習慣がある人や油脂類の摂取頻度が高い人の10年後の生存率が高いことなどが明らかとなっており、85歳以上の長寿を得た高齢者の食生活に加齢にともなう大きな変化はなく、おおむね従来の横断研究の成績にみられるような加齢による食生活の著しい変化は認められないことがあげられます。特に肉、魚、牛乳を十分摂取している人の割合はあまり変化がみられませんでした。

● Key words

観察研究 老化 食生活 横断研究 追跡調査 縦断研究 バイアス

1. 横断研究と縦断研究

横断研究とは、いろいろな年齢の対象者の所見を比較検討する方法で、時間を伴わない観察研究です。縦断研究は同一の対象を追跡調査するという、時間を伴った研

究で、同じ対象についていろいろな変化を観察することが可能です。老化や食生活など生活習慣の変化については、同一の対象を追跡しないと統計学的にバイアスが

入る可能性が高くなり、それぞれの変化の内容について正確な評価が困難になることが予想されることから、縦断研究を行うことが重要と考えられます。

2. 小金井市の70歳の在宅高齢者を対象とした追跡調査

われわれは1976年(昭和51年)に70歳になった、東京都小金井市の在宅高齢者422名(男性197名、女性225名)を対象に15年間の追跡調査を行い、食生活と寿命に関していろいろな知見を得ることができました。

例えば、牛乳の飲用習慣と10年後の生存率の間には相関が認められ、牛乳を毎日飲む習慣のある人の生存率が高く、男性、女性とも約80%を示しましたが、牛乳をあまり飲まない男性の場合は生存率が約60%と最も低値でした。また油脂類の高摂取(毎日摂取)、低摂取(摂取しない、またはときどき摂取)の摂取別の生存率を検討した成績では、女性に関して高摂

取群の生存率が有意に高いという結果が得られました。このように生存率の高いグループは調査開始前から牛乳をよく飲む習慣があり、油脂類の摂取も多い食生活を維持していたと考えられます。

魚、肉、牛乳を高頻度に摂取している人の割合の推移をみると、牛乳を高頻度に摂取する人の割合が加齢に伴って増加しましたが、国民栄養調査などの横断研究の結果にみられるような加齢による極めて急激な変化は認められません(図1)。このように85歳という長寿を得た人々の食生活にはあまり変化はみられないことから、同じ加齢的变化についても、同一対象を追跡調査することにより、横断

研究の結果とは著しく異なった結果が得られることが明らかでした。

さらに定量的な栄養調査の実施を目的として、集団における生存者の年齢が72歳の1978年(昭和53年)を調査開始時点とし、10年後の摂取栄養素量との比較検討を行いました。男性の場合は熱量と糖質の摂取量は有意に低下したものの、その他の栄養素の摂取量には変化がみられず、女性の場合では、全項目に有意な変化は認められませんでした(表1)。したがって逆の場合、つまり加齢に伴って摂取栄養素量に著明な変化を来すような場合は、早期に死亡するといったことが推測されます。

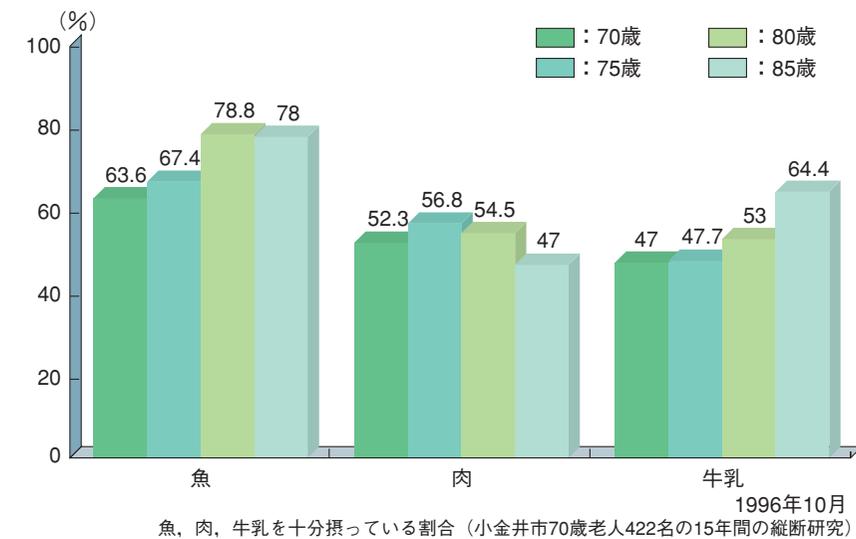


図1 魚、肉、牛乳を十分摂っている人の割合

表1 生存者の調査開始時点(昭和53年)と10年後の摂取栄養素量(女性)

(n=47)

栄養素	昭和53年	昭和63年
熱量(kcal)	1,549.7±264.1	1,522.3±351.2
たんぱく質(g)	55.9±12.2	57.7±15.9
脂肪(g)	38.1±15.0	43.1±17.2
糖質(g)	236.8±45.0	213.8±54.8
繊維(g)	3.7±1.3	4.1±1.6
Ca(mg)	428.3±231.7	531.8±268.4
P(mg)	906.6±223.2	952.7±282.0
Fe(mg)	8.3±2.5	8.8±2.4
Na(mg)	4,719.7±1375.1	4,708.4±3143.5
K(mg)	2,429.2±726.6	2,469.7±807.7
V.A(IU)	3,679.3±2536.9	2,500.0±2476.9
V.B ₁ (mg)	1.0±0.4	1.0±0.4
V.B ₂ (mg)	1.0±0.4	1.0±0.3
NIA(mg)	11.2±4.8	11.4±4.6
V.C(mg)	84.7±43.0	77.9±40.9

表2 生存者と死亡者の調査開始時点(昭和53年)の摂取栄養素量(女性)

	生存者(58)	死亡者(13)	F分布	P値
熱量(kcal)	1,543.1±307.5	1,410.7±339.3	1.89	0.17
動・たんぱく質(g)	25.7±10.6	21.9±16.7	1.07	0.30
植・たんぱく質(g)	30.9±8.3	28.0±7.7	1.31	0.25
動・脂肪(g)	16.9±9.8 ¹	18.3±13.6	0.18	0.66
植・脂肪(g)	19.4±12.2	18.4±9.9	0.80	0.77
糖質(g)	242.7±51.9	217.2±63.9	2.36	0.12
Ca(mg)	466.8±227.1	403.8±224.1	0.82	0.36
NaCl(g)	12.4±4.2	11.1±3.7	1.07	0.30
P(mg)	972.1±253.0	897.8±324.6	0.82	0.36
Fe(mg)	10.5±3.4	8.8±2.8	2.61	0.11
V.A(IU)	1,487.3±1381.5	1,612.3±1551.0	0.83	0.77
V.B ₁ (mg)	0.8±0.2	0.8±0.3	0.00	0.98
V.B ₂ (mg)	0.7±0.3	0.8±0.3	0.02	0.88
NIA(mg)	12.7±4.9	10.7±4.4	1.74	0.18
V.C(mg)	79.1±46.2	72.9±50.4	0.18	0.66

F分布: 2つの変数を比較したり変数の分析を用いて2つ以上の平均を比較する際に役立つ。分母、分子の自由度によって特徴づけられる右に歪んだ連続分布。

P値: 帰無仮説(この場合生存者と死亡者の各栄養素摂取量が同じとする)が真と仮定した場合に、観察された結果またはそれ以上極端な状況を得る確率。慣習的にP値が0.05より小さければ帰無仮説を棄却するのに十分な根拠があるとしている。

調査開始から10年後における、男性の生存者と死亡者のベースラインでの摂取栄養素量について比較すると、生存者は熱量、動物性

たんぱく質、植物性たんぱく質、糖質、鉄などを死亡者と比較して多く摂取していましたが著しい差は認められず、女性の場合も生存

者と死亡者の間に栄養摂取量の有意な差は認められませんでした(表2)。

3. 小金井市の65~79歳の在宅高齢者の食物摂取の加齢変化

高齢者の食物摂取の加齢変化とその生命予後検討のため、小金井市の65~79歳の在宅高齢者161名(男性72名、女性89名)を対象に、1991年(平成3年)から8年間の追跡調査を実施しました。

食品群別摂取量の加齢変化について検討した結果では、男性では大豆食品(52.1±34.7g→52.5±47.1g)、緑黄色野菜(102.8±59.0g→113.4±71.4g)、肉類(48.3±

24.4g→51.4±37.7g)の増加が認められ、果実類(162.5±109.3g→91.6±76.9g)の摂取量が有意に減少していました。女性では緑黄色野菜(118.4±63.6g→112.9±69.3g)と菓子類(38.8±33.1g→39.6±33.7g)の増加が認められ、果実類(202.6±129.4g→127.0±78.5g)と油脂類(18.2±10.4g→12.7±8.3g)が有意に減少していました。乳・乳製品の摂取量も、男女とも有意差は認

められないものの減少し、油脂類は男性では減少傾向が、女性では有意な減少が認められました。しかし、これらの結果からは、一般的に考えられているほど食品摂取量の加齢による著明な変化は認められませんでした。

栄養素摂取量の加齢変化についても、男性では糖質(268.0±45.0g→247.0±71.0g)の摂取量が有意に減少しましたが、その他の項目に

は有意な変化は認められず、女性では熱量(1,760±392kcal→1,553±341kcal)、総たんぱく質(70.2±16.8g→64.1±14.6g)、総脂質(54.1±17.7g→47.3±16.0g)、糖質(242.0±56.0g→213.0±53.0g)、鉄(10.5±2.8mg→9.3±2.5mg)、ビタミンB₂(1.44±0.40mg→1.35±0.45mg)の摂取量の有意な減少が認められましたが、従来の横断研究のデータに示されるような著明

な変化は認められませんでした。

熱量の3大栄養素別構成比については、男性では脂質構成比が25.6%から26.4%へと微増が認められましたが、女性では27%のレベルで推移し、沖縄の高齢者のデータで約30%に近い摂取構成比を示しました。栄養素充足率は、男女ともにベースラインと比較して有意な変化は認められませんでした。

栄養摂取量の死亡者と生存者の比較についての検討では、男女ともにいずれの栄養素も有意な差は認められませんでした。総死亡に対する食品摂取要因について、時間要因を入れた多変量解析を行った結果でも、男女ともにいずれの食品においても有意な差は認められず、総死亡に対する栄養素要因についても、同様に有意な差は認められませんでした。

おわりに

小金井市の65～79歳の食物摂取の加齢変化について1991年(平成3年)から8年間の追跡調査を行った結果、食品群別摂取量、栄養素摂取量、熱量の3大栄養素別構成比、栄養素充足率ともに、加齢による著明な変化は認められませんでした。

加齢による食生活の変化については、本研究の調査結果にみられるように、長寿地域における縦断的な検討においてほとんど変化は認められず、従来の横断研究の結果にみられるような急激な変化とは異なった成績が得られています。

高齢者のライフスタイル、食生活パターンを考察する場合には、同一対象を追跡調査した成績を詳細に検討することが、老化を正しく理解し、さらに長寿を目指す高齢者の食生活の指針を確立するためにも大きな意味をもつと考えられます。

長寿の条件と食肉を生かした食生活

WHO 循環器疾患予防国際共同研究センター長／(財)兵庫県健康財団会長／
京都大学名誉教授／島根医科大学名誉教授

家森 幸男



● Summary

食肉はたんぱく質や一価不飽和脂肪酸、飽和脂肪酸など、私たち人間が生きるうえで不可欠な栄養素を含む大切な食物です。食肉と野菜や果物などを絶妙に調和させた料理は、世界の長寿地域共通にみられますが、その理由は、食肉の栄養価が高いことに加え、野菜などに含まれる抗酸化栄養素が、例えば血管で動脈硬化の原因ともなる活性酸素による酸化ストレスを消去する働きを示すからです。

特にハワイの沖縄からの移民社会は、主に一世の方では食肉と魚・野菜・果物を適度に摂取し、脳卒中の発症が抑制され、心筋梗塞の発症は増加せず“寝たきり”や痴呆が少ない、“長寿の条件”を栄養面で実践することによって世界有数の長寿社会となった理想的なモデルと考えられます。

● Key words

脳卒中 心筋梗塞 循環器疾患 活性酸素 一酸化窒素(NO) 酸化ストレス
8-OHdG(8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン) 3-メチルヒスチジン

1. 世界の長寿地域と食肉料理

われわれは、脳卒中や心筋梗塞などの循環器疾患に影響を与える食物・栄養の効果について疫学的な研究を行ってきました。WHO-CARDIAC Studyは1985年から1996年まで実施され、1997年からはMONALISA Studyとして再調査を

開始しており、対象は世界の60地域、25カ国に及びます。

調査の結果からは、世界の長寿地域としてグルジア共和国、シルクロード沿いのトルファン、ホーティエン、そして広東、貴陽、客家、沖縄、ハワイの日系人社会、

フランスのオルレアン、南米エクアドルのビルガバンバなどがあげられますが、これらの地域では食生活におけるまさに適切な食肉の活用が共通してみられます。

2. 抗酸化栄養素の働き

沖縄は日本でも長寿の地域として知られていますが、沖縄独特の食肉料理は脂質をゆでこぼすほか、たとえコレステロールを摂っても、血管に障害が生じないバランスのよい料理と考えられます。つまり、豚肉と同時に摂取するゴーヤなどの野菜の強力な抗酸化作用が、血管を障害して動脈硬化などの原因となる活性酸素によるLDL-コレステロールの酸化作用を抑制すると考えられるからです。

活性酸素の酸化作用の中で、血管を障害するメカニズムで重要なことの1つに、一酸化窒素(NO)を酸化して、NOによる血管拡張作用を抑制する働きがあります。食肉と同時に抗酸化作用の強い野菜などを摂取すれば、活性酸素の働きを抗酸化栄養素が消去することでコレステロールが血管に沈着するのを防ぐことも可能となります。

現在、LDL-コレステロールの酸化やNOの作用抑制など、酸化ストレスによる脳卒中や動脈硬化への関与が注目されていることから、血管の老化を予防するには食肉に含まれる基本的な栄養を摂ると同時に、抗酸化栄養素を野菜などから十分摂取することが重要で

す。脳卒中ラットを用いた検討では酸化ストレス測定の指標として、酸化修飾されたDNAの8-OHdG(8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン)を測定することが有用であることが明らかとなっています。ヒトについて酸化ストレスと血圧との関係について検討しました。アフリカのタンザニア都市住民を対象に、高血圧群と正常血圧群について酸化ストレスの指標である8-OHdGの24時間尿中排泄量を比較したところ、高血圧群は正常血圧

群と比較して8-OHdGの尿中排泄量が多く、正常群に比べて酸化ストレスを多く受けていると考えられました。

酸化ストレスの増加が血圧の上昇に関与していると考え、活性酸素のNOの作用抑制と血圧上昇への関与を説明することが可能となります。

血圧に影響する要因について世界の研究データを分析すると、肥満度(BMI)ならびに食塩が血圧上昇に関与し、マグネシウム(Mg)、たんぱく質が降圧的に作用することが要因としてあげられます。1日にMgを10mg含むミルク100mLの摂取で、平均0.3mmHg、たんぱく質50gの摂取で、平均0.4mmHgの血圧の低下がそれぞれ期待できます(図1)。

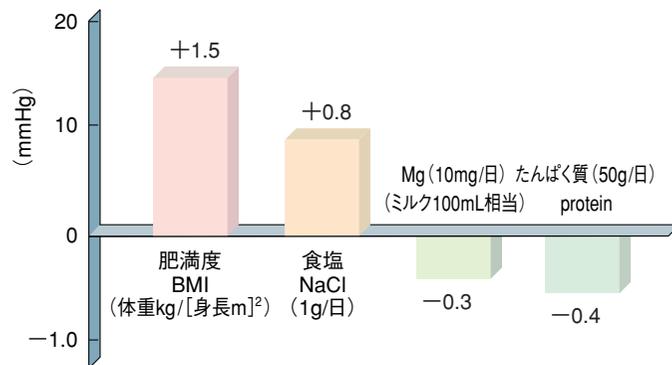


図1 血圧に影響する要因 (WHO-CARDIAC Study)

3. 動物性たんぱく質の摂取と血圧低下作用、脳卒中、心筋梗塞の減少

動物性たんぱく質の摂取量の指標として、3-メチルヒスチジンの24時間尿中排泄量が有用であることが明らかになっています。

中国の12地域を対象に3-メチルヒスチジンの尿中排泄量と血圧との関係について調査した結果、血

圧との間に有意な負の相関が認められ、動物性たんぱく質の摂取量が増えるにしたがって血圧が低下するという成績が得られています。

24時間尿中3-メチルヒスチジン/クレアチニン排泄比と血圧との関係はさらに明確に表れており、3-メ

チルヒスチジン/クレアチニン排泄比が高率であるほど血圧の低下が認められています(図2)。

世界の様々な集団を対象に調査したデータから、脳卒中の死亡率と各種栄養素との関係についてみると、ナトリウム、ナトリウム/カリ

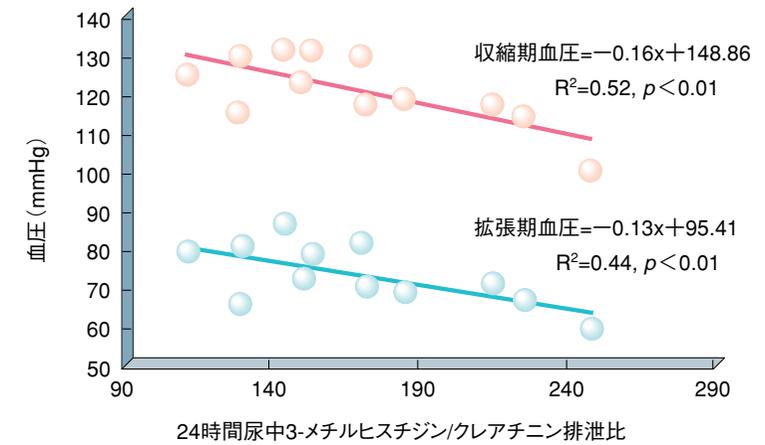


図2 中国人における尿中3-メチルヒスチジン/クレアチニン排泄比と血圧との相関 (J. Cardiovascular Pharmacol., 16[Suppl.8] : s40-42)

ウム比、アラキドン酸は脳卒中による死亡率を増大させる因子とみられ、血清総コレステロール、3-メチルヒスチジン、カリウム、血漿アルブミン、尿中のタウリンは脳卒中による死亡率を低下させる因子とみられます。世界各地における男性を対象にした血清総コレステロール値と脳卒中年齢調整

死亡率の関係についてみても、コレステロールが高値であるほどむしろ脳卒中の死亡率は低いことが明らかとなっています。

脳卒中の年齢調整死亡率と24時間尿中ナトリウム/3-メチルヒスチジン比との関係について中国で行なった調査結果をみると、両者間に正の相関が認められ、食塩を動

物性たんぱく質に対して多く摂りすぎると脳卒中による死亡率は増加します。さらに3-メチルヒスチジンの尿中排泄量が多いほど、心筋梗塞が減少するデータが得られ、動物性たんぱく質を摂取している人の方が心筋梗塞の発症が少ないことを示しています(図3)。

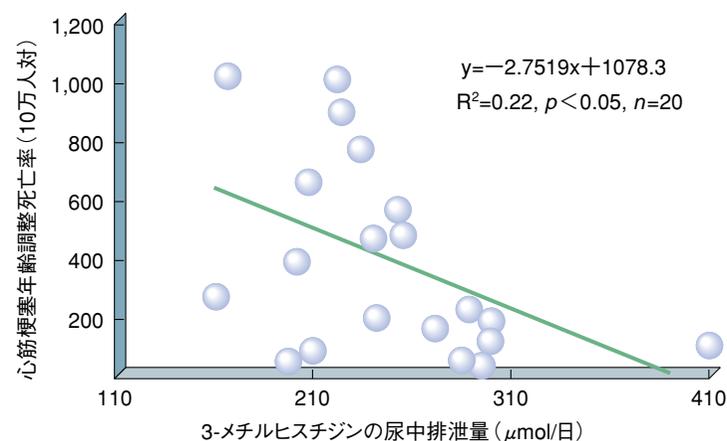


図3 3-メチルヒスチジンの尿中排泄量と心筋梗塞 (Hypertens. [投稿中])

4. たんぱく質の摂取と長寿

WHO-CARDIAC StudyおよびMONALISA-Studyで、たんぱく質の摂取と老化、長寿などを考えるうえで非常に参考になるのは、沖縄から移住したハワイの日系移民のデータです。ハワイの、沖縄からの移民社会は、1980年代に世界一の長寿に到達しています。

日米の両長寿集団の痴呆スケール、尿中ナトリウム、血清総たん

ぱく質、血清コレステロールについて比較すると、ハワイの日系人のほうが痴呆スケール、血清総たんぱく質、血清総コレステロールの値が高めで、痴呆の人が少なく、あってもその程度が軽いという成績が得られています。さらに注目すべきは血清総たんぱく質量すなわちアルブミン値も高値であることが明らかになっています。

食肉も適度に摂取され、血清コレステロール値も180~200mg/dLという値で、脳卒中の発症は抑制されないという基準域にとどまっています。“寝たきり”や痴呆が少ないことが栄養面で裏付けられる理想的なモデルと考えられます。

おわりに

痴呆や“寝たきり”の背景には、脳卒中や骨粗鬆症による骨折などの基礎疾患の存在が認められます。このような基礎的な疾患に関与する遺伝子の分析も進歩しましたが、一方では、その遺伝子の働

きは栄養によって抑制されるなど、大きくその表現を変えることが可能であることが判明しつつあります(図4)。一酸化窒素(NO)の産生酵素は栄養によって活性化されることも解明され、これが循環

器系を健常に維持し、長寿を栄養によって全うできるというメカニズムが次第に明らかとなってきています。

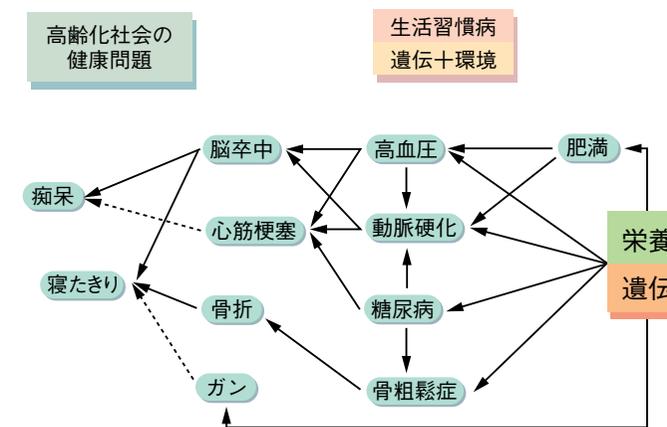


図4 栄養による生活習慣病の予防

文献

- 1) 家森幸男, 水嶋春朔, 澤村誠, 奈良安雄: 高血圧, 主要循環器疾患の栄養因子—食事による予防のための国際比較研究. *Duet. Med. Wochens* (日本語版)15:1825-1841, 1994.
- 2) 家森幸男: 世界の食環境の変容と沖縄の長寿. 学会出版センター, 健康の化学シリーズ9:189-210, 1999.
- 3) 家森幸男: 第4章 現代の医食同源—生活習慣病を予防する食習慣, 講座人間と環境6食の倫理を問う, からだと環境の調和, 安本教博編, 昭和堂, 京都, 2000, pp. 251-262.

食肉による脳の保護効果 —トリプトファン代謝産物の効果—

浜松医科大学名誉教授
高田 明和



● Summary

現在、自殺者の増加が注目されていますが、その原因として、長引く不況などによる社会環境の悪化などがあげられます。このような環境下では精神の安定を維持するために、脳の健康を保つことが重要で、そのためには脳における代謝を活発にする栄養について考える必要があります。

抑うつ状態やうつ病では、脳内神経細胞のシナプス間における神経伝達物質のセロトニンが不足することが指摘されています。セロトニンは精神の安定を維持する働きがありますが、必須アミノ酸であるトリプトファンの代謝産物であることから、その脳内における生成には原料のトリプトファンが不可欠となります。トリプトファンは、体内で生成することができないので、食肉をはじめとするトリプトファンを多く含む食物の摂取が非常に大事になってきます。

● Key words

神経伝達物質 必須アミノ酸 トリプトファン セロトニン キヌレニン 3-ヒドロキシキヌレニン キヌレン酸 フリーラジカル SSRI(セロトニン特異性再取り込み阻害薬) PTSD(トラウマ後ストレス障害)

1. 脳機能の低下と自殺の関係

脳はブドウ糖以外のエネルギー源を使用することができません。さらに、セロトニンなどの神経伝達物質の多くは必須アミノ酸から

作られますが、必須アミノ酸は体内では生成されないため、食物として体内に取り込む必要があります。糖や必須アミノ酸の摂取が

制限されると脳の活動が妨げられるおそれが生じ、脳機能の低下はうつ状態やうつ病の原因ともなります。現在、自殺者の増加が注目

されていますが、わが国の自殺者数は1999年には3万3,048人にのぼり、人口当たりの自殺者数は先進国で最も多い数を示しています。自殺の主な動機として、健康への

不安と経済状態の悪化があげられており、長引く不況が自殺者の増加に影響していることは間違いありません。

社会環境によって、われわれの

精神状態は影響され、社会環境が非常に厳しい状況では、精神の安定を維持し、脳機能を健常に保つためにも、脳の栄養を重視する必要があります。

2. トリプトファンの代謝経路

トリプトファンは、脳の機能の維持や精神の安定に必要な必須アミノ酸です。食物として摂取されたトリプトファンは、その約1%が脳に取り込まれ、セロトニン系とキヌレニン系の2つの系で代謝され、それらの代謝産物が神経細胞によっても悪くも種々の影響を与えています(図1)。セロトニンの代謝系では、まずトリプトファン

5-モノオキシゲナーゼの作用により5-ヒドロキシトリプトファンに変換され、芳香族-L-アミノ酸デカルボキシラーゼによりセロトニンとなります。セロトニンには精神の安定を維持する働きがあります。

キヌレニンの代謝系でキノリン酸、ニコチン酸の代謝経路を経て生成されるNAD (nicotinamide

adenine dinucleotide)やNICALA (nicotinylalanine)は、神経細胞の保護作用を示し、細胞壊死を抑制する働きを示します。一方、キヌレニンの代謝系における生成物である3-ヒドロキシキヌレニン、3-ヒドロキシアントラニル酸は、フリーラジカルを生成して細胞壊死を惹起することが明らかとなっています。

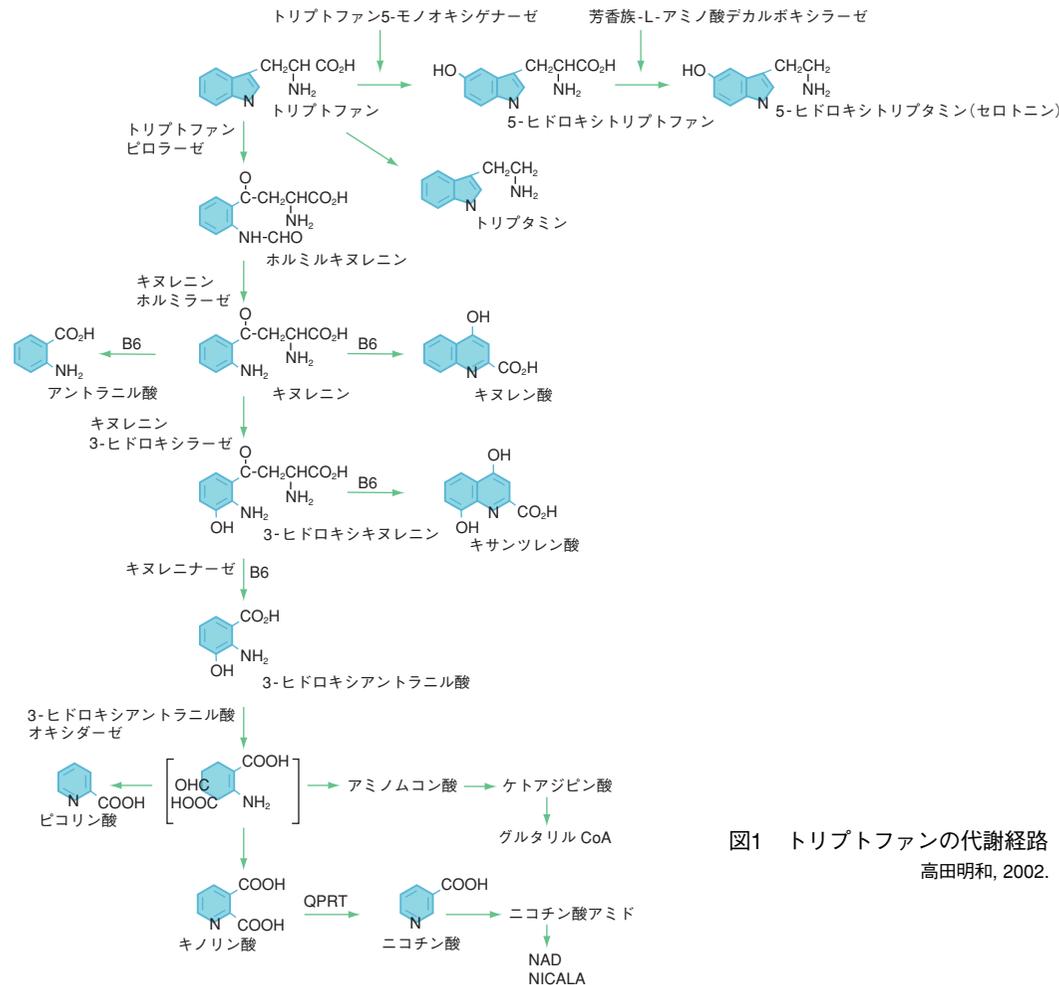


図1 トリプトファンの代謝経路
高田明和, 2002.

3. ストレスによるセロトニン、キヌレニンの各代謝産物の変化

ラットの四肢に電撃ストレス負荷を行い、セロトニンとキヌレニンの各代謝産物に対するストレスの影響について検討しました。

電撃ストレス負荷後のラットの脳では、各部位でトリプトファン他、セロトニンの増加が推測されます。セロトニンは生体すべての神経末端に局在がみられますが、主に中脳で生成されます。電撃ストレス負荷による、脳内の各部位におけるセロトニンの動態について検討した結果をみると、刺

激直後に視床下部(Hypothalamus)と中脳(Midbrain)で増加が認められ、特に中脳では対照群に対して有意な増加が認められました。刺激24時間後では、セロトニン濃度は小脳、海馬、前頭葉前部皮質では対照群以下に低下しましたが、その他の各部位では対照群以上の値を維持していました(図2)。一方、電撃ストレス負荷後の、3-ヒドロキシキヌレニン濃度も、脳内各部位での上昇が認められましたが、脳神経細胞に防御的に作用す

るキヌレニン酸も、脳内各部位で著明に増加して、相対的にはキヌレニン酸濃度の上昇による神経細胞保護が推測されます。電撃ストレス負荷後の、脳におけるキヌレニン酸濃度について検討した結果、負荷直後の脳ではトリプトファンが増加しているため、その代謝産物であるキヌレニン酸も小脳(Cerebellum)、延髄(Medulla)、視床下部、線条体(Striatum)、中脳、海馬(Hippocampus)、大脳後部皮質(Cortex)、前頭葉前部皮質

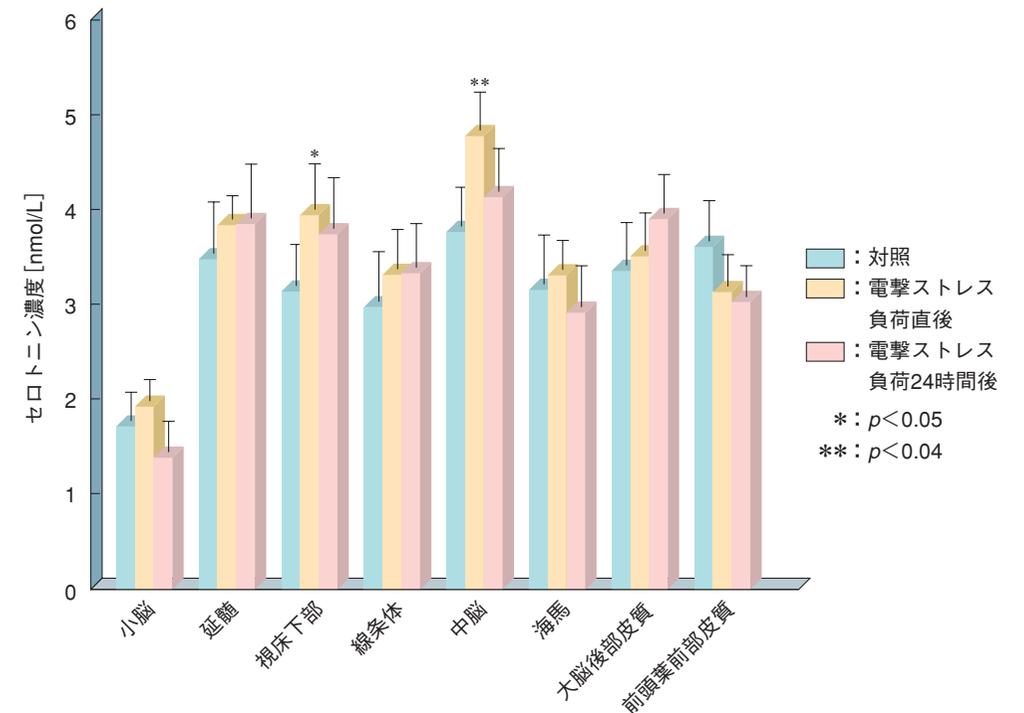


図2 電撃ストレス負荷による脳内各部位におけるセロトニン濃度の変化

(Frontal cortex)の各部位で上昇が認められました(図3)。

ストレスが負荷されるような条件下では、主に細胞保護作用を持

つキヌレン酸を生成する代謝系の著しい亢進がみられ、脳神経細胞障害に対して防御的に作用するとともに、精神の安定に不可欠なセ

ロトニンへの代謝を促進するため、セロトニンの著明な増加が認められます。

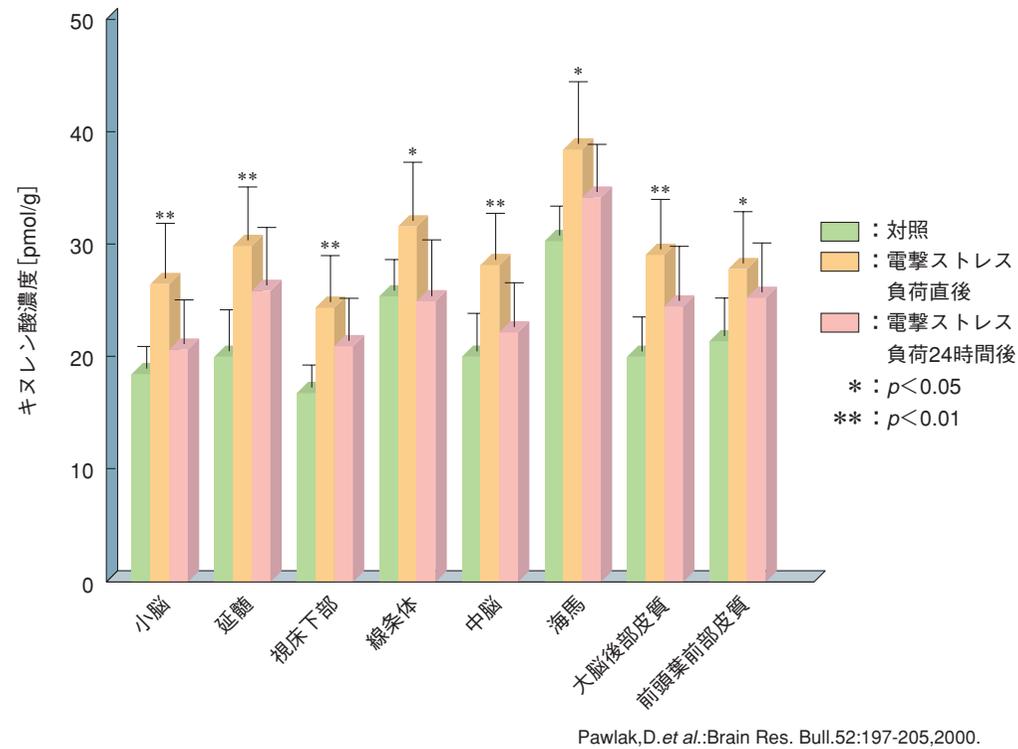


図3 電撃ストレス負荷による脳内各部位のキヌレン酸濃度の変化

4. トリプトファンの摂取と体内におけるセロトニンの産生

トリプトファンの摂取は、脳の健全な機能の維持やストレスが加わった場合における脳神経細胞の保護という点から、極めて重要ですが、Delgadoらのうつ病患者を対象とした、低トリプトファン食の摂取による検討から、血漿中のトリプトファン濃度は、外部から摂取したトリプトファン量に依存性であることが明らかとなっています。また、Faddaらはラットに

トリプトファン欠乏食を与え、海馬における神経細胞の末端からのセロトニン放出への影響について検討を行っていますが、トリプトファン欠乏食ではセロトニン代謝が低下し、セロトニン放出が減少する結果を示しています(図4)。

現在、うつ病の治療には、ほとんどの場合、神経細胞のシナプスの間のセロトニンの量を減らさない薬剤であるSSRI (Selective

Serotonin Reuptake Inhibitor: セロトニン特異性再取り込み阻害薬)が使用されますが、SSRIはセロトニンを効率よく利用する薬剤であり、その生成量を増やすことはできません。セロトニンの原料であるトリプトファンは、生体内では作ることができないので、食肉などトリプトファンを多く含有する食物を摂取して、体内に取り込まなければなりません。

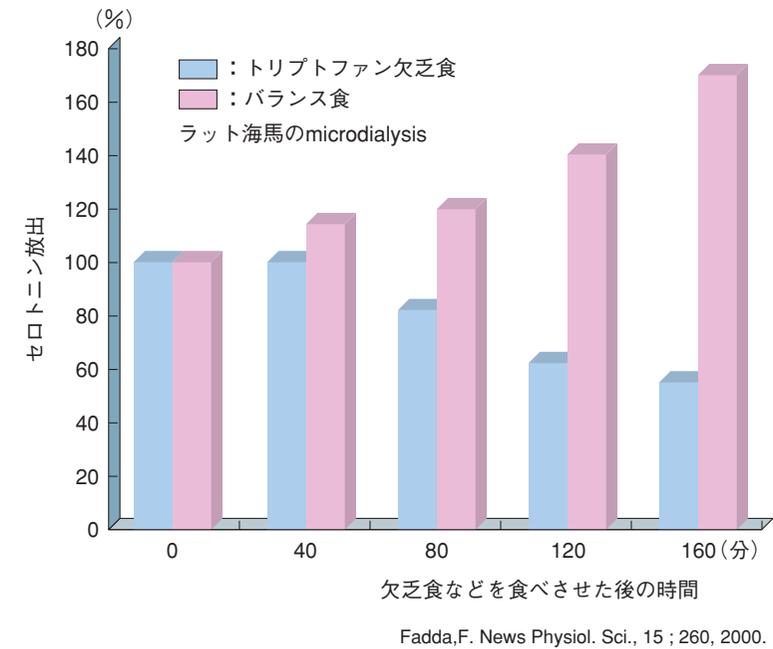


図4 トリプトファン欠乏食と海馬におけるセロトニン放出

5. ストレスによる脳神経細胞の障害、分化・増殖の抑制とセロトニンによる神経細胞の増殖効果

強度のストレスが負荷されると、視床下部からコルチコトロピン放出因子(CRF)が放出され、ACTH(副腎皮質刺激ホルモン)の放出を介して、副腎からコルチゾールが産生されます。最近、虐待や戦争経験などのPTSD(Post-Traumatic Stress Disorder:トラウマ後ストレス障害)の症例や、うつ病の遺伝的素因をもっている人

は、コルチゾールが絶え間なく産生されており、その作用により脳神経細胞にアポトーシスが生じ、海馬や前頭葉の容積が縮小することや、神経幹細胞の分裂・増殖が抑制されることがわかっています。

ストレスから脳を保護し、精神の安定を図ることは非常に重要ですが、Gouldらによって、セロト

ニンが5-HT1A受容体を介して、強度なストレスによる神経幹細胞の分化抑制を解除することが報告されています。

つまりセロトニンは精神の安定を図るだけではなく、神経細胞保護、さらに神経細胞増殖に作用する、非常に画期的な神経伝達物質であることが明らかになりつつあるのです。

おわりに

現在、主にSSRIにより、脳内のセロトニンを有効利用して、自殺の原因となる抑うつ状態やうつ病の治療が行われています。しかし、SSRIは脳内のトリプトファン

の代謝の亢進やセロトニン生成の増加を図ることはできません。

自殺者の増加にみられるように、様々な意味で危機的な環境下にある今日、脳の健全な維持のた

めにも脳の栄養について考え、食肉などトリプトファンを多く含む食物を摂取し、脳代謝を促してセロトニンの増加を図ることが極めて重要です。

食肉に含まれる共役リノール酸とその生理作用

宮崎大学農学部教授
山内 清



● Summary

食肉に含まれる共役リノール酸(CLA)は抗発がん作用や抗動脈硬化作用など、様々な生理作用を示すことが明らかになっています。食品に含まれる主要な共役リノール酸は9*c*,11*t*CLAと10*t*,12*c*CLAであり、この2つが共役リノール酸の多彩な生理作用を発現していると考えられています。食品中の総共役リノール酸含量と9*c*,11*t*CLAの割合を調べると、牛肉や乳製品など反芻家畜由来食品に多く含まれており、また、9*c*,11*t*CLAの割合も多いことが確認されています。

● Key words

共役リノール酸(CLA)* 9*c*,11*t*CLA 10*t*,12*c*CLA 反芻家畜由来食品 抗発がん作用 脂質代謝 動脈硬化 摂食効率 体組成 骨形成 耐糖能免疫機能
*共役リノール酸：conjugated linoleic acid(CLA) リノール酸の位置・幾何異性体の総称。天然には牛肉や牛乳の脂質グラム当たり2~30mg含まれている。リノール酸とは全く違った働きをすることが知られている。

1. CLAの発見と発がん抑制作用

CLAが脚光を浴びたのは、1979年にParizaらが牛肉中に抗変異原活性を示す成分が存在することを発見し、共同研究者であるHaらが1987年に牛肉中の抗変異活性成分を共役リノール酸(9*c*,11*t*CLA)と同定したためです。その後、

Parizaらは、CLAの多様な生理作用を報告しています。

CLAが注目されたもう1つの理由は、化学発がん剤による乳がん発生を抑制することがラットを用いた実験で報告されたためです(図1)。特に注目されたのは、食餌中

0.05%という低濃度でも抑制効果がみられたことで、魚類に含まれている脂肪酸のEPAやDHAも化学発がん剤によるがんを抑制しますが、これらはCLAの100~200倍の濃度でないと同様の効果が得られないことが認められています。

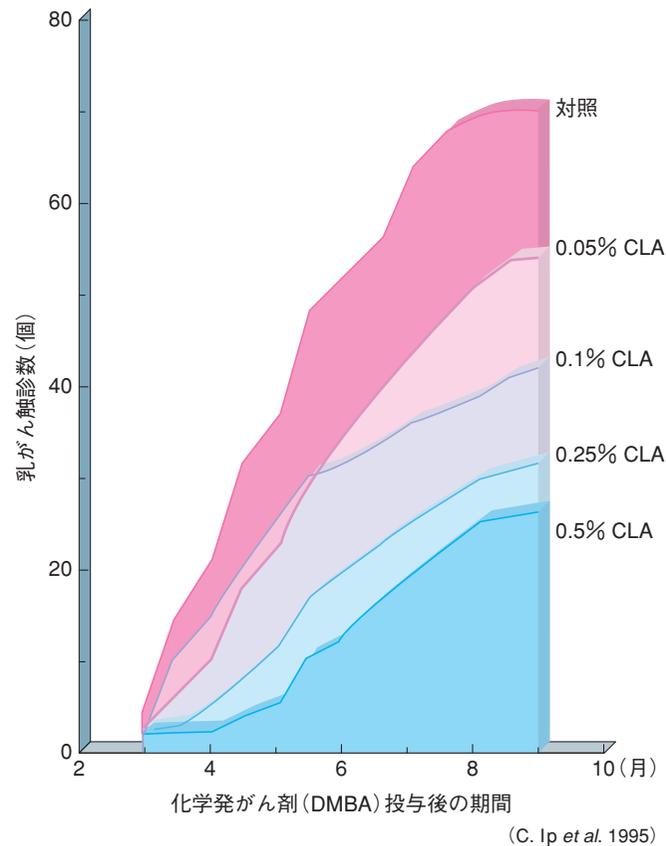


図1 CLAの発がん抑制効果

2. CLAの構造と由来

現在、共役リノール酸には十数種類が知られていますが、その中でも9*c*,11*t*CLAと10*t*,12*c*CLAが食品中に含まれる主要なCLAであり、CLAが示すとされる生理作用はこの2つのCLAが発現していると考えられています。

食品中の総CLA含有量と9*c*,11*t*CLAの割合を調べると、反芻家畜由来食品に多く含まれています。例えば、乳脂肪の総CLA含量は脂質グラム当たり2~30mgでした。しかし、シーフードからは9*c*,11*t*CLAはほとんど検出され

ず、植物油は総CLA含有量も少ないことが認められています(表1)。

9*c*,11*t*CLAの生成機序は3つの経路が知られています。まず、反芻家畜第1胃(ルーメン)内嫌気性細菌によるもので、リノール酸を異性化して9*c*,11*t*CLAを産生し、それが飽和化してバクセン酸になる経路です。最近ではα-リノレン酸からも9*c*,11*t*CLAが生成され、バクセン酸になる経路もあるのではないかと考えられています。その他、脂質過酸化の過程でリノール

酸から9*c*,11*t*CLAができる経路や、乳酸菌などによってリノール酸から9*c*,11*t*CLAができる経路が存在することも明らかになっています(表2)。

食肉の9*c*,11*t*CLA含有量を測定すると、豚肉、鶏肉に比べ、牛肉、羊肉、山羊肉には5~10倍多く含まれていました(表3)。また、どの組織に多く含まれているかを山羊肉で調べると、腎臓周囲脂肪、腹腔内脂肪、皮下脂肪など、脂肪組織での含有量が極めて大きいことが認められました。

表1 食品の総CLA含量と9*c*,11*t*CLAの割合

食品	総CLA含量 (mg/g脂質)	9 <i>c</i> ,11 <i>t</i> CLAの割合 (%)
乳脂肪	2.0~30	90
バター	9.4~11.9	91
ナチュラルチーズ	0.6~7.1	17~90
プロセスチーズ	3.2~8.9	17~90
アイスクリーム	3.8~4.9	73~76
ヨーグルト	5.1~9.0	82
牛肉	3.0~17.0	75~79
子羊肉	5.6	92
豚肉	0.6	82
鶏肉	0.9	84
七面鳥肉	2.5	76
ビーフソーセージ	3.3	83
ベーコン	1.8	76
卵黄	0.6	82
シーフード	0.5	ND
植物油	0.2	45

S. F. Chin *et al.* (1992), M. O. Shea *et al.* (1998) の資料から抜粋

表2 9c,11tCLAの生成機序

①反芻家畜第1胃(ルーメン)内嫌気性細菌 <i>Butyrivibrio fibrisolvens</i> : Δ^{12} -cis, Δ^{11} -trans isomerase リノール酸 \Rightarrow 9c,11tCLA \Rightarrow バクセン酸(11t18:1) (α -リノレン酸 \Rightarrow 9c,11tCLA? \Rightarrow バクセン酸)
②脂質過酸化過程 リノール酸 \Rightarrow 9c,11tCLA
③乳酸菌など リノール酸 \Rightarrow 9c,11tCLA

表3 食肉の9c,11tCLA含量

食肉	mg/g 脂質
牛肉	3.21
羊肉	2.28
山羊肉	6.35
豚肉	0.63
鶏肉	0.56

3. CLA量に関わる要因

9c,11tCLA量にかかわる要因を表4にまとめて示しました。動物種と部位、飼料(濃厚飼料多給よりも粗飼料多給のほうが生成量が多い)と添加する油脂の種類(アマニ油、魚油、ヒマワリ油などの生成量が多い)、pH(弱アルカリ域)や抗生物質使用などが関与していますが、乳酸菌などの腸内微生物なども9c,11tCLAの生成に関与しています。また、組織中のバクセン酸からの9c,11tCLAの生合成なども大きな要因になっていると考えられています。さらに、ルーメン中で α -リノレン酸からも9c,11tCLAが生成される経路の存在も示唆されています。

表4 9c,11tCLA含量にかかわる要因

1. 動物種/部位
2. 飼料/油脂
3. ルーメン内環境
4. 腸内微生物(乳酸菌など)
5. バクセン酸からの生合成
6. 脂質過酸化

4. CLAの生理作用

CLAの生理作用を表5に示します。まず第1に抗発がん作用が注目されています。脂質代謝/動脈硬化への影響については、ウサギに0.1%コレステロール食を与えて共役リノール酸を0.5%程度添加して与えると、血清中のLDLコレステロールや血清トリグリセリド濃度が低下し、動脈硬化病変が減少するとの報告があります。

摂食効率/体組成への影響については、マウスやニワトリにCLAを0.5%含有した飼料を与えると、体脂肪が50%減少したという報告があります。また、CLAを実験動物などに摂食させると、骨組織に多く蓄積し、同時にアラキドン酸含有量も低下しますが、その結果として骨形成を促進するのではないかとされています。

CLAはペルオキシソーム増殖と

おわりに

反芻家畜由来食品にはCLAが多く含まれており、今後、CLAの作

耐糖能へも影響を及ぼし、II型糖尿病治療薬であるチアゾリジン誘導体と同じように、脂肪細胞のPPAR(peroxisome proliferator activated receptor/ペルオキシソーム増殖因子応答性受容体)のリガンドとしてこれを活性化させ、イ

ンスリン感受性を増加させて血糖や血中インスリン濃度を低下させると考えられています。

免疫機能への影響については、アレルギーに対して抑制的に作用するのではないかと考えられています。

表5 共役リノール酸(CLA)の生理作用

- 抗発がん作用
- 脂質代謝/動脈硬化への影響
- 摂食効率/体組成への影響
- 骨形成への影響
- ペルオキシソーム増殖/耐糖能への影響
- 免疫機能への影響

用の解明、CLAの吸収後の変化、安全性などについて、さらなる研

究が必要であると考えます。

Beyond Vitamins

—ビタミンEの代謝産物の機能を中心に—

茨城キリスト教大学生生活科学部食物・健康科学科主任・教授
／お茶の水女子大学名誉教授

五十嵐 脩



● Summary

ビタミンの研究は生理作用の解明を中心に、主にその欠乏症に関する検討が行われてきました。しかし一方では“Beyond Vitamins”という、従来いわれてきたビタミンの作用と全く異なった効果を、ビタミンやその代謝物が示すとする考え方があり、近年、脂溶性ビタミンを中心に研究が盛んになっています。

ビタミンEおよび同族体の代謝物の体内動態については、肝臓や脳に局在する α -トコフェロール転送たんぱく質によって方向づけがなされ、抗酸化作用以外にも利尿効果やアルツハイマー病の抑制効果の発現などが注目されます。また葉酸にはホモシステイン血症の抑制効果や胎盤発育の正常化作用、冠動脈疾患の予防効果が認められるなど、種々のビタミンおよび代謝物の新たな生理活性効果が期待されます。

● Key words

Beyond Vitamins ビタミンE (α -トコフェロール) α -トコフェロール転送たんぱく質 (α -TTP) 葉酸 ホモシステイン血症 アルツハイマー病

1. “Beyond Vitamins”の考え方

最近の“Beyond Vitamins”の考え方には、1)生理作用を示す以上の量のビタミンを摂取した時の効能・効果、薬理作用、2)ビタミンの代謝産物における元のビタミンとは全く異なる生理機能、3)特定の酵素に変異が生じた場合における機能などの考え方があり、それぞれ研究がなされています。

2. ビタミンEの化学構造と体内動態

ビタミンE(α -トコフェロール) 事から摂取する天然のビタミンE ありますが(図1)、体内ではほとんどの天然型はRRR- α -トコフェロールとされるものです。その他に合成型のAll-*rac*- α -トコフェロールが

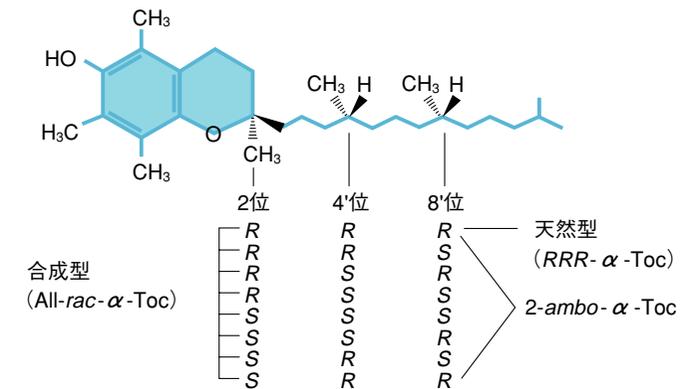


図1 ビタミンE(α -トコフェロール)の化学構造

ビタミンEの体内動態には、肝臓に局在する α -トコフェロール転送たんぱく質(α -TTP)の関与が推測されます。 α -TTPは、主に肝臓でビタミンEの同族体やその代謝物の分別を行っていますが、脳においても、ビタミンEのアルツハイマー病に対する治療効果への

α -TTPの関与が明らかになりつつあります。

ヒトを対象に、天然型のRRR- α -トコフェロール、合成型のAll-*rac*- α -トコフェロールを経口投与し、各血清中の濃度推移について検討を行ったところ、天然型では投与直後から急激な濃度の上昇が

みられましたが、合成型にはあまりみられませんでした。この結果から合成型の生理活性は天然型の1/3程度で、その挙動も著しく異なることが明らかとなりました(図2)、このような体内動態に α -TTPが影響を及ぼすことが推測されています。

の尿中と糞中排泄量についても、RRRは少なく、SRRは有意に高率で排泄されることが認められました。尿中に排泄された代謝産物は液体クロマトグラフィーで分析し

た結果、 α -CEHCであることが明らかとなっています。

ラットの体内では、RRR- α -トコフェロールのみが極めて活発な動態を示すことが明らかであり、

ヒトにおいても同様であることが想像されますが、このような体内の広い範囲でのRRR- α -トコフェロール維持にも α -TTPが密接に関与していると考えられます。

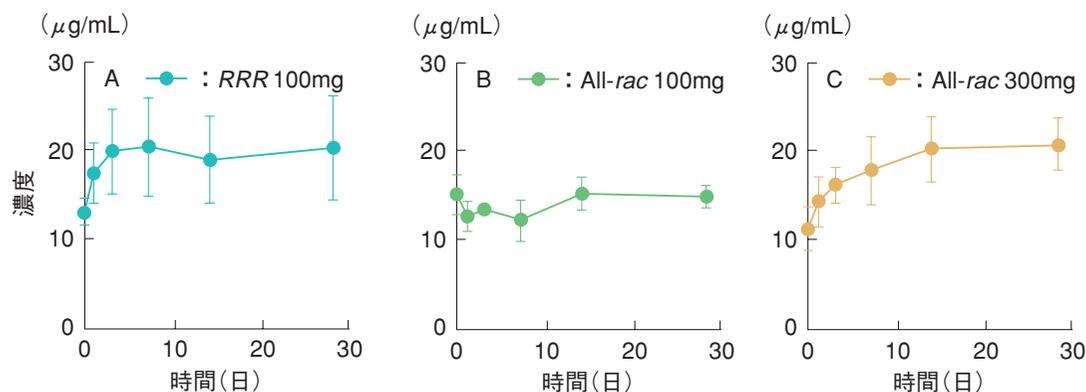


図2 α -トコフェロール経口投与後のヒト血清中の濃度の変化

3. RRR- α -トコフェロールの代謝

RRR- α -トコフェロールの代謝は、トコフェリルキノンからトコフェロラクトンに代謝される系と、 α -CEHC(α -carboxyethyl-hydroxy chromans)に代謝される系の2つが考えられます。

ラットに2-*ambo*- α -トコフェロールを経口投与した後の、トコフェロールとトコフェリルキノンの胆汁中における濃度の検討の結果、トコフェリルキノン

フェロールの約1/100の濃度であることから(図3)、ラットの体内で抗酸化作用によって生成される代謝産物は摂取したトコフェロール量の約1/100であることが認められ、それ以外は元の状態のままであることが推測されました。

われわれは、天然型のRRR- α -トコフェロール(RRR)と合成型のSRR- α -トコフェロール(SRR)をそれぞれ 14 Cでラベルしてラットに

投与し、体内の局在、代謝経路について検討しました。RRRはラットの体全体に観察されましたが、SRRは投与後12時間で大腸から排泄され、24時間後ではほとんど保持されていない様子が認められました(図4)。

RRRおよびSRRの経口投与後の、ラットの血漿中や各臓器においても、RRRはSRRに対して有意に高値を示しましたが、おのおの

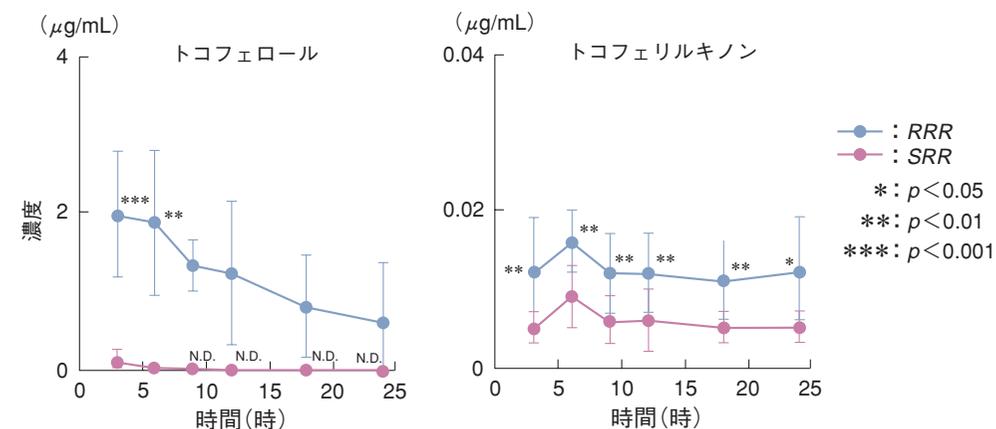


図3 2-*ambo*- α -トコフェロール投与後のラット胆汁中におけるトコフェロール、トコフェリルキノンの濃度の推移

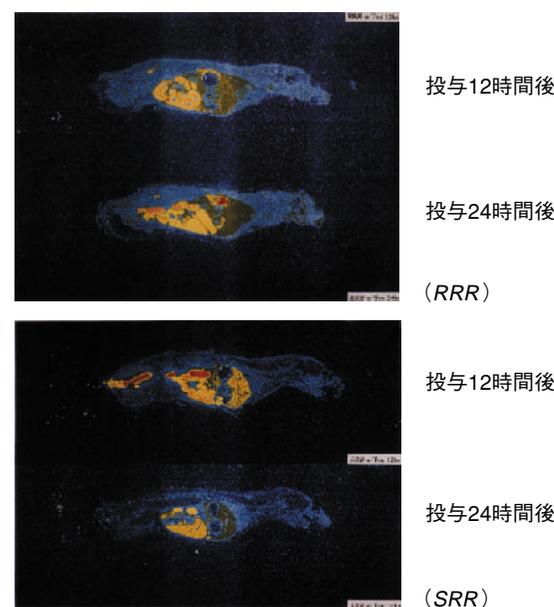


図4 RRR- α -[5-methyl- 14 C]-トコフェロール(RRR)とSRR- α -[5-methyl- 14 C]-トコフェロールの経口投与後の局在

4. ビタミンE代謝物や葉酸、ビタミンB₂、B₆、B₁₂による様々な作用

食品に含まれるビタミンEの1つであるγ-トコフェロールは、油脂類や食肉中に含まれていますが、体内ではその代謝物が利尿作用を示し、ナトリウム排泄などに関与することが認められています。そこでビタミンE代謝物の利尿作用について検討するため、ラットに食塩やγ-トコリエノールを与え、尿中のナトリウム、カリウムの排泄量を検討した結果、高食塩食+γ-トコリエノール(γ-T3)を与えたラットの尿中ナトリウムは高食塩を与えたラットと比較して高値を示し、γ-T3による排泄能の著明な亢進が認められました。また尿中カリウムについては、γ-T3を与えたラットは対

照群と比較して有意な排泄の抑制が認められました(図5)。

ビタミンEによるアルツハイマー病の症状進行に対する抑制効果についてみると、ビタミンE投与群では、非投与群と比較して症状の悪化率の抑制が認められています(図6)。天然型ビタミンに換算すると約1g相当の大量投与となりますが、アルツハイマー治療薬とほぼ同等の効果の発現は、従来考えられたビタミンの生理活性作用では考えられません。脳内にはα-TTPの発現がわずかにみられることから、ビタミンEおよびその代謝物の関与が推測されます。

冠動脈疾患の危険因子の1つとして知られるホモシステイン血症

は、ホモシステインの代謝にかかわる葉酸やビタミンB₂、B₆、B₁₂が不足して代謝に障害が生じ、血中のホモシステインが増加して発症します。またアメリカで現在進行中の、8万6,000人以上の看護婦を対象にした調査であるNurses Health Studyにおける、全葉酸摂取と心筋梗塞の関係について14年間追跡調査した結果をみると、両者間には負の関係がみられ、葉酸摂取量の増加にしたがって心筋梗塞患者が減ることが報告されています。

このようなことから欧米では、葉酸は重要視されているビタミンの1つであることが理解できます。

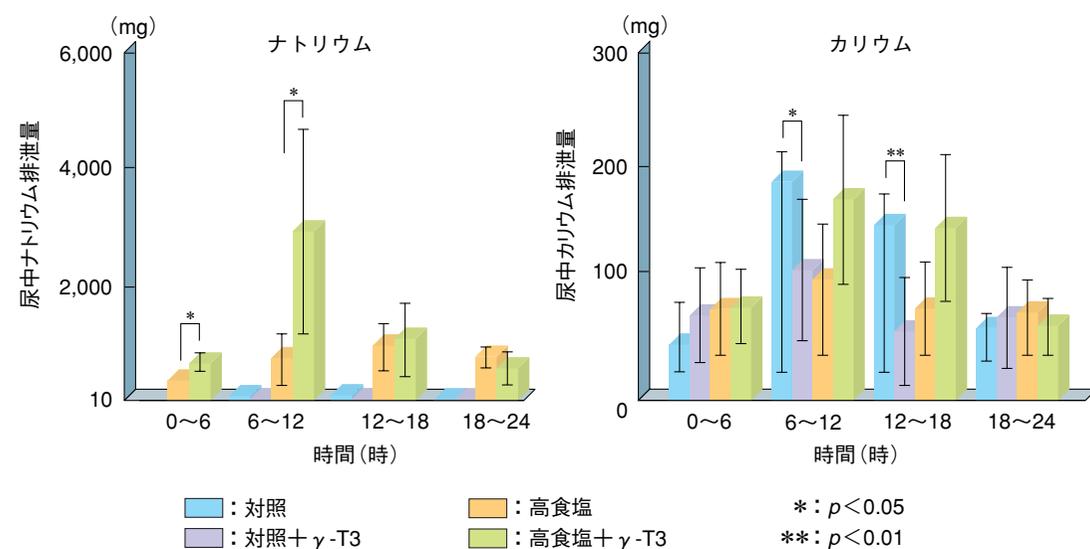


図5 γ-トコリエノール経口投与によるラット尿中ナトリウム、カリウム排泄量の変化

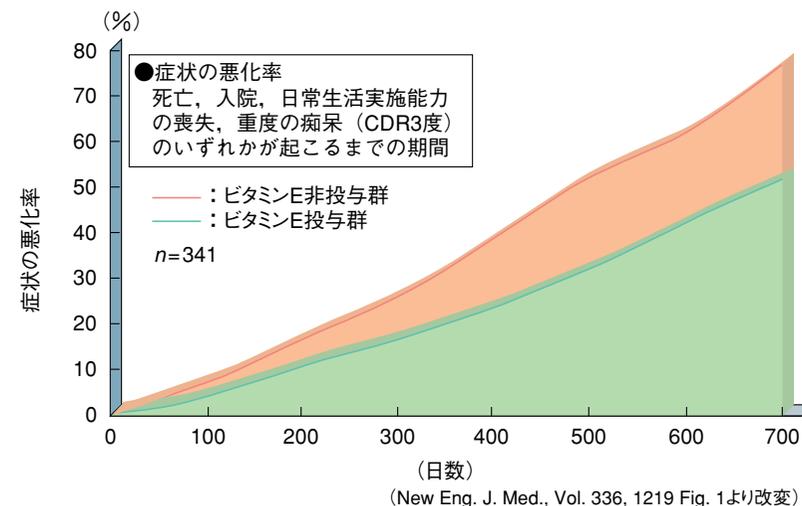


図6 アルツハイマー病の進行に対するビタミンEの抑制効果

おわりに

ビタミンについては、現在も従来の生理作用などの固定概念にとられ、補酵素やビタミンE、Cの抗酸化作用などが中心に論じられ

がちですが、代謝物などによる種々の生理活性作用など、新しい作用が明らかになる可能性は大きいと考えられます。今後、“Beyond

Vitamins”として、遺伝子への関与などビタミンの代謝物が持つ特別な機能の解明が期待されます。

コラーゲンとBSE

ニッピバイオマトリックス研究所
プロジェクトリーダー
服部 俊治



● Summary

動物の皮、骨、結合組織を構成するたんぱく質の1種であるコラーゲンは、ソーセージの皮やゼラチンなどの食品、注射薬の安定剤、化粧品など、様々な分野に応用されています。最近、コラーゲンはほとんどが牛から抽出されているため、同じ牛のたんぱく質である異常プリオンが原因となる狂牛病(ウシ海綿状脳症：Bovine Spongiform Encephalopathy；BSE)との関係が注目されていますが、ゼラチン、コラーゲンの安全性については国際獣疫事務局(OIE)が皮由来のコラーゲンについては規制を講じる必要はなく、骨由来のものについては高压洗浄、酸による脱灰、長期間のアルカリ処理、ろ過、138℃以上4秒の滅菌を義務づけています。最近、コラーゲンは線維形成以外にも、細胞接着や抗がん作用など、多彩な作用を示すことが明らかになっており、今後、さらに幅広い分野に応用されると予測されています。

● Key words

コラーゲン 皮 骨 結合組織 たんぱく質 狂牛病 滅菌処理 コラーゲン会合体 コラーゲン分子 ゼラチン 線維形成 細胞接着 抗がん作用

1. BSE(狂牛病)について¹⁾

BSEは脳にスポンジ状の変性が認められ、行動異常や運動失調などが出現する牛の疾患ですが、現在のところ、生前診断は不可能で、と殺後に脳の検査を行うしか

なく、治療もないのが現状です(図1)。BSEはヒトに感染するかもしれないということが問題視されており、実際にイギリスなどではBSEが原因と考えられる変異型ク

ロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)が発生しています。

BSEの感染性については、異常プリオンが検出されやすくて感染性の高い部位と、異常プリオンが

検出されにくく感染性の低い部位が明らかになっています。感染性が高いのは脳、眼、脊髄などでカテゴリⅠに、感染性が中程度の腸、胎盤、脳髄液などはカテゴリⅡに分類されています。一方、コラーゲンの原料となる結合組織、骨格筋などは感染性がほとんど検出されないカテゴリⅣに分類されており、骨髄やその他の骨なども

感染性の低いカテゴリⅢに分類されています(表1)。

コラーゲンやゼラチンの安全性については、国際獣疫事務局(OIE)が、乳、乳製品、精液、たんぱく質を含まない獣脂、脱灰フォスフェート、獣皮、獣皮由来のコラーゲン、ゼラチンに関しては規制を講じる必要はなく、感染性はないと考えてよいとしていま

す。また、食品、飼料、化粧品、医薬品および医療器具に用いるために骨から製造されるゼラチン、コラーゲンについては、高压洗浄(脱脂)、酸による脱灰処理、長時間のアルカリ処理、ろ過、138℃以上4秒の滅菌を義務づけており、これらの処理によって感染性はほとんど抑えられるとしています。



図1 BSEとは

表1 各部位の感染性

カテゴリ	BSE実験感染牛の部位
カテゴリⅠ (感染性の高い部位)	脳、眼、脊髄、後根神経節、脊柱、硬膜、下垂体、頭蓋、肺
カテゴリⅡ (感染性が中程度検出される部位)	十二指腸から直腸までの腸全体、扁桃、脾臓、胎盤、子宮、胎児組織、副腎、脳髄液、リンパ節
カテゴリⅢ (感染性の低い部位)	肝臓、膵臓、胸腺、骨髄、その他の骨、鼻粘膜、末梢神経
カテゴリⅣ (感染性がほとんど検出されない部位)	骨格筋、心臓、腎臓、初乳、乳、脂肪組織、唾液腺、唾液、甲状腺、乳腺、卵巣、精巣、睾丸、軟骨組織、結合組織、皮膚、毛、血餅、血清、尿、胆汁、糞

アンダーラインは医薬発1226号のSRM(Specified Risk Materials) European Union/Scientific Steering Committee

2. コラーゲンの形態と利用方法

コラーゲンの形態は、生体内ではコラーゲン会合体(線維)になっており、コラーゲン分子の状態では細長いひも状の構造を示しています。コラーゲン分子を熱分解するとゼラチンになり、ゼラチンをさらに分解するとゼラチンペプチドという形態になります(図2)。

皮革におけるコラーゲンの形態は会合体を示しています。

コラーゲン分子は線維に再構成され、医療材料として使用されたり、細胞接着などにも使用されています。ゼラチンは食用や写真の感光材料などに、ゼラチンペプチドは生物種間のホモロジーが高

く、抗原性が低いことから、注射薬の安定剤として使用されています。このように、コラーゲンは形態が変化することが特徴の1つであり、現在、その特徴を利用して生理学的な用途への応用も試みられています²⁾。

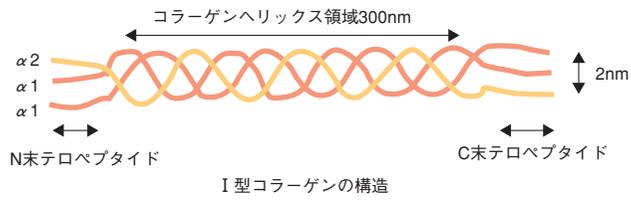
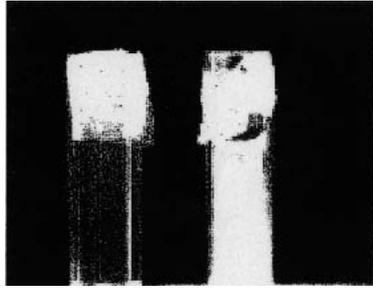
ゼラチンペプチド	
ゼラチン ・低温でゲル化 ・様々な酵素で分解	
コラーゲン分子 ・細胞密着性 ・中性、体温でゲル化(線維化コラーゲナーゼ以外の酵素に耐性)	 <p>I型コラーゲンの構造</p>
コラーゲン会合体(線維)	

図2 コラーゲンの様々な形態

3. コラーゲンと細胞接着

コラーゲンとヒト皮膚表皮細胞をディッシュ上で接触させると、極めて高い結合性を示し、コラーゲンの細胞に対する結合性は極めて強いことがわかります。これに対し、コラーゲンの3本鎖構造が壊れた状態であるゼラチンはほとんど結合性を示しません。したがって、細胞への結合性ではコラーゲンの3本鎖構造が重要な役割を果たしており、3本鎖構造を持った一定の配列が細胞表面のインテグリンというレセプターに結合することが明らかになっています³⁾。

ヒト皮膚表皮細胞にコラーゲン

を接触させるとインテグリンが発現しますが、このインテグリンは細胞内骨格であるアクチンフィラメントと直接的に結合していません。そして、細胞外の線維構造のコラーゲン、細胞表面のインテグリン、細胞内骨格のアクチンフィラメントがつながっており、それを介して様々なシグナル、すなわち、細胞の生存に関する情報が細胞内の核に伝達されることが明らかになっています(図3)⁴⁾。

コラーゲンには線維を形成するI型以外にも多くのタイプがあります。例えば、皮膚では、ビーズ状の線維を形成するVI型コラーゲ

ンが基底膜に存在することや、真皮と表皮をつなぐVII型コラーゲンが基底膜の上下に存在することなどが知られています。

最近、コラーゲンについては、線維形成や細胞接着以外にも思わぬ作用を示すことが報告されています。例えば、XVIII型コラーゲンの断片はエンドスタチンと同じものですが、抗がん作用を示すことが明らかになっており^{5,6)}、アメリカではangiogenesis(血管新生)を抑制することでがんを治す奇跡的な薬になるかもしれないと注目されています。

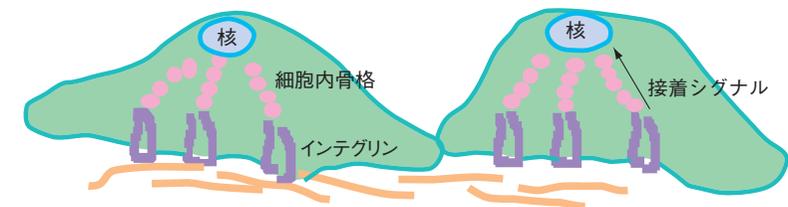
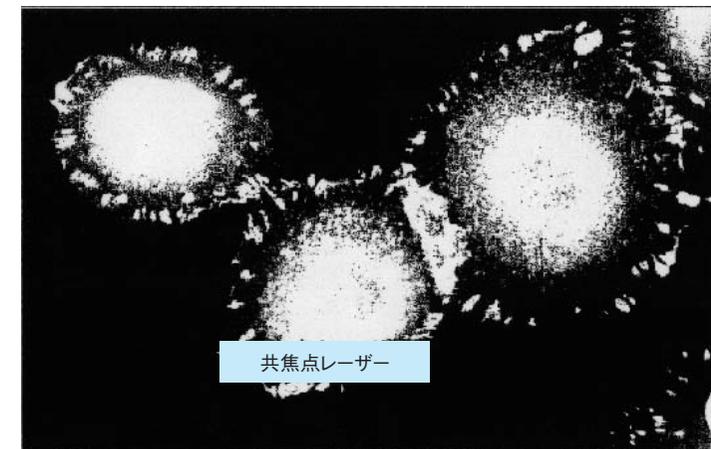


図3 コラーゲン-インテグリン-アクチン骨格

おわりに

牛の皮や骨から抽出されるコラーゲンは、化粧品、医薬品の原料、皮革、食用のゼラチン、さら

にペプチドなどとして多彩な分野で利用されています(図4)、今後、細胞接着などのコラーゲンの

多彩な機能が解明されるのに伴って、さらに幅広い分野で利用されることが予測されています。

文献

- 1) 牛木 祐子ら：BSE研究の現状と牛等由来原料の安全性について、フレグランスジャーナル 11月号, 21-27,2001.
- 2) 入江伸吉ら：生体分解性高分子, 実用編, コラーゲン系. 筏 義人編, アイビーシー, 1999.
- 3) Hattori,S.,*et al.*:*J.Biochem.*125: 676-684,1999.
- 4) Hynes,R.O.:*Cell* 69:11-25.1992.
- 5) O'Reilly,M.S.:*Cell* 88:277-285,1997.
- 6) 山口典子：生化学, 73:1239-1245,2001.

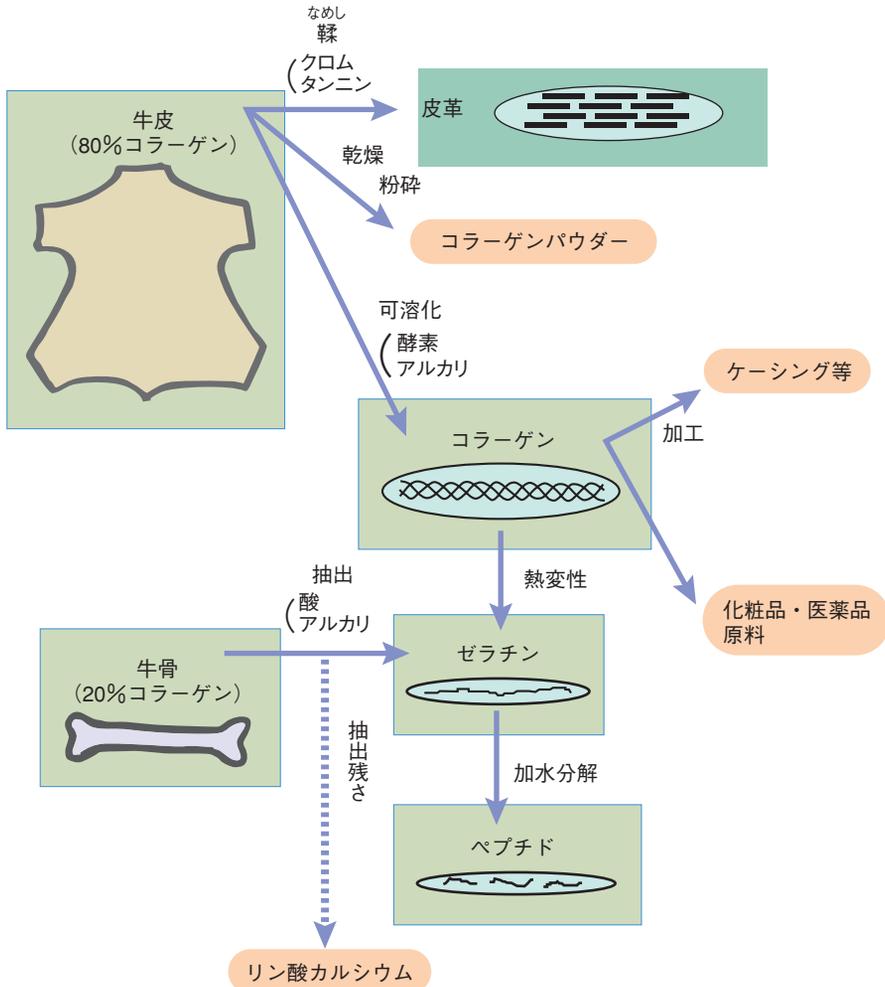


図4 コラーゲンの利用



藤巻正生氏

藤巻* (座長) 本章のテーマであります“食品成分と健康”につきまして、各分野のエキスパートの先生方に貴重なお話を伺うことができました。食品に含まれる成分

が、様々な形で健康にかかわっているわけですが、先生方のお話に関連して活発なご討議をお願いいたします。

日本人の血清コレステロールの適正值

藤巻 それではまず、板倉先生の血清脂質と虚血性心疾患の関係を調べた大規模臨床試験 J-LIT (Japan Lipid Intervention Trial: J-LIT) に関してのご報告に対するご討議をお願いいたします。

J-LIT研究におけるTCの値と冠動脈疾患

柴田** 研究の対象集団は、ベースラインでは血清総コレステロール値 (TC) は平均 270mg/dL でしたが、治療後 220mg/dL になった集団ということであり、特に心筋梗塞の発症率は一般住民よりも低いという点が注目されます。TC は平均 220mg/dL と日本人の平均よりも少し高い、つまりハワイの日系人のデータとほぼ同じくらいの値を示すこの集団は、日本人の平均よりも優れている集団の可能性がります。また、絶えずヘルス

チェックをして、健康指導を受けるといことが治験中における学習効果として貢献し、非常に健康に益する結果に結びついたのかもしれない。

この集団の平均値が TC が 220mg/dL にとどまったというところが、結果的に非常に幸運なことだったのかもしれない。したがって、この集団全体が日本の平均よりも虚血性心疾患による死亡率、冠動脈イベントの発生率も少なかった理由としては、TC の値が一番のポイントになると思います。

血清コレステロール値の低下と患者の背景因子

島田*** J-LIT では HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与によって、血清コレステロール値が著しく低下した人のほうががんによる死亡率

が高かったという結果を示されましたが、これはコレステロールの低下そのものによってもたらされたのか、それともがんになりやすい素質を持っているというような、死亡率の上昇に関連する何らかの要因があったのでしょうか。

板倉* 潜在的にがんを持っている人が、薬剤によるコレステロール低下率が大きくなったと考えられます。スタチン剤を服用してコレステロールが低下したため、2~3年でがんが発生して直ちに死亡する可能性は考えにくいとされています。スタチン剤を用いた大規模疫学試験が世界各国で行なわれており、それらをまとめた調査結果から、がんによる死亡率は増加しないとされています。

島田 現在、降圧薬を日常的に服

用している人が多いと思いますが、HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用してコレステロールを下げるという場合もあると思います。そのような薬剤の作用の相乗によって有害事象が起こるといおそれはないのでしょうか。

板倉 いろいろな危険因子を合併している場合は注意を要するということで、合併に応じた対応が必要と考えます。しかし、例えば高血圧でも薬物治療でコントロールされている方のほうが心臓病の合併も少なく、また血圧をコントロールしている方のほうが脳血管障害のリスクも低かったという結果が出ています。むしろ良い結果が期待できると思います。スタチン剤を併用して有害事象が起こったという報告はありません。



板倉弘重氏

脂肪の摂取量と健康

藤巻 次に、高田先生からご報告いただきました『Science』の記事の話題につきまして、ご発言をお願いいたします。

臨床研究のデータと正しい理解

柴田 高田先生から、『Science』の記事の紹介とともに、アメリカでは脂肪の摂取量は低減したけれども必ずしも心筋梗塞の発症を抑制し、寿命を延長するとは限らないというお話を伺いましたが、私が食糧需給表で見ている範囲ではア

メリカの脂肪摂取量は減っていません。ただ摂取脂肪の動植物比が20年前は7:3であったのが、現在6:4に変わっています。アメリカでは、国民の摂取している栄養素の数値が過小評価される傾向がみられます。ただし虚血性心疾患の死亡率はこの期間に下がったということは、間違いのないと思います。高田** 私はこのような治験データの評価や、患者の予後の把握は非常に難しいということを実感しています。例えば家族性高脂血症の患者のコレステロールを下げる、確かに死亡率は下がるという

* 東京大学名誉教授
お茶の水女子大学名誉教授
藤巻正生

** 桜美林大学文学部健康心理学科教授
生涯発達研究所長
東京都老人総合研究所名誉所員
柴田 博

*** 昭和女子大学大学院生活機構研究科教授
お茶の水女子大学名誉教授
島田淳子

* 茨城キリスト教大学生生活科学部食物・健康科学科教授
東京大学先端技術センター客員研究員
国立健康・栄養研究所名誉所員
板倉弘重

** 浜松医科大学名誉教授
高田明和



柴田 博氏

ことは明らかですが、それを健康な人にも当てはめたほうがいいとするような論調が、一部マスコミなどを通じて突然、出されるようなことは問題だと思います。

現在、日本でもコレステロールやそれ以外の栄養や食品の過剰摂取が、必要以上に強調される場合が非常に多い。そうすると多くの消費者は、栄養や食物の摂取を減らせば減らすほど健康になるという、誤った健康神話から抜けきれないようなことがあるのではないかと思います。

藤巻 一般の人が理解するという以前に、医師の方々など専門研究者の方々にも同様にデータを正しく理解していただく必要があるのではないかと思います。医師の考え方なり、解釈の仕方をもう少し正しく整理していただき、診療に当たってもらうことが大事と感じました。

高田 私は比較的臨床に近い基礎研究をしていたのですが、ときどき問題と考えるのは、日本の場合は、健康や医薬品の情報などについて、いろいろな新薬の大規模な臨床試験を行うに当たりスポンサーである薬品メーカーの意向が大きく影響しているのではないかと思います。データが治験薬の使用に肯定的なものになりやすいということがいえるのではないのでしょうか。

藤巻 研究者の科学的良心が、そこで改めて問われるのではないのでしょうか。医学の分野では、科学者としての良心を厳しく律してい

く姿勢が十分とはいえないような面も残念ながら見受けられます。高田 臨床的な研究の目的や意義で最も大事なものは、一般の人々が何を食べ、どのような栄養を摂取することが健康にいいかということで、この観点を忘れると、非常にバイアスのかかった判断の仕方になるのではないかと自戒の言葉としていつも思っています。

柴田 藤巻先生のご指摘は、非常に的確であると私は思います。日本の基礎研究者、臨床家を問わず、非常に外国の発想の影響を受けやすいということがあり、外国のコンセプトをだれが最初に追試するのかというような傾向が強いと私には感じられます。

例えば脂肪の摂取量について、どのくらいの量が健康や長寿に寄与するかというときに、ハワイの日系人は総エネルギーの30%が脂肪によるもので1日70gを摂っており、また長寿の沖縄でも30%で65gの摂取だという事実から、われわれの研究は出発しなければならないのに、教科書的な教育のみを鵜呑みにするような医師や栄養士は、それは脂肪の過剰摂取で、このままでは心筋梗塞が増えてしまうというように誤解してしまいます。これは倒錯した考え方です。

実験室研究のデザインはアメリカでも日本でも同じものがつくられますが、実際の国民の健康の問題は、日本人自身をもっときちんと調べなければ正確なところは把握できません。

福場* アメリカの栄養調査の結

果は、データだけは良好な結果が示されています。私は1986年と1987年のUSDA(アメリカ農務省)の全国調査を実際に見てきたのですが、USDAのHuman Nutrition Service Centerが調査していますが、実際には調査は外部に委託し、委託された会社は任意抽出した調査対象者のところに説明書とともに調査カードを送り、電話で結果を聞いて集計していました。とにかくアメリカでは1987年には脂肪のエネルギー比が36%に下がったのですが、あの調査方法で36%というデータが正しいのか疑問が残ります。

アメリカにおけるファットフリーの傾向と肥満・糖尿病

島田 2001年にアメリカの栄養士に話を聞く機会があったのですが、アメリカではファットフリーであれば健康によいと思われていて、脂肪の代わりに砂糖などがたくさん入っている例えばクッキーのようなものをどんどん食べてしまう。それで太ってしまうことがすごく問題だと言っていました。

高田 現在、ファットフリーとか

脂肪が少ない食品は、アメリカで非常に重用されています。その結果、スナック菓子などで炭水化物が非常によく食べられるようになったことと肥満の増加とは無関係ではないと思います。カロリー・インプットから考えると、何でも摂りすぎれば太ることは明らかですが、トータルのカロリー内ではあるものの摂取量を増やせば必ず他のものが減っているわけです。ですからデータの異常が生じたときの判断として、摂取量が増えたもの、減ったもののいずれの影響によるのかを検討することは非常に重要だと思います。

それは食塩にも当てはまることですが、日本人は素直で栄養指導などには従順な傾向が強く、だからこそ指導での言葉づかいや説明の仕方が大切です。特に日本では、マスコミの健康情報などでの極端な表現はかえって健康に悪影響を与える場合が多いのではないかと思います。

藤巻 その意味でもこのフォーラム委員会は大いに責任重大であると同時に、功績は大であるとかねがね思っています。



島田淳子氏

* 昭和女子大学学長
お茶の水女子大学名誉教授
福場博保

健康で長寿の人にみられるバランスのとれた食生活

藤巻 さて、ここで少し話題を変えまして、柴田先生の老化に関する縦断研究についてのご報告に関してご発言をお願いいたします。

食事内容のバランスが最も優れている夫婦単独世帯

島田 柴田先生が栄養素摂取について検討された集団は、10年間の追跡後も栄養素摂取状況にほとんど変化がなかったということでした。対象者は在宅高齢者とのことでしたが、食事は皆さんご自分で調理しているのでしょうか、それとも家族の方が調理をしてバランスのよい食事が可能となったのでしょうか。

柴田 ベースラインの時点で、長期縦断研究で老化の指標を見るために、生活機能に問題がある人は対象から除外しました。それから小金井市のような都市近郊は、夫婦単独世帯が多く、3世代家族というのは比較的少ないようです。ですから本研究の対象である高齢者の方々は、皆ご自分で調理をしています。

ちなみに家族形態と調理の質については、食生活のバランスが最も優れているのが夫婦単独世帯です。その次に複合家族。そして1人暮らしの場合は男女差が出ており、男性の場合は食生活の質が非常に低下するのが目立ち、女性の

場合はそれほど食生活は悪化しません。

鈴木* バランスのよい食事ということになると、当然、食肉の摂取も大きなポイントになると思いますが、食肉はどの程度の量で、またどのようなかたちで摂取されているのでしょうか。

柴田 食肉は男性で1日平均50g近く摂取していますが、食べ方については多様です。国民栄養調査では70歳以上の平均で、直近のデータでの食肉の摂取量は42gなので、この摂取量と比較すると、われわれが対象とした集団の摂取量は多いといえます。食べ方はさまざまです。焼肉のときなどは100gくらい食べても、食べない日もあるので平均は50g弱になります。

食生活や寿命に影響を与える要因

板倉 食生活が健康や長寿にとって重要だということはわかるのですが、縦断研究において食生活の質が途中で非常に悪くなって、寿命に影響してくるというような場合、その主な危険因子には、例えば配偶者を亡くすとか経済的な問題など、どのようなものがあるのでしょうか。

柴田 その点についてはまだ特定されていないのですが、ただ断面

成績で食生活にプラスに影響している因子の分析では家族形態があげられ、夫婦単独生活は食生活にプラスの影響が認められます。それから趣味を持っている人、ボランティアなどの社会活動をしている人、スポーツの習慣がある人などが良好な食生活を営んでいます。飲酒習慣は食生活にプラスに

結びつきますが、喫煙習慣はマイナス要因としてあげられます。また学歴が高い人ほど良い食生活で、長寿とか、QOLに関してでもプラスの要因であると考えられます。



高田明和氏

コレステロールの摂取と抗酸化栄養素

藤巻 続きまして、世界の長寿地域の食事を検討した、コレステロール、抗酸化物質に関する家森先生のご報告についてのご発言をお願いいたします。

日本人の理想的なコレステロール値

高田 2001年3月31日の『Science』に掲載された“脂質を減らすことは本当に寿命を延ばすか”という記事を紹介したときに、血清コレステロール値が日本人には適正と思われる170～180mg/dLくらいの人は死亡率が高く、240mg/dLくらいまでは男女とも死亡の危険率が1以下というお話をしましたが、家森先生が日本人の適正值と考えるコレステロール値はどのくらいでしょうか。

家森* 血清コレステロール値は180～200mg/dLが適正な値で、この値がその集団の平均値であれば、われわれのデータでは脳卒中も心筋梗塞も両方共が少ないとい

うことがわかっています。

柴田 コレステロールの平均値の問題ですが、日本では現在、血清コレステロール値の全年齢、男女を平均すると、国民の平均がだいたい200mg/dLです。農村部の調査では180～200mg/dLくらいで、東京や大阪など大都市近郊では200～210mg/dLくらいになります。コレステロールの平均値が180mg/dLを切っているところはまだ脳卒中の発生率が高いのが実情です。

ハワイの日系人のデータは、確かに210～239mg/dLで最低の死亡率を示していますが、日本でも詳しく分析した場合には、ことによるとそのくらいのレベルになるのではないかという気もします。

家森 ハワイの日系人は、確かにコレステロール値が高くても元気に生活しています。また、注目すべきこととして、われわれが調査しているハワイ島ヒロ市在住の日系人の集団はビタミンEの血中のレベルが日本人の3倍もありまし

* 新潟大学農学部応用生物化学科教授
鈴木敦士

* WHO循環器疾患予防国際共同研究センター長
財団法人兵庫健康財団会長
京都大学名誉教授
島根医科大学名誉教授
家森幸男

た。アボカドなどのトロピカルフルーツを日常的に食べているなど、ふだん食べる食物中にビタミンEが多く含まれており、それも寿命にとってメリットになっていると思います。

食物からの抗酸化物質摂取のメリット

上野川* 欧米食の場合、脳卒中が減って逆に心筋梗塞が増えるのですか。日本の場合には心筋梗塞の発症率はプラトーだというお話を聞いたことがあるのですが。

家森 年齢調整をしたら、むしろいまだに減っています。

上野川 それは食生活や食物と関連づけると、どのように説明できるのでしょうか。

家森 これはジャパニーズ・パラドックスとして、大変興味深く取り上げられている問題ですが、主に魚や大豆の摂り方が影響していると思います。日本人は魚に含まれるタウリンの摂取量が非常に多く、また大豆に含まれるイソフラボンも1日に50mgを摂取しています。これらが心筋梗塞に対して予防的に効いているとみられます。実はイソフラボンが血管内皮の一酸化窒素の産生を助けていることが動物実験でわかってきています。

上野川 やはり抗酸化物質の摂取が、基本的に心筋梗塞の頻度が上昇しないことの原因としてあり、それを魚と大豆の両方から摂取していることになるわけですね。

家森 日本人の場合は魚、大豆の

摂取が心筋梗塞の抑制に非常に効いていて、そして健康にとっても、また料理においても食肉と非常にいいつきあい方ができているのではないかと思います。しかし、欧米人は大豆のにおいなどが好みに合わないからか、あまり食べません。

抗酸化栄養素のビタミンEも大豆から摂れ、大豆のたんぱく質、イソフラボンも繊維もコレステロールを低下させるように働き、大豆にはその他にも優れた栄養素が多く含まれているわけです。日本人はそのような食物を非常に好んで伝統的に食べてきました。例えば海藻などにしても、いろいろな微量元素も入っているので、食を楽しみながら栄養の摂取にアンバランスが生じないような食べ方が十分できると思います。

柴田 心筋梗塞がなぜ日本に少ないのかという点について、やはり脂肪の摂取レベルがそもそも欧米と日本で非常に違うということも知っておく必要があると思います。現在、アメリカ人もヨーロッパの人々もほとんどが1日140gの脂肪を摂っており、現在の日本人は60gを少し切っています。沖縄は多少多くて65gくらいです。

ハワイの日系人がだいたい70g、ですからアメリカではハワイの日系人のちょうど2倍の量を摂っているわけです。アメリカのガイドラインは140gを90gにするという目標で、これで脂肪構成比を30%にするというものです。ハワイの日系人の場合、ちょうど30%になっ

ており、沖縄も同様です。このような脂肪の摂取量についても正確に理解する必要があると思います。

長寿にかかわる遺伝的要因

上野川 遺伝的な問題についてですが、これからゲノム解析などが進展した場合、長寿に関する遺伝子が見つかるという可能性はあるのでしょうか。

家森 ビルカバンバという、かつては長寿の地域も現在はすっかり影が薄れつつありますが、われわれは家族歴を一応取って検討しています。しかし年齢などにおいて信頼度の低い地域もありますので、長寿の家系分析というのはなかなか難しいと思います。むしろ動物実験で寿命に関与する遺伝的な要因は急速に明らかになってきています。儉約遺伝子の話がありますが、そのような遺伝子はそれこそかつては長寿に働いたのでしょうが、現在では生活習慣病発症の原因となり寿命にかえって不利に働く場合が多く、とにかく脂肪にしても糖にしても、体内にためこむような遺伝子ですので飽食の時代には不利になります。食塩の摂取が多いと高血圧になる食塩

感受性の遺伝子は、典型的な儉約遺伝子といえるものです。

上野川 儉約遺伝子などの場合は、不利な条件下でサバイバルするために有効であったものが、現在のように環境が変化した場合にはマイナス要因として働く場合もあるということですね。

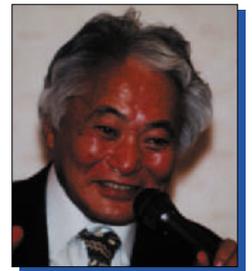
家森 まさにマイナスになってきているわけです。

上野川 長寿遺伝子というのは、やはりなかなか同定するのが難しいということですね。

家森 現代の社会にアダプテーションができてきているような遺伝子の同定は難しいし、それ以前に遺伝子のアダプテーションはなかなか時間がかかるので、そのような遺伝子があるのかどうかかわらないのが実情ではないかと思えます。

上野川 そういった意味で、遺伝的要因のマイナス面はとりあえず栄養で予防していくのが一番重要だろうということですね。

家森 まさにそのとおりで、それは可能だと思います。



家森幸男氏

食肉によるトリプトファンの摂取と脳の保護効果

藤巻 次は、食肉に含まれる様々な有効成分につきまして、まずは高田先生にご報告いただきました

トリプトファンの様々な働きについての話題を取り上げたいと思います。

* 東京大学大学院農学生命科学科教授
上野川修一

脳内のセロトニン代謝系を促進する要因

柴田 高田先生のご報告に関してですが、トリプトファンは脳では、その必要量を生成することができないので、外から供給することが不可欠であり、食肉の摂取は必須なのですが、その他に糖を摂ることも重要というお話でした。体に取り込まれたトリプトファンのセロトニン代謝系を増やすには、糖以外にも遺伝的要因や食事以外のライフスタイルの関与など、何か他の要素があるのではないかという気がします…。

高田 脳内に取り込まれたトリプトファンに対して、縫線核 (raphe nuclei) などにはセロトニンに変える酵素が存在します。それから、トリプトファンのセロトニンへの代謝、あるいはセロトニンのメラトニンへの代謝には光が必要です。それ以外の環境因子も当然関係すると思いますし、運動なども関与すると思います。

脳内のトリプトファン代謝への影響に関しては、ライフスタイル

について考え直さなければならぬのですが、1つは食物が重要と考えます。現在、小児の肥満を抑えるということで、食物摂取の制限に問題をシフトしてしまったような意見が多いのですが、様々なストレスにさらされる現在の様な環境下では、トリプトファンを含む食肉の積極的な摂取など、食物の摂取に関する考え方についてポジティブな意味での一大転換が必要ではないかと思えます。

脳血管に対する脂肪酸系の関与

板倉 私は食事の栄養についての定説は、常に考え直していかなければならないと思っています。高田先生からご報告があった、日本人の自殺率が世界でもトップレベルだというお話についても、日本人は魚をよく食べているので、DHAが体に非常にいいという説がありますが、自殺が多いことなどを考えるとそれは疑問に思えるわけです。DHAを大量に摂取しているエスキモーなども、脳出血やその他の脳血管疾患が多くみられ、

てんかんの頻発もみられます。これらの疾患とアラキドン酸やEPAとの関係がどのようなものか、どこまで脂肪酸系が関係しているのか、明らかにすることが必要と考えます。

高田 現在は、欧米における栄養に対する考え方が支配的です。例えば血栓の問題についても、われわれ日本人を含めて東洋人全般についていえることですが、欧米人にみられる血栓を非常に作りやすい異常遺伝子がほとんどないということからも、欧米人と日本人では明らかに違うわけです。ですから、例えば子供の栄養についても、もっと多数の例で長期間にわたってプロスペクティブにどうしたらいいかという検討を行うことが必要だと思います。

日本人の食生活や社会条件に合った栄養の改善

五十嵐* アメリカでは、血中コレステロール値を下げて心疾患を予防するために飽和脂肪酸摂取量を下げているのですが、実際にはあまり寿命が延びなかったということです (9ページに関連事項)。またアメリカでは、基本的な食物である食肉や乳製品の摂取を避けてしまうと、日本のように魚などの代替物がありません。日本では、食肉はやめて魚や大豆を食べることができますが、そういう代替食がないような食生活の場合には、どのようなことが考えられるのでしょうか。

高田 アメリカの場合は脂肪を摂らないようにするというのは、脂肪を多く含んでいる食肉を食べないようにするという事なので、そうすると炭水化物を過剰に摂取することになり、肥満や糖尿病などが懸念されます。

われわれ日本人は魚や大豆を食べます。マグロやカツオなども食肉と同様にトリプトファンを多く含んでいるのですが、ほんとうに日本人に合った食生活、あるいは現在の社会条件に合った食生活は何かを、特に現在、長引く不況で自殺者が増えるような状況下では、一応、検討してみる価値があるのはこのような栄養の改善であると考えます。

五十嵐 私の職場がある茨城には黄門料理というものがありますが、それには牛肉も使われていることから、水戸黄門は牛肉を食べていたことが推測されます。食べる量はともかく、牛肉をよく食べていたから高齢になっても元気で全国を歩いていたということだと思います。黄門料理を考えるにつけ、いろいろな食物をバランスよく摂取するという基本的な考え方を日本食の中で生かしながら、食肉をどのくらい摂ったらよいか、食肉にもいろいろな種類がありますから、そういうことを考える必要があると思いました。

高田 現在、BSE (狂牛病) の問題が注目されていますが、私が栄養について考えるなかで非常に重大なことと思えるのは、トリプトファンなどを豊富に含む食肉を、



五十嵐 脩氏

* 茨城キリスト教大学生生活科学部食物・健康科学科主任・教授
お茶の水女子大学名誉教授
五十嵐 脩



深澤利行氏



山内 清氏

多くの人が摂取して精神の健やかな維持を図る必要があるのはまさに今このときだと思います。食肉の栄養を他の食物で代替可能かと

いうと、それは困難なことであり、したがってBSEについても正しい知識が必要になると思います。

食肉に含まれる共役リノール酸の抗発がん作用

藤巻 次は、最近話題を呼んでおります共役リノール酸について、山内先生のご報告へのご発言をお願いいたします。

違ってくるといことでしょうか。

山内 そうだと思います。

共役リノール酸の安定性

深澤* 先生には興味深いお話をいただきましたが、共役リノール酸の生理作用が今後さらに解明されるものと思われ、注目されます。

上野川 自然界の中での安定性についてですが、異性体や共役型は簡単に構造が変化することはないのですか。

山内 それはちょっとわからないのですが、食品中に含まれているものは非常に安定しています。

小川** 共役リノール酸ががんを抑制するというお話がありましたが、リノール酸はアレルギーの関連物質の基になるという話を聞いたことがあります。もしそうだとすると、共役リノール酸にはそのようなことはないのでしょうか。

共役リノール酸の作用と食肉の意義

上野川 食肉にはアラキドン酸が少し多いのですが、それが実際にアレルギーと直接関係するかどうかは立証されてはいないと思います。共役リノール酸の代謝経路はふつうのリノール酸と同じでしょうか。

上野川 がんについてですが、一般的には脂肪酸は免疫応答系に対して阻害的に働き、逆にがんを誘発しやすいと認識されています。ところが、構造が違ってくると逆に抑えてしまうということですね。

山内 そのようです。

山内*** 実験動物に共役リノール酸を与えると、リノール酸が減少します。

上野川 構造がちょっと変わっただけでいろいろな生理作用がみられるということですね。現在、アメリカなどでサプリメントとして売られているというのは、そういう効果をねらっているのですか。

山内 アメリカではボディビルをやっている人たちが体脂肪を減らすために用いることが多いようです。

上野川 そうすると、異性体は構造が違うだけで代謝のされ方が

柴田 不飽和脂肪酸についてはn-3とn-6の比率が問題にされており、その比率がリノール酸が4割程度であればよいのですが、それ以上に増えてくると発がん性やアレルギーなどが問題になると指摘されています。そのため、日本などでもアメリカの真似をしてリノール酸ブームになったことは、非常に問題であったといわれています。ですから、脂肪酸の性質によってその効果はいろいろ違うのだと思います。

不飽和脂肪酸と多価不飽和脂肪酸の比率はほぼ1対1がよいとされていますが、多価不飽和脂肪酸の中でもn-3とn-6については意見がかなりあるようです。いずれにしても、今後、共役リノール酸の研究が進み、がんやアレルギー、老化などに対する作用や役割がはっきりしてくれば、食肉の意義がもっと明確になるのではないかと思います。

動脈硬化を予防するためには、飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸、一価

藤巻 山内先生のお話は、脂肪酸についての新しい切り口の1つであり、今後のご研究の発展を期待したいと思います。

ビタミンE 大量投与による新たな作用の可能性

藤巻 近年、今まで知られていなかったビタミンの働きということで、“Beyond Vitamins”という考え方が注目されていますが、この“Beyond Vitamins”につきまして五十嵐先生にご報告いただきました。ご意見をいただきたいと思えます。

五十嵐 ビタミンCの大量投与の意義はインサイドビタミンとしての効果です。α-tocopherol transfer protein (α-TTP)の脳内での発現が悪い場合には、ビタミンEの大量投与によって、脳幹に必ず関門がありますからすべてが通るわけではありませんが、脳内へ取り込まれます。α-TTPをノックアウトしたマウスをつくると、胎盤が正常に発育せずに流産したりしますが、そういうマウスでも、大量にビタミンEを投与すると胎盤が正常に形成されるということがあります。

ビタミンCとEの抗酸化作用

福場 ビタミンの大量投与について、最初に提唱したのはLinus Paulingだろうと思います。PaulingはビタミンCの大量投与は、かぜの予防あるいはがんの予防に有効であるとしましたが、これは“Inside Vitamins”と考えるのですか、それとも“Beyond Vitamins”と考えるのですか。

ビタミンEの大量投与によって、実際にはビタミンEが十分に行かなかったところに行くようになったのかどうか、そのメカニズムに関しては検討しておりません

* 九州大学名誉教授
深澤利行

** 財団法人日本食品分析センター学術顧問
小川益男

*** 宮崎大学農学部教授
山内 清

が、そのような可能性もあると考えています。

高田 『ポーリングの生涯』という書籍によると、PaulingがビタミンCの大量療法の効果について主張したのは、酸化が細胞障害を引き起こすということが明らかになる前の話なんですね。その後ビタミンCが酸化に対する抗酸化作用を示すということがわかってきます。ただ、私が文献的に知ったところでは、ビタミンCとビタミンEを比較した場合に、抗酸化あるいは心筋梗塞に対する予防効果については、ビタミンEのほうがより効果的だとするものが多いような印象があるのですが、いかがでしょうか。

五十嵐 両者を比較するうえでの1つの問題点は、動物実験ではビタミンCの場合はモルモットを使うことがあげられます。現在、ビタミンCの合成不能なODSラットというものがありますが、そういうラットを使ってやれば、比較は可能と思いますが、実際にはビタミンCを体内で合成してしまう動物がほとんどです。人間をはじめとした霊長類など一部の動物だけがビタミンCの合成ができない。そのへんの動物実験の難しさが伴っていて、ビタミンCの効果をラットで通常の実験のように検討することは、多分できないのではないかと思います。そうするとビタミンEのほうが、その作用について見やすいという話になります。**福場** もう1つの問題としては、ビタミンCは水溶性であり、Eは

脂溶性であるということで、その発現の問題が出てきて、同じレベルで両者を比較できないということに問題があるのではないかと思います。いかがでしょうか。

五十嵐 水溶性、脂溶性の影響はあると思います。いろいろなデータを検討すると、ビタミンCとEの協力作用についての報告が多く、ビタミンCが背景にあってEも効いているという話もありますので、CとEの協力作用についても考えなければいけないと思います。私は、CとEを同時に摂取するのがいいのではないかと考えています。

動脈硬化とビタミンEの予防効果

板倉 ビタミンEと動脈硬化や冠動脈疾患の関係についての解釈は混乱しているようですが、現在、動脈硬化の大規模疫学試験では、心筋梗塞など冠動脈疾患の発症率で比較していますね。そういう試験をみると、ビタミンEはコレステロールにはあまり大きな影響は与えないけれども動脈硬化の発症率が低かったという報告があり、また、HOPEという試験では、ビタミンEと降圧薬の併用であまり効果がなかったというような結果だったと思います。

五十嵐 ビタミンEと動脈硬化、あるいは冠動脈疾患との関係については、疫学的にはきちんとした結論が出ていません。心臓病に効くという場合も、例えば再発防止に効いたという場合についても、

致命的な病態には効果がなかったけれども、軽症の場合には奏功したという報告もあります。そこところは疫学的に介入試験的にやってみても、きちんと一致した

結果が出ているわけではありません。ただ全般的にいうとビタミンEが効果的であったとする報告のほ



服部俊治氏

コラーゲンの生成と生理機能

藤巻 それでは最後になりましたが、服部先生にご報告いただきましたコラーゲンの機能について、ご発言をお願いいたします。

コラーゲンの摂取と生体における吸収

柴田 疫学的にみると、コラーゲンをたくさん摂取しているような地域の人々は皮膚などの状態がいいという印象を受けました。しかし、コラーゲンはアミノ酸組成からみると決してよくないわけですね。この何年間の研究の動向からは、吸収されるのはアミノ酸だけではなくてペプチドでも吸収されることが明らかになり、生理活性の問題がにわかに注目されるようになったと思います。ペプチドになったものを食べると、体の中のコラーゲンの生成にポジティブな効果があると理解してよろしいでしょうか。

服部* ご指摘のとおり、コラーゲンには必須アミノ酸もないものがあります。細胞レベルでの試験では、ウシ血清アルブミンの分解物とコラーゲン由来のアミノ酸を入れてコラーゲン由来の合成を調

べると、合成はコラーゲンのアミノ酸を入れたもののほうが2倍くらい多いという実験結果があります。食べる実験は非常にラフなものしかないのですが、骨密度が上がったという報告があります。しかし、対照群がきちんとしていないので、はっきりしたことはいえ

ないと思います。**柴田** ペプチドがドリンク剤などに使われるようになってきたのは、バイオアベイラビリティがペプチドにもあることがわかってきてからですか。その前からそういう商品はどんどん開発されてきましたが、どういう根拠でそれが認められていたのでしょうか。

服部 確かにペプチドで入るということもありますし、そのペプチドが生理活性を持ちうるとか、コラーゲン合成を促進するとか、細胞レベルでシグナルとして働いているということがありますので、そのへんはもう少しはっきりとさせなければいけないと思います。

皮膚に対する保湿性がよく、粘調性も高いコラーゲン

高田 現在、コラーゲンは化粧品

* ニッポバイオマトリックス研究所プロジェクトリーダー
服部俊治

に使われていますが、どのような効果があるのでしょうか。

服部 防腐剤などが何も入っていない天然のたんぱく質で、非常に保湿性がよく、粘調性も高いので、そのまま何も入れなくても基礎化粧品として使えるということがあります。

アミノ酸組成からいっても親水性が高いので保水性がよいのですが、軽度のアトピー性皮膚炎などは保水性をよくするだけでも治る場合があります、実際にコラーゲンだけでよくなった例があります。

コラーゲンが皮膚に入っていくのかという問題もありますが、傷があれば必ず入っていくわけで、怪我が早く治ったという実験成績はいくつかあります。それから、少なくとも毛穴の一番下までは到達しますので、そこで何か有益な作用があるのではないかと期待はしています。また、疎水性のあるところ、親水性のあるところが縞

状にあって適当なミセルをつくるため、うまい具合に皮膚になじんで体を守るのではないかということもいわれています。

コラーゲンの分解について

板倉 プリオンもコラーゲンもたんぱく質分解酵素に対して非常に抵抗性があるということです。ヒトの消化酵素ではほとんど分解されないと考えてよろしいですね。ヒトの腸管はある程度高分子のたんぱく質も吸収しますが、ゼラチンやコラーゲンはどのくらいの分子量のペプチドになれば吸収される可能性が考えられるのでしょうか。

服部 コラーゲンは分解されにくいのですが、ゼラチンは非常によく分解されます。まず、ペプシンによって10万のものが1,2万の大きさになります。しかも非常に不思議なことに、ペプシンで切るとアレルゲン性が急に下がります。さらに、腸管でトリプシンやキモトリプシンで処理されると、数千以下の非常に小さいペプチドになりますので、ほかのたんぱく質より消化が速いと思われれます。

食肉を原料とする機能性食品の開発 動向—特に微生物を利用した新しい食肉製品の可能性—

北里大学獣医畜産学部助教授

有原 圭三



厚生労働省の認可による特定保健用食品^{*}は現在、約250種類くらいありますが、食肉製品関連のものとしてはソーセージ類が5種類、ハンバーグ類が2種類、ミートボールが1種類の計8品目が認可されているのみです。現在、いくつかの食肉製品関係の機能性食品が研究・開発されており、これから徐々に製品として発展していくことが予想されます。その中には肝機能向上食品、高齢者向け食品、アレルギー除去食品、さらに現在、われわれが研究しているプロバイオティクスの導入、つまり生体に有益な乳酸菌などの微生物を使用した食肉製品の開発などがあげられます。乳酸菌を利用した発酵豚肉ホモジネイトを用いた検討では、胃潰瘍予防作用、抗酸化作用のほか、がんの発生に関係する細胞のDNA損傷に対する抑制作用が認められました。

※ 特定保健用食品

その成分が健康に有用な働きがあると厚生労働省が認め、「健康表示」をつけることを許可された食品。

■微生物を利用した食肉製品

わが国では微生物を利用した食肉製品はまだあまり馴染みがありませんが、欧米では多様な発酵食肉製品が作られています^{2,5,12)}。それらは機能性食品として開発されたものではありませんが、ヨーグルトやチーズと同等の地位を獲得しています。これらの製品の中には、様々な生理活性成分が含まれていることが推測されます。

わが国においても、健康志向や高齢化社会を背景とした様々なニーズに即した機能性の付与による機能性食肉製品の発展が期待できます^{3,4,8)}。

食肉製品に微生物を利用する意義としては、貯蔵性向上、風味付与、組織改善、発色促進などがあげられますが、微生物の利用には大きく2通りの方法があります。1つは微生物そのもの

を使用して発酵させる方法、2つ目は微生物の産生する酵素を利用する方法です。

微生物による発酵では、基本的に欧米タイプの発酵食肉製品があげられ、機能性を導入するためにプロバイオティック乳酸菌を利用することが考えられます。また伝統的製品の機能性食品としての評価も重要と考えます。

プロバイオティクス(Probiotics)とは、ヒトや動物に経口投与される生きて微生物で、ビフィズス菌やアシドフィルス菌といった体に有益な腸内乳酸菌等を指し、これらの摂取により消化管内微生物の改善が行われ、われわれ宿主に有益な効果をもたらします^{1,15)}。

われわれは食肉製品へのプロバイオティック乳酸菌の利用を目的として、1994年から研究を開始しました。多数の乳酸菌の種類の中から *Lactobacillus rhamnosus* FERM P-15120 という、食塩・亜硝酸塩耐性、胃酸・胆汁酸耐性の乳酸菌を見つけることができ、この乳酸菌の使用により組成、色調、風味に優れた製品が期待でき、現在、製品開発を進めています^{7,9,10,14)}。

民間企業と共同で開発した、プロバイオティック乳酸菌 (*L. rhamnosus*) を利用したプレットンという商品は、スプレッドタイプで高齢者用食品の許可を取得し、咀嚼・嚥下困難者用食品として利用されています。

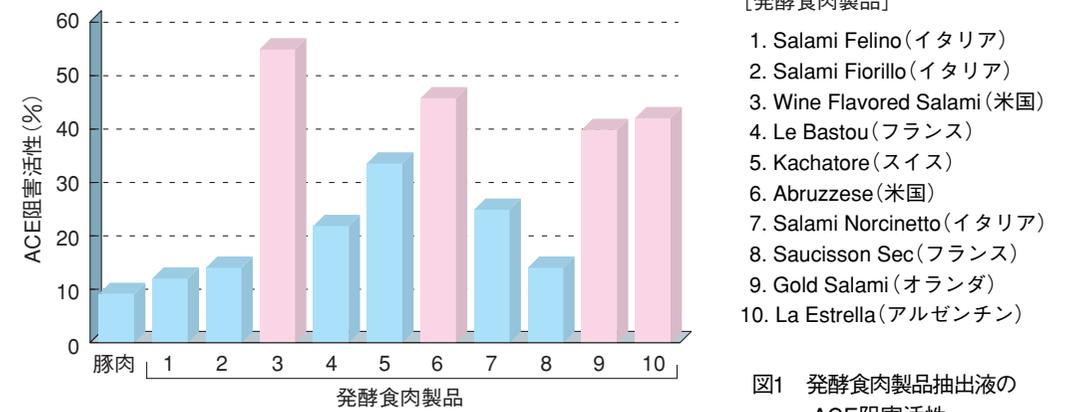
■伝統的食肉製品の機能性食品としての評価

発酵食肉製品では微生物の関与によって種々の成分が産生されていることが推測されますが、われわれは、発酵食肉製品の保健的機能性として、発酵・成熟中における生理活性物質の生成に注目しました。特に食肉たんぱく質が筋肉、微生物由来のプロテアーゼによって分解され、生理活性ペプチドが生成されているという観点から研究を進めてきました⁷⁾。

まず既存の発酵食肉製品について、欧米で市販されている10種類を用いて検討を行いました。各種市販発酵食肉製品のSDS-PAGE(電気泳動/

SDS-polyacrylamide gel electrophoresis) 像の比較では、たんぱく質がほとんど分解されていない製品もあれば、微生物あるいは食肉中のプロテアーゼの作用によるたんぱく質の分解が進んでいるものもみられました。

10種類の発酵食肉製品の抽出液について、血圧降下作用の指標としてACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害活性の検討を行った結果、豚肉そのものにはほとんどACE阻害活性は認められませんでした。製品によっては3番、6番、9番、10番のように極めて高いACE阻害活性を示すものも認められました(図1)。しかし、ACE阻害活



- [発酵食肉製品]
1. Salami Felino(イタリア)
 2. Salami Fiorillo(イタリア)
 3. Wine Flavored Salami(米国)
 4. Le Bastou(フランス)
 5. Kachatore(スイス)
 6. Abruzzese(米国)
 7. Salami Norcinetto(イタリア)
 8. Saucisson Sec(フランス)
 9. Gold Salami(オランダ)
 10. La Estrella(アルゼンチン)

図1 発酵食肉製品抽出液のACE阻害活性

図2 発酵食肉製品抽出液の抗酸化活性(ラジカル消去能)



性は、たんぱく質の分解が進んだ製品が必ずしも高いわけではなく、過度に分解が進展すると活性はむしろ低下します。次に発酵食肉製品抽出液の抗酸化活性について、ラジカル消去能を調べました。2番、10番の製品に高い抗酸化活性が認められましたが、どのような成分が関与しているのか、現在継続して研究を行っているところです(図2)。

■微生物酵素による食肉たんぱく質からの生理活性ペプチドの生成とその効果

微生物の産生する酵素を利用した食肉たんぱく質からの生理活性ペプチドの生成について、

高血圧自然発症ラット(SHR)を使用していくつかの実験を行いました^{6,11,13}。

その結果、食肉たんぱく質(ミオシン)由来の新規血圧降下ペプチドの発見に至りました。これらのペプチドはSHRを用いた実験系で顕著な血圧降下作用が認められました(表1)。

豚肉のホモジネイトに乳酸菌(*Lactobacillus* sp)を接種して、発酵ホモジネイトを実験的に作成

し、そのたんぱく質の分解程度や生理活性ペプチドの生成について検討しました。乳酸発酵豚肉ホモジネイトの電気泳動像からは*L. bulgaricus*と*L. helveticus*とでは分解の様相も異なります。 *L. bulgaricus*は*L. helveticus*と比較して高度の分解が認められますが、ACE阻害活性を検討すると、分解があまり進んでいない*L. helveticus*の活性が高く、生理活性の程度は必ずしも分解程度を反映していません(図3)。

乳酸菌発酵豚肉ホモジネイトの生理活性作用としては、血圧降下、抗酸化活性、細胞DNA損傷予防、ストレス性胃潰瘍予防作用などがあります。ストレス性胃潰瘍予防作用についてラットを用い、検討を行いました。ストレスを負荷しないコントロール群の胃粘膜に潰瘍は発生しませんが、水浸拘束ストレスを与えると潰瘍ができます。水浸拘束ストレス負荷ラットにPBS(phosphate buffered saline)を投与した群と、乳

表1 ミオシン由来の新規血圧降下ペプチド

アミノ酸配列	血圧降下値(mmHg)
Met-Asn-Pro-Pro-Lys	-23.4±3.0*
Met-Asn-Pro	-19.6±3.5*
Asn-Pro-Pro	-17.6±6.7
Pro-Pro-Lys	-24.7±2.9*
Ile-Thr-Thr-Asn-Pro	-21.0±3.1*
Ile-Thr-Thr	-6.8±6.0
Thr-Thr-Asn	-11.4±3.4
Thr-Asn-Pro	-11.1±2.8

*p<0.01

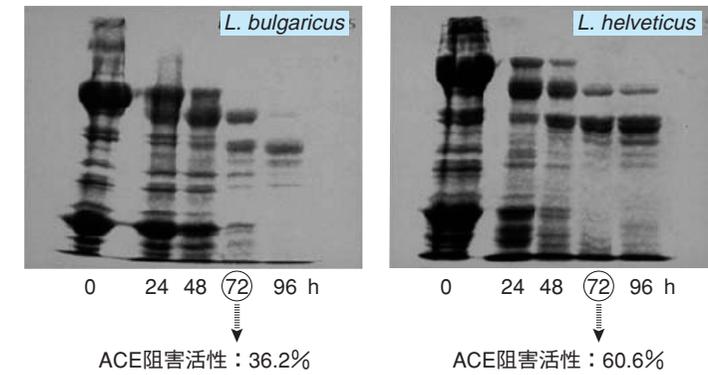
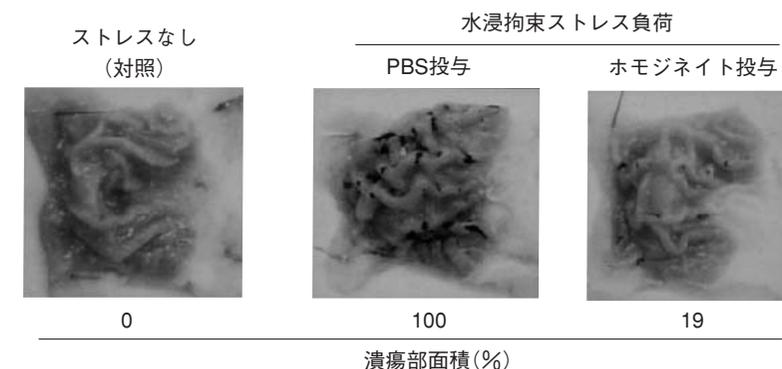


図3 乳酸発酵豚肉ホモジネイトのSDS-PAGE像



(7日間投与後に水浸拘束ストレス負荷)

図4 乳酸発酵豚肉ホモジネイト投与による胃潰瘍形成予防

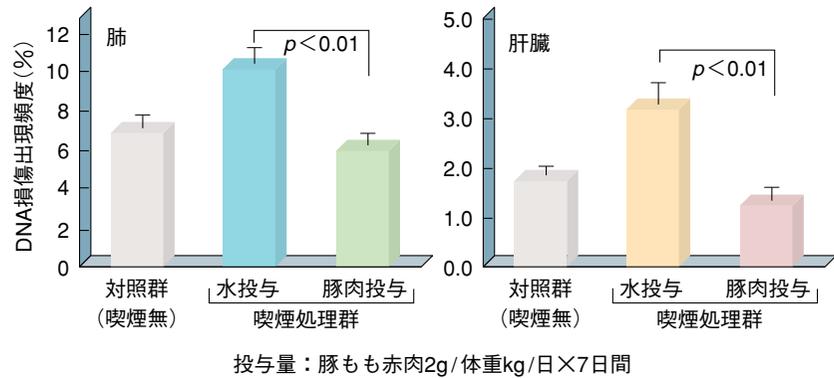


図5 発酵豚肉ホモジネイト投与による細胞DNAの損傷抑制

酸発酵豚肉ホモジネイトを7日間投与した群に分けて潰瘍の発現状況をみると、PBS投与に比べ、乳酸発酵豚肉ホモジネイト投与ラットのストレス性胃潰瘍の発現が少なく、乳酸発酵豚肉ホモジネイトに潰瘍の予防効果がみられました(図4)。

次に乳酸発酵豚肉ホモジネイトによる、細胞DNA損傷予防作用について検討しました。

実験は7週齢のマウスを使用し、発酵豚肉ホモジネイトを1日1回、7日間投与した後、たばこ主流煙暴露を行い、暴露終了後、肺・肝臓を摘出し、細胞DNAの損傷程度を計測しました。

その結果、肺、肝臓ともに、発酵豚肉ホモジネイトを投与した群では、PBS投与群に対して有意なDNA損傷出現頻度の抑制が認められました(図5)。

■おわりに

われわれは、プロバイオティック乳酸菌の利用、伝統的食の機能性食品としての評価、あるいはプロテアーゼによる生理活性ペプチドの生成とその利用という方法により、微生物を利用した機能性食肉製品の開発につながる研究を行ってきました。

将来の方向性としては、食肉ならではの素材を生かした機能性の付与、すなわちおいしさと機能性の調和が重要と考えます。発酵食肉製品そのものは日本での普及はまだ不十分であり、健康志向や高齢化社会におけるニーズに対応できる、様々な機能性を付与した、ヨーロッパ型の発酵食肉製品の開発・普及も重要と考えます。

文献

- 1) 有原圭三: プロバイオティック乳酸菌の食肉製品への利用. 食肉の科学, 38:47-56, 1997.
- 2) 有原圭三: 食肉製品にも乳酸菌の利用を! ミートジャーナル, 34(5):135-141, 1997.
- 3) 有原圭三: 乳・肉・卵の機能性食品としての展開 (1) - 畜産食品領域における特定保健用食品 -. 畜産の研究, 52:459-465, 1998.
- 4) 有原圭三: 乳・肉・卵の機能性食品としての展開 (2) - 機能性畜産食品の現状と展望 -. 畜産の研究, 52:575-584, 1998.
- 5) 有原圭三: 乳・肉・卵のプロバイオティック乳酸菌の利用. ミルクサイエンス, 49:183-188, 2000.
- 6) 有原圭三, 中島靖好, 伊藤良: 食肉タンパク質のプロテアーゼ分解により生成する血圧降下ペプチド. 食肉の科学, 41:118-120, 2001.
- 7) 有原圭三: 微生物を利用した新しいタイプの食肉製品の開発. 畜産の情報, 140:18-26, 2001.
- 8) 有原圭三: 乳・肉・卵を原料とする機能性食品の開発動向. 畜産コンサルタント, 37(6):10-16, 2001.
- 9) Arihara, K., Ota, H., Itoh, M., Kondo, Y., Sameshima, T., Yamanaka, H.: Application of *Lactobacillus acidophilus* group lactic acid bacteria to meat fermentation. *J. Food Sci.*, 63:544-547, 1998.
- 10) Arihara, K., Itoh, M.: UV-induced *Lactobacillus gasseri* mutants resisting sodium chloride and sodium nitrite for meat fermentation. *Int. J. Food Microbiol.*, 56:227-230, 2000.
- 11) Arihara, K., Nakashima, Y., Mukai, T., Ishikawa, S., Itoh, M.: Peptide inhibitors for angiotensin I-converting enzyme from enzymatic hydrolysates of porcine skeletal muscle proteins. *Meat Sci.*, 57: 319-324, 2000.
- 12) Campbell-Platt, G., Cook, P. E.: Fermented meats. Blackie Academic & Professional, Glasgow, UK, 1995.
- 13) Nakashima, Y., Arihara, K., Sasaki, A., Mio, H., Ishikawa, S., Itoh, M.: Antihypertensive activities of peptides derived from porcine skeletal muscle myosin in spontaneously hypertensive rats. *J. Food Sci.*, (in press), 2002.
- 14) Sameshima, T., Magome, C., Takeshita, K., Arihara, K., Itoh, M., Kondo, Y.: Effect of intestinal *Lactobacillus* starter cultures on the behaviour of *Staphylococcus aureus* in fermented sausage. *Int. J. Food Microbiol.*, 41:1-7, 1998.
- 15) Tannock, G. W.: Probiotics, a critical review. Horizon Scientific Press, Wymondham, UK, 1999.

食肉に含まれるアレルギー物質について

新潟大学農学部応用生物化学科教授
鈴木 敦士



● Summary

牛肉アレルギー患者には、分子量約6万7,000のたんぱく質に強力な反応を示すtype1と、分子量約20万と、約6万の各たんぱく質に反応を示すtype2の2つのタイプがみられます。それぞれのたんぱく質の同定を行った結果、分子量約6万7,000のたんぱく質はウシ血清アルブミン、約6万のたんぱく質はγグロブリンであり、これらの2つが牛肉アレルギーのアレルゲンであることが示唆されました。牛肉抽出物を加熱および高圧によって処理し、牛肉のアレルゲン性の変化について検討した結果、100℃加熱処理で抗体反応の減少が認められ、加熱処理後に生じたたんぱく質凝固物を完全に除去することができれば、食肉のアレルゲン性の低減化は可能であることが明らかとなりました。

● Key words

食物アレルギー 牛肉アレルギー ELISA法 アレルゲン イムノブロット法
ウシ血清アルブミン(BSA) ウシγグロブリン(BGG)

1. 食肉アレルギーの発生傾向

近年、わが国の食物アレルギー患者の数は、増加の傾向が強く認められます。平成12年12月に発表された厚生省(当時)研究班の調査結果から、深刻な食物アレルギーの原因になる可能性があることから、原料表示の対象となる食品として24品目があげられ、平成13年

4月から、加工原料に使用する場合の表示が義務づけられています(表1)。

食肉アレルギーの発生傾向について、新潟大学保健管理センターの健康診断を受診した2,369人(男性1,119人、女性1,250人)を対象に調査を行い、食物アレルギーの経

験があると答えた40人の血清について、各食肉に対する抗体反応の強度をELISA法(enzyme-linked immunosorbent assay/酵素免疫測定法)によって検討しました。質問項目は、年齢、性別の他、食物アレルギーに関連した該当項目にチェックや具体的内容を記入する

形式を用いました。
調査当時、食物アレルギーがある、あるいは経験したことのある

人は252例(10.64%)で、原因食品は鶏卵が最も多く、次いで貝・甲殻類、魚、食肉の順で、果物や穀

類も予想以上の例数が認められました(表2)。
食物アレルギーの経験があると

表1 食物アレルギーを考慮して原料表示の対象となった食品

原料表示の対象となる食品			
卵	(179)	イカ	(9)
牛乳	(161)	豚肉	(8)
小麦	(99)	鶏肉	(7)
ソバ	(59)	サケ	(6)
エビ	(31)	モモ	(6)
ピーナッツ	(19)	カニ	(5)
大豆	(14)	オレンジ	(5)
キウイ	(14)	クルミ	(4)
牛肉	(12)	ヤマイモ	(4)
チーズ	(11)	リンゴ	(4)
イクラ	(10)	マツタケ	(4)
サバ	(9)	アワビ	(4)

()は厚生省(当時)研究班の調査で深刻なアレルギーの原因とされた症例数

表2 食物アレルギーの発生頻度

食品	例数(現在, 過去)	%*	%**
食肉	27 (2, 25)	10.71	1.14
食肉加工品	6 (1, 5)	2.38	0.25
乳製品	26 (2, 24)	10.31	1.1
鶏卵	64 (5, 59)	25.39	2.7
魚	28 (6, 22)	11.11	1.01
貝・甲殻類	40 (11, 29)	15.87	1.68
穀類	20 (14, 6)	7.93	0.84
果物・野菜	23 (6, 17)	9.12	0.97
その他の食物	18 (4, 14)	7.14	0.75
合計 総計	252 (51, 201) 2,369		10.64

*: 食物アレルギーの経験ありの回答数における食物アレルギーの発生頻度

** : 全対象者における食物アレルギーの発生頻度

2. アレルギーについて

答えた人のアレルギーの初発時期は、幼児から小学校高学年(5~12歳)が最も多く、原因食品は卵、貝・甲殻類、魚、乳製品、果物の順で多く認められました。食物アレルギーは、原因食品にかかわらず、腸管機能が未発達な低年齢時に頻発し、成長にしたがって減少していくことが明らかです。

食肉アレルギーの原因となった食肉の種類については鶏肉が41%と最も多く、牛肉および2種類以上の食肉を用いた食肉製品が各22%、豚肉が15%でした。2種類以上の食肉による食肉製品については、ソーセージ等で使われるその他のたんぱく質の関与も否定できません。

次に、食物アレルギー経験者について牛肉、豚肉、鶏肉の抽出物に対する抗体反応について検討した結果、全体的に牛肉抽出物に対してアレルギー反応を示し、特に鶏卵に対してアレルギー症状を示すと答えた症例でも、強い反応を示す結果が得られました(図1)。

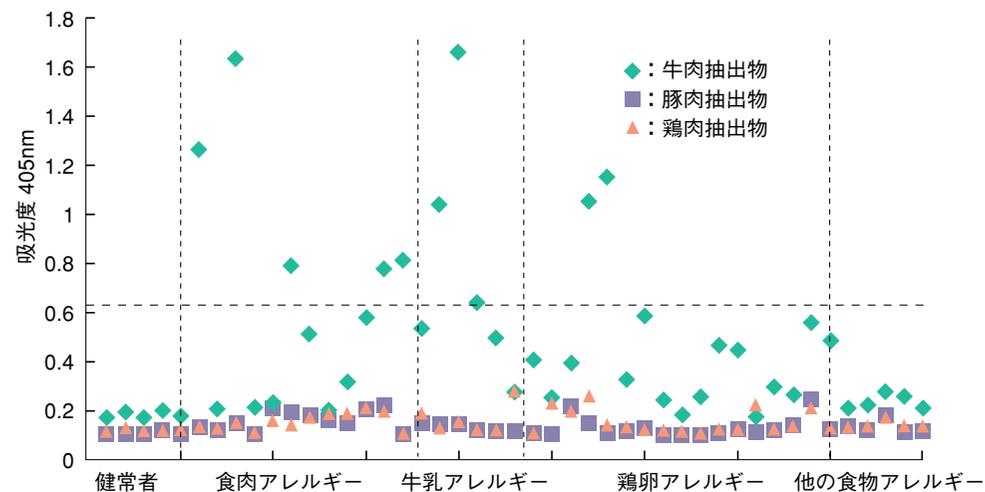


図1 食物アレルギー経験者の血清を用いたELISAの結果

2. 牛肉アレルギーの原因となるアレルゲン

食物アレルギー経験者の血清では、牛肉の抽出物に対する抗体反応が強力であることから、牛肉中のアレルゲンの同定を行いました。

新潟県立吉田病院で受診し、RAST法(radio allergosolvent test/

放射性アレルギー吸着試験)でアレルギー症状を認め、実際にアレルギー外来で治療を受けている牛肉アレルギー症例10例の血清の供与を受け、ELISA法で牛肉、豚肉、鶏肉の各抽出物に対する抗体反応について検討しました。牛肉

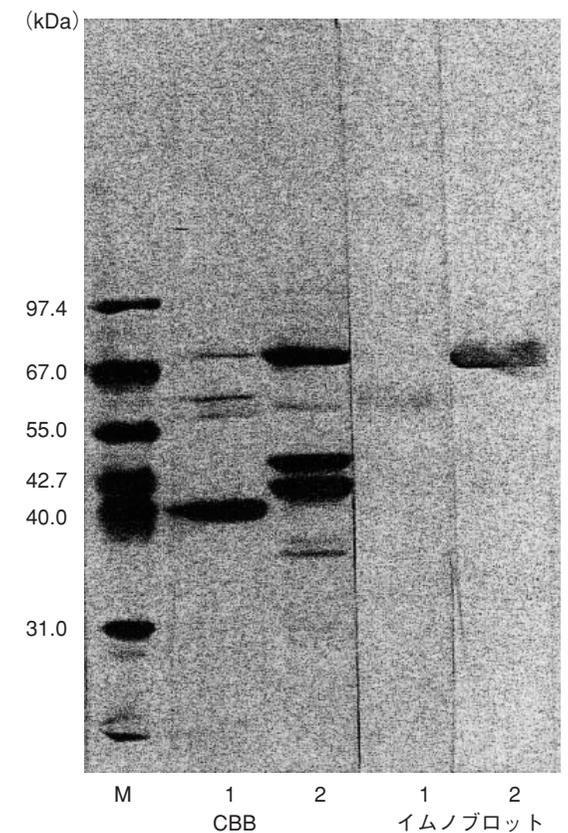
抽出物には強力な反応を示しましたが、豚肉、鶏肉の各抽出物には健常者と同程度の反応でした。

牛肉抽出物中のたんぱく質をイムノブロット法(immunoblot method/ウエスタンブロット法)で検出し、どのたんぱく質が患者血

清に反応するかを検討した結果、水溶性たんぱく質に対する反応が認められましたが、筋原線維たんぱく質に対する反応は認められませんでした。牛肉アレルギー患者は分子量約6万7,000のたんぱく質に強力な反応を示すtype1と、分子量約20万のたんぱく質と、約6万のたんぱく質に反応を示すtype2の2つのタイプがみられることがわかり、10例中7例はtype1で、3例がtype2でした。

牛肉抽出液中に含まれるたんぱく質について、Sephadex G-200クロマトグラフィーによる溶出結果を検討したところ、type1ではフラクション35、43で強力な反応を示し、type2では、フラクション35で強力な反応を示しました。そこで、フラクション43に対するtype1、フラクション35に対するtype2の各患者血清の反応をイムノブロット法で検討した結果、type1では分子量約6万7,000の位置で強く反応し、type2では分子量約6万の位置で弱い反応を示しました(図2)。

分子量約6万7,000のたんぱく質は、ウシ血清アルブミン(BSA: bovine serum albumin)、分子量約6万のたんぱく質は、ウシγグロブリン(BGG:bovine gamma globlin)と推測され、実際にピュアなBSA、およびBGGを電気泳動にかけ、さらにイムノブロット法で検討した結果、type1はBSAで反応し、type2はBGGに反応することが認められました。



CBB: Coomassie Brilliant Blue染色(牛肉抽出物を電気泳動で分離した後、CBBで染色したもの。抽出物を構成する全たんぱく質を示す。)

- M: 分子量マーカー
 - 1: フラクション35番のたんぱく質
 - 2: フラクション43番のたんぱく質
- イムノブロット
- 1: type 2 患者血清のフラクション35番のたんぱく質に対する抗体反応
 - 2: type 1 患者血清のフラクション43番のたんぱく質に対する抗体反応

図2 牛肉アレルギーのtype1, type2患者血清におけるフラクション番号35, 43のたんぱく質に対する抗体反応

3. 牛肉アレルギーの物理的処理によるアレルギー性の変化

次に牛肉抽出物を加熱および高圧によって処理し、牛肉のアレルギー性の変化について検討を行いました。

牛肉抽出液を60℃で10~30分、100℃で5~30分加熱処理した後、

SDS-PAGE (SDS-polyacrylamide gel electrophoresis) でたんぱく質の分離を行い、牛肉アレルギー患者血清を用いて、イムノブロット法にて検討を行った結果、60℃加熱と比較して100℃加熱処理で

は、抗体反応の減少が認められました(図3)。加熱処理後に生じた、たんぱく質凝固物を完全に除去できれば、食肉のアレルギー性の低減化は可能という印象が得られました。しかし、牛肉抽出物の

高圧処理では、0、200、400、600MPaで各10分間の高圧処理によっても、アレルギー性の減少は

認められませんでした。牛肉抽出物の酵素処理については、パパインとトリプシンの使用

により、アレルギー性が減少することが認められています。

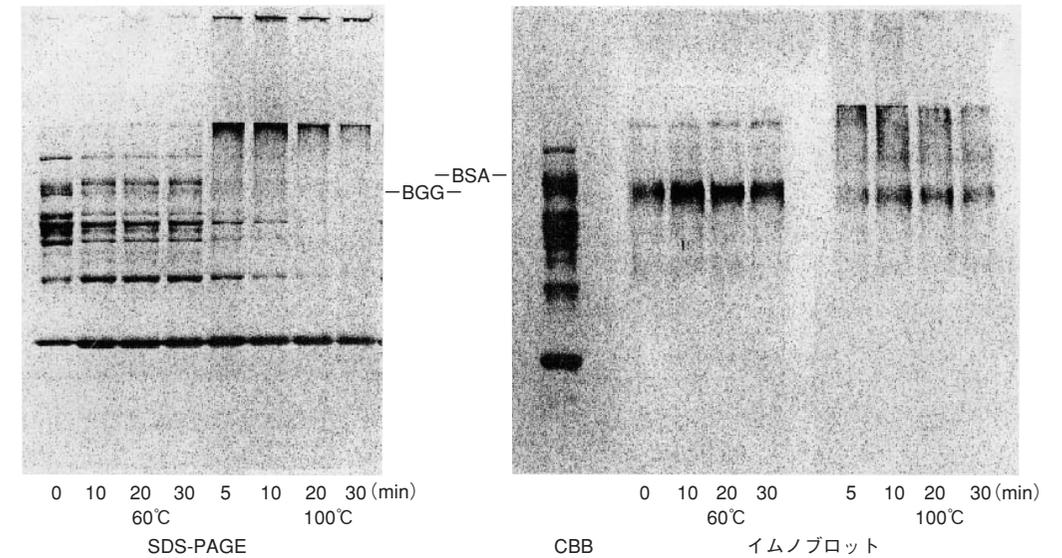


図3 加熱処理した牛肉抽出物のたんぱく質の電気泳動像と牛肉アレルギー患者血清との抗体反応

おわりに

現在、食肉そのものによってアレルギーを起こす人が少数ではあるが認められ、アレルギー素因を持つ人が摂取しても安全な低アレルギーあるいはアレルギーを除去した食肉製品の開発が求められて

います。これまで、食肉のアレルギーの本体は何か、その同定が不可欠であるところから、われわれは食肉が有するアレルギーの同定について研究を重ねてきました。アレルギー

が同定された後は、食肉からのアレルギー除去法として、加熱処理後の酵素処理、あるいは高圧処理後の酵素処理による、アレルギーの低減化についてさらに研究の進展が求められると考えます。

アレルギーと食品

東京大学大学院農学生命科学科教授
上野川 修一



● Summary

アレルギーは免疫系のバランスが崩れることによって生じると考えられ、その原因として食事やストレス、化学物質など様々な環境因子の関与のほか、最近では腸内細菌との関連が注目されています。細菌がグラム陽性か陰性かということが、アレルギーに異なった作用を示すことが判明し、グラム陽性である結核菌に感染した患者が多かった頃にはアレルギーの頻度が低かったということや、グラム陽性の各種腸内細菌はアレルギーに抑制的に働くTh1細胞を誘導することなどが明らかとなっています。

アレルギーを回避するためにはアレルギーの原因物質であるアレルゲンの除去も大事ですが、免疫系のバランスの正常化も重要で、そのためには人間の体に有益な腸内細菌を食品から摂取する、プロバイオティックスの導入も有効と考えられ、アレルギー予防の対策として期待できます。

● Key words

アレルギー 生体防御機構 腸内細菌 グラム陽性菌 Th1細胞 Th2細胞 プロバイオティックス アレルゲン IgE抗体 マスト細胞 MHC(主要組織適合遺伝子複合体)

1. アレルギーの頻度と発症要因

アレルギー疾患は治療に難渋するケースが多く、近年、社会的問題としても大きく取り上げられるようになってきました。特に食物ア

レルギーは、その原因食物を考慮した食品の成分表示義務ができたこと等からも注目されるようになりました。

アレルギーは、基本的には免疫系のバランス異常によって生じると考えられています。免疫系は、外部から侵入する細菌やウイル

ス、そしてがん細胞の発現などに対してリンパ球やNK細胞、抗体などを動員して戦い、生体にとって危険なものは排除するという生体防御の役割を担っています。しかし、通常は食物や腸内細菌などは体内で平和共存しており、免疫系の健全な機能によって健康な生活を送ることができます。

免疫系のバランス異常は、食生活のレベルダウン、ストレスの増加、化学物質など環境因子の影響

の他、最近では腸内細菌との関連が注目されています。1999年にBjoRKSTENらが、2歳の健常児およびアレルギー患児の腸内細菌について調査した結果、健常児ではグラム陽性の *Lactobacillus*系が多く、アレルギー患児の場合はグラム陰性の *Streptococcus aureus*が多く、このことは、腸内細菌がグラム陽性か陰性ということが、アレルギーの発症と関係することを示唆しています。

グラム陽性菌の *Lactobacillus*、*Bifidobacterium*などはわれわれの体に有益で、体内で共存し、免疫系との相互作用によりアレルギーを抑制するタイプの細胞であるT細胞(Th1タイプ)を誘導しています。一方、グラム陰性菌はアレルギーを引き起こしやすいT細胞(Th2タイプ)を誘導することが明らかとなっています。

2. 小児の食物アレルギー

かつて、小児の食物アレルギーは5歳くらいになるとほとんど治癒するといわれていました。しかし今では、成長によって病態が変

化し、アトピー性皮膚炎から気管支喘息やアレルギー性鼻炎などを次々と起こしていきやすいことが指摘されています。

食物アレルギーの発症児の年齢についてみると、発症時期は男女ともに0~3歳時点で集中しており(図1)、小児期の食物アレルギー

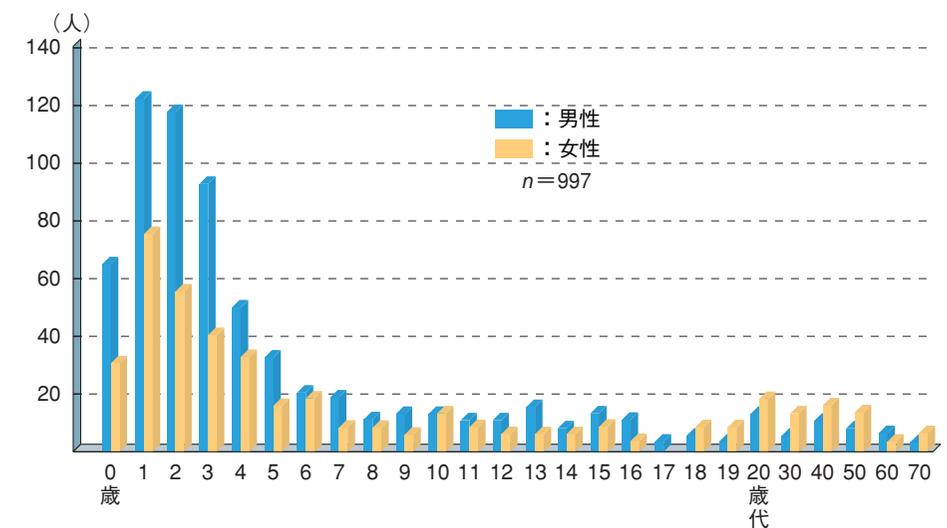


図1 アレルギー発症時性別・年齢

2. アレルギーについて

は、これ以降のアレルギーの発症や重症度に影響することから、特に重視されるようになってきました。

小児の食物アレルギーの原因となる食品別の割合についてみると、卵が28.2%と最も多く、次いで牛乳(19.4%)、小麦(10.9%)、ソバ(4.2%)、エビ(3.2%)の順となっています(図2)。牛肉、鶏

肉、豚肉などの食肉を原因とするアレルギーは1.0~1.3%とさほど多くありません。日本では、食物アレルゲンの頻度として上位2品目は卵、牛乳であり、これはアメリカと同じですが、アメリカに多いピーナッツアレルギーも増加傾向にあることから、日本の食生活は次第にアメリカの食生活に近づきつつあるとみられます。

アレルギーの症状別割合についてみると様々な症状の重複がみられますが、食物アレルギーでは圧倒的にアトピー性皮膚炎が多く、それを反映してか皮膚症状が91.3%認められ、以下、呼吸器症状(73.2%)、粘膜症状(68.0%)、消化器症状(60.4%)、ショック(59.5%)、神経症状(50.5%)の順となっています。

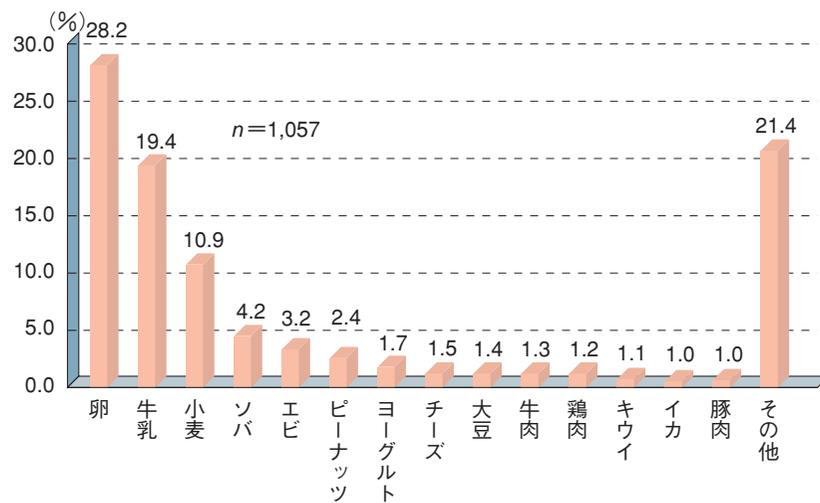


図2 アレルギーの原因となる食品アレルゲン別割合

3. アレルギーの発症機序

アレルゲンが体内に侵入すると、MHC(主要組織適合遺伝子複合体)クラスII分子(抗原)を発現する抗原提示細胞がこれを取り込み、抗原ペプチドをMHC抗原とともに抗原特異的T細胞に提示し、T細胞レセプターを活性化します。

またB細胞はアレルゲンの刺激を受けるとともに、活性化したT細胞の補助をも受けて成熟化し、抗体産生細胞として抗原特異的なIgE抗体を産生します。

抗原特異的IgE抗体は、マスト細胞というアレルギーの主役であ

る細胞表面に発現した、IgE抗体に親和性を持つ受容体(FcεRI)を介して結合し、これによってマスト細胞は抗原感作されます。抗原感作されたマスト細胞に、アレルゲンが受容体を介して結合すると、マスト細胞は活性化されて脱

顆粒を起こし、ロイコトリエン、プロスタグランジン、ヒスタミンなどの炎症性の化学伝達物質を放

出してアトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、下痢などのアレルギー症状を惹起すると

考えられています(図3)。

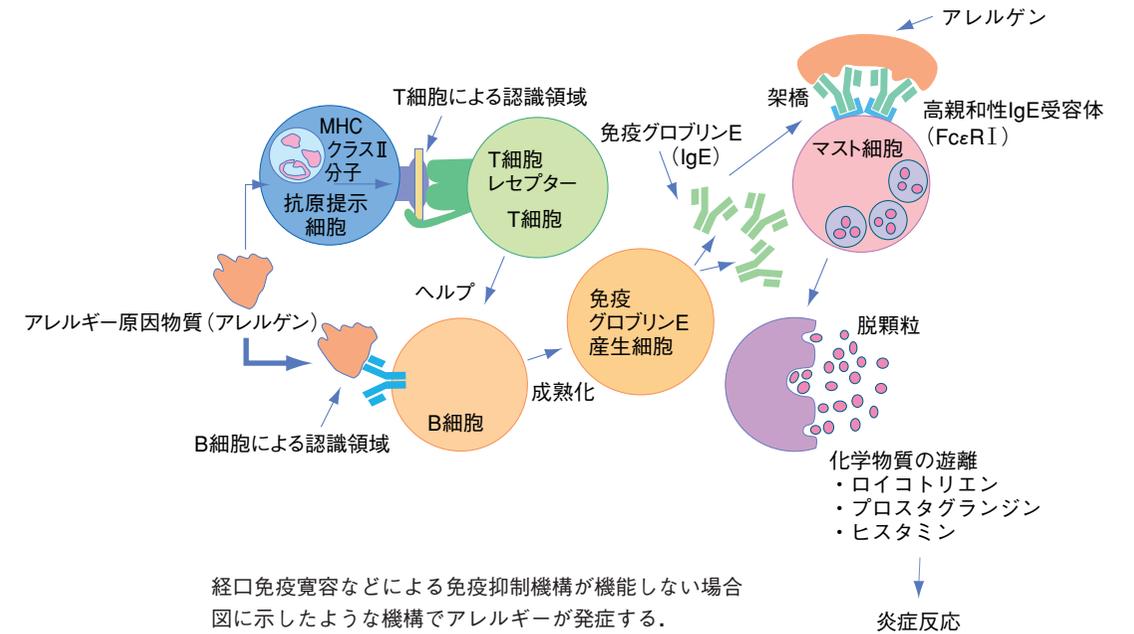


図3 アレルギー反応の分子機構

4. プロバイオティックスの導入によるアレルギーの抑制

近年、食物アレルギーが注目される中で、生体にとって有益な腸内細菌を食品として摂取するプロバイオティックスの導入によって、病原菌からの生体防御、がん細胞のサイズの縮小、抗体産生の増加、抗ウイルス活性やNK活性を持つ γ -IFNの産生などの効果が、動物実験で認められています。

Kallimakiらが2001年に、妊娠中の母親を対象としてプラセボ群と

腸内細菌である *Lactobacillus* 群に分けて経口投与し、2歳に到達時のアトピー性皮膚炎の発症率について検討した結果、プラセボ群では約50%にアトピー性の湿疹がみられましたが、*Lactobacillus* 群では約25%に抑制され、アレルギーに対するプロバイオティックスの抑制効果が認められています。

われわれは動物実験によって、*Lactobacillus casei*を経口的に投与

することが、アレルギーに最も関与するIgE抗体の産生を抑制し、Th1タイプのT細胞が産生する γ -IFNの産生の亢進、Th2タイプのT細胞が産生するIL-4、IL-5などのサイトカインの産生抑制の効果を示すこと(図4)、さらにアナフィラキシーショックに対しても抑制効果があることを確認しています(図5)。

おわりに

食物アレルギーが非常に複雑な免疫系の疾患であり、しかも食物がアレルギーの制御に大きな影響を与えていることは間違いありません。食物アレルギーに対するプロバイオティックス導入の意義や

有効性についての評価は認められているものの、具体的問題についてはさらにこれからの研究の進展を待ちたいと考えます。しかし、少なくとも食物はアレルギーの原因物質となるだけではなく、アレ

ルギーを抑制する食品もあり、食生活においてはこれらの視点から、摂取する食品を選択することも重要と考えられます。

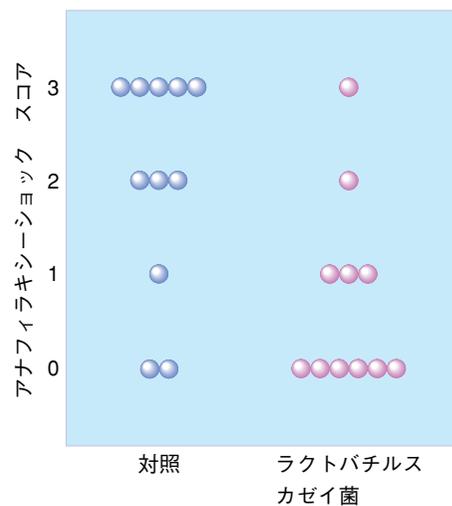
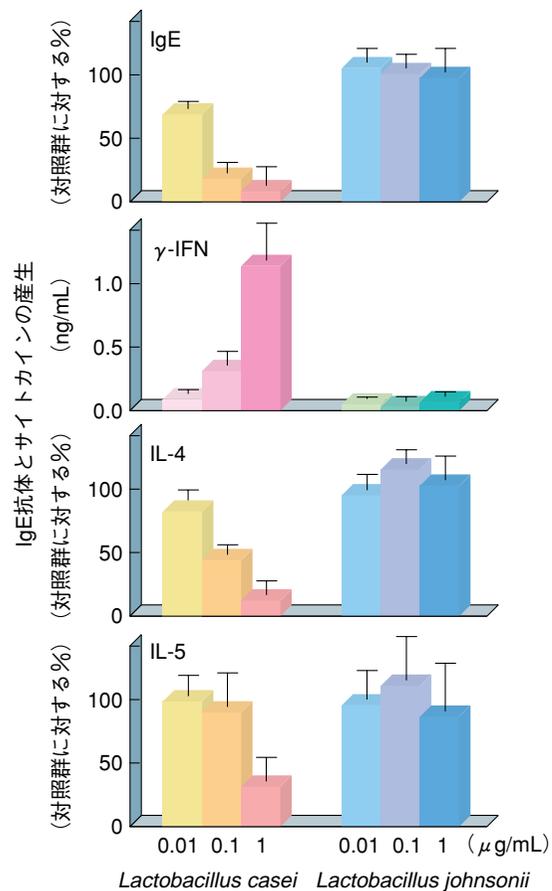


図5 プロバイオティックスによるアナフィラキシーの抑制

図4 *Lactobacillus casei*の経口投与によるIgE, γ -IFN, IL-4, IL-5産生への影響

DISCUSSION

アレルギーについて



鈴木敦士氏

藤巻* 第2章のテーマは“アレルギーについて”です。鈴木先生からは食肉とアレルギーについて、特に食肉に含まれるアレルゲンの研究についてご報告いただき、上野川先生からは食物アレルギーの原因や発症機序、そしてアレル

ギーを抑制する食品の研究についてご報告いただきました。

今日、アレルギーは、大変治療が難しい疾患の1つですが、ここで改めて食物や栄養摂取の面からアレルギーについて考えることも大事ではないかと思えます。

食物アレルギーとアレルゲンの分析

藤巻 初めに、食物アレルギーの中でも特に牛肉に関するアレルギーのご報告をいただきました、鈴木先生のお話につきまして、ご発言をお願いいたします。

複数の食品に反応する食物アレルギー

柴田** 鈴木先生の大学における調査で食物アレルギー反応を示した人の発生率が10%あまりというお話でしたが、これは過去、現在と全部合わせた数値で、実際には複数回答によるデータですね。

鈴木*** 複数回答が含まれています。

柴田 1人で複数の食物に対するアレルギーを示す人がかなり含まれていることが予測されるので、食物アレルギーを持つ人の実数で

は5%とか、8%程度になると思えます。

1人で動物性食品の複数にアレルギー反応を示す、あるいは動物性、植物性のいずれの食品にもアレルギーを示すという症例が増えていることが推測されます。それが免疫学的にどういう違いがあるかはわかりませんが、臨床的にも非常に興味深い問題だと思えます。

アレルゲンに感作した時期

服部**** ELISA法で調べられた抗体はIgEですか、IgGですか。

鈴木 IgEです。

服部 鶏肉とか豚肉など、食肉の種類にかかわらず、牛肉抽出物に対して全般的にIgEの反応は同じで、アレルギー反応を示すという

ことだったと思いますが、それについてはどのような解釈ができますか。

鈴木 アレルギーの既往歴といっても、問診なので患者の記憶が根拠となります。食肉に対するアレルギーも、どんな肉に対してアレルギーを起こしたのか、それがどの程度正確なのかは不明です。

服部 牛肉抽出物のアレルゲンはBSA（ウシ血清アルブミン）が主体だとすると、乳幼児のころに飲んだミルク中のBSAにまず感作されて、そのあと長ずるに及んで食肉中のBSAにアレルギー反応を起こすようになったという可能性が最も高いように思えるのですが。

鈴木 必ずしもそうではないようです。

服部 牛乳中にもBSAが多く検出されるのですが、BSAがアレルゲンとして感作された時期というのはわからないのでしょうか。

鈴木 問診の調査では、自分がアレルギーを発症したと記憶している時期を示したもので、アレルゲンとなる原因食物をいつごろ食べていたか、そのへんの事情について詳細はわかりません。

服部 ゼラチンアレルギーを調べたときも、ゼロ歳児で感作された場合にはアレルギーが生じたけれども、2歳以降の感作ではほとんど問題がなかったという報告がありましたので、ずいぶん若年の時期に摂取しなければ、アレルギーは起らないのではないかと考えられるのですが、いかがでしょうか。

鈴木 傾向としては、やはり幼いころに食べている食品に対してアレルギーになりやすいということがいえます。

食物アレルギーのメカニズムと牛肉抽出物のアレルゲン性の低下

柴田 食物アレルギーのメカニズムは、すべて抗原抗体反応で説明がつくのでしょうか。例えばソバアレルギーによるショック症状はよく知られていますが、このようなアレルギーにはトキシック(中毒性)の関与などはないのですか。

鈴木 食物アレルギーは、いわゆる抗原とIgE抗体の抗原抗体反応によるI型アレルギーと考えています。ですから1度目に摂取してアレルゲンに感作され、2度目に食べたときからIgE高親和性のレセプターを介した抗原抗体反応によって起こると考えています。

島田* 牛肉抽出物を100℃で30分加熱したら凝固物ができたので、患者血清の抗体反応は減弱したけれども、SDSで凝固物を溶かしたら強い抗体反応が認められたということでした。そうすると、凝固物があるかぎり100℃で30分くらい加熱してもアレルゲン性を低下させる効果は全然ないということですね。

鈴木 凝固物を除去してしまえば、アレルゲン性は低下するということですね。

眞鍋** アレルゲンを除去した食肉製品が作られるようになれば、

* 東京大学名誉教授
お茶の水女子大学名誉教授
藤巻正生

** 桜美林大学文学部健康心理学科教授
生涯発達研究所長
東京都老人総合研究所名誉所員
柴田 博

*** 新潟大学農学部応用生物化学科教授
鈴木敦士

**** ニッパイオマトリックス研究所プロジェクトリーダー
服部俊治

* 昭和女子大学大学院生活機構研究科教授
お茶の水女子大学名誉教授
島田淳子

** 財団法人日本食肉協議会専務理事
眞鍋常秋



眞鍋常秋氏



小川益男氏

今まで食肉製品が食べられなかった人も食べられるようになるわけですね。

食物アレルギーとプロバイオティクス導入による発症の予防

藤巻 続きまして、上野川先生のご報告につきまして、ご発言をお願いいたします。

多種多様なアレルギーの要因

小川* 日本とアメリカでは食物アレルギーの頻度の上位2つのアレルゲンが卵と牛乳で、日本の食生活がアメリカに近づきつつあるということですが、私は食物そのもの以外にも、その背景にある様々な要因の関与が大きいのではないかと印象を持っています。例えば日本よりアメリカにもっと食生活が似ている国は多くあると思います。このような結果のどのような点がアレルギー発現となるのかルールを求めるといような研究は行われているのですか。

上野川** アレルギーの原因食品としては卵や牛乳が多いのですが、最終的な目標は基本的にこれらの食品の構造の中に、共通するものがあるのか否かを明らかにすることです。研究の途中では、これらの食品には糖たんぱくが多いとか、それからアレルギーに関与するT細胞、B細胞やマスト細胞中にある情報伝達物質と構造が似ていることなどが推測されましたが、確定したものがないのが実状

です。それからアレルギーの発現に、人種差は絶対あると思われまして、免疫遺伝のタイプは人種によってだいぶ違いますから、そういう意味では、アメリカ人と日本人が似ているということは考えにくいのですが、免疫応答を司る遺伝子の生産物の相性というのはあると思います。

高田*** T細胞のオリジンであるTh0細胞は、子供が母親の胎内にあるときにはTh2に誘導され、アレルギーの免疫応答に働きますが、出産して外部の様々な刺激に曝されることによってTh1細胞へと誘導され、アレルギー以外の免疫反応に働く。したがってあまり清潔な環境に長くいると、刺激にさらされた場合にアレルギーになりやすいということがいわれていますね。

上野川 子供のときにTh2細胞優位のT細胞バランスが、加齢とともにTh1細胞優位になっていくかどうか、そのへんがアレルギーを発症しやすいか否かの分岐点になるかならないか、あるいは重篤化するか否かの分岐点では、いわゆる環境的要因の影響が大きいのだということを実証している研

究者もいます。

近年におけるアレルギー増加

島田 日本は特に近年、アレルギー性皮膚炎などの発症率が急激に上昇していると聞いたことがありますが、他の国でもアレルギーの増加がみられるのですか。

上野川 先進国、特にアメリカは日本と全く同じような状況だと思えます。アレルギー全体で40%くらい、そのうち食物アレルギーはだいたい10%です。またアレルギーが多いのは日本だけということでは全くないと思います。日本はかつては少なかったのですが、近年になって社会生活の変化とともに、急激にいろいろなアレルギーが増えているのが現状だと思えます。

島田 例えば小児のアレルギーの場合、都市部に住んでいる乳児や小児のほうが、農村に住んでいる子供たちよりは発生率が高いのですか。

上野川 アレルギーの頻度について、どのような統計を取っても、10%くらいは確実に都市部のほうが多いようです。最初は、都市部よりも郊外の子供のほうが、花粉症なども含めて多いのではないかとおっしゃいましたが、全く逆で都市部のほうが多いという現状です。

柴田 アレルギーが増えているかどうかを確認するのはなかなか難しいと思いますが、印象としては確かに増えているように思えます。アレルギーの診断も進歩して

いるでしょうが、増えている要因として、食物の関与とかいろいろなどがあると思いますが、大気汚染などの他の環境因子の影響も大きいのではないのでしょうか。

上野川 花粉症を例にとりますと、スギ花粉症については大気汚染との関連をみた、日光街道で行われた実験が知られています。日光街道の杉並木付近の調査ではアレルギーの発生頻度はあまり高くなく、少し離れた交通量の多い幹線道路沿いにアレルギーの重症患者が多いということから、むしろ花粉症でも重症な症例は、ディーゼル車の排気中の何らかの粒子が関与しているのではないかと推測した結果でした。

腸内細菌の活用によるアレルギーの抑制

柴田 腸内細菌の問題ですが、例えばビフィズス菌が入った食品は、アレルギー抑制に期待ができるのでしょうか。

上野川 私自身は、免疫系は細菌を含めた微生物を最も認識しているのではないかと考えています。そういうものが実際に認識されて、外部から侵入する病原菌に対しては、腸内細菌とは異なった認識がなされているわけです。最近、免疫系では自己と非自己の認識だけではなく、生体にとって危険なものや安全なものを認識していることが注目されています。そのような考えからすると、生体を健常に維持するために免疫系を動



上野川修一氏

* 財団法人日本食品分析センター学術顧問
小川益男

** 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
上野川修一

*** 浜松医科大学名誉教授
高田明和

2. アレルギーについて



福場博保氏

かすには、むしろ免疫系が認識するもの自体を変えてやる、つまりアレルギーを抑制するような食物を摂取するといった方法が有効という考えがあると思います。

アレルギーだけではなくて、免疫系に関係するがんとか感染症についても、プロバイオティクスをうまく利用すれば予防することができるという研究が進められています。福場* 従来のナチュラルな食品のときは、ペプチドが摂取されて体に入っても、それは生体にとっては正常物であり異物ではなかった。ただし育種で構造が変わった食品のペプチドが、本来のものと違った形で体に取り込まれると、それは生体にとって異物になってしまうと考えられます。そういう生体異物が入っていくということが、近年非常にアレルギーが多くなった、つまり新しいアレルギーを増加せしめたというファクターに入ってくるのではないかと考え

るのですが。

上野川 それは否定できないと思います。食物アレルギーの場合は、通常は免疫系で抑制されているのです。私は、食物がアレルギーを抑える要因について研究してきたのですが、普通は経口免疫という寛容を誘導して、ある特定の食物が大量に入ってもアレルギーを起こさないのですが、それが破綻した場合にアレルギーを起こしやすい。そうした場合に吸収される物質の構造が少し変わってしまっていて、生体側がそれを違った方向、つまりアレルギーとして読み込んでしまう可能性は十分にあると思います。

藤巻 大変貴重なご発言をいただきありがとうございます。これでディスカッションを終了します。

* 昭和女子大学学長
お茶の水女子大学名誉教授
福場博保

BSE 感染牛発生についての対応の経緯

農林水産省生産局畜産部衛生課

小野寺 聖



■BSE感染牛の発生

1996年に英国でBSE (Bovine Spongiform Encephalopathy ; BSE : ウシ海綿状脳症、いわゆる狂牛病)の大量発生をみましたが、わが国においてはBSEが侵入してきた場合を想定して平成8年には同病を家畜伝染病予防法に基づく法定伝染病に指定し、発生時には法律に基づいた措置が取られるような態勢を整えてきました。

このようなBSEへの対策が講じられてきた状況の中で、国内初のBSE感染牛が千葉県で発生しました。ここでは平成13年8月、わが国で初めて確認されたBSE感染牛について、BSE感染の確認から今日に至る対応の経緯(表)について紹介します。

BSE様症状を呈する牛に対して食肉衛生検査所は、8月6日に「敗血症」と診断し、食肉には不適として頭部以外はすべて廃棄処分され、化製場へ搬送され、頭部は同県の家畜保健衛生所がBSEサーベイランスの対象として引き取りました。

8月15日に(独)動物衛生研究所が当該牛の検体(脳)について、プリオニクステストにより陰性を確認しましたが、その後、千葉県家畜保健衛生所が脳に空胞を確認しました。9月10日、動物

衛生研究所が病理学的検査および組織学的検査により脳組織にBSE様の空胞を発見するとともに、再度の組織化学的検査によりBSEの陽性が確認されました。BSE感染牛発生の確認と同時に、農林水産省に遠藤副大臣を本部長としたBSE対策本部が設置され、今後の対策を指導する態勢がとられました。

9月12日にはBSEに関する牛の緊急全戸全頭調査を開始し、9月30日までに全国13万6,000戸、450万頭の調査が終了し、並行して牛用の配合飼料工場に対する緊急立ち入り調査が9月21日まで実施されました。

9月18日には牛由来肉骨粉の牛への給与禁止の法的義務づけが行われ、9月19日には、厚生労働省が30カ月齢以上のすべての牛についてBSE検査を行うことを公表。農林水産省はその実施体制が整うまで30カ月齢以上の牛の出荷繰り延べを指導するという内容でした。BSE検査対象を30カ月齢とした理由は、英国では発生牛の99.95%は30カ月齢以上であることが根拠となっています。

表 BSE感染牛の発生と対応の経緯

8月 6日・千葉県食肉衛生検査所がBSEを疑わず、当該牛を「敗血症」と診断。食肉には不適として、頭部以外は全部廃棄、化製場へ回った。 ・同県家畜保健衛生所がBSEサーベイランスの対象として当該牛の頭部を引き取り、	9月28日・消費者等に対する説明会(第2回)の開催(風評被害防止対策や肉骨粉全面停止等について意見聴取)。
8月15日・(独)動物衛生研究所がBSE、検体についてプリオニクステストにより陰性を確認。	10月1日・肉骨粉の飼料・肥料としての輸入・製造・出荷の一時全面停止を公表(10月4日から実施)。
8月24日・千葉県家畜保健衛生所が当該牛の脳について空胞を発見。	
9月10日・(独)動物衛生研究所が再度検査を行い陽性を確認。 ・当該牛の同居牛等の追跡調査を開始。	
国内におけるBSE感染経路を遮断する体制を確立	
9月11日・消費者等に対する説明会(第1回)の開催。	10月 4日・北海道および千葉県の同居牛すべて(70 頭)についてBSE検査を行った結果、すべて陰性を確認。
9月12日・BSEに関する牛の緊急全戸全頭調査開始(9月30日終了)。 ・牛用配合飼料工場に対する緊急立ち入り検査開始(9月2日終了)。	10月 5日・消費者・専門家等から構成される「BSE 対策検討会」の立ち上げ。 ・農林水産大臣から総務大臣に対し、肉骨粉の処理対策に関して地方自治体が国の支援だけでは不足する場合に支援措置を講ずる場合には、特別交付税により一定の財源措置を講ずるよう要請。総務大臣了解。
9月14日・当該牛が焼却処分されていなかったことを公表。	10月 9日・厚生労働省が30カ月齢未満も含めすべての牛について、BSE 検査を行うことを公表。
9月18日・牛由来肉骨粉の牛への給与禁止の法的義務づけ。	10月10日・10月9日の厚生労働省の公表を受けて、農林水産省としても30カ月齢未満も含めた牛の出荷繰り延べを指導。
9月19日・BSE関連緊急対策(第1次分)の公表。 ・厚生労働省が30カ月齢以上のすべての牛についてBSE検査を行うことを公表。 *英国では発生牛の99.95%は30カ月齢以上 ・これに併せて、農林水産省は実施体制が整うまで30カ月齢以上の牛の出荷繰り延べを指導。	
30ヵ月齢未満も含めて絶対的に安全な牛以外はと畜場から食用としても飼料用としても出回らないシステムが確立	
9月20日・農場におけるサーベイランスの強化について通達(中枢神経症状の牛について検査・焼却) (→その後9頭につきBSE検査を行い、すべて陰性を確認[10月10日])	10月10日・BSE関連緊急対策の具体的内容(第2次分)の公表 ・BSE関係副大臣プロジェクトチームの立ち上げ。 →農林水産省、厚生労働省に加えて、学校給食関係で文部科学省、と畜場副産物の円滑な焼却処理の関係で総務省、環境省、中小企業等への円滑な金融対応の関係で経済産業省、財務省が参加。
9月21日・英国獣医研究所から、BSE である旨の最終判定。	10月11日・影響を受ける中小企業者(食肉卸売業者・小売業者・飲食店等)が別枠で信用保証を受けられる等の制度の適用(中小企業庁)
9月25日・BSE 関連緊急対策の具体的内容(第1次分)の公表。	10月12日・東京都の食肉市場においてBSE の陽性反応らしき反応(エライザ法)を示した牛が発見されたが、別の検査方法(ウエスタンプロット法)による確認検査の結果陰性であることが判明。
9月27日・厚生労働省は、30カ月齢以上の牛について、と畜場の使用の一時的制限を都道府県等を通じてと畜場管理者に要請。 ・厚生労働省は、と畜・解体時に牛の特定危険部位(脳、脊髄、眼および小腸の一部)を除去し焼却することを指導。 ・農林水産大臣から環境大臣に対し肉骨粉の焼却処理が円滑に行われるよう、廃棄物処理行政からの協力を要請。	10月15日・飼料安全法に基づき、肉骨粉等を含むすべての家畜用動物性飼料の製造・販売・家畜への給与を法的に禁止。
10月18日から、と畜されるすべての牛についてBSE検査を実施	
安全な牛以外がと畜場から食用としても飼料用としても出回らない体制	*今後とも、感染牛の原因究明、風評被害対策、経営安定対策等について、全力を傾注。
安全な牛以外がと畜場から食用としても飼料用としても出回らないシステムの確立	

■安全な牛以外は食用、飼料用ともに出回らないシステムの確立

9月20日、農林水産省は、と畜場への出荷予定牛に対して立ち入り検査を強化するとともに、中枢神経症状があるなどBSE感染が疑われる牛は、BSEの疑似患者という法的な位置づけを行い、殺処分の実施を通知しました。

今回のBSEがわが国での初発生であることから、さらに判定を確実なものとするため、当該牛の検体を送付していた英国獣医研究所から、9月21日、脳組織検査の結果、BSEである旨の通知を受け取っています。

9月27日、厚生労働省は30カ月齢以上の牛について、と畜場の使用の一時的制限を都道府県等を通じてと畜場管理者に要請。さらに厚生労働省は、と畜・解体時に牛の特定危険部位(脳、脊髄、眼、小腸の一部)を除去し焼却することを指導。また、農林水産大臣からは環境大臣に対し、肉骨粉の焼却処理が円滑に行われるよう、廃棄物処理行政からの協力要請が行われました。

10月1日には、肉骨粉の飼料・肥料としての輸入・製造・出荷の一時全面停止が公表され、10月4日から実施され、これによって国内におけるBSE感染経路を遮断する態勢が確立されました。

千葉県および出荷元の北海道のBSE感染牛との同居牛70頭に対してBSE検査を実施した結果、10月4日にはすべて陰性を確認しました。

北海道の生産農家は平成12年12月に牛飼養をやめており、すでに飼育牛は全国に出荷されていた状況でしたが、すでに廃用、死亡、と畜場に出荷された牛については死亡時の検案書、診断書、および診療した獣医師からの聴取、と畜場での検査状況等の調査により、BSE感染を疑う中枢神経異常は認められなかったことが確認されました。千葉県における患者の同居牛のうち、全国に出荷された牛の追跡調査で不明の三

十数頭はすでに処分されており、現在その状況確認作業を行っています。

10月5日、消費者・専門家等から構成されるBSE対策検討会が設置され、10月9日には厚生労働省が、30カ月齢未満も含めたすべての牛についてBSE検査を実施することを公表。これによって牛肉のさらなる安全性の確保が可能となりました。

10月10日、BSE対策本部は第2次BSE関連緊急対策の具体的内容を公表。さらにBSE関係副大臣プロジェクトチームが立ち上げられました。同プロジェクトチームには、農林水産省、厚生労働省に加えて、学校給食関係で文部科学省、と畜場副産物の円滑な焼却処理の関係で総務省、環境省、中小企業等への円滑な金融対応の関係で経済産業省、財務省が参加し、関連する省庁間による多方面にわたる協力態勢が確立されました。

10月15日には飼料安全法に基づき、肉骨粉等を含むすべての家畜用動物性飼料の製造・販売・家畜への給与の法的な禁止措置がとられ、10月18日からは、と畜されるすべての牛についてBSE検査を実施し、これをもってBSE感染した疑いのある牛からの食肉や食肉製品、副産物や飼料等が出回る懸念は全くないと考えられます。

■BSE感染牛発生の原因究明

現在、今回のBSE感染牛発生の原因究明を行っていますが、これまでの農場検査では同居牛の追跡調査で全対象牛がBSE陰性であり、感染の機会が生じた時期・場所の特定はできていません。一方、飼養期間中に使用された配合飼料およびそのほかの飼料全般にわたり肉骨粉の混入の有無の確認を行っていますが、原因物質の特定は行われていません。