

# New Food Industry

食品加工および資材の新知識

<http://www.newfoodindustry.com>

2014 Vol.56 No.3

3

## 論 説

- 肥満、糖尿病そして骨粗鬆症：  
機能性食因子によるBiomedical Osteoporosis Treatment
- ビーポーレン、ローヤルゼリーのBacillus subtilis nattoによる発酵  
—循環改善、骨疾患予防剤の開発—
- コラーゲンペプチドとプロピオン酸菌による乳清発酵物を組み合  
わせた食品摂取による肌質改善効果および整腸作用に関する検討  
—二重盲検比較試験—
- ウンシュウミカン果実における $\beta$ -クリプトキサンチンの集積機構と高含有化技術
- 植物の香り成分による空気質の改善
- アミノ酸サプリメントの摂取が成人女性の免疫機能へおよぼす影響  
The immunostimulating effects of amino acid supplement in healthy humans.
- 腸内細菌代謝産物によるインスリン誘導性遺伝子の発現制御

## 連 載

- ベジタリアン栄養学  
歴史の潮流と科学的評価 (第2節 ベジタリアン食と慢性疾患予防)
- “地域密着でキラリと光る企業”  
自然と、技術と、伝統の融合をめざす『太子食品工業株式会社』
- “薬膳”の知恵 (83)
- 築地市場魚貝辞典 (めぬけ)



# New Food Industry

目 次

食品加工および資材の新知識

2014 Vol.56 No.3

## 論 説

### □ 肥満、糖尿病そして骨粗鬆症：

機能性食因子による Biomedical Osteoporosis Treatment

Obesity, Diabetes and Osteoporosis: Biomedical Treatment with Functional Food Factors

..... 山口 正義 1

### □ ビーポーレン、ローヤルゼリーの *Bacillus subtilis natto* による発酵

—循環改善、骨疾患予防剤の開発—

..... 須見 洋行、今井 雅敏、内藤 佐和、矢田貝 智恵子、  
大杉 忠則、柳澤 泰任、吉田 悅男、丸山 真杉 7

### □ コラーゲンペプチドとプロピオン酸菌による乳清発酵物を組み合

わせた食品摂取による肌質改善効果および整腸作用に関する検討

—二重盲検比較試験—

..... 窪田 大、近山 純乃、川手 雄二 13

### □ ウンシュウミカン果実における

$\beta$ -クリプトキサンチンの集積機構と高含有化技術

..... 加藤 雅也 26

### □ 植物の香り成分による空気質の改善

..... 大平 辰朗 33

### □ アミノ酸サプリメントの摂取が成人女性の免疫機能へおよぼす影響

The immunostimulating effects of amino acid supplement in healthy humans.

..... 村井 信夫、山下 慎一郎、鈴木 直子、高良 穀 49

# Contents

2014年 3月号

## 論 説

- 腸内細菌代謝産物によるインスリン誘導性遺伝子の発現制御  
..... 羽石 歩美, 高木 勝広, 浅野 公介, 山田 一哉 57

## 連 載

- ベジタリアン栄養学  
歴史の潮流と科学的評価 (第2節 ベジタリアン食と慢性疾患予防)  
..... ジョアン・サバテ (Joan Sabate), 訳:山路 明俊 66

- “地域密着でキラリと光る企業”  
自然と、技術と、伝統の融合をめざす『太子食品工業株式会社』  
..... 田形 眺作 74

- “薬膳”の知恵 (83)  
..... 荒 勝俊 86

- 築地市場魚貝辞典 (めぬけ)  
..... 山田 和彦 91

おいしさと健康に真剣です。

酵素分解調味料なら  
大日本明治製糖へ

酵母エキス系調味料  
**コクベース**



ゼラチン＆小麦グルテン  
酵素分解調味料  
**エンザップ**

**新発売!** 乳製品にベストマッチな調味料

**フクベース**  
ラクトイックイーストエキス  
乳加工品・製パン・製菓・チーズ・パッタへの  
コクづけ、味や風味の底上げなど、ユニークな  
特長がある乳酵母エキスです。



**大日本明治製糖株式会社**

食品事業部

〒103-0027 東京都中央区日本橋1-5-3 日本橋西川ビル7F TEL (03) 3271-0755

# 肥満，糖尿病そして骨粗鬆症： 機能性食因子による Biomedical Osteoporosis Treatment

## Obesity, Diabetes and Osteoporosis: Biomedical Treatment with Functional Food Factors

山口 正義 (*YAMAGUCHI Masayoshi*) \*

\* Emory University School of Medicine, Atlanta, USA

Key Words : 肥満・糖尿病・骨粗鬆症・骨代謝・脂肪細胞・予防・機能性食品・サプリメント

### はじめに

米国においては、2020年には50歳以上の人々の半数が骨粗鬆症あるいは低骨量を示すことが予想されており、その予防と治療のための薬剤(medications)の使用は増加の一途をたどることが2002年に報告された<sup>1)</sup>。その後、この予想は現実になっている。多額の医療費がその対策のために必要となりつつあることは大きな社会的問題として取りあげられている。

骨粗鬆症は肥満、糖尿病、炎症によっても引き起こされ、さらに、がん細胞の骨転移による骨破壊なども含めると、これらの骨疾患は臨床医学領域において古くて新しい重要な課題になっている<sup>2)</sup>。

本稿においては、米国で社会的関心が高まっている肥満および糖尿病と関連した骨粗鬆症について注目し、その細胞連関と機能性食因子(サプリメント)による予防と修復の重要性について、問題提起したい。最近、筆者は、このような機能性食因子(サプリメント)による骨粗鬆症の予防および治療を「Biomedical Osteoporosis Treatment」と称した<sup>3)</sup>。

### 1. 肥満、糖尿病および骨粗鬆症の細胞連関について

Bone homeostasisは、主に、骨芽細胞(osteoblast)と破骨細胞(osteoclast)によって調節されている<sup>4,5)</sup>。骨芽細胞は、骨髄細胞(bone marrow cell)の間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell)から分化、形成される。破骨細胞は、血液幹細胞のhematopoietic progenitor cellから分化、形成される。骨組織は、modelingとremodelingとよばれる生理的機構によって新陳代謝されており、その柔軟性と弾力性が維持されている。それらの過程には骨髄環境とともに多くのホルモンおよびサイトカインが関与し、巧妙に調節されている。骨髄のmesenchymal stem cellは、多能性のstromal cellであり、骨芽細胞、軟骨細胞、心筋細胞、脂肪細胞などに分化される<sup>6-8)</sup>。この分化の過程は複雑なシグナルシステムによって調節されている。例えば、骨形態タンパク(bone morphogenic proteins; BMPs), wingless-type MMTV integration site(Wnt)タンパク, hedgehogs, delta/jaggedタンパク, 繊維芽細

胞成長因子 (fibroblastic growth factors), インスリン (insulin), インスリン様成長因子 (insulin-like growth factors), さらには、脂肪細胞と骨芽細胞の転写因子 (peroxisome proliferators-activated receptor gamma ; PPAR $\gamma$  および runt-related transcription factor 2 ; Runx2)<sup>9-12)</sup> などのタンパクが関与している。mesenchymal stem cell からの脂肪細胞 (adipocyte) あるいは骨芽細胞のいずれの細胞に分化するのかは、骨粗鬆症の進展との関係で、注目されている。

## 2. 肥満および糖尿病による骨粗鬆症

骨粗鬆症は、加齢に伴って生じる骨芽細胞の機能低下と破骨細胞の活性化による骨量の減少に起因して引き起こされる。とくに、女性の閉経（エストロゲンの分泌障害を引き起こす）とともに引き起こされる閉経後骨粗鬆症は閉経後5年間に急激な骨量減少がもたらされるので、その予防はきわめて重要となる<sup>13)</sup>。骨粗鬆症は、世界の20億人の女性において、60-70歳の女性の3分の1、80歳以上の女性の3分の2に、引き起こされると見積もられている。このことに注目し、世界保健機構では、骨粗鬆症は、糖尿病、心臓および高血圧症など循環器系、がんなどの病気とともに、世界的な健康問題として重要であると位置づけている。肥満および糖尿病状態での骨粗鬆症（骨量低下）、さらには多種のがん細胞の骨転移による骨破壊などは、複雑な病態メカニズムによっており、それらの治療のために有用な薬物の開発が急がれている。

米国においては、肥満の人々が多く、その疾患において骨粗鬆症が多く見られることから、その関連が注目されている<sup>14-16)</sup>。また、肥満状態から2型糖尿病がもたらされるが、IおよびII型糖尿病による骨粗鬆症は古くから知られていた。Mesenchymal stem cell から骨芽細胞ある

いは脂肪細胞が分化され、それらの分化の方向は反対（逆）の関係にある。脂肪細胞への分化が増進すると、骨芽細胞への分化は抑制されることから、肥満や糖尿病状態では骨形成が低下されると考えられている<sup>17-19)</sup>。さらに、肥満状態では骨髄中に脂肪細胞が蓄積され、その細胞から tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) が分泌増加する<sup>20)</sup>。TNF- $\alpha$  は、骨芽細胞による骨形成を抑制する強い因子であることが知られている<sup>21, 22)</sup>。また、TNF- $\alpha$  は、インスリン抵抗性を引き起こす重要な因子でもある。このように、肥満および糖尿病状態は骨粗鬆症をもたらすことが明らかになっている。

## 3. 食因子による骨芽細胞と脂肪細胞への分化の調節と骨粗鬆症の修復

筆者は、骨芽細胞と脂肪細胞への分化の調節と骨粗鬆症の予防と修復について、興味を持って研究を展開している。筆者が発見・命名したタンパク（遺伝子）であるレギュカルチン (regucalcin；遺伝子名 Rgn) は、骨髄 mesenchymal stem cell から骨芽細胞の分化 (osteoblastogenesis) を抑制し、脂肪細胞への分化 (adipogenesis) を増進することが *in vitro* 実験によって見出されている<sup>23)</sup>。regucalcin を発現増加させた regucalcin transgenic ラットを用いた *in vivo* 研究では著しい高脂血症と骨量低下をもたらすことが実証されている<sup>24)</sup>。

さらに、骨芽細胞と脂肪細胞への分化を調節し、骨粗鬆症の修復に役立つ機能性食因子についても究明している。その中で、植物でチロシンから生合成される中間代謝物のフラボノイドの *p*-hydroxycinnamic acid (HCA) は、骨芽細胞の分化を刺激して骨形成を増進し、破骨細胞の形成を阻害して骨吸収（骨塩溶解）を抑制することにより、卵巣摘出による閉経後骨粗鬆症のモデル動物における骨粗鬆症を予防、修復する

ことが見出されている<sup>25-28)</sup>。興味あることに、骨形成の増進効果は、HCA の関連因子である cinnamic acid, ferulic acid, caffeic acid および 3, 4-dimethoxycinnamic acid においては発現されず、HCA に特徴的であった (Figure 1)。このように、構造活性相関が見出されている。さらに、HCA は、骨芽細胞培養系における TNF- $\alpha$  による骨ミネラリゼーション増進の抑制を修復する<sup>29, 30)</sup>。なお、この TNF- $\alpha$  による作用はその細胞内情報伝達因子である NF- $\kappa$ B の活性化に基づいており、HCA はこの活性化を阻害することが明らかにされている<sup>29, 30)</sup>。

I 型糖尿病モデルラットにおいて、HCA の連続経口投与は、糖尿病状態の高グルコース血症および高脂血症を有意に改善し、この糖尿病状態でもたらされる骨量減少を抑制する<sup>31)</sup>。骨髄細胞の培養系において、HCA は、骨芽細胞への分化を促進し、脂肪細胞への分化を抑制することが見出されている<sup>32)</sup>。HCA の細胞分

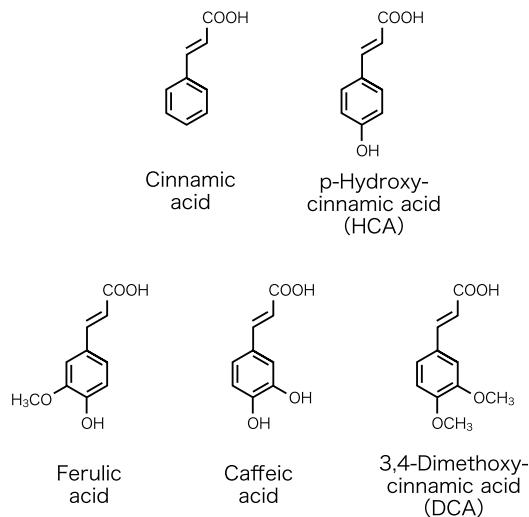


Figure 1. Chemical structure of flavonoid cinnamic acid and its related compounds. The molecular weight of cinnamic acid, *p*-hydroxycinnamic acid (HCA), ferulic acid, caffeic acid, and 3, 4-dimethoxycinnamic acid (DCA) is 148.2, 164.2, 194.2, 180.2, and 208.3, respectively. HCA, which is an intermediate-metabolic substance in plants and fruits, reveals unique osteogenic effects.

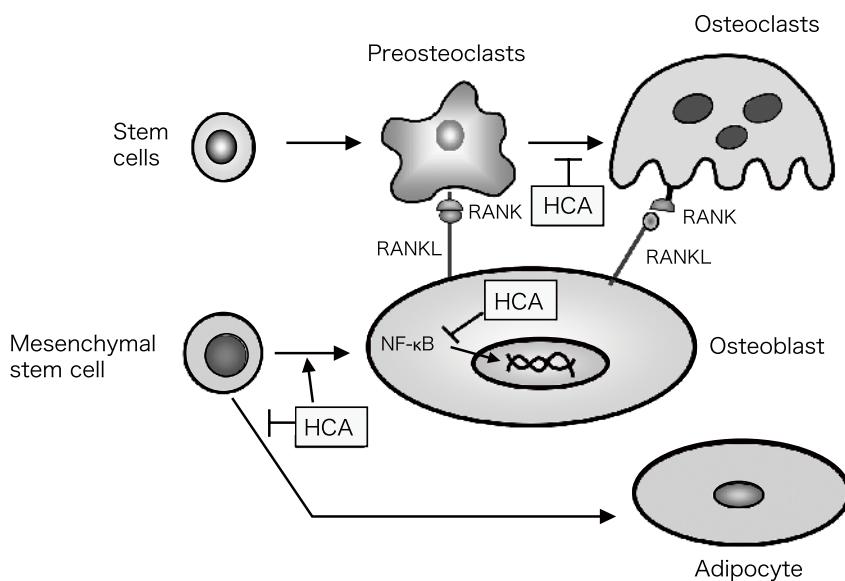


Figure 2. Bioactive flavonoid *p*-hydroxycinnamic acid (HCA) stimulates osteoblastic bone formation and mineralization and suppresses osteoclastic bone resorption, thereby increasing bone mass. HCA stimulates osteoblastogenesis, which may stimulate differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells, and suppresses osteoclastogenesis from stem cells. Osteogenic effect of HCA is mediated through suppression of NF- $\kappa$ B activation. Moreover, HCA suppresses adipogenesis in bone marrow mesenchymal stem cells. HCA may be useful in osteoporosis treatment.

化過程における作用メカニズムを Figure 2 に要約した。このように、フラボノイド HCA は、抗肥満、抗糖尿病および抗骨粗鬆症効果をもたらす機能性因子である。その臨床応用への有用性が期待される。

### おわりに

骨量の減少による易骨折性をもたらす骨粗鬆症は、老化に伴って生じる老人性骨粗鬆症および女性の閉経に伴って引き起こされる閉経後骨粗鬆症に加えて、加齢に依存しない肥満および糖尿病による骨粗鬆症が注目されるようになつた。これらの病態は、骨髄環境における多種の細胞による骨代謝調節のメカニズムが新たに解明されることにより、きわめて複雑な病態生理機構に基づくことが理解されつつある。このような基礎的知見の解明とともに、骨粗鬆症の予

防と治療のための新規薬剤の開発はきわめて重要となる。

これまでに、骨形成を増進する薬剤の開発は遅れており、臨床的にも長期使用されていない現状にある。筆者は、栄養因子および機能性食因子が、骨形成を増進し、骨吸収をも抑制して、骨量の維持、増進に役立つことを細胞レベル、動物実験さらにはヒト介入研究において実証してきた。これまでの知見を最近の拙著において紹介している<sup>3,33)</sup>。

このような栄養因子を含む機能性食因子による骨粗鬆症の予防と修復について、筆者は、“Biomedical Osteoporosis Treatment”と称した。薬物治療に加えて、安価なサプリメントの有用性は、骨粗鬆症の人々が増加することとともにあって、さらに期待されるものと考えている。

### 参考文献

- 1) National Osteoporosis Foundation. America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass in Our Nation. National Osteoporosis Foundation: Washinhton, DC, 2002.
- 2) Yamaguchi M.: Bone marrow mesenchymal stem cell differentiation: Involvement in osteoporsosis with obesity and diabetes. *J Bone Marrow Res*, **1**:e107. doi: 10.4172/2329-8820.1000e107, 2013.
- 3) Yamaguchi M.: Biomedical Osteoporosis Treatment. Nova Science Publishers, Inc., New York, USA, 2013.
- 4) Raggatt LJ, Partridge NC.: Cellular and molecular mechanisms of bone modeling. *J Biol Chem*, **285**:25103-25108, 2010.
- 5) Chambers TJ, Fuller K.: How are osteoclasts induced to resorb bone? *Ann N Y Acad Sci*, **1240**:1-6, 2011.
- 6) Chen G, Deng C, Li YP.: TGF-β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci*, **8**:272-288, 2012.
- 7) Minguel JJ, Erices A, Conget P.: Mesenchymal stem cells. *Exp Biol Med*, **226**:507-520, 2001.
- 8) Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ.: Adipocyte differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells: cross talk with the osteoblastogenesis program. *Cell Mol Life Sci*, **66**:236-253, 2009.
- 9) Laudes M.: Role of WNT signaling in the determination of human mesenchymal stem cells into preadipocytes. *J Mol Endocrinol*, **46**:R65-72, 2011.
- 10) Gharibi B, Abraham AA, Ham J, Evans BA.: Adenosine receptor subtype expression and activation influence the differentiation of mesenchymal stem cells to osteoblasts and adipocytes. *J Bone Miner Res*, **26**:2112-2124, 2011.
- 11) Kawai M, Rosen CJ.: PPARγ: a circadian transcription factor in adipogenesis and osteogenesis. *Nat Rev Endocrinol*, **6**:629-636, 2010.
- 12) Wu L, Cai X, Dong H, Jing W, Huang Y, Yang X, Wu Y, Lin Y.: Serum regulates adipogenesis of mesenchymal stem cells via MEK/ERK-dependent PPARgamma expression and phosphorylation. *J Cell Mol Med*, **14**:922-932, 2010.
- 13) Weitzmann MN, Pacifici R.: Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest*, **116**:1186-1194, 2006.

- 14) Walker-Bone K.: Recognizing and treating secondary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*, **28**:480-92, 2012.
- 15) Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA.: Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res*, **27**:2231-2237, 2012.
- 16) Nielson CM, Srikanth P, Orwoll ES.: Obesity and fracture in men and women: An epidemiologic perspective. *J Bone Miner Res*, **27**: 1-10, 2012.
- 17) Gharibi B, Abraham AA, Ham J, Evans BA.: Adenosine receptor subtype expression and activation influence the differentiation of mesenchymal stem cells to osteoblasts and adipocytes. *J Bone Miner Res*, **26**:2112-2124, 2011.
- 18) Parhami F, Tintut Y, Beamer WG, Gharavi N, Goodman W, Demer LL.: Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. *J Bone Miner Res*, **16**:182-188, 2001.
- 19) Pirih F, Lu J, Ye F, Bezouglia O, Atti E, Ascenzi M-G, Tetradis S, Demer L, Aghaloo T, Tintut Y.: Adverse effects of hyperlipidemia on bone regeneration and strength. *J Bone Miner Res*, **27**:309-318, 2012.
- 20) Cortez M, Carmo LS, Rogero MM, Borelli P, Fock RA.: A high-fat diet increases IL-1, IL-6, and TNF- $\alpha$  production by increasing NF- $\kappa$ B and attenuating PPAR- $\gamma$  expression in bone marrow mesenchymal stem cells. *Inflammation*, **36**:379-386, 2013.
- 21) Li Y, Li A, Strait K, Zhang H, Nanes MS, Weitzmann MN.: Endogenous TNFalpha lowers maximum peak bone mass and inhibits osteoblastic Smad activation, through NF- $\kappa$ B. *J Bone Miner Res*, **22**: 646-655, 2007.
- 22) Chang J, Wang Z, Tang E, Fan Z, McCauley L, Franceschi R, Guan K, Krebsbach PH, Wang CY.: Inhibition of osteoblastic bone formation by nuclear factor- $\kappa$ B. *Nat Med*, **15**:682-689, 2009.
- 23) Yamaguchi M, Weitzmann MN, Baile CA, Murata T.: Exogenous regucalcin suppresses osteoblastogenesis and adipogenesis in mouse bone marrow culture. *Integr Biol (Camb)*, **4**:1215-1222, 2012.
- 24) Yamaguchi M.: Regucalcin and metabolic disorder: osteoporosis and hyperlipidemia are induced in regucalcin transgenic rats. *Mol Cell Biochem*, **341**: 119-133, 2010.
- 25) Lai YL, Yamaguchi M.: Phytocomponent *p*-hydroxycinnamic acid stimulates bone formation and inhibits bone resorption in rat femoral tissues *in vitro*. *Mol Cell Biochem*, **292**: 45-52, 2006.
- 26) Yamaguchi M, Lai YL, Uchiyama S, Nakagawa T.: Phytocomponent *p*-hydroxycinnamic acid stimulates mineralization in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Int J Mol Med*, **22**: 287-291, 2008.
- 27) Lai YL, Yamaguchi M.: Phytocomponent *p*-hydroxycinnamic acid inhibits osteoclast-like cell formation in mouse bone marrow cultures. *Int J Mol Med*, **19**: 123-128, 2007.
- 28) Yamaguchi M, Weitzmann MN.: The bone anabolic carotenoids *p*-hydroxycinnamic acid and  $\beta$ -cryptoxanthin antagonize NF- $\kappa$ B activation in MC3T3 preosteoblasts. *Mol Med Reports*, **2**:641-644, 2009.
- 29) Yamaguchi M, Weitzmann MN.: The bone anabolic carotenoid *p*-hydroxycinnamic acid promotes osteoblast mineralization and suppresses osteoclast differentiation by antagonizing NF- $\kappa$ B activation. *Int J Mol Med*, **30**:708-712, 2012.
- 30) Yamaguchi M, Lai YL, Uchiyama S, Nakagawa T.: Oral administration of phytocomponent *p*-hydroxycinnamic acid prevents bone loss in ovariectomized rats. *Mol Cell Biochem*, **311**: 31-36, 2008.
- 31) Lai YL, Yamaguchi M.: Oral administration of phytocomponent *p*-hydroxycinnamic acid has a preventive effect on bone loss in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Mol Med*, **19**: 803-807, 2007.
- 32) Yamaguchi M, Baile CA, Zhu S, Shoji M.: Bioactive flavonoid *p*-hydroxycinnamic acid stimulates osteoblastogenesis and suppresses adipogenesis in bone marrow culture. *Cell Tissue Res* in press, 2013.
- 33) 山口正義 著, 「骨の健康と食因子—骨粗鬆症の予防と修復へのアプローチ」, 食品資材研究会, 東京, 2010.

# 骨の健康と 食因子

大好評  
発売中

骨代謝研究の第一人者  
渾身の一冊！

## 骨粗鬆症の予防と修復へのアプローチ

### 骨の健康と 食因子

骨粗鬆症の予防と修復へのアプローチ



山口 正義  
*Masayoshi Yamaguchi*

国内外から高い評価を得ている著者が長年の研究成果をもとに、生体機能がホルモン（内分泌因子）によってダイナミックに調節されていることを紹介し、その一端としてのカルシウム代謝および骨代謝のホルモン調節のしくみを骨粗鬆症の理解のために概説した。さらに、骨粗鬆症の予防と修復に役立つ食因子の知見とその周辺について記述した全10章からなる貴重な一冊。

- 第1章 ホルモンと生体機能調節
- 第2章 ホルモンの細胞内への情報伝達とそのしくみ
- 第3章 カルシウム代謝とそのホルモン調節
- 第4章 骨代謝とそのホルモン調節
- 第5章 老化と骨カルシウムホメオスタシス
- 第6章 栄養性ミネラルと骨粗鬆症の予防
- 第7章 生体微量元素と骨粗鬆症の予防
- 第8章 骨粗鬆症を予防する食品由来生理活性因子
- 第9章 骨粗鬆症を予防する食品素材
- 第10章 複合食因子の骨効果と新規サプリメントの開発

■著者／山口 正義（やまぐち まさよし）

◆薬学博士。米国エモリー大学医学部医学科内分泌代謝学部門 客員教授（任用）

■A5版／248ページ  
■定価：(本体 3,500円+税)  
■発行：食品資材研究会

# ビー・ポーレン、ローヤルゼリーの *Bacillus subtilis natto* による発酵 —循環改善、骨疾患予防剤の開発—

須見 洋行 (*SUMI Hiroyuki*) \*1 今井 雅敏 (*IMAI Masatoshi*) \*2 内藤 佐和 (*NAITO Sawa*) \*1  
矢田貝 智恵子 (*YATAGAI Chieko*) \*3 大杉 忠則 (*OHSUGI Tadanori*) \*1 柳澤 泰任 (*YANAGISAWA Yasuhide*) \*4 吉田 悅男 (*YOSHIDA Etsuo*) \*5 丸山 真杉 (*MARUYAMA Masugi*) \*2

\*1 倉敷芸術科学大学生命科学部生命学科, \*2 宮崎大学医学部機能制御学, \*3 倉敷芸術科学大学生命科学部健康科学科,  
\*4 千葉科学大学薬学部薬学科, \*5 倉敷芸術科学大学生命科学部健康医療学科

Key Words : ビー・ポーレン・ローヤルゼリー・ナットウキナーゼ・骨粗鬆症・抗血栓・機能性食品

## はじめに

*Bacillus subtilis natto* は日本の伝統発酵食品である“納豆”製造用に用いられている微生物であるが、その中に強力な血栓溶解酵素（ナットウキナーゼ）を持つこと<sup>1,2)</sup>、ナットウキナーゼは経口化でも効くことから血栓症予防食品として開発されている<sup>3-5)</sup>。また、パンや各種発酵食品<sup>6,7)</sup>への応用も試みられている。ビー・ポーレンやローヤルゼリーはミツバチが介在して作り出される天然物質であり、ビー・ポーレンは各種の動物実験で花粉食品の摂取による発育促進・体力増強などが確認されている。また、花粉の生理活性としては、造血作用があり赤血球を増加させる、整腸作用、食欲増進、疲労回復、精力増進、更年期障害の改善、前立腺肥大の予防と炎症抑制など種々報告されている。また、ドイツの連邦保健省ではビー・ポーレンを使用した医薬品を公式に認めている<sup>8)</sup>。花粉症に対する効果について「奇跡の食品」<sup>9)</sup>には、アメリカでも花粉症人口は全体の約5分の1に達しており、今のところ、アレルギーを治してくれる唯一のものが、ビー・ポーレンだとも記されている。

一方、ローヤルゼリーは王乳と呼ばれ女王蜂育成におけるメカニズムや驚異的な生命力を思わせる現象があり、古くから滋養強壮的な面で知られており、研究発表も多い<sup>10,11)</sup>。

酵素処理ローヤルゼリーについては、カルシウム吸収促進作用<sup>12)</sup>、抗腫瘍効果<sup>13)</sup>、血管血流量増加作用<sup>12)</sup>、血糖値低下作用<sup>15)</sup>、抗疲労活性<sup>16)</sup>といった報告がある。

今回、*Bacillus subtilis natto* による発酵処理に、ビー・ポーレンあるいはローヤルゼリーを添加することで、新たな機能性価値を付与することが可能であることを明らかにした。

## 1. 材料及び方法

牛血漿フィブリノーゲンは Sigma 社 (U.S.A.)、トロンビンは持田製薬、合成アミド基質である H-D-Val-Leu-Lys-pNA (S-2251)、pyro-Glu-Gly-Arg-pNA (S-2444) は Chromogenix AB 社 (Sweden)、Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA および Bz-Arg-pNA は Sigma 社のもの、その他用いた試薬類は全て特級品である。

1-1. *Bacillus subtilis natto* による発酵処理

*Bacillus subtilis natto* は各々フラスコ培養したものを使用した。滅菌した 20 ml 容量の透明のバイアル瓶に 2% Polypeptone S と各濃度のビーポーレン、ローヤルゼリーを添加後 (5 ml), 納豆菌を各々 401 づつ接種し、シリコ栓をして 37°C, 7 日間インキュベーションした (表 1, 図 1)。

## 1-2. フィブリン平板法

*Bacillus subtilis natto* による発酵はナットウキナーゼ活性を指標として測定した<sup>1,3)</sup>。活性は既に報告した人工血栓 (フィブリン平板) 溶解法で測定した。フィブリン平板の調製に用いたフィブリノーゲンは終濃度 0.6%, トロンビン

は 2.5 U/ml で、原液あるいは遠心分離 (4000 rpm, 10 分, 4°C) 後の上清 30 l を試料とし、人工血栓上にのせ 37°C, 4 ~ 18 時間インキュベーション後に生じるフィブリン溶解窓の面積 (長径 × 短径, mm<sup>2</sup>) から換算した。

## 1-3. 合成基質分解法

合成基質分解能を Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA, H-D-Val-Leu-Lys-pNA (S-2251), pyro-Glu-Gly-Arg-pNA (S-2444) あるいは Bz-Arg-pNA を基質として反応後に生じるパラニトロアニリン (pNA) の吸光度 405nm で測定した<sup>1,9)</sup>。各基質は DMSO に溶解して  $5 \times 10^{-3}$ M とし、これを反応系 1.0 ml に対して 0.1 ml 使用した。測定は試験管内にまず試料 0.1 ml および 0.1M リン酸緩衝液 - 生理的食塩水, pH7.4 を加えた後、基質を加えて 37°C インキュベーションし、生じる 1 分間当たりの吸光度の変化により pNA 量 (nmole) を算出した。

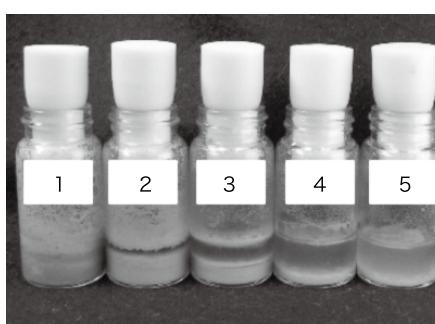
## 1-4. ビタミン K の分析

ビタミン K が白金 - アルミナ触媒でヒドロキノン体に還元され、蛍光化することを利用して、既に報告した HPLC 法で行った<sup>6)</sup>。

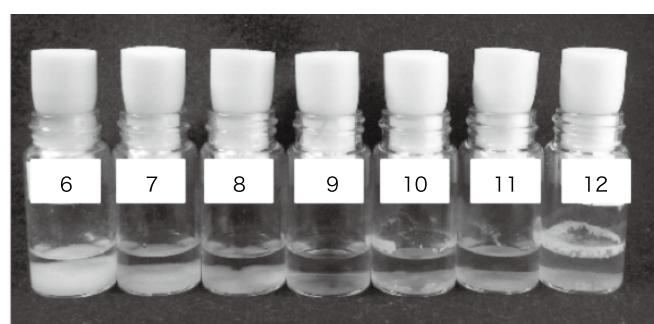
発酵物の抽出は試料 1g に対して 100 ml のメタノールを用いてソックスレーの抽出装置で行った。この抽出液 0.1 ml を遠心乾固し、イソ

表 1 培地組成

培地 : 2% Polypeptone S	
1. ビーポーレン	60% (3.0g/5ml)
2. ビーポーレン	30% (1.5g/5ml)
3. ビーポーレン	20% (1.0g/5ml)
4. ビーポーレン	10% (0.5g/5ml)
5. ビーポーレン	5% (0.25g/5ml)
培地 : 2% Polypeptone S	
6. ローヤルゼリー	4% (0.2g/5ml)
7. ローヤルゼリー	2% (0.1g/5ml)
8. ローヤルゼリー	1% (0.05g/5ml)
9. ローヤルゼリー	0.4% (0.02g/5ml)
10. ローヤルゼリー	0.2% (0.01g/5ml)
11. ローヤルゼリー	0.1% (0.005g/5ml)
12. Control	0%



ビーポーレン



ローヤルゼリー

図 1 ビーポーレン, ローヤルゼリーの発酵試験

共に, 37°C, 7 日間発酵後の写真を示した。

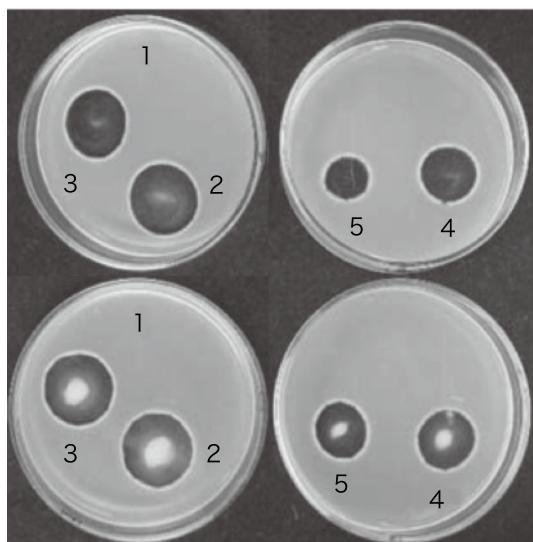
プロパノール 1.5 ml で溶解後、蒸留水 1 ml およびヘキサン 5 ml を加え攪拌後遠心分離(1,710 × g, 10 分, 室温)した。上清のヘキサン分画 4ml をエバポレーターで濃縮し、100 l のエタノールで溶解したものを HPLC で分析した。

## 2. 実験結果

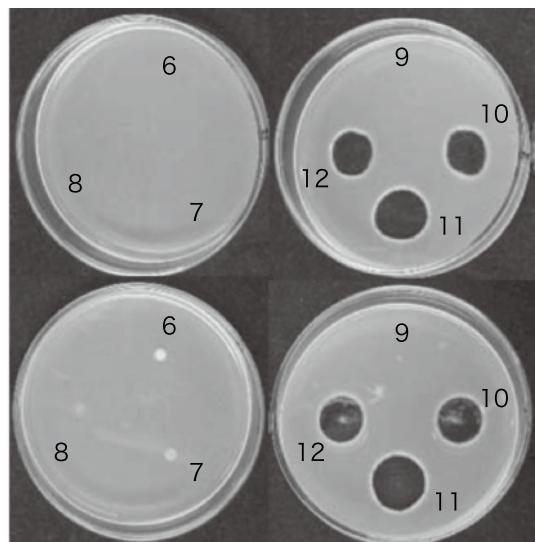
ビーポーレンは Polypeptone S に対し 5.0 ~

30% の添加で強い血栓溶解活性を示すことが分かった(図 2)。一方、ローヤルゼリーは Polypeptone S に対して 0.1 ~ 0.2% を加えた場合のみ血栓を溶解することが分ったが、0.4% 以上では全く溶解しなかった。

次に合成基質に対する分解活性を調べてみた。すなわち、ビーポーレン No.2 は 200 倍希釈、またローヤルゼリー No.11 は 50 倍希釈の場合において Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA を強く



ビーポーレン4時間(上:上清、下:原液)



ローヤルゼリー4時間(上:上清、下:原液)

図 2 発酵物中の血栓溶解活性

ビーポーレンの 1 については遠心分離不可能で、未測定である。

一方、ローヤルゼリーは 10 ~ 12 のみ強いフィブリソーム能が見られた。

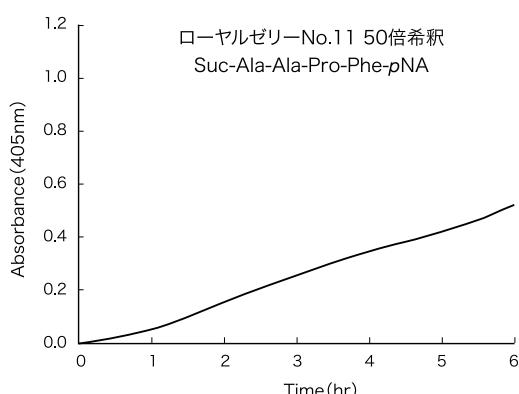
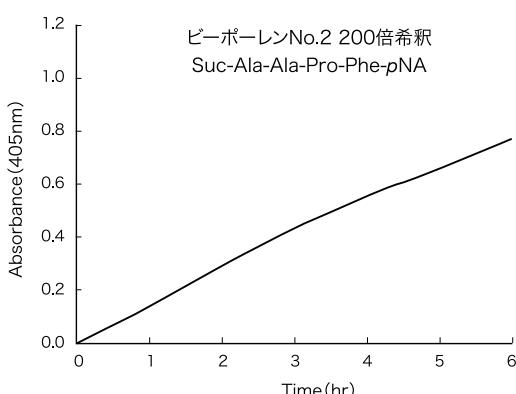


図 3 ビーポーレン、ローヤルゼリー発酵物の Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA 分解能

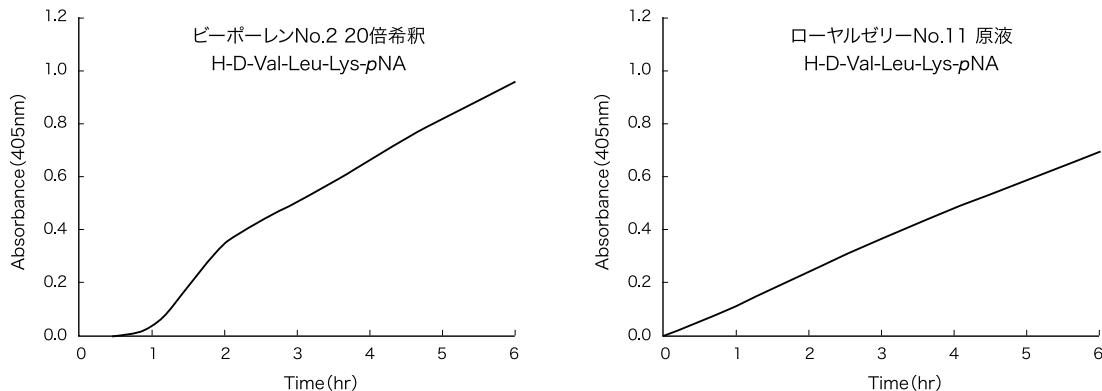


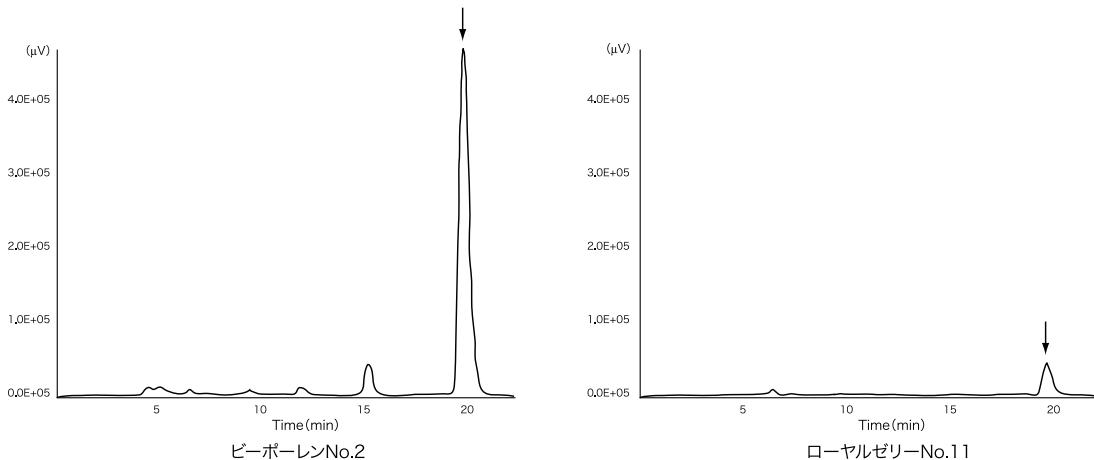
図4 ビーポーレン、ローヤルゼリー発酵物のH-D-Val-Leu-Lys-pNA分解能

表2 各酵素が持つ基質特異性

	基質	(単位)	酵素活性	
			ビーポーレン No.2	ローヤルゼリー No.11
Thrombosis*	Fibrin	(mm <sup>2</sup> /4h)	806	42
Amidolysis**	Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA	(nmol/min)	29.40	4.90
	H-D-Val-Leu-Lys-pNA (S-2251)	(nmol/min)	10.58	0.13
	pyro-Glu-Gly-Arg-pNA (S-2444)	(nmol/min)	0.00	0.00
	Bz-Arg-pNA	(nmol/min)	0.00	0.00

\*30 µl of the extract was put on a standard fibrin plate and the area of thrombosis was determined.

\*\*The amount of para-nitroaniline released from the reaction mixture with  $5 \times 10^{-4}$  M substrate was shown above.

図5 発酵物中のビタミンK<sub>2</sub>  
矢印はビタミンK<sub>2</sub>のピークを示す。

分解した(図3)。また、ビーポーレンは20倍希釈、ローヤルゼリー原液で、プラスミンの基質であるH-D-Val-Leu-Lys-pNAを分解することが分った(図4)。しかしながら、両者はpyro-

Glu-Gly-Arg-pNAおよびBz-Arg-pNAに対しては反応性は低かった(表2)。

次に、発酵物中のビタミンKの分析を行った。発酵前では全く検出されなかったが、発酵後の

上清中には HPLC で  $R_t$ = 約 20 分のところに著しく高いメナキノン-7 のピークを示した。換算値はビーポーレンでは 5.49 g/ml, ローヤルゼリー 0.52 g/ml であった(図5)。また、ビーポーレンでは  $R_t$ = 約 12 分のところに小さいがビタミン K<sub>1</sub> のピークを確認した。

### 3. 考察

ナットウキナーゼは、その線溶亢進効果による血栓形成の減少、また、生体内で血漿キニノーゲンに働き、キニンを生産することから循環改善薬として働く可能性があり<sup>17, 18)</sup>、今後、発酵物中に含まれる蛋白バンドの変化や血小板凝集阻害能<sup>19)</sup>を調べる予定である。

また、骨粗鬆症予防剤であるビタミン K<sub>2</sub>についても、ビーポーレン 30% 添加において 5.49 g/ml と納豆と同程度含有することが分かったが、沈殿分画にはさらに多くの納豆菌が存在す

ることから<sup>20)</sup>、ビタミン K<sub>2</sub> 量はさらに多いと見込まれる。

以上より、今回、2% Polypeptone S を培地とした *Bacillus subtilis natto* の発酵処理において、高付加価値食品開発の可能性が示唆された。特にビーポーレンの場合、30% 濃度の添加によって、ナットウキナーゼ活性の増加やビタミン K<sub>2</sub> 産生が認められた。

本研究の一部は第 22 回国際血栓止血学会(ボストン)において発表済みである (H. Sumi et al., Fermentation of royal jelly and bee pollen : Nattokinase fibrinolysis and vitamin K<sub>2</sub> content, XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, PP-WE-149, USA (Boston), 2009)。また、一部内容は株式会社山田養蜂場との共同研究によるものであることを付記しておく。

### 参考文献

- 1) H. Sumi, H. Hamada, H. Tsushima, H. Mihara and H. Muraki, A novel fibrinolytic enzyme nattokinase in the vegetable cheese natto: a typical and popular soybean food in the Japanese diet. *Experientia*, **43**, 1110-1111, 1987.
- 2) H. Sumi, H. Hamada, H. Nakanishi and H. Hiratani, Enhancement of the fibrinolytic activity in plasma by oral administration of nattokinase, *Acta Haematol.*, **84**, 139-143, 1990.
- 3) H. Sumi and C. Yatagai, Fermented soybean components and disease prevention, *Soy in Health and Disease Prevention*, p.251-278, ed. M. Sugano, Taylor&Francis, 2005.
- 4) 木内 幹, 永井 利郎, 木村 啓太郎編, 納豆の科学—最新情報による総合的考察—, 建帛社(東京), 2008.
- 5) Y. Yanagisawa, T. Chatake, S. Naito, T. Ohsugi, C. Yatagai, H. Sumi, A. Kawaguchi, K. Chiba, M. Ogawa, T. Adachi and Y. Morimoto, X-ray structure determination and deuteration of Nattokinase, *J. Synchrotron Rad.*, **20**, 875-879, 2013.
- 6) H. Sumi, Accumulation of vitamin K (menaquinone-7) in plasma after ingestion of natto and natto bacillus (*B. subtilis natto*). *Food Sci. Technol. Res.*, **5**, 48-50, 1999.
- 7) 須見 洋行, 池田 志織, 今井 雅敏, 矢田貝 智恵子, 酒粕類、特に焼酎蒸留粕を原料としたナットウキナーゼ及びビタミン K<sub>2</sub> (メナキノン-7) の発酵生産, 酿協, **99**, 867-872, 2004.
- 8) M. Campos, K. R. Markham, K. A. Mitchell and A. P. da Chunha, An approach to the characterization of bee pollens via their flavonoid/phenolic profiles, *Phytochem. Anal.*, **8**, 181-185, 1997.
- 9) J. Carper, *Food-Your Miracle Medicine*, Harper Collins Publishers, Washington, 1993.
- 10) 玉川大学ミツバチ科学研究所編, ローヤルゼリーの日本文献, ミツバチ科学, **13**, 1, 1982.
- 11) 藤井 彰, ローヤルゼリーの薬理作用, ミツバチ科学, **16**, 97-104, 1995.
- 12) 仲佐 輝子, プロテアーゼ処理とローヤルゼリーのカルシウム吸収促進効果, 食品と開発, **34**, 42-44, 1999.
- 13) F. Townsend, F. Morgan, B. Hazlett, Activity of 10-hydroxydesenoic acid from royal jelly against experimental

- leukemia and ascitic tumours. *Nature*, **183**, 1270-1271, 1959.
- 14) 篠田 雅人, 中陳 静男, 及川 隆幸, 佐藤 和憲, 鴨川 旭, 秋山 義郎, ローヤルゼリー中の血流増加因子について, 薬誌, **98**, 139-145, 1978.
  - 15) 上田 修一郎, 自然発症糖尿病モデルマウスに対するプロテアーゼシヨリ投与の影響, *Food Style 21*, **6**, 5-8, 2002.
  - 16) 鎌倉 昌樹, ローヤルゼリー中に見出された品質指標となるタンパク質:ロイヤラクチン, ミツバチ科学, **23**, 17-22, 2002.
  - 17) S. Ikeda, S. Naito, T. Ohsugi, H. Sumi, Substrate specificity and kinin-producing activity of nattokinase, 2<sup>nd</sup> International Symposium on Kallikreins & Kallikrein-related Peptidases, Santorini island, Greece, p.63, 2007.
  - 18) 須見 洋行, 内藤 佐和, 矢田貝 智恵子, 大杉 忠則, 吉田 悅男, 柳澤 泰任, 丸山 真杉, ナットウキナーゼによる血流改善作用と冷え性への可能性, *Food Style 21*, **16**, 62-64, 2012.
  - 19) H. Sumi, S. Naito, C. Yatagai, L. Zhang, J. Saito, M. Maruyama, Anti-platelet aggregation activity of highly purified nattokinase, 21<sup>st</sup> International Congress on Fibrinolysis & Proteolysis, Brighton, 2012.
  - 20) 須見 洋行, 内藤 佐和, 矢田貝 智恵子, 大杉 忠則, 柳澤 泰任, 納豆菌 (*Bacillus subtilis natto*, SL-001) が培養液中に生産する水溶性ビタミン K, 薬理と臨床, **18**, 297-305, 2008.

# コラーゲンペプチドとプロピオン酸菌による乳清発酵物を組み合 わせた食品摂取による肌質改善効果および整腸作用に関する検討

## —二重盲検比較試験—

窟田 大 (KUBOTA Dai) \* , 近山 純乃 (CHIKAYAMA Junno) \* , 川手 雄二 (KAWATE Yuji) \*

\* 株式会社 明治 健康栄養商品開発部

Key Words : *Propionibacterium freudenreichii* · Collagen Peptide · Skin Quality · Skin Moisture · Intestinal regulation

### 要 旨

便秘傾向で、肌の乾燥を自覚している成人女性 84 名を対象に、魚由来コラーゲンペプチド 5,000 mg とプロピオン酸菌による乳清発酵物を組み合わせた食品を摂取した時の肌質改善と整腸効果および安全性について試験を行った。

試験は、プラセボ食品を対照として二重盲検並行群間比較試験により検討した。試験食品を 8 週間経口摂取させ、肌の水分量測定および排便状況（排便回数、便状況等）調査を実施した。

結果は、被験食品群で、摂取開始前と比較して摂取 4 週目から角層水分量の減少抑制が認められた。一方、プラセボ食品群で有意な角層水分量減少が認められ、冬季の厳しい乾燥の影響が考えられた。排便回数に関しても、摂取開始前と比較して、摂取 4 週目から有意な改善が認められた。便の状態も「形状」「色」共に改善が確認され、整腸作用からの美肌作用が示唆される結果が得られた。30 歳以上の層別解析では、角層水分量に関して、摂取前後比較に加えて、プラセボ食品群との比較でも、摂取 8 週目に有意な改善が認められた。排便回数に関しては、摂取開始前と比較して、摂取 4 週目から有意な改善が確認され、プラセボ食品群と比較して、摂取 8 週後に改善傾向が認められた。

安全性に関して、被験食品群で、試験責任医師により「関連あり」もしくは「多分関連あり」と判定された有害事象が 3 件発生したが、いずれも一般食品でも起こり得る軽度な消化器症状（膨満感、放屁、腹鳴）であり、処置なしで早期に回復していることから、安全性に問題ないと判断された。

以上のことから、魚由来コラーゲンペプチドとプロピオン酸菌による乳清発酵物を組み合わせた食品を 8 週間摂取することにより、安全に、女性の肌質改善および整腸作用が促進されることが示唆された。

### はじめに

皮膚は、機能面では、人間が持つ最大の臓器であり、生命維持活動に必要な水分を保持し、外界からの異物を防御する役割を担っている。また、人間は社会的動物であることから、特に美しさは女性にとって重要な関心事であり、いつまでも若々しい、瑞々しい肌でいたい、これは多くの女性の願いである。そのため、健康で美しい肌を保つことは生活満足度を維持する上

で重要である。しかし皮膚は、加齢や栄養などの内的要因、紫外線や湿度などの外的要因により、水分を保つ生理的メカニズムが影響を受けやすい。水分喪失によって、表皮へのダメージが加速し、機能がより低下していくことが一般的に知られており、様々な取り組みが考えられている。

皮膚は大きく分けて表面から表皮、真皮、皮下組織に分けられ、皮膚の水分はほとんどが真

皮に含まれる。また、皮膚の乾燥重量の70%はコラーゲンであり、真皮の主要な構成成分である。コラーゲンは、他の蛋白質にはない特徴的なアミノ酸、ヒドロキシプロリンおよびヒドロキシリジンを含む。

コラーゲンに関しては、多くの研究がなされており、コラーゲンペプチドを経口摂取すると、コラーゲン特有のヒドロキシプロリンを含むペプチドが吸収され、血中に多く移行し長時間血中に滞留することが報告されている<sup>1)</sup>。さらに、ヒドロキシプロリンを含むペプチドは、真皮の構成成分、膠原繊維を産生する皮膚線維芽細胞の増殖を促進するとともに、水分を保持するムコ多糖類（ヒアルロン酸）産生を増加させることができると見出されている<sup>2)</sup>。これらのことから、このヒドロキシプロリンを含むペプチドが、皮膚への生理作用の有効成分であると考えられており、コラーゲンペプチドを経口摂取することにより皮膚の生理指標（水分や弾力性など）が改善したとの報告がある<sup>3)</sup>。

一方、肌トラブルには様々な原因が考えられており、紫外線や温湿度といった外的要因だけでなく、便秘もその一つである。宮崎ら<sup>4)</sup>は、便秘者は便中および血中の腐敗産物が多く、中でもフェノール類（フェノール、パラクレゾール）は、脂質含量の高い皮膚に蓄積する傾向にあり、角質細胞面積減少といった角化異常を引き起こして、肌トラブルを起こすことを報告している。また、便秘者と非便秘者を比較した試験でも、便秘者は便中および血中の腐敗産物が多く、かつ皮膚の角層水分量が低い傾向が確認されている<sup>5)</sup>。この結果から、腸内環境の改善により肌質が改善することが示唆された。

一方「プロピオン酸菌による乳清発酵物（以下、プロフェック (*Propionibacterium freudenreichii* ET-3 culture の略) と記載する）」は腸内ビフィズス菌増殖促進作用を示し、整腸作用を発揮することが報告され<sup>5)</sup>、特定保健用

食品として表示許可されている。プロフェック中に含まれる 1,4-dihydroxy-2-naphthoic acid (DHNA) がビフィズス菌増殖促進作用の関与成分として同定されている。

そこで、コラーゲンペプチドとプロフェックを組み合わせて摂取することにより、コラーゲンペプチドの肌質改善効果に加えて、整腸作用からの肌質改善効果をプラスした、より効果的な肌質改善が期待できるものと考えられた。

本試験では、魚由来コラーゲンペプチド 5000 mg とプロフェック (DHNA として 6.6 µg) を配合した被験食品 7 g を、8 週間連続摂取したときの肌質改善効果および整腸作用について、プラセボ食品を対照とした二重盲検比較試験により詳細に検討したので報告する。

## 1. 試験方法

### 1) 被験者

本試験は便秘傾向（排便回数が週 4 回以下）でかつ乾燥を自覚している 20 歳以上 50 歳未満の成人女性を対象として札幌市にて実施した。参加希望者に対しては、試験担当者から試験内容の説明を行い、内容を理解した上で自由意思による募集を行った。参加を表明した被験者の内、表 1 の選択基準に合致することを確認した上でスクリーニングおよび本試験を実施した。参加者のフローチャートを図 1 に示した。

試験責任医師によって選定された被験者は、試験食品割付責任者によって、年齢、体重、BMI、角層水分量および排便回数（/週）を指標として 2 群に割り付けられた（表 2）。

なお、本試験はヘルシンキ宣言に則り、株式会社 明治臨床試験倫理審査委員会および NPO 法人北海道活性化センター TACTICS 倫理委員会の承認を得た上で実施した。

### 2) 試験食品

被験食品は、1 日量（7 g）あたり魚由来コラ-

表1 被験者の選択ならびに除外基準

## [選択基準]

- 20歳以上50歳未満の成人女性で、便秘傾向（排便回数が週4回以下）でかつ乾燥を自覚している者
- 本試験の目的、内容について十分な説明を受け、同意能力があり、十分に理解した上で自由意思により志願し、文書で参加に同意した者

## [除外基準]

- 重篤な肝疾患、腎疾患、循環器疾患、消化器疾患等の現病を有する者、または既往歴のある者
- 本試験に影響を及ぼす可能性のあるアレルギー疾患（食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、花粉症など）を有する者
- スクリーニング検査前3ヶ月間に、本試験に影響を及ぼす可能性のある医薬品、医薬部外品、健康食品、一般食品を常用している者（便秘薬や整腸剤、コラーゲン、セラミド、オリゴ糖、乳酸菌・ビフィズス菌配合の健康食品など）
- スクリーニング検査前3ヶ月間に、ヨーグルトまたは乳酸菌飲料を週5日以上摂取している者
- スクリーニング検査前3ヶ月間に、特別なフェイシャルケア（ケミカルピーリング、レーザー治療など）を実施している者
- スクリーニング検査前1ヶ月間に、他の臨床試験またはモニター試験に参加した者
- 妊娠している者、試験期間中に妊娠の予定、希望がある者
- 授乳中の者
- その他、試験責任医師あるいは試験分担医師が被験者として不適当と判断した者



図1 参加者のフローチャート

ゲンペプチド5,000mgとプロフェック(DHNAとして6.6μg)を組み合わせた食品とした。

対照食品であるプラセボ食品は、コラーゲンペプチドおよびプロフェックをデキストリンで代替した外観上被験食品と識別不能な粉末と

し、1日分を、遮光性の無地アルミ袋に入れて被験者に提供した。

## 3) 試験食品の摂取方法、摂取期間

試験食品は1日1回1包を摂取させた。摂取方法、時間は特に指定せず、被験者の自由とし

表2 被験者背景

項目(単位)	被験食品群			プラセボ食品群		
被験者数 <sup>1)</sup> (名)	42			42		
年齢 <sup>2)</sup> (歳)	36.5	±	1.5	35.9	±	1.4
身長 <sup>1)</sup> (cm)	158.46	±	0.72	157.29	±	0.89
体重 <sup>1)</sup> (kg)	53.86	±	1.05	53.65	±	1.18
BMI <sup>1)</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	21.43	±	0.38	21.66	±	0.41
角層水分量 <sup>1)</sup> (CM units)	53.12	±	2.03	54.33	±	2.07
摂取開始前 排便回数 <sup>2)</sup> (/週)	2.7	±	0.1	2.7	±	0.1
経表皮水分蒸散量 <sup>†</sup> (g/m <sup>2</sup> ・h)	8.29	±	0.65	9.77	±	0.78
L 値 <sup>†</sup>	65.782	±	0.415	65.575	±	0.409
a 値 <sup>†</sup>	11.540	±	0.324	11.280	±	0.299
b 値 <sup>†</sup>	13.374	±	0.368	13.806	±	0.374

平均土標準誤差

各項目について群分けによる有意差なし [1) 1 way-ANOVA, 2) Kruskal-Wallis test]

†: 有効性解析対象者(被験食品群 34 名, プラセボ食品群 34 名)の試験食品摂取開始時の測定値の平均

た。摂取期間は 8 週間 (56 日間) とした。

#### 4) 試験デザイン

本試験は、無作為化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験で実施した。被験者は、スクリーニング時の角層水分量と排便回数(/週)を指標として、被験食品群(42名)およびプラセボ食品群(42名)の2群に割り付け、試験食品摂取前後の群内比較およびプラセボ群との群間比較を行った。試験食品摂取期間は2013年2月から4月であった。

#### 5) 検査方法および観察・評価項目

##### (1) 観察および測定条件

各来院日に被験者は、洗顔後医師による問診を受け、その後恒温恒湿室(室温 20 ± 2°C, 湿度 50 ± 3%)で 20 分間馴化し、横臥の状態で機器による肌質測定を行った。測定場所は、右顔面の目尻と鼻先を結んだ中間点とした。

また、被験者には、試験期間中は、生活環境や習慣を可能な限り一定に保ち(化粧品、日焼け止め等は別製品への変更禁止等)、生活日誌により被験者の状況を把握した。また、本試験に影響を及ぼす可能性があるサプリメント、健康食品、医薬品または医薬部外品等は使用禁止とした。

#### (2) 有効性評価項目

##### ①主要評価項目: 角層水分量(単位: CM units)

Corneometer CM825 を用いて 5 回測定し、最大値および最小値を棄却し、3 回の測定値の平均値を算出して角層水分量とした。

##### ②主要評価項目: 排便回数(単位: 回/週)

生活日誌に日々記載し、週ごとに排便のあった回数を集計して排便回数とした。

##### ③副次評価項目: 便状態(便形状、便色)

便形状に関しては、被験者自らが、水状(1点)、泥状(2点)、半練(3点)、バナナ状(4点)、カチカチ(5点)およびコロコロ(6点)で評価した。便色に関しては、薄い(1点)、やや薄い(2点)、通常通り(3点)、やや濃い(4点)および濃い(5点)で評価した。評価結果は、被験者が生活日誌に日々記録した。

##### ④副次評価項目: 経表皮水分蒸散量(単位: g/m<sup>2</sup>・h)

Tewameter TM300 を用いて、15 秒間測定部位に接触させ、その後 20 秒間蒸散量を測定し、測定開始後 10 秒以後の 5 つの測定値の偏差の最小値を取る蒸散量の平均値を算出して、経表皮水分蒸散量とした。

##### ⑤副次評価項目: 色彩色差計測定(L 値、a 値、

**b 値)**

色彩色差計 CR-200 を用いて 3 回測定し、各数値の平均値を算出して、皮膚色彩色差値とした。

**(3) 安全性評価項目**

医師による問診（自覚症状、他覚所見）、理学的検査（身長（摂取開始日のみ）、体重、BMI）および、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍）を行い、試験期間中に発現した事象については、症状、程度、因果関係および頻度を集計、評価した。

**6) 集計・統計処理**

被験者背景は、被験者数、身長、体重、BMI および角層水分量に関しては 1 way-ANOVA で、年齢および排便回数に関しては、Kruskal-Wallis test で評価した。

有効性の解析対象者は、本試験を 8 週目まで終了した被験者の内、試験食品の摂取率が 80 ~ 100% の範囲を超えた者、制限事項を順守できない者等を除いた被験者集団とした。有効性評価のうち、角層水分量、経表皮水分蒸散量、L 値、a 値および b 値の解析は、摂取開始時と各観察日との比較を Paired t-test、プラセボ食品群との比較を Student t-test により評価した。排便回数の解析は、摂取開始時と各観察日との比較を Wilcoxon の符号付順位和検定、プラセボ食品群との比較を Mann-Whitney の U 検定により評価した。便状態（形状および色）の出現率の解析は、便形状に関しては、「水状」および「泥状」を「軟便」、「半練」および「バナナ状」を「健康便」、「カチカチ」および「コロコロ」を「便秘便」として分類し、便色に関しては、「薄い」および「やや薄い」を「薄い」、「通常通り」を「中間色」、「やや濃い」および「濃い」を「濃い」として分類・集計し、摂取開始時と各観察日との比較を Fisher's exact test で評価した。

安全性の解析対象は、試験食品を一度でも摂取した被験者集団とした。解析は、有害事象お

よび副作用を集計し、計測値の平均値は摂取開始時から摂取 8 週目の変化量を Paired t-test を用いて評価し、プラセボ食品群との比較を Student t-test により評価した。

統計解析は SPSS (SPSS version 14.0J および 22.0, 日本アイビーエム株式会社) およびエクセル統計 2010 を用い、統計量は平均値±標準誤差で示した。危険率両側 5% 未満を統計的に有意差有りとした。

**2. 結果****1) 被験者**

摂取期間中に被験者 1 名から、本人都合による辞退申し出があり、これを受諾した。そのため、被験者数 83 名（被験食品群 41 名、プラセボ食品群 42 名）で試験を終了した。

**2) 有効性評価**

試験食品摂取率は被験者 83 名中 81 名が 80 ~ 100% 範囲内であった。自己都合によって摂取率が 80 ~ 100% 範囲外であった 2 名に関しては、有効性解析対象から除外した。その他、本試験を 8 週目まで終了した被験者の内、制限事項を順守できなかった者を除き、被験食品群 34 名、プラセボ食品群 34 名を被験者集団とした（図 1）。

有効性評価結果を表 3 に示した。プラセボ食品群では摂取開始前と比較して、4 週目 ( $P=0.007$ ) および 8 週目 ( $P=0.043$ ) で有意に角層水分量が低下していたのに対して、被験食品群では、有意な変動は認められなかった（図 2）。一方、経表皮水分蒸散量に関しては、被験食品群、プラセボ食品群共に摂取前と比較して変化が認められなかった。

排便回数に関しては、8 週目で被験食品群 ( $P<0.001$ ) およびプラセボ食品群 ( $P=0.021$ ) ともに有意に増加しているが、被験食品群とプラセボ食品群間で有意な差は認められな

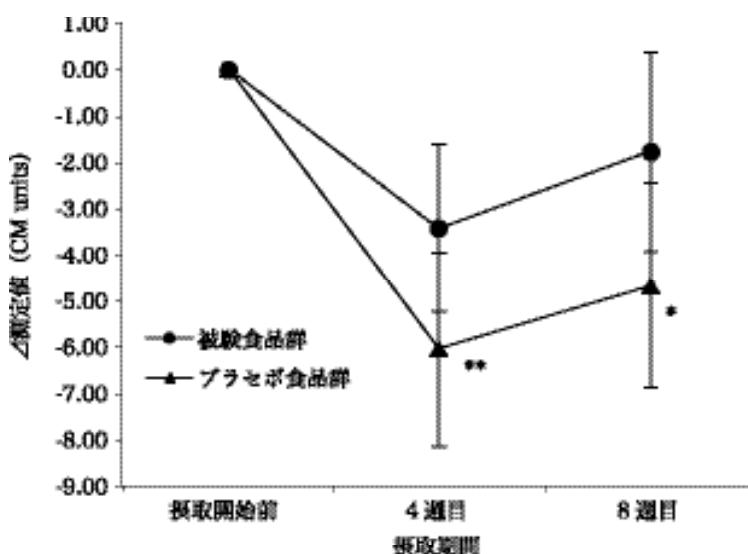
表3 角層水分量、排便回数、経表皮水分蒸散量、色彩色差（L値、a値、b値）の摂取開始前からの変化量

項目（単位）	被験食品群		プラセボ食品群	
	4週目	8週目	4週目	8週目
角層水分量 <sup>#</sup> (CM units)	-3.43 ± 1.81	-1.76 ± 2.17	-6.05 ± 2.11**	-4.66 ± 2.21*
排便回数 <sup>##</sup> (/週)	1.5 ± 0.3**	1.6 ± 0.3**	0.8 ± 0.3*	0.9 ± 0.3*
経表皮水分蒸散量 <sup>#</sup> (g/m <sup>2</sup> ・h)	-0.09 ± 0.46	-0.16 ± 0.65	0.19 ± 0.64	-0.36 ± 0.57
L値 <sup>#</sup>	-0.112 ± 0.257	-0.066 ± 0.250	-0.442 ± 0.293	-0.506 ± 0.273
a値 <sup>#</sup>	0.077 ± 0.250	-0.067 ± 0.240 <sup>†</sup>	0.588 ± 0.238*	0.625 ± 0.212**
b値 <sup>#</sup>	-0.167 ± 0.184	-0.081 ± 0.189	-0.528 ± 0.197*	-0.416 ± 0.212

平均土標準誤差

<sup>#</sup>: プラセボ食品群との比較 Student t-test, 摂取開始前との比較 Paired t-test<sup>##</sup>: プラセボ食品群との比較 Mann-Whitney の U 検定, 摂取開始前との比較 Wilcoxon の符号付順位和検定

摂取開始前との比較 \*: P&lt;0.01, \*\*: P&lt;0.01

プラセボ食品群との比較 <sup>†</sup>: P<0.05

平均土標準誤差

摂取開始前との比較 \*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (Paired t-test)

プラセボ食品群との比較 有意差なし (Student t-test)

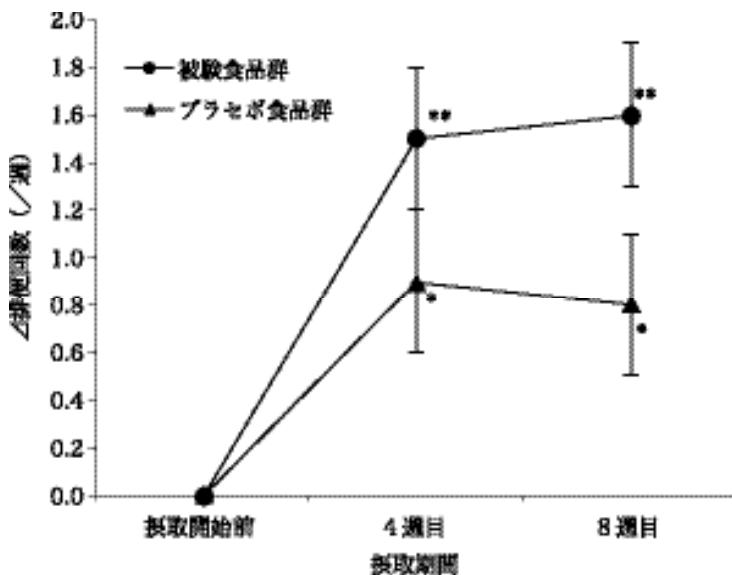
図2 摂取開始前からの角層水分量変化量の推移

かった（図3）。

便状況の変化を表4および表5に示した。便形状に関して、被験食品群では摂取開始前と比較して、8週目で有意に「便秘便」が減少（P=0.009）し、「健康便」が増加している（P=0.036）のに対して、プラセボ食品群では、有意な変動は認められなかった（図4）。また、便色に関して、被験食品群では摂取開始前と比

較して、8週目で有意に「中間色」が増加している（P=0.014）のに対して、プラセボ食品群では、有意な変動は認められなかった（図5）。

これまでの報告<sup>3)</sup>と同様に、30歳以上で詳細に解析を行った（表6）。プラセボ食品群では摂取開始前と比較して、4週目（P=0.004）および8週目（P=0.011）で有意に角層水分量が低下しているのに対して、被験食品群で



平均±標準誤差

摂取開始前との比較 \* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$  (Wilcoxon の符号付順位和検定)

プラセボ食品群との比較 有意差なし (Mann-Whitney の U 検定)

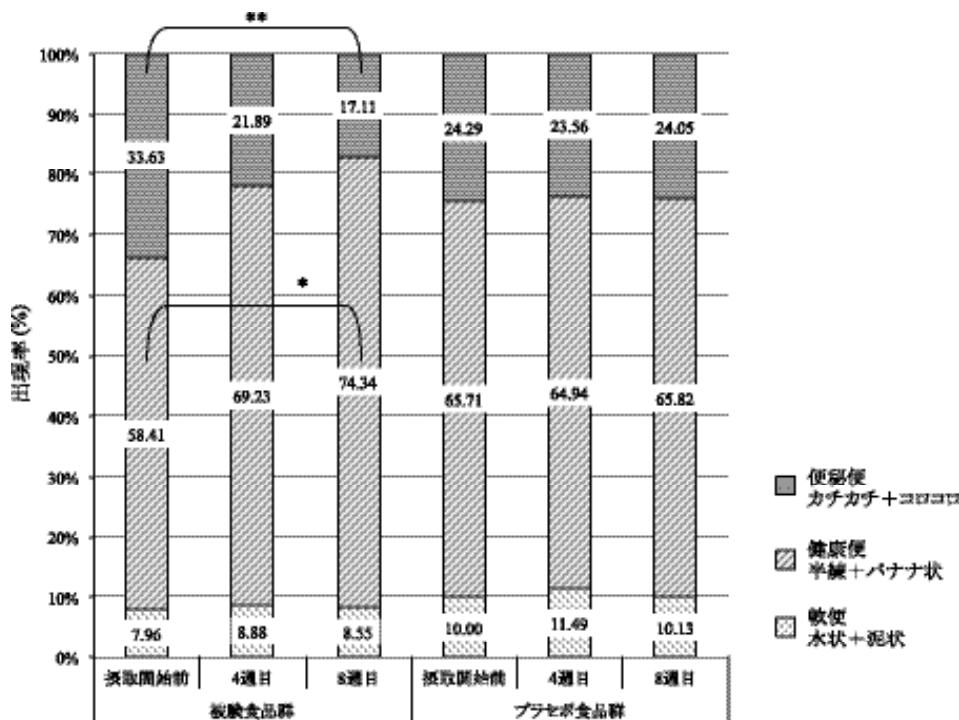
図 3 摂取開始前からの排便回数変化量の推移

表 4 便状況「形状」出現率の推移

群		便状況(形状) 出現率 (%)		
		軟便 水状+泥状	健康便 半練十バナナ状	便秘便 カチカチ十コロコロ
被験食品群	摂取開始前	7.96	58.41	33.63
	4週目	8.88	69.23	21.89
	8週目	8.55	74.34	17.11
プラセボ食品群	摂取開始前	10.00	65.71	24.29
	4週目	11.49	64.94	23.56
	8週目	10.13	65.82	24.05

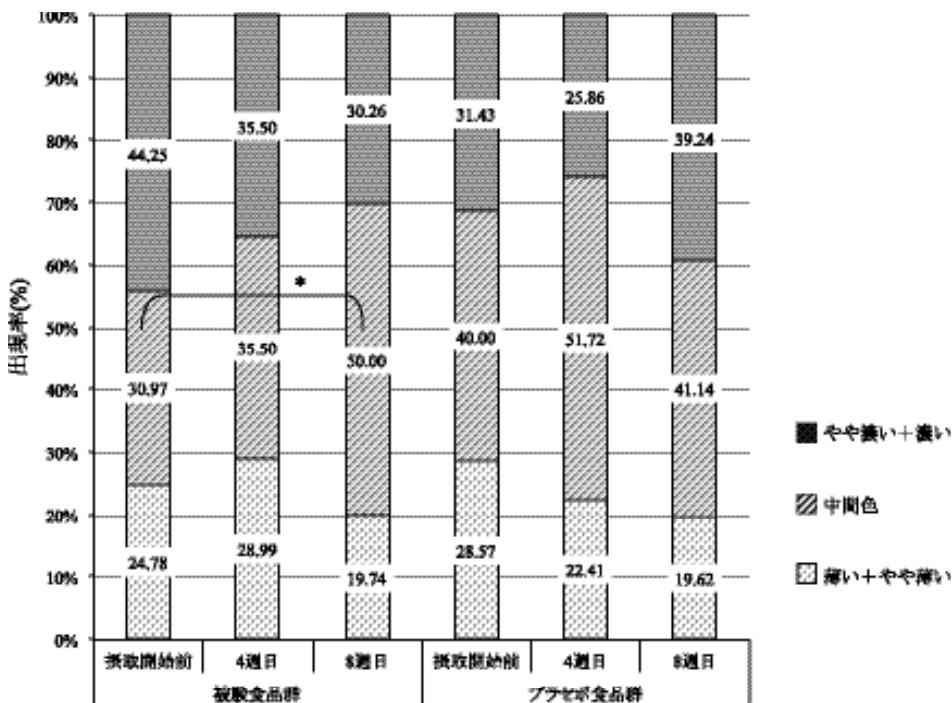
表 5 便状況「色」出現頻度の推移

群		便状況(形状) 出現率 (%)		
		薄い十やや薄い	中間色	やや濃い十濃い
被験食品群	摂取開始前	24.78	30.97	44.25
	4週目	28.99	35.50	35.50
	8週目	19.74	50.00	30.26
プラセボ食品群	摂取開始前	28.57	40.00	31.43
	4週目	22.41	51.72	25.86
	8週目	19.62	41.14	39.24



摂取開始前との比較 \* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$  (Fisher's exact test)

図4 便状況「形状」出現率の推移



摂取開始前との比較 \* :  $P < 0.05$  (Fisher's exact test)

図5 便状況「色」出現率の推移

表6 角層水分量、排便回数、経表皮水分蒸散量、色彩色差（L値、a値、b値）の摂取開始前からの変化量

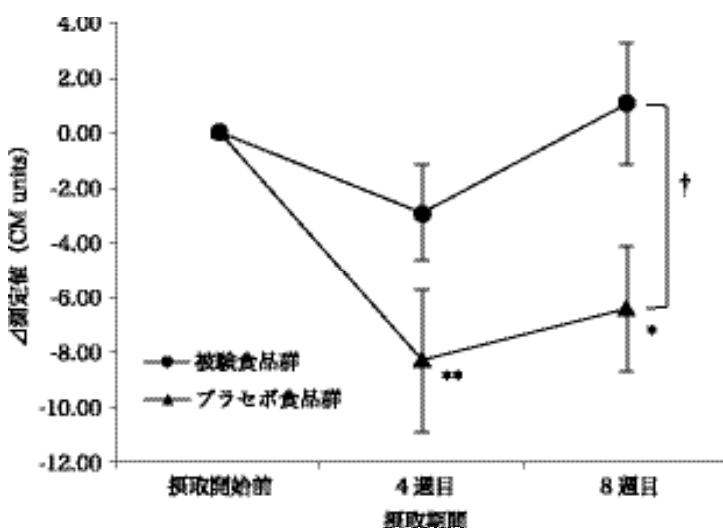
項目（単位）	被験食品群		プラセボ食品群	
	4週目	8週目	4週目	8週目
角層水分量 <sup>#</sup> (CM units)	-2.92 ± 1.71	1.06 ± 2.22 <sup>†</sup>	-8.32 ± 2.58 <sup>**</sup>	-6.45 ± 2.32 <sup>*</sup>
排便回数 <sup>##</sup> (/週)	1.4 ± 0.3 <sup>**</sup>	1.6 ± 0.4 <sup>**, †</sup>	0.7 ± 0.3 <sup>*</sup>	0.5 ± 0.4
経表皮水分蒸散量 <sup>#</sup> (g/m <sup>2</sup> ・h)	-0.29 ± 0.55	-0.28 ± 0.76	0.03 ± 0.81	-0.31 ± 0.76
L値 <sup>#</sup>	-0.202 ± 0.272	-0.087 ± 0.308	-0.567 ± 0.264 <sup>*</sup>	-0.709 ± 0.248 <sup>**</sup>
a値 <sup>#</sup>	0.193 ± 0.271	-0.124 ± 0.302 <sup>†</sup>	0.537 ± 0.218 <sup>*</sup>	0.701 ± 0.237 <sup>**</sup>
b値 <sup>#</sup>	-0.172 ± 0.218	0.024 ± 0.231 <sup>‡</sup>	-0.666 ± 0.216 <sup>**</sup>	-0.614 ± 0.257 <sup>*</sup>

平均土標準誤差

<sup>#</sup>：プラセボ食品群との比較 Student t-test, 摂取開始前との比較 Paired t-test<sup>##</sup>：プラセボ食品群との比較 Mann-Whitney の U 検定, 摂取開始前との比較 Wilcoxon の符号付順位和検定

摂取開始前との比較 \* : P&lt;0.01, \*\* : P&lt;0.01

プラセボ食品群との比較 † : P&lt;0.1, ‡ : P&lt;0.05



平均土標準誤差

摂取開始前との比較 \* : P&lt;0.05, \*\* : P&lt;0.01 (Paired t-test)

プラセボ食品群との比較 † : P&lt;0.05 (Student t-test)

図6 摂取開始前からの角層水分量変化量の推移（層別解析 30歳以上）

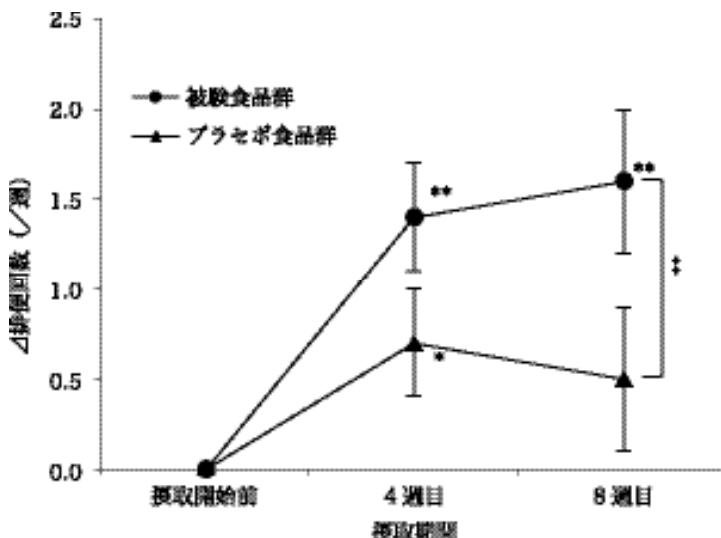
は、有意な変動は認められず、加えて8週目においてプラセボ食品群と比較して有意な差 ( $P=0.024$ ) が認められた(図6)。排便回数に関しては、プラセボ食品群では8週目で有意な差は認められなかったが、被験食品群 ( $P<0.001$ ) では8週目で有意に増加し、プラセボ食品群と比較してより増加する傾向が観察された ( $P=0.088$ ) (図7)。

また、副次評価の皮膚色彩色差測定では、

プラセボ群に関して、8週目で、いずれの値 (L値、a値、b値) 変化量も有意に変動しているが(図8)，被験食品群では、有意な変動は認められず、特にa値については、被験食品群とプラセボ食品群との比較でも有意な差が認められた ( $P=0.040$ )。

### 3) 安全性評価

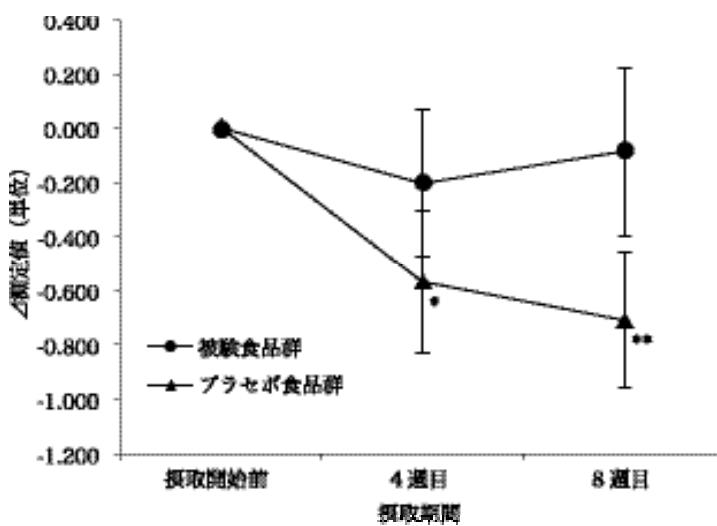
摂取前ならびに8週後に実施した身体計測およびバイタルサインの結果は、臨床上問題とな



平均土標準誤差

摂取開始前との比較 \* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$  (Wilcoxon の符号付順位和検定)  
プラセボ食品群との比較 † :  $P < 0.1$  (Mann-Whitney の U 検定)

図 7 摂取開始前からの排便回数変化量の推移（層別解析 30 歳以上）



平均土標準誤差

摂取開始前との比較 \* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$  (Paired t-test)

プラセボ食品群との比較 有意差なし (Student t-test)

図 8a 摂取開始前からの L 値変化量の推移（層別解析 30 歳以上）

る項目は認められなかった。

試験責任医師により被験食品との関連ありまたは多分関連ありと判定された有害事象は 2 例 (3 件) 発現したが、いずれも事前に予期していた、一般食品摂取でも起こり得る消化器症状

(膨満感、放屁、腹鳴) であり、軽度であったこと、および処置を必要とせず、すぐに回復を確認したことから、試験食品 1 日 1 回 7g を 8 週間連続摂取することの安全性に問題はないとの判断された。

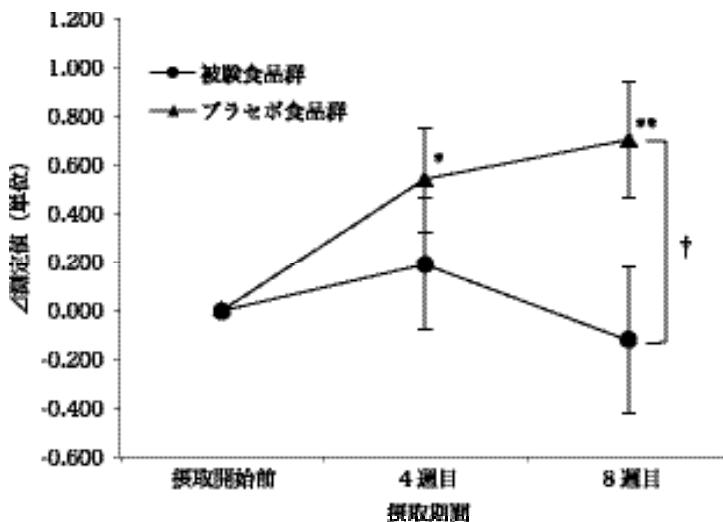


図 8b 摂取開始前からの a 値変化量の推移（層別解析 30 歳以上）

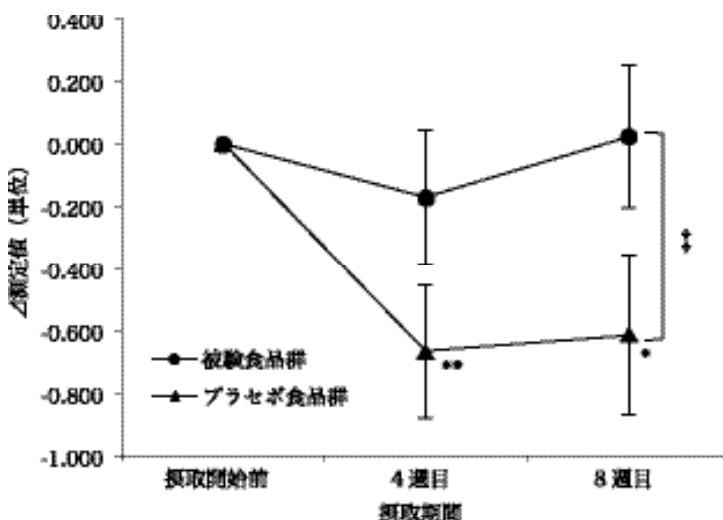


図 8c 摂取開始前からの b 値変化量の推移（層別解析 30 歳以上）

### 3. 考察

皮膚は人体の最大の臓器であると同時に、外界に接した臓器でもある。皮膚の障害やトラブルは、健全な生活に必要な水分保持機能を脅か

すだけでなく、外観という観点からも生活満足度を低下させることから、健康で美しい皮膚を維持することは、非常に重要である。また、排便は、老廃物を排出するという役割を担う行為である。誰にでも便秘は起こり得るが、有害老

廃物の排出が滞ることで、様々な悪影響が考えられ、肌トラブルもその一つである。

本試験では、魚由来コラーゲンペプチド 5000 mg とプロフェック (DHNA として 6.6 µg) を配合した、被験食品 7 g を、プラセボを対照として 8 週間連続摂取したときの肌質改善効果および整腸作用を検討した。

本試験の摂取期間は、2013 年 2 月～4 月であり、北海道札幌市にて実施した。札幌市は、3 月はまだ気温や湿度が低下した時期であり、4 月に上昇した背景があるため<sup>8)</sup>、特に肌試験結果については、項目によって 4 週目を境に挙動に変化があることが予想された。

結果、角層水分量に関しては、被験食品群では、いずれの観察日においても、摂取前と比較して有意な差が認められなかった。その一方で、プラセボ群において、特に摂取 4 週目で有意な悪化が認められた。4 週目まで非常に肌乾燥が進行しやすい環境であったことも一因と考えられる。さらに 30 歳以上の層別解析において、被験食品群はプラセボ食品群に対して有意な改善が認められ、被験食品が肌乾燥抑制に、より有効であることが示唆された。

排便回数に関しては、両群共に増加したことから、プラセボ効果が少なからずあったと考えられる。しかし、8 週目の排便回数変化量に関して、被験食品群がプラセボ食品群に対してより増加する傾向が確認された。さらに 30 歳以上の層別解析において、試験期間中の排便回数が 8 週目においても高く維持されていることから、被験食品の継続摂取が整腸作用を持続させることができることが示唆された。

便の状況に関しては、「形状」は消化器を通過する時間を、「色の濃さ」は、便が長時間大腸に停滞した結果、腐敗物質が増え、アルカリ性に傾いたことを示す指標として知られており、いずれも「便」の基準を示すものである。本試験では、被験食品群において、形状では「便

秘便」が減少し、「健康便」が増加していること、色では「中間色」が増加していること、プラセボ群では変化が認められないことから、被験食品摂取による整腸作用が、単に排便回数を増やすだけでなく質を改善する作用であることが示唆された。

肌色に関して、L 値、a 値、b 値いずれも、プラセボ群で変化が大きく、被験食品摂取群で変化が抑制される傾向を示した。プロフェックが、色素沈着抑制及び抗炎症作用を有する可能性が報告されており<sup>5)</sup>、整腸作用以外のメカニズムで、肌質改善に関与している可能性も考えられるが、詳細に関しては今後の研究が待たれる。

有害事象に関しては、消化器症状については、被験食品に、整腸作用によって便秘を解消し、肌質改善することを期待していることから、腸内環境が変化する過程で、腸の蠕動運動活発化や一時的なガスの発生が考えられ、症状の程度を、安全性を判断する観点とした。本試験では、試験責任医師により被験食品との関連ありまたは多分関連ありと判定された有害事象は 2 例(3 件) 発現したが、いずれも作用メカニズムから事前に予期していた、一般食品摂取でも起こり得る消化器症状（膨満感、放屁、腹鳴）であった。症状が軽度であること、および処置を必要とせずすぐに回復を確認したこと、から、被験食品 1 日 1 回 7 g を 8 週間連続摂取することの安全性に問題はないと考えられた。

以上の結果を総合すると、魚由来コラーゲンペプチドとプロフェックを組み合わせた食品の摂取により、安全に、肌の水分量および腸内環境改善効果が期待できると考えられた。

## 謝辞

本試験の実施にあたり、多大なるご尽力を頂いた関係各位に深甚なる謝意を表します。

## 参考文献

- 1) Ohara H, Matsumoto H, Ito K, et al., :Comparison of quantity and structure of hydroxyproline-containing peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolystes from different sources. *J Agric Food Chem.* 2007; **55**(4):1532-1535
- 2) Ohara H, Ichikawa S, Matsumoto H, et al.: Collagen-derived dipeptide, proline-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyaluronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts. *Journal of Dermatology.*, **37**, 330-338 (2010)
- 3) 大原浩樹, 伊藤恭子, 飯田博之 他 コラーゲンペプチド経口摂取による皮膚角層水分量の改善効果  
日本食品科学工学会誌, **56**(3), 137-145 (2009)
- 4) 宮崎幸司, 飯塚量子: ビフィズス菌発酵乳およびガラクトオリゴ糖の美肌作用, 『美肌食品素材の評価と開発』, 渡邊翔編集, 株式会社シーエムシー出版, (東京) 119-125 (2013)
- 5) 土橋英恵, 木村勝紀, 伊藤裕之 他: 食品による腸内環境及び皮膚機能改善効果, *COSME TECH JAPAN* Vol.1, No.1, 70-75(2011)
- 6) 木村勝紀, 土橋英恵, 天藤公子 他: 第 106 回日本皮膚科学会総会抄録, 629(2007).
- 7) Katsutoshi Ara, Shinichi Meguro, Tadashi Hase et al: *Microbial Ecology in Health and Disease*, **14**, 4-13(2002)
- 8) 気象庁 過去の気象データ, <http://www.data.jma.go.jp/obd/stats/etrn/index.php>

# ウンシュウミカン果実における $\beta$ -クリプトキサンチンの蓄積機構と高含有化技術

加藤 雅也 (KATO Masaya) \*

\* 静岡大学大学院農学研究科

Key Words : ウンシュウミカン・ $\beta$ -クリプトキサンチン・含有量・遺伝子発現・LED

## はじめに

カロテノイドは、自然界に700種類以上も存在する色素群の総称である。私達の食生活の中では、ニンジンやカボチャに含まれる橙色の $\beta$ -カロテン、トマトやスイカに含まれる赤色のリコペング、青菜などに含まれるルテイン、そしてウンシュウミカンに含まれる $\beta$ -クリプトキサンチンなど様々なカロテノイドが存在している。このカロテノイドは、炭化水素骨格からなるカロテン( $\beta$ -カロテンやリコペング)と含酸素カロテノイドであるキサントフィル(ルテインや $\beta$ -クリプトキサンチンなど)の2つのグループに大きく分けることができる。

ウンシュウミカンの砂じょう(果肉部分)には、多量の $\beta$ -クリプトキサンチンが含まれる。 $\beta$ -クリプトキサンチンは、カロテノイドの一種であり、橙色を呈する。この $\beta$ -クリプトキサンチンは、ビタミンAの前駆体として働くこと、また、近年、抗酸化成分として発ガン抑制作用や骨粗しょう症などの生活習慣病の予防<sup>1,2)</sup>に役立つことが明らかとなってきている。

カンキツ果実は、キサントフィルを豊富に含有し、カンキツ属の種間においてキサントフィル含量・組成において非常に多様である。中で

も、カロテノイド含量・組成において大きく差が認められるウンシュウミカン( $\beta$ -クリプトキサンチンを蓄積する種)、バレンシアオレンジ(ビオラキサンチンを蓄積する種)およびリスボンレモン(カロテノイド含量が少ない種)を研究材料として、カロテノイド生合成・分解に関わる遺伝子の発現を比較することにより、 $\beta$ -クリプトキサンチンの蓄積機構を解明する研究に取り組んできた<sup>3-5)</sup>。また、ウンシュウミカンにおける $\beta$ -クリプトキサンチン含量を調節する種々の要因を、培養した砂じょうを用いて調査<sup>6)</sup>し、果実に $\beta$ -クリプトキサンチンを高含有化する技術<sup>7)</sup>についても研究を進めている。

## 1. カンキツにおける $\beta$ -クリプトキサンチンの生合成経路

カンキツにおけるカロテノイド生合成経路を図1に示す<sup>3, 8)</sup>。カロテノイド生合成経路における最初のステップは、フィトエンシンターゼ(CitPSY)により2分子のゲラニルゲラニルピロリン酸から無色のカロテノイドであるフィトエンが生成されるところから始まる。フィトエ

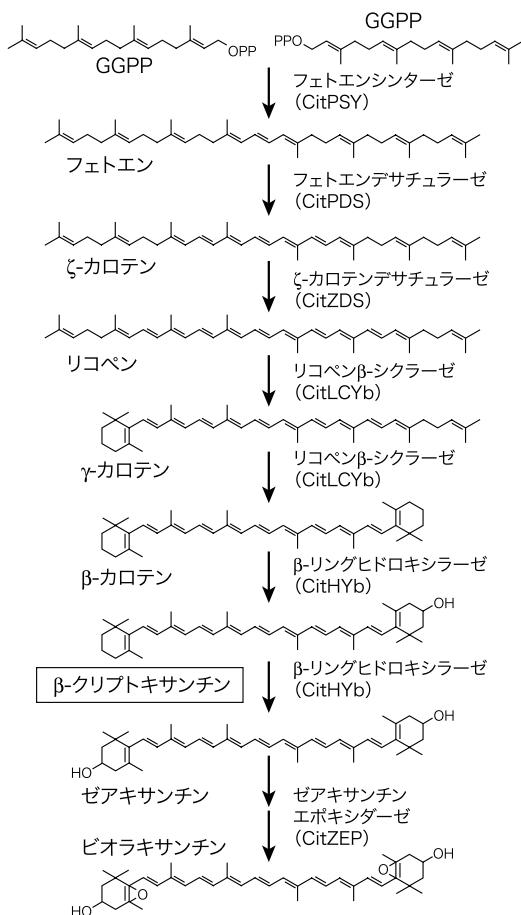


図1 カンキツにおける $\beta$ -クリプトキサンチンの生合成経路および関与する酵素

ンはフィトエンデサチュラーゼ (CitPDS) により、2重結合が2か所導入され、 $\zeta$ -カロテンに転換される。 $\zeta$ -カロテンは $\zeta$ -カロテンデサチュラーゼ (CitZDS) により、2重結合が2か所導入され、リコペンに転換される。リコペンは、リコペン $\beta$ -シクラーゼ (CitLCYb) により $\gamma$ -カロテンを経由して $\beta$ -カロテンに転換される。 $\beta$ -カロテンは、CitHYb により1個の水酸基が導入され、ウンシュウミカンに豊富に含まれる $\beta$ -クリプトキサンチンに転換される。 $\beta$ -クリプトキサンチンには、再度、CitHYb が作用することにより、2個目の水酸基が導入され、ゼアキサンチンに転換される。ゼアキサンチンは、2段階反応でゼアキサンチンエポキシダーゼ (CitZEP)

ダーゼ (CitZEP) により、ビオラキサンチンに転換される。

## 2. ウンシュウミカン果実における $\beta$ -クリプトキサンチンの蓄積メカニズム

フラベドが橙色になるにつれて、ウンシュウミカンとバレンシアオレンジの砂じょうでは、急速な $\beta$ , $\beta$ -キサントフィル ( $\beta$ -クリプトキサンチン、ゼアキサンチン、ビオラキサンチン) 生成が認められた<sup>3)</sup>。ウンシュウミカンの砂じょうでは、 $\beta$ -クリプトキサンチンが主なカロテノイドとして認められた。一方、バレンシアオレンジの砂じょうでは、ビオラキサンチンが主なカロテノイドとして認められた。これらのカンキツの砂じょうでは、 $\beta$ , $\beta$ -キサントフィル生成に必要な遺伝子のセット (CitPSY, CitPDS, CitZDS, CitLCYb, CitHYb および CitZEP) の発現が、顕著な一斉上昇を示した。一方、リスボンレモンの砂じょうでは、低レベルの $\beta$ -クリプトキサンチンが蓄積しており、上記遺伝子セットの発現上昇も他の2種と比較すると非常に低いレベルであった。

カンキツ果実の砂じょうにおいて、急速な $\beta$ , $\beta$ -キサントフィル生成が認められた期間 (ウンシュウミカン: 10~11月、バレンシアオレンジ: 11~12月) におけるカロテノイド生合成遺伝子の発現レベルを比較した<sup>3)</sup> (図2)。その結果、カロテン生成に関わる遺伝子 (CitPSY, CitPDS, CitZDS および CitLCYb) の発現では、ウンシュウミカンの方がバレンシアオレンジよりも高い値を示した。一方、キサントフィル生成に関わる遺伝子 (CitHYb および CitZEP) の発現では、バレンシアオレンジの方がウンシュウミカンよりも高い値を示した。従って、ウンシュウミカンとバレンシアオレンジの砂じょうにおけるキサントフィル組成の著しい差 (ウンシュウミカンでは $\beta$ -クリプトキサンチンを蓄

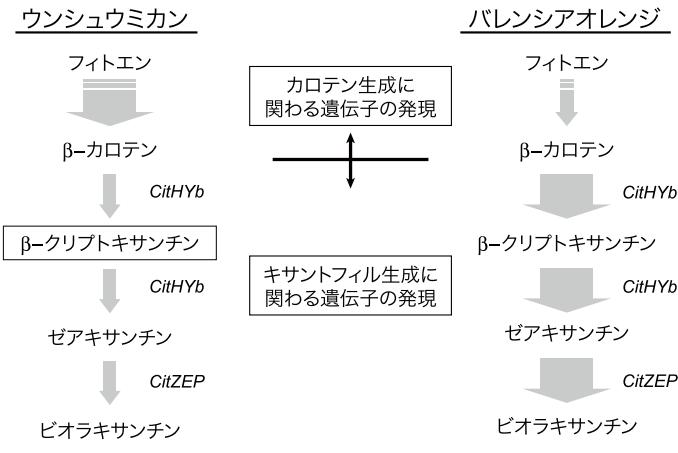


図2 ウンシュウミカンおよびバレンシアオレンジの砂じょうにおけるカロテノイド生合成に関わる遺伝子の発現パターン

矢印の太さは遺伝子の発現レベルを示す

積、バレンシアオレンジではビオラキサンチンを蓄積）は、カロテノイド生合成経路の上流のカロテン生成に関わる遺伝子とキサントフィル生成に関わる遺伝子の発現のバランスが一因となっていることが考えられた。すなわち、ウンシュウミカンの砂じょうでは、生合成下流の *CitHYb* の遺伝子発現が低いため、酵素の反応を十分に進めることができずに、中間産物である β-クリプトキサンチンを主に蓄積したと考えられた。これとは逆に、バレンシアオレンジでは、生合成下流の *CitHYb* の発現が高いため、中間産物の β-クリプトキサンチンを多量に蓄積することなく、最終産物であるゼアキサンチンまで代謝を進め、さらに、*CitZEP* の発現が高かったため、ゼアキサンチンはビオラキサンチンまで容易に代謝されたと考えられた。

### 3. カンキツ培養砂じょうにおける β-クリプトキサンチンの蓄積メカニズム

ウンシュウミカンの砂じょうにおける β-クリプトキサンチン含量を調節する種々の要因を調査するために、砂じょうを培養し、研究材料として用いた。カンキツ果実の砂じょうを 1か

月ほど培養すると、砂じょうは肥大し、黄色を呈する。また、このカンキツ培養砂じょうは、樹上の果実と同じように糖や有機酸を蓄積する。

カンキツ培養砂じょうは、β-クリプトキサンチン含量の調節メカニズムを研究する上で、樹上で成熟した果実と比較して有利である。樹上の果実は、太陽の光、温度、雨といった環境条件や病虫害に品質が大きく影響されるため、樹ごとや樹になっている場所（樹の上部や下部、外側や内側など）で果

実品質が異なる。一方、培養砂じょうは、室内で培養することから、温度や光などの条件など一定に設定することができるため、環境条件に影響されない。また、これらの環境条件を簡単に変更することができ、その影響について調査することができる。さらに、一つの果実から複数のサンプルを作成することができるため、果実品質が均一なサンプルを調製できる。このように、カンキツ培養砂じょうは、樹上の果実と比較して、環境要因や外的要因の β-クリプトキサンチン生合成に及ぼす影響を正確に把握することができる。

ウンシュウミカン、バレンシアオレンジおよびリスボンレモンのカンキツ 3 種の砂じょうを、10% スクロースを含む MS 寒天培地で培養すると、砂じょうにおけるカロテノイド含量・組成は、樹上の果実と同様に蓄積した<sup>6)</sup>（図3）。ウンシュウミカンの培養砂じょうは主に β-クリプトキサンチンを蓄積した。一方、バレンシアオレンジの培養砂じょうは主にビオラキサンチンを蓄積した。リスボンレモンの培養砂じょうは低レベルのカロテノイドを蓄積した。

ウンシュウミカン、バレンシアオレンジおよびリスボンレモンのカンキツ 3 種の培養砂



図3 培養1か月後のウンシュウミカン、バレンシアオレンジおよびリスボンレモンの砂じょう

じょうから、RNAを抽出し、カロテノイド生合成・分解に関わる遺伝子の発現を、リアルタイムPCRにより調査したところ、樹上の果実と同様の発現パターンを示した<sup>6)</sup>。カンキツ3種の砂じょうの培養期間中、砂じょうの肥大に伴い $\beta$ -キサントフィル生成に必要な遺伝子のセット (*CitPSY*, *CitPDS*, *CitZDS*, *CitLCYb*, *CitHYb* および *CitZEP*) の発現が一齊に上昇し、カロテノイドが蓄積した。また、ウンシュウミカンの培養砂じょうでは、バレンシアオレンジと比較して、カロテン生成に関わる遺伝子 (*CitPSY*, *CitPDS*, *CitZDS* および *CitLCYb*) の

発現は高い傾向を示し、一方、キサントフィル生成に関わる遺伝子 (*CitHYb* および *CitZEP*) の発現は低い傾向を示した。

このように、遺伝子発現、カロテノイド含量・組成が樹上の果実と同様に蓄積するカンキツ培養砂じょうを研究材料として用いることにより、ウンシュウミカン果実における $\beta$ -クリプトキサンチン含量の調節メカニズムの解明に取り組んだ。

#### 4. ウンシュウミカンの培養砂じょうにおける $\beta$ -クリプトキサンチンの調節要因

$\beta$ -クリプトキサンチン含量を調節する要因として、LEDを用いた光照射、植物ホルモンおよび水分ストレス処理を、ウンシュウミカンの培養砂じょうに行い、 $\beta$ -クリプトキサンチンの生合成に関わる遺伝子の発現を調査した<sup>6)</sup>。

光照射処理として、青色LEDを用いた光照射を培養砂じょうに行ったところ、 $\beta$ -クリプトキサンチン

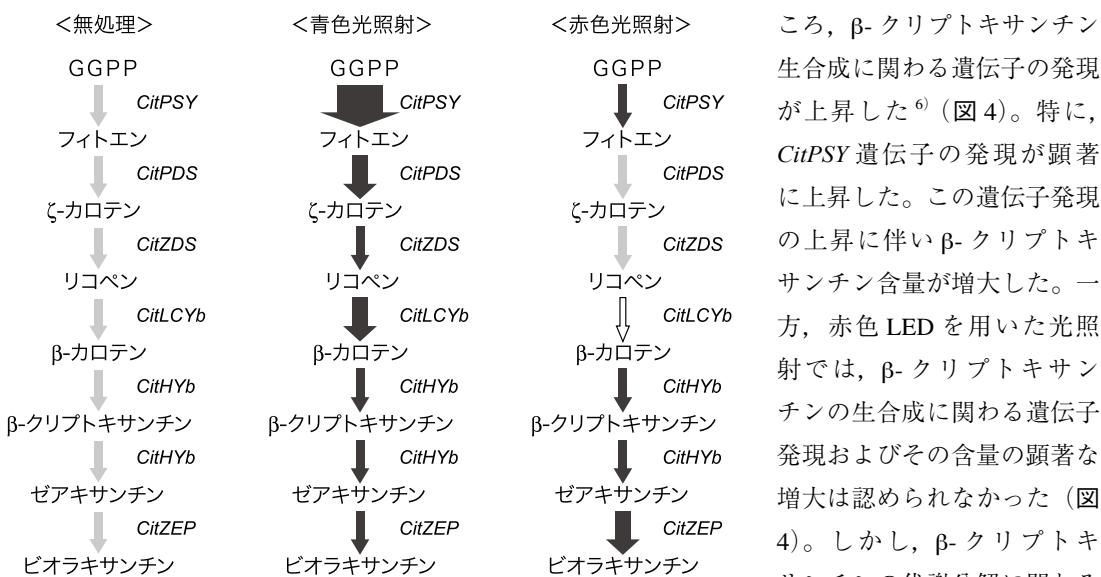
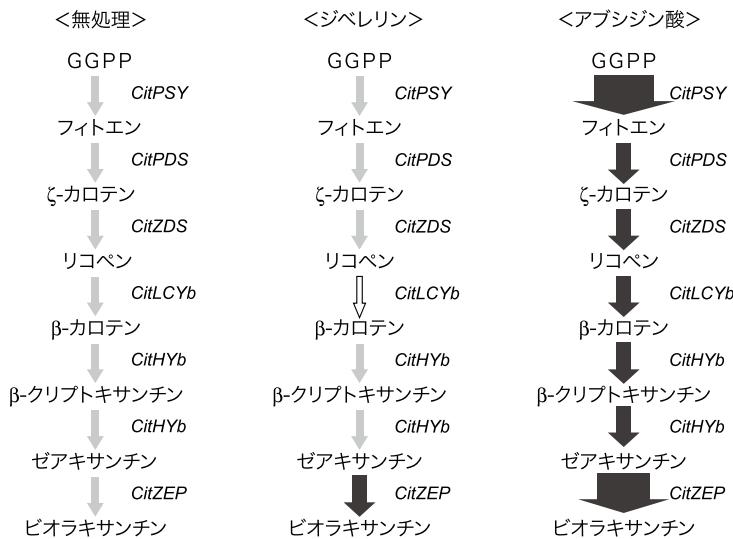
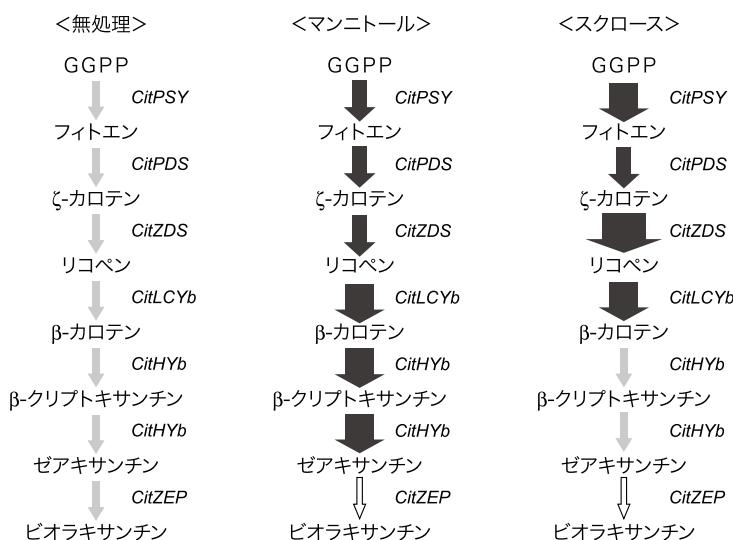


図4 ウンシュウミカンの培養砂じょうにおけるLEDを用いた光照射処理による $\beta$ -クリプトキサンチン関連遺伝子の発現パターン(培養1か月)

矢印の色が、黒色は遺伝子発現が増大、白色は減少、灰色は顕著な変動が認められなかったことを示す(図4, 5, 6共通)

生合成に関わる遺伝子の発現が上昇した<sup>6)</sup>(図4)。特に、*CitPSY*遺伝子の発現が顕著に上昇した。この遺伝子発現の上昇に伴い $\beta$ -クリプトキサンチン含量が増大した。一方、赤色LEDを用いた光照射では、 $\beta$ -クリプトキサンチンの生合成に関わる遺伝子発現およびその含量の顕著な増大は認められなかった(図4)。しかし、 $\beta$ -クリプトキサンチンの代謝分解に関わる*CitZEP*遺伝子の発現が顕著に上昇した。

植物ホルモン処理として、ジベレリンを培地に添加した

図5 ウンシュウミカンの培養砂じょうにおける植物ホルモン処理による $\beta$ -クリプトキサンチン関連遺伝子の発現パターン（培養1か月）図6 ウンシュウミカンの培養砂じょうにおける水分ストレス処理（マンニトールおよびスクロースを培地に添加）による $\beta$ -クリプトキサンチン関連遺伝子の発現パターン（培養1か月）

ところ、*CitLCYb* 遺伝子の発現が減少した<sup>6)</sup>（図5）。この遺伝子発現の減少に伴い $\beta$ -クリプトキサンチン含量は顕著に減少した。他の関連遺伝子の発現増大は認められなかった。一方、アブシジン酸を培地に添加したところ、 $\beta$ -クリ

プトキサンチン生合成に関わる遺伝子の発現は顕著に増大した（図5）。しかし、 $\beta$ -クリプトキサンチン含量は僅かに減少した。これは、 $\beta$ -クリプトキサンチン生合成以降の*CitZEP* 遺伝子の発現が増大し、 $\beta$ -クリプトキサンチンが代謝分解されたためであると考えられた。

水分ストレス処理として、マンニトールおよびスクロースを培地に添加した。マンニトール処理では、 $\beta$ -クリプトキサンチン生合成に関わる遺伝子の発現が上昇し、 $\beta$ -クリプトキサンチン含量が顕著に増大した<sup>6)</sup>（図6）。一方、 $\beta$ -クリプトキサンチンの代謝分解に関わる*CitZEP* 遺伝子の発現は減少した。スクロース処理では、 $\beta$ -クリプトキサンチン生合成に関わる*CitPSY* から *CitLCYb* までの遺伝子発現が上昇し、 $\beta$ -クリプトキサンチン含量が顕著に増大した（図6）。 $\beta$ -クリプトキサンチンの代謝分解に関わる*CitZEP* 遺伝子の発現は、マンニトール処理と同様に減少した。

以上のように、ウンシュウミカンの培養砂じょうでは、光照射、植物ホルモンおよび水分ストレス処理により、 $\beta$ -クリプトキサンチン生合成に関わる遺伝子の発現が変動し、その結果、 $\beta$ -クリプトキサンチン含量が調節されていることが明らかとなった。

## 5. ウンシュウミカンのフラベドにおける $\beta$ -クリプトキサンチンの高含有化

ウンシュウミカンのフラベドにおける $\beta$ -クリプトキサンチン含量を高含有化する要因を調査するため、10月に採取した果実に20°Cで青色LEDを用いた光照射処理と赤色LEDを用いた光照射処理を6日間行った<sup>7)</sup>。青色LEDによる光照射を処理した果実では、処理3日および処理6日いずれも、 $\beta$ -クリプトキサンチン含量の顕著な増大が認められなかった。また、果実の外観も、光を照射しない果実（無処理）と変わらなかった。一方、赤色LEDによる光照射を処理した果実では、処理3日では $\beta$ -クリプトキサンチン含量は、顕著な増大が認められなかつたものの、処理6日では増大した。さらに、果実の外観は、処理6日の $\beta$ -クリプトキサンチン含量の増大が認められた果実において、着色が進行していた。

フラベドからRNAを抽出し、 $\beta$ -クリプトキサンチン生合成に関わる遺伝子の発現を調査したところ、果実は青色と赤色のどちらの色の光照射に対しても遺伝子発現の変動が認められた<sup>7)</sup>。青色LEDによる光照射を処理した果実では、処理3日において $\beta$ -クリプトキサンチンの生合

成遺伝子の発現が顕著に増大していた（図7）。しかし、処理6日では、遺伝子発現は急速に減少しており、発現レベルは光照射をしない無処理よりも低かった（図8）。一方、赤色LEDに



図7 処理3日のウンシュウミカンのフラベドにおける青色および赤色LEDを用いた光照射による $\beta$ -クリプトキサンチン関連遺伝子の発現パターン

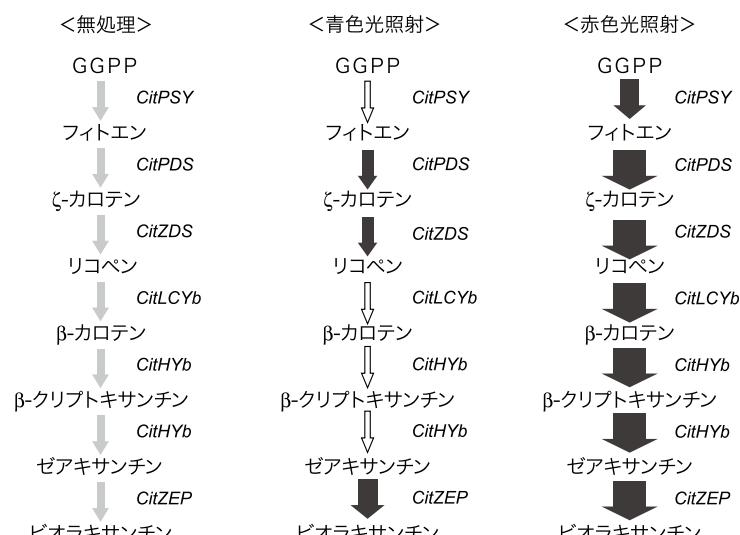


図8 処理6日のウンシュウミカンのフラベドにおける青色および赤色LEDを用いた光照射による $\beta$ -クリプトキサンチン関連遺伝子の発現パターン

矢印の色が、黒色は無処理より遺伝子発現が増大、白色は減少、灰色は変動が認められなかったことを示す（図7、8共通）

より光照射を処理した果実では、処理3日において $\beta$ -クリプトキサンチンの生合成遺伝子の発現が顕著に増大していた(図7)。また、処理6日では、遺伝子発現は減少していたが、発現レベルは無処理区よりも高く保持されていた(図8)。

このように、処理6日における赤色LEDの光照射により増大した $\beta$ -クリプトキサンチン含量は、 $\beta$ -クリプトキサンチンの生合成に関わる遺伝子の発現が増大し、長い期間高く保持されることによることが明らかとなった。一方、青色LEDによる光照射では、 $\beta$ -クリプトキサンチンの生合成に関わる遺伝子の発現増大は一過的であり、 $\beta$ -クリプトキサンチン含量の上昇には到らなかった。

以上のように、ウンシュウミカンのフラベドでは、赤色光による光照射により $\beta$ -クリプトキサンチン生合成遺伝子の発現レベルが、青色光による光照射よりも長い期間高いレベルで保持され、その結果、 $\beta$ -クリプトキサンチン含量が増大したと考えられた。従って、赤色光による光照射は $\beta$ -クリプトキサンチンの高含有化に有効であり、また、着色も促進することが明らかとなった。

## おわりに

本稿では、カンキツ果実およびカンキツ培養砂じょうにおける $\beta$ -クリプトキサンチンの集積メカニズムについて解説した。また、ウンシュウミカンの培養砂じょうとフラベドにおける $\beta$ -クリプトキサンチン含量を調節する種々の要因について紹介した。

培養砂じょうにおける $\beta$ -クリプトキサンチンの集積には、様々な環境要因や植物ホルモンなどが関わっていることが明らかとなった。また、フラベドにおける $\beta$ -クリプトキサンチンの集積には、光照射が大きく関わっていることが明らかとなった。興味深いところでは、LEDを用いた光照射により、培養砂じょうとフラベドにおける $\beta$ -クリプトキサンチン含量は異なる変動を示した。培養砂じょうでは、 $\beta$ -クリプトキサンチンの高含有化に青色光が有効であったのに対して、フラベドでは赤色光が有効であった。

光照射、植物ホルモンおよび水分ストレスは、カンキツ果実の成熟過程におけるカロテノイド生合成を調節する重要な要因であり、今後、これらの処理を組み合わせることにより、果実に機能性成分である $\beta$ -クリプトキサンチンを高含有化させる技術を確立していきたい。

## 参考文献

- Yamaguchi M. and Uchiyama S.:  $\beta$ -Cryptoxanthin stimulates bone formation and inhibits bone resorption in tissue culture *in vitro*. *Mol. Cell. Biochem.*, **258**, 137-144, 2004.
- Sugiura, M., Nakamura, M., Ogawa, K., Ikoma, Y., Ando, F., Shimokata H. and Yano M.: Dietary patterns of antioxidant vitamin and carotenoid intake associated with bone mineral density: findings from post-menopausal Japanese female subjects. *Osteoporos. Int.* **22**, 143-152, 2011.
- Kato M., Ikoma Y., Matsumoto H., Sugiura M., Hyodo H. and Yano M.: Accumulation of carotenoids and expression of carotenoid biosynthetic genes during maturation in citrus fruit. *Plant Physiol.*, **134**, 824-837, 2004.
- Kato M., Matsumoto H., Ikoma Y., Okuda H. and Yano M.: The role of carotenoid cleavage dioxygenases in the regulation of carotenoid profiles during maturation in citrus fruit. *J. Exp. Bot.*, **57**, 2153-2164, 2006.
- Mechanism of carotenoid accumulation in citrus fruit. Kato, M.: *J. Jpn. Soc. Hort. Sci.*, **81**, 219-23, 2012.
- Zhang, L. C., Ma, G., Kato, M., Yamawaki, K., Takagi, T., Kiriiwa, Y., Ikoma, Y., Matsumoto, H., Nesumi H. and Yoshioka. T.: Regulation of carotenoid accumulation and the expression of carotenoid metabolic genes in citrus juice sacs *in vitro*. *J. Exp. Bot.*, **63**: 871-886, 2012.
- Ma, G., Zhang, L. C., Kato, M., Yamawaki, K., Kiriiwa, Y., Ikoma, Y., Matsumoto, H.: Effect of blue and red LED light irradiation on  $\beta$ -cryptoxanthin accumulation in the flavedo of citrus fruits. *J. Agric. Food Chem.*, **60**, 197-201, 2012.
- Cunningham F.X. and Gantt E.: Genes and enzymes of carotenoid biosynthesis in plants. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.*, **49**, 557-583, 1998.

# 植物の香り成分による空気質の改善

大平 辰朗 (*OHIRA Tatsuro*) \*

\* 森林総合研究所 バイオマス化学研究領域 樹木抽出成分研究室

Key Words : 香り成分・空気質・消臭活性・癒やし効果・自律神経系・抗酸化作用・アロマセラピー

## はじめに

地球上には、太古の昔から生物が生産する自然物質や近代文明化に伴って人類が人工的に作り出した合成物質など様々な化学物質が存在している。特に人工的に合成された物質は化学産業が発展する中で建築材料や家庭用品等の原料とし大量に使用されるようになり、我々の生活水準の向上に大きく貢献している。しかしその反面、人間に対するマイナス面も浮上している。例えば自動車の排出する排気ガスや工場排煙、建材等から発生する室内空気汚染物質が原因と考えられる空気汚染問題が急激に増加している。問題視されて

いる有害物質の指針値（例えば厚生労働省が定めるもの）は数 ppm 程度と極めて微量ですが、日常生活を通して暴露（経皮、吸入、経口暴露）され続いている状態が継続されると、物質の存在量が微量であっても、空

気の摂取量全体を考慮した場合、健康影響を問題視する必要があります<sup>1)</sup>。ヒトが1日24時間に呼吸として体内に取り入れている空気の量は約 20 m<sup>3</sup> で、重さにすると約 24 kg に相当し、一方で一日に人が摂取する水の量は個人差はありますが、通常約 2 L で、重さにすると 2 kg に相当します。したがって空気は水に比べ、体積で 1 万倍、重さで 10 倍も多く摂取しています（図 1）<sup>2)</sup>。そのため、空気汚染の問題は特に重要視されており、それらの濃度の低減化策が重要になっています。このような背景の中、様々な技術開発が進められ、例えば高性能な吸着剤

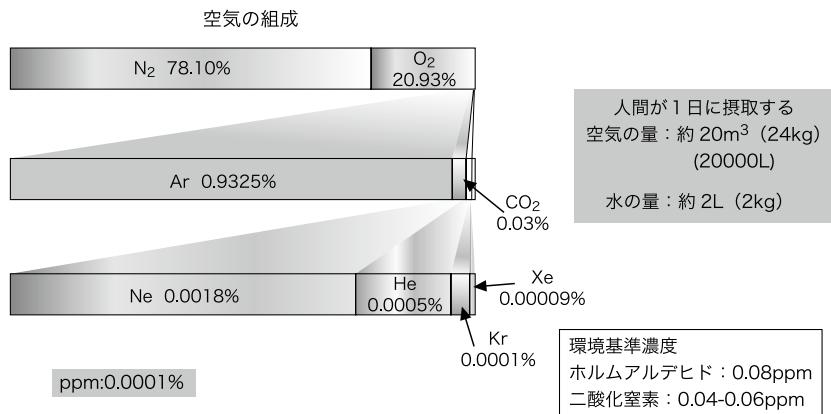


図 1 一般的な空気の組成<sup>2)</sup>

などが開発されてきている。しかしながら、これらの方はフィルター形式の静的な方式であるため、吸着効率には限界があります。そこで注目されているのが環境中で除去効率の高い物質と汚染物質とを反応させ除去する動的な方式である。この方式は空間で汚染物質を積極的に除去できるため、効率が極めて高くなります。我々はこの方式に用いる物質の候補として植物の産する香り成分に着目しました。香り成分の機能というとアロマセラピーなど癒やし効果が連想されますが、この機能以外に抗菌、防虫性、悪臭・有害物質の除去活性についても優れた成分が見出されています<sup>3)</sup>。このような香り成分を活用することで、人の生活環境において、有害あるいは不快と感じるものが浄化されると同時に癒やし効果の高い空気に改善でき、結果的に総合的な空気の質の改善につながるのではと考えられます。本稿では樹木の香り成分による環境汚染物質の浄化作用の他、香り成分の有する癒し効果等の快適環境創造効果を中心に研究例を紹介する。

## 1. いろいろな環境の空気質の実態

我々の毎日生活している環境中の空気には、一般的に酸素 21%, 窒素 78%, アルゴン 0.9%, 残りの 0.01% には二酸化炭素など様々なガスが含まれています（図 1）<sup>2)</sup>。この 0.01% の中には、数十年前には生物にとって有害なものはほとんど含まれていなかったといつても過言ではありませんが、近代文明が栄えるようになつた最近の 100 年ほどで様々な化学物質が開発され、人の健康にとって有害なものが含まれるようになつた。1 日の内、住宅、オフィス、移動中の車内などで過ごす時間が多い現代人にとって、室内的空気質問題は極めて重要な問題である。国内における最近の一般住宅の建材には木質素材の他、接着剤、塗料などが用いられるこ

とが多く、それらからはトルエン、キシレン等の VOC 類が放散し、住宅内の空気から微量ながら検出されている<sup>4)</sup>。これらは微量ながら、長期にわたってさらされる時に健康不具合が発生し、例えば発疹が生じる、集中力が鈍り思考が途切れるなど深刻な影響を及ぼしている<sup>4)</sup>。そのため、シックハウス症候群、シックビル症候群などの用語まで誕生しており、各関連省庁においてもそれらの対策が講じられてきている。

大気環境中では、工場や自動車の排煙等が主な要因である環境汚染物質が空気質において問題になっている。代表的な物質としては、二酸化窒素などの窒素酸化物や二酸化硫黄などの硫黄酸化物がある。これらの発生源はボイラーなどの『固定発生源』や自動車などの『移動発生源』のような燃焼過程、硝酸製造等の工程などがある。特に二酸化窒素は、燃焼過程からはほとんどが一酸化窒素として排出され、大気中で二酸化窒素に酸化され、また、生物活動に由来して自然発生もしている<sup>5)</sup>。そのため、我々の生活環境には絶え間なく存在している物質でもある。人の健康影響については、二酸化窒素濃度とせき・たんの有症率との関連や、高濃度では急性呼吸器疾患率の増加、最近では花粉症の症状との関連性などが知られている<sup>6)</sup>。そのため二酸化窒素をはじめとした窒素酸化物の低減化策は重要な課題となっている<sup>7)</sup>。

## 2. 植物による環境汚染物質の浄化

環境汚染物質に対しては、その重要性故に、高性能の吸着剤や光触媒技術など様々な優れた対策技術が開発されている。それらの中で環境負荷が少ないという点から、自然の浄化機能、特に植物の浄化能力を活用した技術も注目されている。植物は人類が地球上に登場するはるか太古の昔から地球上に存在しており、その環境に耐え得る能力を身につけ進化を遂げてきたと

考えられており、これまでにも様々な環境に適応するための能力、例えば空気浄化や水質浄化などの機能が明らかにされている。植物は光エネルギーを使用して、葉部で二酸化炭素を固定同化し、デンプンを作ったり、酸素を生成することは良く知られている。同様にして植物には光エネルギーを使用して、環境汚染物質である二酸化窒素を還元・同化してアミノ酸を作る能力が大なり小なり備わっており、植物には二酸化窒素を窒素肥料として利用する能力があるといつても過言ではない。このような機能に着目して、様々な植物種、個体を調査し、野生キク科ダンドロボロギクやユーカリ、アカシアなどの同化能力の高い植物種や能力の高い個体を選抜し、最近では能力の高い植物種から関連遺伝子の特定なども行われている<sup>8)</sup>。

森林内の空気は清んでおり、実に心地良い。その空気質について排気ガス等が多い都市の空気質と大きく異なるという実に興味深い報告例がある。代表的な環境汚染物質である二酸化窒素の濃度については明らかに森林内の方が濃度が低い。明治神宮周辺での測定結果によると、本殿では 0.033 ppm、周辺の明治通りでは 0.164 ppm、山手通りでは 0.117 ppm、高速度於呂沿いでは 0.074 ppm となっており、樹木が大気中の二酸化窒素濃度を減少させることを示唆している<sup>9)</sup>。この要因としては、前述したように樹木による物質代謝や葉部や樹皮部への吸収などが考えられるが、二酸化窒素濃度の高くなる夏季では植物への吸収量以上の二酸化窒素が除去されるという研究結果があり、葉部等への吸収以外の例えれば葉から放散している香り物質との化学反応も関与していることが推察されている<sup>9)</sup>。また、柱などの建材に用いられている木材でも二酸化窒素除去活性が認められている。特に、日本で材積量が多い樹種の一つであるスギ (*Cryptomeria japonica*) の除去活性が高い。この要因は現在研究中であるが、含有成分の影響も

少なからずあるのではと考えられている<sup>10)</sup>。

以上のように植物の中には、環境に適応すべく生み出された術と考えられる機能が見出されているものがある。それらの中から、ここでは植物の生産する香り成分の機能について紙面の許す限り紹介することとする。

### 3. 空気質を改善する植物の香り成分

植物等の精油には悪臭・有害物質に対して極めて効果的に除去活性を示すものが多数存在する。以下にその代表例を紹介する。

#### 3-1. 樹木の香り成分による二酸化窒素除去作用

二酸化窒素の低減化の対策は重要であり、これまでにも多くの方法が開発されている。これまでに研究された方法としては光触媒<sup>11)</sup>、植物の物質代謝機能<sup>12)</sup>、活性炭素<sup>13)</sup>及び木材<sup>14, 15)</sup>を用いるものがある。しかしながら対象物質を待ち受けて除去する受動的な機構であるがゆえに反応速度、除去効率などの点で問題がある。樹木精油は、常温常圧下では液体であるがわずかな温度で微量ながら揮発し、ヘッドスペースガスを生成する。植物に含まれる精油量は、数%程度であるため、精油を用いて活用することを考慮すると、ヘッドスペースとしての利用は現実的である。この状態における除去作用について検討した例を以下に紹介する。

##### 3-1-1. 樹木の香り成分による除去作用<sup>16)</sup>

スギ (*Cryptomeria japonica*)、ヒノキ (*Chamaecyparis obtusa*)、トドマツ (*Abies sachalinensis*)、ユーカリ (*Eucalyptus globulus*) の葉、スギ、ヒノキ、ヒバ (*Thujopsis dolabrata*) の材からそれぞれ水蒸気蒸留法により得られた精油（香り成分）の二酸化窒素ガス (7 ppm) の除去活性を検知管（ガステック製、No.9L）を用いて測定した。検知管による測定値を基に二酸化窒素の除去率を以下の様に計算した。除去率 (%) = [(混合

前の二酸化窒素濃度) – (混合後所定時間経過後の二酸化窒素濃度) / (混合前の二酸化窒素濃度) × 100。

精油と二酸化窒素の反応の結果を図2に示した。いずれも系内の二酸化窒素濃度が低下していたが、混合後30分でトドマツ葉油による除去率が86%と最も高い値を示し、次いでヒノキ葉油、ユーカリ葉油、スギ葉油の順であった。同じ樹種における葉油と材油については、スギ、ヒノキとともに葉油の方が高い傾向にあった。混合後120分では葉油はいずれも60%以上の除去率を示しており、最も高い除去活性を示したのはトドマツ葉油であった。

### 3-1-2. 個々のテルペソ類による除去作用<sup>17)</sup>

代表的な精油のテルペソ類を供試試料として用いた時、二酸化窒素ガスと混合後30分における除去活性を調べた結果、除去活性の高い物質(70%以上の活性を示す)としてミルセン、オシメン、1,4-シネオール、 $\alpha$ -テルピネン、テルピノレン、 $\beta$ -フェランドレンが見出されている。この内、85%を超える除去活性を示す物質は $\alpha$ -テルピネン、 $\beta$ -フェランドレン、ミルセン、オシメン、1,4-シネオールであり、それらの120分経過後の活性は100%に達していた(図3)。これらの物質は、1,4-シネオールを除いて2重結合を分子内に2個以上有するという化学的特徴をもっていた(図4)。

### 3-1-3. 香り成分による二酸化

#### 窒素捕捉・除去機構

一部の香り成分には二酸化窒素を特異的に捕

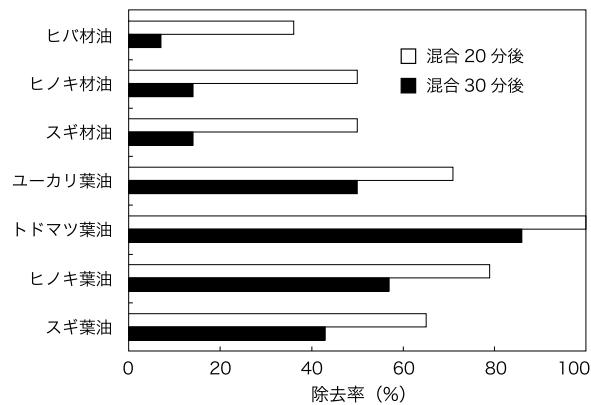


図2 樹木精油ヘッドスペースによる二酸化窒素の除去活性

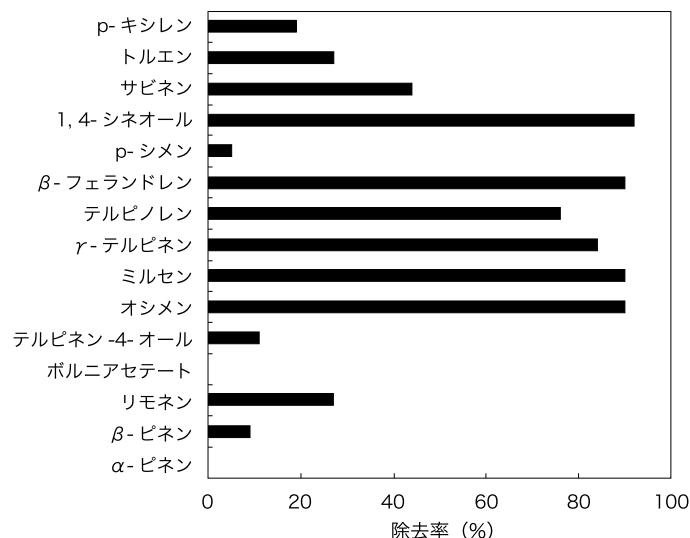


図3 精油構成成分ヘッドスペースによる二酸化窒素の除去活性  
(混合30分経過後)

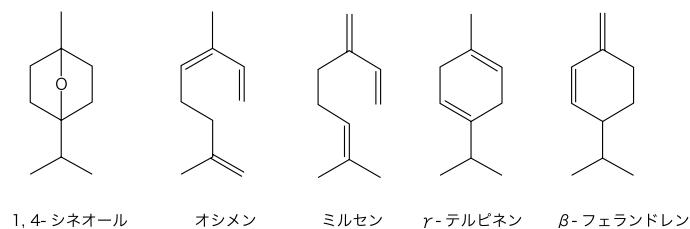


図4 二酸化窒素除去率の高かったテルペソ類

捉・除去できる機能がある。その機構として考えられるものは、①ニトロ化あるいはニトロソ

化された新規生成物を形成する, ②二酸化窒素が精油成分により酸化あるいは還元され, 硝酸, 亜硝酸, 一酸化窒素を生成する<sup>14)</sup>などである。これまでの研究では新規生成物, 硝酸, 亜硝酸の生成は確認されず, 一酸化窒素は増加していなかった。一方で大気中のテルペン類と酸化性を有するオゾンとの反応生成物に関する研究によると, 反応後に粒子状物質を生成することが確認されている<sup>18)</sup>。この研究例を参考にして, 反応系内(光有り, 室温下)で検出される物質について, パーティクルスペクトルメタを用いて測定を実施したところ, 除去活性の高い香り成分は二酸化窒素との反応により, 速やかに浮遊性粒子状物質(PM: Particle Materials, エアロゾル:aerosolとも呼ばれる)を生成していることが確認されている<sup>19)</sup>。これらは香り成分を主成分とするエアロゾルであるため有機エアロゾルに属するわけであるが, 大気に放出された香り成分の大気化学反応生成物の中の蒸気圧が低い物質が凝集することで生成されるエアロゾルと考えることができ, 正確には2次有機エアロゾルに分類される<sup>20)</sup>。山の稜線などで観測されるブルーへイズと呼ばれる青い霧の発生は, 2次有機エアロゾルが関わっていると考えられている<sup>21)</sup>。

リモネンを用いた場合の結果を図5に示す。リモネンの

二酸化窒素に対する除去率は反応後120分でも61%であり, 本実験に供したテルペン類の中では除去活性は高くはない。粒子径分布の測定結果においては反応前は10~50 nmの範囲に分布していた粒子径のピークが反応10分後には268 nmに移動し, 反応後60分後には574

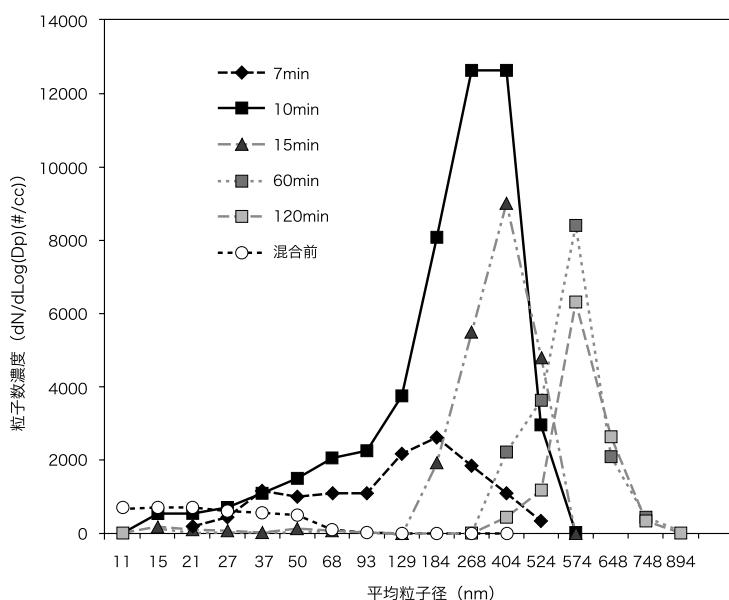


図5 リモネンと二酸化窒素の反応生成物の粒子径分布の変化

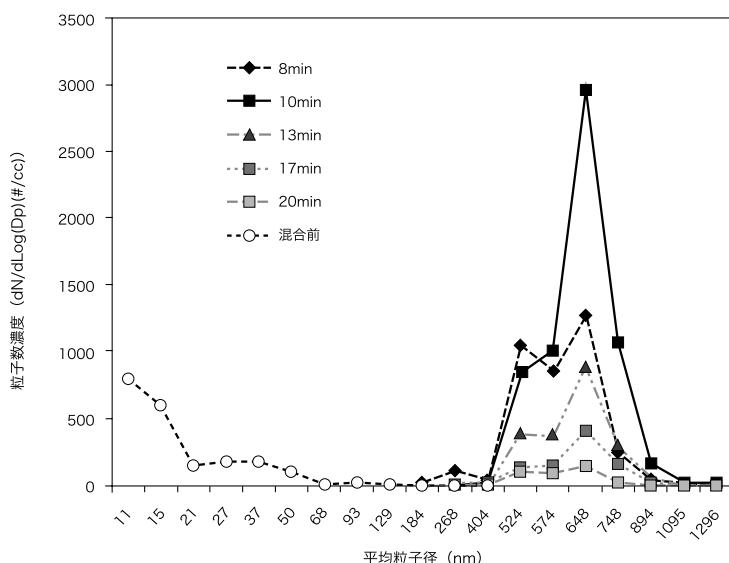


図6  $\alpha$ -テルピネンと二酸化窒素の反応生成物の粒子径分布の変化

nm に移動しており、時間の経過とともに粒子状物質が成長していた。リモネンと同じく除去活性が低かった  $\alpha$ -ピネンにおいても粒子径分布の変化はゆるやかであった。

これに対し、二酸化窒素に対する除去活性が高かった  $\alpha$ -テルピネンの粒子径分布は、リモネン同様に反応前の粒子径が 50 nm 以下に分布していたが、反応後わずか 5 分で 648 nm まで粒子状物質が成長していた(図 6)。同様に除去活性の高かったミルセン、 $\beta$ -フェランドレンにおいても粒子状物質の急激な成長が観察されている。以上のように二酸化窒素の除去活性の高さと粒子状物質の成長速度には何らかの関係が存在すると考えられる<sup>19)</sup>。次いで成長した粒子状物質の化学組成についてであるが、エアロゾル自体、構造が壊れやすいこと、短時間で組成が変化することなどの性質があるため、リアルタイムで粒径・成分分析を行うことが必要である。最近の研究ではソフトなイオン化を伴う質量分析手法(例えば、エアロゾル質量分析計(AMS, A-TOFMS, IMS-TOFMS)など)<sup>22)</sup>の導入が検討されている。

### 3-2. 樹木の香り成分による悪臭・有害物質の除去作用

生活環境下には、生活上発生するアンモニア等の悪臭成分やシックハウス症候群等の要因の一種であるホルムアルデヒド等の有害物質が存在しており、快適な住環境を悪化させている。植物の香り成分などにはこれらの物質に対して極めて効果的な除去活性を示すものが見出されている。以下に代表例を紹介する。

#### 3-2-1. 悪臭・有害物質を除去する樹木の香り成分

これまでの研究によりアビエス (*Abies alba*) 葉油が硫化水素を除去すること、また、アビエス油、セダーウッド油 (*Juniperus* 属の材油)、パイン油(松の材油)、シナモン油、テレピン油、カシア油等にトリエチルアミンを除去する機能があることが判明している<sup>23)</sup>。日本産針葉樹の精油にも除去活性があることが知られている。針葉樹精油のアンモニア、酢酸等に対する除去効果が検討され、60 ppm のアンモニアガスに対してヒノキ葉油、トドマツ葉油、ヒバ材油が 90% 以上の除去率を示すこと、二酸化硫黄に対して 5% 濃度でも 100% の除去率を示すことが報告されている<sup>24)</sup>。各精油の 5% 濃度では酢酸に対しては 20% 以下の除去率であり、精油の有する有害物質除去能には選択性があることもわかっている(表 1)<sup>24)</sup>。森林には動物の屍骸や様々な堆積物があるが、それらから発する悪臭を感じさせないとと言われている。これは樹木由来の精油や抽出物の除去作用が働いているのかもしれません。

#### 3-2-2. ホルムアルデヒドを除去する樹木の香り成分

シックハウス症候群の原因物質の一種にホルムアルデヒドがある。この物質の除去対策は様々なものが発表されている。自然由来の素材としてはタンニン、フラボンノイドの他樹木の香り成分にも強い除去活性がある。図 7 は 11 種類の樹木由来の葉及び材の香り物質(精油)及び代表的なそれらの構成物質によるホル

表 1 樹木精油による悪臭成分の除去活性

精油の種類 / 悪臭物質種類		アンモニア			二酸化硫黄	酢酸
精油 / エタノール濃度 (%)	5	10	50	100	5	5
ヒノキ葉油	26	57	74	97	100	20
トドマツ葉油	24	47	68	96	100	19
ヒノキ材油	14	-	-	-	100	9
ヒバ材油	-	34	63	94	-	-

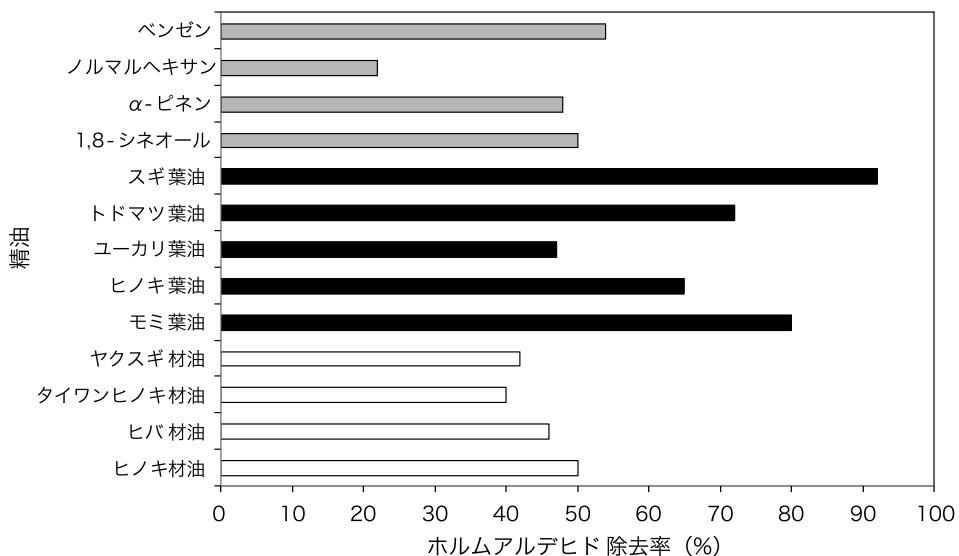


図7 樹木精油及びテルペソ類によるホルムアルデヒドの除去活性  
除去率(%) = (ブランク濃度 - 精油成分接触後の濃度) / (ブランクの濃度) × 100

ムアルデヒドの除去活性を示したものである。いずれの供試物質においてもホルムアルデヒドを除去する活性を有している。葉の精油と材の精油を比較すると、葉の精油の方が材の精油より除去活性が高い傾向にあります。検討した精油の中ではスギ葉油、モミ (*Abies firm*) 葉油、トドマツ葉油、ヒノキ葉油の除去率は 60% を超えており、特にスギ葉油は供試試料中で最も除去活性が高い結果であった<sup>25)</sup>。

精油の代表的な構成成分である α-ピネンや 1,8-シネオールの除去活性はスギ葉油の活性の 55% 程度であった。精油類による物質の除去機能については、不明な点が多いが、マスキング効果の他、精油成分との化学的な反応による捕集効果等が考えられている(図8)<sup>26)</sup>。

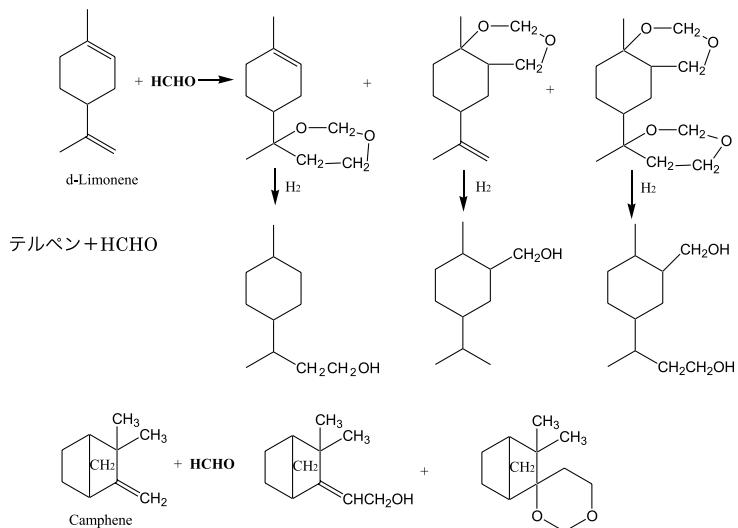


図8 ホルムアルデヒドとテルペソ類の反応例<sup>5)</sup>

### 3-2-3. ディーゼル排ガスを除去する樹木の香り成分

ディーゼル排ガスについては、それらの排気ガス規制が東京、神奈川、千葉、埼玉などの首都圏で 2003 年 10 月から実施されたことは記憶に新しいところである。トラックなどから排出される排気ガス中の PM (前出、浮遊性粒子状

物質)を規制するものであるが、その対策法も多種類あり、新車の場合ではPM排出量の少ないエンジンの開発、現存車では、後付でPM量減少装置などの取り付けなどが主なものである。しかし、これらの対策は高価なものが多く、より安価な装置の開発が望まれている。このような背景の中、ヒノキ材油によるPM除去効果が検討され、効果の高さと安価である点から実用化が進んでいる。除去の原理は以下の通りである。PM物質にヒノキ材油を水で希釀した液を噴霧すると、PMを覆う粒子の大きな塊になるが、これらをフィルターで除去するというものである<sup>27)</sup>。この手法は最近では船の排ガス対策等としても用いられており、今後もいろいろな分野での応用が期待されている。

#### 4. 快適な空気質環境を創造する植物の香り成分

ヒノキの風呂に入った時のやすらぎ感、木造の新築物に入った時のおちついた感じ、草原や森林内を散策している時に感じられるほのかな香りを嗅いだ時の爽快感など、植物の香り成分は我々の感覚器官を通じて様々な感覚をもたらしてくれる。このような香り成分は最近ではアロマセラピーとしても注目を集めしており、また企業のイメージ戦略の一環として環境デザインとして香り成分が活用される事例も増えている<sup>28)</sup>。最近では店舗などに香り成分を発散することにより消費行動に変化をもたらすこと<sup>29)</sup>や香り成分を空間に発散により体感温度を下げ、空調電力の省力化を行うというアイディアも公表されており、香り成分の利用範囲は今後ますます増加するであろう。これらの香り成分の人に及ぼす影響は古くから研究されており、例えば脳波、瞳孔反応、フリッカーテスト、脳血流、血圧、皮膚電位、事象関連電位などを用いて測定した研究例<sup>30)</sup>、ラッ

トなどの自律神経系調節作用を電気生理学的に測定した研究例<sup>31)</sup>、ヒトの免疫能に対する影響を調べた例<sup>32)</sup>など人の生理面に及ぼす影響を調べた研究が多数存在する。ここではそれの中から、樹木の香り成分に関わる研究例の一部を紹介する。

##### 4-1. 「みどりの香り」の生理に及ぼす影響

一般的な植物の葉から放散される自然界で唯一“青臭さ”を呈する「みどりの香り」は、葉部に含まれる揮発性の無色透明の液体で、炭素数は6個、構造が類似した8種類の化合物からなる複合的な香りである。代表的な物質としては青葉アルコール、青葉アルデヒドなどがある。ヒトがみどりの香りにどのように感じるかを調べた研究例をみると、青葉アルコールは緑葉香、干し草の香り、新鮮さを想像させる香りと評価され、青葉アルデヒドは果実の香り、甘い香り、新鮮さを想像する香りであると評価されている。また、ヒトの脳波に対する生理・心理的な影響についてα-脳波(P300)の振幅を指標に調べた例がある。これらの振幅は意識レベルに対応し、潜時は神経伝達機能に関連する。精神を緊張させる香りは振幅を増加させ、鎮静化させるものは減少する。被験者12名の内、青葉アルコール、青葉アルデヒドに対してP300の振幅の増加した者は3名、減少した(リラックス、快適性を示すシグナル)者は7名、変わらない者2名であり、みどりの香りによりヒトはリラックスし、快適に感じていることが裏付けられており、さらにこれら2成分はそれぞれ単独の場合よりも、合わさった時の方がリラックス効果に優れていることもわかっている。その他、ヒトの心電図、R-R感覚等の測定においてもみどりの香りは快適に働くことが明らかにされ、さらにみどりの香りについては細胞性の免疫反応を顕著に促進させる作用があることが明らかにされており、免疫に影響を及ぼす効果も認められている<sup>33)</sup>。

#### 4-2. 森林・木材の香りの生理に及ぼす影響

木材の香り成分が動物の生理面に及ぼすことを検討した先駆的な研究例としては Vesell らのベイスギ (*Thuja plicata*) に関する研究がある。ベイスギのかんな屑の床敷上で睡眠薬を投与したマウスを飼育すると、睡眠時間が短縮され、さらにマウスの肝ミクロゾーム内の薬物代謝酵素の活性が増大することが報告されている。これと同じことが同じ針葉樹のポンデローサマツ (*Pinus ponderosa*) 等の精油でも観察されている<sup>34)</sup>。

ラットに直接脳波用の電極を埋め込み、香り成分を暴露した場合の脳波への影響を調べた例では、森林や木材の代表的な香り成分である  $\alpha$ -ピネン、1,8-シネオール等が暴露された時は、心地よく眠っている時に現れる逆説睡眠の出現量が増加することが見出されている。また、スギの葉の香り成分を暴露した場合にも暴露後 1 ~ 2 時間後に逆説睡眠の出現量が増加することも確認されている<sup>35)</sup>。

$\alpha$ -ピネンの疲労感への影響を調べた例では、物質が存在する雰囲気中で睡眠をとると、物質がない場合に比べて疲労回復が速まり、最も効果の高い濃度は 1 ppm 程度、あるいはそれ以下であることが明らかにされている<sup>36)</sup>。この 1 ppm という濃度は、マウスの運動量を最も高める値でもある。この効果は体重や摂食量、摂水量の変化が一定であることから、香りによる単なる刺激ではなく、マウスが快適に感じたためではないかと考えられている<sup>37)</sup>。逆にこれを越える濃度ではマウスの運動量は減少し、またそれよりもはるかに高い 75 ppm という高濃度の場合ではヒトの鼻、のど等に対して刺激があること、不快に感じることも明らかにされている。

ある種の刺激を期待しているときに現れる事象関連脳電位の一つで CNV (Negative contingent variation, 随伴性陰性変動) と呼ば

れる陰性電位が脳前頭部に現れる。この現象を覚醒水準の高低を判断する方法として用い、香りの効果を調べた例がある。それによると CNV の早期成分は注意、期待等といった心理的なものが影響し、後期成分は運動準備と関連した電位と考えられ、CNV の早期成分を解析することによって、ある種の香りが興奮的あるいは鎮静的に働いているかが判明する。その結果、スギ葉、ヒノキ葉、モミ葉等の香りやハッカ、クローブ等の香りには興奮作用が認められ、白檀 (*Santalum album*)、沈香 (*Aquilaria agallocha*)、スギ、エンピチビヤクシン (*Juniperus virginiana*)、アカマツ (*Pinus densiflora*)、ヒバ、ダグラスファー (*Douglas fir*)、ベイスギ等の香りには鎮静作用が認められている。また、ヒノキ材の香りでは CNV の振幅減少のほか、脳波の周波数分析では安静時に多く現れる  $\alpha$  波および  $\theta$  波が増加し、緊張している時などに現れる  $\beta$  波が減少することも明らかにされており、ヒノキ材の香りの鎮静作用が他の指標からも明らかにされている<sup>38)</sup>。

香り成分は嗜好性や認知の程度が性差、年齢差、人種等により異なることが知られており、これらの影響によって香り成分の有する生理学的な効果が全て同様に現れないこともある。そのため香り成分の評価を行うために嗜好性等にとらわれない、微香性の香り物質を用いることもある。例えばヒノキ科のセダーウッドバージニア (*Juniperus virginiana*)、スギ科のコウヨウザン (*Cunninghamia lanceolata*) 等の材に比較的高い割合で含まれるセドロールと呼ばれるセスキテルペンアルコールがある。本物質に関する生理学的な研究によると、セドロールの香りには交感神経系の興奮を抑制し、副交感神経系を優位にする作用があり、さらに精神緊張状態を低下させる効果もある。また、睡眠への効果として、興奮状態にある心身を積極的に鎮静へと導き、睡眠の導入を改善し、さらに睡

眠を維持させる効果があることも明らかにされている<sup>39)</sup>。

自律神経活動の変化は生体の生理機能の変化(血糖、血圧、体温、エネルギー代謝など)と密接な関係にあることが知られている(表2)。これらの調節ができなくなると肥満や高血圧などの生活習慣病を生じる原因になる。そのため自律神経系を調節する方法の開発が急務となっている<sup>40)</sup>。

樹木由来の香り成分のラットにおける自律神経系調節作用を各臓器の神経活動を電気生理学的手法により調べた研究例もある。ウレタン麻酔ラットに樹木精油の香りを吸引させ、各種神経活動を測定し(図9)、精油を吸引させ

た時の結果を空気のみを吸引させた時の結果(対照)と比較した。その結果タイワンヒノキ(*Chamaecyparis obtusa var. formosana*)材油、スギ葉油には腎臓の交感神経活動を低下させる効果が強いことが判明した。腎臓の交感神経活動が低下すると生理機能としては血圧が下降する効果(鎮静効果)が期待できます(表2、3)。さらにタイワンヒノキ材油には胃の副交感神経活動を上昇させる効果が強いこともわかっている。胃の副交感神経活動が上昇すると消化吸収能の向上が期待できる。一方、ヤクスギ(*Cryptomeria japonica*)材油、ヒバ材油、ベイヒバ(*Chamaecyparis nootkatensis*)材油などには腎臓の交感神経活動を上昇させる効果が強い

表2 自律神経の変化と予想される生理機能の変化

交感神経活動			
副交感神経活動		↑	↓
部位	脂肪細胞(白色) 腎臓 胃腸 脾臓(免疫組織) 体重	脂肪分解 血圧上昇(元気回復) 消化吸収抑制 免疫機能低下 減少	脂肪貯留増加 血圧降下(鎮静効果) 消化吸収促進 免疫機能上昇 増加
		↑ : 上昇 ↓ : 下降	

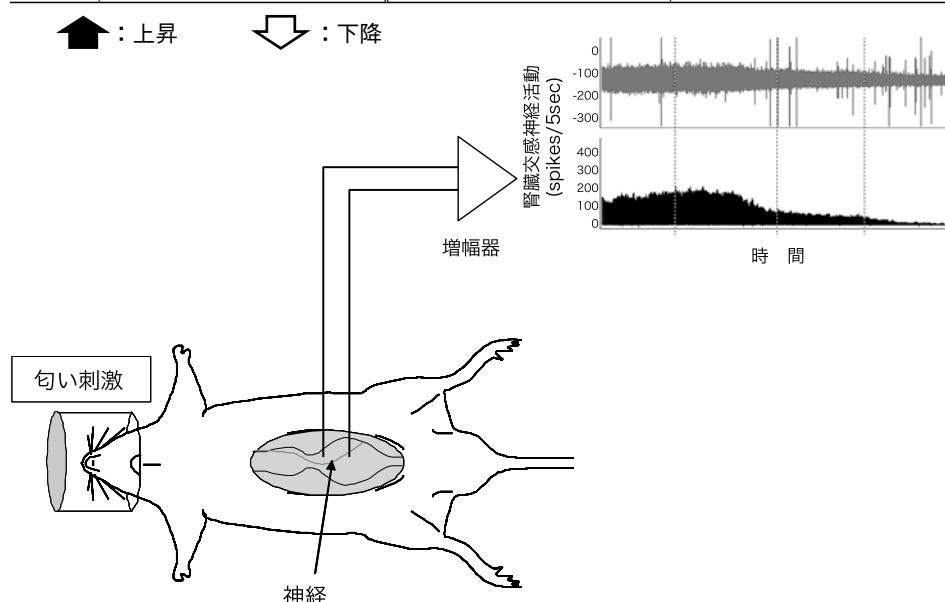
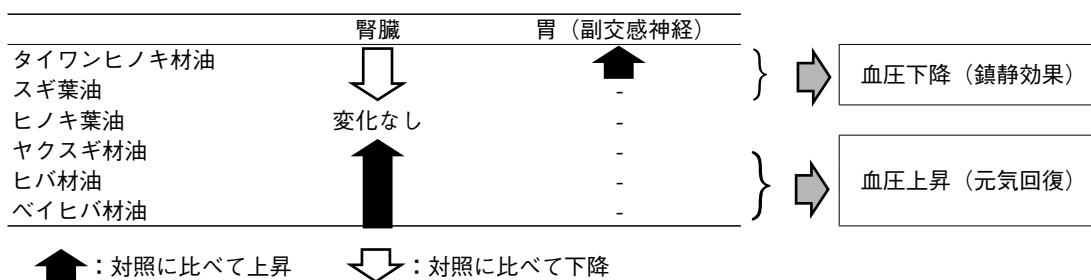


図9 樹木の香り成分(精油)の電気生理学的測定

表3 各種樹木精油の交感神経活動に及ぼす効果



注：矢印の長さは効果の強さを示す。対照とは空気のみ吸引させた時の結果を示す。

ことが判明した。腎臓の交感神経活動が上昇すると血圧が上昇する効果（元気回復）が期待できる<sup>41)</sup>。（表2, 3）。これら以外に、ホワイトサイプレス (*Callitris glaucocephylla*) の香り成分についても交感神経活動に及ぼす影響を調べた例があり、活性物質として Guaial, β-eudesmol が単離され、それらの生理作用として肥満抑制作用が見出されている<sup>42)</sup>。

以上のことから、樹木精油の中には各種臓器の神経活動に影響を及ぼし、それらと密接に関係している生理機能を変化させることが可能なものがあることがわかった。これらの成果は、日常生活において樹木精油を健康増進の一助として有効利用するための基礎データとして活用されることが期待できる。

この他、樹木の香りによる免疫機能、特に抗ガン作用についても検討されている。NK（ナチュラルキラー；Natural killer）細胞は3種類の抗ガンタンパク質で構成されており、これらを放出することによりガン細胞を傷害すると考えられている。したがって、NK細胞の機能が高まれば、生体の抗ガン能力も高まると考えられる。李らはこの細胞の活性に及ぼす森林・木材の香り成分の効果を調べ、代表的な香り成分である α-ピネンやリモネンなどが NK 細胞の活性を有意に高める機能があることを見いだしている<sup>43)</sup>。ガン細胞を移植したマウスに対して α-ピネンを暴露したところ、α-ピネンを嗅い

でいないマウスに比べ、移植した腫瘍（マウス黒色腫細胞）の体積が約 40% 抑制されるという研究報告もある。この事例においては、免疫を介した経路と視床下部→自律神経→レプチンという経路の両面の関与が考えられている<sup>44)</sup>。

#### 4-3. 樹木精油による抗酸化作用を高めた空気質への改善

地球上の生命群は、酸素を摂取してエネルギー代謝を行っている。この時、体内において酸素の一部が生物毒性を有する活性酸素種に変換される。また、カビ、細菌、ウイルスなどが体内に侵入した時には、これらからの攻撃に対して防御するために血液中に存在する食細胞から活性酸素種が産出されており、活性酸素種は身体の防衛に必要かつ重要な役割を担っている。したがって、生物は活性酸素種の毒性発現を抑制する機構を持ち、生体内の酸化と抗酸化のバランスを保って、生命を維持していると考えられている<sup>45)</sup>。しかし、我々の日常生活において環境に存在する排気ガス、紫外線などの要因によって活性酸素が過剰に生成したり、年齢と共に抗酸化能力が衰えたりした場合には、生体内の酸化と抗酸化とのバランスが崩れ、疾病が増加しかねないと考えられている<sup>46)</sup>。このため様々な抗酸化剤が開発されており、機能性を付与した食品、化粧品等の研究も行われている。特に素材成分の酸化防止にとどまらず、ヒトに直接接触・摂取される化粧品や食品分野

において生体内酸化ストレスの抑制効果に期待が持たれている。これまで市場に出された抗酸化剤はフラボノイド、タンニン、比較的分子量のおおきなテルペնが多く、いずれも揮発性に乏しい化合物が多い。空気としての質を改善する目的においては揮発性を有する抗酸化剤が望まれる。

#### 4-3-1. 香り成分による抗酸化作用

香り成分は食品・飲料や石鹼・香水等の添加剤として様々な産業分野で活用されている。これは香りを付与するという目的に留まらず、例えは抗菌性、防虫性等の更なる付加価値が期待されている。食品分野では保存剤としての抗菌性と健康増進・予防医学を目的とした様々な生理機能が求められている。最近では特に素材成分の酸化防止のための過酸化抑制作用、生体内酸化ストレスの抑制効果が注目されている。精油成分から強力な抗酸化性を示すものを検索す

る研究は多く行われている。モルモットの脳に過酸化水素で酸化ストレスを与えると、脂質過酸化により多価不飽和脂肪酸含量が低下するに対し、精油成分の一種であるリナロールを投与したモルモットではこれが抑制され、リナロール(II)の抗酸化性が示唆されている<sup>47)</sup>。ローズマリー油などからは1,8-シネオール(I)<sup>48)</sup>や、クスノキやイランイランの花の香気成分であるリナロール(II)<sup>47)</sup>、ローズ油ゼラニウム油の主成分であるゲラニオール(III)<sup>49)</sup>、柑橘類に含まれるリモネン(IV)<sup>50)</sup>、ラベンダーの香気成分である $\gamma$ -テルピネン(V)<sup>51)</sup>、マツ科植物から得られるテレピン油の主成分である $\alpha$ -ピネン(VI)や $\beta$ -ピネン(VII)<sup>52)</sup>、ローズマリー精油に含まれるボルネオール(VIII)<sup>53)</sup>、ヤマジソやタイムなどに含まれるチモール(IX)やカルバクロール(X)<sup>54,55)</sup>などがある(図10)。

樹木の材や葉などの部位から得られる樹木

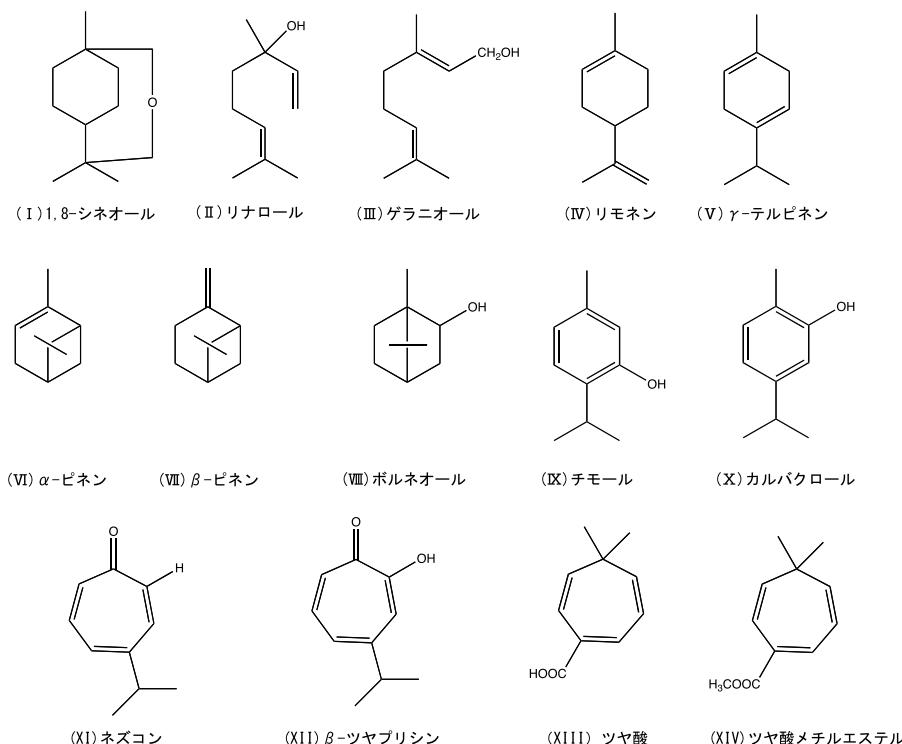
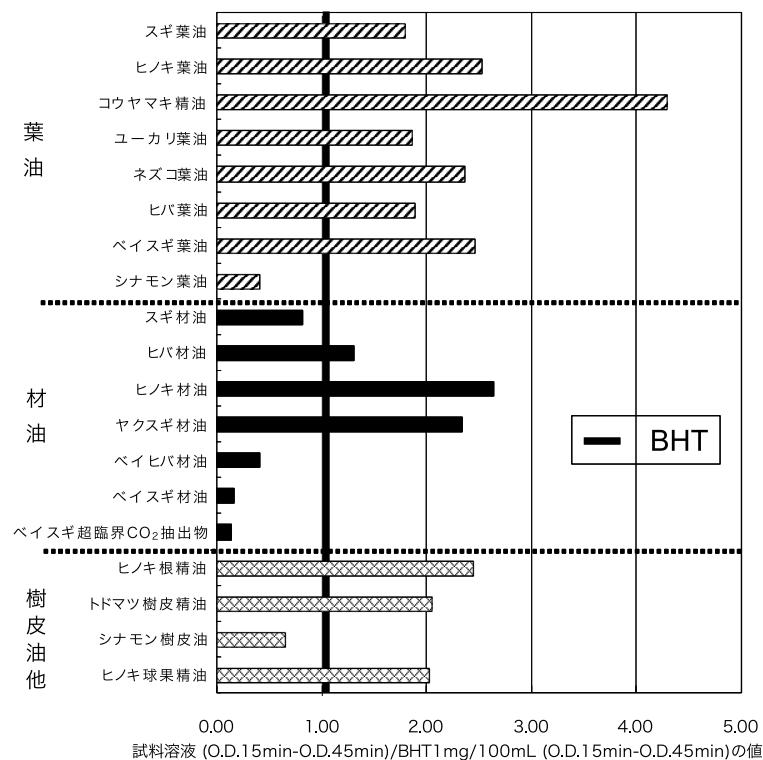


図10 過酸化抑制作用のあるテルペン類

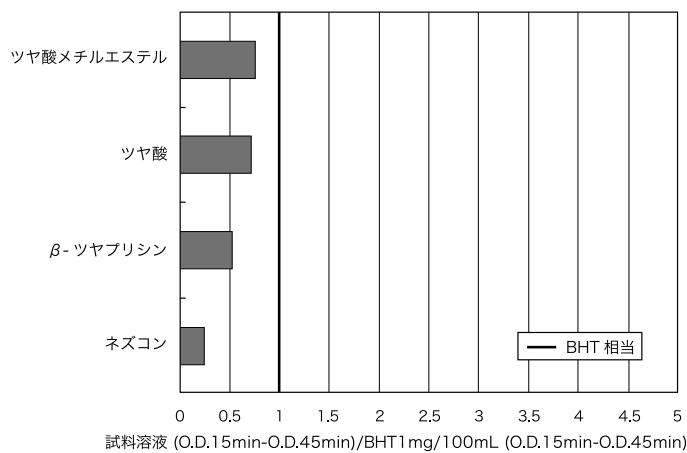
精油において脂質の酸化を抑える抗酸化性を指標とした $\beta$ -カロチン退色法にて調べられ、活性の高い精油としてベイスギ、ベイヒバ、スギの材油、シナモン (*Cinnamomum verum*) 葉及び樹皮油が見いただされている(図11)。これらの活性はいずれも合成された抗酸化剤であるBHT(ブチルヒドロキシトルエン)よりも活性が高い。中でもベイスギ材油の活性は特に高く、研究の結果、含有物質の中から強力な抗酸化性物質としてネズコン(XI),  $\beta$ -ツヤブリシン(XII), ツヤ酸(XIII), ツヤ酸メチルエステル(XIV)といったトロポロン、トロポン骨格を有するテルペノン類が見いただされている(図10, 12)<sup>56)</sup>。また同じような機能を有する物質としてはユーカリ葉油や多年性草本の一種であるヘリクリサム属植物の抽出物が見いただされている<sup>57, 58)</sup>。これらの利用により効果的に空気に抗酸化性を付与させることができとなるのではないかと考えられる。このような精油成分が抗酸化剤として作用し、様々な機能を発揮している例もある。例えばそれらの機能の中には肝機能の保護<sup>59)</sup>や加齢に伴う抗酸化酵素の活性を調節する<sup>60)</sup>など薬理的効果を示すことが知られており<sup>61)</sup>、今後の研究の進展によっては精油成分が

図11 各種樹木精油の抗酸化活性 ( $\beta$ -カロチン退色法による)

注：数値はBHTの測定値を1.0とした時の値を示す。

超臨界CO<sub>2</sub>抽出物：超臨界二酸化炭素抽出物

BHT：ブチルヒドロキシトルエン、合成抗酸化剤

図12 ベイスギ油中の強力な抗酸化活性成分 ( $\beta$ -カロチン退色法による)

注：数値はBHTの測定値を1.0とした時の値を示す。

BHT：ブチルヒドロキシトルエン、合成抗酸化剤

代替医療の一つのカテゴリーになることが期待される。

### おわりに

植物の香り成分には、空気の質を極めて効果的に改善する能力が秘められている。紙面の関係上、それらの一部に関する研究例のみを取り上げたが、これら以外にも我々が知り得ない未知の機能はまだまだ存在するだろう。植物は、人間が地球上に出現するはるか前の太古の昔か

ら地球上に存在していたわけであり、その進化の過程では周辺の過酷な環境に耐えるための術を獲得し、独特な進化を遂げて今日にいたっている。このため、それらの厳しい環境に適応するための手段の一つとして、例えば抗菌性等や有害物質除去活性などに関連する化学成分を合成する能力を獲得してきたと考えることもできる。環境問題が益々重要になる今日、今一度、植物の機能を謙虚に学び、その知恵を活かした技術を考えてみてはいかがだろうか。

### 参考文献

- 1) 小若順一、松原雄一：暮らしの安全白書、学陽書房、東京、1、1992.
- 2) 池田耕一：室内空気質の改善と快適空間の作り方、室内空気質の改善技術、NTS、東京、3-5、2010.
- 3) 谷田貝光克：フィトンチッドってなに？、第一プランニングセンター、東京、162pp、2005.
- 4) 吉田弥明他：シックハウス対策の最新動向、NTS、東京、475pp、2005.
- 5) 佐島群巳、横川洋子：生活環境の科学 環境保全への参加行動、学文社、東京、162pp、2006.
- 6) W.Wang, et al., Characterization of the physical form of allergenic Cryj1 in the urban atmosphere and determination of Cryj1 denaturation by airpollutants, *Asian Journal of Atmospheric Environment*, 6(1): 33-40, 2012.
- 7) 鈴木仁美：窒素酸化物の事典、丸善、東京、484pp, 2008.
- 8) 甲斐昌一、森川弘道：プラントミメティックス、NTS、東京、664pp, 2006.
- 9) 保田仁資：やさしい環境科学、化学同人、東京、64-65, 1996.
- 10) 辻野善夫：スギ材による空気質の改善、におい・かおり環境学会誌、42(1): 8-16, 2011.
- 11) 福寿厚他：二酸化窒素除去用触媒および二酸化窒素除去方法、特願平8-274448, 1996.
- 12) 森川弘道：排気ガスを好む植物を創る、AROMA RESEARCH, 3(2): 256-264, 2002.
- 13) 梶間智明、鈴木良延：アルカリ添着活性炭による空気中の二酸化窒素の除去、日本建築学会計画系論文集、539: 51-58, 2001.
- 14) 辻野善夫：木材表面における二酸化窒素の浄化作用と還元性雰囲気の釀成、大阪府環境情報センター所報、23: 43-55, 2003.
- 15) 川井秀一、中村幸樹、師岡敏朗、辻野喜夫、服部幸和、藤田佐枝子、山本堯子：スギ材の空気質浄化機能の開発、第59回日本木材学会大会研究発表要旨集、Q15-1115, 2009.
- 16) T.Ohira, N.Matsui, T.Kaneko and Y.Tanaka: Toxic oxide-removing agent and method for removing toxic oxide utilizing the removing agent, PCT WO2010/098439 A1.
- 17) T.Ohira, N.Matsui, T.Kaneko and Y.Tanaka: Toxic oxide-removing agent and method for removing toxic oxide utilizing the removing agent, PCT WO2010/098438 A1.
- 18) A.Lee et al.,: Gas-phase products and secondary aerosol yields from the ozonolysis of ten different terpenes, *J.Geophys. Res.*, 111(D07302): 1-18, 2006.
- 19) 大平辰朗、松井直之、金子俊彦、谷田貝光克：樹木香気成分による環境汚染物質の除去活性、においかおり環境学会研究発表要旨集、30-33, 2010.
- 20) 持田陸宏：大気中の新粒子形成：核生成と初期凝縮成長に関する現在の知見、エアロゾル研究、22(3): 175-180, 2007.
- 21) L.Daniel: Formation and destruction of ozone in a simulated natural system, *Advances in chemistry*, ACS publications, Washington, USA, 113, 7: 211-218, 1972.
- 22) M.R.Canagaratna, et al.: Chemical and microphysical characterization of ambient aerosols with aerodyne aerosol mass spectrometer, *Mass spectrometry Reviews*, 26: 185-222, 2007

- 23) 西田 耕之助：消臭・脱臭について、香料、**168**: 65-87, 1990.
- 24) 谷田貝 光克, 大平辰朗：針葉抽出成分の用途開発, バイオマス変換計画研究報告, **24**: 36-71, 1990.
- 25) 大平辰朗, 谷田貝 光克：ホルムアルデヒド類の捕集方法と捕収装置, 特許 3498133 号.
- 26) 井本 稔, 垣内 弘, 黄 慶雲：ホルムアルデヒド, 朝倉書店, 東京, 106-110, 1965.
- 27) 西沢 真裕, 高野 裕久, 河野 雅弘: ディーゼル排出粒子(DEP)由来のフリーラジカルを消去する植物香気成分の探索, ESR 討論会講演要旨集, **47**: 64-65, 2002.
- 28) 吉武 利文: 香りの環境演出の可能性, *AROMA RESEARCH*, **11**(1): 2-7, 2010.
- 29) 井上 賢一: 香りで販促・演出, *AROMA RESEARCH*, **10**(4): 56-57, 2009.
- 30) 川崎 通昭: アロマセラピーとアロマコロジー において人体に与える影響, フレグラントジャーナル, **85**: 104-112, 1987.
- 31) 永井 克也: 自律神経活動測定によるアロマ製品, 健康食品および薬剤の開発技術 2 II 応用編(1) 呼吸の自律神経と身体機能に与える影響: アロマ製品開発への応用, 食品と容器, **47**(8): 476-485, 2006.
- 32) 安部 茂: 免疫と香り, において医学・行動遺伝, フレグラントジャーナル社, 東京, 168-179, 2004.
- 33) 畑中 顯和: 進化する“みどりの香り”, フレグラントジャーナル社, 東京, 167p, 2008.
- 34) E.S.Vesell: Induction of drug-metabolizing enzymes in liver microsomes of mice and rats by softwood bedding, *Science*, **157**: 1057-1059, 1967.
- 35) S.Yamaoka: Effect of phytoncides on sleep and circadian sleep rhythm, *J.Biometeorol*, **32**: 217-229, 1988.
- 36) 島上 和則, 神山 恵三:  $\alpha$ -pinene が疲労の発現に及ぼす影響, 日本衛生学雑誌, **38**(1): 184, 1983.
- 37) 谷田貝 光克, 土師 美恵子: 精油のマウスの運動量における影響とその揮散度について, 木材学会誌, **31**(5): 409-417, 1985.
- 38) 寺内 文雄, 久保 光徳, 大釜 正: 針葉樹材のニオイが随伴性陰性変動(CNV)に及ぼす影響, 材料, **45**(4): 397-402, 1996.
- 39) 白川 修一郎, 廣瀬 一浩, 駒田 陽子, 水野 康: 入眠促進技術と香氣成分, *AROMA RESEARCH*, **6**(1): 32-37, 2005.
- 40) 永井 克也: 自律神経活動測定によるアロマ製品, 健康食品および薬剤の開発技術 1 原理編 身体の恒常性維持に重要な役割を果たす自律神経の活動は生体機能変化の指標となる, 食品と容器, **47**(7): 418-426, 2006.
- 41) 大平辰朗, 松井 直之, 永井 克也: 樹木精油が持つ自律神経系調節作用が明らかに, 平成 20 年森林総合研究所研究成果選集, 52-53, 2008.
- 42) 光永 徹: 麻酔下ラットの交感神経活動に及ぼすサイプレス材精油吸入の効果, *AROMA RESEARCH*, **13**(3): 209-213, 2012.
- 43) Q.Li,A.Nakadai,*et al.*: Phytoncides (wood essential oils) induce human natural killer cell activity, *Immnopharm. Immunot.*, **28**: 319-333(2006)
- 44) 楠原 正俊: 医療現場におけるニオイ対策, 第 26 回において・かおり環境学会講演要旨集, 8-11(2013)
- 45) 二木 銳雄, 島崎 弘幸, 美濃 真: 抗酸化物質 フリーラジカルと生体防御, 学会出版センター, 東京, 300p, 1994.
- 46) 井上 正康: 活性酸素と病態 疾患モデルからベッドサイドへ, 学会出版センター, 東京, 800p, 1992.
- 47) S.Celik and A.Ozkaya: Effects of intraperitoneally administered lipoic acid, vitamin E, and linalool on the level of total lipid and fatty acids in guinea pig brain with oxidative stress induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, *J.Biochem.Mol.Biol.*, **35**(6): 547-552, 2002.
- 48) H.Haraguchi *et al.*,: Antioxidative components of *Psoralea corylifolia*., *Phytother. Res.*, **16**: 539-544, 2002.
- 49) H.S.Chi *et al.*,: Radical-scavenging activities of citrus essential oils and their components: detection using 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, *J. Agric. Food Chem.*, **48**: 4156-4161, 2000.
- 50) J.Grassmann,*et al.*: Anitoxidative properties of the essential oil from *Pinus mugo*. *J. Agric. Food Chem.*, **51**(26): 7576-7582, 2003.
- 51) Y.Takahashi *et al.*,: Antioxidant effect of citrus essential oil components on human low-density lipoprotein *in vitro*. *Bioscience, Biosci. Biotech. Biochem.*, **67**(1): 195-197, 2003.
- 52) N.S.Perry *et al.*,: *In-vitro* activity of *S. lavandulaefolia* (Spanish sage) relevant to treatment of Alzheimer's disease, *J.Pharm.Pharmacol.*, **53**(10): 1347-1356, 2001.

- 53) F.Candan *et al.*,:Antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extracts of Achillea millefolium subsp. millefolium Afan., *J.Ethnopharmacol.*, **87**: 215-220, 2003.
- 54) M.Gulluce *et al.*,: *In vitro* antibacterial,antifungal, and antioxidant activities of the essentialoil and methanol extracts of herbal parts and callus culturesof Satureja hortensis L., *J.Agric.Food Chem.*,**51**(14): 3958-3965, 2003.
- 55) H.Haraguchi *et al.*,: Antioxidative constituents in *Heterotheca inuloides*. *Bioorg.Med.Chem.*, **5**(5): 865-871, 1997.
- 56) 大平辰朗, 松井直之, 逆瀬川三有世: 挽発性を有する抗酸化剤, 特願 2007-167203, 2007.
- 57) 志賀彰, 古橋拓也, 藤田洋司, 牧野浩昭, 鈴木聰, 斎藤芳郎, 吉田康一, 二木銳雄: 抗酸化剤放出装置および抗酸化剤放出方法, 特開 2005-110760, 2005.
- 58) 許山朋子, 駒木亮一: 抗酸化剤, 香料組成物及び化粧料組成物, 特開 2007-16077, 2007.
- 59) Fahim F.A.,Esmat A.Y.,Fadel H.M. and Hassan K.F.: Allied studies on the effect of *Rosmarinus officinalis* L. on experimental hepatotoxicity and mutagenesis., *Int.J.Food Sci.Nutr.*, **50**: 413-427, 1999.
- 60) Youdim K.A. and Deans S.G.: Dietary supplementation of thyme (*Thymus vulgaris* L.) essential oil during the lifetime of the rat: its effects on the antioxidant status in liver, kidney and heart tissues, *Meth.Ageing Dev.*, **109**, 3: 163-175, 1999.
- 61) Kohlert C.,van Rensen I.,Mara R.Schndlter G.,Graefe E.U. and Veit M.: Bioavailability and Pharmacokinetics of Natural Volatile Terpenes in Animals and Humans, *Planta Med.*, **66**(6): 495-505, 2000.

# アミノ酸サプリメントの摂取が成人女性の免疫機能へおよぼす影響

The immunostimulating effects of amino acid supplement in healthy humans.

村井 信夫 (MURAI Nobuo) \*1 山下 慎一郎 (YAMASHITA Shinichiro) \*2  
鈴木 直子 (SUZUKI Naoko) \*2 高良 豪 (TAKARA Tsuyoshi) \*3

\*1 株式会社セレスト・ムライ, \*2 株式会社オルトメディコ, \*3 医療法人社団 盛心会 タカラクリニック

Key Words : アミノ酸サプリメント・免疫・臨床試験

Key Words : amino acid supplement, immunostimulating, clinical trial

## 要旨

本試験は、アミノ酸サプリメントが免疫機能におよぼす影響を検討した。日頃から疲れやすいと感じている、BMI25以上の成人女性9名を試験参加者とした。試験参加者はアミノ酸サプリメントを1日3包、8週間継続摂取した。主たるエンドポイントを免疫機能、副次的エンドポイントを自覚症状とした。摂取前と摂取8週後に来院検査を行った。全ての試験参加者が試験を完遂したため、9名全員を分析対象者とした。8週間の摂取の結果、Tリンパ球年齢が有意に低下した( $p = 0.023$ )。また、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T細胞数が有意に増加した( $p = 0.030$ )。自覚症状では「肌に潤いを感じる」で有意な改善が認められ( $p = 0.040$ )、「一晩休めば疲れは取れる」で改善の傾向が認められた( $p = 0.065$ )。以上より、アミノ酸サプリメントの摂取が、T細胞系の免疫機能を改善する可能性が示唆された。

## Summary

We investigated the immunostimulating effects of amino acid supplement in humans. Participants were nine female volunteers who felt daily fatigue and whose BMIs were more than 25. Participants took 3 packs of amino acid supplement per day for 8 weeks. The primary endpoints were immunological function; secondary endpoints were subjective symptoms. We conducted Visiting investigations at the before starting ingestion (0w) and 8 weeks (8w) after starting ingestion, and investigated the immunological function and subjective symptoms. All nine participants completed the trial and were statistically analyzed. After 8 weeks ingestion, T-lymphocyte age decreased significantly ( $p = 0.023$ ), and the number of CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> T cells increased significantly ( $p = 0.030$ ). In the subjective symptoms questionnaire "I feel moisture in my skin" improved significantly ( $p = 0.040$ ), and "I feel refreshed enough to sleep at night" improved with marginal significance ( $p = 0.065$ ). These results suggest that amino acid supplement might improve immunological function in adult females.

連絡先：鈴木直子

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 東京医科歯科大学 M&D タワー 25 階

株式会社オルトメディコ

TEL : 03-3818-0610 FAX : 03-3818-0617 E-mail : nao@orthomedico.jp

## はじめに

免疫機能は生体の防衛機構として機能し、ウィルスや細菌から生体を防衛している。しかし、何らかの要因により免疫機能が低下すると、感染症や癌などの疾病を発症する要因となる。そのため、日常生活を健やかに営むためには、免疫機能を維持・向上させることが望ましい。免疫機能は加齢により低下することが知られており、一般に高齢者が病気に罹りやすいのは免疫機能の低下によることが大きいとされている<sup>1)</sup>。また、免疫機能は加齢以外に、疲労やストレスによっても低下することが知られている<sup>1-3)</sup>。加齢やストレスは日常生活を営む上で避け難いものであり、我々は免疫機能低下のリスクに晒され続けているといえる。

免疫機能改善効果を有する食品として、アミノ酸が挙げられる。アミノ酸は、細胞の分裂や組織の維持に必須な栄養素であり、免疫細胞の増殖、分化にも必須である。先行研究では、アミノ酸やその代謝物が樹状細胞やサイトカイン等へ影響することが報告されている<sup>4-6)</sup>。しかし、これらの先行試験では、獲得免疫系の中核を担うT細胞系への影響を直接的には検討していない。T細胞等の各種免疫細胞は、サイトカインやケモカイン等を介して複雑なネットワークを構成しているため、アミノ酸の摂取がT細胞に影響する可能性は十分考えられる。

そこで本試験では、アミノ酸の摂取がT細胞系の免疫機能へおよぼす影響について検証した。本試験で摂取するアミノ酸サプリメントは、アルギニン、リジン、グルタミン、フェニルアラニン、トリプトファンなど、免疫機能改善が期待されるアミノ酸を配合したサプリメントである。「日頃疲れやすい」と感じているBMI 25以上の成人女性を対象として、アミノ酸サプリメントを8週間摂取させ、T細胞系の免疫機能へ与える影響について検討を行った。

本試験では、「ヒトの免疫機能の総合的な状

態」の評価法として、廣川・宇津山の免疫力スコア測定法<sup>1,7,8)</sup> (Score of Immunological Vigor) およびTリンパ球年齢判定法<sup>10)</sup> を用いた。免疫力スコアは、免疫機能を司る様々な機能のうち、老化やストレスによって低下しやすい項目をスコア化し、その総和を算出したものである。このスコア化は、廣川・宇津山がこれまでに健常人において蓄積した各項目の検査結果のデータベースを基に、検査結果をその対数正規分布上に布置することで行う。免疫力スコアは複数のサブセットから算出されるため、様々な免疫細胞の状態を反映した総合的な指標であると言える。また、スコア化前のサブセット（方法5-1. 免疫機能に詳述）の測定値を検討することで、免疫機能の様々な側面を同時に評価することが可能となる。Tリンパ球年齢は、Tリンパ球の機能をヒトの年齢と対照して表した指標である。年齢と対照することで、加齢の影響を受けやすいTリンパ球の機能を、免疫学について詳しくない者にも判りやすい形で示すことができる。

## 1. 方法

### 1-1. 試験デザイン

本試験はオープントライアルであった。試験食品の摂取期間は8週間であった。摂取前と摂取8週後の計2回、来院検査を行った。なお本試験は、アミノ酸サプリメント摂取によるスタイル改善効果検証試験の一部として実施したものである。

### 1-2. 倫理的配慮

本試験は、ヘルシンキ宣言（1964年承認、2008年修正、2004年追加）に基づき、医学倫理に十分配慮し実施した。また、試験の実施に先立ち、医療法人社団 盛心会 タカラクリニックの倫理委員会（委員長 高良毅）による承認を得た（承認番号：1203-1203-SM01-02-TC）。

試験への参加希望者に対し、事前に試験の目的、実施方法、試験参加のメリットとリスク、試験参加への自主性、および試験からの離脱の自由について十分な説明を行い、試験参加について同意をした者のみを試験参加者とした。試験参加への同意は、文書にて記録した。

### 1-3. 試験参加者

株式会社オルトメディコにモニター登録している健常な成人男女のうち、以下の登録基準に適合し、除外基準に抵触しない者9名を募集した。

#### 1) 試験参加者登録基準

① 30歳以上60歳未満の女性

② 日頃、「疲れやすい」「実年齢より老けている」「各種アンチエイジング療法が必要」と感じている者

③ BMI25以上の者

#### 2) 試験参加者除外基準

① 心不全、心筋梗塞などの治療の既往歴がある者

② 心房細動、不整脈、肝障害、腎障害、脳血管障害、リウマチ、糖尿病、脂質異常症、高血圧、その他の慢性疾患等で治療中の者  
③ ②の疾患に関わる医薬品（漢方薬を含む）を服用している者

④ アレルギー（試験食品関連食品・医薬品・花粉症）がある者

⑤ サプリメント、栄養素強化食品を習慣的に摂取している者

⑥ 妊娠中あるいは試験期間中に妊娠する可能性のある者

⑦ 3ヶ月以内に他の臨床試験に参加した者

⑧ その他、試験責任医師が本試験の対象として不適当と判断した者

試験参加に同意した9名が本試験にエントリーし、摂取前検査を行った。エントリー者9名の内訳は、女性9名、平均年齢44.3±8.9歳であった。摂取前検査の結果、健康状態に問題がある者は認められなかったため、9名全員を

試験参加者とした。

### 1-4. 試験食品

試験食品はアミノ酸サプリメントであった。摂取期間は8週間とした。用法は1日3包であり、朝、昼、夜の食間に1包ずつを、水に溶かして摂取した。また、摂取前後2時間は空腹でいることとした。

### 1-5. 測定項目

#### 1) 主たるエンドポイント：免疫機能<sup>1,7,8)</sup>

主たるエンドポイントとして、免疫力スコア、Tリンパ球年齢、および各種免疫指標を用いた。免疫力スコアは、T細胞数、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T細胞数(CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T cell), CD4/CD8比(CD4/CD8 ratio), ナイーブT細胞数(Naïve T cell), ナイーブT細胞/メモリーT細胞比(N/M ratio)から算出される。これらの5項目は、フローサイトメトリーと血液学検査の結果より算出され、廣川・宇津山が蓄積したデータベースとの照合により1点(要改善圈), 2点(要観察圈), 3点(安全圈)の3段階にスコア化される。これら5項目のスコアを加算することで、免疫力スコアが算出される。免疫力スコアは5点～15点の間に分布し、得点が高いほど免疫機能が総合的に良好であることを意味する。

Tリンパ球年齢はCD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T細胞数から算定する。CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T細胞数は年齢と共に減少し、高い逆相関性を示すことから、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T細胞数から算定される年齢をTリンパ球年齢とし、実年齢と対応させて表記した指標である。Tリンパ球年齢は、値が小さいほど免疫機能が若々しいこと、すなわち免疫機能が高いことを意味する。

免疫力スコアとその構成要素以外に、T細胞のサブセットとして、CD4<sup>+</sup>T細胞数、CD8<sup>+</sup>T細胞数、メモリーT細胞数をそれぞれ検討の対象とした。

免疫機能検査の実施に際しては、試験参加者より血液を約20ml採取した後、免疫機能に關

する分析を株式会社健康ライフサイエンスに、白血球像の分析を三菱化学メディエンス株式会社に、それぞれ委託した。採取した血液は、血液検査で分析する分も兼ねた。

### 2) 副次的エンドポイント：自覚症状

アミノ酸サプリメントの摂取が自覚症状におよぼす影響を検討するため、副次的エンドポイントとして、自覚症状を6件法のリッカート尺度を用いて評価した。検査項目は、「精神的なストレスを感じる」「肉体的に疲れている」「ゆっくり休んでも疲れがとれない」「スタイルが良い」「寝つきが良い」「良く眠れる」「肌のキメが良い」「肌に潤いを感じる」「お腹の脂肪が気になる」の計9項目であった。それぞれの項目につき、1から6までの選択肢(1:まったくあてはまらない, 2:ほとんどあてはまらない, 3:あまりあてはまらない, 4:少しあてはまる, 5:かなりあてはまる, 6:非常によくあてはまる)を呈示し、自身の状態にもっとも近い番号を選択させた。自覚症状は、得点が低いほど状態が悪いことを意味する。

### 3) 安全性項目

試験参加者の体調の把握および安全性の評価を目的とし、内科検査、身体測定、理学検査、尿検査および血液検査を実施した。身体測定・理学検査における評価項目は、体重、BMI、体脂肪率、血圧、および心拍数であった。尿検査では、試験参加者より尿を約25ml採取し、蛋白定性、ブドウ糖定性、ウロビリノーゲン定性、ビリルビン定性、ケトン体定性、pH、潜血定性、比重、亜硝酸塩定性、および白血球定性を評価した。血液検査では、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、白血球像、AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、ALP、LD(LDH)、LAP、総ビリルビン、コレステラーゼ、ZTT、総蛋白、尿素窒素、ク

レアチニン、尿酸、CK、カルシウム、血清鉄、血清アミラーゼ、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセリド、遊離脂肪酸、グルコース、HbA1c(JDS)、グリコアルブミン、IGF-1を測定した。また、白血球像の結果値を白血球数に乗算することで、好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球の数を算出した。血液サンプルの分析は、三菱化学メディエンス株式会社へ委託した。

### 1-6. 手続き

摂取前および摂取8週後の計2回、来院検査を実施した。全ての来院検査は、医療法人社団盛心会タカラクリニックで実施した。

エントリー者9名よりインフォームド・コンセントを取得後、摂取前検査を実施した。来院後、試験参加者は免疫機能検査、血液検査、身体測定および理学検査、尿検査を受け、リッカート質問紙へ回答した。摂取前検査の結果、健康状態に問題があるものは認められなかったため、9名全員を本試験の参加者とした。試験参加者9名に対し、試験食品を宅配にて配布し、試験食品を所定の期日から8週間継続して摂取するよう指示した。8週間の摂取の後、摂取8週後検査を実施した。摂取8週後検査の手順は、摂取開始前検査と同様であった。

### 1-7. 統計解析

免疫機能および自覚症状の摂取8週後の測定値が、摂取前の測定値と比較して変化したかどうかを検討するために、対応のあるt検定を実施した。「摂取前の測定値と摂取8週後の測定値との間に変化がない」と言う帰無仮説の検証を行い、有意差が認められた場合に帰無仮説が棄却されたと判定した。

統計解析にはIBM SPSS Ver.18.0を使用した。有意水準を5%とし、両側検定で有意確率5%未満( $p < 0.05$ )を有意差あり、有意確率5%以上10%未満( $p < 0.10$ )を傾向差ありと判定した。

安全性項目は、各試験参加者の食生活や体調

の変動のみを検討対象とし、統計解析は実施しないこととした。

## 2. 結果

### 2-1. 分析対象者

本試験に参加した9名中、9名全員が試験を完遂した。摂取期間中の摂取率は99.4%であり、9名全員が90%以上摂取した。そのため、9名全員を分析対象者とした。

### 2-2. 免疫機能

Table 1に免疫機能検査の結果を、Fig. 1にTリンパ球年齢およびCD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T細胞数の結果を、それぞれ示した。

T細胞数と免疫力スコアに関する各種T細胞亜集団の数、Tリンパ球年齢が改善する傾向にあった。統計解析の結果、有意差が認められた項目は、Tリンパ球年齢およびCD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T細胞数であった。Tリンパ球年齢は、摂取4週後に摂取前と比較して有意に低下した( $p = 0.023$ )。また、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T細胞数は、摂取4

Table 1 Mean values of hematological and immunological measurements.

Item measured	Unit	0 week	8 weeks after	<i>p</i> value
White blood cell	/ul	5511.1 ± 1052.0	6822.2 ± 2981.9	0.210
Neutrophil	/ul	3344.4 ± 1121.5	4419.4 ± 2751.5	0.525
Lymphocyte	/ul	1654.9 ± 340.2	1764.8 ± 437.5	0.269
Monocyte	/ul	245.8 ± 117.0	339.4 ± 134.7	0.096 †
Eosinophil	/ul	236.7 ± 184.3	256.7 ± 242.0	0.498
Basophil	/ul	29.2 ± 16.3	41.9 ± 23.4	0.260
T cell (CD3 <sup>+</sup> ) <sup>a</sup>	/ul	1145.9 ± 248.3	1211.9 ± 336.4	0.351
CD4 <sup>+</sup> T cell	/ul	749.8 ± 225.9	809.3 ± 260.6	0.342
CD8 <sup>+</sup> T cell	/ul	370.0 ± 115.4	405.6 ± 155.9	0.104
CD4 / CD8 ratio <sup>a</sup>	-	2.1 ± 0.7	2.1 ± 0.5	0.554
Naïve T cell (CD4 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup> ) <sup>a</sup>	/ul	255.3 ± 93.0	270.3 ± 101.5	0.387
Memory T cell (CD4 <sup>+</sup> CD45RA <sup>-</sup> )	/ul	494.3 ± 147.2	539.0 ± 175.5	0.432
N / M ratio a	-	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.800
CD8 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> T cell a	/ul	276.9 ± 81.7	314.6 ± 109.4	0.030*
T-lymphocyte age	years old	46.6 ± 10.6	43.5 ± 11.5	0.023*
Scoring of immunological vigor	-	11.1 ± 1.8	11.6 ± 1.8	0.272

mean ± S.D. \* :  $p < 0.05$ , † :  $p < 0.10$  (paired *t*-test), a : Item used to calculate the scoring of immunological vigor.

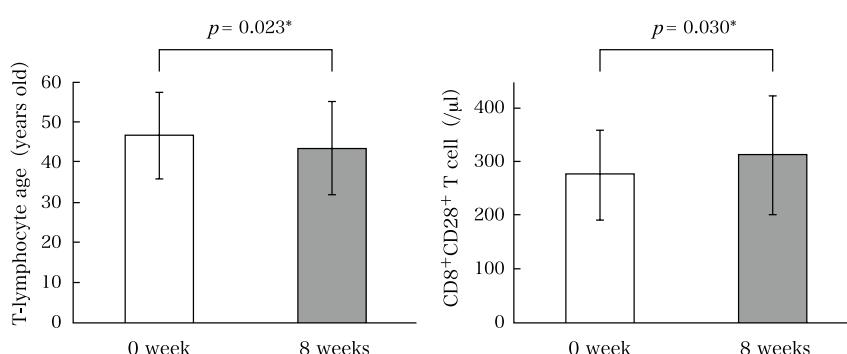


Fig.1 Mean values of the T-lymphocyte age and the number of CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> T cells, from 0 week to 8 weeks after. Error bars represent S.D.

\* :  $p < 0.05$ , (paired *t*-test)

週後に摂取前と比較して有意に上昇した ( $p = 0.030$ )。

### 2-3. 自覚症状

Table 2 に自覚症状の結果を、Fig. 2 に「一晩休めば疲れは取れる」「肌に潤いを感じる」の結果を示した。

自覚症状では疲労や睡眠、肌質に関する項目で改善が見られた。統計解析の結果、有意差あるいは傾向差が認められた項目は、「肌に潤いを感じる」および「一晩休めば疲れは取れる」であった。「肌に潤いを感じる」は、摂取4週後に摂取前と比較して有意に上昇した ( $p = 0.040$ )。また、「一晩休めば疲れは取れる」は、摂取4週後に摂取前と比較して上昇する傾向にあった ( $p = 0.065$ )。

### 2-4. 安全性項目

身体測定、理学検査、尿検査、内科検査および血液検査の結果、試験食品の摂取に伴う重篤な体調の変化は認められなかった (data not shown)。

### 3. 考察

本試験の目的は、アミノ酸サプリメントの摂取が免疫機能におよぼす影響を検討することであった。

アミノ酸サプリメントを8週間摂取した結果、Tリンパ球年齢が有意に低下し、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T細胞数が有意に上昇した。Tリンパ球年齢は、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T細胞数と年齢の

Table 2 Mean values and standard deviations of Likert scale scores.

Item measured	Unit	0 week	8 weeks after	<i>p</i> value
I feel mentally at peace.	-	3.6 ± 1.0	3.9 ± 0.8	0.471
I am fine.	-	4.1 ± 0.6	4.0 ± 0.7	0.760
I feel refreshed enough to sleep at night.	-	2.6 ± 0.5	3.3 ± 0.9	0.065 †
I have a good figure.	-	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.4	0.347
I can sleep easily.	-	3.0 ± 1.0	3.6 ± 1.2	0.276
I can sleep well.	-	3.0 ± 1.1	3.8 ± 0.7	0.154
My skin has a fine texture.	-	2.0 ± 0.5	2.4 ± 1.0	0.169
I feel moisture in my skin.	-	1.8 ± 1.0	2.8 ± 1.4	0.040*
I have less body fat around the abdomen.	-	1.0 ± 0.0	1.2 ± 0.7	0.347

mean ± S.D.

\* :  $p < 0.05$ , † :  $p < 0.10$  (paired t-test)

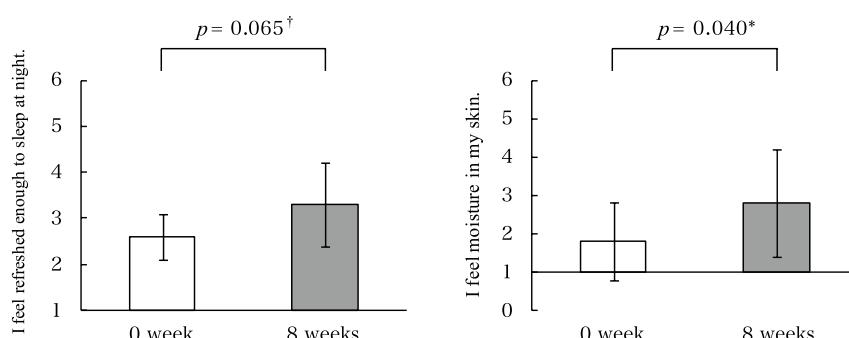


Fig.2 Mean values of the scores from the Likert scales, which improved significantly or with marginal significance 8 weeks after supplement ingestion. Error bars represent S.D.

\* :  $p < 0.05$ , † :  $p < 0.10$  (paired t-test)

相関性が高いことを利用して算出される年齢で、Tリンパ球の機能を年齢の形で表した指標である。Tリンパ球年齢は免疫機能の低下に伴い上昇する。本試験では、摂取8週後にTリンパ球年齢の有意な低下が認められることから、アミノ酸サプリメントの摂取によりTリンパ球の機能が改善したと考えられる。CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T細胞は、ウイルス感染細胞やがん細胞殺傷するキラーT細胞へ分化する細胞であり、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T細胞の減少は様々な疾病のリスクとなる。そのため、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T細胞の増加は、免疫機能の改善を意味していると考える。以上より、アミノ酸サプリメントの摂取により、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T細胞を中心としたT細胞系の機能を改善する可能性が示唆された。

アミノ酸が免疫機能へおよぼす影響については、ラットを対象とした先行研究で複数報告されている。ラットにアミノ酸の一種であるグルタミンやヒスチジン、グリシンを摂取させることで、炎症性サイトカインやケモカインの産生を抑制することが報告されている<sup>5,6)</sup>。しかし、これらの研究はヒトを対象としたものではなく、加えて獲得免疫系の中核を担うT細胞系への影響については、直接的な検討はされていなかった。これに対して、本試験はアミノ酸の摂取により、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T細胞の数やTリンパ球年齢が改善する可能性を示した。これは、アミノ酸とヒト免疫機能との関係について、新た

な知見を示すものである。

本試験で得られた付随的な結果として、肌の潤いや疲労回復に関する自覚症状で改善が認められたことが挙げられる。アミノ酸の摂取が肌質を改善することは、これまでに動物試験で報告されている<sup>9)</sup>。また、疲労についてはヒトを対象とした試験で、運動強度や精神疲労が改善したことが報告されている<sup>5)</sup>。本試験は自覚症状の検討に留まるものの、これらの先行研究と方向性が一致している。このことから、本試験食品であるアミノ酸サプリメントの摂取についても、肌質の改善や疲労改善に有効である可能性が示唆された。

### まとめ

本試験により、アミノ酸サプリメントの摂取がヒトT細胞系の機能を改善する可能性が示唆された。しかしながら、本試験は対照群を設けていないパイロット試験であるため、アミノ酸サプリメントの摂取が免疫機能改善の手段として有効であることを示すためには、対照群を設けたランダム化比較試験による更なる検討が不可欠である。また本試験では、アミノ酸サプリメント摂取前の免疫機能検査の結果を基にしたスクリーニング検査を実施していない。今後は、摂取前検査で免疫機能が低下している者を選定し試験を実施することで、より精度の高い結果が得られると考える。

### 参考文献

- 1) 廣川 勝昱, 宇津山 正典: 免疫機能の評価判定とその回復について. *Biotherapy*, **23**: 1-12, 2009.
- 2) 木村 健太, 大平 英樹: 心理ストレスと免疫系の抗加齢. アンチ・エイジング医学—日本抗加齢医学会雑誌, **4**: 166-172, 2008.
- 3) 川村 則行: ストレスによる免疫抑制とがんの発症に関する前向きコホート研究. 心身医学, **48**: 637-647, 2008.
- 4) 久松 理一, 日比 紀文: アミノ酸と免疫. *Functional Food*, **4**: 16-22, 2010.
- 5) 下村 吉治: 分岐鎖アミノ酸の機能 免疫および脳内神経伝達物質との関係. 臨床スポーツ医学, **22**: 841-845, 2005.
- 6) ISAO TSUNE, et al. : Dietary Glycine Prevents Chemical-Induced Colitis in the Rat.

GASTROENTEROLOGY, 125: 775-785, 2003.

- 7) Hirokawa K., Utsuyama, M, Kikuchi Y and Kitagawa M. : Assessment of age-related decline of immunological function and possible methods for immunological restoration in elderly. In "Handbook on Immunosenescence" , ed . by T. Fulop, C. Franceschi, K. Hirokawa, and G. Pawelec. Springer, Berlin, 785-799, 2009.
- 8) Utsuyama, M, Kikuchi Y, Kitagawa M and Hirokawa K. : Age-related changes in subpopulations of peripheral blood lymphocytes in healthy Japanese population. In "Handbook on Immunosenescence" , ed . by T. Fulop, C. Franceschi, K. Hirokawa, and G. Pawelec. Springer, Berlin, 204-218, 2009.
- 9) 早川徹他：ブタ由来エラスチンペプチドの経口摂取によるマウス皮膚水分含量の向上. 日本畜産学会報, 80: 215-222, 2009.

**白石カルシウムの炭酸カルシウム**

**炭酸カルシウムとは?**

古くから食品に使用されている安全性・吸収性に優れたカルシウム源です。用途も栄養強化はもちろんのこと、練製品の弾力増強などの品質改良、粉末の流動性向上・固結防止といった加工助剤などその目的は多彩です。

分散性・混合性に優れたものや、飲料用として沈殿を抑制したタイプ等、品揃えしております。

一般の栄養強化には、「ホワイトン」

機能を求めるならば、「コロカルソ」

飲料用には、スライー状の「カルエッセン」

詳細につきましては、弊社営業担当にお気軽にお尋ね下さい。

**白石カルシウム株式会社**

食品部：東京都千代田区岩本町 1-1-8 TEL 03-3863-8913  
本社：大阪市北区同心 2-10-5 TEL 06-6358-1181

# 腸内細菌代謝産物による インスリン誘導性遺伝子の発現制御

羽石 歩美 (HANEISHI Ayumi) \*1 高木 勝広 (TAKAGI Katsuhiko) \*1  
浅野 公介 (ASANO Kosuke) \*1 山田 一哉 (YAMADA Kazuya) \*2

\*1 松本大学人間健康学部 健康栄養学科, \*2 松本大学大学院 健康科学研究科

Key Words : 腸内細菌・(S)-エクオール・遺伝子発現・転写・PI3K・PKC

## 要 旨

生活習慣病の1種である糖尿病の患者数とその予備軍の増加は、日本はもとより世界各国で問題となっている。糖尿病は、生体内で唯一の血糖低下ホルモンであるインスリンの作用不足により生じる。私どもは、インスリンにより肝臓で発現が誘導され、血糖上昇に関わる糖新生系酵素であるホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ遺伝子の発現を低下させる転写因子として SHARP-2 を同定した。一方、近年、糖尿病も含めて腸内細菌叢と健康・疾患の関連性が話題となっているが、私どもは、大豆イソフラボンの一種であるダイゼインの腸内細菌代謝産物である (S)-エクオールが、SHARP-2 遺伝子の発現を増加させることを見いだした。

本稿では、(S)-エクオールによる SHARP-2 遺伝子の発現誘導とその作用メカニズムについて紹介する。

## はじめに

生活習慣病の1種である糖尿病の患者とその予備軍は世界中で増加の一途をたどっており、2030年には約5億人に達すると予想されている<sup>1)</sup>。日本では、平成23年度の国民健康栄養調査で、27.1%もの国民が糖尿病またはその予備軍であると推計されている。糖尿病は、1型糖尿病（インスリン依存型糖尿病）と2型糖尿病（インスリン非依存型糖尿病）に大別される。1型糖尿病は、膵β細胞の破壊等によりインスリンを産生できないのが特徴であり、2型糖尿病はインスリン分泌量の低下やインスリン抵抗性が特徴である<sup>2,3)</sup>。日本人の糖尿病患者のうち約95%が2型糖尿病である<sup>1)</sup>。糖尿病は一般的に発症すると完治しないため、1型糖尿病にはインスリン投与、2型糖尿病には投薬、運動、食事管理による血糖コントロールが生涯必

要となる。また、東アジア人はコーカソイド系、アフリカ系の人種と比較して、インスリン分泌能が低い傾向にあり、糖尿病になりやすいといわれている<sup>4)</sup>。

糖尿病患者で血糖値のコントロール不良が長期間続くと、血管内の浸透圧上昇により血管が徐々に損傷し、3大合併症である糖尿病網膜症、腎症、神経症を併発し、最悪の場合、失明、腎不全、壞疽に至ることがある<sup>5,6)</sup>。

生体内において、血糖上昇ホルモンは数種類存在するが、血糖降下ホルモンはインスリンのみである。したがって、インスリンに依存せずにインスリン受容体およびそのシグナル伝達経路を刺激できる低分子化合物は、糖尿病、特に2型糖尿病の予防や治療に有効であると考えられる。

私どもは、インスリン誘導性転写因子

enhancer of split- and hairy-related protein-2 (SHARP-2) をマーカーとし、糖尿病の予防と治療に有用な食品成分の検索と、その作用メカニズムの解析を行っている。

SHARP-2 (DEC1, Stra13, BHLHB2, BHLHE40ともいう) は、helix-loop-helix 型の転写抑制因子であり、普遍的に発現している<sup>7)</sup>。ファミリー遺伝子として SHARP-1 も存在する<sup>7)</sup>。これらのファミリー蛋白質は、多くの遺伝子の転写制御領域に存在する E box 配列 (5'-CANNTG-3') に結合して転写を制御する<sup>7)</sup>。SHARP ファミリー遺伝子は視交叉上核では概日リズムを調節する時計遺伝子の一つとして機能することが報告されている<sup>8)</sup>。また、私どもは高炭水化物食摂食後に脾β細胞から分泌されたインスリンにより、ラット肝で誘導される転写因子として SHARP-2 を同定した<sup>9)</sup>。SHARP-2 を初代培養肝細胞およびインスリン応答性のラット高分化型肝癌細胞株である H4IE 細胞で過剰発現すると、インスリンにより転写が抑制される糖新生系酵素のホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 遺伝子のプロモーター活性が低下し、PEPCK 遺伝子の発現が抑制される<sup>10)</sup>。したがって、SHARP-2 はインスリンによる血糖低下に関与する転写因子の一つであると考えられ、インスリン以外の物質で SHARP-2 遺伝子の発現を促進することが出来れば、糖尿病の予防・治療に貢献できると思われる。私どもは、緑茶ポリフェノールの一種である (-)-epigallocatechin-3-gallate

と、大豆ポリフェノールの一種である大豆イソフラボン非配糖体のゲニステインが、インスリンと同様、早期に SHARP-2 遺伝子の発現を誘導することを見いだすとともに、その作用メカニズムを明らかにした<sup>11)</sup>。

近年、腸内細菌叢と健康・糖尿

病を含む疾患との関係性が注目されている。例えば、高脂肪食を与えた肥満マウスの腸内細菌叢の変化は、インスリン分泌、インスリン抵抗性に影響し、糖尿病の原因の一つである肥満に関しても、マウスとヒトで腸内細菌叢との関連性が示唆されている<sup>12, 13)</sup>。また、2型糖尿病の女性の腸内細菌では *Lactobacillus species* の増加が認められ、*Lactobacillus gasseri* は、空腹時血糖値とヘモグロビン A1c 値への正の相関が報告されている<sup>14)</sup>。

非配糖体の大豆イソフラボンには、ゲニステインの他にダイゼインとグリシテインがあり、ダイゼインは SHARP-2 の発現誘導に直接影響を及ぼさない<sup>11)</sup>。しかし、ダイゼインは腸内細菌により (S)-エクオールに代謝される(図 1)<sup>15-18)</sup>。エクオールは、1932 年に雌馬の尿から初めて発見された<sup>19)</sup>。その後、山羊や牛などの様々な動物から発見され、ヒトでの発見は 1982 年である<sup>20)</sup>。エクオールは、第 3 位の炭素が不斉炭素原子であるため、(R)-および(S)-型の構造が存在する。しかし、ヒトの腸内細菌はダイゼインを (S)-エクオールに代謝するが、(R)-エクオールには代謝できない<sup>21, 22)</sup>。(S)-エクオールは、ダイゼインのもう 1 つの代謝産物であるジヒドロダイゼインからも産生されることが報告されており、(S)-エクオールへの代謝過程に関与する腸内細菌も複数同定されている<sup>22)</sup>。ダイゼインやジヒドロダイゼインから (S)-エクオールに代謝する腸内細菌を有するヒ

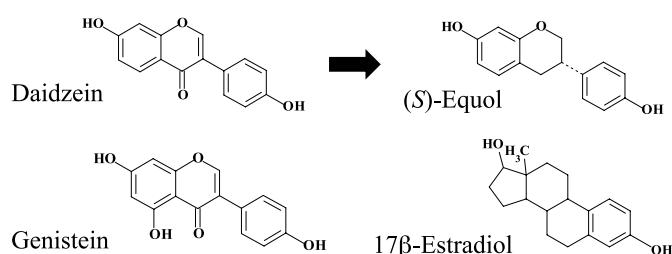


図 1 各物質の化学構造式

トをエクオール產生者と呼ぶ。30-50% のヒトがエクオール產生者であり、アジア圏で特に多い傾向がある<sup>16, 23-26)</sup>。また、ゲニステインと同様、エクオールは抗酸化活性と女性ホルモン様作用も有している<sup>15, 16, 18, 27-29)</sup>。エクオールを肥満者に経口摂取させると、低密度リポタンパク質・コレステロールおよびヘモグロビン A1c 値が低下する<sup>30)</sup>。さらに、エクオール產生者を非エクオール產生者と比較すると、血清尿酸値とトリグリセリド値が低く、高密度リポタンパク質・コレステロールが高い傾向にあるため、健康との関わりでも注目されている<sup>31, 32)</sup>。

本稿では、(S)-エクオールによる *SHARP-2* 遺伝子発現について、興味深い結果が得られたため紹介する。

### 1. (S)-エクオールによる *SHARP-2* 遺伝子発現の誘導

(S)-エクオールがインスリン誘導性転写因子である *SHARP-2* 遺伝子の発現を誘導できるかどうかを検討するために、H4IIE 細胞に様々な濃度・時間で (S)-エクオール処理を行い、各種遺伝子の mRNA の発現量をリアルタイム PCR 法を用いて測定した。なお、*SHARP-2* mRNA の発現量は内在性対照遺伝子であるリボソームタンパク質 36B4 mRNA 量との比で補正することにより算出した。図 2A に示したように、*SHARP-2* mRNA 量は濃度依存的に増大することが明らかとなった。次に、100 μM 濃度での経時的变化を検討したところ、*SHARP-2* mRNA 量は処理後 2 時間目と、インスリンおよびゲニステインと同様に非常に早期に一過性に誘導されることが明らかとなった（図 2B）<sup>9, 11)</sup>。したがって、ダイゼインは代謝型の (S)-エクオールになって初めて *SHARP-2* mRNA を誘導可能になることが明らかとなった。

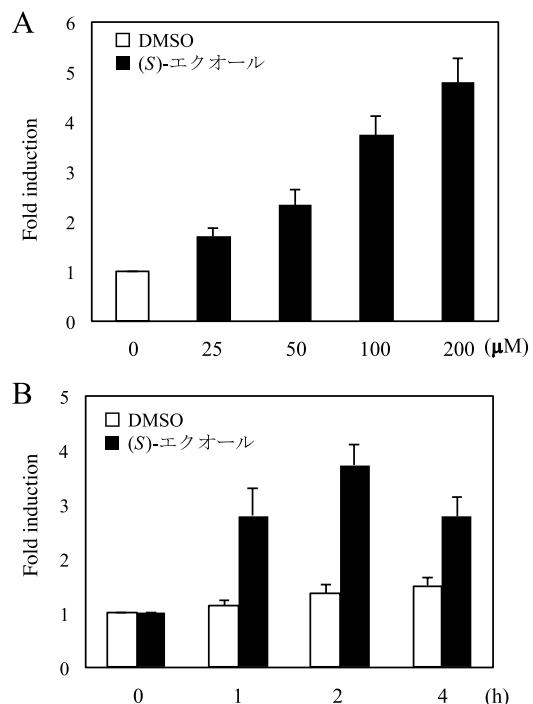


図 2 (S)-エクオールによる *SHARP-2* mRNA の誘導

(A) 濃度依存的変化：下段に示した濃度の (S)-エクオールまたは溶媒のジメチルスルホキシド (DMSO) で H4IIE 細胞を 2 時間処理した。

(B) 経時的変化：100 μM (S)-エクオールまたは DMSO で、下段に示した時間 H4IIE 細胞を処理した。

### 2. (S)-エクオールによる *SHARP-2* 遺伝子の発現誘導に関わるシグナル伝達経路の同定

私どもは、*SHARP-2* 遺伝子の発現がインスリン処理後 2 時間で一過的に誘導され、この誘導が phosphoinositide 3-kinase (PI3K) の阻害剤である LY294002 処理により抑制されること、及びゲニステインがインスリン同様、処理後 2 時間で一過的に誘導され、この誘導が protein kinase C (PKC) の阻害剤である staurosporin で抑制されることを明らかとしている<sup>11)</sup>。したがって、(S)-エクオールによる *SHARP-2* mRNA の誘導経路が、インスリンあるいはゲニステインによる *SHARP-2* mRNA の誘導経路と同様か、あるいは別の経路を必要とするの

かどうかを検討するために、H4IIE 細胞を各種経路の阻害剤で 30 分間処理した後、(S)-エクオールで 2 時間処理した。阻害剤として、PI3K の阻害剤である LY294002, AMP-activated protein kinase の阻害剤である Compound-C, p70S6K の阻害剤である rapamycin, PKC の阻害剤である staurosporin、ならびに protein phosphatase の阻害剤である okadaic acid を用いた。その結果、LY294002 と staurosporin 処理により SHARP-2 mRNA の誘導が特異的に阻害されることが示された（図 3）。これらの結果から、(S)-エクオールによる SHARP-2 mRNA の誘導は、インスリンによる SHARP-2 mRNA の誘導経路である PI3K 経路と、ゲニステインによる SHARP-2 mRNA の誘導経路である PKC 経路を介する可能性が示唆された。

### 3. (S)-エクオールによる SHARP-2 遺伝子発現誘導におけるドミナントネガティブ変異型 aPKC $\lambda$ の影響

PKC には、classical PKC (cPKC), novel PKC (nPKC), atypical PKC (aPKC) のアイソフォームが存在する。cPKC は活性化に  $\text{Ca}^{2+}$  とジアシルグリセロール (DG) を必要とするが、nPKC 活性化には DG のみが必要で、aPKC はいずれも必要としない<sup>33)</sup>。肝では PI3K 経路によって aPKC のアイソフォームの 1 つである aPKC $\lambda$  が活性化されることが報告されている<sup>34, 35)</sup>。したがって、(S)-エクオールによる SHARP-2 mRNA の誘導に aPKC $\lambda$  が関与するかどうかを検討するために、緑色蛍光タンパク質 (GFP) を発現するアデノウイルス (Ad-GFP) あるいはドミナントネガティブ変異型 aPKC $\lambda$  を発現

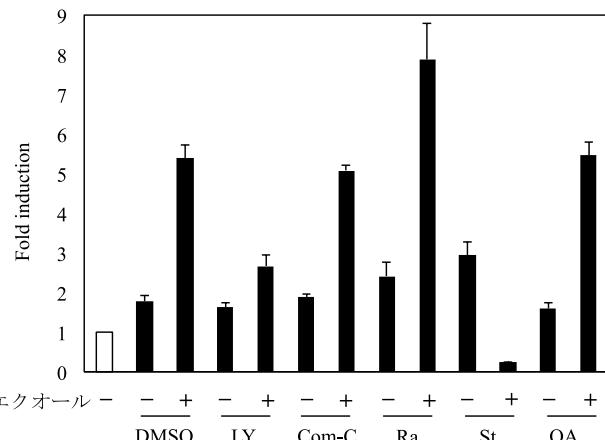


図 3 (S)-エクオールによる SHARP-2 遺伝子の発現誘導に関わるシグナル伝達経路の同定

H4IIE 細胞を 50  $\mu\text{M}$  LY294002 (LY), 1  $\mu\text{M}$  Compound-C (Com-C), 0.1  $\mu\text{M}$  rapamycin (Ra), 0.2  $\mu\text{M}$  staurosporin (St) ならびに 10 nM okadaic acid (OA) で 15 分間前処理した後、100  $\mu\text{M}$  (S)-エクオールの存在下または非存在下で 2 時間処理を行った。

するアデノウイルス (Ad-dn-aPKC $\lambda$ ) を H4IIE 細胞に感染させた。その結果、GFP を発現するアデノウイルスを感染させた H4IIE 細胞では、(S)-エクオールによる SHARP-2 mRNA の誘導に影響を及ぼさなかった。一方、ドミナントネガティブ変異型の aPKC $\lambda$  を発現するアデノウイルスを感染させた H4IIE 細胞では、(S)-エクオールによる SHARP-2 mRNA の誘導が部分的に抑制された（図 4）。したがって、aPKC $\lambda$  が (S)-エクオールによる SHARP-2 mRNA の誘導に関与することが明らかになった。

### 4. (S)-エクオールによる PKC $\alpha$ および aPKC $\lambda$ の活性化

cPKC を活性化するホルボールエステルの phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) で H4IIE 細胞を 2 時間処理すると、SHARP-2 mRNA の発現が誘導される<sup>11)</sup>。したがって、(S)-エクオールによる SHARP-2 mRNA の誘導には、aPKC $\lambda$  だけでなく cPKC が関与する可能性も

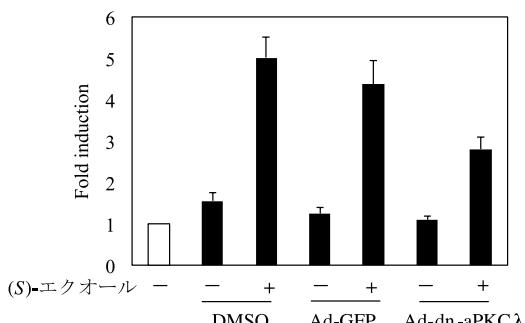


図4 (S)-エクオールによるSHARP-2遺伝子発現誘導におけるドミナントネガティブ変異型aPKC $\lambda$ の影響

GFPを発現するアデノウイルス(Ad-GFP)あるいはドミナントネガティブ変異型aPKC $\lambda$ を発現するアデノウイルス(Ad-dn-aPKC $\lambda$ )を、H4IIE細胞に感染倍率50で感染させた。24時間後、(S)-エクオールで2時間処理した。

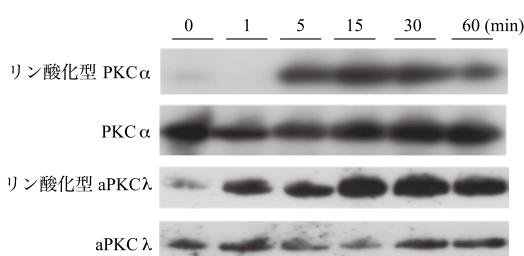


図5 (S)-エクオールによるPKC $\alpha$ およびaPKC $\lambda$ の活性化

上段に示した時間100 μM (S)-エクオールで処理を行ったH4IIE細胞から調製した全細胞溶解液(20 μg/laneあるいは50 μg/lane)を、10% SDS-PAGEで展開し、ウエスタンプロット解析を行った。上段から順に、リソ酸化型PKC $\alpha$ 、PKC $\alpha$ 、リソ酸化型aPKC $\lambda$ 、aPKC $\lambda$ を示している。

考えられた。そこで、(S)-エクオール処理により、H4IIE細胞内のPKC $\alpha$ およびaPKC $\lambda$ が活性化されるかどうかを検討した。(S)-エクオールで様々な時間処理した細胞から全細胞溶解液を調製し、PKC $\alpha$ 、リソ酸化型PKC $\alpha$ 、aPKC $\lambda$ およびリソ酸化型aPKC $\lambda$ に対する抗体を用いてウエスタンプロット解析を行った。その結果、PKC $\alpha$ は(S)-エクオール処理後5分で活性化型であるリソ酸化型PKC $\alpha$ の増加が認めら

れ、60分後には減衰することが明らかになった(図5)。一方、この間に全PKC $\alpha$ 量には変動は認められなかった。また、aPKC $\lambda$ は(S)-エクオール処理後1分で活性化型であるリソ酸化型aPKC $\lambda$ が増加し、60分後に減衰した(図5)。一方、この間に全aPKC $\lambda$ 量には変動は認められなかった。

以上の結果から、(S)-エクオールがゲニステインと同様、極めて短時間でPKC $\alpha$ を活性化すること、ならびにPI3K経路の下流のaPKC $\lambda$ も活性化することが明らかとなった。

## 5. (S)-エクオールによるSHARP-2遺伝子の転写調節機構の解析

(S)-エクオールによるSHARP-2 mRNAの誘導が遺伝子の転写レベルで生じるのか、あるいはその誘導にタンパク質合成を必要とするかどうかについて検討した。H4IIE細胞をDNA依存性RNA polymerase IIの阻害剤であるactinomycin Dおよびタンパク質合成の阻害剤であるcycloheximideで処理したところ、SHARP-2 mRNAの誘導はともに抑制され

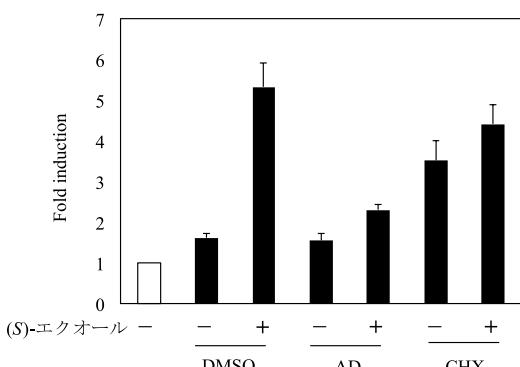


図6 (S)-エクオールによるSHARP-2遺伝子発現誘導の転写あるいは新規のタンパク質合成の関与

H4IIE細胞を0.8 μM actinomycin D(AD)あるいは10 μM cycloheximide(CHX)で15分間前処理した後、100 μM (S)-エクオールの存在下または非存在下で2時間処理を行った。

た(図6)。したがって、(S)-エクオールによるSHARP-2 mRNAの誘導は転写レベルで生じ、誘導には新規のタンパク質合成を必要とする可能性が示唆された。

エクオールは、HepG2細胞において、ヒト *cytochrome P450 3A4* 遺伝子のプロモーター活性を促進し、3T3-L1細胞では転写因子 peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)

$\gamma$ を活性化することが報告されている<sup>36, 37)</sup>。したがって、(S)-エクオールが aPKC $\lambda$ とcPKCの下流に存在する何らかの転写因子の活性化を介して SHARP-2 遺伝子の転写活性を促進することが想定できる。実際に、Activator protein 1 (AP-1) は、ホルボールエステルのPMAにより活性化したPKCによって活性化され、活性化AP-1はTPA応答エレメントである5'-TGAG/

CTCA-3'に結合して標的遺伝子の転写を促進する<sup>38)</sup>。また、PKCはヒト肝癌細胞株であるHuH-7細胞において下流のPPAR $\alpha$ を活性化し、活性化されたPPAR $\alpha$ は標的遺伝子の転写を促進する<sup>39)</sup>。他にも、PKCは多数の転写因子に作用して、標的遺伝子の転写を制御していることが報告されている<sup>40)</sup>。そこで、(S)-エクオールによるSHARP-2遺伝子発現の誘導に関する転写機構を解析するために、ラットSHARP-2遺伝子の転写開始点上流3.7 kbまでの領域をルシフェラーゼリポータープラスマミドpGL4.13とphRLuc-CMVをH4IIE細胞にトランスフェクションした。24時間後に100  $\mu$ M(S)-エクオールの存在下、非存在下でさらに2時間培養し、これらの細胞のルシフェラーゼ活性を測定した。

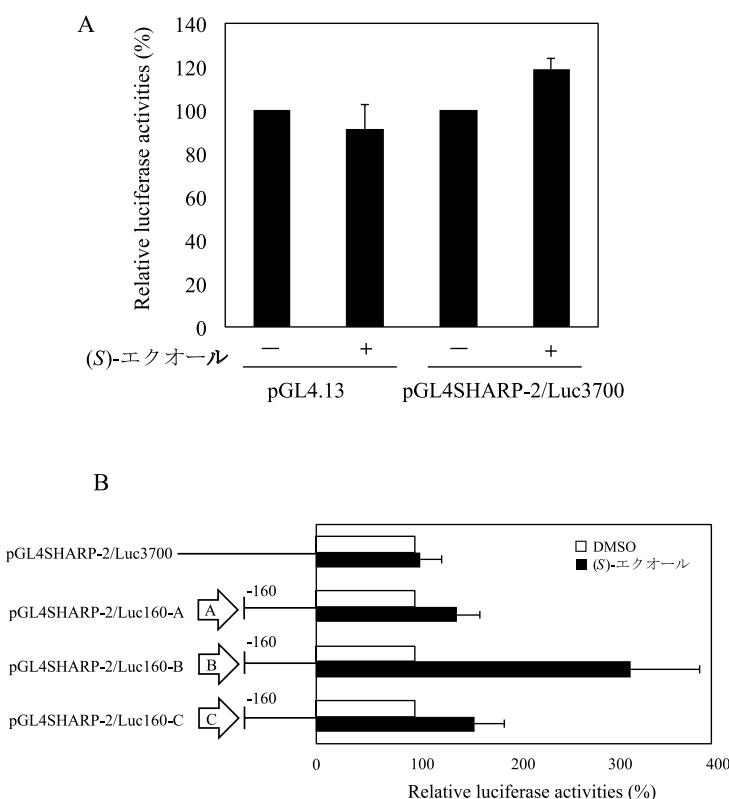


図7 (S)-エクオールによるSHARP-2遺伝子の転写調節機構の解析

(A) 転写開始点上流3.7 kbまでを含むSHARP-2遺伝子プロモーター(pGL4SHARP-2/Luc3700)あるいはSV40のエンハンサープロモーターを含むルシフェラーゼリポータープラスマミドpGL4.13とphRLuc-CMVをH4IIE細胞にトランスフェクションした。24時間後に100  $\mu$ M(S)-エクオールの存在下、非存在下でさらに2時間培養し、これらの細胞のルシフェラーゼ活性を測定した。

(B) 転写開始点上流4192～3690, 4687～4133, 5187～4628までを含むSHARP-2遺伝子プロモーター(pGL4SHARP-2/Luc160-A, pGL4SHARP-2/Luc160-B, pGL4SHARP-2/Luc160-C)とphRLuc-CMVを、MH<sub>1</sub>C<sub>1</sub>細胞にトランスフェクションした。24時間後に100  $\mu$ M(S)-エクオールの存在下、非存在下でさらに4時間培養し、これらの細胞のルシフェラーゼ活性を測定した。

次に、3.7 kbから上流の解析を行った。ラットSHARP-2遺伝子の肝臓での発現に

必須の -160 ~ +110 までの領域を含む pGL4SHARP-2/Luc160 リポータープラスミドの上流に、SHARP-2 遺伝子の -4192 ~ -3690, -4687 ~ -4133, -5187 ~ -4628 の DNA 断片を挿入したプラスミド（それぞれ pSHARP-2/Luc160-A, pSHARP-2/Luc160-B, pSHARP-2/Luc160-C と命名）を作製した。これらのプラスミドを MH<sub>1</sub>C<sub>1</sub> 細胞にトランسفエクションし、100 μM (S)-エクオールの存在下、非存在下で培養後、ルシフェラーゼ活性を比較したところ、pSHARP-2/Luc160-B のみ (S)-エクオール処理によりプロモーター活性が約 3 倍増加することが明らかとなった（図 7B）。

したがって、ラット SHARP-2 遺伝子の -4687 ~ -4133 の塩基配列に (S)-エクオール応答領域が存在することが明らかになった。

#### おわりに

インスリン以外の物質で、インスリン受容体およびそのシグナル伝達経路を刺激出来れば、糖尿病、特に 2 型糖尿病の予防・治療に有用となる。私どもは、インスリン誘導性転写因子 SHARP-2 をマーカーとし、SHARP-2 遺伝子の発現を誘導できる食品成分の検討を行い、大豆イソフラボンのダイゼインの腸内細菌代謝産物である (S)-エクオールが SHARP-2 遺伝子の発現を誘導できることを見いだした。(S)-エクオールはインスリンによる SHARP-2 mRNA

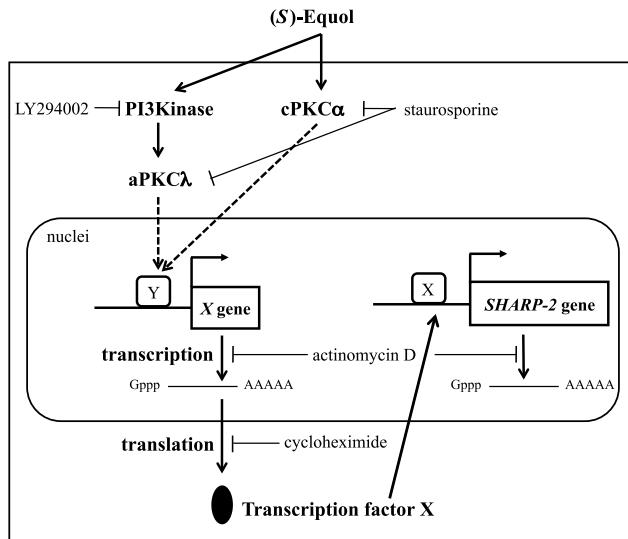


図 8 (S)-エクオールによる SHARP-2 遺伝子発現調節の概要

の誘導経路と同様の PI3K 経路とその下流の aPKCλ の活性化、およびゲニステインによる SHARP-2 mRNA の誘導経路と同様の cPKCα の活性化を介し、何らかの転写因子の合成を介して SHARP-2 遺伝子の -4687 ~ -4133 間の塩基配列を介して、SHARP-2 遺伝子の転写を促進した（図 8）<sup>41)</sup>。今後は、この誘導に関わる図 8 の X 因子や Y 因子を同定すること、および、(S)-エクオール応答性配列を通じて SHARP-2 遺伝子の転写をより高いレベルで促進できる食品成分のスクリーニングを行う。

#### [謝辞]

本研究は（財）長野県科学振興会及び松本大学学術研究助成による援助を受けて行われた。ここに深謝する。

## · · · · · 参考文献 · · · · ·

- 1) International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas, fifth edition. 2011.
- 2) Wang C, Burkhardt BR, Guan Y, et al.: Role of pancreatic-derived factor in type 2 diabetes: evidence from pancreatic  $\beta$  cells and liver. *Nutr. Rev.* **70**:100-106, 2009.
- 3) Zhang L, Eisenbarth GS: Prediction and prevention of Type 1 diabetes mellitus. *J. Diabetes* **3**:48-57, 2011.
- 4) Kodama K, Tojjar D, Yamada S, et al.: Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* **36**:1789-1796, 2013.
- 5) Crawford TN, Alfaro DVr, Kerrison JB, et al.: Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr. Diabetes Rev.* **5**:8-13, 2009.
- 6) Umegaki H: Neurodegeneration in diabetes mellitus. *Adv. Exp. Med. Biol.* **724**:258-265, 2012.
- 7) Yamada K, Miyamoto K: Basic helix-loop-helix transcription factors, BHLHB2 and BHLHB3; their gene expressions are regulated by multiple extracellular stimuli. *Front. Biosci.* **10**:3151-3171, 2005.
- 8) Honma S, Kawamoto T, Takagi Y, et al.: Dec1 and Dec2 are regulators of the mammalian molecular clock. *Nature* **419**:841-844, 2002.
- 9) Yamada K, Kawata H, Shou Z, et al.: Insulin induces the expression of the SHARP-2/Stra13/DEC1 gene via a phosphoinositide 3-kinase pathway. *J. Biol. Chem.* **278**:30719-30724, 2003.
- 10) Yamada K, Ogata-Kawata H, Matsuura K, et al.: SHARP-2/ Stra13/ DEC1 as a potential repressor of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression. *FEBS Lett.* **579**:1509-1514, 2005.
- 11) Haneishi A, Takagi K, Asano K, et al.: Genistein stimulates the insulin-dependent signaling pathway. *Front. Biosci.* **E3**:1534-1540, 2011.
- 12) Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al.: Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* **57**:1470-1481, 2008.
- 13) Harley IT, Karp CL: Obesity and the gut microbiome: Striving for causality. *Mol. Metab.* **1**:21-31, 2012.
- 14) Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al.: Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* **498**:99-103, 2013.
- 15) Muthyalu RS, Ju YH, Sheng S, et al.: Equol, a natural estrogenic metabolite from soy isoflavones: convenient preparation and resolution of R- and S-equols and their differing binding and biological activity through estrogen receptors alpha and beta. *Bioorg. Med. Chem.* **12**:1559-1567, 2004.
- 16) Atkinson C, Frankenfeld CL, Lampe JW: Gut bacterial metabolism of the soy isoflavone daidzein: exploring the relevance to human health. *Exp. Biol. Med.* **230**:155-170, 2005.
- 17) Wang X-L, Hur H-G, Lee J-H, et al.: Enantioselective synthesis of S-equol from dihydrodaidzein by a newly isolated anaerobic human intestinal bacterium. *Appl. Environ. Microbiol.* **71**:214-219, 2005.
- 18) Setchell KDR, Clerici C, Lephart ED, et al.: S-equol, a potent ligand for estrogen receptor beta, is the exclusive enantiomeric form of the soy isoflavone metabolite produced by human intestinal bacterial flora. *Am. J. Clin. Nutr.* **81**:1072-1079, 2005.
- 19) Marrian GF, Haslewood GA: Equol, a new inactive phenol isolated from the ketohydroxyoestrin fraction of mares' urine. *Biochem. J.* **26**:1227-1232, 1932.
- 20) Axelson M, Kirk DN, Farrant RD, et al.: The identification of the weak oestrogen equol [7-hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)chroman] in human urine. *Biochem. J.* **201**:353-357, 1982.
- 21) Wang X-L, Kim H-J, Kang S-I, et al.: Production of phytoestrogen S-equol from daidzein in mixed culture of two anaerobic bacteria. *Arch. Microbiol.* **187**:155-160, 2007.
- 22) Jackson RL, Greiwe JS, Schwen RJ: Emerging evidence of the health benefits of S-equol, an estrogen receptor  $\beta$  agonist. *Nutr. Rev.* **69**:432-448, 2011.
- 23) Setchell KDR, Clerici C: Equol: history, chemistry, and formation. *J. Nutr.* **140**:1355S-1362S, 2010.
- 24) Song KB, Atkinson C, Frankenfeld CL, et al.: Prevalence of daidzein-metabolizing phenotypes differs between Caucasian and Korean American women and girls. *J. Nutr.* **136**:1347-1351, 2006.
- 25) Akaza H, Miyanaga N, Takashima N, et al.: Comparisons of percent equol producers between prostate cancer patients and controls: case-controlled studies of isoflavones in Japanese, Korean and American residents. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **34**:86-89, 2004.

- 26) Morton MS, Arisaka O, Miyake N, *et al.*: Phytoestrogen concentrations in serum from Japanese men and women over forty years of age. *J. Nutr.* **132**:3168-3171, 2002.
- 27) Arora A, Nair MG, Strasburg GM: Antioxidant activities of isoflavones and their biological metabolites in a liposomal system. *Arch. Biochem. Biophys.* **356**:133-141, 1998.
- 28) Mitchell JH, Gardner PT, McPhail DB, *et al.*: Antioxidant efficacy of phytoestrogens in chemical and biological model systems. *Arch. Biochem. Biophys.* **360**:142-148, 1998.
- 29) Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, *et al.*: Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* **139**:4252-4263, 1998.
- 30) Usui T, Tochiya M, Sasaki Y, *et al.*: Effects of natural S-equol supplements on overweight or obesity and metabolic syndrome in the Japanese, based on sex and equol status. *Clin. Endocrinol.* **78**:365-372, 2013.
- 31) Guo K, Zhang B, Chen C, *et al.*: Daidzein-metabolising phenotypes in relation to serum lipids and uric acid in adults in Guangzhou, China. *Br. J. Nutr.* **104**:118-124, 2010.
- 32) Wong JM, Kendall CW, Marchie A, *et al.*: Equol status and blood lipid profile in hyperlipidemia after consumption of diets containing soy foods. *Am. J. Clin. Nutr.* **95**:564-571, 2012.
- 33) Martelli AM, Faenza I, Billi AM, *et al.*: Nuclear protein kinase C isoforms: key players in multiple cell functions? *Histol. Histopathol.* **18**:1301-1312, 2003.
- 34) Choi K, Kim Y-B: Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Korean. J. Intern. Med.* **25**:119-129, 2010.
- 35) Keranen LM, Dutil EM, Newton AC: Protein kinase C is regulated *in vivo* by three functionally distinct phosphorylations. *Curr. Biol.* **5**:1394-1403, 1995.
- 36) Li Y, Ross-Viola JS, Shay NF, *et al.*: Human CYP3A4 and murine Cyp3A11 are regulated by equol and genistein via the pregnane X receptor in a species-specific manner. *J. Nutr.* **139**:898-904, 2009.
- 37) Cho KW, Lee O-H, Banz WJ, *et al.*: Daidzein and the daidzein metabolite, equol, enhance adipocyte differentiation and PPAR $\gamma$  transcriptional activity. *J. Nutr. Biochem.* **21**:841-847, 2010.
- 38) Hess J, Angel P, Schorpp-Kistner M: AP-1 subunits: quarrel and harmony among siblings. *J. Cell Sci.* **117**:5965-5973, 2004.
- 39) Blanquart C, Mansouri R, Paumelle R, *et al.*: The protein kinase C signaling pathway regulates a molecular switch between transactivation and transrepression activity of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Mol. Endocrinol.* **18**:1906-1918, 2004.
- 40) Hug H, Sarre TF: Protein kinase C isoenzymes: divergence in signal transduction? *Biochem. J.* **291**:329-343, 1993.
- 41) Haneishi A, Takagi K, Asano K, *et al.*: Analysis of regulatory mechanisms of an insulin-inducible SHARP-2 gene by (S)-Equol. *Arch. Biochem. Biophys.* **525**:32-39, 2012.

## 歴史の潮流と科学的評価

(第2節 ベジタリアン食と慢性疾患予防)

ジョアン・サバテ (Joan Sabate) \*1 訳：山路 明俊 (Akitoshi Yamaji) \*2

\*1 ロマリンダ大学栄養学部, \*2 食のフロンティア塾

Key Words : 食習慣, 肉類, 長寿, コホート研究, 死亡率

### 7章 肉を控えた食事は、長生きに貢献するだろうか？

#### 1. はじめに

肉の量が少ない食事をしているので、長生きであると言われる集団に対し、歴史的に、数多く論評されてきました<sup>1-17)</sup>。肉の少ない食事は、ある地理的に孤立した地方の人々に共通なものとして言われてきました。それは、ヒマラヤのフンザ、エクアドルのビルカバンバ、トルコの山岳民族、ロシアのコ・カサスで、70歳をかなり超える寿命を延長させる可能性を高める年齢と報告されています<sup>1-7)</sup>。よく知られているベジタリアンの食事ガイドには、エネルギーの主要供給源が肉から構成されている<sup>8)</sup>、およそ40歳の寿命のアフリカのマサイ、エスキモー、グリーンランド人、ラ普ランド人、ロシアのキルギスという地方の人々（テクノロジーのレベルで）の実態が、質的な面で比較されています。19世紀後半にかけて、ケンブリッジの外科の教授である G.M.Humphry は、少なくとも 90 歳

である患者が 900 人いて、殆どが肉は少食であることに注目しました<sup>9)</sup>。

20世紀に少なくとも 2 度、歴史の出来事として、大きな集団の食事から肉が除かれるという実験的な状態が生じ、その結果、その集団では、死亡率が低下するということが見られました。第1次世界大戦の間、デンマークのドイツ占領地では、約 3 百万人のデンマーク人が殆ど完全に肉のない食事を強いられるという事態が生じました。1920 年、Hindhede は、アメリカ医学協会のジャーナル<sup>10)</sup>で、この食事制限の後、デンマーク人の死亡率は、1,000 人当り 2.1 まで低下したことを報告しました。このことは、殆んど肉のない食事をしている間、毎年、6,300 人が救われていたことに匹敵するということになります。第2次世界大戦中の 1939 年から 1945 年にかけて、スカンジナビア諸国のドイツの占領地では、かなり肉の消費が減少するという同様な食事制限がありました<sup>11-15)</sup>。スウェーデンとノルウェーの両国<sup>13, 14)</sup>で、この食事制限の間に同じ様な死亡率の低下（1,000 人当り約 2 人）を示し、1943-1945 年の食事制限が始まる第2次世界大戦前の率に戻りました。

20世紀の後半に、多くの先進国では、斬新な統計と食品消失データが編集されて、国際的な死亡率と肉の摂取量とを関連付けさせる機会を提供しました。20の異なる国からのデータを用い、Stamler<sup>16)</sup>は、1960年代の冠動脈心疾患による死亡率と動物性食品摂取との間に、正の相関があることを報告しました。これらのデータは、特に赤肉の摂取が少ないという、うまく制限された食事パターンを持つ地域である、日本と地中海諸国の特異的な低冠動脈心疾患率を明らかにしました。さらに、Nestle (17)は、最近、WHOのデータを引用し、日本とある地中海の国（例：ギリシャ）の成人寿命は、近年まで、人口当たりの肉摂取がかなり多い欧米諸国（米国、カナダ、英国）の貴族より、2年長いことを示しました。

肉の少食は人類の生存率を改善するのでしょうか。この問題を考える時には、明らかに支持されていることですが、良く引用される歴史的参考資料とここで述べられている国際的な摂取データには、多くの代表的な方法論的問題が存在します。特に、地方に住む人の長生き年齢の正確な測定の問題と、高い肉摂取量と高い死亡率を関連付けしている、限られた期間での生態学的データから、肉を原因とする影響を説明する問題です。

従って、この章では、最近のエビデンスのうち、追加された2つの流れに焦点を当てて、この問題に答えて行きます。最初に、致死症のリスク因子として肉が疑わしいことを支持した最新の生化学的、臨床的エビデンスを要約しました。それから、肉摂取がすべての死亡原因に関連しているとした、109,151人が対象になった12の前向き研究から、最新の疫学的知見を注意深く調べました。肉の少食が、長寿に貢献しているかどうかの結論は、これらの研究からの知見に基づいています。

## 2. 肉と人の疾病病理学

不治の病に対する肉の影響が疑わしいかどうかを生化学的に考える際、一般的な人の食事として摂取される肉が、多くの栄養素や、単独で原因となるかも知れない他の成分を含んでいるということに注目することは重要です。特に、一つの食品群として、肉は、保存や加工、処理や調理のために使用される商業的な飼育用の薬品や、主栄養素、微量栄養素に基づいた組成に分別することができます。これらの肉の成分や不治の病の進行に可能性がある関連因子は、表7-1に要約されていて、解説は以下になります。

### A. 肉の栄養成分

#### 1. 脂肪

赤身肉の脂肪は、飽和脂肪酸を豊富に含むことが知られています。（表7-2）このように、脂肪含量だけに限ると、肉は、冠動脈心疾患と虚血性心疾患の原因となるアテローム性のリスク因子と考えられます。数多くの前向き研究が、赤身肉は、高率で、冠動脈心疾患と虚血性疾患に関与しているとしています<sup>18-22)</sup>。また、最近の実験データは、赤身肉中の低不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸比がインスリン受容体に対する細胞膜の透過性を上昇させ、その結果、インスリン抵抗性を増加させる可能性を高めることを示しています<sup>23-25)</sup>。赤身肉の摂取増加は、（他の肉や、肉を食べないことと比較して）糖尿病やある種のがん（前立腺、大腸、乳がん）の原因となる高インスリン状態を潜在的に作りだすことを、この作用機序は示唆しています。このような関係においては、Snowdonが、赤身肉摂取と糖尿病のリスク増加とには前向きの関係があると報告したことと<sup>26)</sup>、生体での大腸がん発生に赤身肉が関与している確実な証拠<sup>27)</sup>と、最近の証拠は、インスリン様成長因子が前立腺、

表 7-1 肉の摂取に伴う、栄養と他の成分のリスク因子

	成 分	リスク因子	文献
栄 養 面	肉の脂肪 飽和脂肪	CVD*, がん	18-22
	多価不飽和脂肪 / 飽和脂肪比	糖尿病, がん	23-28
	肉のたんぱく質 硝酸塩	がん	29, 83
	ヘテロサイクリックアミン	がん, CVD	30-40
	総エネルギー	がん, 老化	41-44
	鉄	がん, CVD	45-61
他の成分	リン酸	骨粗鬆症, 骨折	62-67
	商業的飼育による 添加剤 ホルモン (エステラジオール, プログ ステロン, テストステロン, トレノボ ロン酢酸塩, ゼラノール)	?	68-74
	抗生素質	抗生素質耐性菌による細菌汚染	75, 76
	プリオント病に汚染された飼料のえさ	クロイツフェルト・ヤコブ病	77-82
	硝酸塩, 亜硝酸塩	がん	83
	塩蔵, 塩漬	がん	84, 85
	大腸菌	汚染	86
	サルモネラ菌	汚染	86, 87
	旋毛虫	汚染	86
	料理によるもの ベンゾブレン, 他の芳香族炭化水素	がん	83, 88

\*CVD= 心臓血管疾患

表 7-2 食事中の肉と肉代替品の栄養成分含量

	肉				肉代替品			
	3 オンス 牛	3 オンス 豚	3 オンス 鶏	3 オンス 魚	1/2 カップ レンズ豆	1/2 カップ ピント豆	1/2 カップ とうふ	3 オンス 野菜バーガー
脂肪								
飽和脂肪 (g)	9.3	6.5	3	1.07	0.05	0	0.9	0.7
不飽和脂肪 (g)	0.8	2	2.4	2.77	0.17	0.5	3.4	2.8
カロリー (kcal)	264	238	187	155	114	110	94	151
鉄 (mg)	1.4	0.8	1.2	0.9	3.3*	2.7*	6.7*	1.5*
リン (mg)	131	187	118	217	178	0	120	157
カルシウム (mg)	6.1	8.5	9.3	12.8	18	40	138	61.2
食物纖維 (g)	0	0	0	0	7.8	7	1.5	5.1

\* 非ヘム鉄

大腸, 乳がんのリスク増加に関連していることと注目することは価値のあることです<sup>28)</sup>。

## 2. たんぱく質

消化された肉のたんぱく質は、雑食者の糞便中の硝酸塩を増加させ、その結果、結腸の菌叢に発がん性のニトロソ化合物を形成すると考えられてきました。最近、Bingham ら<sup>29)</sup>は、8

人の被験者を使い、少ない肉食 (60 g/ 日のビーフ, ラム肉, 豚肉) から、多い肉食 (600 g/ 日のビーフ, ラム肉, ポーク) に変えたところ、ニトロソ化合物が 3 倍に増加したことを示しました。肉の料理が、ある種のヘテロサイクリックアミンを生じるというデータは、肉たんぱく質の摂取を増やすと、結腸がんとおそらく心臓

血管の疾病的リスクを増加させる可能性があるという作用機序の考え方として例証されてきました<sup>30)</sup>。特に、既知の 20 のヘテロサイクリックアミンの中の 4 種 (IQ (2-アミノ-3-メチルイミダゾ[4,5-f]キノリン), MeIQ (2-アミノ-3,4-ジメチルイミダゾ[4,5-f]キノリン), MeIQx (2-アミノ-3,8-ジメチルイミダゾ[4,5-f]キノザリン), PhIP (2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾ[4,5-b]ピリジン)) は、魚を含む全ての肉を通常の料理温度で料理の際、クレアチニンとアミノ酸との反応で生成します。

これらの 4 種の肉由来のヘテロサイクリックアミンは、日常発生する疾病の原因論に影響するのでしょうか。料理肉のたんぱく質から由来する IQ, MeIQ, MeIQx, PhIP が、変異原性、発ガン性及び心臓毒性を有することを示唆する、生体での証拠が増えています。

1977 年初頭、東京の国立がんセンターの杉山らの注目すべき研究で、多くのデータは、IQ, MeIQ, MeIQx, PhIP が強力な変異原性を持つことを示しました<sup>30, 31)</sup>。たとえば、MeIQ は、アフラトキシン、ベンゾピレンやニトロソアミンのような良く知られた食品由来の変異原よりも、102 から 109 倍の変異原性を生成することができることを、これらの研究は示しました。さらに、ヘテロサイクリックアミンが直接の原因であるということが、げっ歯類モデルによって示唆され、MeIQ と PhIP によって誘起される腫瘍での突然変異は、良く知られたがんや結腸がんに関連する遺伝子 (*p53*, *H-ras*, *Apc*) 内で発生しました。ヘテロサイクリックアミンが、前がん性の傷害に根源から影響するかも知れないということは、肝臓、GI 管、乳の部位での IQ, MeIQ, MeIQx, PhIP での発がん性を証明する、げっ歯類の研究によって支持されています<sup>30, 34)</sup>。げっ歯類と靈長類の 2, 3 の研究は、IQ が心筋の肥大、萎縮や壞死に影響する突然変異を誘発する可能性を高めました<sup>35-37)</sup>。また、

この活動の作用機序は、ヘテロサイクリックアミンが、心臓血管疾患の原因になるという可能性を高めました。

肉たんぱく質由来のヘテロサイクリックアミンが原因の可能性があることを考える際、これらの化合物の体内形成の際、最後のアセチル化が、NAT II 遺伝子で制御されている、N-トランスフェラーゼ酵素により分解されることに注目することは重要なことです。NAT II 遺伝子の分子変異体が、前述のヘテロサイクリックアミンの生成度を早め、高速のアセチル化物と低速のアセチル化物の表現型を共通して生じることが示されました<sup>38)</sup>。このように、高速のアセチル化物と肉の多食との組み合わせは、多因子性の病理学の構成要素であることを推定することは、理にかなっています。この組み合わせは、最近の 2, 3 の症例・対照研究とコホート研究の中で、結腸がんのリスク増加として示されました<sup>39, 40)</sup>。

### 3. エネルギー

表 7-2 のデータは、食事で肉の代用となる、よくある素材（例：とうふ、豆類）の同じ量でのカロリーは、肉では 2 倍になることを示しています。これらのデータは、なぜ、肥満の流行が肉のない食事では、目に見えて少なくなるのかを説明しているようです<sup>41)</sup>。また、肉のない食事をしている人の間で低い死亡率が観察されることは、エネルギー摂取が低いことに起因する可能性をこれらのデータは高めています。現在、カロリー制限が長寿に直接関与しているという多くのデータは、最初のげっ歯類の研究<sup>42)</sup>から得られ、カロリー制限をしたものは、自由に摂取したものに比べ、30% 寿命が延長しました。また、カロリー制限された方のげっ歯類は、老化指標として考えられる認識動作（例：場所の記憶、学習テスト）が高いというデータは注目の価値があります<sup>43)</sup>。これらの動物モデルからの知見は、1 つの老齢集団（75 歳以上）

の研究で、総エネルギー摂取と認知機能には負の関係があることが示されたデータと一致します<sup>44)</sup>。これらの効果に対する1つの考えられる作用機序は、カロリー制限が、生体内で発生するフリーラジカルを減少させ、より少ない酸化的ストレスをもたらすというものです。このメカニズムは、脳の柔組織が酸化的障害をより受けやすい減数分裂後の細胞から形成されていくので、特に認知機能と関連性があることを説明しています。

#### 4. 鉄

肉の鉄はヘム鉄で、植物性食品の鉄は非ヘム鉄です。(表7-2)人の研究では、ヘム鉄の生体利用性(26%の吸収)は、非ヘム鉄(2.5%)の10倍あることを示しています<sup>45)</sup>。このように、人では、肉の摂取増加は、植物性食品に比べ、鉄の吸収向上になることを予想することは理由があります。

鉄の適量の吸収は生体の機能にとって必要ではありますが、鉄の過剰な吸収は病理学上の影響はあるのでしょうか。鉄は、プロオキシダントの性質を持つために、アテローム性動脈硬化症の考えられるリスク因子として証明されてきました。特に、動物での実験では、一旦、循環したイオン性あるいは遊離の鉄は、低比重リポタンパク(LDL)を酸化することでアテローム性動脈硬化症を起こすか、傷ついた心筋層の再還流の間に、直接、虚血性心筋症を誘発する、フリーラジカルの生成を促進することを示しています<sup>47, 48)</sup>。Kiechlらは、847人の成人の間で、血清フェリチンと超音波法で調べられた頸動脈アテローム性動脈硬化症とには、正の相関があることを示しました<sup>49)</sup>。また、数多くの前向き研究のデータは、鉄<sup>50-52)</sup>又はヘム鉄<sup>53)</sup>が、冠動脈心疾患のリスク因子であることを示していますが、集団の研究からの総合的な知見の中には、いくつかの不一致が見られます<sup>54)</sup>。

また、吸収されない食事からの鉄は、病理

学的影響を持つようです。Babbsは、鉄が、結腸上皮に毒性と過増殖の影響を与える酸素フリーラジカルの内腔生成を触媒するというメカニズムにより、糞便中に鉄が増えると結腸がんを発生させる原因になるという仮説を出しました<sup>55)</sup>。最近の動物のデータは、特に、結腸上皮にヘム鉄が蓄積することを示していました<sup>56)</sup>。この点から、前向き研究では、ヘム鉄含量の多い赤身肉や同様な肉の摂取増加は、結腸がん<sup>57-60)</sup>や直腸腺腫の高いリスクに関与していました<sup>61)</sup>。さらに、Willetは、レバーの多食や、特にヘム鉄含量の多い他の肉類の摂取は、結腸がんのリスクが2倍になることを報告しました<sup>57)</sup>。

#### 5. リン

人が食べる肉製品は、平均して、カルシウムよりリンを多く含んでいます。植物性食品に比べ、リン/カルシウム比(表7-2)の高い肉は、リンを多く摂取すると、骨に蓄積するはずのカルシウムの結合と排出を促進するので、肉食者の骨密度を低下させる可能性を高めます。しかし、動物での研究は、リンの摂取増加による骨損失増加は、カルシウムの摂取増加によって完全に防ぐことはできず、上皮小体切除術によって防ぐことを示していました<sup>62, 63)</sup>。これらのデータは、肉を食べることによるリン/カルシウム比の増加が、骨密度損失の潜在的原因になりうる状態の2次の上皮小体腫を誘因するという、他の原因経路の存在を支持するために用いられてきました。特に、血清カルシウムとリンの凝血性バランスがリン増加の方に変化する時、骨からの再吸収を活性化する上皮小体ホルモンがそれを補うように放出されます。このメカニズムは、肉食者の高い血清リン含量が、骨密度を減少させ、また、骨粗鬆症と骨折のリスクを増加させるカルシウムの骨再吸収を、慢性的に増加させることを示唆しています。

最近の臨床研究は、男女共、1~4週間の短

い期間でさえ、高リン、低カルシウム食の継続は、軽い上皮小体腫を生成する可能性を示してきました<sup>64, 65)</sup>。Metzは、横断研究で、リンの摂取と骨ミネラルと骨密度間には、有意な負の相関 ( $R=-0.6$  から  $-0.8$ ) があることを報告しました<sup>66)</sup>。Teegardenらは<sup>67)</sup>、リンと骨密度間の負の相関は複雑で、カルシウムとたんぱく質摂取に依存することを示すデータを報告しました。リンと肉摂取が骨粗鬆症と骨折に関係するという、成人対象の大規模な前向き研究は未だ見られません。

#### 6. 加工、保存、調理中に添加あるいは生成する肉の組成

先進国では、食事の肉製品は、商業的に飼育の家畜増産から始まり、得られた肉製品の保存と貯蔵に続き、食事のアイテムとして保存、貯蔵肉の調理に終わる、典型的な加工の歴史を歩んできました。この「加工の歴史」の間、家畜の成長と発達を促進したり、肉製品のシェルフライフを延長させたり、肉製品中に残存している、添加されたか、あるいは、結果として潜在的に生成した物質を含む肉製品の調理には、共通した手法がありました。これらの物質のあるものは、疾病の原因と見なされてきて、この項でさらに詳しく述べられます。

##### a. 家畜の外来ホルモン、抗生物質と飼料組成

最近のメディア、政治的、科学的な関心は、大規模な商業的飼育を増やすために共通して用いられてきた数多くの商業的な方法に注がれてきました。これらの方法は、動物への、ホルモンと抗生物質調剤の投薬、そして、また、精製した動物組織を含んだ、肉と骨の飼料を食事として補給する方法です。

現在では、米国の飼育舎にいる牛の約70～90%に、耳のたれた部分の皮膚にホルモンを注射する方法が取られています<sup>68)</sup>。ホルモン注入は、商業化され、米国では35年間、使用を認可されました。米国では、通常、3種の天

然の哺乳動物ホルモン（エストラジオール、テストステロン、プログesterон）と2種の合成ホルモン（トレノボロンアセテート、ゼラノール）の注入が許可されています。しかし、1989年、ヨーロッパ連合（EU）は、すべての5種のホルモンを禁止しました<sup>69)</sup>。商業的飼育舎でのこれらのホルモンの幅広い使用は驚くことなく、ホルモンを注入された牛は、脂肪蓄積が少ない反面、体重増加率が上昇し、脂肪の少ない肉を早く、効率良く生産できる効果があります。

これらの5種の成長ホルモンの牛への注入は、消化肉のホルモン量を害になる量まで増加するのでしょうか。人にとってのエストラジオール濃度の上昇は、乳、子宮、前立腺がんに関与するとされてきました<sup>70)</sup>。しかし、FDAは、エストラジオールと他の日常的に用いられる天然ホルモン（プログesteron、テストステロン）は、摂取の際、体内には1%以上になることはないとして、副作用は殆どないことを示しました<sup>68)</sup>。体内では生成されない2種の合成ホルモン（トレノボロンアセテート、ゼラノール）に対しては、動物の毒性研究からの知見を引用し、肉製品の摂取時のこれらのホルモンの最大残存量を規定しました<sup>71)</sup>。肉中のこれらの5種のホルモン量と、人における副作用の点で、直接的な因果関係を支持する、大規模な集団研究のデータは現在ありません。

国家的、国際的な政策を目的にした、ホルモン注入牛肉の安全性を評価する時に、これらの注入の禁止を好む人達は、ヨーロッパの幼児や児童に対し、異常な性的成長をさせる成長ホルモンであるジエチルスチベストロールを接種された子牛の肉に関連した、1970年代の報告書をたびたび引用します<sup>72, 73)</sup>。

このホルモンは、ヨーロッパと米国では、牛への使用がずっと禁止されており、ホルモンが、耳の部分でなく、間違って筋肉に注入された場

合は、肉製品中により多くの量が残存してしまうという逸話的な報告があります<sup>74)</sup>。

ホルモン注入に加え、商業的飼育舎の作業員は、感染を防ぐため、また、作用機序は不明ですが、少ない飼料で成長を早めるために、牛、豚、鶏に対し、抗生物質を与えます。1999年、ニューアイングランドジャーナル医学誌に、抗生物質を与えられた家畜の肉の消費と、人の抗生物質耐性細菌感染とには関係があるとの例を示した、2つ報告が出されました<sup>75), 76)</sup>。デンマークの Molbakra ら<sup>75)</sup>は、25 の畜産のケースで、抗生物質耐性サルモネラとフルオロキノリンを接種された養豚業者とには関連性があるとしました。ミネソタのミネソタ公衆衛生部の Smith ら<sup>76)</sup>は、1994 年、FDA の鶏の感染に対処するためのキノリンの許可以来、キノリン耐性 *Campylobacter jejuni* 感染率が 17 倍になつていると報告しました。併せて考えると、これらのデータは、人の感染症には、家畜の抗生物質の使用がかかわっていることを示しています。

長年の間、動物の処理工場は、通常、煮沸工程を通し、屠殺場のくず、農場で死亡した動物やシェルターから運び込まれる動物の組織に混ぜた飼料を作っていました。牛の飼料がプリオント病に感染している精製処理組織を含んでいると、この病気は、飼料を食べた牛に転移するという明白な証拠が現在あります<sup>77)</sup>。プリオント病は、動物や人に影響し、種内と種間で転移することができ、プリオントたんぱく質として知られるプロテアーゼ抵抗性たんぱく質を脳に蓄積する特徴があります。人の転移性プリオント病は、クロイツフェルト - ヤコブ病 (CJD)，クールーがあり、動物では、スクレイピー、牛海绵状脑症があります。1986 年、「狂牛病」として良く知られる BSE の流行は、牛の飼料中にある羊のスクレイピー由來のプリオント部が原因であると、英国で証明されました<sup>78), 79)</sup>。1996 年、英國で、CJD の新しい変異体が報告され、BSE に感染し

た牛肉の摂取に起因するとされました<sup>80)</sup>。1999 年 1 月 31 日時点で、英國では、39 例、フランスでは 1 例の CJD がありました<sup>81)</sup>。他のヨーロッパの国でも見られる同様な牛の給餌法は、汚染飼料が家畜にプリオント病を感染させる可能性をさらに支持することになります<sup>82)</sup>。

#### b. 保存料と細菌毒素

加工肉は、長期保存のために、たびたび添加物で処理され、これらの添加物の中には、発ガン性を疑うものがあります。特に、硝酸塩と亜硝酸塩は、肉の添加物として良く用いられ、肉タンパク質由來の硝酸塩に類似するこれらの硝酸態化合物は、発ガン性の N-ニトロソ化合物を臓器外で形成することで、結腸、胃がんを発症させると思われてきました<sup>83)</sup>。肉の加塩と発色は、一つの食文化として浸透していて、この加工方法は、塩が胃の上皮組織を刺激し、他の内腔発がんへの影響を促進させるという作用機序で、胃がんを発症させると考えられます<sup>84)</sup>。結腸がんのリスク増加が加工肉の多い摂取と相關しているという、最近の前向きのエビデンスは、ある種の保存方法が単独で影響を持つことを証明しているようです<sup>85)</sup>。

肉の包装工場や消費者での生肉の保存や取り扱い方法は、細菌の侵入と増殖を可能にします。大腸菌と大腸菌 O-157 : H7 のある特殊な株は、肉を汚染すると、強力な影響を与え、ほとんどの場合、牛ひき肉を汚染します<sup>86)</sup>。大腸菌 O-157 : H7 は、出血に至る腸上皮細胞をひどく傷つける志賀毒素を生成します。それゆえ、生肉中のこのタイプの大腸菌毒性は、幼児やお年寄りや弱った免疫にとって、極めて致死的になります。生肉をさらに普遍的に汚染する細菌は、サルモネラです。サルモネラ感染は、サルモネラ感染の肉が腸に侵入し、増殖し、汚染を生じる経路によります。その感染度は、菌数によって変化します。USDA は最近、米国の大好きな肉加工工場での 2 年間の調査から、あるひき

肉製品では、サルモネラ中毒率が30%にも及ぶことを報告しました<sup>87)</sup>。最後に、特に、旋毛虫症を起こす豚肉や野生の動物の生肉では、ほんのわずかな軽度の汚染が普遍的に起こり得ます。この疾患は、致死的ですが、日常の発生は極めて低いものです(<2%)。

#### c. 料理による副生成物

ある種の料理法は、料理肉の中に、発がん物質と変異原を生成するとされてきました<sup>83)</sup>。肉を燻煙したり、焼いたり、油の中で揚げたりすることは、全て、生理学的に影響を及ぼす量

のベンゾピレンと、他の多環状の芳香族炭化水素を生成するとされてきました<sup>88)</sup>。これらの化合物は、N-ニトロソ化合物よりも、発がん性、変異原性がより強力であるとされてきました<sup>30, 31)</sup>。加工肉タンパク質から生じるヘテロサイクリックアミンが、さらに強力な発がん性、変異原性の影響を与えることを支持するデータは、肉のタンパク質のくだりで、要約されています。

以下、次号へつづく

# “地域密着でキラリと光る企業”

自然と、技術と、伝統の融合をめざす

## 『太子食品工業株式会社』

田形 晓作\*

\*TAGATA Yoshinari (TAGATA 食品企画・開発 代表)

Key Words : 大豆食品・豆腐・納豆・油揚げ・ゆば・伝統食品・研究開発

### はじめに

豆腐や納豆、油揚げは、日本の代表的な伝統食品であり、今の「食」を取り巻く環境からは想像もできない質素な時代から、日本の食卓を支えてきた食品である。しかし、伝統とは、昔からの様式や技術を守るだけではない。時代に合った新しい工夫や発見が加わって、次の伝統を生んできた。太子食品工業株式会社（以後はタイシと略す）も同じである。体に良くて、安全でおいしそう、そういった昔ながらの味わいは大切にしているが、時代のニーズに応える発想を次々と形にしてきた。それらは、水と緑に恵まれたタイシの工場の、近代的な設備で製品化されて、毎日の食事の一品として食卓に上がっている。創業以来の伝統と、自然なおいしさにこだわる環境、そして革新の技術。その三角点の頂点をタイシはめざしている。今回は太子食品工業株式会社工藤茂雄社長から会社の歴史、会社のあり方、商品開発の考え方など多くの話をお聞かせていただいた。

### 1. 会社概要

#### 【企業情報】

■会社名 太子食品工業株式会社

〒 039-0141 青森県三戸郡三戸町大字川守田

字沖中 68

■創業 1940年（昭和15年）10月  
■会社設立 1964年（昭和39年）1月  
■代表者 代表取締役社長 工藤茂雄  
■資本金 7,000万円  
■年商 2013年3月期 162億円  
■従業員 2013年3月期 711名  
■業務内容 和日配食品の製造・販売 / 各種商品の仕入れ・販売 / その他

### 1. 会社の沿革

昭和 15年（1940）	青森県三戸郡南部町にて、工藤商店として創業。 納豆の製造販売を開始。 近くの聖徳太子を奉った神社にちなんで、太子納豆と命名
39年（1964）	工藤商店を改組、現在の太子食品工業株式会社となる。
46年（1971）	11月、十和田工場操業開始。
48年（1973）	少食少量化時代に対応して、日本で初めてミニサイズのお豆腐「ミニ奴」を集積パックで発売。全国的な反響を呼ぶ。
49年（1974）	昆布入納豆（タレ付）を開発、東京の三越デパートに納品、発売開始。

昭和	52年（1977）	業界初のミニカップの納豆「まめちゃん納豆」を発売。同時にタレ付にし、それまでの業界の常識をやぶる革新的商品となる。	平成	12年（2000）	3月、電子レンジでお豆腐がつくれる、にがり付きの豆乳を本格販売。
	53年（1978）	簡便化時代に対応した味付きの油揚げ「おいなりくん」を発売。主婦から人気を得て、全国的に販売開始。		13年（2001）	11月、豆乳におからを加えた新製法でつくった豆腐、DHA,EPAを添加した豆腐を新発売。
	54年（1979）	日本で初めて豆乳ヨーグルトを中国と共同開発。昭和58年新発売。		14年（2002）	2月、国産有機大豆使用納豆「白神山麓の有機大豆納豆」が第7回納豆鑑評会東北農政局長賞受賞。
	57年（1982）	ヨードたっぷりの昆布入納豆が、昭和57年度東北地方発明表彰式で仙台通商産業局長賞を受賞。		15年（2003）	10月、日光工場第2工場稼働開始。セミ LL 化油揚げを発売。
	58年（1983）	国産極小粒大豆の代表品種、地塚大豆をアメリカで5年間試験栽培し、この年、同品種の大豆栽培の開発に成功、プリンスと命名。		16年（2004）	3月、「ナチュラルスイート」製法により新豆乳「豆100豆乳」を発売。
	58年（1983）	子供向けのキャラクター商品を開発し発売。		23年（2011）	4月、「豆100豆乳」が「第10回世界ヒット商品コンクール[シアルドール]日本代表カテゴリー賞」受賞。
	59年（1984）	天然の栄養素イソフラボンの研究を開始。業界初のEOS受注システム、ハンディーターミナルによる営業活動開始。			3月、豆腐業界ではじめて、低脂肪・低カロリーのお豆腐を発売。
	60年（1985）	社団法人中小企業研究センター賞・地区表彰受賞			
	61年（1986）	7月、古川清水工場操業開始。			
平成	4年（1992）	3月東石工場操業開始。8月、一丁寄せ製法を初めて採用。			
	7年（1995）	日本で初めて、豆腐に牛乳成分のCPP（カゼインホスホペチド）をいれる。			
	8年（1996）	5月、「オリゴ2400」がドリンクタイプゼリーで国内初の特定保健用食品として許可。			
	9年（1997）	1月、遺伝子組み換え大豆の未使用を宣言、社会の関心をよぶ。 11月、「カルシウムとうふ」が、豆腐では日本初の特定保健用食品として許可。			
	10年（1998）	4月、日光工場操業開始。			

### 3. 本社・営業所、工場

#### 【本社・営業所】

	住所	TEL
本社	〒039-0141 青森県三戸郡三戸町大字川守田字沖中68	0179-22-2111
青森支店	〒030-0113 青森県青森市第二問屋町三丁目2-31	017-739-5121
盛岡支店	〒020-0585 岩手県岩手郡雫石町長山林ノ沢67-30	019-693-3301
仙台支店	〒984-0002 宮城県仙台市若林区卸町東三丁目2-12	022-288-8851
東京支店	〒114-0014 東京都北区田端1-24-22 山柿ビル5F	03-5832-6011

## 【工場】

	住所	TEL
十和田工場	〒034-0041 青森県十和田市大字相坂字下前川原 25-1	0176-22-7001
三戸工場	〒039-0141 青森県三戸郡三戸町大字川守田字沖中 68	0179-22-2110
田子工場	〒039-0201 青森県三戸郡田子町大字田子字池振外平 17-1	0179-32-4145
東石工場	〒020-0585 岩手県岩手郡東石町長山林ノ沢 111-1	019-693-3131
古川清水工場	〒989-6228 宮城県大崎市古川清水字新田 51-1	0229-26-4111
日光工場	〒321-2403 栃木県日光市町谷 739-1	0288-31-1221

## 4. 「タイシ物語」～大豆への情熱～

## 4-1. 健康へのメッセージ

～代表取締役社長 工藤茂雄氏の話～

## 【体に良い商品を求めて続けて】

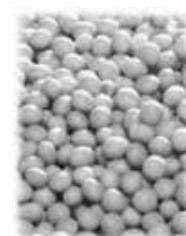
私の父が教職を捨てて納豆屋になると決めた時、「納豆屋を選んで良かった」と思える人生にするんだと心に誓ったそうである。そのため次々と新しいことに挑戦してきた。子供から見ても、父はいつも寝ているんだろうと思うくらい働いていた。また、私が幼いころⅠ型の糖尿病を発症したこともあり、相当苦労したと思う。糖尿病の中でもⅠ型は本当に珍しく、しかも劇症で、放っておくと1年や半年で死んでしまうそうである。当然長生きはできるはずがないと思っていた。当時、青森にはそんな難病を扱える病院がなかったので、私は幼稚園のときから東京の病院で入退院を繰り返していた。青森へ帰ってからも毎日インシュリンを注射して体調を維持していた。社会人になり、やがて、太子食品工業を継いだわけであるが、60才を過ぎた今、不思議だと感じるようになった。子供の頃

からいつ死ぬかわからない病気をかかえているのにこんなに元気なのであるから。昔から主治医も「普通なら年齢と共に悪化するが、なぜ君はわるくならないのか」と不思議がっていた。

毎日豆を食べているからじゃないですか」と言って笑っていたが、それがあながち冗談ではないことが最近分かってきた。大豆の成分の中でも特にイソフラボンが、がんや動脈硬化を防いだり、骨粗鬆症や更年期障害を抑制するということが証明されているが、おそらくイソフラボンに着目したのはうちが世界で一番最初である。大豆のおかげで生かされていると思っている。そして、たとえ儲からなくても、お客様に体に良い商品を提供していかなければならないと腹を括ったのである。そこで企業理念として「質の向上と個有価値の創造で顧客の真の満足を追求する」と掲げた。その決意が遺伝子組み換え大豆不使用宣言につながったわけである。それにしても、本当に納得できる素材しか使わないようにしようとするとえらくコストがかかる。そのため、タイシの商品は多少値段が高いと思われるかも知れないですが、多少コストはかかっても、本当に体に良い商品を追求し、消費者の皆様に誠実であり続けたいと思っている。今は、何よりも祖父や父から素晴らしい仕事を授かったことに感謝している。

## 【大豆製品で健康家族】

弊社は昭和15年に納豆屋として創業して以来、祖父から父、そして茂雄氏へと受け継がれてきた。5才の頃に糖尿病と診断されてから、入退院を繰り返し、インシュリンが欠かせない生活を続けてきた。このことが人一倍の健康へのこだわりの原点になっている。今、元気にすごしていられるのは、両親の愛情と大豆のおかげだと思っている。実家は三戸のタイシの本社のすぐそばなので、毎日、昼食は実家で



食べる。母が作ってくれる昼食メニューは豆腐や油揚げをたっぷり使った煮物やみそ汁、納豆をふんだんに使った青森の郷土料理が中心である。90才を過ぎた両親は、肌がつやつやで元気そうだとよく言われるが、これも大豆製品をたくさん摂っているからだと思う。

昔ながらの日本の伝統食は実にバランスが良くとれています、感心する。日本人が欧米人に比べて骨粗鬆症や更年期障害が少ないのは大豆製品をよく食べているからと言われています。食生活の欧米化によるさまざまな弊害が問題になっているが、日本人は今一度、和食の良さを見直し、もっと豆腐や納豆を毎日の食事に取り入れて欲しいと思う。わが家の食卓には豆腐や納豆、油揚げ、もやしの料理が良く並ぶ。(当然ですが、冷蔵庫にはタイシの商品がいつも常備されている)私の子供達も離乳食の頃から納豆を食べさせていたし、大豆製品はわが家に欠かせない物となっている。今は、それぞれみんな忙しいので、家族全員揃って食卓を囲む機会も少なくなったが、たまにみんな集まる時には茂雄氏が腕をふるうこともある。皆の元気な顔を見ていると健康のありがたみを感じる。健康はかけがえのないものである。

家族の健康を守るためにも、毎日口に入れるものは、真剣に選んでいただきたいと思う。タイシは今まで素材に徹底的にこだわった製品作りを心掛けてきた。皆様の健康作りのために、これからもより良い製品を開発する所以是非、弊社の商品をご利用いただければと希望されている。

#### 4-2. タイシの挑戦、それは自然と伝統と革新の融合

##### 【日本一の納豆を作りたい】

太子食品工業は1940年(昭和15年)、大豆との関わりの歴史が古い青森県南部地方に創業。納豆が大好きな人々が暮らすこの地で、創業者の工藤榮次郎氏が納豆の製造販売を始め

てから、70年近くの時が経った。美味しいくて、健康に良くて、みんなが喜ぶ製品を、という思いは今も変わらない。タイシの歴史はそうした思いの中での、研究と開発の歴史でもある。創業から6年後、教職を長く続けていた榮次郎の息子・一男氏が当時、教頭であったにもかかわらず、家業に参加することを決意した。「日本一の納豆を作りたい」それが一男氏の想いであった。一男氏はそれまで経験と勘に頼っていた製造から、科学的根拠に基づいた納豆づくりに挑戦した。その一つには、盛岡高等農林(現岩手大学農学部)の松村博士によって研究された、納豆菌をコントロールする安定した近代的製造方法の導入がある。当時の太子納豆には「松村博士方式」というラベルが付いていた。以後、自社内での研究にも取り組み、現在の弊社研究所の元になっている。

##### 【大豆製品における数々の業界初】

高度経済成長期には食品業界も大量生産、大量販売の時代が訪れた。各メーカーが低コストでの大量生産に工夫を凝らした時代である。豆腐、納豆業界も例外ではなかった。しかし、タイシは、大量生産を目指しながらも昔ながらの製法と風味にこだわり続けた。それを「タイシらしさ」として妥協せず、時にはコストをも省みず、より良い製品を求め続けた。伝統を重んじ、材料にこだわる。みちのく南部で培われてきた精神が、こうしたところでも發揮されたといえる。自社研究所で開発、発見された主な技術を紹介する。まず納豆製造においては、発酵が終わった納豆を冷蔵する「熟成」をいち早く始めた。

製造工程上、手間が増えるが、美味しい納豆のためには当然と考えた。今では業界の常識となっている工程であるが、タイシが先駆けであった。また、発酵室をコンピューターで集中制御したり、工場を立体的にライン化するなどの近代化も、美味しい安心・安全な製品を作る

うえで早くから導入した。豆腐においても、添加物を使わずにどうしたらよいかを念頭に研究を続けてきた。大豆を煮た際に出る泡に対しても消泡剤を使っていないし、漂白殺菌剤、品質保持剤等も同様である。もちろん、にがりは昔から天然のものを使用している。それぞれ研究と工夫の積み重ねで克服してきた。中でも業界に画期的な革新をもたらしたのは、低温寄せ製法である。無添加豆腐を高温のまま急いで寄せると見た目も食感も損なわれてしまう。そこでタイシは手間を惜しまず、低温でじっくりと一丁ずつ寄せて仕上げる方法を確立した。ここで誕生したのが「一丁寄せ」シリーズで当社のヒット商品になった。今では低温寄せ製法も一般的になったが、やはりタイシが最初であった。



#### 【自然を生かすための近代化・最新技術】

伝統を重んじてきたタイシがよりこだわってきたのは、自然である。大豆を自然の恵みとして大切にしてきたみちのく南部の人たちの思いそのものといえる。そしてそれが安心・安全な製品の根幹であると。研究を重ねてきた結果、自然を見つめ直すことに行き着いた。タイシは1997年（平成9年）1月、食品メーカーとして日本で初めて遺伝子組み換え大豆不使用宣言をし、商品パッケージへの表示を始めた。同時に種子や農場、生産者を選定する段階から遺伝子組み換え大豆の混入を防ぐ、IPハンドリングシステムを確立。有機原料への取り組みもタイシらしさの一つである。農場を選定し契約栽培するとともに、各工場は有機農産物加工食品のJAS認定工場になっている。またそれぞれ、水や空気にこだわるため、国立・国定公園に隣接して立地されている。中でも日光工場は業界初のHACCP対応の工場として稼動。より徹底した衛生管理のもとで製造し、タイシの商品が無

添加で風味を損なう高温殺菌・強制過熱を行っていないにもかかわらず日持ちする理由がここにある。自然を大切にする意味はもちろん、環境への配慮も重視している。日光工場はオゾン対策、浄化システムなどが評価され、各種表彰も受けている。このほかにも、稻わら菌を使った納豆の製造、もやしが呼吸できるスーパーフレッシュ包装の採用など自然の恵みを生かす数々の取り組みを続けてきた。栄養価が高いとされる北海道産大豆（北の大豆）や緑大豆の生産にも力を入れている。

最近では、大豆本来の風味、旨みを生かした豆乳のナチュラル・スイート製法の確立により、要冷蔵の新鮮な無調整豆乳を提供。大豆固形分12%という豆乳では最高レベルの濃厚さを実現し、にがり付で家庭でも豆腐作りが簡単とヒット商品になった。タイシの挑戦一 これからも、安全性、おいしさ、鮮度、機能性にこだわり続ける。

#### タイシの革新的な取り組み・技術

- 納豆の冷蔵熟成
- 無添加豆腐の低温寄せ製法
- 遺伝子組み換え不使用宣言及び商品への表示
- 遺伝子組み換え大豆混入を防ぐ自社管理システムの確立
- HACCP 対応工場の建設、稼動
- 豆乳のナチュラル・スイート製法
- 北の大豆、緑大豆の栽培、普及

#### 4-3. タイシの原点、それは日本の風土、食文化

##### 【みちのく南部と大豆】

太子食品工業は1940年（昭和15年）、青森県南部地方に創業した。この地は梅雨から夏場にかけて山背（やませ）と呼ばれる冷たい風が吹く寒冷地帯。昔は「南部の殿様、あわ飯、ひえ飯、それにぶっかける千菜汁」と、殿様でも白米を満足に食べ



られないといわれたほど、冷害の多い稲作の難しい気候風土であった。しかし、一方では冷害に強い雑穀類の栽培を盛んに行い、厳しい環境の中でも強く生きるという南部の人たちの努力が続いた。そして、あわ、ひえ、大豆などの雑穀類を美味しく、そこに含まれる栄養をたっぷりと味わう独自の食文化、郷土食が育っていった。中でも大豆は開墾した山間の畑に真っ先に植えたほど、重要な作物であった。江戸時代には一大産地となり、海路で関西地方に出荷していたほどであった。また、大正時代の資料に、この地方で一家族が年間に消費する大豆の量が三俵一斗（約200kg）だったとする記録も残されている。この数字を加工食品を買って食べることが当たり前の現代と比較することは難しいが、当時は石臼で大豆をひき、自家製の豆腐や凍み豆腐が一般的に作られていた。納豆にしたり、味噌玉にして軒につるしたり、きな粉餅にして味わったり…。煮豆を米の粉と混ぜて作る「豆しあ」というお菓子は、この地方の子供たちの大好物であった。大豆がこの地方に生活する人々にとって欠かせない食べ物、そして子供たちの成長を支える栄養源であった。

#### 【納豆発祥の地はみちのく南部】

岩手県から青森県にかけての太平洋側、みちのく南部にはさらに大豆と関わりの深い歴史的エピソードが残っている。南部糸引き納豆として現在も有名な納豆の産地であるが、そのルーツ、納豆の発祥の地が南部であるというものである。時は西暦1051年、歴史の教科書にも登場する源義家（八幡太郎義家）と安部一族との戦い、前九年の役・厨川（くりやがわ）の戦いがこの地で繰り広げられた。戦いのある日、義家軍は馬の餌として煮大豆を作っていたが、その時、安部軍の急襲を受ける。あわてて俵に煮大豆を詰めて馬に乗せ、やむなく逃走。数日後、煮大豆を入れた俵を開けてみると、なんとも香ばしい納豆が出来上がっていたといわれている

それ以降、義家軍秘伝の携帯陣中食にしたという記述が残されている。このことから納豆の発祥は、みちのく南部であるとの説も有力とされている。

#### 【大豆の歴史を担う太子食品工業】

みちのく南部は、昔から良質な大豆の産地であり消費地であった。明治以降、日本の納豆の製法や納豆菌の研究が盛岡高等農林（現岩手大学農学部）を中心に行われてきた。まさに大豆が生活の一部となり、暮らしを支え、大切にされてきた土地なのである。昨今の大豆ブームとは関係なく、みちのく南部には大豆を知り尽くした生活スタイルがあった。タイシはこうした風土、食文化の中から誕生した。納豆の製造をスタートに、多くの大豆製品を製造・販売している。タイシは、みちのく南部に続く大豆の長い歴史の一部として、これからも努力と研究開発を重ねていく。

#### 5. 業界をリードする技術と品質

タイシは創業以来、業界初の製品や製法に挑んできた。その挑戦の歴史が、「技術のタイシ」の定評をつくりあげた。

#### 【タイシが開発した業界初・ヒット商品】

1973年	ミニサイズ豆腐
1974年	タレ付昆布納豆
1977年	ミニカップ納豆
1978年	味付油揚げ・おいなりくん
1979年	豆乳ヨーグルト
1990年	臭いの少ない小粒納豆・サラダのサ
1992年	ー丁寄せ豆腐
1995年	カルシウム豆腐・納豆
1996年	こんにゃくドリンク・オリゴ2400
1997年	特定保健用食品・カルシウムとうふ
1998年	イソフラボンリッチ・北の大豆
2000年	国産豆乳100%（にがり付）
2001年	抗酸化機能性商品

※現在は製造されていない商品もある。

## 6. タイシのこだわり

タイシは、こだわり続ける。大豆のおいしさ、そして安心・安全

◆タイシは大豆のおいしさ、そして安心・安全を守るために、日本で初めて遺伝子組み換え大豆不使用宣言をしてから16年になる。商品パッケージの「遺伝子組み換え大豆は使用しておりません」の表示は、今では日本の食品業界の常識になっている。昭和15年の創業以来、こうした食に対する安心・安全の取り組みをずっと続けてきた。原材料となる大豆や水の厳選、吟味、製造過程における衛生管理など他社に先駆け多くの取り組みを重ね、今では当社独自の基準を確立している。タイシはあえて自分たちに厳しい課題を突きつけ、よりおいしく、より安心・安全な製品をお客様に届けるため日々、努力を続けている。

### ◆消泡剤・乳化剤不使用の技術

消泡剤・乳化剤不使用の技術

【2012年9月6日 日本経済新聞広告】

タイシは、毎日食べてもらう商品だから、安心・安全・健康をキーワードに商品作りを心がけている。そして今回は、【消泡剤・乳化剤不使用】で作った油揚げを紹介している。



### ◆大豆のトレーサビリティにこだわり『大豆の誕生地』がわかるような取組の紹介

大豆の誕生地【2012年8月24日 日本経游新聞広告】タイシは、毎日食べてもらう商品だから、安心・安全・健康をキーワードに商品作りを心がけている。



### ◆土選びから始まるタイシの有機

自然が持つ本来の力で、自然が持つ本来の味を一有機栽培の基準を厳格に守って土選びからタイシは始める。化学合成の農薬をシャットアウトし、健康な土壌作り。工場もJASの有機認定だから商品に自信を持って「有機」と表示できる。



### ◆タイシの有機への取り組み

#### [No!というルール]

- ・遺伝子組み換え大豆は使わない。
- ・化学合成の農薬や肥料は使わない。



#### [自己責任の原則]

- ・耕作地や種子の安全性を確認する。
- ・栽培状況は現地に赴き確認する。
- ・社内では原料と商品の遺伝子組み換え検査を行う。
- ・原料から商品が出来るまで履歴を記録し確認する。
- ・品質管理と格付けは、独立した部門が厳格に行う。

#### [自然の恵みを大切に]

- ・土の力を回復するために数年ごとに休耕地にする。

### ◆加工食品の有機認定基準

豆腐や納豆などの加工食品が「有機JAS」として認められるには、2つの大きな条件がある。まず、有機大豆（化



学肥料・農薬を3年以上使わない耕作地で育てた非遺伝子組み換え大豆）を主原料としていること。そして、有機製造ライン（入庫・保管から製造、包装まで、全工程で洗浄剤・殺虫剤などによる汚染や他の非有機製品等と混じる危険が一切排除されている製造ライン）で生産すること。さらに、専門の「格付け担当者」がその都度、製造記録と照らし合わせ、確かに有機原材料と有機製造工程を厳守して生産された「有機JAS」製品であると認めて初めて工場から出荷できる。

#### ◆三工場が揃って「有機JAS」を取得

有機原料で生産する有機製造ラインとして認められるには、農水省が認定した（財）日本穀物検定協会などの「登録認定機関」による厳格で詳細な現地調査が求められる。タイシは平成12年4月1日の「改正JAS法」施行を前に、日光工場、十和田工場、田子工場の有機製造ラインを整備し、いち早く「有機JAS」認定を申請。（財）日本穀物検定協会から日光工場が栄誉の認定第一号（認定番号0001）を取得、十和田工場（認定番号0002）田子工場（認定番号0004）と続けて取得した。加工食品メーカーが3ヶ所の工場で揃って「有機JAS」に認定されたのは全国でタイシが初めてである。



## 7. 商品紹介

### 7-1. 豆腐

自然が与えてくれる美味しい豆腐。

選び抜かれた水、丁寧な土づくりから育まれた大豆、一途に豆腐の美味しさを求めた。水と空気に恵まれた大自然の中、「水と大豆とにかく」だけでタイシの豆腐はつくられている。木綿、絹ごしの定番の豆腐から冷奴、鍋などの用

途別商品まで、タイシの技術が活かされている。

#### ◆一丁寄せ豆腐



■人の手に触れず、大豆の旨味を引き出す、『一丁寄せ』

#### 【一丁寄せ製法について】

##### ●安心・安全で衛生的な製法

常に洗浄された型箱で一丁ずつ豆腐をつくる。豆乳の製造から豆腐がパックされるまで人が手に触れることなく衛生的に作られる。

##### ●出来立ての美味しさを逃がさない

一丁ずつ型箱でつくるので水さらしやカットを行わない。出来立ての美味しさや栄養を逃がさずにパックしている。

##### ●「水と大豆とにかく」へのこだわり

安全安心・美味、余計な添加物を使わないという姿勢から、乳化にがりを使わない豆腐づくりにこだわった。

#### 【原材料について】

##### ●大豆：産地・生産者・品種がわかる契約栽培大豆を使用

大豆の産地と協力し、「種子の管理」、「大豆畑の選定」、「収穫後もIPバンドリング」を行い、他の大豆が混入しない体制づくりをしている。遺伝子組み換えでない大豆を使用。

##### ●水：日光連山伏流水を使用

日光連山の自然豊かな大地で、時間をかけて育まれた清冽な伏流水を、大豆の仕込みから豆腐に仕上げるまで一貫して使用している。

##### ●にがり

海水を精製した、自然のミネラル豊富な「海精にがり」も使用しているが、一番多く使っているのは中国青海省のにがりである。消泡剤や

乳化にがりは使用していない。

#### <中国青海省のにがり>

数十億年前の汚染のない海が閉じ込められたクンルン山脈とチーリエン山脈の間に位置する海拔3,200mの青海省（中国青海省）の天然にがりを使用している。青海湖地下から汲み上げた塩田マグネシウム液が、塩田で天日により結晶化させる。それが国内で精製した塩化マグネシウム97.5%以上のにがりである。

#### 商品仕様

原 料	丸大豆（遺伝子組み換えでない） 塩化マグネシウム（にがり）
内 容 量	400g
保 存 方 法	要冷蔵（5°C～10°C）

#### ◆有機一丁寄せシリーズ（有機栽培大豆のみを使用）



●化学肥料や農薬を使わずに育てた有機栽培大豆を使用したこだわりの豆腐。

●大豆本来の味わいが楽しめる。

**原料大豆** 3年以上化学的な農薬・肥料を使用していない畑で育てた「有機栽培大豆」を100%使用した、大豆の甘みとコクがある豆腐。  
社内と社外における遺伝子組み換え大豆の混入チェック、第三者機関における残留農薬検査を行った、安心・安全な大豆だけを使用した豆腐。

**水** 日光工場は日光連山が水源となっていて、大自然によって長い年月をかけて濾過された天然伏流水を、大豆の仕込みから、豆腐の仕上げまで一貫して使用。自然が育んだおいしさを豆腐に込めていく。

**にがり** 天然の「にがり塊」を国内で精製した、純度の高いにがりを使用している。

**製法** 冷却した豆乳ににがりを加え、低温でじっくり寄せる製法（一丁寄せ製法）で作った、ふっくらとしたもめん豆腐、なめらかな絹ごし豆腐。



#### ◆充填豆腐（ミニパックシリーズ）

- デザイン一新。
- なめらか食感の絹ごし豆腐を、食べ切りサイズにパックした。

#### 商品仕様

原 材 料	丸大豆（遺伝子組み換えでない） 塩化マグネシウム（にがり）
内 容 量	150g × 3
保 存 方 法	要冷蔵（5°C～10°C）

**特 徴**

- ・大豆のコクと旨味、なめらかな食感。
- ・冷やっこはもちろん、味噌汁などにもご利用できる。
- ・手軽な食べ切りサイズにパックしたので買い置きなどにも便利。
- ・簡単に開封できるイージーオープンフィルムで、わざわしさがない。

**原材料**

- ・消泡剤は一切使用していない。
- ・遺伝子組み換えされていない厳選した大豆のみを使用。
- ・遺伝子組み換え大豆が混入しないよう、産地（圃場）から流通、製造に至るまで厳しく管理をしている。
- ・バラつきの少ない高純度のにがりを100%使用。
- ・にがりを使うことで、旨みとコクのある豆腐に仕上げている。
- ・天然の伏流水を、それぞれ工場で仕込みから仕上げまで一貫して使用している。

#### ◆豆乳入り日光生ゆば

●濃厚な豆乳から一番最初に引き上げた「ゆば」だけを使用。

●大豆の豊かな風味と旨みが特長。

●添付のたれがついているので、そのままでをつけてお召し上がりください。また、わさび醤油やポン酢などでもおいしくお召し上がりいただけます。



#### 豆乳入り 日光生ゆば

原 材 料	丸大豆（北海道産）（遺伝子組み換えでない）
添付たれ	しょうゆ、果糖ぶどう糖液糖、砂糖、食塩、かつお節エキス、調味料（アミノ酸等）、アルコール、ビタミンB1、（原材料の一部に大豆、小麦を含む）
内 容 量	ゆば 1枚入
保 存 方 法	要冷蔵（5°C～10°C）

## 7-2. 納豆

創業から作り続ける味。

みちのく南部の糸引き納豆の伝統を受け継ぐ正統派。

タイシの原点がここにある。タイシは納豆の製造・販売からスタートした。伝統の味を受け継ぎながら業界初となる低温熟成技術、タレ付商品、3連パックなどを生み出してきた。毎日食べて欲しいとの思いから、食べ方・目的に合わせた商品をそろえている。一粒一粒、素材と製法にこだわった納豆たち。みなさまの好みで、お気に入りを選んでいただきたい。

◆太子納豆 極小粒 / ひきわり（創業当時からの伝統を守る、受け継がれる味）

幅広い年代のお客様に、長年ご愛顧頂いているロングセラー商品。ふっくらやわらかな、今も変わらぬ美味しさ。



納豆	遺伝子組み換えされていない大豆を使用。大豆の旨みが引き出された、ふっくらやわらかな納豆。 今も昔も変わらないおいしさ。 お子様やご年配の方でも食べやすい「極小粒納豆」と「ひきわり納豆」。
----	---

たれ	透明フィルムを使うことで、中が見えて安心。 丸大豆を主原料とした本醸造醤油をベースに、かつおだしをブレンドしたたれ付き。 やわらかな甘みのあるたれは東北人の好みにピッタリと合い、納豆の美味しさを引き立てる。
----	---

「極小粒納豆」商品仕様	
原材料 納豆	丸大豆（カナダまたはアメリカア）（遺伝子組み換えでない）、納豆菌
添付たれ	しょうゆ（大豆、小麦含む）、砂糖、食塩、果糖ブドウ糖液糖、かつお節エキス、アルコール、調味料（アミノ酸等）、酸味料、
添付からし	辛子種子、食塩、酸味料、酒精、着色料（ウコン）、ビタミンC、増粘多糖類
内容量	45g×3
保存方法	要冷蔵（5℃～10℃）

「ひきわり納豆」商品仕様	
原 料 (納 豆)	ひきわり大豆（カナダまたはアメリカア）（遺伝子組み換えでない）、納豆菌
添付たれ	しょうゆ（大豆、小麦含む）、砂糖、食塩、果糖ブドウ糖液糖、かつお節エキス
添付からし	アルコール、調味料（アミノ酸等）、酸味料、
内 容 量	辛子種子、食塩、酸味料、酒精、着色料（ウコン）、ビタミンC、増粘多糖類
保 存 方 法	45g×3 要冷蔵（5℃～10℃）

## ※第18回全国納豆鑑評会『太子納豆』 優秀賞受賞

全国納豆協同組合連合会（全納連）が主催する第18回「全国納豆鑑評会」（2013年2月



22日（金）栃木県宇都宮市）が開催され、昔ながらの納豆として長年愛され続けている『太子納豆』が「大粒・中粒部門」80点の中から、《優秀賞「全国農業協同組合連合会長賞」》を受賞した。創業からの味わいを大切に、大き目の大豆をじっくり発酵させることで、やわらかく大豆本来のおいしさが味わえる納豆。

## 7-3. 豆乳

毎日の元気とキレイのために・・・

始めてみませんか、新豆乳生活。

北海道産の大豆を使用。タイシ独自のナチュラルスイート製法で、青臭さを抑え、大豆の甘みを引き出した。大豆固形分12%と濃厚でありながら、すっきりとした飲み心地。絞りたてをボトリングした要冷蔵のチルド商品。手作り豆腐も家庭で簡単にできる。飲んでも、料理に使っても、大豆の恵みが味わえる。

◆北の大豆豆乳500mlにがり付

大豆本来の旨みと風味がいきている無調整豆乳。



ご家庭でも簡単に豆腐がつくれるにぎり付。

大豆本来の旨みを引き出すナチュラルスイート製法を採用し、糖分を多く含む良質な北海道産丸大豆と、日光連山伏流水だけで作った成分無調整、無添加な豆乳。添付のにぎりを使うと、ご家庭でも簡単に手作り豆腐が造れる。

#### 栄養成分情報 (100mlあたり)

エネルギー	65kcal	ナトリウム	2mg
たんぱく質	5.8g	マグネシウム	38mg
脂 質	3.7g	カルシウム	20mg
炭水化物	2.2g		

その他の栄養成分：イソフラボン：60mg、大豆サポニン：61mg、コレステロール：0mg

素 材	大豆本来の自然な甘みを最大限に引き出すため、 北海道の契約農場で育てられた良質な丸大豆を使用した。 水は名水で名高い日光連山の伏流水を大豆の仕込から仕上げまで一貫して使用した。 豆腐づくりに使用している豆乳とおなじ、大豆固形分12%以上の成分無調整豆乳なので、大豆の美味しさが楽しめる。 添付のにぎりを使うことで、電子レンジなどで簡単に豆腐も作れる。
製法・味	大豆の自然な甘みをいかすため、独自技術の「ナチュラル・スイート製法」でつくった。 大豆の青臭さを無くし、無添加・無調整、豊富な栄養をそのままパック。 大豆本来のおいしさを活かすため、余分な加熱を行わず、豆乳の充填から流通まで10℃以下でお客様に届ける。
健 康	イソフラボンが100mlあたり約60mg含まれます。

#### 商品仕様

原 材 料	丸大豆（北海道産（遺伝子組み換えでない））
添 付 品	塩化マグネシウム（にぎり）×2袋
内 容 量	500ml
保 存 方 法	要冷蔵（5℃～10℃）

#### 8. 水はタイシの生命～工場立地の最優先は天然伏流水を活用できる土地選び～

地球上のすべての生物が、水によって生命を育むように、タイシが作る製品の品質は、安全でおいしい水で支えられている。そのためタイシは、数十年にわたって深い地層をくぐりぬけ蓄えられた、天然伏流水を活用できる土地を、工場立地の最優先としてきた。もちろん、さまざまな大豆製品との関係、品質への微妙な影響も、水選びの基本的な条件である。そうして選んだ場所が、十和田、零石、古川清水、日光。八幡平、栗駒山、日光連山の雪と氷が地下深く浸透して清冽な伏流水となる。「いのちの水」の産地である。安全・安心な食品をつくるためには、環境そのものがピュアであるべきである。タイシの変わらない哲学である。

#### 9. タイシの技術が日本食品工学会（JSFE）の「技術賞」を受賞

##### <受賞対象技術>

「コロイド分散系の制御に基づく豆乳製品製造技術の確立」（特許出願中）

豆乳の中に均一に分散している（コロイド分散系）タンパク質や脂肪の粒子の挙動を効果的にコントロールする技術。

具体的には、たんぱく質や脂肪の粒子を凝集させ、膜化させたものがゆば。また、それらの粒子の分布に偏りを持たせたものが低脂肪、高脂肪の豆乳になる。このように、粒子を意図的、効果的、効率的にコントロールする技術を確立することで、豆乳では、低脂肪の豆腐や逆に高脂肪の柔らかい食感の豆腐を添加物なしでの製造が可能になった。また、ゆばでは、粒子を凝集することで、品質のバラツキが生じにくく、少量の豆乳でも製造できるプロセスを実現させた。

## &lt;開発経緯&gt;

「健康できれいになれる美味しい豆腐を作りたい」という”思い”がそもそも原点。低脂肪濃度の豆乳製造は脱脂大豆を使う方法があるが、美味しさの面で問題があり、そのため、豆乳中のたんぱく質、脂質を分離する方法を思い立つ。つまり、豆乳の脂質粒子を分離してしまえば、原点の”思い”が実現するはず、と考える。結果、脱脂大豆にはない美味しさと脂質を抑えた低カロリー、低脂肪の豆腐が実現した。同時に、こうして製造された豆腐は、味しみがいい、離水しない、型崩れしにくいなどの特性を持つことが証明され、消費者メリットを訴求できる商品となった。また、同じ技術を発展系として、脂質含有量の高い豆乳で製造した豆腐も昨年6月に発売。油脂類の添加物を使用しない「柔らかい豆腐」として、消費者から評価されている。ゆばはたんぱく質の変性が高温になるほど加速されることを見出した。試行錯誤を繰り返し、発砲がなく、しかも豆乳表面の高温を維持できる方法を検討、その結果、加熱水蒸気を用いることで最適条件を実現できた。この結果、少量の豆乳でバラツキのないゆばを製造できるようになり、今年から商品化し、消費者の評価も上々である。

## &lt;新技術を反映させた商品&gt;

## ●低脂肪豆乳製品

- ①「まるで木綿」(2012年3月発売)  
・年間出荷数1,000万パック(3,000万個)突破

## ●高脂肪豆乳製品

- ①「濃いミニおぼろ」(2013年3月発売)  
・年間販売計画1,000万パック(2,000万個)  
②「国産大豆使用の寄せとうふ」(2013年3月発売)  
・年間販売計画500万パック

## [参考飼料]

- 1) 太子食品工業株式会社ホームページ

## ●ゆば

- ①「北の大豆 豆乳入りさしみゆば」(東北=2013年3月リニューアル発売)  
②「日光生ゆば」(2013年3月リニューアル発売)  
・年間販売計画500万パック

## &lt;開発責任者&gt;

太子食品工業(株)企画推進室 技術開発グループ 課長・井戸川詩織氏

## おわりに

太子食品工業株式会社は自然と、技術と、伝統の融合をめざして、日本の伝統的な大豆食品である豆腐や納豆などを開発・生産・販売している会社である。その企業活動のベースは代表取締役社長の工藤茂雄氏が幼少のころに糖尿病を患ったにもかかわらず、現在でも人一倍健康体で過酷な社長業に邁進出来る理由はタイシの大豆製品を常に食していたからに違いないという自信からである。この経験からタイシの大豆製品は体に良くて、安全で、おいしいということを自らの体で体感したのである。タイシの大豆製品をよりブラシアップし、多くの日本人の食卓に提供したいという気持ちから、原料である大豆は生産者の顔が見えるように契約栽培をしている。また、非遺伝子組み換え大豆だけを使用している。水はタイシの生命であるから工場がある十和田、零石、古川清水、日光は八幡平、栗駒山、日光連山の伏流水を使用している。凝固剤は天然にがりにこだわり、乳化にがり、消泡剤は不使用の取組を進めている。タイシが初めて開発した開発商品も多数ある。これを支えているのは生産技術であり、研究開発技術である。社会貢献、地域貢献、食育などにも積極的に取り組まれている。今後、顧客のために更に付加価値の高いサービスを提供していただきたい。

連載



## “薬膳” の知恵 (83)

Key Words : 薬膳 ■ 中医学 ■ 痴呆症 ■ 養生食

荒 勝俊 \*

“鬱”とは《滞って通じない》という意味を有し，“鬱証”は情志憂鬱により気機が鬱滯しておこる病証で、現代ストレス社会において非常に深刻な社会問題となっている。主な症状は抑鬱感、情緒不安定、喉の異物感、怒りっぽい、よく泣く、不眠などがあげられる。気鬱の状態が長期間続くと、血の循環や津液の代謝にまで影響を及ぼし、多種の病証に変化する可能性がある。

憂鬱な気分は誰しもが経験する事で、辛い経験によって一時的に気分が大きく落ち込んだり、悲しみに沈んだりする。しかし、通常は一時的なもので、時間と共に徐々に心の中が晴れ、いつの間にか元気を取り戻すことができる。しかし、“鬱証”においては、気分の落ち込みが際限なく続き、その程度もかなり強い。

中医学において、“鬱証”はストレスや七情（喜・怒・憂・思・悲・恐・驚）の過度の変化により気の流れが鬱滯して起こると考えられている。

中医学では人体を一つの有機的統一体と考え、人体の構成要素である気・血・津液のバラ

ンスを改善させる事でその人が本来もっている臓器の機能を回復させ、身体の内部を整え、新陳代謝を改善し、食生活を正常化する事で改善できると考えており、“鬱証”予防にもつながる考え方である。

中医学の基礎概念である陰陽五行学説に基づき、健康管理や病気治療のために食材の持つ様々な機能を組み合わせて作った“薬膳”により、人が本来もっている臓器の機能を回復させ、身体の内部を整える事で“鬱証”に対する予防ができると考えている。

### 1. 郁証とは

“鬱”とは《滞って通じない》という意味で、“鬱証”とは、ストレスなどによって気（エネルギー）の流れが鬱滯して起こる病証で、気鬱、湿鬱、熱鬱、痰鬱、血鬱、食鬱、の六鬱がある。中医学において、“鬱証”的病位は脳であり、心、肺、肝、脾、腎との関係を有する。気の巡りが遅滞し、痰鬱内阻の状態となり、脳の働きが低

\* ARA Katsutoshi (技術士, 国際薬膳師, 漢方アドバイザー (JACDS), 薬草ガーデンマスター (JGS), 中国茶アドバイザー, 日本茶インストラクター (NIA), 中級評茶員, アロマテラピスト)

下する事で精神症状を呈する。こうした精神的な要素が原因で引き起こされる疾患は非常に多く、中医学における七情（喜・怒・憂・思・悲・恐・驚）の過度の変化が様々な病気の原因となっている。

初期は、肝気鬱結・気滞痰鬱など実証タイプの状態が多く見られ、この状態が長期に渡ると、脾・腎に影響を与えて気血・陰液不足を生じ、虚実兼証を呈する虚証タイプが多く見られる様になる。主な症状は抑鬱感、情緒不安定、喉の異物感、食欲不振、眠気、胸脇脹満、疼痛、怒りっぽい、よく泣く、不眠などがあげられる。『丹溪心法』（朱丹溪 著）には、「气血のバランスが良ければ病気にならない。鬱になると多くの病気が発生する」と書かれている。従って、気鬱の状態が長期間続くと、血の循環や津液の代謝にまで影響を及ぼし、不眠、動悸、消化器潰瘍、癌、子宮筋腫、など多種の病証に変化する可能性がある。

鬱の病状は4つに分類できる。

## 1. 肝気鬱結証

症状：精神抑鬱、イライラ、ため息、脇肋が脹れて痛む、腹脹、しゃくり、食欲がない、胃部のつかえ、げっぷ、生理不順、生理痛、生理前（生理中）の乳房の脹痛。

診断：舌診による診断は舌苔薄膩、脈診による診断は脈弦。

原因：精神的なストレスに長く晒される事で、肝の働き（肝には感情を調節する働きを有する）が抑制され、精神抑鬱やイライラといった症状が出る。

改善方法：疏肝理氣解鬱

肝の働きを正常化し、気の流れを改善する事で、鬱の症状が改善。

## 2. 気鬱化火証

症状：頭痛、イライラ、口苦、喉が渴く、焦

りの易怒、息苦しい、脇の脹れ、便秘、目が赤い、耳鳴り。

診断：舌診による診断は舌紅、苔黃、脈診による診断は脈弦数。

原因：肝気鬱結の状態が続き、気鬱の状態が続くと、肝に熱がこもり、頭痛、イライラ、口乾、口苦、便秘、面紅目赤、耳鳴り、などの症状を呈する。

改善方法：清肝瀉火解鬱

肝の熱を冷まし、鬱状態を改善する。

## 3. 気滯痰鬱証

症状：咽喉部の異物感、喉に物が詰まった様な閉塞感、吐き出そうとしても飲み下そうとしても動かない症状、胸がつまる、脇腹痛など。

診断：舌診による診断は舌苔薄膩、脈診による診断は脈弦滑。

原因：気滯と痰が一緒にになり、胸に溜まった状態で、喉部の異物感あるいは閉塞感が起こる。

改善方法：利気化痰解鬱

消化器の働きを良くし、痰を除去し、鬱状態を改善させる。

## 4. 陰血不足証

症状：精神不安、心悸、絶望感、孤独感、思考能力の低下、睡眠障害、ため息、痙攣。診断：舌診による診断は舌苔薄白、脈診による診断は脈弦細。

原因：長期にわたる肝気鬱結により、肝の働き（血藏：血液を貯蔵する働き）が低下する事で肝血が消耗され、心血も不足する事で心機能に影響が生じ、精神的な症状が悪化する。

改善方法：健脾養心、益氣補血

脾気を高め、養心する事で、血を増やす。

## 5. 鬱証と養生

### 5-1. ストレス解消

“鬱証”とは、ストレスなどによって気（エ

ネルギー）の流れが鬱滯して起こる病証である事から、ストレスを解消する食材などでストレスを回避し“鬱証”を予防する。

### (1) 茶によるストレス解消法

中国には、「茶も医学（薬）と同じである」という「医茶同源」と言う言葉が有る。

“気”の流れを良くする茶として、ジャスミン茶（ジャスミンの爽やかな香りが気の滞りを改善）、ミント茶（ミントの爽快感が気の滞りを改善）、刺五加茶（免疫力を高めて体力を整える）、紫蘇茶（気を流して精神を安定），などが知られている。

### (2) 食材によるストレス解消

気の滞りを改善する作用を有する食材として、野菜類としては、紫蘇、茗荷、三つ葉、春菊、パセリ、セロリ、小松菜、韮、葱、大根、カブ、苦瓜、モヤシ、カリフラワー、玉葱、グリンピークス、など、魚介類としては蟹、牡蠣、アサリ、鰯、シラス、など、果物としては蜜柑、金柑、柚子、レモン、グレープフルーツ、イチゴ、などが知られている。

## 【中国・上海事情 25】

### 無花果

上海の秋は短い。日が落ちる時間が段々と早くなり、旧フランス租界のプラタナスの街路樹が黄色く秋化粧しただと上海の短い秋は終わり、冬の足音が聞こえてくる。そんな時期に果物屋の軒先に並ぶのが“無花果（イチジク）”



図1 イチジク（無花果）

である。

“無花果”は、クワ科イチジク属の落葉高木で、原産地はアラビア南部である。“無花果”的木は古くから世界各地で生命の木、知恵の木と称され、またその実は花を咲かせずに実をつける様に見えた（実際は実の中に無数の白い花が咲いている）事から“無花果”と呼ばれる様になったとされる。エジプトの第12王朝時代（紀元前2400～2200）の壁画にもブドウと共に描かれており、アダムとイブが腰に当てて裸を隠したことでも有名な果物である。旧約聖書の中にも数多く登場する果物である。日本には17世紀前半の江戸時代寛永年間（1624-1644）に中国から長崎に渡来し、当時は、“蓬莱柿（ほうらいし）”とか“南蛮柿（なんばんがき）”と呼ばれていた。

カリウムや食物繊維を多く含み、高血圧予防、動脈硬化予防、脳梗塞予防、心筋梗塞予防、便秘改善、などに効果が有ると言われている。特に、プロラレエンには血圧降下作用が確認されている。また、中国では、未熟果実の乳液中がラットに移植した肉腫やマウスの自発性乳癌を抑制する成分が含まれているとされ、“無花果”的水抽出物中に抗エールリッヒ肉腫作用が有ることが知られている。

\*\*\*\*\*

今回は“宿屋仇（やどやがたき）”を紹介する。宿屋仇は上方落語の演目一つで、“日本橋宿屋仇”とも称され、江戸落語においては“宿屋の仇討”の名前で演じられた。5代目笑福亭松鶴、3代目桂米朝、3代目桂三木助、5代目柳家小さんが得意とした演目である。

### 【宿屋仇】

神奈川宿の宿場では、夕刻ともなると客引きに余念がない。

そんな折、万事世話九郎というお武家さんが武

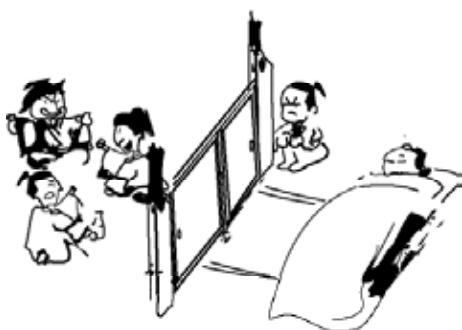


図2 宿屋仇

蔵屋さんという宿屋の前に立った。

万事世話九郎：「昨晩の相州小田原の宿では、駆け落ち者がいちゃいちゃするわ、巡礼者が念佛を唱えるわで、夜通し拙者を寝かしてくれなかつた。今宵は静かなところで休みたいが、ここは静かうなうので逗留したい。」

と言って泊まつた。

ところが、その後に来たのが魚河岸の源兵衛、清八、喜六の江戸っ子三人連れ。金沢八景でも見物するのか、懐は重く足は軽いという始末。まるで火事場に来ているような派手な大声で、先ほどのお武家さんの隣の部屋に入った。良い酒と生きの良い肴を用意し、芸者を3人ばかり用意してくれとの注文。夜っぴて騒ぎ始めたから、驚いたのは隣の侍。

手代の伊ハを呼んで、

万事世話九郎：「これでは寝ることが出来ぬ。入る時に言ったであろう。相州小田原の宿では寝られなかつたので、間狭な部屋でもいいから静かな部屋を確保して欲しいと……」

手代の伊ハ：「今は満室になつてありますので、ご容赦を……」

と言って隣の部屋に向かう。

伊ハ：「どうぞ、お静かに。」

と隣の3人組に事情を話し、静かにと頼んだ。

ところが、

隣の3人組：「何抜かしやがる。そんなにやか

ましいのなら他の部屋にとまれば良いだろう。」と息まく。

伊ハ：「本日はどこも部屋が塞がつておりまして。それに隣さんはお武家様ですよ。」の一言で、隣の3人組：「……ええっ！ お武家様では相手悪いな。」

とやむなく騒ぎをやめ、芸者も帰し、布団を引かせ寝物語を始めた。

江戸に帰れば相撲が始まるとの話に盛り上がり、立ち上がって相撲を取り始めた。「ハッケヨイ、ノコッタ、ノコッタ」。

万事世話九郎：「伊ハはあるか～」

伊ハ：「何のご用でしょう」

万事世話九郎：「入る時に言ったであろう。間狭な部屋でも良いから静かな部屋をと……」

伊ハ：「今は満室になつてあります。申し訳ございません、隣を静かにしてくるので……」。再度隣の3人組に事情を話すと、静かに寝るとの事。

隣の3人組：「力の入らない話なら良いのだ。色事の話なら良いだろう。」

という事になり、源兵衛が語りだした。

かつて武士の妻に横恋慕し、殺人を犯してしまつた自身の体験であった。

隣の3人組：「ええ、偉い奴だな。色事師だ。」とみなで囁いたてる。

すると隣の武士が

万事世話九郎：「それこそ我が弟の仇である。今すぐ仇を打ちたいところなれど、夜の事もあり宿に迷惑をかけられぬ。明朝、日本橋にて出会い仇といたす。それまでは三人をとり逃がすではないぞ。もし、そうなれば宿屋の主人は勿論、伊ハ、その方も首がないと左様心得よ。」と言い出したから大変。三人はすっかり震えあがり

源兵衛：「あの話は江戸両国的小料理屋で聞いた話で、仇は私ではない……！」

と嘆願するが、聞いて貰えない。

しょげかえった三人に対し、侍はゆうゆうと眠りにく。

四朝

伊八：「縛り上げたこの三人をいかがいたしましょう。」

万事世話九郎：「好きにせよ。」

伊八：「お武家様、それはどういう事でしょう。」

仇討ちでは・・・」

万事世話九郎：「仇……？ 伊八許せ。あれは嘘じゃや。」

伊八：「嘘！お武家様、いい加減にして下さい。私は三人を逃がさない様に夜通しあきてたんですよ。何でそんな嘘をついたのですか。」

万事世話九郎：「あの位申しておかんとな、拙者の方が夜つって寝られない。」

引用文献

- 1) 中医学の基礎 平馬直樹・兵頭明・路京華・劉公望監訳 東洋学術出版社
  - 2) やさしい中医学入門 関口善太著 東洋学術出版社
  - 3) 中医診断学ノート 内山恵子著 東洋学術出版社
  - 4) 東洋医学の基本 後藤修司監修 日本実業出版社
  - 5) 藥膳と中医学 徳井教孝・三成由美・張再良・郭忻共著 建帛社
  - 6) 全訳中医診断学 王憶勤主編 たにぐち書店
  - 7) 漢方アドバイザー養成講座テキスト 漢方に関する基礎知識編 第二巻 JACDS
  - 8) 中国茶譜 宛暁春主編 中国林業出版社
  - 9) 中国茶図鑑 工藤佳治、俞向紅著 文藝春秋
  - 10) 皇帝内經 養生図典 海豚出版社
  - 11) 一天一道養生茶 上海科学普及出版社
  - 12) 中医治療学マニュアル 高明、木下和之、林曉萍 共著 メディカルユーポン
  - 13) 脳を守る漢方薬 大山博行著 カッパ・ブックス

## 築地市場魚貝辞典（めぬけ）

昨今のニュースを見ていると、どうもきな臭い話ばかりである。もちろん、自分は本や体験された方の話しか知らないのであるが、今の流れが戦前と似たようになっているという。季節の冬は寒いがなくてはならないし、またそれなりに楽しみもあるが、冬の時代はごめん被りたい。関東大震災の後に日本橋から移転した築地市場も、2015年には豊洲への移転が本決まりになった。戦禍もくぐり抜けてきた築地市場も、見納めまで残された時間が少なくなってきた。ふと見上げた古めかしい天井の梁も、冬を経験するのはあと1回ということになるのだろうか。

今回も冬の魚、「めぬけ」を紹介する。「めぬけ」には複数の魚種が含まれているので、メヌケ類全体を表すときは「めぬけ」、ここの種類を表すときはその魚種の標準和名（図鑑でも使われる全国共通の和名）を使うことにする。

### 一分類一

じつは「めぬけ」という種や、メヌケ科あるいはメヌケ属などの分類学的なまとまりではなく、スズキ目メバル科メバル属の魚のうちの数種を「めぬけ」と呼んでいる。深海に住むため、釣り上げられた時の気圧の変化で眼が飛び出してしまい、「目抜け」と呼ばれている。これまでも何回か書いてきたが、魚の大きなグループの1つであったカサゴ目が消滅してしまったので、「めぬけ」もスズキ目の一員となった。参考までに以前の分類で書けば、カサゴ目フサカサゴ科メバル属とい



古風な梁

うことになる。ようはカサゴやメバルの親戚といったところである。メバル科にはメバル類やソイ、そしてメヌケの仲間などが含まれるメバル属と、カサゴとウツカリカサゴ、アヤメカサゴの3種が含まれるカサゴ属（オニカサゴやフサカサゴは含まれない）、アカムツのように口内が黒いので「のどぐろ」と呼ばれることがあるユメカサゴが含まれるユメカサゴ属などがある。メバル属のうち大きくて体が赤いものを「めぬけ」と呼ぶことが多い。

日本産の種類で言えば、およそ8種類が「めぬけぬけ」に相当しそうである。ただし、明らかに「めぬけ」の仲間であるにもかかわらず名前に～メヌケとケと付かないオオサガや、体が黄色と黒が混ざっているクロメヌケなどの例外もある。またベニメヌケはメバル属ではなくホウズキ属に含まれる。さらに大きくて赤くいかにも「めぬけ」らしいのに「めぬけ」とは区別して扱われることの多いアコウダイというのもいる。というわけで、「めぬけ」のくくりは学術的なものではない。日本近海にいるものとしてはアラメヌケ、アラスカメヌケ、オオサガ、サンコウメヌケ、バラメヌケ、ヒレグロメヌケなどがある。同じ仲間は太平洋や大西洋の冷たい海域にすんでいてタイセイヨウアカウオ、ニシアカウオ、モトアカウオなどが知られている。

はじめて大船渡の魚市場を見に行ったとき、大きな赤い魚がたくさん並んでいるのが目に付いた。メバルを大きくしたような魚で、図鑑で見たアコウダイかメヌケの仲間だろうということはわかった。どれも同じようであったが、よく見ると種分けしてあるようである。ところが、体型や顔つき、体色もよく似ていて違いがさっぱりわからない。市場の方に聞くと、こっちは赤でもオレンジがかっている、こっちは顔が違うなどと言われる。しばらく通って見てきたがなかなか違いがわからなかった。専門書を読んで特徴を調べると、違いが微妙でわかりづらかった。専門家の間でさえ、分類が見直されているほどである。なるほど、これでは見慣れない人間にはわからないのも当たり前だと思った。



オオサガ



アコウダイ

**一形態—**

大きな魚で、鮮度の低下も早いことなどから、小売店でその姿を見る機会はほとんどないと思われる。メバルの親戚なので、メバルを知っている方はメバルを頭に思い浮かべていただくとよいだろう。大きさと色以外は、ほぼメバルと同じなので。「めぬけ」はお腹が出ていて（メタボではないが）全体的にボテっとした印象を受ける。とくに深海から釣り上げられると圧力の関係で腹が膨れてしまい、よけいにそう見える。体の断面を見ると上下から引っ張ったような橈円。口は頭部の先端にあって、下顎が上顎より少し前に突き出しているので、受け口に見える。これは大きな眼とともにメバル類に共通する特徴のようだ、独特の顔つきというか、雰囲気を醸し出している。大きな目で餌を見つけ、餌の下側から一気に食らいつくということなのであろう。鱗はやや大きく、比較的取れやすい。顔の周囲には細かなトゲがいくつかあり、その形や有無によって種類を見分けるポイントともなっている。



顔



鱗

体は赤またはオレンジ色がかった赤い魚がほとんどである。太陽の光は、水中では波長の違いによって吸収される度合いが違っている。赤い光はもっとも吸収されやすく、そのため浅い海でも赤のない青い世界が広がっている。そのため、赤い魚は水中では黒く見える。深い海にすむ「めぬけ」が赤いのは、暗い海中に溶け込む保護色の色あいが強い。種類により模様のないもの、鰓、または鰓蓋に黒い斑紋のあるもの、体に黒い斑紋のあるものなどがある。

大きさは種類によってまちまちであるが、体長 60cm を越える。

**一生態—**

「めぬけ」は、どの種類も冷たい海の深海に住んでいる。そのため分布する場所も銚子から北海道の水深 100m から 1000m の海底近くである。さらにヒレグロメスケやアラスカメスケは、ベーリング海からカリフォルニアにまで分布を広げている種類もいる。反対に相模湾より南では希少分布しない。そんな中で、アコウダイは四国沖にまで分布

する。深海に住むため、その生態はまだ調べられていないことが多い。メヌケ類の1種であるオオサガは、ふつう水深200mから800mの岩場にすんでいる。冬季は沖合でばらばらに生活しているが、温暖な時期には岸寄りで群れを作る。主に甲殻類や魚、イカ類を食べる。産卵期は、北海道近海では5月から6月ごろと考えられている。卵胎生で、小さな仔魚を産む。別種の観察記録から、産卵前の秋頃に交尾して受精すると考えられる。仔魚は1cm満たないが、成長が遅く、成熟するまでに10年以上かかると考えられている。そのため寿命も長く、種類によっては100年以上生きるのではないかといわれる。

### 一漁業一

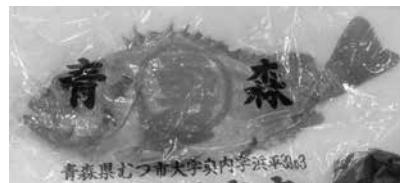
「めぬけ」は海底付近にすむので、海底に下ろした網を船で曳く底曳網（トロール）や、海底に這わせた網に魚を絡める刺網、長いロープのたくさんの釣り針を付けて海中に下ろす延縄などで漁獲されている。北大西洋北部や北太平洋北部、ベーリング海なので漁獲されるので、アイスランドやデンマーク、オランダ、カナダ、アラスカ、ロシアなどから、冷凍品が輸入されている。

養殖はされていない。

築地市場には、主に鮮魚で入荷する。魚体が大きいので、仲卸店舗では白いトロ箱1匹ずつ入れられている場合がほとんどである。赤く大きな魚は遠くからも目立つが、量的にあまり多くない。統計資料がないので正確には分からぬが、冬場に入荷料が多いように思う。おもな産地は北海道や青森県、岩手県、千葉県などの北日本である。

### 一利用一

メヌケ類の分布が北日本であるため、関東以西ではやや馴染みの少ない魚かもしれない。築地市場に入荷するといっても、それほど多くはなく、とくに鮮魚を見かける機会は少ないかもしれない。以前は食用にされていなかったようであるが、魚体が大きく自身のために現在では高値で取引されることも多い高級魚である。「めぬけ」としてひとくくりにされてしまいがちであるが、種類によって味や身質が異



鮮魚で入荷



アラスカ産無頭冷凍のアラスカメヌケ

なる。常盤沖から北海道に分布し、口の中が黒く、背鰭に黒い斑紋のあるサンコウメヌケがもっとも美味しいとされる。口の中が白く、背鰭に斑紋がないオオサガはサンコウメヌケに次いで良質な身であるらしい。下顎が突き出て、背中に黒っぽい斑紋があるアラスカメヌケは前の2種より味が劣るとされるが、食べ比べたことがないのでよくわからない。いずれにしても、やや柔らかい自身の魚なので、新鮮であれば刺身や寿司で食べられる。身が柔らかく鮮度の低下も早いことから、鍋物や煮付け、塩焼きにも向く。冷凍品は加工されることも多く、惣菜用として重宝される

メヌケ類の産卵期は春なので、産卵直前の冬が旬とされている。

## —エピソード—

見た目の区別が難しい「めぬけ」であるが、名称も少々やっかいである。まず「めぬけ」であるが、メバル属のうち～メヌケと名に付くものはアラスカメヌケ、バラメヌケなど6種類ある。このうちクロメヌケはその名の通り体の色が黒っぽくて他のメヌケとは別に扱われそうである。めったに入荷しないが、背鰭を支える硬い骨の数がメバル属より1本少ないことで区別されるホウズキ属のベニメヌケも名前に「メヌケ」が付くが、見た目はほかの「めぬけ」とほとんど変わらない。かと思えば、「めぬけ」の代表的な種類であるにもかかわらず名前にメヌケと付かないオオサガという魚もいる。

さらに、見た目は似ているのに市場での扱いまで違ってしまう魚にアコウダイがいる。実際、分類学的にも「めぬけ」と同じメバル属で、メヌケ類の中に含まれてしまうのである。市場の方に聞くと、身の質が全然違うそうである。そして、「あかうお」というものもある。「あかうお」は、輸入されるメヌケ類に使われる。その実態はアラスカ近海のアラスカメヌケや、北部北大西洋のモトアカウオとオキアカウオの場合が多い。冷凍魚を扱う仲卸の方に聞いたところ、「あかうお」と言っても産地によって身の質が違うそうで、大西洋のものよりアラスカのものの方が良いそうである。ということはアラスカメヌケということになるのであるが、じゃあメヌケですねと聞くと、「いや、メヌケは常盤から北海道で取れる魚だ」とのこと、輸入品は同じ魚であっても「めぬけ」にしないらしい。そのあたりは、品質や産地などのこだわりか、差別化を図ろうとの意図が働いたのか、よくわからない。蛇足であるが、標準和名にアカウオという魚がいる。これこそ正真正銘のアカウオなのであるが、なんとメヌケ類とは似ても似つかぬ魚で、九州あたりの浅い泥に住む、小さくてひょろ長い赤い魚である。

最近、またまた世間を騒がせてしまった偽装問題であるが、中には悪意の偽装もあったかもしれないが、ニュースを見ている限りほとんどは認識不足というか、ふだん分類学などに関わりを持たない人同士の見識の相違という気がしないでもない。この連載では、自分が分類学に多少でも関わっているので、そのあたりは細かく説明しているつもりなので、読者の方にはそのような誤りはないことと思う。10年ぐらいまえに起きた偽装問題の時も気になったことであるが、ふだん分類学の“ぶ”の字すら気にしない人たちが、いざニュースとなると一斉に捲し上げ騒ぎ立てる。おかしな世の中である。美味しかったら良しとしろ！と言っていたラジオのコメントが耳に残った。

## 文 献

- 1) 石戸芳男(編) : 八戸魚物語, デーリー東北新聞社 (2008)
- 2) 北川大二ほか : 東北フィールド魚類図鑑, 東海大学出版会 (2008)
- 3) 中坊徹次(編) : 日本産魚類検索 全種の同定 第三版, 東海大学出版会 (2013)
- 4) 水島敏博・鳥澤 雅(監) : 新 北のさかなたち, 北海道新聞社 (2005)

<http://www.newfoodindustry.com/>

### ニューフードインダストリー 第56巻 第3号

印 刷 平成 26 年 2月 25 日  
発 行 平成 26 年 3月 1 日  
発行人 平井 朋美  
編集人  
発行所 株式会社食品資材研究会  
〒101-0038 東京都千代田区神田美倉町10(共同ビル新神田)  
TEL:03-3254-9191(代表)  
FAX:03-3256-9559  
振込先:三菱東京UFJ銀行 京橋支店(普通)0070318  
三井住友銀行 日本橋支店(当座)6551432  
郵便振替口座 00110-6-62663  
印刷所 モリモト印刷株式会社  
定 價 2,100円(本体2,000円+税)(送料100円)

email: newfood@newfoodindustry.com