

# New Food Industry

食品加工および資材の新知識

<http://www.newfoodindustry.com>

2015 Vol.57 No.4

4

## 論 説

- テアデノール含有茶がヒトの肥満改善におよぼす影響
- キチンナノファイバーの機能性食品への応用  
Applications of chitin nanofibers for functional foods
- スペクトルイメージングの食品検査への応用
- ハナビラタケ BIO MH-3のがん患者のリンパ球に対する作用
- ポリエチレングリコール (PEG) 鎖を有する多成分系高分子化合物の有用性  
Functionalities of multicomponent polymers  
with Poly(ethylene glycol) chains for medical and industrial materials.
- 反社会的行動と脳の栄養
- 低水温飼育下でのシロザケ飼料への魚油添加効果

## 特別寄稿

- 立効散の歯科領域への応用について

## 酒たちの来た道

- 酒造りの文明史①

## 隔月連載

- 組織の活性化と人材の育成  
Improving the working environment and nurturing human resources :  
新たなスタートを迎えるにあたって  
At the time of welcoming the new academic year

## News Release

- 希少糖含有シロップレアシュガースウィートとヨード卵・光等が和山椒をテーマにコラボレートした食品を紹介



### 論 説

- テアデノール含有茶がヒトの肥満改善におよぼす影響  
..... 鈴木直子, 山本和雄, 河村傳兵衛, 高良毅, 池谷翼, 渡邊知佳子, 宮崎均 1
  
- キチンナノファイバーの機能性食品への応用  
Applications of chitin nanofibers for functional foods  
..... 東和生, 大崎智弘, 岡本芳晴, 齋本博之, 伊福伸介 7
  
- スペクトルイメージングの食品検査への応用  
..... 蔦瑞樹 14
  
- ハナビラタケ BIO MH-3 のがん患者のリンパ球に対する作用  
..... 前原賢一 21
  
- ポリエチレングリコール (PEG) 鎖を有する  
多成分系高分子化合物の有用性  
Functionalities of multicomponent polymers  
with Poly(ethylene glycol) chains for medical and industrial materials.  
..... 飯島道弘 28
  
- 反社会的行動と脳の栄養  
..... 藤田哲 39
  
- 低水温飼育下でのシロザケ飼料への魚油添加効果  
..... 大橋勝彦, 酒本秀一 47

### 特別寄稿

- 立効散の歯科領域への応用について

..... 堀江 憲夫 61

### 酒たちの来た道

- 酒造りの文明史①

..... 古賀 邦正 70

### 隔月連載

- 組織の活性化と人材育成～

新たなスタートを迎えるにあたって

At the time of welcoming the new academic year

..... 坂上 宏 83

### News Release

- 希少糖含有シロップレアシュガースウィートとヨード卵・光等が  
和山椒をテーマにコラボレートした食品を紹介 (松谷化学工業株式会社)

..... 前付 6

.....

## 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

**新発売!** 乳製品にベストマッチな調味料  
**コクベス**  
ラクティックイーストエキス  
乳加工品・製パン・製菓・チーズ・バターへの  
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。

**DM** 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

酵母エキス系調味料  
**コクベス**

new 発酵調味料  
**D&M**  
ディアンドエム

セラチン&小麦グルテン  
酵素分解調味料  
**エンザップ**

# テアデノール含有茶が ヒトの肥満改善におよぼす影響

鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)<sup>1</sup> 山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)<sup>1</sup>  
河村 傳兵衛 (KAWAMURA Denbei)<sup>2</sup> 高良 毅 (TAKARA Tsuyoshi)<sup>3</sup>  
池谷 翼 (IKEYA Tsubasa)<sup>4</sup> 渡邊 知佳子 (WATANABE Chikako)<sup>4</sup> 宮崎 均 (MIYAZAKI Hitoshi)<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 株式会社オルトメディコ

<sup>2</sup> 株式会社 RIVERSON

<sup>3</sup> 医療法人社団盛心会 タカラクリニック

<sup>4</sup> 筑波大学 生命環境系

Key Words : テアデノール アディポネクチン 抗肥満 体脂肪 生活習慣病 予防医学 臨床試験

## 要旨

本試験では、ロゼ茶から抽出したテアデノールのヒトにおける肥満改善効果をパイロット試験にて評価した。BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上で健康状態に問題のない者 10 名を募集した。摂取前に検査 1 を、摂取開始 6 週後に検査 2 を、12 週後に検査 3 を実施した。摂取期間は 12 週間であり、試験参加者は、1 日あたり 1 本 500 mL のテアデノール含有茶を 2 本摂取した。検査 1 と検査 3 の間、試験参加者はテアデノール含有茶を摂取する他は、それまでの食生活および生活習慣から逸脱しないよう通常通りの生活を送らせた。主要アウトカムはアディポネクチンであり、副次的アウトカムは臍部横断面の脂肪面積、血中脂質、体重、BMI、体脂肪率であった。検査 1 と検査 3 の間に、アディポネクチンは有意に増加し ( $p = 0.047$ )、臍部横断面の全体脂肪面積は有意に減少した ( $p = 0.041$ )。本試験の結果よりテアデノール含有茶の継続摂取がアディポネクチンを増加させ、脂肪量を減少させる可能性があると考えられ、ヒトの肥満を改善することが示唆された。

## はじめに

肥満は体脂肪量が過剰な状態になり、糖尿病、高血圧症、脂質異常症などのメタボリックシンドロームに関連する様々な疾病を引き起こし、動脈硬化やがんの将来的な罹患に関連するといわれている<sup>1,2)</sup>。体重の過剰な増加は運動器障害やそれに起因する ADL (activities of daily living) 障害につながるため<sup>3)</sup>、肥満を改善・予防することが予防医学的観点から重要である。

昨今では、肥満改善を謳った健康食品やサプリメントが大きな市場を獲得しているが、科学的証拠が乏しいのが現状である。よって、肥満改善を目的とした健康食品やサプリメントのヒトを用いた検証は有用である。

ヒトの肥満の指標の 1 つとしてアディポネクチンがあげられる。アディポネクチンは脂肪細胞が分泌するアディポカインの 1 種<sup>4)</sup>であり AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMP-

連絡先：〒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

鈴木直子

E-mail : nao@orthomedico.jp

Tel : 03-3818-0610

Fax : 03-3818-0617

activated protein kinase : AMPK) と  $\alpha$  型ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体 (peroxisome proliferator activated receptor- $\alpha$  : PPAR $\alpha$ ) の活性化を亢進させ、エネルギーの恒常性とインスリンへの感受性を調整する。肝臓では脂肪酸の燃焼が促進され、糖新生が抑制され、骨格筋では脂肪酸の燃焼や糖の取り込みが促進されるといわれている。これは、ヒトのアディポネクチンの発現量を調べることにより、サプリメント等を摂取した際の脂質代謝や肥満改善を評価できることを示す。

肥満項目を改善すると考えられる食品成分として、フラボノイドが一般によく知られているが、近年、その一種のポリフェノールとして微生物制御発酵茶に含有されているテアデノール A, テアデノール B が発見された<sup>5)</sup>。テアデノール A は、アディポネクチンの発現量を増加させると共に、血中グルコース濃度と関連するといわれるプロテインチロシンホスファターゼ 1B (protein tyrosine phosphatase 1B : PTP1B) の発現を抑制すると考えられている。マウスを用いた動物実験の先行研究では、PTP1B がインスリン抵抗性や糖尿病<sup>6-8)</sup> と関連することが示されており、PTP1B の 1 塩基多型 (single-nucleotide polymorphisms SNPs) がインスリン感受性や血中グルコース濃度に影響を与えている<sup>9, 10)</sup>。また赤ワインに含まれるレスベラトロールが肝臓での PTP1B の発現量を低下させることによりインスリン感受性を改善する<sup>11)</sup>。すなわち、テアデノールの摂取は PTP1B の発現量を低下させ、肥満改善への有用性が推測できる。さらにラット使用の動物実験では、テアデノール含有茶含有食を摂取すると、アディポネクチンと HDL コレステロールの増加、臓器周辺脂肪量の低下が示されている (河村ら、未発表データ)。さらに肥満・糖尿病モデルマウスを用いた実験で、テアデノールが脂肪組織のアディポネクチン発現量の低下を改善するデータが得られている (宮崎、河村、未発表データ)。しかしながら、ヒトへのテアデノール摂取の影響を検討した研究はこれまでにない。

本研究では、テアデノールを含有した微生物制御発酵茶をとりあげる。テアデノールを含有した微生物制御発酵茶成分の摂取は、アディポネクチンの発現量を増加させ、HDL- コレステロールなど血中脂質を改善させることが動物実験で示されていることから、ヒトの肥満改善にも影響を与える可能性がある。本研究は、ヒトを対象として、テアデノールを含有した微生物制御発酵茶を持続的に摂取した際のアディポネクチン、臍部横断面の脂肪面積、血中脂質、身体測定項目を評価することにより、テアデノール摂取によるヒトの肥満改善への影響を検証することを目的とし、オープン試験を実施した。

## 方法

### 1. 試験デザイン

本試験は、オープン試験で実施した。

### 2. 倫理的配慮

本試験は、ヘルシンキ宣言 (1964 年採択、2004 年追加、2008 年修正) の趣旨に則り、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 : 小申 晃) の承認を受けた。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、試験参加について自由意志による同意をした者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。本試験では、10 名を試験参加者とした。

### 3. 試験参加者

#### 3-1. 試験参加者選定基準

BMI が  $25 \text{ kg/m}^2$  以上の日本人成人男女

#### 3-2. 試験参加者除外基準

- ・心不全、心筋梗塞などの治療の既往歴がある者。
- ・疾患等による除外 (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)。

- ・医薬品(漢方薬を含む)を常用している者。
- ・アレルギー(試験食品関連食品・医薬品)がある者。
- ・妊娠中あるいは試験期間中に妊娠する可能性のある者、および授乳中の者。
- ・3ヶ月以内に他の臨床試験に参加した者または現在参加している者。
- ・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。

### 3-3. データの収集

2012年7月9日から10月26日の間に医療法人社団盛心会タカラクリニック(東京都品川区)でデータ収集した。

## 4. 試験食品

試験飲料はテアデノール含有茶であった。用法は、試験参加者には1日当たり500 mLのテアデノール含有茶を2本摂取させた。試験飲料は、株式会社 RIVERSON が提供し、株式会社 オルトメディコが試験参加者に配送した。

## 5. 測定項目

### 5-1. 主要エンドポイント

試験参加者から約20 mLの採血を行ない、アディポネクチンの発現量を評価した。血液サンプルの分析は、三菱化学メディエンス株式会社(現株式会社 LSI メディエンス)に委託した。

### 5-2. 副次的エンドポイント

#### 5-2-1. 腹部 CT

X線CT撮影により、臍部横断面の脂肪面積を測定した。検査項目は全体脂肪面積、皮下脂肪面積、内臓脂肪面積であった。

#### 5-2-2. 血中脂質

検査項目は総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、中性脂肪、遊離脂肪酸であった。

#### 5-2-3. 身体測定・理学検査

身体測定・理学検査における評価項目は、体重、BMI、体脂肪率、腹囲であった。

### 5-3. 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、身体測定・理学検査、尿検査、末梢血液検査および内科的検査を実施した。

身体測定の評価項目は、身長、血圧、心拍数であった。

尿検査においては、ブドウ糖、蛋白、ビリルビン、pH、比重、潜血、ケトン体、亜硝酸塩、白血球を評価した。

末梢血液検査として、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、直接ビリルビン、間接ビリルビン、コリンエステラーゼ、ZTT、総蛋白、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、CK、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、血清鉄、血清アミラーゼ、グルコース、ヘモグロビンA1c、グリコアルブミンを測定した。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。

内科的検査として、睡眠不足、便の状況、便の形状、排便時の感覚、頭痛、めまい、腹痛、食欲不振、吐き気、生理日・生理周期(女性のみ)、その他の主訴の有無を問診にて評価した。

## 6. 手続き

本試験では、摂取前(検査1)、摂取開始6週間後(検査2)、摂取開始12週間後(検査3)の3回、来院検査を実施した。

摂取前の検査1において、試験参加者は来院時、試験参加者は身体測定・理学検査、尿検査、血液検査を実施し、リッカート質問紙への回答を求めた。全ての項目が終了した後、試験参加者に試験運営上の連絡事項を再度、教示した。

テアデノール含有茶の摂取を開始させ、試験参加者は指定飲料を摂取すること以外は普段通りの日常生活を送った。摂取開始から6週間後に検査2を実施し、12週間後の摂取終了時に

検査3を実施した。

## 7. 統計解析

検査ポイント（検査1，検査2，検査3）の多重性を考慮し，Bonferroni の補正によって有意水準を調節した上で Wilcoxon の符号順位和検定を実施した。統計解析は，危険率を5%に設定し，IBM SPSS ver. 18.0（LEAD Technologies, Inc., IBM）を用いた。

## 結果

### 1. 解析対象者

本試験には10名がエントリーし，試験参加者のうち全員が試験を完遂した。最終的な解析対象者は10名（男性7名，女性3名：45.4 ± 8.9歳）であった。

### 2. アディポネクチン

アディポネクチン測定結果を表1に示す。検査1と検査3におけるアディポネクチンの平均値と標準偏差の結果では，テアデノール含有茶摂取後に有意に増加することが示された（ $p = 0.047$ ，表1）。

### 3. 腹部CT

腹部CTの測定結果を表2に示す。検査1と検査3における腹部CTの平均値と標準偏差の結果では，臍部横断面の全体脂肪面積が有意に減少することが示された（ $p = 0.041$ ，表2）。

### 4. 血中脂質

血中脂質の測定結果を表3に示す。検査1と検査3における血中脂質の平均値と標準偏差の

表1 アディポネクチンの測定値（平均 ± 標準偏差）

検査項目	単位	検査1	検査2	$p$	検査3	$p$
アディポネクチン	μg/mL	5.7 ± 2.2	6.1 ± 2.2	0.264	6.5 ± 2.6	0.047

表2 腹部CTによる脂肪面積の測定値（平均 ± 標準偏差）

検査項目	単位	検査1	検査2	$p$	検査3	$p$
全体脂肪面積	cm <sup>2</sup>	332.1 ± 97.3	329.3 ± 100.0	1.000	326.5 ± 99.3	0.041
内臓脂肪面積	cm <sup>2</sup>	108.3 ± 23.2	108.3 ± 35.0	1.000	105.0 ± 27.2	1.000
皮下脂肪面積	cm <sup>2</sup>	223.9 ± 95.4	221.0 ± 94.8	0.059	221.4 ± 97.4	0.551

表3 血中脂質の測定値（平均 ± 標準偏差）

検査項目	単位	検査1	検査2	$p$	検査3	$p$
総コレステロール	mg/dL	209.8 ± 34.6	214.1 ± 31.4	0.861	211.1 ± 37.5	1.000
HDL-コレステロール	mg/dL	57.4 ± 7.5	59.6 ± 12.1	1.000	60.5 ± 15.2	1.000
LDL-コレステロール	mg/dL	119.5 ± 20.5	125.0 ± 25.1	0.246	122.7 ± 36.3	1.000
LDL/HDL	-	2.1 ± 0.6	2.2 ± 0.7	0.967	2.1 ± 0.8	1.000
中性脂肪	mg/dL	141.3 ± 128.0	145.9 ± 109.3	1.000	132.9 ± 87.5	1.000
遊離脂肪酸	mEq/L	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.246	0.8 ± 0.3	1.000

表4 身体測定の測定値（平均 ± 標準偏差）

検査項目	単位	検査1	検査2	$p$	検査3	$p$
体重	kg	74.5 ± 8.7	74.4 ± 9.1	1.000	74.8 ± 9.2	1.000
BMI	kg/m <sup>2</sup>	27.4 ± 2.3	27.4 ± 2.5	1.000	27.5 ± 2.5	1.000
体脂肪率	%	27.7 ± 6.4	28.0 ± 7.0	1.000	28.9 ± 6.8	0.064
腹囲	cm	94.2 ± 7.3	94.0 ± 7.0	1.000	94.0 ± 7.2	1.000

結果では、HDL- コレステロールが増加する傾向が示されたが、有意差は認められなかった ( $p = 1.000$ , 表 3)。

## 5. 身体測定

身体測定の測定結果を表 4 に示す。いずれの項目も有意差が認められなかった。

## 6. 安全性項目

いずれの項目からも医学的に問題のある変動は認められなかった (data not shown)。

## 考 察

本試験は、オープンデザインによって、ヒトが一般飲料であるテアデノール含有茶を 12 週間持続的に摂取することによる肥満関連項目の変化を検証した。テアデノール含有茶の持続的摂取の結果、ヒトの血中アディポネクチンが増加し、臍部横断面の全体脂肪面積の改善が認められた。健康食品やサプリメントの機能性評価は、食生活から疾病罹患を予防する上で必要である。ポリフェノールがヒトや動物の肥満改善に影響することがよく知られている。テアデノール A, B は新しく見出されたポリフェノール類であるが、その後プアール茶の多くに含まれていることが確認された。本研究はテアデノール摂取の影響を推定した最初のヒト臨床試験である。

アディポネクチンは摂取前と比較して摂取 12 週後に有意な増加が認められており、テアデノールを長期間摂取することがヒトの血中アディポネクチン濃度に影響を与えられられる。ヒトを対象とした先行研究では、肥満者やメタボリックシンドローム患者のアディポネクチンは低量であることが認められている<sup>13,14)</sup>。培養細胞を用いた実験で、テアデノールが前駆細胞からの脂肪細胞への分化を抑制すること、脂肪細胞のアディポネクチン発現量を増加しインスリン抵抗性に関わる PTP1B の発現量を低下させること、培養脂肪細胞の肥大化によるアディポネクチン発現量の低下を改善することを

著者らは見出している (未発表データ)。肥満・糖尿病モデルマウスを用いた実験においても、テアデノール摂取による脂肪組織のアディポネクチン発現量の増加、体重増加の抑制、血糖値の低下を観察している (未発表データ)。本試験では、体重に有意な変動は認められなかったものの、臍部横断面の全体脂肪面積が有意に低下している。したがって本試験においてテアデノール摂取による血中アディポネクチン含量が増加したことは、ヒトにおいても培養細胞および実験動物と同様の働きをテアデノールが有する可能性を示唆するものと考えられる。

本研究では、肥満に関連する項目として血中脂質の変動を評価した。アディポネクチンの増加が血中脂質に及ぼす影響は先行研究により示されており、中性脂肪や LDL- コレステロールの減少、HDL- コレステロールの増加が示されている<sup>12,13,15)</sup>。しかし、本研究では血中脂質の各項目で有意な増減は認めることができなかったため、対象者を増やした研究を行い検証する必要がある。

身体測定の肥満関連項目はテアデノール摂取の影響が認められなかった。先行研究ではアディポネクチンと BMI の関連が認められないという報告<sup>12)</sup> とアディポネクチンと BMI には負の相関が認められるという報告がある<sup>13)</sup>。先行研究の対象はメタボリックシンドローム女性患者や 1 型糖尿病患者であり、また過体重者にアディポネクチン活性が認められたとする報告<sup>16)</sup> もあり、今後、対象の特性を精査して検討する必要があるかもしれない。

アディポネクチンと生活習慣病の関係を示したモデル<sup>6)</sup> によると、アディポネクチンの遺伝子多型や肥満により、アディポネクチンが欠乏する。その結果、インスリン抵抗性や 2 型糖尿病、メタボリックシンドロームが生じ、動脈硬化の発症に繋がる。つまり、アディポネクチンの欠乏により、生活習慣病のリスクが高まることを示唆されている<sup>6)</sup>。本研究で示された、テアデノール摂取によるアディポネクチンの増加は、テアデノール摂取が生活習慣病の罹患率

を改善させることを示唆している。

本研究では、テアデノールを含有した微生物制御発酵茶を持続的に摂取することによりアディポネクチンの増加が認められた。また、アディポネクチンの増加に付随して全体脂肪面積が減少することで肥満を軽減する可能性が示唆された。しかし、血中脂質の項目や体重に変化が認められなかったことは、ポリフェノール撰

取の先行研究に因る結果と一致しないためさらなる検証を重ねる必要がある。今後、本研究の結果を基に対照群を用いたランダム化比較試験を行う。

(利益相反)

本試験の実施にあたり、株式会社 RIVERSON より試験サンプルの提供を受けた。

## 参考文献

1. Matsuda M and Shimomura I: Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract* **7**: e330-341, 2013.
2. Alley DE and Chang VW: The changing relationship of obesity and disability, 1988-2004. *JAMA* **298**: 2020-2027, 2007.
3. Ling SM, Xue QL, Simonsick EM *et al*: Transitions to mobility difficulty associated with lower extremity osteoarthritis in high functioning older women: longitudinal data from the Women's Health and Aging Study II. *Arthritis Rheum* **15**: 256-263, 2006.
4. Kadowaki T, Ymauchi T, Kubota N *et al*: Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* **16**: 1784-1792, 2006.
5. Wulandari RA, Amano M, Yanagita T, *et al*: New phenolic compounds from *Camellia sinensis* L. leaves fermented with *Aspergillus* sp. *J Nat Med* **65**: 594-597, 2011.
6. Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, *et al*: Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science* **283**: 1544-1548, 1999.
7. Cheng A, Uetani N, Simoncic PD, *et al*: Attenuation of leptin action and regulation of obesity by protein tyrosine phosphatase 1B. *Dev Cell* **2**: 497-503, 2002.
8. Zabolotny JM, Bence-Hanulec KK, Stricker-Krongrad A, *et al*: PTP1B regulates leptin signal transduction *in vivo*. *Dev Cell* **2**: 489-495, 2002.
9. Di Paola R, Frittitta L, Miscio G, *et al*: A variation in 3' UTR of hPTP1B increases specific gene expression and associates with insulin resistance. *Am J Hum Genet* **70**: 806-812, 2002.
10. Bento JL, Palmer ND, Mychaleckyj JC, *et al*: Association of protein tyrosine phosphatase 1B gene polymorphisms with type 2 diabetes. *Diabetes* **53**: 3007-3012, 2004.
11. Sun C, Zhang F, Ge X, *et al*: SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metab* **6**: 307-319, 2007.
12. Chedraui P, Faustino R, Escobar GS, *et al*: Circulating leptin, resistin, adiponectin, visfatin, adiponectin and ghrelin levels and insulin resistance in postmenopausal women with and without the metabolic syndrome. *Maturitas* **79**: 86-90, 2014.
13. Timar R, Timar B, Degeratu D, *et al*: Metabolic syndrome, adiponectin and proinflammatory status in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Int Med Res* **42**: 1131-1138, 2014.
14. Jorven J, Espinel E, Rull A *et al*: Plant-derived polyphenols regulate expression of miRNA paralogs miR-103/107 and miR-122 and prevent diet-induced fatty liver disease in hyperlipidemic mice. *Biochim Biophys Acta* **1820**: 894-899, 2012.
15. Costa MD, Silva PD, Gonçalves Reis CE, *et al*: Improved metabolic response after 16 weeks of calorie-restricted low-glycaemic index diet and metformin in impaired glucose tolerance subjects. *Nutr Hosp* **29**: 1081-1087, 2014.
16. Koh SJ, Hyun YJ, Choi SY, *et al*: Influence of age and visceral fat area on plasma adiponectin concentrations in women with normal glucose tolerance. *Clin Chim Acta* **389**: 45-50, 2008.

# キチンナノファイバーの機能性食品への応用

## Applications of chitin nanofibers for functional foods

東 和生 (AZUMA Kazuo)<sup>1</sup> 大崎 智弘 (OSAKI Tomohiro)<sup>1</sup> 岡本 芳晴 (OKAMOTO Yoshiharu)<sup>1</sup>  
齋本 博之 (SAIMOTO Hiroyuki)<sup>2</sup> 伊福 伸介 (IFUKU Shinsuke)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 鳥取大学農学部共同獣医学科 臨床獣医学講座

<sup>2</sup> 鳥取大学工学研究科 化学・応用生物工学専攻

Key Words : キチンナノファイバー 表面脱アセチル化キチンナノファイバー 抗炎症 抗肥満  
機能性食品

### 要旨

近年、キチンの繊維径を細く (10-20nm) した、キチンナノファイバー (キチン NF) の作製が容易に可能となった。キチン NF 経口摂取によって、実験的潰瘍性大腸炎の発症抑制が可能であることが明らかとなった。キチン NF 経口摂取は大腸での Nuclear factor- $\kappa$ B の活性化を抑制させた。また、キチン NF の表面を脱アセチル化 (キトサン化) させた表面脱アセチル化キチン NF 経口摂取は、抗肥満効果を有することが実験的肥満モデルにて明らかとなった。特に、表面脱アセチル化キチン NF は体重増加、血中レプチン濃度の上昇並びに肝臓への脂肪滴沈着を抑制させた。これらの結果は、キチン NF あるいは表面脱アセチル化キチン NF が機能性食品として有用である可能性を示している。今後は、ヒトでの臨床試験や作用機序の解明が求められる。

### はじめに

キチンはカニ・エビ殻をはじめ、菌類、昆虫類の外骨格等に含まれる多糖である<sup>1)</sup>。天然では、微細繊維 (ナノファイバー) が何層にも重なって存在している<sup>2)</sup>。一般的に、キチンは水に溶解しないため、脱アセチル化処理を行ったキトサンの利用が行われてきた。近年、キチンに化学的・物理的処理を加えることで、キチンをナノファイバー化することに成功している。特に Ifuku らは、酸と解繊処理によってより簡単に直径 10-20nm のキチンナノファイバー (キ

チン NF) の作製に成功している<sup>3)</sup> (図 1)。キチンのナノファイバー化は、表面積を増加させ、水に均一に分散することを可能にした。キチン NF は医学、農学、工学など様々な分野への応用が期待されている<sup>2)</sup>。キチン・キトサンは従前より食品分野での応用が盛んであり、キチン NF の応用も大きく期待されている。筆者らは動物試験にて、キチン NF の食品分野への応用の有用性を報告している。本稿では、それらの結果を概説する。

Corresponding author : 東 和生 (Kazuo Azuma)

連絡先 : 〒 680-8533 鳥取県鳥取市湖山南 4 丁目 101

鳥取大学農学部 共同獣医学科 臨床獣医学専攻

E-mail : kazu-azuma@muses.tottori-u.ac.jp

Tel/Fax : 0857 - 31 - 5433

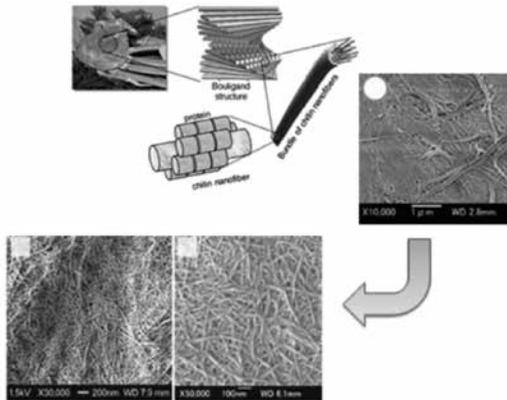


図1 キチンナノファイバー

### 1. 炎症性腸疾患モデルにおけるキチンNFの抗炎症効果

炎症性腸疾患はクローン病と潰瘍性大腸炎をはじめとする腸管内の慢性炎症疾患の総称であり<sup>4)</sup>、我が国においても患者数は13万人を超えると報告されている。治療には投薬が行われるが、治療費が高額であること、薬の副作用など課題も残されている<sup>4)</sup>。潰瘍性大腸炎モデルとしてデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 投

与によるモデルを用いてキチンNFの効果を検討した<sup>5-7)</sup>。

C57BL/6 マウス (メス, 6週齢) に対して3%DSS水溶液を投与させ、大腸炎の臨床症状 (体重減少, 下痢, 血便) をスコア化した。試験群はコントロール (大腸炎群), キチンNF (大腸炎+キチンNF0.1%分散液摂取) 群およびキチンPS (大腸炎+0.1%キチン懸濁液摂取) 群の3群とした。DSS投与開始を0日目とし、キチンNFおよびキチンPS群ではその7日前よりそれぞれキチンNF並びにキチンPS投与を開始した。結果は表1に示した。コントロールおよびキチンPS群では、3日目よりスコアの上昇が見られ、スコアは次第に上昇した。その一方でキチンNF群では、スコア上昇はコントロールおよびキチンPS群と比較して有意に抑制された<sup>5)</sup>。

6日目における大腸組織所見 (HE染色) を図2に示した。コントロールおよびキチンPS群では、大腸粘膜上皮への炎症細胞の浸潤、上皮の崩壊・潰瘍並びに粘膜下組織の水腫が観察された。キチンNF群では、同様の所見が観察

表1 潰瘍性大腸炎臨床スコアの変化

	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6
Control	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.2	1.1 ± 0.4	3.6 ± 0.3	6.9 ± 0.5
Chitin-NF	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.1*	2.3 ± 0.3*†	5.1 ± 0.4*‡
Chitin-PS	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.2	1.0 ± 0.4	4.0 ± 0.5	7.0 ± 0.8

臨床スコアは体重減少, 下痢便および血便の程度に基づき0-9点でスコア化された。結果は平均値±標準誤差で示した。\*: コントロール群と比較して $p < 0.05$ , †: キチン-PS群と比較して $p < 0.01$ , ‡: キチン-PS群と比較して $p < 0.05$ 。

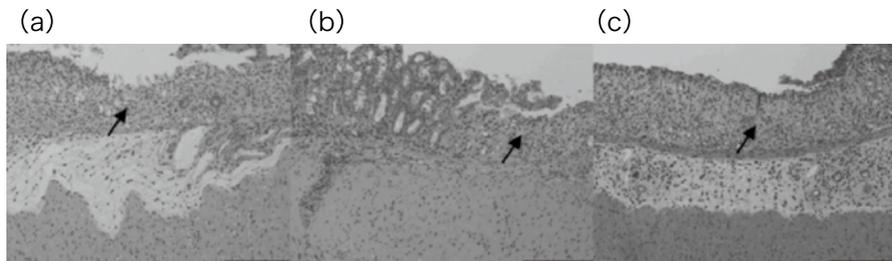


図2 キチンNF経口投与による大腸上皮の変化

結果は第6日目における各群より1匹の代表的な所見を示している。矢印は大腸粘膜の崩壊を示している。a: コントロール群, b: キチンNF群, c: キチンPS群。スケールバーは100 μmを示している。

されるものの軽度であった。大腸上皮の損傷をスコア化した結果を図3に示した。第5日目において、キチンNF群ではコントロール群と比較してスコアは有意に低値を示した。第6日目には、キチンNF群でコントロールおよびキチンPS群と比較してスコアは有意に低値を示した。また、酸化ストレスマーカーの一種であるミエロペルオキシダーゼ(MPO)陽性細胞数を計数した(図4)。第3,5および6日目においてキチンNF群では、コントロールおよびキチンPS群と比較して有意に減少していた<sup>5)</sup>。

炎症反応において中心的な役割を果たす nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) の免疫組織化学染色結果(第5日目)を図5に示した。コントロールおよびキチンPS群では、陽性箇所が多数観察された。その一方で、キチンNF群では、コントロールおよびキチンPS群と比較して有意に陽性面積は減少した。同様に、キチンNF群では、コントロールおよびキチンPS群と比較して大腸の線維化を顕著に抑制した。また、キチンNF群では、血清中 interleukin-6 (IL-6) および monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) 濃度がコントロール群と比較して有意に減少していた<sup>6)</sup>。

キチンには $\alpha$ 構造と $\beta$ 構造が存在している。一般にカニ・エビ殻の主成分と

なっているキチンは $\alpha$ 構造、イカ甲の主成分となっているキチンは $\beta$ 構造である<sup>8)</sup>。我々は、潰瘍性大腸炎モデルを用いて、 $\alpha$ および $\beta$ 構造の違いによる抗炎症効果を比較した。 $\alpha$ -キチンNFは抗炎症効果を有したが、 $\beta$ -キチンNFには抗炎症効果が認められなかった<sup>7)</sup>。

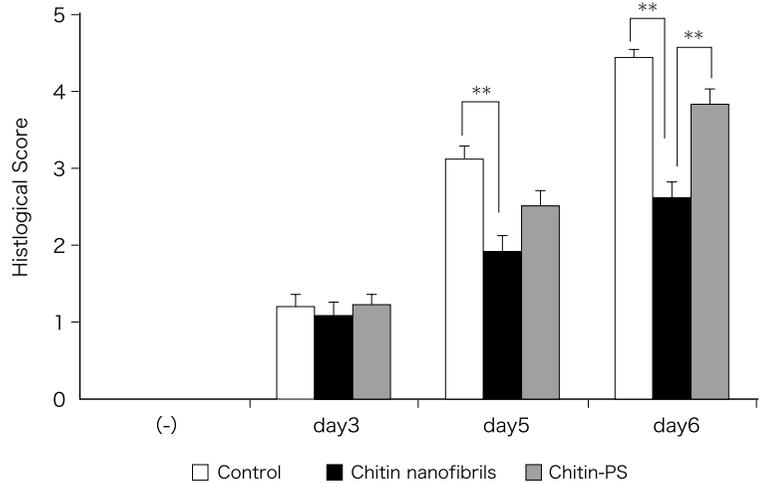


図3 キチンNF経口投与による組織損傷スコアの変化

各個体に関して、大腸の損傷度合いを0-5点でスコア化した。結果は平均値±標準誤差を示している。\*\* :  $p < 0.01$ , \* :  $p < 0.05$

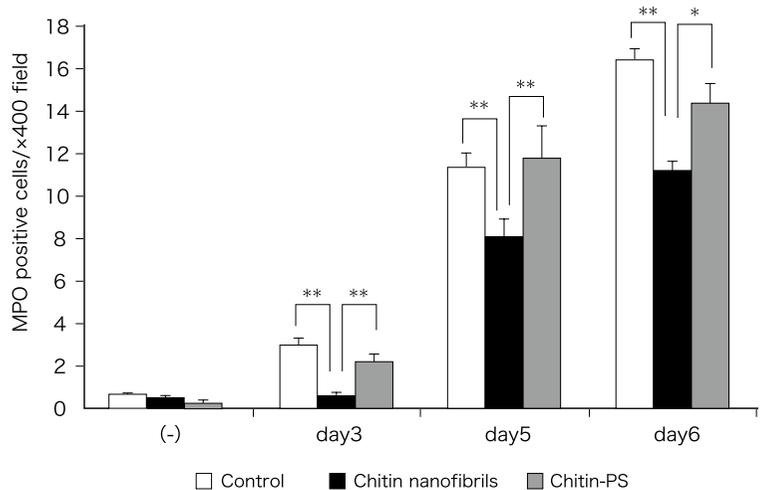


図4 キチンNF経口投与による大腸ミエロペルオキシダーゼ陽性細胞数の変化

各個体に関して、ミエロペルオキシダーゼ陽性細胞数を計数した。結果は平均値±標準誤差を示している。\*\* :  $p < 0.01$ , \* :  $p < 0.05$

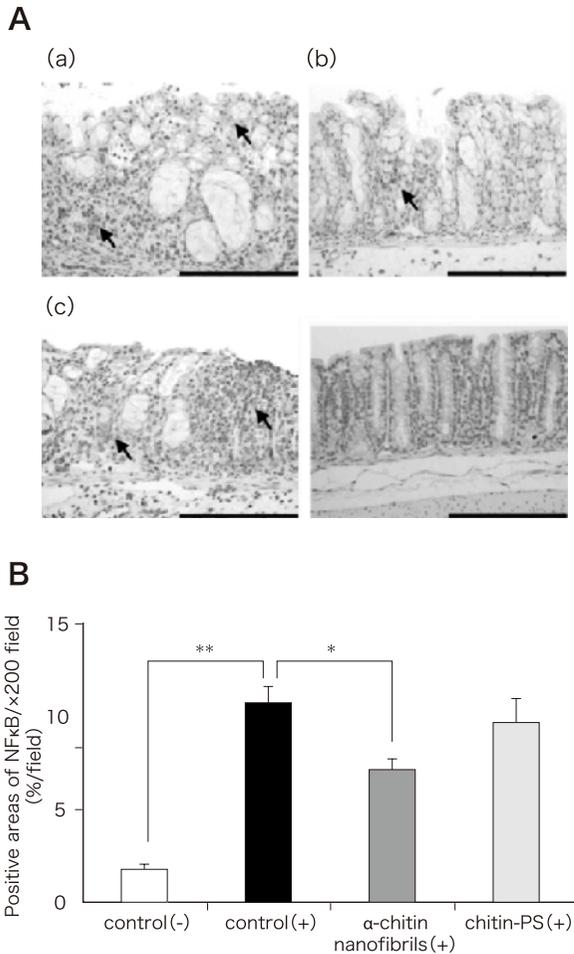


図5 キチン NF 経口投与が大腸 NF-κB に与える影響

A: 結果は第5日目における各群より1匹の代表的な所見を示している。矢印はNF-κB陽性部位を示している。a: コントロール群, b: キチンNF群, c: キチンPS群。スケールバーは100 μmを示している。

NF-κBは、炎症反応で中心的役割を果たすたんぱく質の一種であり、活性化されるとリンパ球、好中球および単球などの炎症性細胞にシグナルを伝達する。活性化された炎症性細胞は、大腸粘膜上皮に浸潤し、大腸粘膜の破壊が起こる<sup>9)</sup>。炎症性細胞からはIL-6をはじめとするサイトカインやMCP-1などのケモカインが放出され、それらが炎症性細胞をさらに大腸上皮に遊走させ、負の悪循環に陥る<sup>10)</sup>。また、炎症の持続は線維化を誘導する<sup>11)</sup>。今回の結果は、キチンNF経口摂取により大腸のNF-κB

活性が抑制され抗炎症効果が発揮されたことを示唆している。

## 2. 表面脱アセチル化キチンNFの抗肥満効果

キチンNFは、様々な処理を行うことによって、表面を化学的に変換可能である。たとえば、表面のみを脱アセチル化(キトサン化)した、表面脱アセチル化キチンNFは、キチンとキトサン両方の性質を有しており、その応用展開が期待される<sup>12)</sup>。

肥満は、我が国のみならず世界的にも患者数が増加している病態の一つで、メタボリックシンドロームと密接に関連している<sup>13)</sup>。メタボリックシンドロームは、心血管系疾患、2型糖尿病あるいは癌などのリスクファクターとなる<sup>13)</sup>。今後も世界的に肥満人口の増加が予想されており、肥満は非アルコール性肝障害(NAFLD)の主な原因の一つである<sup>14)</sup>。これまでにキトサンは、コレステロール・脂質の吸着作用、抗肥満効果、腸内環境改善効果が報告されている<sup>15)</sup>。われわれは、表面脱アセチル化キチンNFの抗肥満効果を高脂肪食負荷肥満モデルにて検討し、報告している<sup>2)</sup>。

C57BL/6マウス(オス, 6週齢)を用い、肥満はエネルギーの60%が脂質の高脂肪食(High Fat Diet 32, 日本クレア, 東京)を用いて誘発させた。表面脱アセチル化キチンNFをはじめとするサンプルは0.1%となるように水道水に混合し、自由飲水させた。高脂肪食は、サンプル投与14日前から投与開始45日目まで行い、46日目に採血後安楽死処分し、肝臓ならびに腹腔内(精巣周囲)脂肪の重量を測定した。採取した血液を用い、血液中総コレステロール(T-cho)、中性脂肪(TG)およびグルコース(Glu)濃度を測定した。さらに、ELISA法にて血中レプチン濃度を測定し、肝臓の一部はHE染色にて組織学的検索に供した。

体重の変化を図6に示した。コントロール群では、経時的に体重の増加が確認された。キチンNF経口摂取群では、コントロール群と体重変化に差異は確認されなかった。表面脱アセチル化キチンNFおよびキトサン経口摂取群では、試験期間中コントロールおよびキチンNF群と比較して体重増加は抑制された。特に表

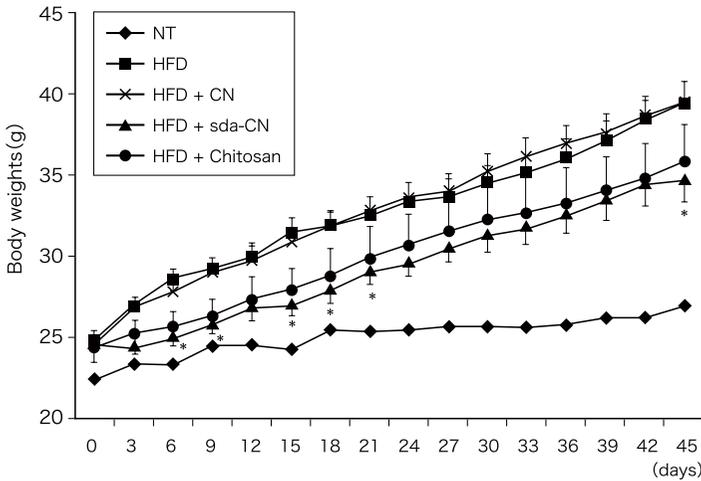


図6 表面脱アセチル化キチンNF経口投与が肥満モデルの体重増加に及ぼす影響

結果は平均値±標準誤差を示している。ND：通常食投与群，HFD：高脂肪食投与群，HFD+CN：高脂肪食+キチンNF投与群，HFD+sda-CN：高脂肪食+表面脱アセチル化キチンNF投与群，HFD+Chitosan：高脂肪食+キトサン投与群。\*：HFDおよびHFD+CN群と比較してp<0.05

表2 肝臓および腹腔内脂肪重量

	ND	HFD	HFD + CN	HFD + sda-CN	HFD + キトサン
肝臓 (g)	1.0 ± 0.1	1.8 ± 0.1	1.9 ± 0.1	1.3 ± 0.1*	1.5 ± 0.2*
精巣周囲脂肪組織 (g)	0.3 ± 0.1	2.3 ± 0.1	2.2 ± 0.2	1.5 ± 0.1*	1.5 ± 0.2*

各臓器重量を測定し、結果は平均値±標準誤差で示した。\*：コントロールおよびキチンNF (CN) 群と比較してp<0.01。CN：キチンNF，sda-CN：表面脱アセチル化キチンNF。

表3 血中T-cho, TGおよびGlu値

	ND	HFD	HFD + CN	HFD + sda-CN	HFD + Chitosan
T-Cho (mg/dL)	59.8 ± 3.9	159.4 ± 5.1	159.6 ± 4.1	142.4 ± 6.7	118.2 ± 9.5*
TG (mg/dL)	84.2 ± 3.2	99.2 ± 2.7	101.0 ± 3.2	98.6 ± 1.7	106.0 ± 7.8
Glu (mg/dL)	58.0 ± 17.6	242.6 ± 7.6	244.8 ± 10.7	209.8 ± 17.3	201.2 ± 14.3

各数値は平均値±標準誤差で示した (単位：mg/dL)。\*：コントロールおよびキチンNF (CN) 群と比較してp<0.05。CN：キチンNF，sda-CN：表面脱アセチル化キチンNF。

面脱アセチル化キチンNF摂取群では、6, 9, 15, 18 および45日目においてコントロールおよびキチンNF群と比較して有意な体重増加抑制が確認された。肝臓および腹腔内脂肪重量を表2に示した。表面脱アセチル化キチンNFおよびキトサン群において、肝臓および腹腔内臓器重量はコントロールおよびキチンNF群と比較して有意に低値を示した。血液中T-cho, TGおよびGlu濃度結果を表3に示した。表面脱アセチル化キチンNF群ではコントロール群と比較して血中T-choおよびGlu濃度は減少する傾向が見られた。キトサン群では、血中T-cho濃度はコントロールおよびキチンNF群と比較して有意に低値を示した。

血中レプチン濃度結果を図7に示した。表面脱アセチル化キチンNF群において、コントロールおよびキチンNF群と比較して血中レプチン濃度は有意に低値を示した。また、肝臓HE染色像を図8に示した。コントロールおよびキチンNF群では、肝臓への脂肪沈着が多数確認さ

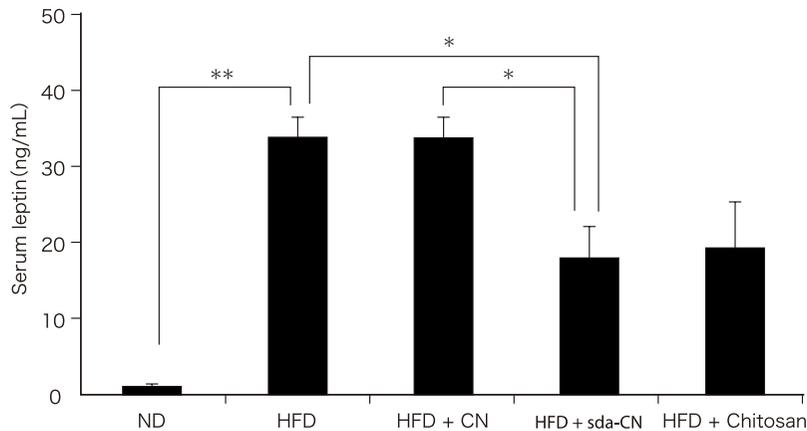


図7 表面脱アセチル化キチン NF 経口投与が血中レプチン濃度に及ぼす影響

結果は平均値±標準誤差を示している。ND：通常食投与群，HFD：高脂肪食投与群，HFD+CN：高脂肪食+キチン NF 投与群，HFD+sda-CN：高脂肪食+表面脱アセチル化キチン NF 投与群，HFD+Chitosan：高脂肪食+キトサン投与群。\*： $p<0.05$

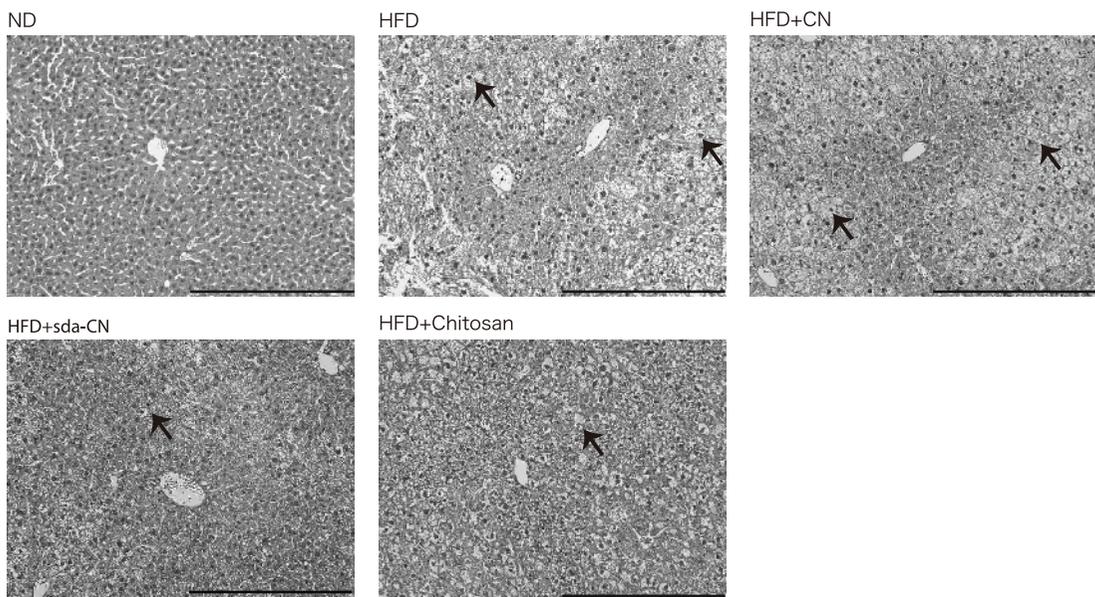


図8 表面脱アセチル化キチン NF 経口投与が肥満モデルの肝臓組織に及ぼす影響

結果は各群より1匹の代表的な所見を示している。矢印は脂肪滴の沈着を示す。ND：通常食投与群，HFD：高脂肪食投与群，HFD+CN：高脂肪食+キチン NF 投与群，HFD+sda-CN：高脂肪食+表面脱アセチル化キチン NF 投与群，HFD+Chitosan：高脂肪食+キトサン投与群。スケールバーは100  $\mu\text{m}$  を示している。

れた。表面脱アセチル化キチン NF およびキトサン群では、肝臓への脂肪沈着は抑制される傾向にあり、特に表面脱アセチル化キチン NF 群で顕著であった。

以上の結果より、表面のみを脱アセチル化(キトサン化)することによりキトサンと同等あるいはそれ以上の抗肥満効果を発揮することが明らかとなった。キトサンはその機能性の反面、

食品としてはえぐ味が残るといった問題点があった。その一方で、表面脱アセチル化キチン NF はキチンが主体であり、味は無味である。従い、従来のキトサンよりも機能性食品として優れている可能性があり、今後の応用展開が期待される。

### 3. まとめと今後の展開

これまでに筆者らは、キチン NF あるいは表面脱アセチル化キチン NF 経口摂取の有用性を報告している。しかしながら、これらの結果はすべて実験動物における結果であり、ヒトへの

応用のためにはヒトにおける臨床試験等が必要である。キチン NF の直径はナノサイズ (10-20 nm) であるが、繊維の長さはキチンと変化がないため、消化管から直接吸収される可能性は極めて低いと考えられる。また、その作用機序に関してはいまだ未知の部分も多く、作用機序解明も今後の課題として残されている。これらの課題が解決されれば、廃棄材料から、有用な線維性素材を提供できるようになり、病気の治療・予防への有効活用が可能となると考えられる。

### 参考文献

- Muzzarelli, RAA. Chitin nanostructures in living organisms. In N. Gupta (Ed.), *Chitin: formation and diagenesis*. Dordrech;Springer.2011; p.1-34.
- Azuma, K., Ifuku, S., Osaki, T., *et al.*: Preparation and Biomedical Applications of Chitin and Chitosan Nanofibers. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, **10**: 2891-2920, 2014.
- Ifuku, S., Nogi, M., Abe, K., *et al.*: Preparation of chitin nanofibers with a uniform width as alpha-chitin from crab shells. *Biomacromolecules*, **10**, 1584-1588, 2009.
- Morrison, G., Headon, B., Gibson, P.: Update in inflammatory bowel disease. *Australian Family Physician*, **38**: 956-961, 2009.
- Azuma, K., Osaki, T., Ifuku, S., *et al.*:  $\alpha$ -Chitin nanofibrils improve inflammatory and fibrosis responses in mice with inflammatory bowel disease. *Carbohydrate Polymers*, **90**: 197-200, 2012.
- Azuma, K., Osaki, T., Ifuku, S., *et al.*: A comparative study analysis of  $\alpha$ -chitin and  $\beta$ -chitin nanofibrils by using an inflammatory-bowel disease mouse model. *Journal of chitin and chitosan science*, **1**: 144-149, 2013.
- Azuma, K., Osaki, T., Wakuda, T., *et al.*: Beneficial and preventive effect of chitin nanofibrils in a dextran sulfate sodium-induced acute ulcerative colitis model. *Carbohydrate Polymers*, **87**: 1399-1403, 2012.
- Khoushab, F., Yamabhai, M.: Chitin research revisited. *Marine Drugs* **8**: 1988-2012, 2010.
- Elson, C.O., Cong, Y., McCracken, V.J., *et al.*: Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. *Immunological Reviews*, **206**: 260-276, 2005.
- Karrasch, T., Jobin, T.: NF- $\kappa$ B and the intestine: friend or foe? *Inflammatory Bowel Disease*, **14**: 114-124, 2008.
- Suzuki, K., Sun, X., Nagata, M., *et al.* Analysis of intestinal fibrosis in chronic colitis in mice induced by dextran sulfate sodium. *Pathology International* **61**: 228-238, 2011.
- Fan, Y., Saito, T., Isogai, A.: Individual chitin nano-whiskers prepared from partially deacetylated  $\alpha$ -chitin by fibril surface cationization. *Carbohydrate Polymers*, **79**: 1046-1051, 2010.
- Vucenik, I., Stains, JP.: Obesity and cancer risk: Evidence, mechanisms, and recommendations. *Annals of New York Academy of Science* **1271**: 37-43, 2012.
- Browning, JD., Szczepaniak, LS., Dobbins, R., *et al.*: Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology* **40**: 1387-1395, 2004.
- Anraku, M., Michihara, A., Yasufuku, T., *et al.*: The antioxidative and antilipidemic effects of different molecular weight chitosans in metabolic syndrome model rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **33**: 1994-1998, 2010.

# スペクトルイメージングの食品検査への応用

蔦 瑞樹 (TSUTA Mizuki)

独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所

Key Words：スペクトルイメージング 非破壊検査 食品工場 異物混入 ブルーベリー

## はじめに

食品原料や最終製品に混入する異物は特定の部位、ロット、個体等に局在している場合が多く、「何が」のみならず「どこに」存在するかを検査する必要がある。また、出荷する商品を検査する場合は非破壊で検査を行わなければならない、X線検査装置や金属探知機が多用される。近年、消費者の食品品質に対する要求が高まるにつれ、従来は異物や異常とみなされなかった対象、例えば果実由来の微小な萼・果梗等についてもクレームが来るようになってきた。これらの新たな「異物」、特に生体由来の異物についてはX線検査装置や金属探知機では検知が困難である。

食品や青果物の検査に用いられている手法の一つに、近赤外分光法や蛍光測定法等のいわゆる「光センシング」手法がある<sup>1,2)</sup>。これらの手法は物質固有の光吸収に基づいているため、同じ生体物質でもタンパク質と糖分、水分と油分等を識別することが可能であり、例えば果実の糖度を非破壊かつ高速に推定することが可能である。しかしながら、これらの手法は通常対象の一点のみを計測対象にしており、局在している異物を検出するのは困難である。

そのため、近赤外分光法や蛍光測定法を画像計測に拡張する「スペクトルイメージング」により、食品中の成分分布を可視化する研究が、近年行われるようになってきた<sup>3-6)</sup>。本稿では、スペクトルイメージングの概要について述べると共に、筆者らが取り組んできた食品検査への応用事例について紹介する。

## 1. スペクトルイメージングの概要

### 1-1. カラー画像計測との比較

図1にカラー画像計測の概念図を示す。デジタルカメラを使用する場合も肉眼で観察する

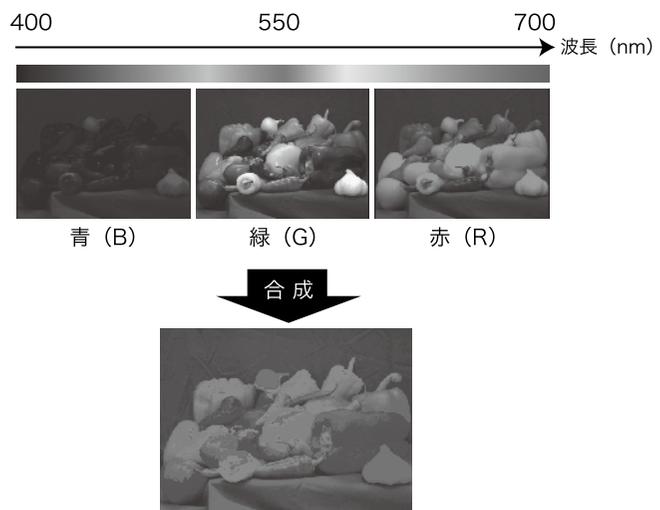


図1 カラー画像計測の概要

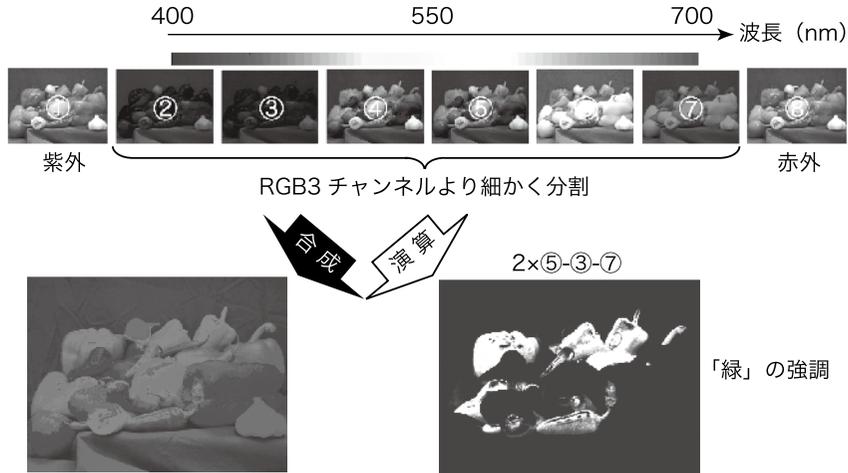


図2 スペクトルイメージングの概要

場合も、赤 (R)・緑 (G)・青 (B) 各波長の光に対応するセンサ又は錐体細胞により RGB 各色に対応した3枚の画像が得られる。これをプロセッサ上あるいは脳内で1枚の画像に合成してカラー画像が得られる。一方、図2に示すスペクトルイメージングは、3つの点においてカラー画像計測と異なる。まず、後述する分光法に応じて、RGBの3チャンネルよりも細かく波長を分割して画像を得ることができる。また、通常のデジタルカメラや肉眼で捉えることができない紫外領域や赤外領域の光を対象とすることも可能である。さらに、複数波長の画像を合成してカラー画像が得られるのはもちろん、異なる波長の画像間に四則演算等を適用し、特定の波長を強調することもできる。したがって、異物に固有の光吸収あるいは発光波長の情報を強調する画像を合成することにより、異物の局在を可視化することが可能となる。

図3に、スペクトルイメージングで得られる情報の概念図を示す。ある波長で取得した画像に着目すると、x方向とy方向の位置情報が得られる。一方、ある画素に着目すると、様々な波長における光の強さ、すなわち輝度値の情報が得られる。この波長-輝度値のグラフは「スペクトル」と呼ばれる。様々な波長で取得した画像データ全体は、「スペクトル」と「位置情報」を併せ持っていることになり、スペクトル

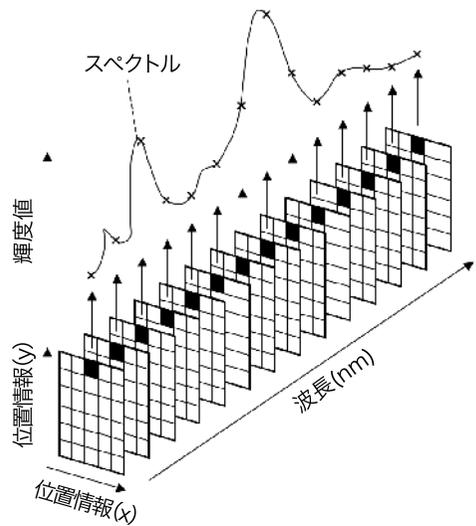


図3 ハイパースペクトル

(spectrum) を超越する (hyper) という意味で、「ハイパースペクトル (hyperspectrum)」と呼ばれる。

なお、一般的には連続した多数の波長における画像を取得する方法を「ハイパースペクトルイメージング」、飛び飛びの波長における画像を少数取得する方法を「マルチスペクトルイメージング」と呼ぶが、本稿では両者を区別せず「スペクトルイメージング」と記載することとする。

## 1-2. スペクトルイメージングにおける計測法

スペクトルイメージングは位置情報取得と分光計測を組み合わせで行われる。主な位置情報取得法を表1に示す。XY走査法は、試料の1画素に相当する範囲の吸光スペクトルを、単素子の検出器で測定する方法である。従来法と異なる点は、試料をXY方向に走査することにより、位置情報を取得する点である。常に同じ条件で計測するため、照明ムラが全くない反面、得たい画像の画素数分だけ計測を繰り返す必要があり、画像の取得に長時間を要する。一方、イメージ撮影法は、CCD素子などの面状の検出器を用い、1回の測定で位置情報を取得する方法である。画像の取得が迅速に行えるのが特徴であるが、正確な計測を行うためには、試料表面における照明ムラを補正する必要がある。また、ライン走査法（pushbroom法<sup>7)</sup>とも呼ばれる）は、撮影対象をスリット及び特殊なプリズムを通した上で面状の検出器上に投影する手法である（図4）。検出器上のスリットと平行な方向には撮影対象の一部が線上に投影され、スリットと直交するもう一方方向には連続した異なる波長で撮影した対象部位が投影される。試料をスリットと垂直な方向に走査することにより、x方向、y方向の位置情報と、スペクトル情報を合わせて取得することが可能である。XY走査法とイメージ撮影法の間の特徴を持ち、前者とよりも短時間で、後者

よりも照明ムラの少ない画像を撮影することが可能である。また、ベルトコンベア等による食品や原材料の搬送と相性が良く、工場における検査等を想定した研究開発で採用されることが多い。その反面、検出器上に投影される画像の波長校正が必要、検出器上に投影された画像の一部を用いて焦点位置を決めなければならない等、調整には手間がかかる。

一方、主な分光法には、表2に示す手法が挙げられる。バンドパスフィルタは、特定波長の光のみを透過させる特殊なフィルタである。バンドパスフィルタは安価であり、光の透過率が高く短時間の露光で画像が得られる利点がある反面、1波長につき1枚のバンドパスフィルタが必要であり、連続スペクトルの測定は困難である。また、グレーティング（回折格子）は、従来から分光計測で多用されており、連続スペクトルの測定が可能である。しかしながら、グレーティングの前に設置されたスリット

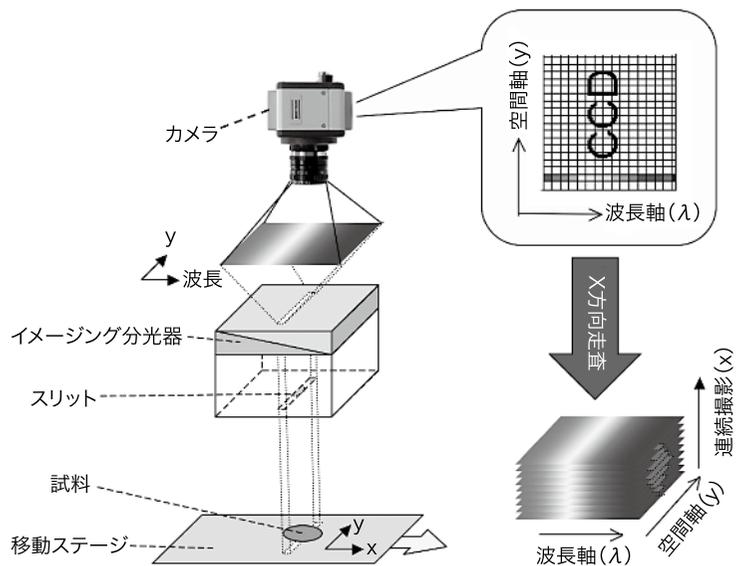


図4 ライン走査法

表1 スペクトルイメージングにおける位置情報取得

位置情報取得法	検出器形状	機械的走査	利点	欠点
XY走査法	1点	要	照明ムラなし	長時間計測
イメージ撮影法	面上に配列	不要	短時間計測	照明ムラ補正が必要
ライン走査法	線上に配列	要	加工・製造ラインとの親和性	調整の手間

表2 スペクトルイメージングにおける分光法

分光法	機械的走査	利点	欠点
バンドパスフィルタ	不要	安価・高透過率	計測波長数限定
グレーティング	要	連続スペクトル計測可能	低透過率
LCTF・AOTF	不要	連続スペクトル計測可能・高透過率	高価
イメージング分光器	不要	連続スペクトル計測可能	高価

により光量が大きく減衰するため、長時間の露光が必要となること、また、試料の空間情報が x 方向の 1 次元に制限され、2 次元の空間情報を取得するには試料を機械的に y 方向に走査する必要があるため、ハイパースペクトルの取得に時間を要するという難点がある。一方、液晶チューナブルフィルタ (Liquid Crystal Tunable Filter : LCTF) は、液晶チューニングエレメントと複屈折フィルタを組み合わせたモジュールに電圧を印加し、その電圧を変化させることにより、透過波長を任意の波長に設定可能な特殊フィルタである。通常バンドパスフィルタと異なり、1 台で連続スペクトルの測定が可能であること、50 ms 以下の短時間で透過波長を切り替えることが可能な点が特徴である。また、可動部分がなく、保守性に優れる。しかしながら、1 台数百万円と高価であることが難点として挙げられる。AOTF (Acoustic Optical Tunable Filter) は、音響光学素子に超音波を印加すると、光学素子中を伝播する超音波がグレーティングと同様の役割を果たすことを利用した分光フィルタであり、LCTF と同様の長を有する。イメージング分光器はライン操作法で用いられており、図 4 に示すようにスリット状の画像をスリットと垂直な方向に分光する機能を持っている。中でも 2 枚のプリズムでホログラム回折格子を挟み込んだ Prism Grating Prism が多用されており、連続スペクトル計測が可能である反面、比較的高価という欠点を持つ。

1-3. スペクトルイメージングにおけるデータ解析手順

図 5 に、スペクトルイメージングに

おけるデータ解析の概略を示す。まず、ハイパースペクトル中の試料部分において、異物と正常品等、検査の対象となる部分に対象領域 (Region of Interest : ROI) を設定する (図 5a)。次に、ROI 内の画素に含まれるスペクトル情報を抽出し (図 5b)、主成分分析、判別分析等の多変量解析を行い、正常部位と異物を判別するモデルを構築する (図 5c, d)。さらに、作成したモデルを、ハイパースペクトルの各画素に含まれるスペクトル情報に適用することにより、画素毎に正常か異物かの判定を行って異物の混入部位を特定する (図 5e)。最後に、異物と特定された部分を彩色することにより、試料における異物の混入部位を可視化した画像が得られる (図 5f)。なお、上記のうち ROI 設定からモデル構築までの過程はサンプリングした試料に対してのみ行い、完成したモデルを他の試料に適用することにより、解析を簡略化することが可能である。ただし、モデル構築には季節変動、

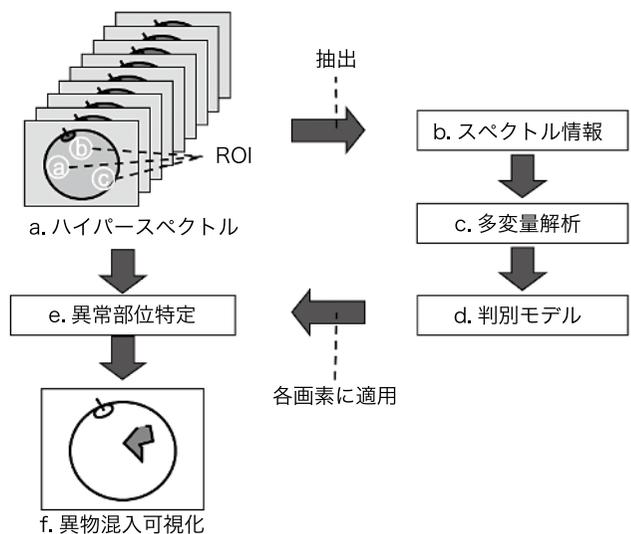


図 5 スペクトルイメージングにおけるデータ解析手順

ロット間変動等の想定しうるばらつきを全て含んだ試料を用い、また作成したモデルを未知試料に適用して予測精度を検証するなどして、モデルが十分信頼できることを確認しておく必要がある。

## 2. スペクトルイメージングの応用事例

以下では、スペクトルイメージングによる食品の検査事例として、筆者らが取り組んだブルーベリー果実中の異物検出と、海外での研究・応用事例3点について紹介する。

### 2-1. ブルーベリー果実原料中の異物検知

近年、消費者が食品の品質や安全性に大きな関心を持つようになり、ジャムやフルーツヨーグルトのソースなどの果実を加工した製品に混入した異物に対するクレームも増加している。そのため、果実加工工場では人手による目視検査を増強しているが、異物が果汁に染まり、果実とほぼ同じ色となってしまうため、異物を完全に除去することができないのが現状である。そこで筆者らは、スペクトルイメージング手法を応用して、近年機能性食品として関心が高く、輸入量も増加しているブルーベリー果実を対象に、目視検査に代わる高精度な異物検知技術の開発を試みた。

#### 2-1-1. 計測装置

図6に計測装置の概略を示す。本装置は照明装置 (Megalight50, HOYA-SCHOTT)、液晶チューナブルフィルタ (VS-VIS2-10-MC-35, Cambridge Research & Instrumentation Inc.), カメラレンズ及びモノクロ CCD カメラ (ORCA-ER-1394, 浜松ホトニクス) により構成されている。照明装置からの光はライトガイドを通じて試料に照射される。また、試料からの反射光は、液晶チューナブルフィルタにより 400-720 nm の任意の波長で分光されるため、本装置により試料のハイパースペクトルを計測することが可能である。

#### 2-1-2. 試料

冷凍された状態で輸入した米国産ブルーベ

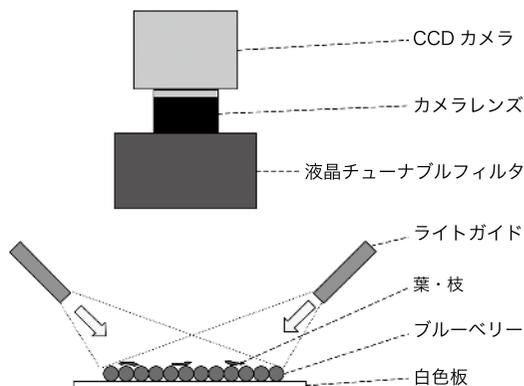


図6 異物検出のためのスペクトルイメージング装置

リー果実を用いた。適量の果実を常温で2時間放置し、解凍した。解凍の際生じる果汁を採取し、これに異物として用意した小石、毛髪、葉、枝、虫を1時間浸漬し、果汁の色を付けた。これを、「異物が果汁の色に染まり、肉眼ではほとんど識別できない」という加工現場の状況を再現するためのモデル試料とした。

#### 2-1-3. 分光画像の取得

図6に示すように、セラミック製標準白色板を計測装置の下に置き、白色板表面をなるべく均一に照明するよう、照明装置の位置を調整した。この状態で白色板の画像を 405 ~ 720 nm の範囲で、5 nm おきに計 64 枚撮影した。次に、白色板の代わりにバランスディッシュ (D-M, イナ・オプティカ) を置き、その上に解凍したブルーベリー果実と染色した異物を乗せて試料とし、白色板と同一条件で撮影した。

#### 2-1-4. 画像処理

得られた画像に含まれる①暗電流ノイズ、②バイアス電圧、③各ピクセルの感度ムラ、④不均一な照明に起因する光量ムラを画像処理によって補正した<sup>10)</sup>。さらに、吸光度の定義に従い<sup>11)</sup>、以下のように補正画像の各画素における輝度値を吸光度に変換した。

$$A_{\lambda} = -\log(R_{\lambda} / M_{\lambda}) \quad (1)$$

ここで、 $A$  は吸光度である。また、 $M$  は標準白色板を撮影した画像の各画素における輝度値、 $R$  は補正画像の各画素における輝度値であ

り、それぞれ近赤外分光法における入射光強度、反射光強度に相当する。上記(1)を、撮影波長 $\lambda$ 毎に適用することにより、各画素における吸光スペクトルを得た。また、吸光度画像より果実部分及び異物部分にROIを設定して内部の平均吸光度を算出し、それぞれの吸光スペクトルを得た。

### 2-1-5. 異物検知条件の決定

図7に示すように、得られた吸光スペクトルを波長で2次微分し、果実と異物の違いを比較・検討したところ、クロロフィルの吸光帯である680 nm付近で葉・枝の2次微分吸光度が果実より大幅に小さくなることが明らかとなった。したがって、葉・枝及び果実の680 nmにおける2次微分吸光度を算出し、両者の中間値を閾値に設定することにより、葉・枝を検知することが可能であると考えられた。なお、他の異物に関しては、果実と吸光度が大きく異なる

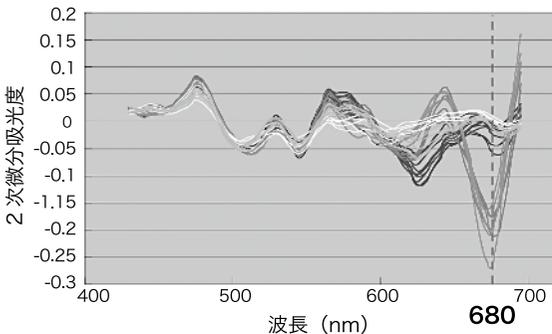


図7 果実・異物の2次微分吸光スペクトル

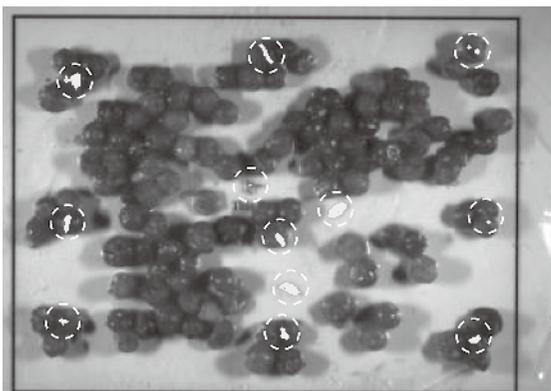


図8 異物の混入位置と検出結果

波長帯を見つけることができなかった。

### 2-1-6. 異物検知画像の作成

660, 680, 700 nmの3枚の吸光度画像を用い、下記の式に従って各画素の2次微分吸光度値を算出した<sup>11)</sup>。

$$d^2A_{680} = A_{700} - 2 \times A_{680} + A_{660} \quad (2)$$

ここで、 $d^2A_{680}$ は680 nmにおける2次微分吸光度値、 $A_{\lambda}$ は波長 $\lambda$ における吸光度である。さらに、前述した値を閾値とし、値が閾値以上の画素を黒、閾値未満の画素を白とする二値化処理を行い、図8に示す葉・枝の検知画像を作成した。検知画像の白色部分と実際に葉及び枝が置かれた位置は良好に一致し、本手法が異物検知に有効であることが明らかとなった。

## 2-2. その他の研究・応用事例

スペクトルイメージング研究は衛星画像計測の分野で始まり、その後天文学、農業、医薬品等の分野に広まっていった<sup>13)</sup>。食品検査への応用研究にはタラの切り身に混入した寄生線虫の検出<sup>14)</sup>、目視では確認できないリンゴ表面の打撲傷の検出<sup>15)</sup>、豚肉保存中に表面で増殖する細菌の検出<sup>16)</sup>などの事例がある。また、鶏肉表面に付着した糞便や消化物を1分間あたり180羽という高速で検査する装置<sup>17)</sup>、あるいはフライ用ジャガイモの揚げ不適部位(皮、高糖質果肉等)の検査を1時間あたり16トンの速度で行う装置<sup>18)</sup>など、実用化に近い、あるいは既に実用化された技術も報告されている。

## おわりに

本稿では、対象の分光特性と空間情報を同時に取得、解析することにより、対象の成分分布を明らかにする「スペ

クトルイメージング」と、その食品検査への応用事例について取り上げた。本稿では詳しく紹介できなかったが、近年「ワンショット・ハイパースペクトルイメージング」という技術が開発されている。文字通り「一回の撮影で」「複数波長の画像を」「同時に」撮影する手法であり、例えばIMECの開発した製品は同時に16又は32波長の画像を、秒間320回という速さで撮影可能とのことである<sup>19)</sup>。従来、スペクトルイメージング技術にはpushbloom法に見ら

れるような特殊な光学系が必要で、またラベル不良検査等に用いられるカラーカメラによるマシビジョンに比べて検査速度が大幅に劣るとい難点があり、研究開発された技術が食品検査に実際に応用される事例は少なかった。ワンショット・ハイパースペクトルイメージングはこれらを解消するブレイクスルーになり得る技術であり、今後はスペクトルイメージングが食品の検査に幅広く活用されていくことが期待される。

## 参考文献

1. 相良 泰行：光センシングによる青果物選別システムの開発動向。日本食品科学工学会誌 **43** (3): 215-224, 1996.
2. 河野 澄夫：糖度選別機（光センサー）がもたらす新しい流通技術の展望—果実の品質も味の時代—。果実日本 **56** (1): 80-82, 2001.
3. P. Martinsen: Measuring soluble solids distribution in kiwifruit using near-infrared imaging spectroscopy. *Postharvest Biol. Technol.* **14** (3): 271-281, 1998.
4. J. Sugiyama: Visualization of sugar content in the flesh of a melon by near-infrared imaging. *J. Agric. Food Chem.* **47** (7): 2715-2718, 1999.
4. M. Tsuta, J. Sugiyama, Y. Sagara: Near-Infrared Imaging Spectroscopy Based on Sugar Absorption Band for Melons. *J. Agric. Food Chem.* **50** (1): 48-52, 2002.
6. 蔦 瑞樹, 杉山 純一, 相良 泰行：ハイパースペクトルシステムによる近赤外分光イメージング—メロン糖度分布の可視化事例—。映情学誌 **56** (12): 2037-2040, 2002.
7. Q. Li, X. He, Y. Wang *et al.*: Review of spectral imaging technology in biomedical engineering: achievements and challenges. *Journal of biomedical optics* **18**(10): 100901-100901, 2013.
8. 守屋 進：イメージング分光器「ImSpector」-- 基本特性とその応用。光アライアンス **10** (11): 4-9, 1999.
9. M. Tsuta, T. Takao, J. Sugiyama *et al.*: Foreign substance detection in blueberry fruits by spectral imaging. *Food Sci. Technol. Res.* **12** (2): 96-100, 2006.
10. 福島 英雄：画像処理の基本。天文アマチュアのための冷却 CCD 入門。東京，誠文堂新光社，133-188, 1996.
11. 岩本 睦夫, 河野 澄夫, 魚住 純：近赤外分光法入門。東京，幸書房，1994.
12. A. F. Goetz, G. Vane, J. E. Solomon *et al.*: Imaging spectrometry for earth remote sensing. *Science* **228** (4704): 1147-1153, 1985.
13. A. A. Gowen, C. O'Donnell, P. J. Cullen *et al.*: Hyperspectral imaging—an emerging process analytical tool for food quality and safety control. *Trends Food Sci. Technol.* **18**(12): 590-598, 2007.
14. A. H. Sivertsen, K. Heia, S. K. Stormo *et al.*: Automatic nematode detection in cod fillets (*Gadus Morhua*) by transillumination hyperspectral imaging. *J. Food Sci.* **76** (1): S77-S83, 2011.
15. P. Baranowski, W. Mazurek, J. Wozniak *et al.*: Detection of early bruises in apples using hyperspectral data and thermal imaging. *J. Food Eng.* **110** (3): 345-355, 2012.
16. K. Nishino, K. Nakamura, M. Tsuta *et al.*: Optimization of excitation–emission band-pass filter for visualization of viable bacteria distribution on the surface of pork meat. *Opt. Express* **21** (10): 12579-12591, 2013.
17. B. Park, S. C. Yoon, W. R. Windham *et al.*: Line-scan hyperspectral imaging for real-time in-line poultry fecal detection. *Sensi. Instrum. Food Qual. Saf.* **5** (1): 25-32, 2011.
18. M. Groinig, M. Burgstaller, M. Pail.: Industrial Application of a New Camera System based on Hyperspectral Imaging for Inline Quality Control of Potatoes. *OAGM/AAPR Workshop, Graz*, 2011.
19. B. Geelen, T. Nicolaas Tack, A. Lambrechts.: A snapshot multispectral imager with integrated tiled filters and optical duplication. *SPIE MOEMS-MEMS*. International Society for Optics and Photonics: 861314-861314, 2013.

# ハナビラタケ BIO MH-3 の がん患者のリンパ球に対する作用

前原 賢一 (MAEHARA Kenichi)<sup>1</sup> 中島 三博 (NAKAJIMA Mitsuhiro)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 東京 BIOMEDICALS 株式会社

<sup>2</sup> 株式会社 ミナヘルス

Key Words : ハナビラタケ β-1,3- グルカン 抗がん作用 リンパ球 腫瘍マーカー QOL 症例報告

## 要旨

ハナビラタケ MH-3 (*Sparassis crispa*) は東京薬科大学の宿前名誉教授、大野教授らによって、動物実験で強力な抗がん作用が確認されている。我々は臨床においても免疫能の維持にハナビラタケ MH-3 が有効であるかどうかを確認するために、ハナビラタケ MH-3 摂取におけるリンパ球数の変化、及び NL 比 (好中球数とリンパ球数との比) の推移を計測した。

その結果、ハナビラタケ MH-3 はがん患者の低下しているリンパ球数の増加作用や NL 比のバランスを改善することが確認された。また実際にがん細胞の成長を抑制していることが確認された。更にごがん患者の腫瘍マーカーに顕著な改善がみられた。

## はじめに

本試験に供したハナビラタケ BIO MH-3 は、ハナビラタケ MH-3 株 (FERM-P17221) から生産された β- グルカンを含む 61.9 g/100 g 含有のハナビラタケ茶色乾燥粉末であり、その β- グルカンはすべて β-1,3- グルカンである。本試験はハナビラタケ MH-3 を使用したサプリメントが人体の免疫機能に及ぼす影響を検討したものである。

従来から β-1,3- グルカンは注射では強力な免疫増強作用や抗がん作用があり人の臨床でも多く利用されてきた。ハナビラタケ MH-3 はサルコーマ 180 型固形がんを移植したマウスの実験で、強力にがんの成長を抑制することが確認されている。特に熱アルカリ抽出液ではがんの成長を 100% 抑制している<sup>3)</sup>。

また、ハナビラタケ MH-3 の β-1,3- グルカンは純粋な構造型で、経口投与においてもマウスで免疫増強作用が報告されている<sup>5)</sup>。

がんの予防や成長に係る免疫能の指標の一つに血液中のリンパ球数がある。ハナビラタ

ケ摂取により、低下しているリンパ球数の推移を追っていけば、免疫能が回復しているか判断できる。

一方、好中球が多いのは炎症が起きていることが考えられ、がんに関してもがん細胞が活発な時は炎症により好中球が多くなる傾向がある。そして免疫能を推し測るにはリンパ球数と好中球数のバランスが大切で、それは NL 比 (好中球数 / リンパ球数) で判断する。がん患者はリンパ球数が減少し、好中球は増えるのでこの比は高くなる。2 以下が正常値で 1.5 以下が更に望ましいとされている<sup>6)</sup>。

これらを踏まえ、がん患者のハナビラタケ摂取によるリンパ球数の推移と NL 比を調べることで、ハナビラタケ MH-3 の免疫能への影響を調べたのが当臨床調査である。

## 1. ハナビラタケ MH-3 の概要

ハナビラタケ (*Sparassis crispa*) はハナビラタケ科のキノコで、日本では北関東から北海道

の山奥に夏から秋にかけてカラマツ、モミ、エゾマツなどが茂る地面に発生する。全体の色合いは淡黄色から白色で、柄は厚さ 1 ミリ程度で平たく、高さ 10 ~ 30 センチで幾重にも枝分かれし、ハナビラのように波打っているのが特徴である。登山家やキノコ愛好者の間ではシャキシャキして香りも良くておいしいキノコとして知られているが、なかなか発見しにくい幻のキノコといわれている。

ハナビラタケ MH-3 とは、株式会社ミナヘルスの中島三博が 1999 年 2 月に独立法人産業技術総合研究所特許微生物寄託センターに寄託した「微生物の表示:ハナビラタケ(茸)MH-3」(受託番号:PERM P-17221)から人工生産された「ハナビラタケ」の名称である。椎茸や舞茸の人工栽培が確立されているにもかかわらず、マツタケとハナビラタケは人工栽培が困難な「キノコ」と言われていたが、ハナビラタケは平成 10 年に世界で初めて(株)ミナヘルスが人工工業生産に成功した。その後平成 10 年 10 月科学技術事業団の「独創的研究成果育成事業」に採択され栽培技術の方法が報告された。

主成分は  $\beta$ -1,3- グルカンであり経口で強力な免疫増強作用を示す。また大腸菌や枯草菌等に対して強い抗菌作用を示す。この  $\beta$ -1,3 グルカンを使用し、東京薬科大学薬学部・免疫学教室の宿前利朗名誉教授と大野尚仁教授との共同研究で基礎実験が行われ特許を取得している。(特許第 4183326 号「ハナビラタケ抽出物」)

$\beta$ -1,3- グルカンは消化管や粘膜からの吸収はほとんど無く、粘膜等に接触するとレセプター(デクチン-1)に反応して免疫物質(サイトカイン)を産生する安全な物質である。ハナビラタケ MH-3 は動物実験で強力な抗がん作用が確認されている。特に顕著なのはサルコーマ 180 型固形がんを移植したマウスを用いた実験で、ハナビラタケ MH-3 の熱アルカリ抽出液の 100 マイクログラム投与群ではがんが 100% 抑制された。また、マウスにおいて抗がん剤の投与前に予防投与の結果でも白血球の減少を抑えている。

## 2. 材料および方法

### 2-1. 材料と摂取方法

ハナビラタケ MH-3 珠から栽培されたハナビラタケの子実体の乾燥粉末を原料とした健康食品「ハナビラタケ BIO MH-3」(1Cap 中  $\beta$ -1,3 グルカン 110 mg 含有)を 1 日 3 ~ 4 カプセルがん患者に 3 ヶ月間摂取した。患者によってはその後も摂取し続け観察を続けた。

### 2-2. 摂取患者および試験計画

本試験の対象患者はがん治療中の患者、もしくはがん治療後の経過観察の患者で、試験期間中は他の治療を実施していない患者、もしくは試験期間中は治療内容に変化のない患者を対象とした。本試験の調査時期はハナビラタケ摂取開始前、摂取開始 1 ヶ月後、摂取開始 2 ヶ月後、摂取開始 3 ヶ月後の計 4 回とした。

### 2-3. 観察項目

「ハナビラタケ BIO MH-3」摂取期間中の 3 ヶ月間にわたるリンパ球数、好中球数の推移、NL 比、QOL (EORTC QLQ-C30) の維持・改善効果を調査した。

検査項目は必須検査項目としては、身長(初回のみ)、体重、血圧、白血球数、白血球(分画)、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、血清クレアチニン、血清アルブミン、AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP とした。また、QOL 質問表の記入を必須とした。特殊検査として、その施設で実施している高感度 CRP、がんマーカーたとえば AFP、CEA、CA19-9、CA125、CA15-3、ST439、SCC、SLX、NSE、IL-2R、PSA などを測定しているものがあればそれらを記載した。

次に症例を紹介する。

#### ○症例 1 (中野島北口コガワクリニック)

胸腺腫, 58 歳 女

この症例は 2006 年 9 月に右肩の痛みを訴えて来院した。患者の肩のレントゲンを撮って診たが異常は見つからなかったが、腫瘍の疑いを

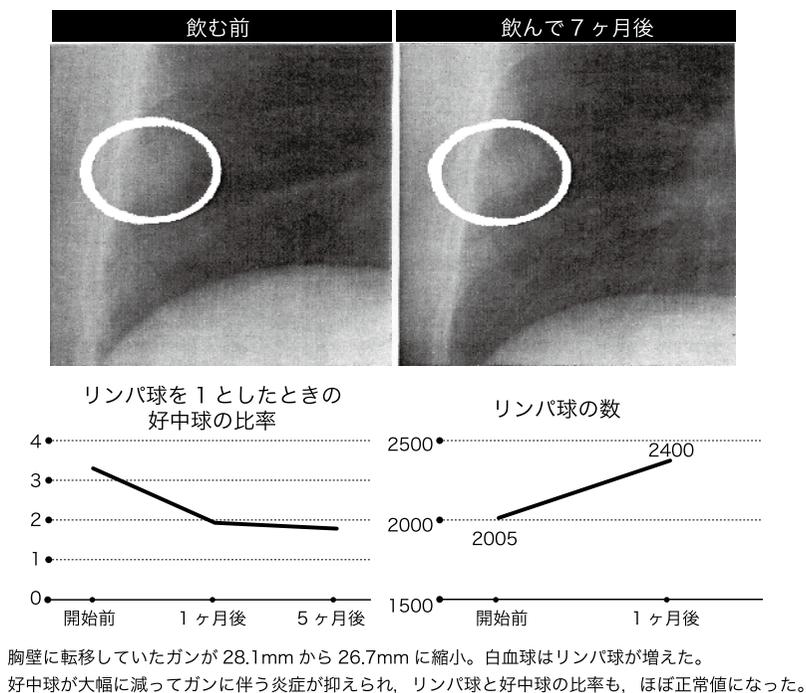


図1 ハナビラタケ摂取前および摂取後の変化（症例1）

感じたので総合病院で詳しい検査を受けてもらった。その結果、右胸に悪性の腫瘍が見つかり、胸腺腫と診断された。外科手術を受けた後、抗がん剤治療と放射線治療を1～2ヶ月間受けたが右肺の周辺のリンパ節、肝臓、右胸壁への転移が見つかった。大学病院や免疫療法を実施する専門病院でも治療を受けたが状況は好転しなかった。

状況が一向に改善せず、症状が悪化の一途を辿っていた患者は2012年12月再び当院に来院した。免疫力が落ちていたのでハナビラタケ BIO MH-3 を朝、昼、晩に1カプセルずつ摂取した。

ハナビラタケ摂取後それまで気力がめっきり減少していた患者は、体のだるさが減少し、食欲や意欲が増し大変元気になってきた。2013年5月患者が大学病院でCT検査を受けたところ、肺の周辺のリンパ節や肝臓に転移していたがんの縮小が確認されたと担当医から説明を受けた。更に2012年12月に28.1ミリメートルあった右胸壁の転移がんが2013年7月には26.7ミ

リメートルに縮小していたことが判明した。がんは成長を止めること自体難しいものだが、胸部レントゲン検査での比較で、その後も殆ど大きさの変化はなく推移しており、ハナビラタケを飲み続けている。

○症例2（まるやまファミリークリニック）

肺腺がん ステージⅡ 術後、60代 男

症例は60代男性、Ⅱ期の肺腺がんの患者である。手術後からハナビラタケ BIO MH-3 を朝昼晩1カプセルずつ1日3カプセル摂取した。すると1ヵ月後には2,000だったリンパ球数は2,356、3ヵ月後には4,800まで増加した。

一方、ハナビラタケ摂取前は5,600あった好中球は3ヵ月後に4,800まで減少した。これは症例の免疫力が向上し、がんの進行に伴う炎症が抑えられたことを示唆している。

その後、症例の腫瘍マーカーの数値が基準値域内に収まるようになり、手術で取りきれなかったがんの消失も確認された。

	摂取前	摂取1ヵ月後	摂取2ヵ月後	摂取3ヵ月後
白血球数	8,000	7,600	7,400	8,000
好中球 (%)	70.0	65.0	64.0	60.0
好酸球 (%)	1.0	2.0	2.0	1.0
好塩球 (%)	1.0	1.0	2.0	1.0
単球 (%)	3.0	1.0	1.0	3.0
リンパ球 (%)	25.0	31.0	31.0	35.0
好中球数	5,600	4,940	4,736	4,800
リンパ球数	2,000	2,356	2,294	2,800
NL比	2.80	2.10	2.06	1.71

NL比：好中球数 / リンパ球数

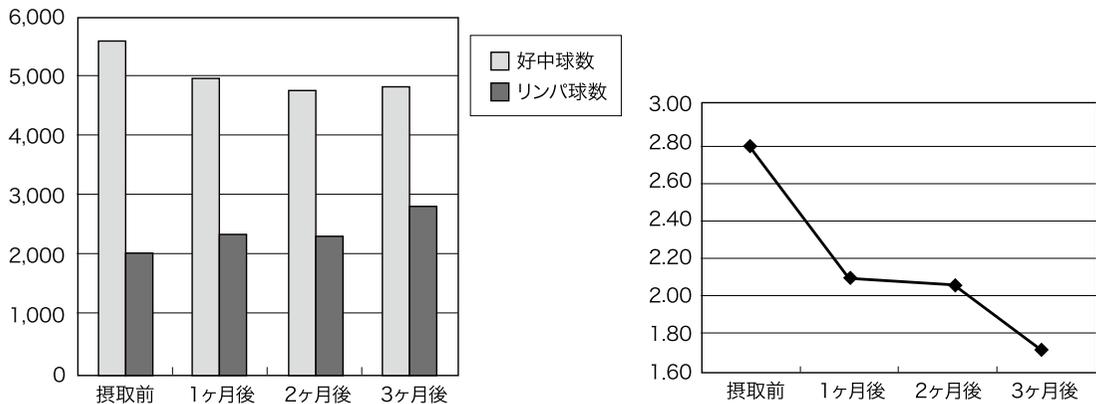


図2 好中球、リンパ球の推移 (左) およびNL比 (右) (症例2)

○症例3 (まるやまファミリークリニック)  
 膵臓がん ステージI 術後, 75歳 男  
 この症例は初期の膵臓がんと診断された患者だが、手術後にリンパ球の数が1326まで減っていた。ハナビラタケ BIO MH-3を朝、晩2カプセルずつ1日4カプセル摂取した。  
 その結果リンパ球数がハナビラタケ摂取1ヵ月後に2,072, 2ヵ月後には3,000まで増えた。

リンパ球の増加と共に、好中球の数が減っていき、免疫力の向上とがんによる炎症が抑えられたと考えられる。

上記2つの症例はハナビラタケによって免疫力が著しく強化された好例であり、がんの治療にハナビラタケを活用することは、治療効果を高めるうえで大きな期待がもてる。

	摂取前	摂取1ヵ月後	摂取2ヵ月後	摂取3ヵ月後
白血球数	5,100	5,600	6,000	4,500
好中球 (%)	70.0	65.0	48.0	56.0
好酸球 (%)	1.0	1.0	1.0	1.0
好塩球 (%)	1.0	0.0	0.0	1.0
単球 (%)	2.0	1.0	1.0	2.0
リンパ球 (%)	26.0	37.0	50.0	40.0
好中球数	3,570	3,640	2,880	2,520
リンパ球数	1,326	2,072	3,000	1,800
NL比	2.69	1.76	0.96	1.40

NL比：好中球数 / リンパ球数

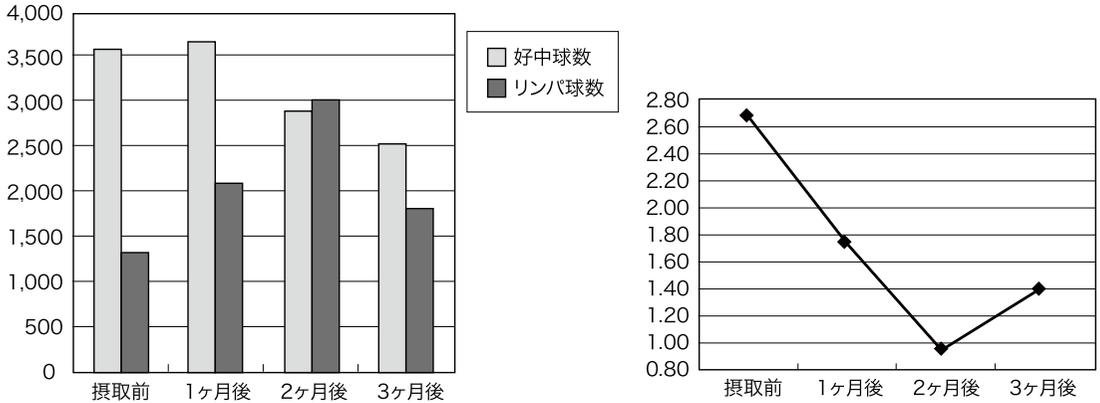


図3 好中球、リンパ球の推移 (左) および NL 比 (右) (症例3)

○症例4 (新横浜かとうクリニック)

前立腺がん ステージ D2, 80代 男

症例は 80代男性, D II 期の前立腺がんの患者である。2011 年 5 月から 7 月にかけて樹状細胞がんワクチンを投与し, 観察を続けたが PSA 値は徐々に上昇を続けた。そこで, 2011 年 10 月からハナビラタケ BIO MH-3 を 1 日 4

カプセルずつ摂取させた。すると PSA 値は急激に下がり始め, リンパ球数も 700 程度から 1,500 前後まで増え安定するようになった。この改善例はハナビラタケが免疫力を強化し, 樹状細胞がんワクチンの効果が一段と高められた結果だと考えている。

測定日	H23.7.6	H23.7.19	H23.8.3	H23.8.17	H23.9.3	H23.10.1	H23.11.9	H23.12.3	H24.1.7	H24.1.11
PSA 値	78.3	78.1	82.3	116.4	131.0	194.0	82.8	45.0	39.4	48.1

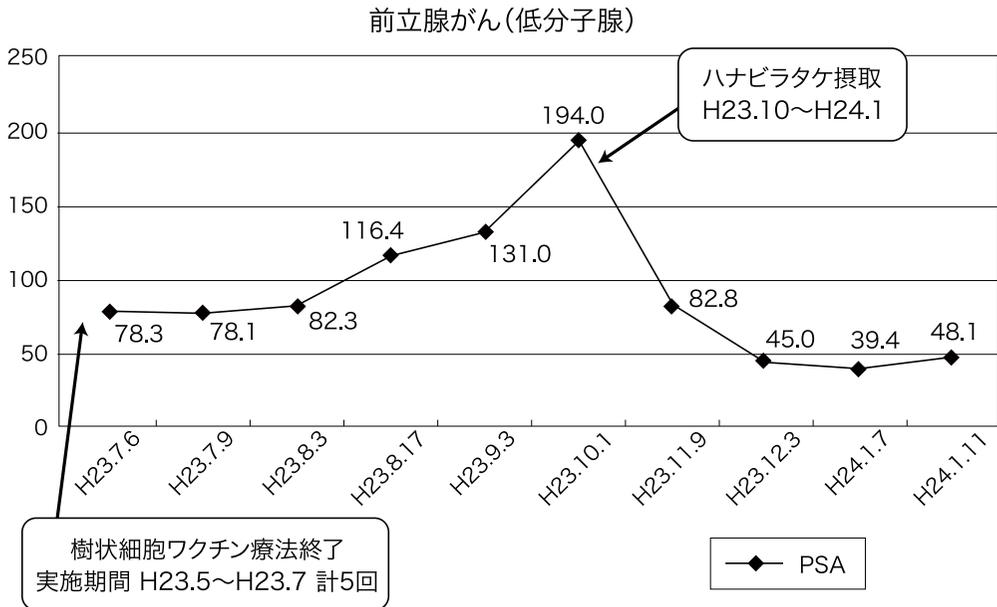


図4 ハナビラタケ摂取による PSA 値推移 (症例4)

○症例 5 (新横浜かとうクリニック)

咽頭がん 肺転移, 70代 男

症例は70代男性, IV期の咽頭がんの患者である。口内に広がった「がん」のために殆ど食事がとれず, 免疫力が極端に低下していた。2011年11月から12月にかけて樹状細胞がんワクチンを3回患部に投与した。平行してハナビラタケ BIO MH-3 を毎日3カプセルづつ飲んでもらう。

その結果, 3ヶ月目から症状が好転し始め, がんが徐々に縮小し, 舌が自由に動かせるようになった。

検査値にもそれは現れ, 治療開始前1,359だったリンパ球数は3ヶ月後に2,151まで回復, 同様に11,168だった好中球数は3ヶ月後に6,585まで減少した。リンパ球の増加は免疫細胞の強化を意味し, 好中球の減少は「がん」による炎症が治まったためと考えられる。

	開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後
白血球数	14,300	11,200	12,300	10,100
好中球 (%)	78.1	71.8	73.2	65.2
好酸球 (%)	5.4	5.1	4.3	7.0
好塩球 (%)	0.3	0.5	2.5	0.2
単球 (%)	6.7	7.7	6.7	6.3
リンパ球 (%)	9.5	14.9	13.3	21.3
好中球数	11,168	8,042	9,004	6,585
リンパ球数	1,359	1,669	1,636	2,151
NL比	8.22	4.82	5.50	3.06

NL比: 好中球数 / リンパ球数

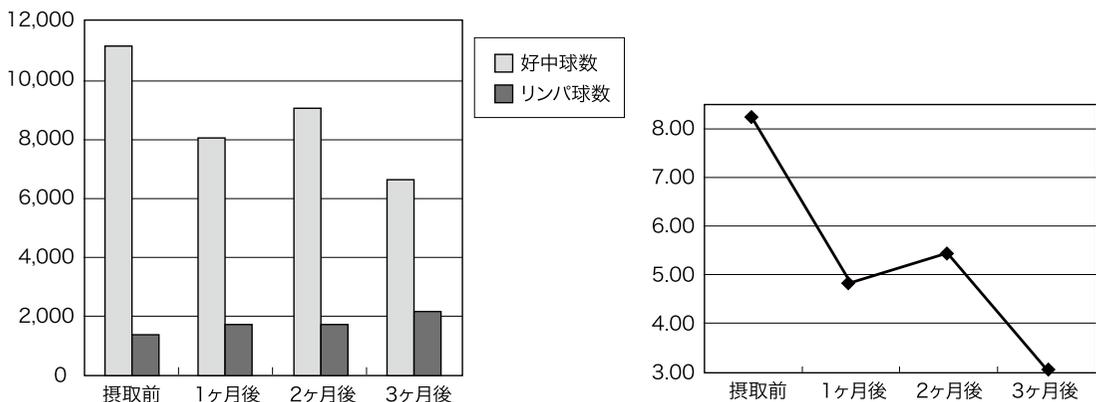


図5 好中球, リンパ球の推移 (左) およびNL比 (右) (症例5)

3. 考察

免疫能の低下を示唆する一つの指標が血液中のリンパ球数である。マイクロリットル中2000個以上ないと免疫能の低下が示唆される。リンパ球が低下しているがん患者にハナビラタケ BIO MH-3 を摂取すると, 1ヶ月後にはリンパ球が増え, NL比も改善することが確認された。免疫能の維持に大切な役割を果たすリンパ

球が回復することは, がん細胞の成長を阻害することが予測でき, 実際症例1では画像診断で確認されている。

ハナビラタケは低下した免疫細胞(リンパ球)を, 摂取1ヶ月後には増加させ, 免疫能を高めていることが解る。そして2~3ヶ月後も高まった免疫能を維持している。また, がん細胞が活発な時は炎症により好中球が多くなる傾向があ

るが、がんによる炎症の為に異常に高まった好中球数は、摂取後1ヶ月目には減少している。新横浜かとうクリニックの咽頭がんの症例では、11,000以上あった好中球数が摂取1ヵ月後には8,042まで減少し、ハナビラタケMH-3ががん細胞の活動を抑えたことを示唆している。和田洋巳（京都大学名誉教授）によると、好中球数とリンパ球数のバランスが大切で、NL比（好中球/リンパ球）は2以下、できれば1.5以下が望ましいとしているが、NL比もハナビラタケMH-3摂取後1ヵ月目にはその改善が見られる。

今回紹介した症例のハナビラタケMH-3摂取前のNL比は全て異常値でバランスが壊れているものであった。その要因はガン細胞の活発な増殖に対抗した炎症反応を反映して血中の好中球数が非常に多くなる反面、抗がん剤や放射線治療により、あるいはがん細胞そのものの影響により、免疫能の低下を反映したリンパ球数の低下によるものと思われる。そのNL比の異常値もハナビラタケMH-3摂取後3ヶ月目には殆どの症例が正常値に収まっている。このようなNL比アンバランスをハナビラタケMH-3が改善するのは、ハナビラタケMH-3がリンパ球を中心とした免疫細胞の活性化を促し、がん細胞

への攻撃力を増強し、その結果がん細胞の衰えを引き起こし炎症が治まり好中球が減少することによると考えられる。

リンパ球が極端に減少してしまった症例では、リンパ球の回復は難しいとされるが、今回未紹介の症例でハナビラタケMH-3摂取前のリンパ球数が493/ $\mu$ Lの症例でも3ヵ月後に855/ $\mu$ Lまで回復した症例がある。このことから免疫能が相当低下してしまった症例に関してもハナビラタケMH-3を試してみる価値があると思われる。

自覚症状の改善を調査したデータでは、便秘の改善、食欲の改善、体力の改善、不眠の改善等、患者のQOLの改善に有効であることが確認できた。

以上の結果を踏まえるとハナビラタケを臨床に応用する場合、抗がん剤治療や放射線治療後の経過観察の症例に対して、低下した免疫能の回復をはかり転移、再発の予防、患者のQOLの維持・向上が期待できる。このことは患者の生きる意欲を高め、残された貴重な人生を有意義にさせ得るものであり、患者の家族にとっても有意義なことである。また、残存するがんの成長を抑えることも期待でき、免疫細胞療法などの効果を高めることも期待できる。

## 参考文献

1. 動物臨床医学. 公益財団法人動物医学研究所, **15** (2): 27-31, 2006.
2. 小川一誠: ガンの早期発見と治療の手引き. 小学館, 1996.
3. Antitumor 1,3- $\beta$ -Glucan from Cultured Fruits Body of *Sparassis crispa*. *Biol.Pharm.Bull.*, **23**(7): 866-872, 2000.
4. Harada T, Ohno N.: Contribution of dectin-1 and granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) to immunomodulating actions of beta-glucan. *International Immunopharmacology*, **8**: 556-566, 2008.
5. 宿前利郎:  $\beta$ -グルカンの魅力. 東洋医学舎, 2000.
6. 和田洋巳: がんとアントロピー. NTT出版, 2011.
7. 和田洋巳: がんに負けないからだをつくる. 株式会社春秋社, 2013.

# ポリエチレングリコール (PEG) 鎖を有する 多成分系高分子化合物の有用性

Functionalities of multicomponent polymers  
with Poly(ethylene glycol) chains for medical and industrial materials.

飯島 道弘 (IIJIMA Michihiro)

小山工業高等専門学校 物質工学科 (National Institute of Technology, Oyama College)

Key Words : ポリエチレングリコール 多成分系高分子 ナノ粒子 生体材料 表面修飾 高分子ミセル

## Abstract.

Multicomponent polymers with poly(ethylene glycol)(PEG) chains are very important polymer for various applications, such as medical and industrial applications. PEG has unique properties such as solubility, flexibility of the chains, and high biocompatibility.

Especially, block copolymers and graft copolymers with PEG have become very interested materials for medical and chemical materials, because they can combine different segments within one polymer chain. These amphiphilic polymers form aggregates, micelles, gels and they can modify various surfaces. They can find applications in various fields, especially in biomedical field. The properties of these polymers are affected the length and shapes of polymers, reactivity of functional groups, etc.

In this article, development and utility of these multicomponent polymers with PEG were reported. These PEG derivatives are promising for biomedical materials.

## Key Words :

Poly(ethylene glycol), multicomponent polymers, nanoparticle, biomaterial, surface modification, polymer micelle

## はじめに

現在の私たちの生活において、多種多様なニーズを実現するために、更なる材料の高機能化が要求され、精密な構造制御が重要視されている。特に、三大材料である無機、金属、有機材料の他に、複合材料のような他材料との境界領域で使われるものも注目され、用途もこれまでの医療、食品、繊維などのような特定の狭い分野に限らず、他用途に幅広く横断的に関連できる可能性の高いものが重要視されてきている。

このような素材開発において、目覚ましい発展を遂げている一因に高分子化合物の利用がある。本稿では、機能性材料の開発のカギを握る多成分系高分子化合物、特に医療、製薬、化

粧品分野などで注目を集めるポリエチレングリコール (PEG) を有する多成分系高分子化合物の詳細と有用性について述べる。

## 1. 高分子化合物

### 1-1. 高分子化合物とは

高分子化合物とは、小さな有機化合物 (単量体またはモノマー) が数多く連結して大きな分子 (多量体またはポリマー) になったものであり、有機材料 (または高分子材料) として知られ、プラスチック、繊維、ゴム、医薬品、化粧品などの原料となっており、身のまわりで重要な役割を果たしている。これらは、長い分子が互いに相互作用して多種多様な性質を示すもの

で、モノマーの種類、分子量（長さ）、組み合わせ、並び方、形状などにより、その後の会合状態や結晶状態など物性が変化し、最終的な製品としての機能性まで変化するものである。したがって、高分子化合物は、今後の精密分子設計技術の発展により更なる精密物性制御が可能であり、無限な可能性を秘めている夢の素材といえる。

### 1-2. 高分子化合物の有用性と精密分子設計の重要性

高分子化合物の特徴として、金属材料、無機材料と比較して、軽く、自由に変形でき、電気や熱を通しにくく低コストであるという性質があるため、工業的利用についてはこれらの特徴を利用するものがほとんどであるが、精密な分子設計により、これまでにない様々な機能を付与できることも分かってきている。例えば、導電性高分子や光や熱に応答して物性が変化する高分子、接着性や生分解性を有する高分子なども知られており、利用範囲は多岐にわたる。

重要なこととして、モノマーをつなげてポリマーにし、モノマーの種類、並び方、分子量、立体規則性などを制御する1次構造の制御から、分子内回転によるヘリックス形成などの2

次構造制御、分子間相互作用により結晶化や凝集をもたらす高次構造制御までが全て関係しており、最終的な物性や機能性を左右することを留意しておかなくてはならない。

従来までの高分子材料の開発は、工業的な応用、特に耐熱性や高強度を必要とする構造材料などとしての用途が多く、単一種のポリマー（ホモポリマー）で高次構造制御することが多かった。しかし、近年のニーズの多様化により、単一系のポリマーから多成分系のポリマーへ注目が集まってきている。数種のポリマー種を導入することで、1次構造からの高次構造までのアレンジの幅も飛躍的に広がる（図1）。このような多成分系高分子の詳細について次節で説明する。

## 2. 多成分系高分子

### 2-1. 多成分系高分子とその重要性

前述のとおり、他の高分子鎖を一分子内に導入した多成分系高分子化合物は、単一の高分子化合物に比べて機能性が拡張する。しかしながら、実際に高分子を複数種混合するポリマーアロイ（またはポリマーブレンド）という簡易的な方法もある。これらの方法は、2種以上の異なる高分子化合物を合金製造のように熔融し成

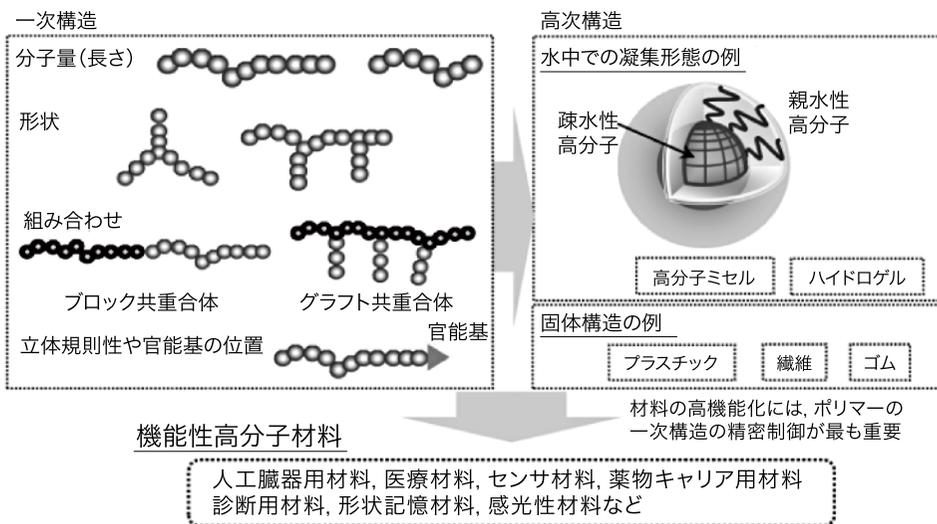


図1 高分子の構造と有用性

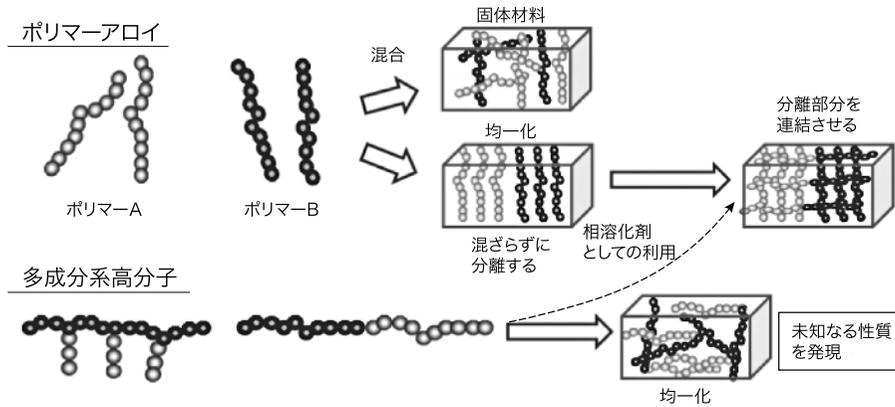


図2 ポリマーアロイと多成分系高分子

形することで、単一の高分子化合物とは全く異なる性質を示す新しい高分子化合物を作り出すだけでなく、混合比率によって物性が変化し、簡易かつ広範囲な物性調整が可能となる。しかし、成形して使用することから、プラスチックをはじめとする工業用固体材料としての使用に限定されることや均一に混ざり合わない場合に固体材料として強度などが十分発揮できないことが知られている(図2)。近年の材料の高機能化を導くカギは、「ナノサイズ」で構造制御するために、「精密合成技術」で1次構造を精密制御することと考えられるため、ポリマーアロイなどの方法では限界がある。そこで、重要になる技術がひとつの分子内に複数のポリマー鎖を導入した多成分系ポリマーの利用である。

## 2-2. 多成分系高分子の種類と有用性

多成分系ポリマーとは、分子内に複数のポリマー成分を有するものの総称であるが、次のような種類がある(図3)。また、二つ以上のモノマーの重合から得られたものを共重合体(コポリマー)と呼ぶ。

### 1) ブロック共重合体

2種以上のポリマー成分を有するもので、AB型、ABA型、ABC型など様々なものがある。並び方や分子量(長さ)、ポリマー種により大きく物性が変わり、自己会合(ミセル化)挙動や溶解性制御などの特性から界面活性剤、表面処理剤、プラスチックの相溶化剤など幅広く利

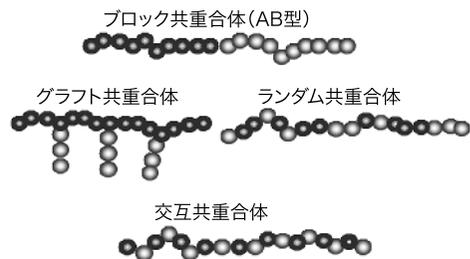


図3 多成分系高分子の種類

用されている。

### 2) グラフト共重合体

複数のポリマー鎖をペンダント状にぶら下げたような形になっており、主鎖と側鎖の種類により物性が変化する。分子量の精密な制御が難しいが、簡便に使用できることから表面処理剤などとして利用されている。

### 3) ランダム共重合体

複数のモノマーが不規則につながって直鎖状のポリマー鎖を形成するもので、二つの性質の中間的な性質を持つことから、工業用プラスチック、合成ゴムなどに応用され、組成比により物性制御して使用されている。

### 4) 交互共重合体

複数のモノマーが交互に規則正しく並んでおり、ある特殊な性質が現れる。物性などの制御などは限られており、主にプラスチックなどの工業材料に使用される。

上記のような多成分系ポリマーは、合成時に複数のモノマーを添加することで合成できる

が、1) と 2) の共重合体は、個々の高分子を別々に合成し、化学反応でつなげることも可能である。このように多種多様な高分子化合物となるが、近年では医療や薬学、化粧品などを目指した精密な機能化学品が注目を集めており、これらの分野で利用可能な高分子材料として重要視されている<sup>1,2)</sup>。特に、広範囲な物性制御が可能なブロック型およびグラフト型高分子化合物が話題になってきている。

医学、薬学、化粧品分野などでの利用を考える際には、水溶性、低毒性、環境低負荷特性など様々な基本性能が必要となるが、そのような中で飛躍的に開発が進んでいる高分子化合物にポリエチレングリコール (PEG) 含有高分子化合物がある。次節で、これら PEG 含有高分子化合物の詳細について説明する。

### 2-3. 多成分系高分子の課題

多成分系高分子は、分子量や並び、組成比などを精密に制御できることが最終製品の機能性を制御できることにつながっている。しかしながら、これらの精密合成や構造解析は容易なことではなく、モノマーの種類によっても合成法が全く異なることや生成したポリマーの溶解性

なども多様で、最適な精製条件確立も困難であることが課題となっている。また、高分子の機能化に、末端に存在する官能基も重要な役割を果たしており、より精密な合成技術も要求されている。

## 3. ポリエチレングリコール

### 3-1. ポリエチレングリコール (PEG)

PEG は、エチレングリコール (EG) の重縮合またはエチレンオキシド (EO) の開環重合により得られる図 4 のようなエーテルとエチレンを主骨格に有する直鎖状高分子である。PEG は、生体親和性、両親媒性 (油にも水にも溶ける性質)、非イオン性、タンパク質など非特異吸着特性など優れた特性を有するポリマーであり、近年著しく注目されている材料のひとつである。これらは、医療器具や医薬品などに幅広く用いられ、増粘剤、粘度調整剤としてシャンプーなどへの使用、医療基材表面に修飾して表面機能の向上、ハイドロゲルなどとして利用している例が多い。

### 3-2. PEG の基本物性<sup>3-7)</sup>

PEG は、極めて単純な化学構造ではあるが、

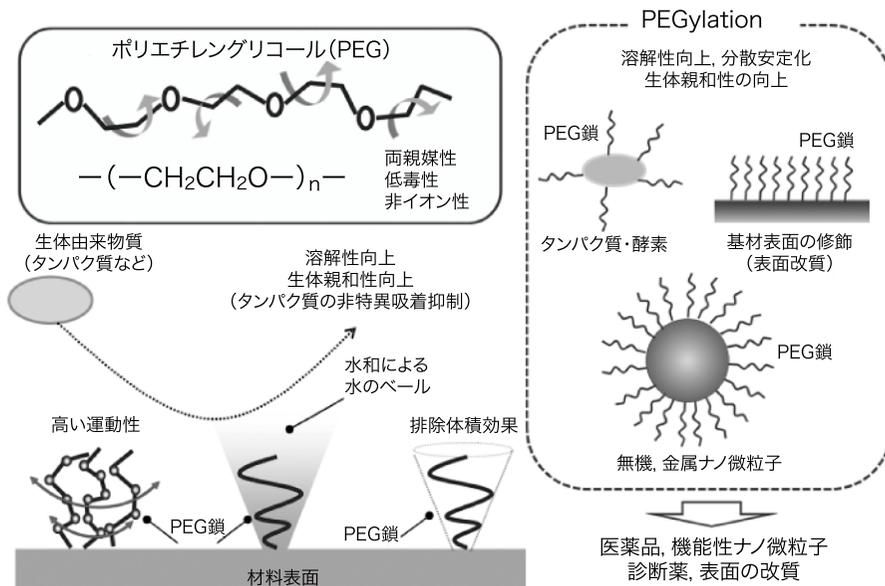


図 4 PEG の特徴と用途

様々な特徴的な物性を有している。その代表的な物性として、①溶解性に優れること、②水中でのモビリティが高く、大きな排除体積を持つこと、③金属カチオンと配位しやすいこと、④免疫原性が低く、低毒性であること、⑤血液適合性、生体親和性に優れること、⑥非イオン性であることなどが挙げられる。ほかにもいくつかの特徴は挙げられるが、これらを活かして、工業用、医療用の用途に広く用いられている。

### 3-3. PEG の応用例

PEG の応用例は、主に次の二つに大別できる。①優れた溶解性を利用した工業的応用と②高い運動性と排除体積効果を利用した医薬学分野への応用である。

PEG は、溶解性に優れることが最大の特徴であり、微粒子の分散安定化や溶解性向上、材料表面の親水化、界面活性剤などを代表として様々な分野に利用されている。

また PEG は水中で高い排除体積を有することからタンパク質などの生体由来物質の非特異吸着を抑制することができる。これは、PEG は水への溶解性が非常に高く、非イオン性であるため、PEG を固定化した表面の親水性が向上し表面電荷が低く抑えられ、静電的なタンパク質などの吸着を抑制できるためであるといわれている。このような観点から、医薬学用、診断用材料としての利用価値が非常に高い。このように、主に生体親和性や溶解性向上を目指して、PEG を材料表面に修飾して機能化することを PEGylation (ペグユレーション) と呼び、医療器具や医薬品などの開発に幅広く利用されている。

### 3-4. PEG の種類と合成法

PEG は、前述のような材料表面の機能化、生体親和性、溶解性や分散安定性の向上などの特性を有効に利用するためには、分子量制御に加え、表面や他の化合物に結合できる末端官能基の存在が非常に重要となる。

末端反応性 PEG は、大きく分けて片末端の

みに官能基を有するセミテレケリック PEG (一官能性 PEG) と両末端に同じ官能基を有するホモテレケリック PEG (ホモ二官能性 PEG)、両末端に異なる官能基を有するヘテロテレケリック PEG (ヘテロ二官能性 PEG) の三種類に分類できる。実際に工業的に用いられている安価な PEG は、メトキシ基末端と水酸基末端を有するセミテレケリック PEG、または両末端に水酸基を有するホモテレケリック PEG がほとんどである。PEG の特徴を最大限活かすためには、分子量の精密制御と末端官能基の定量的導入は、非常に重要となるであろう。

末端反応性 PEG のなかでも、ヘテロ PEG は異種分子間の結合、多成分系ポリマーの精密合成など幅広く使用される重要なものではあるが、それらの精密かつ定量的な合成法は確立されていなかった。J.M.Harris らは、世界に先駆けて末端反応性 PEG に注目し、一官能性およびホモ二官能性 PEG の水酸基末端を利用して、化学反応により官能基を導入する方法を検討してきたが、末端基の定量的導入が難しく、収率が低下するなどの問題を抱えていた<sup>4,5)</sup>。

片岡、長崎および著者らの研究グループは、1990 年代に官能基を保護した開始剤を利用した EO のアニオン開環重合を行い、定量的かつ簡便にヘテロ二官能性 PEG を合成する方法を確立した<sup>8-11)</sup>。この方法は、重合後に、求電子試薬などを反応させることで容易に他端にも官能基を導入できるものであり、アミノ基、アルデヒド基、カルボキシル基、メルカプト基、メタクリロイル基など様々な機能性官能基の導入が可能になった。これらの技術は、機能性表面創製、バイオセンサー、機能性微粒子、多成分系機能性高分子の合成などの幅広い分野で応用展開された。重要なことは、これらの官能基のなかには、停止剤として導入可能だが、開始剤として使用できない場合もあり、あらゆる官能基にこの方法が適用できるというわけではないことである。

### 3-5. 末端反応性 PEG の応用例

このようなヘテロ PEG の応用例としては、末端反応性を利用した直接的な応用方法と末端の反応性を利用してさらに他のポリマーを結合させて多成分化して機能性材料として利用する間接的な方法に大別される。

直接利用する例としては、一つの官能基を表面や粒子および生体由来物質に固定化し溶解性や分散安定性、生体親和性を改善しながら、他端の官能基を利用して目的となる分子などを固定化する方法で、異種物質間をつなぐスペーサーの役目を果たすものである。主に、医用材料やバイオセンサーなどの表面機能化を目指し、基材表面の親水化、生体適合性付与などや微粒子などの分散安定性や溶解性の向上、生体由来物質の化学修飾により溶解性や生体親和性を向上させ医薬品へ応用する例などが知られている。

前述のように、PEG はその特性と末端の利用により有用性の高いものに違いないが、末端基の効率的な反応に制限があることや PEG 以

外の機能が付与できないことなどから、現代の多様化するニーズに対応できないところもあり、多様な機能を有する PEG 含有多成分系ポリマーが注目を集めている。PEG は、他のポリマーとの複合化により機能が拡張する。次節で、PEG 含有多成分系高分子の詳細を説明する。

## 4. PEG 含有多成分系高分子

### 4-1. PEG 含有多成分系高分子の特徴

最近の PEG の応用例は、ブロックポリマーやグラフトポリマーなど多成分系ポリマーを用いた機能性材料の創製がほとんどである。その理由は、前述のように多様なニーズに対応するために PEG 以外の機能性セグメントの導入および機能発現が必要不可欠であるため、ナノサイズでの構造制御も可能にし、拡張性も高く、未知なる機能性付与を可能にする。

これらの利用には、いかに精密に多成分系ポリマーを合成できるかが、その後の精密な機能性発現に大きく影響してくる。

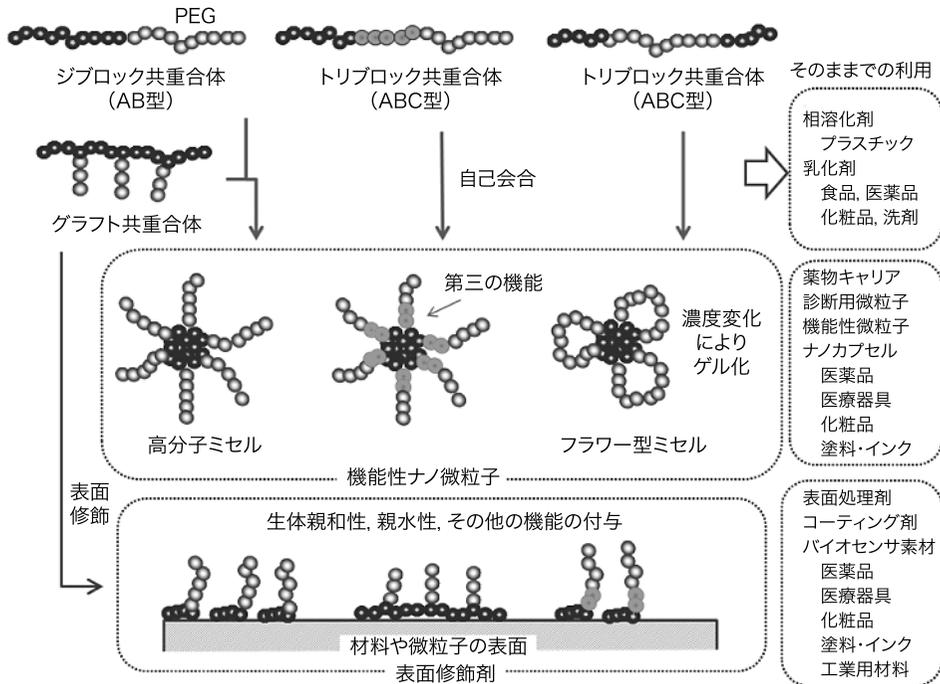


図5 PEG 含有多成分系高分子の特徴と有用性

#### 4-2. 種類と用途, 有用性

多成分系ポリマーの種類については、2-2 で記述したようにいくつかの種類があるが、そのほとんどがブロック共重合体やグラフト共重合体としての利用 (図5) であり、ランダム共重合体や交互共重合体としての利用は報告されていない。その理由として、交互、ランダム共重合体は、モノマー (EO) 単位からの導入が必要となるが、PEG の特徴的性質の発現はある程度の鎖長が必要になるため、構造制御が難しいことも挙げられる。

##### 1) PEG 含有ブロック共重合体

PEG 含有多成分系高分子として、AB 型のジブロック共重合体が最も多く用いられている。その理由の多くは、相反する性質を一つの分子に導入することが可能であり、様々な用途への応用が可能になる。例えば、親水性の PEG 鎖に疎水性の高分子を導入すると、水中では自己組織化し数十ナノメートルのミセルとなり、界面活性剤としての機能が生まれる。洗剤のような汚れなどを落とす作用はもちろんのこと、疎水性の化学物質などを内包できる機能もあるため、ナノサイズの微粒子担体としての応用も可能である。特に、PEG 鎖の生体親和性や溶解性を最大限活かしたものに、薬物送達システム (DDS) 用のコア-シェル微粒子型薬物キャリアがある。このキャリアを用いたシステムは、片岡らにより研究が進められているもので、分子

の長さにより大きさを正確に制御し、コア内部の環境応答性 (pH や光などにより分解する機能など) を導入し薬を放出する機能を付与したりすることもでき、がん治療だけでなく様々な病気の遺伝子治療薬への展開も進んでいる (図6)。現在、臨床評価中ではあるが、治療薬として身近に活躍する日も近いかもしれない<sup>12,13)</sup>。

上記の薬物キャリア以外の利用では、塗料やインクなどの分散剤としても注目されている。その理由は、環境的な観点からこれまで溶媒として用いられてきた有機溶媒から水溶媒への変換が望まれ、溶解性に優れた PEG 含有ジブロック共重合体が分散剤として注目されたためである。また、疎水性セグメントを導入し、プラスチックなどの様々な工業製品などの簡便な表面処理 (親水化処理) 剤としても注目されている。しかし、これらは疎水性相互作用による物理的吸着であるため、継続的に徐々に剥離してしまう可能性もあり安定性に難はある。

このように PEG 含有ジブロック共重合体の応用例は多様であるが、最近では PEG と組み合わせる他のポリマーとして、生分解性鎖や環境 (pH, 温度など) に応答するものなど、環境に優しく高機能なものに注目が集まっている。

更なる応用としてジブロック共重合体にもう一つのポリマー鎖を導入した ABC 型トリブロック共重合体は、新しい機能性を追加できるだけでなく、三種の高分子鎖を同一分子に持つ

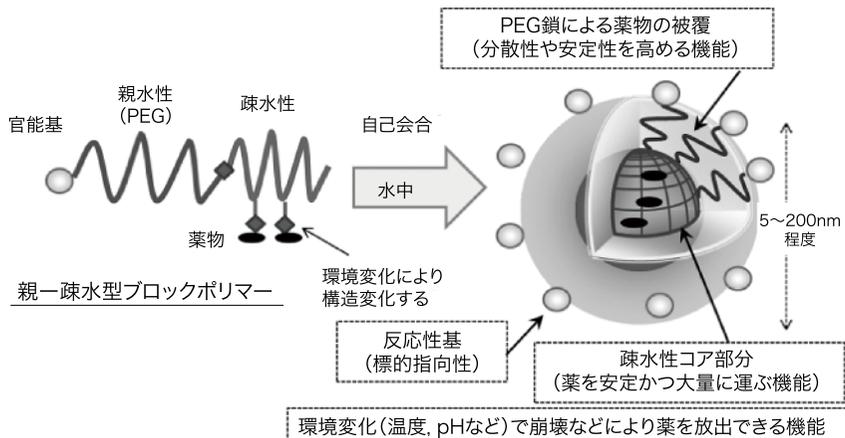


図6 DDS 用高分子薬物キャリア

ことから相乗効果により予測できない機能の発現も期待できるが、トリブロック共重合体以上の報告例は、合成方法の困難さからジブロック共重合体に比べて極端に少なくなる。

## 2) PEG 含有グラフト共重合体

PEG 含有グラフト共重合体としては、PEG をグラフト鎖として用いることが多く、主鎖としては、疎水性などが用いられ、前述の AB 型ジブロック共重合体同様に、界面活性剤や表面修飾剤として用いられることが多い。ブロック型と較べて高密度に PEG 鎖を導入できる利点があり、簡便な表面修飾剤などとして注目されている。しかしながら、分子量や組成など不明確な点が多く、精密材料設計にはあまり用いられていないのが現状である。

### 4-3. 合成法と課題

合成法は、ブロック型かグラフト型かにより大きく異なる。

ブロック型の場合もグラフト型の場合も、大きく分けて下記の二つの合成法がある (図7)。

## 1) 重合反応を用いる方法

ブロック型においては、PEG を開環重合で合成し、そのまま生長末端からアニオン重合性モノマー (ラクチドやメタクリレート類など) を重合する方法や PEG 末端に重合性置換基 (開始剤, 光イニフィータなど) を導入し、第二のモノマーをラジカル重合などで重合する方法がある。最近では、ラジカル重合法でも分子量制御が可能なりビングラジカル重合法 (原子移動重合 (ATRP) 法, イニフィータ法, 可逆的付加開裂型連鎖移動重合 (RAFT) 法など) が用いられることが多い。前述の重合法は、ワンポットで定量的に得られる方法である反面、途中で水や湿気などの混入で停止させない工夫が必要なこと、重合反応性の点からモノマーの選択が限定されることが課題となる。後者の PEG 末端からのモノマーの重合に関しては、まず末端に重合開始能を有する置換基を定量的に導入できるか、重合反応性を制御できるかが課題となる。

グラフト型の場合、まず PEG の末端に重合可能な官能基を導入しマクロモノマー (マクロ

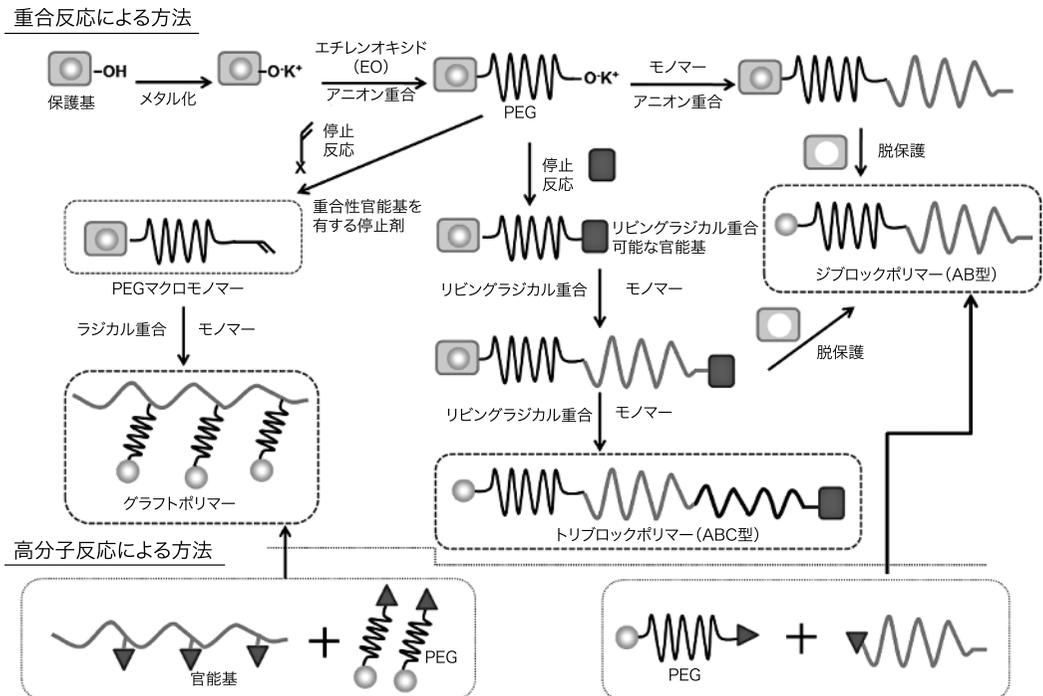


図7 PEG 鎖を有する多成分系ポリマーの合成法

マー) を合成することが重要であり、これを用いて主鎖となるモノマーと共重合することにより得られる。重合方法としては主にラジカル重合が用いられている。高分子化合物であるため、末端の反応性が十分ではなく、精製時の未反応 PEG の除去や直鎖型ではないため分子量が正確に求められないことが課題となっている。

## 2) 高分子の末端反応を用いる方法

この方法は、高分子の末端どうしを反応して、二成分以上の高分子鎖を連結させる方法で、末端にいかに定量的に導入できるか、と高分子の末端をいかに効率的に反応させるかが課題となる。また、簡単に化学反応できる官能基には制限がある。

ブロック型の場合は、末端どうしの反応であるが、グラフト型の場合は側鎖官能基とグラフト鎖となる PEG 鎖末端の化学反応によるものである。代表的な官能基の組み合わせとして、一級アミノ基とアルデヒド基、アジド基とアルキンによるクリック反応、スクシンイミジル基とアミノ基の反応などが有名であるが、いずれにしても定量的な導入と反応直前まで系内で安定でありながら副反応なしに効率的に反応するかが課題となる。

前述の全ての方法において、重要となるのは PEG 末端反応基の定量的な導入と反応制御であり、これらがその後の精製操作や生成物の純度にも影響するであろう。

## 5. 著者らの最近の研究

著者らは、これまで末端反応性 PEG の合成法を利用し様々な多成分系ポリマーの合成を行ってきた。特に、環境応答性 (pH, 温度など) や生分解性の導入に注力してきた。例えば、生分解性のポリ乳酸を導入したジブロック共重合体 (PEG-*b*-PLA) は、水中で安定なコア-シェル型ナノミセルを形成することが知られており、疎水性部に重合性官能基を導入することでコア部が架橋し安定化し、PEG 鎖末端の官能基の利用により反応性ナノ微粒子となり、医療器具などの表面修飾剤や薬物キャリアとしての有用性が明らかとなった<sup>14-16)</sup>。また、末端に重合基を有するヘテロ PEG をマクロマーとして利用し温度応答性グラフト共重合体 (Poly (NIPAM-*g*-PEG)) の合成に成功し、温度応答性のナノ会合体の形成を確認した<sup>17)</sup>。これらは、水中での自己会合を可能にする疎水性鎖と PEG 末端の反応性を有するものである。また、

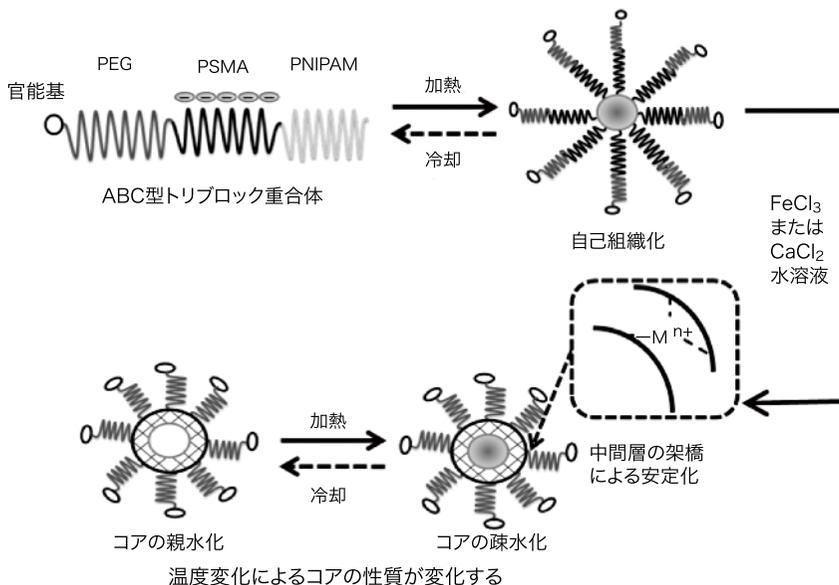


図8 ABC型トリブロック共重合体によるナノカプセルの調製

その他にも疎水性コアにポリカチオン性を有するセグメントを導入し架橋したナノゲルの調製にも成功し、医用材料としての有用性を示している<sup>18)</sup>。

最近では、これらに第三の成分を導入することによる機能拡張を目指し、ABC型トリブロック共重合体の精密合成に成功している。具体的には、PEG末端に光イニフィータとなる官能基を導入し、その末端からアニオン性であるメタクリル酸ナトリウム (SMA) と N-イソプロピルアクリルアミド (NIPAM) を重合し、ABC型である PEG-*b*-PSMA-*b*-PNIPAM の合成に成功した。これらは、水中で温度応用性を示し自己会合し PEG 鎖を最外殻としたナノ微粒子となることが明らかとなった (図 8)。また、中間層のイオン性セグメントを多価金属イオン ( $Fe^{3+}$ ,  $Ca^{2+}$ ) など架橋することにより、高度に安定でコア内部に温度応答性を有する新しいナノカプセルが合成できることを示した<sup>19)</sup>。このようなナノ会合体は、医薬品分野だけでなく、塗料やインク、食品分野などの機能性微粒

子としての展開も見込まれ、物性評価を継続的に行っている。

また、生分解性と生体親和性、置換基の種類による多様性の観点からポリアミノ酸 (PAA) の利用に注目し、PEG とのブロック化を検討している。PEG 末端からの PAA の精密合成法として、 $\alpha$ -アミノ酸-N-カルボン酸無水物 (NCA) の重合は広く知られているが、重合時に形成する PAA 鎖の二次構造が溶解性を低下させ定量的な反応を阻害するため、分子構造の精密制御が困難であることが知られている。著者らは、C. Scholz らの開発した尿素添加による精密合成法<sup>20)</sup>と著者らの末端反応性 PEG の合成技術により、二種のポリアミノ酸と PEG 鎖を有する新しいペンタブロック共重合体の合成に成功した。これは、二種のポリアミノ酸として、疎水性のポリロイシン (PLeu) とアニオン性のポリグルタミン酸 (PGlu) を A, B 成分とし、PEG を C 成分とする ABCBA 型ブロック共重合体であり、PEG の両末端に存在する一級アミノ基から重合が進行するものである (図 9)。

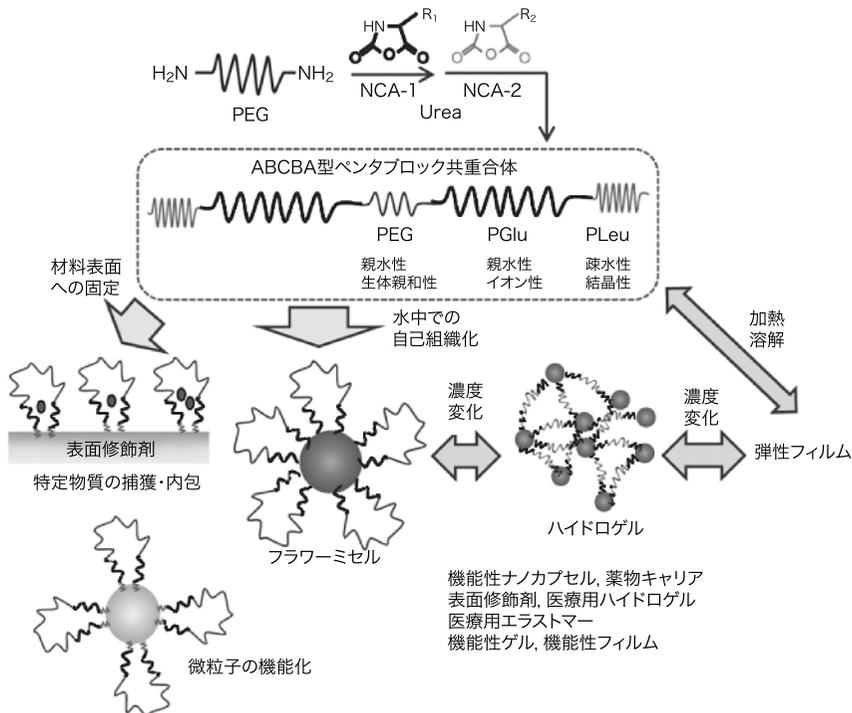


図 9 二種のアミノ酸と PEG を有するペンタブロック共重合体の設計

これらのポリマーの水中でのミセル化挙動については、100 ~ 200 nm 程度の自己会合体を示し、末端に疎水性のポリロイシン鎖と中間部に長い PEG 鎖を有する場合に限り、濃度変化によりゲル化を引き起こし、エラストマー的なフィルム形成も可能であることが明らかとなった<sup>21-23)</sup>。このような結果から、得られた会合体は、フラワー型ミセルとなっている可能性も示唆されている。

このような二種のアミノ酸と PEG を有するペンタブロック共重合体の報告例はなく、ゲル化剤、表面修飾剤、機能性微粒子などとして、医療、工業用材料として有用と考えている。現在、詳細な物性について継続的に評価している。

## おわりに

PEG は、もともと医薬品や化粧品分野で注目されるポリマーであるが、近年では他のポリ

マーとの複合化により応用範囲が拡大している。特に、インク、塗料、表面処理剤、相溶化剤など工業的な用途への展開も進む一方で、コラーゲンやゼラチン、タンパク質など生体分子との複合化によるサプリメント、食品、医薬品などへの展開も進みつつある。今後の進展をもたらすものは、高分子の精密合成技術と用途開発であり、さらなる発展に期待したい。

## [ 謝辞 ]

本研究の一部は、筑波大学長崎幸夫教授のご協力によるものである。また本研究に対して実施・検討していただきました筑波大学長崎研究室および小山高専飯島研究室の学生に深く感謝いたします。また、ポリアミノ酸関係の研究はアラバマ大学 Carmen Scholz 教授のご協力によるものである。

## 参考文献

1. N. Hadjichristidis, M. Pitsikalis, H. Iatrou, *Adv. Polym. Sci.*, **189**, 1, 2005.
2. R. S. VELICHKOVA, D.C. CHRISTOVA, *Prog. Polym. Sci.*, **20**, 819, 1995.
3. 飯島 道弘, *New Food Industry*, **54**, 1, 2012.
4. J.M. Harris, S. Zalipsky, Poly(ethylene glycol), ACS Symposium series, American Chemical Society, Washington D.C., 1997.
5. J.M. Harris, Poly(ethylene glycol) Chemistry, Plenum Press, New York, 1992.
6. F.E. Bailey, J.V. Koleske, Poly(ethylene oxide), Academic Press, New York, 1976.
7. F.E. Bailey, J.V. Koleske, Alkylene oxides and their polymers, Marcel Dekker, New York, 1991.
8. Y. Nagasaki, M. Iijima, M. Kato, K. Kataoka, *Bioconjugate Chem.*, **6**, 702, 1995.
9. Y. Nagasaki, T. Kutsuna, M. Iijima, M. Kato, K. Kataoka, S. Kitano, Y. Kadoma, *Bioconjugate Chem.*, **6**, 231, 1995.
10. Y. Nagasaki, R. Ogawa, S. Yamamoto, M. Kato, K. Kataoka, *Macromolecules*, **30**, 6489, 1997.
11. Y. Akiyama, H. Otsuka, Y. Nagasaki, M. Kato, K. Kataoka, *Bioconjugate Chem.*, **11**, 947, 2000.
12. K. Kataoka, A. Harada, Y. Nagasaki, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **47** 113, 2001.
13. 西山 伸宏, 片岡 一則, *Drug Delivery System*, **26**, 29, 2011.
14. C. Scholz, M. Iijima, Y. Nagasaki, K. Kataoka, *Macromolecules*, **28**, 7295, 1995.
15. M. Iijima, T. Okada, Y. Nagasaki, M. Kato, K. Kataoka, *Macromolecules*, **32**, 1140, 1999.
16. K. Emoto, Y. Nagasaki, M. Iijima, M. Kato, K. Kataoka, *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*, **18**, 337, 2000.
17. M. Iijima, Y. Nagasaki, *Journal of Polymer Science Part A*, **44**, 1457, 2006.
18. H. Hayashi, M. Iijima, Y. Nagasaki, K. Kataoka, *Macromolecules*, **37**, 5389, 2004.
19. 飯島 道弘, 中嶋 雪花, 高分子論文集, **69**, 102, 2012.
20. D. Ulkoski, T. Armstrong, C. Scholz, ACS Symposium Series, 1135, 69, 2013.
21. C. Scholz, M. Iijima, D. Ulkoski, , Abstracts of Papers, 245th ACS National Meeting & Exposition, New Orleans, LA, United States, 2013, POLY-46
22. C. Scholz, D. Ulkoski, T. Armstrong, M. Iijima, J. Kressler, Abstracts of Papers, 247th ACS National Meeting & Exposition, Dallas, TX, United States, 2014, POLY-189
23. 飯島 道弘, Ulkoski David, Scholz Carmen, 高分子学会予稿集 (第 62 回高分子討論会), **62**(2), 4563, 2013.

# 反社会的行動と脳の栄養

藤田 哲 (FUJITA Satoshi)

藤田技術士事務所 (技術士 農学博士)

Key Words : 脳 反社会行動 栄養 オメガ-3 脂肪酸 DHA 犯罪

## 要旨

過去 15 年ほどの研究で、抑鬱、攻撃性、衝動性など反社会的行動が、脳での栄養不足の結果であることが示唆された。わけても油脂に関しては、魚油に多い DHA などのオメガ-3 (n-3) 脂肪酸の摂取量が、犯罪などの反社会行動の防止に関わることが、米国の国立健康研究所をはじめ多くの研究結果から示された。魚食の多い日本は殺人その他の犯罪率が世界で最も少ない国である。

## はじめに

"You are what you ate" 「あなたはあなたが食べたものだ」との真理は、古代インドの賢人の言葉であるとされる。人の一生は受精後の母体からの恩恵に始まり、他の生物を食べることとなり立ち、人生は何をどのように食べたかに大きく影響されるはずである。また「健全な精神は健康な身体に宿る」とも言う。そして人生を通じて、無意識下と意識下の肉体と精神の働きの全てを脳が支配している。しかし、脳の非常に高度な作用に、日頃の栄養が影響するとはあまり考えられなかった。

脳の重量は人の体重の 2% 強で 1.2 ~ 1.4 kg であるが、人が使うエネルギーの約 20% を消費している。そこで脳機能の維持には、エネルギー源としての糖分が重要である。しかし脳の正常な機能には、単にエネルギーだけでなく、脳のための種々な栄養素が必要で、栄養素と脳機能との関連が重要であることが分かってきた。つまり「健全な精神はあなたが食べたものの結果」であると言える。

最近の Food Technology 誌に、種々の反社会

的行動と脳の栄養状態との関連について、興味深い論文が掲載された<sup>1)</sup>。その概要を紹介するとともに、世界の国々と日本での犯罪、殺人などの不祥事との関連について考察してみた。

## 1. 脳の栄養学

脳機能を支える栄養素には、まず炭水化物が挙げられる。脳は人が使う熱エネルギーの約 20% を消費し、この量は骨格筋のエネルギー消費とほぼ同量であり、成人男性では一日でグルコース約 120 g に相当する。例えば、睡眠中に減少した脳への糖供給のために、朝には炭水化物の多い食事を摂る必要がある。

タンパク質は脳の乾燥重量の約 40% を占め、脳細胞の構成物質である。また遊離アミノ酸も少なくなく、神経伝達物質はアミノ酸類やペプチドからなっている。脳はアミノ酸からタンパク質を合成できるが、その代謝に関する研究はあまり進んでいない。

脂質については、成人の脳の乾燥重量中で脂質の占める割合は、脳内部の白質 (髄質) で 55 ~ 60%、脳表面部分の灰白質 (大脳皮質)

で30%強である。脳の白質中の脂質60%弱の内訳は、25%がリン脂質、残りの大部分はコレステロールと糖脂質である。脳の灰白質脂質30%強の中で、23%がリン脂質で他はコレステロールと糖脂質からなっている。脳中のコレステロールは25g程度で、神経系全体で約33gとされる。脳の脂質を構成する脂肪酸の半分は、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸である。次いで多いのは、高度不飽和脂肪酸のドコサヘキサエン酸(DHA:C22:6)、アラキドン酸(AA:C20:4)その他であり、DHAの量はAAの2倍以上である<sup>2)</sup>。

DHAはn-3酸またはオメガ-3酸( $\omega$ -3酸<sup>\*1)</sup>)に属し、AAはn-6酸または $\omega$ -6酸<sup>\*2)</sup>に属する。人はn-3酸とn-6酸を生合成できないし、それらを相互に転換できないので、両者を食事から摂取する必要がある。人は必須脂肪酸であるn-3酸の $\alpha$ -リノレン酸(ALA:C18:3)を原料にして、体内でDHAやイコサペンタエン酸(EPA:C20:5)を作ることができ、また同じく必須脂肪酸であるn-6酸のリノール酸を原料にして、体内でAAを作ることができるが、それらの能力は十分でない。これらの脂肪酸の必要量は全摂取エネルギーに対して、n-6のリノール酸(C18:2)で約2%、n-3のリノレン酸で約0.5%、EPAとDHAで0.1~0.2%とされている<sup>3)</sup>。さらに、脳はリノレン酸やリノール酸からDHAやAAなどの高度不飽和脂肪酸を合成できない。リン脂質と糖脂質は脳内で生合成され代謝されるが、脳はそれらの原料である脂肪酸類を合成できないので、脳を構成する脂肪酸は食事(油脂)経由で供給される<sup>2)</sup>。

これまでの栄養学は、栄養素のエネルギー供給、栄養素と体の構成組織、心臓血管その他の内臓、筋肉や骨と歯、体重などに関する研究が主であった。また従来から、受精卵が健全な成人に育ち、糖尿病や心臓血管病などの生活習慣病を起こさない前提条件は、母体の良好な栄養

摂取であるとされた。さらに、ガン、心臓血管病、糖尿病、肥満などは栄養的な食事によって制御し防止できることが広く認められている。従って國の食事・栄養政策は、食事がどのように健康生活に影響するか、適切なカロリーと栄養素摂取が身体に及ぼす効果などについて行われた。しかし、人の脳に関する栄養素の影響にはほとんど触れられておらず、あまり研究が進められなかった<sup>1)</sup>。

人は乳児期から幼少年期、青年期を経て、社会人になりやがて高齢に達するまで、種々のストレスを受け、各段階で脳機能を反映した種々の正常でない行動を起こすとされる。これらの異常行動には脳内の栄養が影響し、逆に栄養条件を整えることで、健全な脳機能の維持が可能になるとされた<sup>2)</sup>。

脳は身体組織全体の機能を制御し、知能や感情などの精神機能の中心で、個性、気分、行動など人間性の発現の根幹である。脳の働きには人の栄養状況が大きく関連することが明らかになり、また乳児から高齢者まで長い人生の間には、脳が必要とする栄養素の内容も変化すると考えられている。しかし、先進国の食品と栄養政策は、健全な脳機能や行動上の健全性に思いを致さなかった。その結果として先進諸国では、出し抜けの攻撃性、いらつき、衝動その他の反社会的行動が発現し、特にこの傾向は若者に顕著であった。これらは行き過ぎた自由意志の発現の結果などと考えられた。

## 2. 抑鬱、攻撃性、衝動性など反社会的行動と脳の栄養

近年、抑鬱、攻撃性、衝動的行為、犯罪などの反社会的行動と、脳における栄養欠乏との関連、すなわち食品とその栄養素の不足と脳の関係に関する研究が進んだ。その結果で、これらの反社会的行動の原因が脳での栄養不足であることが示唆された。

\*1 n-3酸、 $\omega$ -3酸：多価又は高度不飽和脂肪酸の末端メチル基から3番目の炭素に最初の二重結合があるもの。

\*2 n-6酸、 $\omega$ -6酸：多価又は高度不飽和脂肪酸の末端メチル基から6番目の炭素に最初の二重結合があるもの。

不適切な栄養が、貧弱な心の状態、無責任の原因であろうという考えは新しいものではない。かなり以前から、科学者、臨床医、精神学者らは、不適切な栄養状況が精神的健康や神経認識機能の発達に大きく影響することを知っていた。1942年には英国の医師 Huge Sinclair は政府に、子供の栄養補助に肝油とオレンジジュース供与を勧告した。栄養不足が反社会的行為の原因と推定したからである<sup>4)</sup>。1968年にはノーベル賞受賞者の L. Pauling が、精神衛生に微量栄養素の不足が影響するとして、ビタミン/ミネラルの投与を推奨した<sup>5)</sup>。19世紀末のイタリアの犯罪学者 Cesare Lombroso はテロリストの攻撃性は栄養不足の結果とした<sup>6)</sup>。栄養と心との関連は精神病の発病のみならず、個性、気分、挙動の発現とも関連する。

例えば、ある人はチョコレートを食べると多幸になり、ある人は安心を感じる。好物を食べている人は幸福感をもつ。栄養と精神の関連研究の歴史を通じて、多くの研究者は栄養不足と人の精神病や反社会的行動との関連を示している。例えば、抑鬱症の人は慢性的なビタミンB類 (VB類)、n-3脂肪酸と亜鉛の不足を示す。いらいら感をもつ人は一般にVB類とn-3脂肪酸、Mgが不足しており、衝動的、攻撃的、粗暴挙動な人は、Mg、亜鉛、VB類、n-3脂肪酸、トリプトファン (神経伝達物質セロトニンの前駆体) が不足していたとした<sup>7-9)</sup>。また反社会的行動者には低血糖が多い<sup>10)</sup>。

### 3. 脂肪酸と攻撃性

VB類、n-3脂肪酸、亜鉛、トリプトファンは「精神のバランスに必須」であるとみられている。これらの栄養源は緑色野菜、卵、果物、魚介類、ナッツ、豆類、全粒穀類に含まれる。これらの食品は西欧社会では入手が容易であるが、西欧社会ではいじめ、抑鬱、詐欺、激情暴発、法律違反、ルール違反、犯罪などの反社会行為が増加している。

栄養神経学者でアメリカ国立健康研究所の J. Hibbeln<sup>11)</sup> は、この矛盾の原因を次のように

述べている。すなわち、工業化された西欧での食事は過去から大きく変化し、特定の植物油の利用が増えた結果でn-6脂肪酸の摂取が増え、脳神経に必須のn-3脂肪酸の摂取が不足している。脳重量の60%弱は脂質であり、それらは必須脂肪酸のn-3酸とn-6酸からなっている。n-3酸で高度不飽和脂肪酸のドコサヘキサエン酸 (DHA) は、脳神経系の主要脂肪酸で、中枢神経系の神経細胞膜とシナップシス中に多量に含まれる。他のn-3酸の $\alpha$ -リノレン酸 (ALA) と、その他の多価不飽和脂肪酸も脳の構造と機能に重要である。これらの状況に関して F. Lawrence は、2006年の The Guardian 誌や The Sydney Morning Herald 誌に詳しい解説記事を書いている<sup>12)</sup>。

西欧型の食事で摂られる植物油は、大豆油、ヒマワリ油、綿実油、コーン油、サフラワー油であり、n-6脂肪酸のリノール酸が多いが、脳に重要なn-3脂肪酸のALAは大豆油に少量含まれるだけである。従ってこれらに含まれるn-6酸のリノール酸摂取量と、動物性食品由来のアラキドン酸の摂取があるため、競合関係で脳のn-3酸を潤渇させる。他方欧米では、あまに油などに多いn-3酸のALAや、魚介類に多いDHAとEPA摂取が少ない。西欧型の食事でn-6酸/n-3酸の比が14~25程度とされるが、健康のためにはこの比が1:1~5:1であることが好ましいとされる。脳にはALAからDHAを生合成する能力がないので、欧米型の食事で重要なDHAが不足する。また人体のn-3酸が不足すると成人病の可能性が高まる。n-3酸は抗炎症作用、n-6酸には炎症促進作用がある<sup>13)</sup>。

西欧型の食事では過去100~50年の間は、未精製食品、一不飽和 (オリーブ油) と多価不飽和脂肪摂取が主であった。しかし近年は、加工食品と飽和脂肪酸、トランス脂肪酸、n-6脂肪酸摂取の急増が起こった。人の脳ではn-3脂肪酸とn-6脂肪酸は同じ代謝経路で競合する。このことが起こると体はALAからDHAへの変換が失われ、人体はn-6脂肪酸を神経細胞膜に用いるようになり、神経伝達物質のドーパミ

ンやセロトニンの伝達に不具合を生じる。このようなドーパミン応答の機能不全は、攻撃性や衝動性、自殺などリスクを高めるバイオマーカーになり、反社会性行動を特徴づけるとされた<sup>8,9)</sup>。

脳発達の初期における n-3 脂肪酸の不足は反社会的行動の原因になる。子宮から誕生後の数年間に n-3 脂肪酸の不足した子供は、永続的な脳機能の有害変化を来す<sup>14)</sup>。工業化が進行した西欧の栄養摂取の変化で、必須脂肪酸の摂取量比の変化が起こり、制御不能な反社会的行為や心臓血管病の大きな原因になったと、Hibbeln は確信している<sup>12)</sup>。

#### 4. 日本人の油脂摂取の特徴

油脂の摂取では、油脂類として摂られる「見える油脂」と、肉や魚、豆腐などに含まれる脂質「見えない油脂」がある。日本人の脂質摂取は過去に増加を続け、1990年代に成人1人1日で60gに達した後減少し、近年は55g程度であり、動物性と植物性の油脂がほぼ等量である。日本の油脂摂取の特徴は動物油では魚油の摂取が多く、植物油ではカノーラ油の消費が植物油全体の65%、大豆油が23%程度になっている。カノーラ油は約60%がオレイン酸、n-6酸のリノール酸を約20%、n-3酸のリノレン酸を約10%含む。青身の海産魚の可食部にはn-3酸のDHAが10～30%、EPAが3～13%含まれ、タラ、イカ、タコでは含量がさらに多い<sup>3)</sup>。従って一般的日本人のn-6酸/n-3酸の比は1:1～5:1の好ましい範囲を十分に満足している(厚労省は4:1を推奨している)。

#### 5. 野卑と微量栄養素不足

n-3脂肪酸が脳発達の重要要素であると同時に、鍵になる他の微量栄養素とn-3酸の組み合わせが反社会行動に影響する。それらは、亜鉛、VB類、鉄、ある種のアミノ酸(例えば、トリプトファン)であって、それらの不足が、知能の低下と反社会行動につながる。南カリフォルニア大学の研究では、通常の子供に比べて栄養

不足の子供は、8歳でいろいろと攻撃性が41%増加し、11歳で攻撃性がさらに10%増えて義務違反を起こし、17歳では暴力その他の反社会行動が51%増えることが示された<sup>14)</sup>。

貧弱な食事及び栄養不良と、反社会的行動との関連については多くの研究がなされた。例えば、アリゾナ州フェニックス市の小学生について、ランダム化、二重盲検、プラセボ管理研究が行われた。子供たちには、勧告摂取量の50%のビタミンとミネラルを含有する錠剤か、プラセボ錠剤が与えられた。投与終了時点で栄養素入り錠剤投与群は規則違反、反抗、他人への危害、破壊行為、その他の反社会行動が47%減少した<sup>15)</sup>。

反社会的行動と、ミネラル、ビタミン、必須脂肪酸が欠乏する食事との関連研究の中で、最も引用されされたものは、Oxford大のB. Gesch<sup>7)</sup>によるものである。Geschは、最も極端な反社会的行動が多い若い囚人たちに対し、二重盲検、プラセボ管理、ランダム化の研究を行った。2群の成人犯罪者は過去の規則違反を同数にして組み立て、カプセルを投与したが、活性カプセルは微量栄養素の組み合わせを含み、プラセボは単に植物油を含んだ。Geschの用いたカプセルは種々の栄養素をもった食事の代わりに、分かっている全ての栄養素の量を含むさせた。試験後に、プラセボ供与者に比べて、活性カプセル供与者の規則違反は26%少なく、暴力沙汰は37%少なかった(数年後にオランダの研究者がGeschの結果を追試し同様な結果を得た<sup>16)</sup>。

GeschはHibbelnと同様に、工業化の進展による西欧型の食事が諸国の反社会的行為にかかわっていると信じた。そこで、現在の西欧型の食事が、脳の発達と人の行動に及ぼす影響を考慮すべきこと。通常疾病に比べて、心の病気が最大の健康コストになること。脳は身体で最大の代謝活性をもち、栄養要求も最大である。栄養不良は通常健康問題以前に行動上の問題につながるとGeschは断言した。彼は「適切な栄養が良好な肉体上の健康と、適切な脳の発達

に必須であり、適切な栄養は平和への処方であろう。食品は単なる生活物資ではなく、脳の燃料であり健康を支援する。多くのビタミン、ミネラル、必須脂肪酸は健康と行動に関して健全な生活をもたらすが、十分摂られていない。」としている。

Gesch は最後に、3年計画の大規模な研究を行い、栄養素に富む食事の反社会的行動への影響を完結した。この結果はまだ出版されていないが、彼の説明によると「良好な食事は自傷を減らすことを再確認した。囚人に関する研究で、通常の食事に加え勧告一日摂取量の栄養素を追加しただけで、プラセボに比べ26～69%の違反が減った。」という。

Gesch, Hibbeln らの研究と刺激的な理論「食事と栄養が如何に行動に影響するか」は世界の注目を集めた。その一つの理由は、そのことが一貫した社会学的傾向を説明する助けになるからである。数十年にわたる社会学者と科学者の知見は、社会経済的基盤が低位の出自の人は、中位や高位の出自の人に比べて反社会的行為が多いことである。特に、暴力や犯罪行為などの最悪な反社会行為は低所得者に多く、彼らは野菜、果物、水産物摂取が少なく、健康を増進するような食品摂取が少ない。多くの研究で、低所得の若者は中間層や高所得層に比べて、行動上や感情的な問題を起こしやすく、危険な行動を起こしやすい（攻撃性、暴力、義務不履行など）<sup>17-20)</sup>。また低所得層の若者は24歳に達するまでに罪で拘束されることが多い<sup>19)</sup>。

## 6. 原因の相互関係

以上の説明から、貧弱な食事や栄養不良と、反社会的行動が正に相関することが示されたが、因果関係の原因研究は不十分である。反社会行為を減らす多くの伝統的方法、処罰などは大部分が無効であることが証明されている。種々の食品に含まれる微量成分の効果は、ある程度は知られているが、それらの成分間の相互依存性はほとんど知られていない。単離された栄養素には作用がなく、ある栄養素の不足が他

の栄養素の作用を損なうこともあるだろう。そこで、栄養素に富む水産食品やフィトケミカルの多い植物性食品の摂取が少ないと、脳の働きや行動に影響するであろうが、科学的には解明されていない。

科学的研究ではないが、ケーススタディで食事への介入が行動を改善することが知られており、有名な例はWisconsin州 Appleton市の特殊高校学校の場合である。この学校は重度のリスクをもつ10～12グレードの生徒のための学校であり、生徒は行動上や感情上の問題を持ち、クラスでは破壊的であり、しばしば法律による入学が行われた。学校での栄養健康計画の実行前は、生徒のほとんどが食事をベンディングマシン（キャンデー、チップ、飲料、その他栄養的でない食品を販売）から得ていた。この種の食事では、生徒は注意力が持続せず、いらいらしがちで、衝動的、癩癩、教室から脱走、不敬な言動、反抗が行われた。しかし学校に、給食業のベーカーリーが参加して栄養的食事計画をはじめ、新鮮果実、サラダバー、全粒粉パン、牛乳などの供与を行った。結果は生徒の行動が大きく変わり、衝動的や破壊的な行為は減少し、規則違反の数が減少した<sup>21)</sup>。

n-6脂肪酸とn-3脂肪酸の比が良好で野菜と果物、水産物摂取の多い国では、市民の行動は以上の例と同様になる。義務不履行は反社会行動の表現であり、幾つかの国での殺人率は反社会行為の指標になる。日本の食事は野菜と水産物が多く、殺人の発生率は香港と共に世界の最低である（表1参照）。米国国立健康研究所のHibbelnらは脳組織と神経細胞膜の組成を日本人と比べ、脂質組成はアメリカ人にn-6脂肪酸が多かった。また、n-6脂肪の摂取量と自殺と抑圧の関連を38の先進国について調べた結果、n-3脂肪酸摂取量の多い国の自殺と抑圧が少なかった<sup>12)</sup>。反対に先進国でn-6脂肪酸含量の多い植物油を多用する国では、犯罪と抑圧の比率が多かった。図1に国連の犯罪司法研究所による、OECD加盟諸国の犯罪率比較を示した。

表1 世界各国の殺人発生率（国連統計 Office on Drugs and Crime から作成）

(人口10万人当たり件数 1995～2011年データ)

国名	件数	国名	件数	国名	件数
ホンジュラス	91.6	チリ	3.7	ポルトガル	1.1
エルサルバドル	70.2	スリランカ	3.6	サウジアラビア	1.0
ジャマイカ	41.2	インド	3.5	イギリス	1.0
グアテマラ	38.5	エジプト	3.3	中国	1.0
コロンビア	33.2	トルコ	3.3	ブータン	1.0
南アフリカ	30.9	台湾	3.2	トンガ	1.0
エチオピア	25.5	ウズベキスタン	3.1	アイルランド	0.9
ドミニカ	25.0	イラン	3.0	アイスランド	0.9
タンザニア	24.5	リビア	2.9	イタリア	0.9
スーダン	24.2	ネパール	2.8	ニュージーランド	0.9
メキシコ	23.7	バングラデシュ	2.7	オランダ	0.9
ブラジル	21.8	韓国	2.6	スウェーデン	0.9
パナマ	21.3	グルジア	2.5	オーストリア	0.8
アンゴラ	19.0	アフガニスタン	2.4	スペイン	0.8
ルアンダ	17.1	マレーシア	2.3	キプロス	0.8
ガーナ	15.7	シリア	2.3	ドイツ	0.8
北朝鮮	15.2	ノルウエー	2.3	デンマーク	0.8
パプアニューギニア	13.0	レバノン	2.3	チェコ	0.8
ナイジェリア	12.2	クウェート	2.2	スロベニア	0.8
パラグアイ	11.4	フィンランド	2.2	アルジェリア	0.8
ウガンダ	10.9	イラク	2.0	マカオ	0.7
ペルー	10.3	イスラエル	2.0	インドネシア	0.6
ミャンマー	10.2	ベルギー	1.8	スイス	0.6
ロシア	9.7	ヨルダン	1.8	日本	0.4
モンゴル	9.5	スロバキア	1.8	シンガポール	0.3
パキスタン	7.8	ブルガリア	1.7	香港	0.2
キルギス	6.5	ギリシャ	1.6	モナコ	0.0
ケニア	6.4	ベトナム	1.6	パラオ	0.0
ウルグアイ	5.9	ルーマニア	1.6		
アルゼンチン	5.5	カナダ	1.5		
フィリピン	5.4	ハンガリー	1.4		
キューバ	5.0	セルビア	1.3		
タイ	4.8	フランス	1.2		
アメリカ	4.7	ポーランド	1.2		
ラオス	4.6	クロアチア	1.1		
ウクライナ	4.3	オーストラリア	1.1		

## 7. 子殺しの現実と貧困の拡大

最近、親が3歳の難病の女兒に食事を与えず放置したり、やはり3歳の女兒を川に突き落として死に至らした母親のことが報道された。全国の児童虐待相談件数が2013年に7万4千件と最高を記録し、また虐待によって死亡した18歳未満の子供が、過去10年間に546人もあり、その44%が1歳未満であったという。また、乳児虐待死の加害者は91%が母親であっ

た。子供の精神保健の専門家が重要な課題としてとらえているのは、人格形成のゆがみが世代間で伝達されている問題であるという<sup>22)</sup>。この背景には1990年代のバブル経済崩壊後に拡大した貧困層の拡大がある。

国立社会保障・人口問題研究所によると、片親の勤労者世帯の貧困率は日本が先進国で最悪であり、子供の貧困率は年々最悪記録を更新している。子供の6人に1人が貧困家庭で育ち、

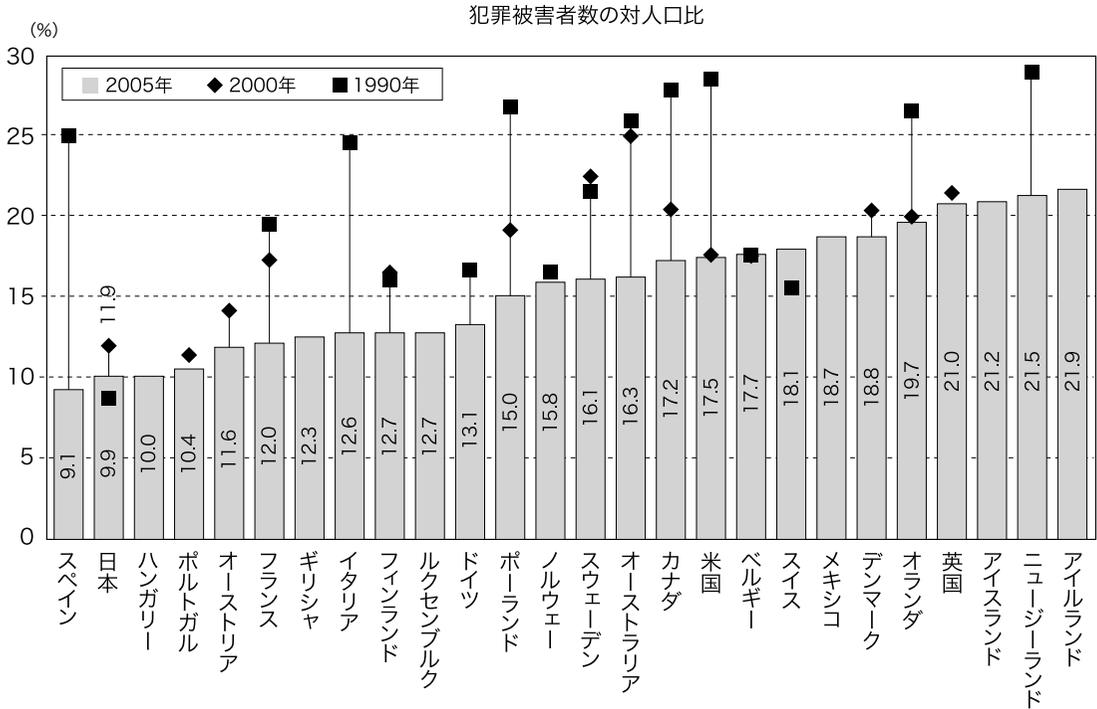


図1 犯罪率の国際比較 (OECD 諸国)

\* 国連地域間犯罪司法研究所 (UNICRI) と国連薬物・犯罪局 (UNODC) によって実施された「国際犯罪被害者調査」による。犯罪被害者は調査前1年間に1回以上犯罪の犠牲になったと回答した者。1990年は1989～1992年の結果、2000年は同年ないし1996年 (オーストリア)、2005年は同年ないし2004年の結果である。1990年は在来型の11犯罪 (ドイツは10犯罪)、2000年・2005年は10犯罪が対象。(資料) OECD Factbook 2006・2009

また全世界の1割が母子家庭でその子供は124万人に達するという<sup>23)</sup>。

近年は、年金を受ける高齢者が増加する一方で、若者は正業に就きにくい。非正規雇用の若者は低賃金で将来に希望を持ちにくい。また離婚や死別による母子世帯が増加し、困窮する家庭が増えており、若い親の困窮と精神的荒廃が子供の虐待の連鎖を産む。若い親たちは、人並みの生活をおくりたいと思うだろうが、非正規雇用が増加して低賃金による格差と貧困が拡大している。貧困家庭では食費の節約が進み、適切な栄養摂取が損なわれやすいので、心身にゆがみが起こりやすいことが危惧される。

現政権の経済政策下で大企業は潤ったが、低下した庶民の生活は一向に改善されておらず、国の中で格差が広がっている。しかも生活保護費は減額され、予算不足で児童手当は廃止され

た。この国の経済成長の時代はすでに終わっており、緩やかな低成長の時代にはいつている。このような状況下では税制を改革し、市民は「乏しきを分かち」、公平・公正な社会の実現に努力しなければならないと思う。

### おわりに

健全な精神は健康な肉体に宿る。この国では憲法25条が保証する通り、誰もが健康で文化的な最低限の生活を送る権利をもつ。言い換えれば、誰もが良好な栄養を得ることができ、肉体的にも精神的にも良好な状態を維持できることになっている。肉体的な健康は精神的な健康と連合する。十分な栄養は身体的健康と共に健全な頭脳をもたらす、種々の判断を誤ることなく、積極的な人生に寄与するであろう。反社会的行動に至る因子は多いであろうが、原因の

一つは栄養不良である。人の反社会的行動は栄養摂取を改善することで防止できることを、多くの研究結果が示している。食育を推進し

住民全体の栄養を改善することで、反社会的行為を減らし、ひいては世界を平和にすることができよう。

## 参考文献

1. Tarver, T.: A Diet for a Kinder Planet. *Food Technol.* **68**(10): 20-29, 2014.
2. 横越 英彦 編：脳機能と栄養. 幸書房, p. 2-5, 75-102, 2004.
3. 藤田 哲：改訂版 食用油脂, その利用と油脂食品. 幸書房, p.27, 38-39, 172-182, 2011.
4. Regoli, R.M. *et al.*: Delinquency in Society, 9th ed. Jones & Barlett Learning, Burlington Mass. p.101, 2014.
5. Linus Pauling Institute reasearch newsletter. 2008. <http://lpi.oregonstate.edu/ss08/40 anniversary.html>.
6. Bohannon J.: The theory? Diet causes violence. The Lab? Prisons. *Science* **325**(5984): 1614-1616, 2009.
7. Gesch, C.B. *et al.*: Influence of supplementary vitamins, minerals, and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners. *Brit J. Psychiatry* **181**: 22-28, 2002.
8. Conklin, S.M. *et al.*: Serum omega-3 fatty acids are associated with variation of mood, personality, and behavior in hypercholesterolemic community volunteers. *Psychiatry Res.* **152**(1): 1-10, 2007.
9. Seo, D. and Patrick, C.J.: Role of serotonin and dopamine interaction in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders. *Aggress, Violent Behav.* **13**(5): 383-395, 2008.
10. Benton, D.: The impact of diet on antisocial, violent and criminal behaviour. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **31**(5): 752-774, 2007.
11. Blasbalg, T.L., Hibbeln, J.R., *et al.*: Changes in consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids in the United States during the 20th century. *Amer. J. Clin. Nutr.* **93**(5): 950-962, 2011.
12. Lawrence, F. 2006. Omega-3, junk food, and the link between violence and what we eat. The Guardian, Oct.16, 2006. <http://www.theguardian.com/politics/2006/oct/17/prisonsandprobation>. ukclimate.
13. Bradbury, J.: Docosahexaenoic acid (DHA): an ancient nutrient for the modern human brain. *Nutrients* **3**(5) 529-554, 2011.
14. Liu, J. *et al.*: Malnutrition at age 3 years and externalizing behavior problems at age 8, 11, and 17 years. *Am. J. Psychiatry* **161**(11): 2005-2013, 2014.
15. Schoenthaler, S.J. and Bier, L.D.: The effect of vitamin-mineral supplementation on juvenile delinquency among American schoolchildren: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J. Altern. Complement. Med.* **6**(1): 7-17, 2000.
16. Zaalberg, A., *et al.*: Effects of nutritional supplements on aggression, rule-breaking, and psychopathology among young adult prisoners. *Aggress. Behav.* **36**(3): 117-126, 2010.
17. Faculty of Public Health. 2005. : Food poverty and health. [http://www.fph.org.uk/uploads/bs\\_food\\_poverty.pdf](http://www.fph.org.uk/uploads/bs_food_poverty.pdf).
18. Darmon, N. and Drewnowsky, A.: Dose social class predict diet quality? *Am. J. Clin. Nutr.* **87**(5): 1107-1117, 2008.
19. U.S. Department of Health and Human Services. 2009: Yourth from low-income families (ASPE factsheet). <http://aspe.hhs.gov/hsp/09/vulnerableyouth/3/index.shtml>.
20. Harvard School of Public Health. 2014: Quality of U.S. diet shows modest improvement, but overall remains poor. <http://www.hsph.harvard.edu/news/press-releases/u-s-diet-shows-modest-improvement-but-overall-remains-poor/>.
21. ACAstudy 2004. Case study: Appleton Central Alternative Charter High School's nutrition and wellness program. <http://www.thewholeplate.yihs.net/wp-content/uploads/2010/02/Appleton-school-food-study.pdf>.
22. 柳田 邦男：柳田邦男の深呼吸, この国のかたち, 変だ. 毎日新聞, 2014.11.22.
23. 毎日新聞 風知草, 2014.11.24.

# 低水温飼育下でのシロザケ飼料への魚油添加効果

大橋 勝彦 (OHASHI Katsuhiko)<sup>1</sup> 酒本 秀一 (SAKAMOTO Shuichi)

<sup>1</sup> 日本ドナルドソントラウト研究所

Key Words：低水温 シロザケ飼料 魚油添加 淡水飼育 海中飼育 絶食試験 飼育成績 魚体成分

著者らはシロザケ稚魚を用いた一連の研究<sup>1-7)</sup>で淡水での飼育試験、絶食試験、絶食からの回復試験および海水馴致試験と海中飼育試験等を行い、以下の事を明らかにした。

**飼料**：同じシロザケ用飼料であってもメーカーの違いによって飼育された魚の体型、飼育成績および体成分組成等が可也異なる。これらの違いは飼料の原材料や栄養バランスの違いによって生じているものと思われる。夫々のシロザケ稚魚生産場に適した飼料を選択して使用するべきであろう。

**飼育成績**：魚油を添加した飼料で飼育した方が生残率、成長、飼料効率（増重量×100/給餌量）、タンパク質効率（増重量×100/給与タンパク質量）等の飼育成績が良い。更に絶食耐性、絶食からの回復能力、海水への馴致能力も魚油添加区の方が高い。

**餌付け**：餌付け時から魚油を添加した飼料を与えると摂餌性が悪く、飼育成績に可也長期間悪影響を及ぼす。餌付け時には魚油無添加の飼料を用いるべきである。3-4日間魚油無添加飼料で餌付けを行った後魚油添加飼料に切り替えれば摂餌不良による悪影響は認められない。能勢ら<sup>8)</sup>の報告に有る様に餌付け時の魚のエネルギー源は主としてタンパク質であることと関係しているであろう。シロザケ稚魚では未だ十分に卵黄が吸収、消費されない時期から給餌

を開始するのが一般的である。卵黄には高濃度に脂質が含まれている。餌付け時にはまだ魚体の脂質量に余裕が有るので、卵黄脂質の利用を優先させる為に魚油を添加した飼料の摂取を抑制している可能性も考えられる。

**添加油**：シロザケ用飼料に添加すべき油を明らかにする為、魚油と綿実油の混合比を変えた飼料で飼育試験を行ったところ、綿実油には飼育成績を改善する効果は認められなかった。綿実油が魚油より劣るのは、両者の脂肪酸組成の違いとシロザケは必須脂肪酸欠乏に著しく敏感な魚種<sup>9)</sup>である事によるものと思われる。シロザケの必須脂肪酸はアラキドン酸 (20:4n6) や EPA (20:5n3), DHA (20:6n3) 等の炭素数 20 以上の n6 系と n3 系の脂肪酸である。よって、シロザケ用飼料に添加すべき油は n6 系と n3 系脂肪酸を必要量含み、更にエネルギー源として有効なパルミチン酸 (16:0) やオレイン酸 (18:1n9) を豊富に含む油であると云える。魚油の単独添加でもこれらの条件は満たし得るが、価格等の問題から魚油と他の油との混合使用を検討してみるのも意味が有るとと思われる。

**魚油の至適添加量**：魚油を数段階量添加した飼料で試験を行い、飼育成績、絶食耐性、絶食からの回復能、海水馴致能等から飼料への魚油の至適添加量は外割で 7%、飼料の脂質含量と

して約 12% であると判断した。この試験に用いた魚油添加飼料は何れもシロザケ稚魚の必須脂肪酸の要求量を満たしていた。それなのに魚油添加量が多い区ほど絶食耐性が高く、絶食からの回復能も強かったことは、魚体の脂質含量、言い替えるとエネルギー含量の問題になるものと推測した

**絶食耐性：**魚体の脂質含量が絶食耐性を左右していることが分かった。飼料の脂質含量と魚体の脂質含量の間には非常に強い正の相関が認められ、飼料の脂質含量が多い区ほど魚体の脂質含量も高くなり、魚体の脂質含量が高い区ほど絶食期間中の死魚数が少なかった。一方、魚体の脂質含量が少ない区ほど死魚数が多く、肥満度（体重×1000/尾又長<sup>3</sup>）が大きい魚も死亡する傾向が認められた。

絶食時には主として脂質が生命を維持する為のエネルギー源として用いられ、限界量まで脂質が減少してタンパク質がエネルギー源として消費されるようになると大量死が生じる様である。絶食時の魚体成分の限界値は水分が約 85%、タンパク質が約 90% 乾物、脂質が約 5% 乾物程度である。

シロザケの早期放流魚は可也長期間河川に滞留しており、降海時には痩せていると云われる。河川には多量に放流されたシロザケ稚魚を十分に養えるだけの餌が存在するとは思えず、その間魚は略絶食状態に置かれることになる。絶食に耐える為には放流時には魚体に十分量の脂質を蓄積させておく必要が有る。魚体の脂質含量を多くする為には油を添加した飼料で魚を飼育すれば良い。また、放流する場所によって水温、河川滞留期間、餌の状況等の環境条件が異なっているため、夫々の場所で放流時にどの程度の脂質含量にしておけば良いのかが異なっている可能性が有る。

**絶食からの回復能：**魚体の脂質含量が高いほど絶食からの回復能力も高かった。回復試験開始時に魚体の脂質含量が少なかった区ほど死魚数も多く、しかも肥満度が大きな魚まで死亡していた。回復試験中の死魚数は絶食試験終了時

の魚の衰弱状態をそのまま反映しているものと思われる。

絶食試験開始時の魚体の脂質含量と絶食試験と回復試験を合わせた死魚数の間には強い負の相関が認められた。これは同一グループ内で餓死魚が出始めるほど魚が衰弱すると給餌を再開しても摂餌出来ないか、摂餌しても殆ど消化吸収出来ない魚が相当数存在していることを示している。

死魚は別にして、生き残った魚では絶食による衰弱が大きかった区ほど回復が急で、増重量、飼料効率、タンパク質効率は給餌の再開で急速に回復した。生き残るために衰弱が大きい魚ほど急速に回復を図らなければならないことと、これまで不足していた栄養成分を与えられるようになったことで、著しく飼育成績が改善されるのであろう。

**海水馴致能：**稚魚が海に下っても海水に馴染めず死んでしまっは放流の意味が無い。魚油添加飼料で飼育された魚の方が海水移行時に生残率が高かった。また、数日間しか餌止めされていない魚は直ちに海水に馴致出来たのに対し、20日間絶食させた魚は20日程度馴致に必要であった。これは魚の栄養状態、特に魚体の脂質含量によって海水馴致に必要な期間が異なる可能性を示しており、降河する河川の餌の状況によって海水馴致能が変化することを示唆している。この事からもシロザケ稚魚を河川放流する時にどの様な体成分組成にしておくかがその後の生残率を左右しかねない要因であることが分かる。

**海中飼育：**海中に天然餌料が豊富な季節であれば魚は無給餌でも死亡することなく成長する。ところが天然餌料の種類や量は季節、天候、水温等によって大きく変動するものと思われる。よって海中飼育においても配合飼料を投与すべきであると考え。また、海中飼育を行う海域の天然餌料の種類や量及び体成分組成等を明らかにしておけば効率の良い海中飼育を行える可能性が有るし、海中飼育用配合飼料の開発にも役立つものと考え。

魚体成分：淡水飼育期間中の魚体成分は投与される配合飼料の栄養成分によって変化する。最も変化が大きいのは脂質で、飼料の脂質含量が多い程魚体の脂質含量も多くなる。脂質含量の増減によってタンパク質や灰分含量は相対的に変化する。よって、魚体の水分とタンパク質および脂質の間には負の相関が存在する。また、魚体の脂肪酸組成は飼料の脂肪酸組成を良く反映している。

無給餌で海中飼育を行うと、その海域に存在する天然餌料の種類と量及び体成分組成によって決められる魚体の体成分組成へと次第に収束して行く。

天然種苗と人工種苗：天然種苗と人工種苗では体色、体型、警戒心、体成分、絶食耐性等多くの点で違いが認められた。これらの違いは餌も含めた環境条件の違いによって生じるものと思われ、種苗生産施設での魚の飼育法を工夫したり、河川環境を調節したりすればある程度天然種苗を人工種苗に近づけることも、人工種苗を天然種苗に近づけることも出来ると思われる。人工種苗の質の改善はそれ程難しくないのではないかと考える。

上記に説明した結果は、淡水ではシロザケ種苗生産場としてはやや高い9℃の水温で、海水

では3-7℃の変動が有る水温で行った試験で得られたものである。淡水、海水共に水温が異なれば違う結果になることも考えられる。よって本年度は淡水、海水共にこれまでの試験より低い水温で試験を行うことにした。

表1に試験全体の流れを示す。2013年11月29日に採卵、採精、人工授精した卵より得られたシロザケ稚魚を用いて試験を行った。2014年1月29日に孵化稚魚をA、Bの2区に分け、3月23日まで飼育した。3月23日に両区の魚を夫々2分し、片方を絶食試験に供試、もう一方はそのまま飼育試験を継続した。4月15日に淡水での絶食試験、飼育試験共に終了し、4月18日に魚を海面生簀に移した。淡水での絶食試験区は海面生簀でもそのまま絶食を継続し、飼育試験区は海面生簀でも淡水飼育時と同じ飼料を与えて給餌飼育を継続する予定であったが、連絡の不手際からA区、B区共にB飼料（魚油添加飼料）を与えて飼育を継続することになってしまった。よって、海中飼育試験は魚を海水に移行する前に与えた飼料が海水移行後にどの様な影響を及ぼすかを調べたことになる。5月27日に全ての試験を終了した。各試験の詳細は夫々の項で説明する。

表1 試験全体の流れ

	A区		B区	
	1月29日	淡水飼育試験開始（上期） 魚体測定，成分分析		淡水飼育試験開始（上期） 魚体測定，成分分析
3月23日	中間取上げ，上期試験終了 魚体測定，成分分析		中間取上げ，上期試験終了 魚体測定，成分分析	
	淡水絶食試験開始	飼育試験継続（下期）	淡水絶食試験開始	飼育試験継続（下期）
4月15日	絶食試験終了	飼育試験終了	絶食試験終了	飼育試験終了
	魚体測定，成分分析	魚体測定，成分分析	魚体測定，成分分析	魚体測定，成分分析
4月18日	海水移行	海水移行	海水移行	海水移行
	海中絶食試験開始	海中飼育試験開始	海中絶食試験開始	海中飼育試験開始
4月26日	魚体測定のみ	魚体測定のみ	魚体測定のみ	魚体測定のみ
5月9日	魚体測定のみ	魚体測定のみ	魚体測定のみ	魚体測定のみ
5月27日	絶食試験終了	飼育試験終了	絶食試験終了	飼育試験終了
	魚体測定，成分分析	魚体測定，成分分析	魚体測定，成分分析	魚体測定，成分分析

（注）海中飼育試験にはA区、B区共に魚油添加飼料を用いた。

## 給餌試験

### 淡水飼育試験

#### 1. 方法

##### 1-1. 試験区と飼育条件

飼育試験は日本ドナルドソントラウト研究所で行った。1月29日に平均体重0.3438gのシロザケ稚魚を長さ2間のアトキンス式孵化水槽2面に2000尾ずつ収容し、A区にはN社製のシロザケ用飼料をそのまま、B区には同じ飼料に魚油を外割で7%添加した飼料をライトリッツの給餌率に従って与えた。なお、B区も餌付けは魚油無添加飼料で行った。飼料への魚油添加は、必要量の飼料をボールに計り入れ、精秤した魚油を加えて手で十分に混合し、飼料に油を均一に吸着させることによって行った。

表2に飼料の分析値を示す。B区の飼料は分析しなかったため、この値は魚油が正確に外割

表2 飼料の分析値

飼料	A	B
水分 (%)	8.3	7.8
タンパク質	48.3	45.1
脂質	7.0	13.1
炭水化物	23.1	21.6
灰分	13.3	12.4

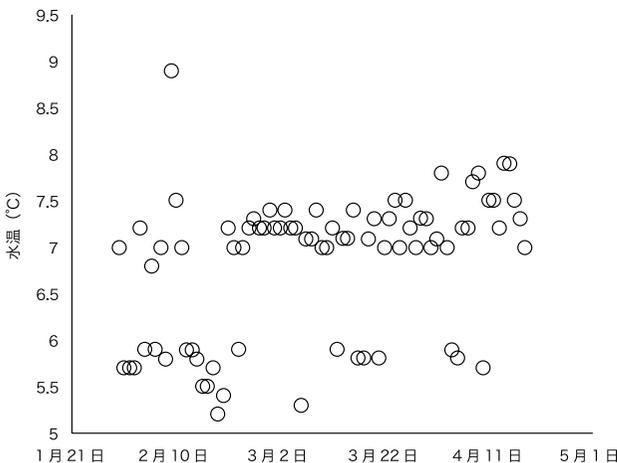


図1 淡水飼育試験中の水温変化

で7%添加されていたと仮定して計算で求めた値である。これまでの試験でも同じ方法で調製した飼料の分析値と理論値の間に問題になる程の違いは無かったので、この値に大きな誤差は無いものとする。

試験開始時の1月29日から中間取り上げの3月23日までを上期、3月23日から4月15日の終了時までを下期とした。3月23日に両区共魚を2分し、片方で飼育試験を継続し、もう片方の魚は次項で説明する絶食試験に供した。

図1に毎日午前10時に測定した飼育水温の変化を示す。5.2°Cから7.9°Cの間を変動していたが、従来の淡水飼育試験の水温9°Cより可也低かった。また、明らかに2水温帯に分かれていたが、これは源水は湧水なので水温は略一定であったが、魚の飼育場所が一部開放状態の室内であった為、当日の天候や雪解け水の影響を受けたことによる。

##### 1-2. 魚体測定と成分分析

1月29日の飼育試験開始時に100尾、3月23日の中間取り上げ時と4月15日の終了時に各区から100尾ずつサンプリングし、以下の手順で魚体測定を行った。FA100(オイゲノール)で麻酔した魚の体表の水をペーパータオルで拭き取り、ノギスで尾叉長、電子天秤で体重を測定した。それぞれの値から肥満度を求めた。魚体測定に用いた魚は区毎に纏めて凍結し、一般成分の分析に供した。水分は常圧加熱乾燥法、タンパク質はケルダール法(N-タンパク質換算係数:6.25)、脂質はソックスレー法、灰分は直接灰化法で分析した。

## 2. 結果

### 2-1. 飼育成績

成長は魚油添加区(B区)の方が良く、体重、尾叉長共に飼育期間が長くなるに従って両区間の差が大きくなった(表3)。肥満度も両区共飼育期間が長くなるに従って大きくなっていったが、両区間の差は4月15日より3月23日の方が大きかった。

表3 成長と肥満度の経時変化

試験区	A区	B区
体重 (g)		
1月29日	0.344	0.344
3月23日	0.943	1.006
4月15日	1.351	1.470
尾叉長 (cm)		
1月29日	3.75	3.75
3月23日	5.10	5.14
4月15日	5.63	5.75
肥満度		
1月29日	6.52	6.52
3月23日	7.11	7.41
4月15日	7.57	7.73

表4 飼育成績

試験区	A区	B区
上期		
生残率 (%)	99.6	99.9
増重量 (g)	1190.7	1323.8
給餌量 (g)	1200	1200
飼料効率 (%)	99.2	110.3
タンパク質効率 (%)	205.4	244.6
下期		
生残率 (%)	99.4	100
増重量 (g)	398	463
給餌量 (g)	450	450
飼料効率 (%)	88.4	102.9
タンパク質効率 (%)	183.0	228.2
通期		
生残率 (%)	99.0	99.9
増重量 (g)	1589	1787
給餌量 (g)	1650	1650
飼料効率 (%)	96.3	108.3
タンパク質効率 (%)	199.4	240.1

表4に飼育成績を示す。生残率は上期、下期共魚油添加区の方が僅かに高い程度の違いであったが、増重量、飼料効率、タンパク質効率は明らかに魚油添加区の方が高く、1月29日から4月15日の通期でも同様の結果であった。また、飼育成績は魚が小さい上期の方が下期よりも良かった。

同じ年に水温9℃の種苗生産場において産業規模で油無添加飼料を与えて3月13日から4月16日まで飼育した結果は生残率99.7%、飼料効率139.6%、タンパク質効率289.0%であったので、この結果に比べると本試験の結果は明らかに劣っていた。これは飼育水温の違いが原因しているものと思われる。但し、魚油添加区の方が飼育成績が良かったのは水温9℃で行った従来の試験結果と同じであった。

2-2. 魚体成分

魚体100g当りの成分量を表5に示す。給餌によって両区共水分は減少、タンパク質、脂質、灰分は経時的に増加していた。この傾向は魚油添加区の方がより明瞭で、特に脂質の増加が著しかった。灰分は両区間で違いは認められなかった。

表5 飼育試験中の体成分変化

	水分	タンパク質	脂質	灰分	計
開始時 1月29日	81.1	14.2	3.0	1.6	99.9
A区 3月23日	79.2	15.5	3.4	1.8	99.9
増減量	-1.9	1.3	0.4	0.2	
4月16日	78.5	15.6	4.0	1.8	99.9
増減量	-2.6	1.4	1.0	0.2	
B区 3月23日	78.1	15.3	4.7	1.7	99.8
増減量	-3.0	1.1	1.7	0.1	
4月16日	76.9	15.7	5.8	1.8	100.2
増減量	-4.2	1.5	2.8	0.2	

単位: g/100g

表6 魚1尾当りの成分量変化

	水分	タンパク質	脂質	灰分	計
開始時 1月29日	279	48.8	10.3	5.50	343.6
A区 3月23日	747	146	32.1	17.0	942.1
増加量	468	97.2	21.8	11.5	598.5
4月16日	1061	211	54.1	24.3	1350.4
増加量	314	65	22.0	7.3	408.3
増加量合計	782	162.2	43.8	18.8	1006.8
増加倍率*	2.80	3.32	4.25	3.42	2.93
B区 3月23日	787	154	47.3	17.1	1005.4
増加量	508	105.2	37.0	11.6	661.8
4月16日	1129	231	85.2	26.4	1471.6
増加量	342	77.0	37.9	9.3	466.2
増加量合計	850	182.2	74.9	20.9	1128.0
増加倍率*	3.05	3.73	7.27	3.80	3.28

単位: mg/尾, \*: 増加量合計 / 初期量

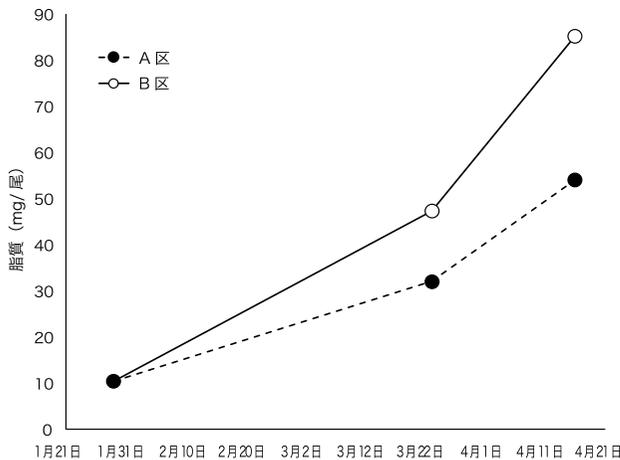


図2 魚1尾当り脂質含量の経時変化

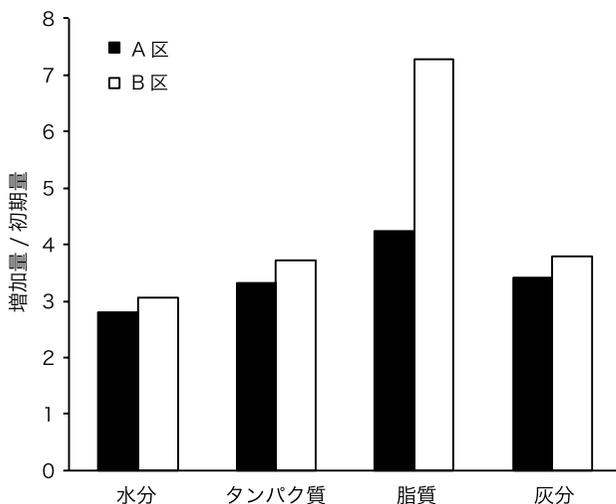


図3 魚1尾当り各成分の増加倍率

魚体成分の真の変化量を知るには魚1尾当りの成分量の変化を知らなければならない。表5の値を魚1尾当りの成分量に換算したのが表6である。両区共給餌によって水分、タンパク質、脂質、灰分の順に増加しており、何れの成分も魚油添加区の増加量が大きく、特に脂質の増加が顕著であった(図2)。これらの成分の増加量を合わせた値が魚の成長量として表れている。

増加量を初期量で除した増加倍率は両区共脂質、灰分、タンパク質、水分の順に大きかったが、魚油添加区では特に脂質の増加倍率が大きかった(図3)。

### 3. 要約

5.2-7.9℃と低い水温でシロザケ稚魚を飼育すると成長が遅く、飼料効率やタンパク質効率も低かったが、魚油添加区の方が無添加区より飼育成績が良い点はこれまでの試験と共通であった。低水温で水温変動の有る環境下においてもシロザケ飼料への魚油添加効果が認められることが確認出来た。但し、低水温下での飼料への至適魚油添加量は9℃の場合とは異なっている可能性があるので、確認が必要である。

給餌による魚体成分量の増加は水分、タンパク質、脂質、灰分の順に大きく、増加倍率は脂質、灰分、タンパク質、水分の順に大きかった。魚油添加区では特に脂質の増加量と増加倍率が著しく大きかった。

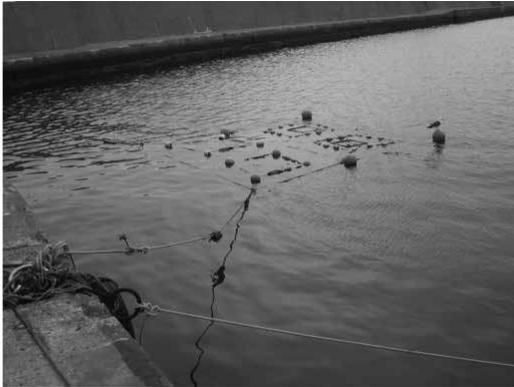
### 海中飼育試験

#### 1. 方法

4月15日に淡水での飼育試験が終了した後の魚を3日間餌止めし、4月18日にA、B両区共900尾ずつ海面生簀に移し、海中での飼育試験に供した。

#### 1-1. 輸送法と飼育条件

天然海水を淡水で1/2に希釈した半海水を入れたビニール袋に稚魚を収容し、酸素を吹き込んで密封し、トラックで約1時間かけて海まで運んだ。両区共輸送中に死魚は生じなかった。別海漁港の堤防内に1.5×1.5×深さ1.5mの目開き4mmの文字網で作った網生簀を予め設置しておいた(写真1, 2)。これまで魚を飼育していた淡水は水温が約7℃であったのに海水温は約2度と著しく低かったため、魚を入れたビニール袋を暫く海面上に浮かべて水温をゆっくりと下げた後直接魚を生簀内に放した。翌4月19日から両区共魚油添加飼料(B飼料)を極微量与えて餌付けを行い、4月25日からライトリッツの給餌率量に戻した。海中での飼



堤防の内側に四面の網生簀が設置してある

写真1 海面生簀の設置場所



給餌口（四角の木枠）が有るのが給餌生簀（上）、無いのが絶食生簀（下）

写真2 給餌生簀と絶食生簀

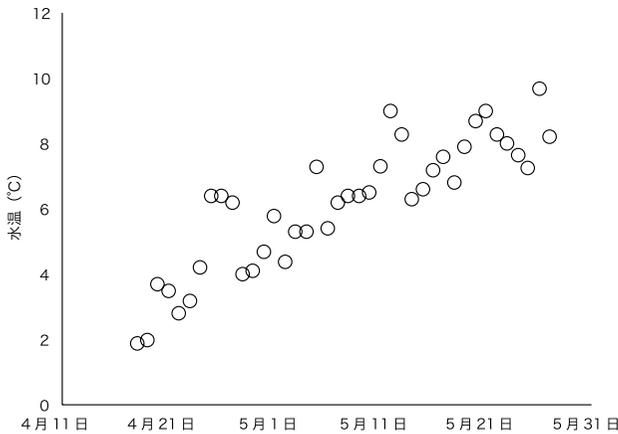


図4 海中飼育試験中の水温変化

表7 成長と肥満度の経時変化

試験区	A区	B区
体重 (g)		
4月18日	1.35	1.47
5月9日	1.68	1.77
5月27日	2.26	2.67
尾叉長 (cm)		
4月18日	5.63	5.75
5月9日	6.09	6.14
5月27日	6.53	6.79
肥満度		
4月18日	7.56	7.73
5月9日	7.44	7.65
5月27日	8.12	8.53

育試験は5月27日で終了した。図4に飼育期間中の水温変化を示す。海中飼育開始時の4月18日には約2℃であったが終了時には約8℃まで次第に上昇していた。

### 1-2. 魚体測定と成分分析

飼育期間中の4月26日と5月9日、終了日の5月27日には全尾を計数すると共に両区共100尾をサンプリングし、魚体測定を行った。また、5月27日の魚体測定後の魚はそのまま区別に凍結し、成分分析に供した。魚体測定と成分分析の項目と測定法は淡水飼育試験の場合と同じであった。なお、海中飼育試験開始時の魚体測定と成分分析の値は4月15日の値を用いた。

## 2. 結果

### 2-1. 飼育成績

淡水飼育時の水温約7℃から可也水温差が有る約2℃の海面に魚を急に移したが、移送後数日間に死魚は認められず、シロザケ稚魚はこの程度の水温差には十分に適応出来るものと思われる。

体重、尾叉長、肥満度共淡水飼育期間中に魚油添加飼料を与えたB区の方が伸びは大きかった(表7)。また、両区共海中飼育初期には尾叉長は伸びているのに肥満度は減少していた(図5)。これは尾叉長の伸びに対して体重の増加が少ないことを表している。この様な現象が起る原因として、未だ十分に淡水と海水の浸

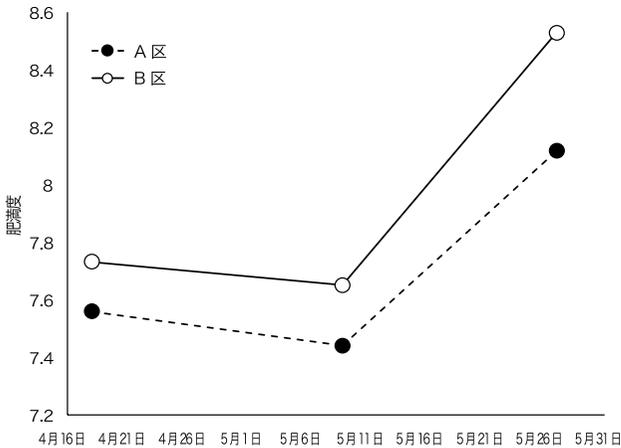


図5 海中飼育中肥満度の経時変化

透圧の違いに適応出来ていない為に魚体から脱水が起きている可能性や、成長ホルモンの分泌が多くなっている事等が考えられる。魚の浸透圧調節ホルモンは成長ホルモンの前駆体である事が知られており、成長ホルモンの分泌量が多くなっているのかも知れない。

生残率に両区で違いは無かったが、増重量、飼料効率、タンパク質効率等の飼育成績はB区の方が優れており(表8)、淡水飼育期間中に与えた飼料の質が海中飼育時の飼育成績にも可也大きな影響を及ぼすことが分かった。また、B区の飼料効率とタンパク質効率は淡水飼育下期の値と略同じであったが、A区の値は低くなっていた。海水中では淡水中よりもエネルギーの要求量が高くなっている可能性が有る。

上記海中飼育の結果から、淡水飼育用飼料に魚油を添加すべきことが再確認出来た。また、海中飼育では両区共魚油添加飼料を与えたので無添加飼料との直接比較が出来ず、推測ではあるけれども、シロザケ稚魚の海中飼育用飼料にも魚油を添加すべきではないかと考察した。

表8 飼育成績

試験区	A区	B区
生残率 (%)	99.8	99.2
増重量 (g)	812.7	1064.9
給餌量 (g)	1007	1007
飼料効率 (%)	80.7	105.7
タンパク質効率 (%)	167.1	234.4

今後海中飼育試験で魚油添加飼料と無添加飼料の直接比較、至適魚油添加量確認等の試験を行う予定である。

### 2-2. 魚体成分

魚体100g当りの成分量を表9に示す。

両区共海中飼育終了時には開始時より水分、タンパク質、灰分の占める割合は僅かに増加していたが、脂質の占める割合は減少していた。

表9の値を魚1尾当りに換算したのが表10である。両区共給餌によって水分、タンパク質、脂質、灰分の全てが増加していたが、増加量は何れも淡水飼育期間中に魚油添加飼料を与えたB区の方が多かった(図6)。これが魚の成長に反映されている。一方、増加割合で見ると、水分、タンパク質、灰分はB区の

表9 飼育試験中の体成分変化

		水分	タンパク質	脂質	灰分	計
A区	4月15日	78.5	15.6	4.0	1.8	99.9
	5月27日	78.9	16.2	3.4	2.1	100.6
	増減量	0.4	0.6	-0.6	0.3	
B区	4月15日	76.9	15.7	5.8	1.8	100.2
	5月27日	78.2	16.0	4.3	2.0	100.5
	増減量	1.3	0.3	-1.5	0.2	

単位: g/100g

表10 魚1尾当りの成分量変化

		水分	タンパク質	脂質	灰分	計
A区	4月15日	1061	211	54.1	24.3	1350.4
	5月27日	1785	367	76.9	47.5	2276.4
	増加量	724	156	22.8	23.2	926.0
	増加割合*	68.2	73.9	42.1	95.5	68.6
B区	4月15日	1129	231	85.2	26.4	1471.6
	5月27日	2085	427	115	53.3	2680.3
	増加量	956	196	29.8	26.9	1208.7
	増加割合*	84.7	84.8	35.0	101.9	82.1

単位: mg/尾, \*: 増加量×100/初期量

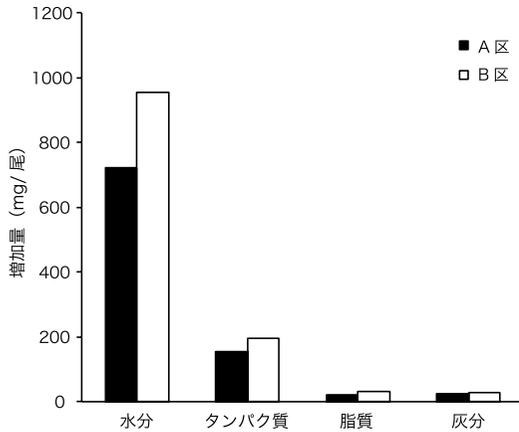


図6 魚1尾当たり各成分の増加量

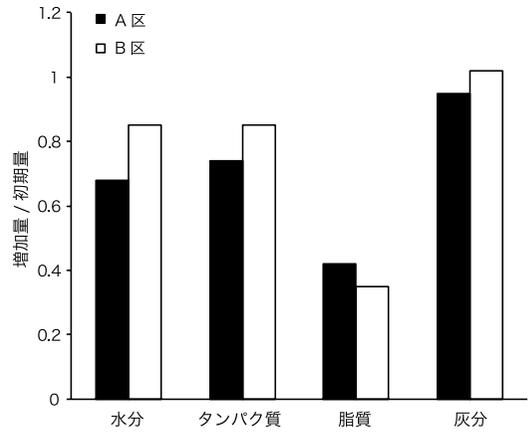


図7 魚1尾当たり各成分の増加倍率

方が大きかったが、脂質は淡水飼育期間中に無添加飼料を与えたA区の方が大きかった(図7)。これは脂質含量の初期量がA区の方が小さかったことと、海中飼育で魚油添加飼料を与えたことによって魚体に脂質が蓄積されるようになったこと等によるものと思われる。また、増加量は水分、タンパク質、脂質≒灰分の順に多く、淡水飼育時と同じ順であったが、増加割合は灰分、タンパク質≒水分、脂質の順で、淡水飼育時とは全く違い、特に脂質の増加割合が低かった。海水中では脂質がエネルギー源としてより重要な役割を担っているのかも知れない。

### 3. 要約

淡水飼育期間中の飼料の質が海中飼育時の飼育成績や魚体成分にも影響を及ぼすので、淡水飼育用飼料には魚油を添加すべきことが海中飼育の結果からも確認出来た。また、海水中では脂質がエネルギー源として淡水中よりも重要な役割を担っている様なので、海中飼育用飼料にも魚油を添加すべきであろうと推測した。海中飼育用飼料への魚油の至適添加量は淡水飼育用飼料より多い可能性が有るので、確認が必要である。

## 絶食試験

### 淡水絶食試験

#### 1. 方法

##### 1-1. 試験区と試験条件

淡水での絶食試験は給餌試験同様日本ドナルドソントラウト研究所で行った。淡水給餌試験の中間取り上げ時である3月23日にA、B両区共魚を半分に分け、一方を絶食試験に供した。淡水での絶食試験は4月15日まで継続した。従来試験より絶食期間が短いのは、1カ月以上絶食を続けると大量死が生じ、その後に行う予定の海中での絶食試験が出来なくなる可能性が有ると判断したからである。

飼育条件は無給餌である以外給餌試験と同じであった。

##### 1-2. 魚体測定と成分分析

4月15日の終了時に両区から100尾ずつサンプリングし、魚体測定と成分分析に供した。測定項目と測定法は給餌試験の場合と同じであった。絶食試験開始時の3月23日の値は給餌試験での測定値を用いた。

#### 2. 結果

##### 2-1. 生残率と魚体測定

表11に示す様に生残率は魚油添加区の方がやや高かったが、無添加区との差は小さかった。

これは水温が低く、更に絶食期間が短かったので、両区共魚の衰弱程度が低かったことによるものと考えられる。

数字で見ると限り絶食試験中の体重、尾叉長、肥満度の減少は魚油添加区由来魚の方が大きく、従来の試験結果とは全く逆であった。この原因は4月15日のサンプルに有ったと思われる。絶食中は体重と肥満度は減少するが、尾叉長は殆ど変化しないのが普通である。ところが本試験での魚油添加区は絶食期間中に死魚は1尾も生じていなかったのに、4月15日の尾叉長は3月23日の値より可也小さくなっていた。

表 11 生残率と魚体測定の結果

試験区	A 区	B 区
生残率 (%)	99.4	100
体重 (g)		
3月23日	0.943	1.007
4月15日	0.812	0.838
尾叉長 (cm)		
3月23日	5.10	5.14
4月15日	5.04	5.04
肥満度		
3月23日	7.11	7.41
4月15日	6.34	6.55

表 12 絶食試験中の体成分変化

	水分	タンパク質	脂質	灰分	計
A 区 3月23日	79.2	15.5	3.4	1.8	99.9
4月15日	81.7	15.2	1.9	2.0	100.8
増減量	2.5	-0.3	-1.5	0.2	
B 区 3月23日	78.1	15.3	4.7	1.7	99.8
4月15日	80.5	15.1	3.0	2.0	100.6
増減量	2.4	-0.2	-1.7	0.3	

単位 : g/100g

表 13 魚 1 尾当りの成分量変化

	水分	タンパク質	脂質	灰分	計
A 区 3月23日	747	146	32.1	17.0	942.1
4月15日	664	124	15.4	16.3	819.7
減少量	83	22	16.7	0.7	122.4
減少割合*	11.1	15.1	52.0	4.1	13.0
B 区 3月23日	787	154	47.3	17.1	1005.4
4月15日	676	127	25.2	16.8	845.0
減少量	111	27	22.1	0.3	160.4
減少割合*	14.1	17.5	46.7	1.8	16.0

単位 : mg/尾, \* : 減少量 × 100/ 初期量

小型魚を多くサンプリングしてしまったものと推測する。

## 2-2. 魚体成分

魚体 100g 当りの成分量を表 12 に示す。両区共絶食によって水分と灰分は増加、タンパク質と脂質は減少していたが、魚油添加区由来魚の方がタンパク質の減少が少なく、脂質の減少が大きかった。これは魚油添加区の魚は絶食期間中魚体の脂質を主エネルギー源として利用することによってタンパク質の消費を抑制していると云う従来の結果と一致していた。4月15日のサンプルがグループを代表する大きさの魚であったなら、より明確な違いが出ていたのではないかと考える。また、何れの成分においても変化の割合は従来の試験結果より小さかった。これは水温が低かったことに起因しているものと思われる。

表 12 の値を魚 1 尾当りに換算したのが表 13 である。両区共絶食によって何れの成分も減少し、減少量は魚油添加区由来魚の方が水分、タンパク質、脂質は大きく、灰分は小さかった。また、減少割合で見ると魚油添加区由来魚の方が水分とタンパク質の減少割合が高く、脂質と

灰分は低かった (図 8)。この結果からすると絶食期間中に魚油無添加区由来魚の方が脂質の消費が多くてタンパク質の消費が少なかったことになるが、これは従来の試験結果とは全く逆である。絶食中には水温や体重の違いによって単位時間当たり一定量のエネルギーが消費されると推測出来る。このような結果になった原因は、絶食開始時に B 区の魚が大きかったこと、A 区の方が魚体の脂質含量が少なかったこと、B 区は 4 月 15 日のサンプル採取時に小型魚を多くサンプリングしてしまったこと等が関係しているのであろう。

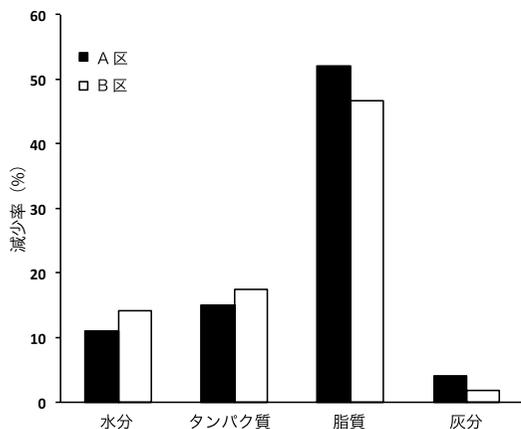


図8 絶食による魚1尾当たり各成分の減少率

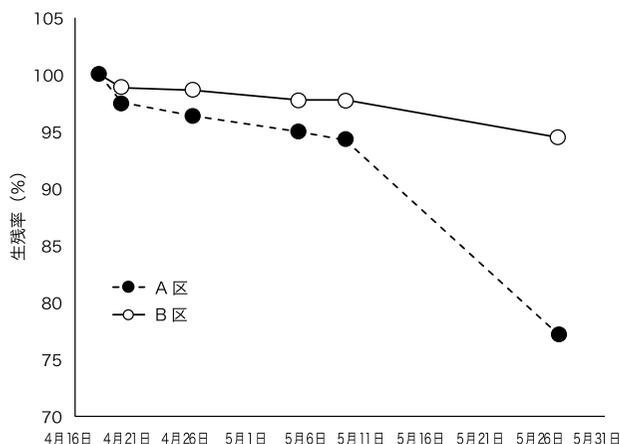


図9 海中絶食試験における生残率の経時変化

### 3. 要約

低水温下の比較的短期間の絶食試験においても魚体100g当りの成分では水分と灰分が増加し、タンパク質と脂質は減少していた。これは従来の試験結果と一致していた。また、魚1尾当りに換算すると水分、タンパク質、脂質、灰分の順に減少していた。減少割合は脂質>タンパク質≧水分>灰分の順に大きかった。

この結果は、低水温下でも絶食期間中は脂質が主たるエネルギー源として利用されていることを示しており、従来の試験結果と一致していた。

表14 絶食試験中の生残率変化

試験区	A区	B区
4月18日	100	100
4月20日	97.6	98.9
4月26日	96.4	98.6
5月5日	95.0	97.8
5月9日	94.2	97.8
5月27日	77.2	94.5

単位：%

## 海中絶食試験

### 1. 方法

#### 1-1. 試験区と試験条件

海中給餌試験同様別海漁港の堤防内で試験を行った。4月15日に淡水での絶食試験を終了した後の魚を4月18日に海へ運び、5月27日まで引き続き海中で絶食試験を継続した。魚の輸送方法や海中飼育の条件は前項の海中飼育試験で説明した通りである。但し、本試験では両区共無給餌であった。

#### 1-2. 魚体測定と成分分析

海中飼育試験の調査日と同じ日に同じ条件で行った。測定項目と方法も同じであった。また、海中絶食試験開始時の4月18日の値には淡水絶食試験終了日である4月15日の測定値を用いた。

### 2. 結果

#### 2-1. 生残率

生残率の経時変化を表14と図9に示す。生残率は魚油添加区由来魚の方が高く、従来の淡水での試験結果と同じ傾向であった。前回の海中飼育試験<sup>7)</sup>では無給餌でも魚は死亡すること無く成長していたが、これは海水温が高く、天候も安定していた等色々な条件によって餌となる動物プランクトンの発生量が多かったことによるものと推測する。今回の試験では水温が低く、天候も不順であった為、動物プランクトンの発生が不調であったのであろう。前回の試験でも今回の試験でも発生していた動物プラ

表 15 体重、尾叉長および肥満度の経時変化

試験区	A 区			B 区		
	体重 (g)	尾叉長 (cm)	肥満度	体重 (g)	尾叉長 (cm)	肥満度
4 月 15 日	0.812	5.04	6.34	0.838	5.04	6.55
4 月 26 日	0.770	4.79	7.01	0.770	4.87	6.67
5 月 9 日	0.770	4.99	6.20	0.950	5.21	6.72
5 月 27 日	0.760	4.97	6.20	0.850	5.08	6.48

表 16 絶食試験中の体成分変化

	水分	タンパク質	脂質	灰分	計
A 区 4 月 15 日	81.7	15.2	1.9	2.0	100.8
5 月 27 日	83.1	13.8	1.3	2.5	100.7
増減量	1.4	-1.4	-0.6	0.5	
B 区 4 月 15 日	80.5	15.1	3.0	2.0	100.6
5 月 27 日	82.8	14.3	1.3	2.5	100.9
増減量	2.3	-0.8	-1.7	0.5	

単位 : g/100g

表 17 魚 1 尾当りの成分量変化

	水分	タンパク質	脂質	灰分	計
A 区 4 月 15 日	664	124	15.4	16.3	819.7
5 月 27 日	630	105	9.85	18.9	763.75
増減量	-34	-19	-5.55	2.6	-55.95
増減割合*	-5.12	-15.3	-36.0	16.0	-6.83
B 区 4 月 15 日	676	127	25.2	16.8	845.0
5 月 27 日	702	121	11.0	21.2	855.2
増減量	26	-6	-14.2	4.4	10.2
増減割合*	3.85	-4.72	-56.3	26.2	1.21

単位 : mg/尾, \* : 増減量×100/初期量

ンクトンの種類と量は調査してあるので、結果が纏まり次第生残率との関係を調べる予定である。この様に海中でシロザケ稚魚の餌となる動物プランクトンの種類や発生量は年度や季節によって大きく変動すると思われるので、海中飼育においても給餌が必要であることは言うまでも無い。

魚油無添加区由来魚の生残率は 5 月 9 日以降急激に低くなっていた。淡水での絶食期間を合わせると 46 日以降に大量死が生じていたことになり、従来の淡水での試験結果より可也遅かった。これは淡水、海水共に水温が低かったことに起因しているものと考えられる。また、魚油添加区由来魚も 5 月 27 日にはやや生残率が低くなり始めているので、更に絶食期間を長くしていれば大量死が生じた可能性が高い。

## 2-2. 魚体測定

絶食試験中に行った魚体測定の結果を表 15 に示す。A 区、B 区共に体重、尾叉長、肥満度の変動が大きかった。絶食期間中は尾叉長が殆ど変化しないのが普通であるのに可也の増減が認められた。この原因として魚のサンプリングの問題、餌となる動物

プランクトンの発生状況の違い、絶食時には痩せて小さな魚から死亡することによる生残魚の大型化等色々な要因が考えられるので解析は難しいが、魚油添加区由来魚の方が体重、肥満度共に減少が小さい傾向は認められた。

## 2-3. 魚体成分

魚体 100g 当りの成分量を表 16 に示す。絶食によって水分と灰分の占める割合は増加し、タンパク質と脂質が減少するのは淡水での絶食時と同じ傾向であったが、魚油添加区由来魚では無添加区由来魚よりタンパク質の減少が少なく、脂質の減少が多いことに特徴があった。

表 16 の値を魚 1 尾当りに換算したのが表 17 である。魚 1 尾当りの成分量に換算してもタンパク質の減少量は魚油無添加区由来魚の方が大きく、脂質の減少量は魚油添加区由来魚の方が大きかった。減少割合でも同じ傾向であった (図 10)。この結果は魚油添加区由来魚は絶食中主として脂質を生存の為にエネルギー源として利用することによってタンパク質の消費を少なくしていることと、魚油無添加区由来魚は絶食開始時の魚体に脂質含量が少なかった為、

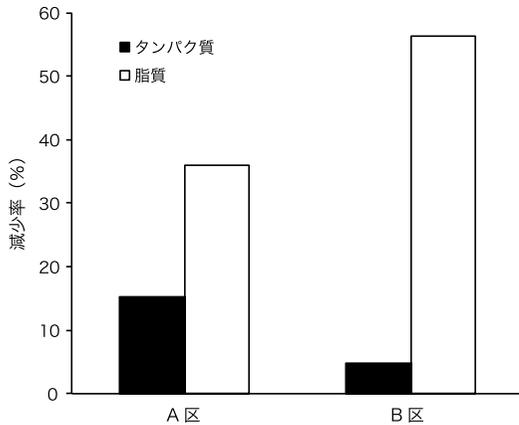


図10 魚1尾当たりタンパク質と脂質の減少率

絶食によって脂質含量が早く限界値に達し、それ以降タンパク質を消費するに到り、死亡していることを示している。海水中の絶食でも魚体内の物質の動きは淡水中の絶食の場合と同じ様である。

海中飼育においても飼料に魚油を添加して魚体に脂質を蓄積させておいた方が放流後の生残率が高くなる可能性が高い。

5月9日の魚油無添加区由来魚の体成分が分析してあれば海中でのシロザケ稚魚の生存限界体成分組成が推定出来たのであるが、残念ながら測定してないので、魚油添加区由来魚の5月27日の分析値を見ると、水分が83%、タンパク質が83%乾物、脂質が7.6%乾物と淡水の試験で得られた生存限界値に近付きつつあることが分かる。淡水でも海水でもシロザケ稚魚の生存限界魚体成分量はそれ程大きく変わらないのかも知れない。

### 3. 要約

海中での絶食においても魚油添加区由来魚は魚体に蓄積された脂質をエネルギー源として利用し、タンパク質の消費を防ぐことによって生残率を高くしている点は淡水での絶食の場合と同じであった。シロザケ稚魚の絶食による生存限界時の魚体成分量は海水中でも淡水中でもそれ程大きく変わらない可能性が有る。

### まとめ

低水温下の淡水で飼育試験を行ったところ成長が遅く、飼料効率やタンパク質効率も低かったものの魚油添加区の飼育成績が優れている点は従来の試験結果と同じであった。低水温下でもシロザケ用飼料には油を添加すべきである事が確認出来た。但し、低水温下では魚の代謝が不活発なので、餌付け時の魚油無添加飼料の投与期間や飼料への至適魚油添加量等は再検討しておく必要が有る様に思われる。

海中飼育では両区共魚油添加飼料を与えたにも拘らず、淡水飼育期間中に魚油無添加飼料を与えられた区の飼育成績や体成分組成が劣ったので、淡水飼育用飼料には魚油を添加すべきであることが海中飼育の結果からも確認出来た。海水中では淡水中よりも脂質の要求量が多く、脂質がより重要なエネルギー源になっている様なので、海中飼育用飼料にも魚油を添加すべきであろうと推測する。また、淡水飼育期とは脂質の要求量が異なっている可能性が有るので、海中飼育用飼料への至適魚油添加量を明らかにしておく必要が有る。この2点は次回の試験で確認する予定である。

海中の天然餌料の種類や量および体成分組成等を明らかにしておけばより効率良く配合飼料を利用出来る可能性があるし、より優れた海中飼育用配合飼料の開発にも繋がるものと思われる。

本試験の淡水絶食試験では魚のサンプリングに問題が有ったものの、魚体成分の分析結果から低水温下でも絶食期間中は脂質が主たるエネルギー源として利用され、タンパク質の消費を抑制していることが分かった。また、海中での絶食時にも魚は蓄積した脂質をエネルギー源として利用し、タンパク質の消費を防ぐことによって生残率を高くしている事が分かった。

絶食による生存限界時の魚体成分組成は淡水においても海水においても大きく変わらない様である。

以上の結果から、低水温下の淡水中において

も海水中においても飼料に魚油を添加することによって飼育成績が改善され、絶食時の生残率を高めることを証明出来た。よって、シロザケ稚魚の淡水飼育用飼料にも海中飼育用飼料にも必要量の魚油を添加することで放流魚の生残率を高め、その結果として成魚の回帰率をも高めることが出来るのではないかと推測する。

#### 謝辞

本試験で海中飼育時の水温測定、給餌、サンプリング等で宮川一男氏と大橋寿教氏に、魚体測定結果の取りまとめで阿部信行氏に御協力頂いた。記して感謝の意を表します。

#### 参考文献

1. 酒本秀一, 大橋勝彦: 飼料の違いがシロザケ稚魚に与える影響. *New Food Industry* **54**(2), 41-48 (2012)
2. 酒本秀一, 大橋勝彦: シロザケ飼料の魚油添加効果 -1. *New Food Industry* **54**(3), 49-58 (2012)
3. 酒本秀一, 大橋勝彦: シロザケ飼料の魚油添加効果 -2. *New Food Industry* **54**(4), 28-38 (2012)
4. 酒本秀一, 大橋勝彦: シロザケ飼料の魚油添加効果 -3. *New Food Industry* **54**(5), 41-49 (2012)
5. 大橋勝彦, 酒本秀一: シロザケ用飼料の脂質源. *New Food Industry* **55**(1), 53-68 (2013)
6. 酒本秀一, 大橋勝彦: シロザケの天然種苗と人工種苗. *New Food Industry* **55**(12), 40-57 (2013)
7. 大橋勝彦, 酒本秀一: シロザケ飼料の魚油添加効果 -4. *New Food Industry* **56**(1), 71-85 (2014)
8. 能勢健嗣, 村井武四, 秋山敏男: シロザケ放流種苗の栄養特性—5ヶ年の研究のとりまとめ—. さけ別枠 1981 河川研究グループレポート, 189-204 (1982)
9. 竹内俊郎, 渡辺武, 能勢健嗣: 淡水期間中におけるシロザケの必須脂肪酸. **45**(10), 127-131 (1979)

# 立効散の歯科領域への応用について

堀江 憲夫 (HORIE Norio)

埼玉医科大学総合医療センター 歯科口腔外科

Key Words : 漢方薬 立効散 口腔疾患 抗酸化 抗炎症作用 鎮痛作用

## 1. 漢方とは

現在実践されている東洋医学には、中国伝統医学と西洋医学の両者を融合させようとしている中医学とともに漢方医学が含まれる。漢方医学は中国より伝来した中国の古典医学が、江戸時代より日本で独自の発展をとげたものである。したがって中国古典医学や中医学と同一のものではない。東洋医学と西洋医学の違いは、西洋医学では疾患の個々の症状を解剖学、病理学、生理学を用い分析的にとらえ病名を決定するのに対し、東洋医学では臨床経験をもとに疾患を総合的にとらえ、証を決定し治療方針を定めている。証をみるにあたり、漢方医学では陰陽、虚実、表裏、寒熱、気血水等の概念を基本理論としている<sup>1)</sup>。明治以降の日本の近代医学は西洋医学を中心に発展してきたため、その基本理論が明らかに異なる漢方医学は片隅に追いやられてきた。西洋薬で求められているエビデンスを漢方薬が提供できなかったことも漢方医学の発展を閉ざしてきたことと言える。

しかしながら西洋医学の理論では治療できなかった患者が漢方医学の理論により投与され

た漢方薬で治療に奏功した症例は枚挙にいとまがないこと、また西洋薬だけでは治療に難渋していた疾患の中に漢方薬が目覚ましい効果を発揮するものがあり、漢方薬は再び注目を浴びることとなった。近年製薬会社が特に販売に力を入れている漢方薬は腸管運動亢進作用を有する「大建中湯」、消化管の運動機能を改善する「六君子湯」、認知症における神経の興奮を和らげる「抑肝散」である。最近はがん化学療法に伴って出現する口内炎に効果を発揮している「半夏瀉心湯」もその販売に力が入られ、口腔疾患を扱うわれわれにも大変興味深い。これらの薬剤ではまた、漢方薬が西洋薬と対峙する上でいつも問われるエビデンスについても蓄積が進んでいる。

漢方薬は本来、個人個人の証を見て個別に異なった処方となされるわけで、画一的な処方がなされるというわけではない。しかしながら、現在の漢方専門でない医師の漢方薬の処方は、西洋医学の理論を取り入れた同一の症状を示す患者には同一の薬を処方するという病名投与である。この考え方は漢方医療の専門家からは批

連絡先 : 〒 350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981

埼玉医科大学総合医療センター 歯科口腔外科

堀江憲夫

Tel : 049-228-3687

Fax : 049-228-3687

E-mail : horien@saitama-med.ac.jp

表 1 立効散の 5 つの構成生薬とその主な構成成分

構成生薬	主な構成成分
細辛	$\beta$ -pinene, eucarvone, 1,8-cineol, l-asarinin, higenamine, safrole, ethyleugenol elemicin
升麻	cimigenol, dahurinol, acerinol, cimicifugoside, cimifugenin, $\beta$ -sitosterol, stigmasterol, cimifugin, norvisnagin, visnagin, isoferulic acid, visamminol, cimigenol xyloside
防風	deltoin, bergapten, psoralen, hamaudol, cimifugin, 5-O-methylvisamminol, falcariindiol, saposihikovan
甘草	glycyrrhizin, glabric acid, liquiritin, licoricone, licoflavone
竜胆	gentiopicroside, trifloroside, swertiamarin, gentisin

判を受けるかもしれないが、現状では日本を含めた世界の医療は西洋医学が中心で、漢方医療は歩み寄りを求められていると理解している。たとえ漢方薬が西洋医学的理論から使用されるにしても、漢方薬の普及の面からは極めて意義のあるものとする。

漢方薬が薬剤として処方される限り、伝統医学といえども薬理作用の解明は絶対に必要なものである。しかし現状ではその薬理作用が解明されている漢方薬は極めて少ない。日本で生産される漢方薬の顆粒剤は製品の規格統一性にすぐれ、高品質な薬剤で、研究に最も適した材料と考えられ、薬理効果解明の準備は整っている。今後は漢方薬の使用の増加とともにエビデンスが蓄積されていくものと思われる。

## 2. 立効散

### 2-1. 立効散の概要

漢方薬の中で立効散は他の漢方薬と違い唯一歯痛に適応のあるユニークな薬剤で、一般的な漢方薬とは適応症を異にするものと言うことができる。立効散は江戸時代初期の「衆方規矩」<sup>しゅうほうきよく</sup>収載の処方に基づいて作られており、内服するとその効果がたちどころに現れることから「立効散」と、その名がつけられている。立効散には抗炎症効果、鎮痛効果、局所麻酔効果などを含む多彩な効果があると考えられているが、そのメカニズムにはいまだに明確でない部分が多い。

### 2-2. 構成成分

現在市販されている立効散はツムラのもの

で (TJ-110)、顆粒製剤 7.5 g 中には日局サイシン (細辛) 2.0 g, 日局ショウマ (升麻) 2.0 g, 日局ボウフウ (防風) 2.0 g, 日局カンゾウ (甘草) 1.5 g, 日局リュウタン (竜胆) 1.0 g を細辛:升麻:防風:甘草:竜胆 2:2:2:1.5:1 の割合で含む混合生薬の乾燥エキス 1.5 g を含有する<sup>1,2)</sup>。5 種類の生薬の代表的な成分は表 1 に示す。立効散は黄褐色の粉末で味は渋いが、漢方薬の中では比較的マイルドな方で、私の経験では水なしでも口の中に含んでいられる程度の味と考えている。漢方薬の中にはかなり渋いものがあるのも確かである。

### 2-3. NO 産生とラジカル消去に対する作用

NO (Nitric Oxide) は以前は大気汚染物質と考えられていたが、今日では生体内で種々の生理学的活性を持つ重要なラジカルと位置づけられている。ラジカルとは不対電子を持つ原子や分子を示し、極めて不安定かつ反応性の高い状態にある。NO は L-arginine から NADPH の存在下で NOS (Nitric Oxide Synthase) により等モルのシトルリンとともに産生され、生体内では血管拡張作用 (降圧作用)、血小板凝集抑制作用 (抗動脈硬化作用)、血管平滑筋細胞の増殖抑制作用、神経伝達などの情報伝達作用、殺菌作用など多彩な生理作用を有する<sup>3)</sup>。NO の中でも誘導型 NOS (iNOS) を介して炎症時に多量に産生される NO は炎症反応、アポトーシス、免疫反応や発がん作用に深く関与していると考えられている。

立効散の NO 産生に対する効果をマウスマクロファージ様細胞 RAW 264.7 を用いて検索し

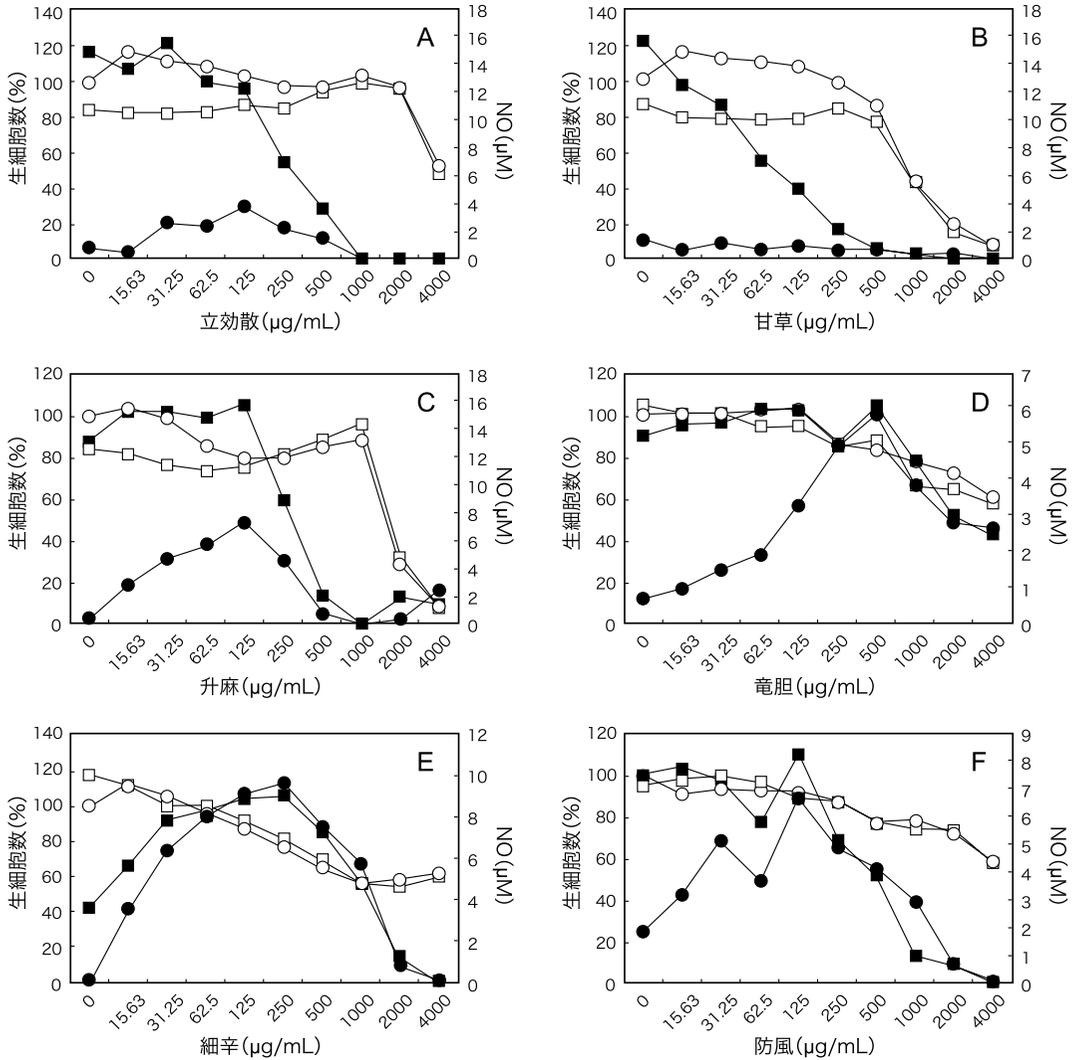


図1 立効散によるマウスマクロファージ様細胞 RAW 264.7 の NO 産生の抑制

細胞生存率 (MTT 法) ○; LPS(-), □; LPS(+)  
 NO 産生 ●; LPS(-), ■; LPS(+)

た<sup>4)</sup>。立効散は低濃度ではやや NO 産生を増加するが、高濃度では LPS 刺激による NO 産生を抑制し、NO 産生の亢進と抑制の両効果を示した (図 1)。個々の生薬成分による NO 産生では、細辛と竜胆は単独で LPS と同程度に NO 産生を促進した。升麻と防風も細辛、竜胆には劣るものの NO 産生を促進した。甘草には単独での NO 促進効果はないばかりでなく、LPS 誘発性の NO 産生も著明に抑制した (図 1)。ウエスタンブロット解析により、立効散および

甘草は LPS 刺激による細胞内 iNOS 濃度を有意に減少させること (図 2)、LPS 未刺激で低濃度での NO 産生は、iNOS の増加によることが判明した。このデータは立効散にマクロファージ刺激物質が含まれていることを示している。

次にラジカル産生と消去能について報告する。立効散およびその 5 つの成分のラジカル産生能について ESR spectrometer (電子スピン共鳴) を用い検討した。活性の強さはサンプルと内部標準の MnO のラジカルのピークの高

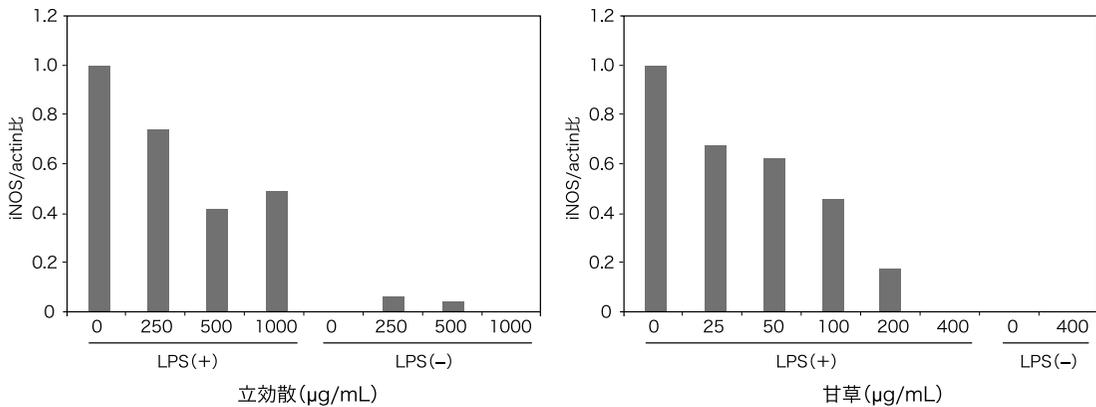


図2 立効散による RAW 264.7 細胞の iNOS タンパク質発現に及ぼす影響 (western blot 解析)

	ラジカル強度 <sup>a)</sup>	O <sub>2</sub> <sup>-</sup> 消去活性 (SOD unit/mg)	NO 消去活性 (NO 強度の減少 (%))
立効散	0.84	18.4	28.6 <sup>b)</sup> (17.0) <sup>c)</sup>
甘草	0.11	9.4	26.8 (19.5)
升麻	1.51	41.5	76.8 (30.1)
竜胆	<0.05	5.9	0 (0)
細辛	0.90	19.7	32.9 (24.7)
防風	<0.05	9.0	15.7 (14.6)

図3 漢方製剤のラジカル強度及びラジカル消去活性

<sup>a)</sup> pH12.5 で測定した。

<sup>b)</sup> Carboxy-PTIO, NOC-7, サンプル (200 µ/mL) 混合 3 分後, ESR で carboxy-PTI の最初のピークのラジカル活性を測定し, NO 強度の抑制の割合を % で示した。

<sup>c)</sup> Carboxy-PTIO と NOC-7 をまず 10 分間反応させて carboxy-PTI を生成させ, その後サンプルを加え 3 分間反応させ, ラジカル活性を測定し, 抑制率 (%) を計算した。

さの比で示した。O<sub>2</sub><sup>-</sup> 消去活性は SOD 標準曲線より SOD unit/mg sample で表した。NO ラジカルの活性は carboxy-PTIO 存在下で, NO (NOC-7 に由来する) の反応により産生される, carboxy-PTI の最初のピークと MnO の高さの比で求めた。立効散と甘草, 升麻, 細辛は pH 9 ~ 12.5 のアルカリ性条件下でラジカルを産生していたが, 竜胆と防風にラジカル産生は見られなかった。升麻は最も O<sub>2</sub><sup>-</sup> 消去能が強く (41.5 SOD unit/mg), 以下細辛 (19.7 SOD unit/mg), 立効散 (18.4 SOD unit/mg), 甘草 (9.4 SOD unit/mg), 防風 (9.0 SOD unit/mg), 竜胆 (5.9 SOD unit/mg) の順であった (図3)。ラジカル産生と O<sub>2</sub><sup>-</sup> 消去能の間には相関関係が認められた (図3)。竜胆以外は carboxy-PTIO の存在下で, NOC-7 より

産生される NO ラジカルを消去した。升麻は最もラジカル消去能が強く (NO ラジカル強度は 76.8% 減少), 以下細辛 (32.9% 減少), 立効散 (28.6% 減少), 甘草 (26.8% 減少) 防風 (15.7% 減少) の順であった。しかしながらこれらのサンプルは直接 carboxy-PTI のラジカル強度を減弱していたので (図3), 見かけ上の NO ラジカルの消去能は, 主としてサンプル自体の還元能によることが示唆された。

以上の結果は, 低濃度の立効散は RAW 264.7 細胞による, NO 産生を促進し, 高濃度では逆に LPS 刺激により生じた NO 産生を抑制する効果があることを示す。また NO 産生の抑制は iNOS の発現抑制とラジカル消去効果の両者によることが示唆された。立効散を含めた漢方薬

の炎症性 NO 産生抑制作用はがん化や老化が重要な問題となる高齢社会において、有益な結果をもたらす可能性がある<sup>5)</sup>。

## 2-4. 鎮痛作用

炎症性の疼痛は炎症局所でブラジキニン (BK) が産生されることにより生じ、単球・マクロファージから BK の発痛作用を増強するプロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) が産生され、疼痛が増強される。PGE<sub>2</sub> は神経終末の痛覚受容器の感受性を増大させる。非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) はアラキドン酸カスケードにて、シクロキシゲナーゼ (COX) によるアラキドン酸からの PG の生成を抑制し、鎮痛作用を発揮する。立効散の鎮痛効果が NSAIDs と同様な機序で PG 生成を抑制か否かを検討する目的で、RAW264.7 細胞を用い PGE<sub>2</sub> 産生について検討した<sup>6)</sup>。LPS (100 ng/mL) 刺激により PGE<sub>2</sub> 産生が増加することを先ず確認した。次に、これに、比較的低濃度 (0 ~ 0.4 mg/mL) の立効散を添加すると、PGE<sub>2</sub> 産生の抑制は見られなかった。しかし高濃度 (4 mg/mL) では PGE<sub>2</sub> 産生の抑制が見られた (図 4)。高濃度の立効散の PGE<sub>2</sub> 産生抑制性が COX-2 抑制性によるものと考え、Western blot 法による COX-2 タンパク発現の検討を行った。しかし LPS の刺激、未刺激にかかわらず、また立効散の濃度にかかわらず、COX-2 タンパクの発現が見られた。そのため立効散の PGE<sub>2</sub> 産生抑制性がアラキドン酸カスケードの他の酵素反応を抑制した可能性を検討した。しかし立効散 4 mg/mL は細胞膜リン脂質からアラキドン酸を遊離させる cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) の発現に、LPS の刺激、未刺激によらず影響を与えなかった。ま

た cPLA2 の活性型である phospho-cPLA2 の発現に、LPS の刺激、未刺激によらず影響を与えなかった。なおステロイドは cPLA2 合成を阻害して、抗炎症作用、鎮痛作用を示している。COX は iNOS によるニトロシル化を受けると活性化されるが、LPS 刺激で COX-2 のニトロシル化が認められたが、立効散を加えても、ニトロシル化の抑制は認められなかった。それで立効散の PGE<sub>2</sub> 産生抑制性が、立効散の COX 活性自体を抑制したためかを調べるために、2 種の COX 標品を用いて検討した<sup>7)</sup>。立効散は低濃度で、濃度依存的に COX-2 活性を抑制し COX-1 活性を抑制せず、高濃度では COX-1 活性を抑制し、立効散の COX 活性自体の抑制を示していた (図 5)。

以上の結果は、立効散は、COX-2 タンパク質の発現を誘導 (炎症促進) する物質と

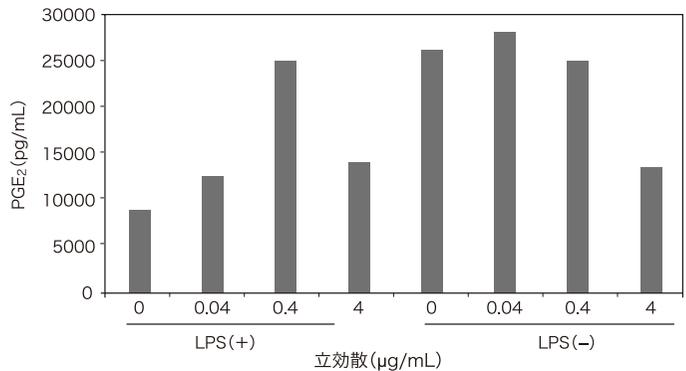


図 4 立効散の Raw264.7 細胞の PGE<sub>2</sub> 産生に対する検討

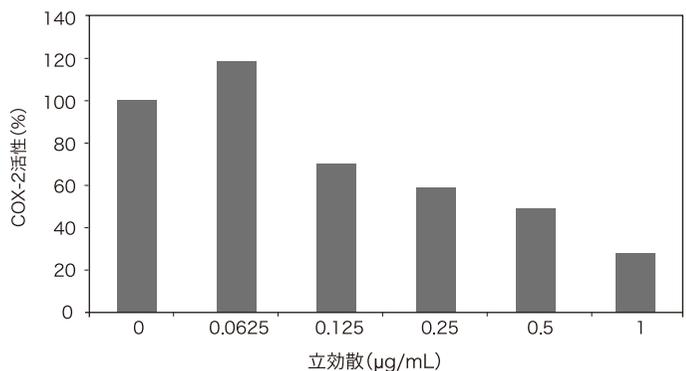


図 5 立効散の COX-2 活性に及ぼす影響

立効散無添加時に産生された PG 産生量を 100% として計算した。

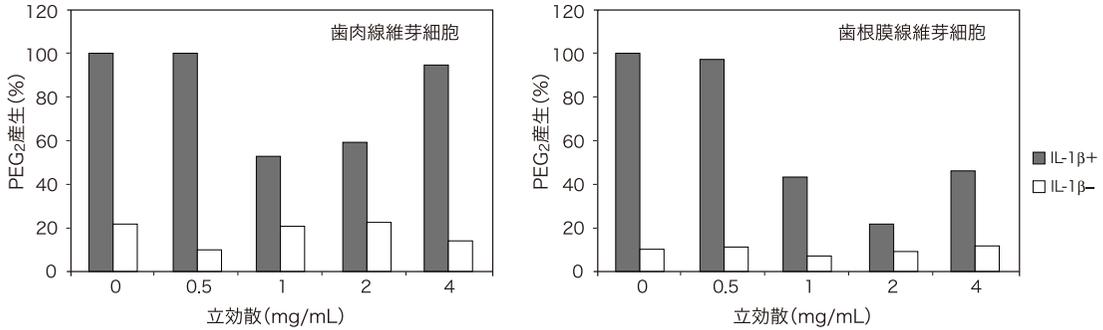


図6 立効散の歯肉線維芽細胞および歯根膜線維芽細胞による PGE<sub>2</sub> 産生に対する効果  
立効散無添加細胞に IL-1β 刺激時に産生された PGE<sub>2</sub> 産生量を 100% として計算した。

COX-2 活性を抑制する物質を含むことが示唆された。臨床報告やわれわれの経験からも立効散の鎮痛効果は NSAIDs よりは軽微である。しかしながら立効散が COX-1 活性を抑制しないことから胃粘膜粘膜障害がなく、また喘息患者への投与が可能であり、ワーファリンの作用の増強などに関与しないことから、ワーファリンによる抗凝血療法中の患者にも使用できる。立効散は NSAIDs が禁忌の症例にも使用することが可能で、潜在的に立効散の投与が有用な症例も多いものと思われる。

### 2-5. 抗炎症作用（歯周病、口内炎に対する作用）

立効散は歯痛とともに、歯肉を含む歯周組織の炎症の緩和にも用いられている。また口内炎に代用される口腔粘膜疾患の治療にも使用されている。そこには鎮痛効果だけではなく、抗炎症効果も期待されている。そこでわれわれは立効散の抗炎症効果について、歯肉線維芽細胞、歯根膜線維芽細胞を用いて検討した<sup>8)</sup>。IL-1β (5 ng/mL) で刺激された歯肉線維芽細胞に 0.5 mg/mL の立効散を添加して PGE<sub>2</sub> 産生は抑制されなかった。1.0 mg/mL の添加で PGE<sub>2</sub> 産生は抑制された。さらに濃度を高くすると PGE<sub>2</sub> 産生の抑制は低下した (図6)。同様に IL-1β で刺激された歯根膜線維芽細胞に 0.5 mg/mL の立効散を添加すると PGE<sub>2</sub> 産生は抑制を認めなかった。2.0 mg/mL まで添加を上昇させると PGE<sub>2</sub>

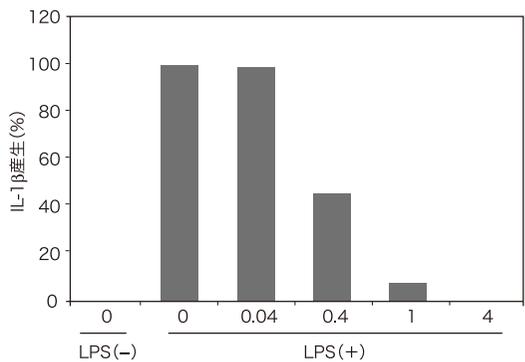


図7 立効散による RAW264.7 細胞の IL-1β 産生の抑制

立効散無添加細胞の LPS 刺激時に産生された IL-1β 産生量を 100% として計算した。

産生は抑制され、4.0 mg/mL では PGE<sub>2</sub> 産生の抑制が低下した (図6)。立効散は、濃度に応じて二相性の変化を示し、低濃度では抗炎症作用を、高濃度では炎症増悪作用を示した。立効散の口内炎に対する抗炎症効果の一端が本実験により示されたと思われるが、必ずしも濃度が高いほうが効果が強いというわけではなく、至適濃度の選択が重要であることが明らかになった。

マウスマクロファージ様細胞 RAW264.7 を用いて立効散の炎症性サイトカインの発現についても検討した。IL-1β は歯周病の進行の指標となる重要な因子である<sup>9)</sup>。RAW264.7 細胞に 100 ng/mL の LPS を添加しても IL-1β 産生が認められないが、高濃度 (1-10 ug/mL) では濃度依存的に IL-1β 産生を誘導した。立効散は LPS

未刺激では IL-1 $\beta$  産生を誘導せず, LPS 刺激により上昇した IL-1 $\beta$  産生を濃度依存的に抑制した (図 7)。IL-1 $\beta$  産生の抑性が立効散の歯周病に対する治療効果に関与する可能性が示された。

本検索から立効散には抗炎症効果は認められたが, 漢方薬を含めた生薬には立効散より抗炎症効果が強いものもある。しかし一概に抗炎症効果が強いだけで最適の歯周病, 口内炎の治療薬とはいえない。立効散が広く使用されているのは, 立効散に抗炎症効果だけでなく鎮痛効果もあり, 多様な作用が複合してよい効果を生んでいるためではないかと考えている。

## 2-6. 仮性疼痛反応抑制作用

臨床的に立効散の鎮痛効果の程度は拔牙後疼痛を中心に検討されているが, 基礎的な動物実験による評価はなされていない。そこで鎮痛効果を定量的に評価するために, 立効散急性投与によるマウスの仮性疼痛反応抑制効果を酢酸 Writhing syndrome 法と Tail pinch 法を用いて検討した<sup>10)</sup>。Writhing syndrome 法とはマウスの腹腔内に酢酸を投与することにより起こるマウスの体幹の伸長運動 (stretch movements) の回数を測定するもので, 被検薬剤に鎮痛効果が

あれば stretch movements の回数が減じる。Tail pinch 法はマウスの尾をクレンメで挟み, 5 秒以内にマウスにクレンメに噛みつく反応 (biting reflex) を示さなかった場合, 被検薬剤には鎮痛効果があるとするものである。あらかじめ立効散 (400 mg/kg) 投与を投与し, 20 分後に酢酸を投与 (20 分前処置) すると, Writhing syndrome 法で誘発されるマウスの stretch movements の発現を有意に抑制し, 立効散に鎮痛効果があることが示された。この立効散の stretch movements 抑制効果は, アセトアミノフェン (300 mg/kg), アスピリン (300 mg/kg) と同等で, 立効散の鎮痛効果が一般の鎮痛剤に比較してかなり弱いものであろうとの認識が覆された (図 8)。この鎮痛効果は立効散前処置時間を 40-90 分に延長することで増強し, 立効散の投与量を 600 mg/kg に増量したところ減弱した。立効散の鎮痛効果発現は, 投与量と前投与期間との間に密接な関係があることがわかった。実際の拔牙で立効散を投与する場合, 拔牙前に内服した方がより鎮痛効果があるのかもしれない。一方, Tail pinch 法で biting reflex を示さないのは麻薬 (モルヒネ) である。立効散はアセトアミノフェン, アスピリンと同様に明瞭

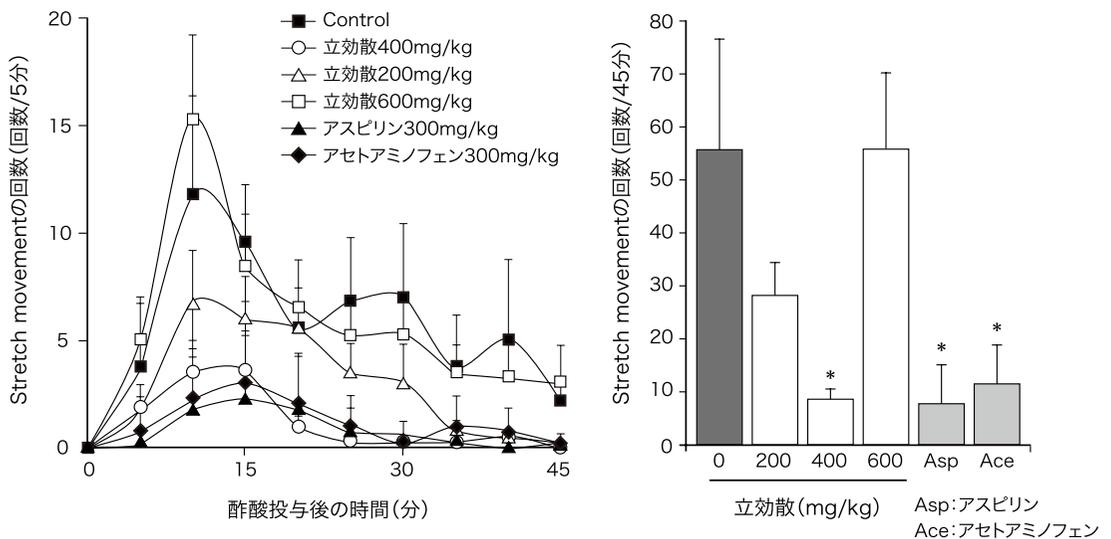


図 8 立効散による writhing syndrome 抑制効果

表2 立効散の適応症

適応症
齲蝕・歯髄炎
歯周病
口内炎・口腔粘膜炎
抜歯後疼痛
舌痛症・口腔内異常感症
三叉神経痛

な biting reflex を示し、当然のことながら立効散の鎮痛効果はモルヒネとは異なる作用機序であることが示唆された。

### 2-7. 臨床応用, 処方箋

立効散の保険適応病名は歯痛, 歯髄炎, 抜歯後疼痛であるが, それ以外に歯周炎にも効果があり, 単発性の口内炎から放射線照射や化学療法に付随して生ずる広範な粘膜炎に効果がある。また舌痛症など口腔内異常感症や不定愁訴を訴える疾患や三叉神経痛のような神経疾患にも効果があり, 程度の差こそあれ疼痛を中心とした口腔内疾患全般に効果があると言える<sup>11)</sup>(表2)。

臨床の間ではツムラ(TJ-110)の顆粒製剤(1包2.5g)が用いられているが, 立効散の適応症が口腔内疼痛という特殊性から, 単に内服するのではなく口腔内に1~2分の間よく含んだ後飲み下すことが推奨されており, 患部への薬剤の直接的な薬理効果も期待されている。立効散は特別な腹証はなく, 細辛, 防風が温性で升麻, 竜胆が寒性で寒熱の偏りもなく, 漢方診療

で判断が難しいとされる「証」に関係なく投与できるため使用しやすい漢方薬と言える。漢方を専門にしている医師の間でも, 立効散は口腔内疾患に対しオールラウンドプレーヤーとして用いられている。

### 3. 今後の展望

漢方薬は種々の生薬の合剤で, 合剤となることにより, 元の生薬の必要な効果が強調されたり, 不必要な部分がマスクされたりする。また合剤となることで全く別の作用が引き出されたりする。漢方薬には種々の作用が織り交ぜられているものと考えられる。立効散の場合, 本研究で示した鎮痛効果, 抗炎症効果以外に局所麻酔効果も併せ持つといわれている。立効散が口腔内の種々の疾患に効果を発揮するのはこの複合した作用によるものと考えられる。立効散が適応される疾患のうち, 口腔内異常感症のような直接炎症とは関連のない疾患に対する立効散の効果はまだ解明されていない。未解明の作用がまだ立効散には存在していると思われる。立効散の解析は始まったばかりである。今後さらに立効散の作用の研究を進めていく所存である。

#### [謝辞]

執筆の機会を与えて頂いた明海大学歯学部薬理学分野の坂上宏教授, ESRの測定をして頂いた昭和大学医学部の佐藤和恵先生に深謝いたします。

### 参考文献

1. KAMPO STUDY NOTEBOOK. 株式会社ツムラ, 2007.
2. 山田 光胤ほか, 生薬ハンドブック, 株式会社ツムラ, 1994.
3. 谷口直之, 鈴木 敬一郎 編集, NOの生理作用と疾患. 羊土社, 1999年第1版
4. Horie N, Satoh K, Hashimoto K, et al: Inhibition by *Rikko-san* and its major ingredients of LPS-stimulated Nitric Oxide production by mouse macrophage-like cells. *In Vivo* **19**: 165-172, 2005.
5. Kato T, Horie N, Hashimoto K, et al: Bimodal effect of glycyrrhizin on macrophage nitric oxide and prostaglandin E<sub>2</sub> production. *In Vivo* **22**: 583-586, 2008.
6. Horie N, Hashimoto K, Kato T, et al: Concentration Effect of *Rikko-san* on the Prostaglandin E<sub>2</sub> Production by Mouse Macrophage-like Cells. *In Vivo* **20**: 491-497, 2006.
7. Horie N, Hashimoto K, Kato T, et al: COX-2 as possible target for the inhibition of PGE<sub>2</sub> production by *Rikko-san*

- in activated macrophage. *In Vivo* **22**: 333-336, 2008.
8. Horie N, Hashimoto K, Hino S, *et al*: Anti-inflammatory Potential of *Rikkosan* Based on IL-1 $\beta$  Network Through Macrophages to Oral Tissue Cells. *In Vivo* **28**: 563-570, 2014.
  9. Liu CM, Hou LT, Wong MY, *et al*: Relationships between clinical parameters, interleukin-1 $\beta$  and histopathologic findings of gingival tissue in periodontitis patients. *Cytokine* **8**: 161-167, 1996.
  10. 堀江 憲夫, 長尾 隆英, 日野 峻輔, 他: 立効散鎮痛効果の仮性疼痛モデルによる検討. 歯科薬物療法 **33**: 1-9, 2014.
  11. 堀江 憲夫: 第8章 口腔疾患と漢方薬 特に立効散について, オーラルヘルスケア機能性食品の開発と応用 アンチエイジングを目指した口腔ケアを中心に[第1編 口腔ケアによる疾病予防]. 坂上 宏監修, 株式会社シーエムシー出版, p67-p750, 2013.

<b>白石カルシウムの炭酸カルシウム</b>	
 <p>炭酸カルシウムとは?</p>	<p>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、粉体の流動性向上・固結防止といった加工助剤などその目的は多彩です。</p>
<p>分散性・混合性に優れたものや、飲料用として沈澱を抑制したタイプ等、品揃えしております。</p> <p>一般の栄養強化には、「ホワイトン」</p> <p>機能を求めるならば、「コロカルソ」</p> <p>飲料用には、スラリー状の「カルエッセン」</p> <p>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。</p>	
 <b>白石カルシウム株式会社</b>	<p>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</p>



古賀 邦正 (KOGA Kunimasa)

放送大学 京都学習センター 客員教授

酒はいつの時代に誕生したのか、そしてどのように育ってきたのかを考えながら酒を飲むのはなかなか楽しい。この愛すべき飲みものの誕生はけして華やかなものではなかっただろう。ひっそりと生まれたに違いない。しかし、ひとたび誕生した後の足取りは着実であり、しっかりしたものであった。その結果、いつの時代にも絶えることなく存在し続けて今も世界のいたるところで様々な酒が造られ、様々なかたちで人々を楽しませてくれている。時代時代の種々の状況を反映させながら、脈々といろいろな酒が造り続けられてきたのだ。種々の状況とは科学的状況であり、経済的状況であり、環境的状況であり、地政学的状況であり、“なんとでも飲みたい”という人たちの状況だ。こんなことを考えながら飲んでいたら、「そうだ、酒の来た道について学んでみよう」という思いに至った。もとより学びながらの執筆であり、どこまでまとめられるか甚だ心もとないところもあるが、しばらくお付き合いをお願いする次第です。

## 1. “猿酒”の時代

ここで言う“酒”とは清酒のことだけではない。清酒はもちろんのこと、ビール、ワイン、ウイスキー、泡盛などの種々のアルコール（エチルアルコール）飲料のことだ。さらに、アルコール飲料が生まれる以前の、天然の素材から生まれたアルコールを含む液体、あるいはアルコールと原料由来の固形物の混合物のことも広く指している。この広義の酒はいつごろから有ったのだろうか？少なくとも広義の酒たちは、人類が地球に誕生する以前からあったことには間違いないだろう。

代表的な酒の原料果実であるブドウはいつからこの地球に登場したのだろうか。何しろ、有史以前の、とんでもなく昔の話になるわけだが、地球の誕生からの時間の流れは地質年代として地層や岩石の生成に関連して大別されている（表 1-1）。われわれの住む地球が誕生したのは46億年前（冥王代）と考えられており、38億年前の冥王代末期に地球に最初の生命が誕生したと言われている。この最初に誕生した原始生命が進化して原核細胞となり、さらに真核細胞を生み、現代のような多様な生物が満ち溢れる地球になったのだ。生物の進化の系譜はウーズが提案した進化系統樹がよく知られている（図 1-1）。地球は誕生以来、いろいろな環境変動があっただろうが、地上の生物たちはそれにもめげずに進化し続けながら、今日まで絶滅することなく続いてきたことに感銘を覚える。この進化の過程で、生物が上陸したのは4億数千万年前の古世代・シルル紀である。従って、三十数億年の長い間、生物は海中で生活を営んでいたことになる。大気にはオゾン層がなく、紫外線が強いためとても地上では住めない状態の時期が長く続いていたのだ。

大気中に酸素が蓄積してオゾン層ができて紫外線が遮られるようになって、次第に地上の環境が落ち着いてくると、まず上陸してきたのはコケなどの孢子植物だ。その後、デボン紀中期にはシダ類が大森林を形成、石炭紀にはマツなどの裸子植物、ついでジュラ紀末期から白亜紀にかけて種子や果実を実らせる被子植物が出現して勢力を伸ばした。清水健一氏の「ワインの科学」によれば、

表 1-1 地質時代区分とできごと

地質時代区分		できごと	
冥王代	地球誕生 (46 億年前) ~ 38 億年前	原始生命の誕生	
始生代	38 億年前 ~ 25 億年前	原核微生物の誕生	
原生代	25 億年前 ~ 5 億 4 千万年前	真核生物, 多細胞生物の誕生	
古生代	カンブリア紀	5 億 4 千万 ~ 4 億 9 千万年前	
	オルドビス紀	5 億年 ~ 4 億 4370 万年前	
	シルル紀	4 億 4370 万 ~ 4 億 1600 万年前	生物 (孢子植物) が上陸する
	デボン紀	4 億 1600 万 ~ 3 億 5920 万年前	地上でシダ類が優勢
	石炭紀	3 億 5920 万 ~ 2 億 9900 万年前	マツなどの裸子植物が出現, 勢力拡大
	ペルム紀	2 億 9900 万年前 ~ 2 億 5100 万年前	
中生代	三畳紀	2 億 5100 万年前 ~ 1 億 9960 万年前	
	ジュラ紀	1 億 9960 万 ~ 1 億 4550 万年前	末期に被子植物が出現
	白亜紀	1 億 4500 万 ~ 6600 万年前	被子植物が勢力拡大, ブドウの原型が出現する
新生代	古第三紀	6500 万年前 ~ 2500 万年前	ワイン用ブドウの祖先が出現
	新第三紀	2500 万年前 ~ 260 万年前	約 500 万年前に猿人がアフリカに出現
	第四紀	260 万年前 ~ 現在	約 160 万年前に原人が出現
			約 50 万年前に旧人の出現
		約 20 万年前に新人 (ホモ・サピエンス) の出現	
		約 4 万年前に現生人類の出現	

このように進化発達してきた植物の中で、ブドウの原型が誕生したのは1億4千万年前の中世代白亜紀ということだ。映画「ジュラシック・パーク」で知られるジュラ紀に続く時期で、地上の動物は恐竜やワニなどの爬虫類が支配的地位を占めていた時期にあたる。さらに、現在栽培されているブドウの祖先（おそらく赤ブドウ）の出現となると、新世代第三紀の初め頃（古第三紀）、約6千万年前であることが種子の化石などから証明されているとのことだ。

一方、糖分からアルコールを造る酵母はどうだろうか？現在の地上の生物は、高等な細胞である真核細胞からできているものと下等な細胞である原核細胞からできているものに分かれている。地上の生物の構成をまとめたのが図 1-2 であるが、地上の生物は動物界と植物界と微生物界に分類される。進化の過程で微生物

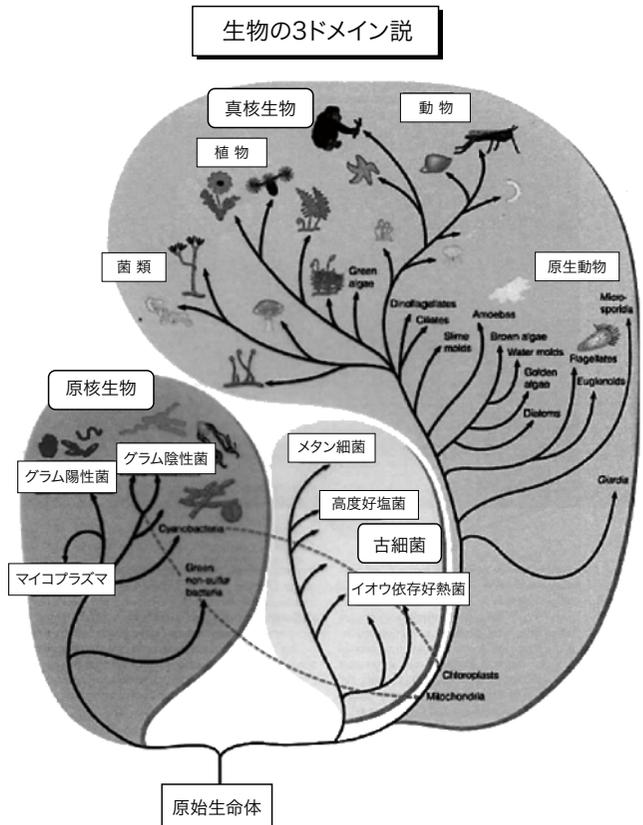


図 1-1 生物の進化系統樹と 3 ドメイン説

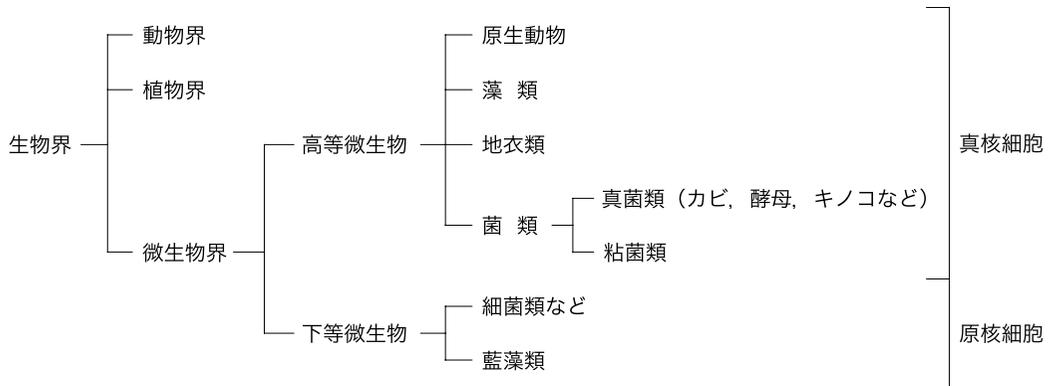


図 1-2 生物界の構成

に比べて遅れて登場する動物界や植物界の生物は、みな、真核細胞の生物だ。一方、肉眼では見えない生物である微生物は、細菌（バクテリア）などの下等な原核細胞からなるもの（原核微生物）と酵母、カビやキノコ類などのような高等な真核細胞からなるもの（真核微生物、菌類）に分かれている。なお、古細菌は一風変わった微生物群ではあるが、この図では下等微生物の中に位置づけられている。真核細胞は原核細胞に比べて構造も仕組みも相当複雑だ。最も明確な違いは遺伝情報を担う DNA の存在の有様で、真核細胞の DNA は核に格納されているのに対して原核細胞の DNA はそのような事はなく細胞質の核領域に漂って存在している。図 1-1 に示したように、進化の過程ではまず原核細胞が出現し、ついで古細菌、さらに真核細胞が出現する。原始生命体の直系の子孫は現在の原核微生物のグラム陰性菌の中に位置づけられている。一方、真核微生物は始生代の末期、遅くとも 20 億年前までには登場したと言われている。原始生命体の誕生から真核細胞の誕生までにじつに約 20 億年の時間経過が必要であったことになる。乳酸発酵もアルコール発酵も発酵という面では大差がないように見えるが、乳酸発酵を司る原核微生物の乳酸菌とアルコール発酵を司る真核微生物の酵母では細胞構造の面で大きく異なり、酵母は乳酸菌とは別の、われわれ人類と同じグループに位置づけられるのだ。

この酵母がいつ出現したかは定かではないが真核細胞であっても比較的構造の簡単な単細胞生物であり、約 20 億年前の最初の真核生物誕生後の数億年の間には登場していたことだろう。したがって、ブドウの果実が実り、熟してくるとそこに酵母がやってきて果汁からワインを造る営みは、ブドウ登場後しばらく経った時期、遅くとも 1 億年前から数千万年前の頃には行われていたと考えても無理はないだろう。果たしてその頃隆盛をきわめていた恐竜たちは、この“自然の恵み”のワインを楽しんでいたのだろうか。

このように自然界に浮遊する酵母によって造られる酒は「自然発酵の酒」と言われる。ブドウ果実の糖分に限らず 花の蜜に含まれる糖分、サトウキビの糖分など自然界には多くの種類の糖分があり、人がこの世に現れるはるか前に、自然界に浮遊する酵母の自然発酵によっていろいろの種類の“酒”があったかも知れない。まさに、これらの“酒”は人知れずひっそりと生まれ、そして、ひっそりと消えていったのだ。

ここで、わが人類がこの地上に出現した経緯をまとめておこう（図 1-3）。最古の人類（猿人）が出現したのはアフリカで、約 500 万年前の新生代第三紀の時期と考えられている。ついで、原人と呼ばれるかなり進んだ人類が約 180 万年前の新生代第四紀の初期に現れ、50 万年前ころまでにアジアやヨーロッパに広がった。ついで、ネアンデルタール人で有名な旧人が 50 万年前に登場

する。そして、さらに、われわれ現代人の形質と近いと言われる新人が約20万年前に登場することになる。この長期の間に人類の脳容積は次第に大きくなり、生活も着実に進歩した。この時期の人類は、洞窟や岩かげに住み、採集や狩猟によって生活し、打製石器を使用した。また、長い経験をとおして、動物の骨や角でつくった骨角器や火の使用もおぼえ、死者の埋葬などの宗教的な風習もめばえてきた。これらの人類はその人

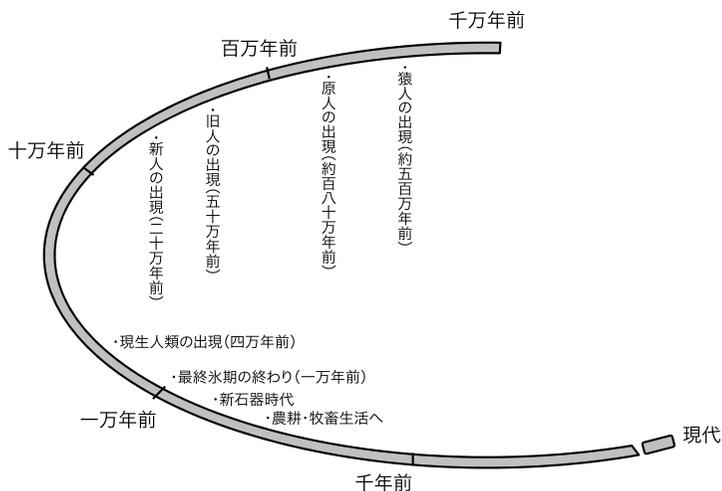


図 1-3 人類の出現

骨が化石化されて発見されているので、化石人類と総称されている。

われわれ現代人の祖先は現生人類と呼ばれ4万年前に出現した。彼らは石刃や鏃（やじり）などのするどい石器をつくり、投槍や弓矢を使用した。骨角器も銛（もり）や釣針に利用され、狩猟や漁労の獲物が増大した。彼らが獲物の多いことを願って洞穴の壁などに描いた動物や狩猟の絵画は、人類最古の芸術品でもある。クロマニヨン人によるラスコーやアルタミラの動物壁画がよく知られている。このように打製石器を使って採集・狩猟をおこなった時期を旧石器時代と呼ぶ。

前1万年前ころから氷期が終わり気候の温暖化が進み、海陸や動植物の分布が現在に近い状態にかわってきた。現生人類はこの新しい環境に適応しようと努力し、その結果磨製石器（新石器）の使用や犬の家畜化がはじまり、生活はさらに進歩した。

西アジアの人々は、この頃から農耕・牧畜の生活を始めた。地中海東岸から北イラク・イラン西部にかけての西アジアの地域には、野生の麦類や野生のヤギ・羊・豚などが存在したため、麦の栽培と食肉用の家畜の飼育を始めるようになったのだ。また、磨製石器とともに土器や織物をつくり、土や日干しのレンガの小屋を建て、集落を形成した。こうした農耕・牧畜を基盤とした新しい時代を新石器時代という。酒が次第に生活に溶け込んでゆくのもこの時代以降であろう。以来今日まで、人類の生存は基本的に農耕・牧畜に支えられてきたわけで、遙かなるクロマニヨン人はわが兄弟、現生人類の出現も“オンリーイエスタディ”に思えてしまうのは無理のない話しである。

自然発酵の酒は、俗に“猿酒”とも言われる。たまたま、落下した果実が木や岩石のくぼみに留まり、そこで熟した後、自然発酵して“酒”になったものを猿が口にしたのを指して、そう呼ばれたのだ。以前、自然発酵したアルコールフルーツを食べて千鳥足になっている猿をテレビで見て、すっかり嬉しくなったことを思い出す。多分、昔から猿たちは“猿酒”を楽しんでいたのだろう。

しかし、酒とは「人類が飲む目的で造った人類のもの」であって、人が関わることなく自然にできたものは単なる発酵物にすぎないという考えもある。猿たちはいくら“猿酒”を楽しんだとしても、“猿酒”を夢見て果実を置いておくことはしない。そのことは、民俗学者の柳田国男氏や石毛直道氏が指摘している。実際、柳田国男氏は、その論集の中で、「中国や日本に伝わる猿酒はあくまでも伝説の域を出ない。現代の霊長学で猿は物を貯蔵する習性を持たないので、猿が意志を持って酒を蓄えることはあり得ない」と述べられている。自然発酵して美味しくなることを夢見

て、壺などに保管しておくことは私たちの祖先である現生人類が旧石器時代後期から新石器時代になってから始めたことだと考えられている。何かを期待して「待つ」という行為は、想像力を働かせることが必要な、大変、高等な行為だと私はかねがね思っている。そして、酒好きの現生人類が始めた果実を壺に保管して酒にする行為は、まさに美味しさを夢見て「待つ」ことである。“猿酒”を楽しむにしても、たまたま出くわした好物を喜んで飲んでしまう猿と美味しくなることを夢見つつ果実を保管して、できた好物を楽しむ現生人類とは大変な隔たりがある。“酒”への向かい方が猿とヒトを分けているとしたら非常に面白いことである。

## 2. 原料と造り方の違いから酒を仕分ける

それでは、人類が最初に馴染んだ酒は何であったか？このことを考えるには、まず、原料と造り方の違いから酒を概観しておく必要があると思う。それぞれの家庭におふくろの味があるように、世界にはそれぞれの民族や地域に数え切れないほどの種類の酒がある。しかし、多様な酒も原料の違いと造り方の違いでうまく分類でき（表 2-1）、とくに、造り方から見ると殆どすべての酒が醸造酒・蒸留酒・混成酒のどれかに属している。

醸造酒は酵母が原料中の種々の成分を資化した結果の発酵生産物がそのまま酒になったものだ。原料中の主要成分は糖質であり、糖質は主にエタノールに変換されるが、同時にエタノール以外の様々な成分（フーゼルアルコール、種々の有機酸、エステル、カルボニル化合物など）が酵母によって造られる。従って、醸造酒はアルコールに加えて、原料由来の香味成分や酵母の発酵によって造られた様々な香味成分から出来上がっている。醸造酒はアルコール分が比較的低く、エキス分が高いことを特徴とする酒で、ワイン・ビール・清酒などが代表的な醸造酒だ。

ワイン、ビール、清酒は醸造酒ということでは同じであるが、原料糖質の性質から見ると大きな違いがある。糖質には、酵母がそのまま資化できる糖質とそうでない糖質がある。ワインの原料はブドウなどの果物だが、果物の糖質は単糖類のブドウ糖や果糖であり、酵母がそのまま資化してアルコールなどに変換できる。しかし、ビールの原料の麦芽（発芽した大麦の種子）や清酒の原料の米の糖質は高分子量のデンプンである。デンプンはブドウ糖が数百個から数千個もつながっており、酵母はこれをバラバラにすることができない。麦や米に限らず、穀物の糖質は大抵、デンプンだから、酵母が資化発酵するにはバラバラにしなければならない。従って、デンプンを原料にして酒をつくる場合、どのようにし

てバラバラにするかの工夫があり、そのことで出来上がった酒に特徴が出てくる。例えば、ビールの場合には大麦の発芽した種子（麦芽）由来の酵素を利用するが、清酒の場合は麹菌の酵素を利用する。なお、表 2-1 記載の原料で、酵母がそのまま資化発酵できる糖質を含有しているのは果実に

表 2-1 いろいろな酒

	原 料	醸造酒	蒸留酒	混成酒
果実	ブドウ	ワイン	ブランデー・グラッパ	リキュール
	リンゴ	シードル	カルバドス	
	サクランボ		キルシュヴァッサー	
穀類	米	清酒、黄酒	泡盛、焼酎	ヴェルモット
	麦	ビール	ウイスキー、焼酎、ウオッカ	
	トウモロコシ		バーボン W、ジン	
	コーリヤン		白酒	
その他	サトウキビ		ラム、焼酎	
	イモ		アクアビット、焼酎	
	竜舌蘭	プルケ	テキーラ	
	ハチミツ	蜜酒		
	乳	乳酒		
	ヤシ（樹液）	ヤシ酒		

加え、サトウキビ・蜂蜜・乳（乳中の糖は乳糖であり、これを資化できるのはやや特殊な酵母だが）・ヤシ（樹液）などである。

蒸留酒は表 2-1 記載の原料を用いて発酵した発酵液を、さらに、蒸留して酒にしたものだ。蒸留操作は発酵液を加熱して揮発しやすい成分をいったん気体にして取り出した後、冷やして液体に戻す操作だから、もとの発酵液中の揮発しやすい成分が多く集められ、不揮発性分は除かれることになる。当然のことだが、蒸留するとアルコール濃度は高くなる。アルコール濃度が高い分だけ皮膚への刺激が強いため、多くの蒸留酒は長期間貯蔵や活性炭処理などの熟成工程を設けてマイルドな香味にしている。蒸留酒はアルコール分が高く、エキス分が低いことを特徴とする酒で、ウイスキー・ブランデー・焼酎などが代表的な蒸留酒だ。

混成酒は醸造酒や蒸留酒を原料に植物の皮や果実、種子、葉草、ハーブ、香辛料、甘味料、香料などを浸漬・配合した酒のことである。表 2-1 に記載のリキュールは蒸留酒に葉草、果実、花、砂糖などを浸漬・配合して造った酒であり、白ワインにニガヨモギなどの香草やスパイスなどを加えたのがベルモットだ。混成酒は醸造酒や蒸留酒にさらに特徴ある香味を持つ成分を加えて製品にしており、一般にアルコール分は高く（とくに蒸留酒に浸漬した場合）、エキス分も高い、個性豊かな酒たちである。日本のお屠蘇や梅酒も混成酒の仲間だ。

### 3. 人類最初の酒に思いを馳せて

#### 3-1. ハチミツ酒（ミード）

人類が最初に馴染んだ酒は、自然発酵が進みやすい原料の酒、すなわち、酵母が資化しやすい糖質を持つブドウなどの果実、蜂蜜、乳、ヤシの樹液などからの酒のうちのどれかだろう。

イギリスには「蜂蜜の歴史は人類の歴史」という言葉があるそうだが、蜂蜜は古くから人類とともにあった。実際には、1億5千万年前から1億年前に顕花植物の登場とともに花蜜や花粉も出現することになる。そして、2千万年前から1千万年前にミツバチなどの社会性蜂類が登場し、蜂蜜を生産し始めるのだから、蜂蜜は人類より遥かに先輩である。人類の最初の甘味剤はこの蜂蜜だと考えられている。人類は大昔から甘くて美味しい果物を食べていたが、それに加えて蜂蜜を甘味剤として採取していた。紀元前1万8000年～1万1000年に描かれたと言われるスペイン北部のアルタミラ洞窟の壁画に人類が蜂蜜を採集して食べていたことを物語る壁画が残されている。また、紀元前6000年頃に描かれたスペイン東部バレンシア地方にあるアラニア洞窟の壁面に蜂蜜を採取している様子がはっきりと描かれている（図 3-1）。片手に容器を携えた人が縄ばしごを登ってミツバチの巣に手を突っ込んでおり、まわりではミツバチがブンブン飛び回っている様子が鮮やかに描かれているのだ。すでにこの頃には日常的に蜂蜜が採取されていたことが分かる。蜂蜜には、約80%の糖分が含まれている。花蜜は2糖類のショ糖が主成分だが、花蜜を摂取した蜂が自らの酵素でショ糖をブドウ糖と果糖に分解して巣に蓄え、蓄えている間に働き蜂の羽ばたきによって濃縮されたのが蜂蜜だ。酵母はショ糖もブドウ糖も果糖も資化できるが、蜂蜜のままでは糖濃度が高すぎる。糖濃度が高いと浸透圧が高くて微生物は活動できない。しかし、水で2～4倍ほどに希釈して置いておけば、多くの場合、花蜜や蜂蜜の中には酵母が紛れ込んでいるので酵母は糖を



図 3-1 アラニアの岩壁画  
（渡辺孝：ミツバチの文化史より）

アルコールに変えてくれ、ハチミツ酒（ミード）ができる。採取した蜂蜜を保管しているうちに、何かの拍子に水で薄まった蜂蜜が発酵する。多分、「もったいないことをした。まだ、食べられるかな」とでも思いつつ、おそろおそろ舐めてみたに違いない。何度か試みているうちに次第に大胆になり、「酔い」の世界を知る。甘味もいいが、この不思議な液体も捨てたものじゃない、ということでハチミツ酒造りが始まったとしてもそう不思議ではない。しかし、このことに気づいたのは相当の知恵者のわれらが祖先だったことには間違いない。

しかし、「酔い」はすんなりと当時のヒトの日常に溶け込んでいったとは考えにくい。酔いとともにも感じられる高揚感ヒトを非日常の世界に誘う。はじめは、「神と接する」、「神になる」など、神と結びつけて解釈することによってしか、この非日常的な「酔い」を理解できなかっただろう。原始信仰におけるシャーマンは神の霊に代わって神霊の意志を告げることができるパワーを持った特別の人で、簡単に非日常的なトランス状態に入ることができる資質を持っていたに違いない。シャーマンの恍惚とした気分（エクスタシー）は「酔い」がもたらす高揚感と似ていて、人々は酒が与えてくれる酔い心地をシャーマンとともに味わうことによって日常生活の壁を乗り越え、神の世界への道案内と感じたのではないだろうか。そういう意味で、初期の酒は特殊な飲料であり、美味しいとかまずいとかの評価の対象ではない特別な位置を占めていたのだろう。

「甘味はうまみ」と言われるだけあって、甘味剤が貴重であった当時では蜂蜜はハチミツ酒以上に当時の人たちに好まれていたに違いない。しかも、ミツバチの食事を横取りしただけに、蜂蜜は甘い糖分を多く含むだけでなく、種々のビタミン、ミネラルが含まれている栄養源として古代から珍重されていたし、古代エジプト時代には、甘味剤としてだけでなく、薬品としても用いられていたようだ。蜂蜜は防腐作用を持つことから「再生」にかかわる物質とみなされた。バビロニアでは死者を蜂蜜漬けにして、再生が祈願されたようだ。古代エジプトでは神官などの特権層にのみ蜂蜜の摂取が認められ、古代ギリシアの主神ゼウスはクレタ島の洞窟で蜂蜜とヤギの乳で妖精によって育てられたとされている。

一方、ハチミツ酒は有難い酒であった。古代のスカンジナビア人は、北欧神話の主神オーディンの前で頭蓋骨の杯から蜂蜜酒を飲み、極楽に蘇ることを願ったということだ。また、「新大陸」のメキシコ先住民のインディオなども昔から宗教儀式にハチミツ酒を使っていたとされている。

また、ハチミツ酒はなかなかの健康酒であった。中世ゲルマン社会では、結婚直後の新婦はもっぱら蜂蜜酒を作って、新郎に飲ませて子作りに励んだということだ。蜂の多産にあやかっただろうが、蜂蜜 100g あたり 294 kcal のエネルギー量があり、それを原料にして造ったハチミツ酒にも、実際、強壮効果があったのだろう。新婦がせっせとハチミツ酒をつくり、新郎に飲ませて子づくりに励んだという。この期間が1ヶ月だったので、これからハネムーンという言葉が生まれたということである。

現代でも、お酒の中の主流ということではないが、ハチミツ酒は日本を含めて色々な国で造られている。ハチミツ酒（ミード）には、ハーブや香辛料を加えて発酵させる「メセグリン」、リンゴの果汁を加えて発酵させる「シーサー」、果実のジャムを加えて発酵させる「メロミル」などがよく知られているが、薬草・ハーブ・スパイス・フルーツ・ホップ・樹皮などの様々な素材を加えて造られている。この様に、ハチミツ酒は多様な楽しみ方を工夫しながら今日に至っていることがよく理解される。エチオピアの伝統的なハチミツ酒はタッジと呼ばれ、ホップ、スッパイス、ターメリックで風味づけされている。ヨーロッパ、とくに、ポーランドでビールや穀類の蒸留酒であるウォッカとともに、ハチミツ酒がよく飲まれている。ポーランドでは、蜂蜜酒をミュート・ピトニイと呼んでおり、EU委員会より、ポーランドの伝統ブランドであることを認定されている。

ミュート・ピトニはハチミツと水の混合比や醸造期間の違いなどで、色々なタイプのものがあり、ポーランドでは毎年、品質評価が実施されているとのことだ。現在、ポーランドで造られている種々のハチミツ酒を図3-2に示している。製品によって香味も多様化しているが、ハチミツ酒だけあっていずれも甘口だ。ポーランドでミュート・ピトニを飲む場合、ジュース、ハーブ、スパイスとブレンドしたカクテルで楽しんでいる場合が多いようだ。

人類が最初に手にした甘味剤を原料に、比較的簡単に造れるハチミツ酒は人類最古の酒の可能性が高いが、それが主要な酒とはならずに限られた飲酒機会や特定の地域で楽しまれているのは、養蜂技術が発達したとはいえ、原料が量的に限られていたことと甘味剤としての蜂蜜そのものの付加価値が高いということがあるのだろう。

### 3-2. ヤシ酒

亜熱帯・熱帯地方を中心に生育するヤシ科植物は、イネ科、ユリ科、ラン科に次ぐ大きな植物群で、多様性に富み、220属 2500種に及び、ヤシ酒は熱帯アジア、アフリカ、中南米などで造られていた。とくに、熱帯アジアの場合、東南アジアや太平洋の島嶼部でも広く造られ、現在も定着している。オーストロネシア語系の言語を持つモンゴロイド系のオーストロネシア人が約6000年前ごろからアジア大陸の東南部を出てメラネシア、ポリネシア、ミクロネシアの各地に移動した。現在ではその子孫がそれぞれの地域に生息しており、話す言葉も1200以上に分かれている。ヤシ酒の広がり、オーストロネシア人の移動と無関係ではなかっただろう。15世紀の東南アジア地域には、ヤシ酒は共通の物質文化として定着していた。後述するが、15世紀から17世紀前半までの大航海時代は世界の酒の歩みにも大きな影響を及ぼすことになったが、オーストラリアの歴史家アンソニー・リード(1939～)は文化・社会的に共通性を持つ「東南アジア世界」が大航海時代の前にすでに確立しており、ヤシ酒も基礎文化の一つであったことを指摘している。

そのヤシ酒が、どのようにして誕生したかに興味を持たれるが、濱屋悦次氏の「ヤシ酒の科学」が主に熱帯アジアのヤシ酒について詳細な調査報告しており、おおいに参考になる。その中で、「全体的な樹木の形態、幹の形、葉の形、花の形なども様々であり、古代人が一括してヤシとして認識してヤシ酒造りの技術や情報が伝播してゆくのは困難だっただろう。従って、ヤシ酒はそれぞれの地域で自然発生的に、多元的に造られるようになったのではないかと指摘している。因みに、東南アジアには約1400種のヤシがあるが、そのうちヤシ酒の原料となるのは17種ということだ。ヤシ酒は多くの地域で造られ、楽しまれているにも拘らず、「ヤシ酒ならここ」というような国際的に広く認知されている産地や醸造所がないことからみても、氏の指摘は正しいと思う（そうは言っても、スリランカでは年間に60000klのヤシ酒を造っているということなのでそれなりに大した

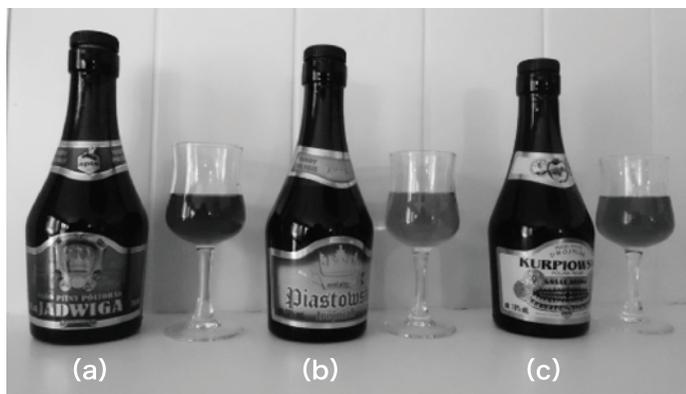


図3-2 種々のポーランド蜂蜜酒

蜂蜜酒ミードに加えて、種々のシロップ、ハーブ、スパイスを加えて製品にしている。そのため、色調や香味に特徴が出る。

(a) ラズベリーとローズヒップのシロップ入り、(b) ハーブとスパイス入り、(c) クロスグリのシロップ入り

ものなのだが)。しかし、各地域で古代から熱帯圏の人々がそれぞれ楽しみ、親しんでき酒である。それぞれの地域に智慧者がいて育ててきた酒なのだろう。

地域に密着して育てられ、ヤシ酒は地酒の色合いが濃い酒だ。13Cの旅行家、マルコ・ポーロ(1254～1324)は17年もの間、元のフビライ・ハンに役人として仕えた後、1290年末に中国福建の泉州港を出発して、26ヶ月の航海を経てペルシア湾の入り口のホルムズ港にたどり着き、1295年に故郷のヴェネツィアに戻っている。彼は、「東方見聞録」の中で、帰路、「サトトラ王国」や「セイラン島」でヤシ酒に出会ったことを述べている。

北を代表する醸造酒はワインであり、ビールだろう。一方、南を代表する醸造酒はやはりヤシ酒だろうが、残念ながらヤシ酒が現在なお普遍的な酒だとは言いがたい。その理由の一つは、ヤシ酒の製法があまりに簡単で自然に近いため、人為的な改良が加えられる機会を逸し、酒の質においてもあるいは発酵工程においても古代とあまり変わらないことによる。要するに洗練されてこなかったのだが、一方でそれが故の面白さがヤシ酒にはあるのだ。

ヤシ酒は蜂蜜酒を水で薄めたような素朴な味だが、現地でも冷やして飲むと実にうまく感じるという。まさに、“地酒”なのだ。濱屋氏の言を借りれば、「ヤシ酒の味は太古も今も変わらない。私が今飲むヤシ酒の味はマルコ・ポーロが飲んだ味と変わらないばかりか、数千年前の古代人が飲んだ味とも寸分違わないことになる。この素朴な味に、私は限らない愛着を感じるのである」ということになる。私も、きっとそうに違いないと同感する次第。ヤシ酒は、懐かしい酒なのだ。

メソポタミア文明や古代エジプト文明の頃には、ヤシ科植物はすでに栽培されていたということで、古くから馴染みのある植物だ。ヤシ酒というと、ヤシの実の中に含まれる液を思う方も多いかもしれないが、あの液にはそれほど糖分は含まれていない。ヤシ酒は、花梗(花を支えている柄の部分)を切って流れ出る甘い樹液を集め、これを自然発酵させたものだ。こうして採取した樹液には、約20%の糖が含まれている。発酵はきわめて早く、採取しているうちに酒となり、放っておくと、できたエタノールを基質にして酢酸菌による酢酸発酵がさらに進み、酢になってしまう。ヤシ酒は長期の保存や遠距離輸送に耐えられない、地産地消の“地酒”なのだ。また、花梗からの樹液の採取も、そう簡単なものではなく、スキルの習得が必要のようだ。まず、樹液の出そうな花軸を見つけ、花序の先端を切って、適切に叩くことが必要だ。しかも、樹液は花序を切って、叩けば直ぐ出てくる訳ではない。この作業を繰り返して、1週間ほど経つと徐々に樹液が出始めるので採取用の壺をセットす

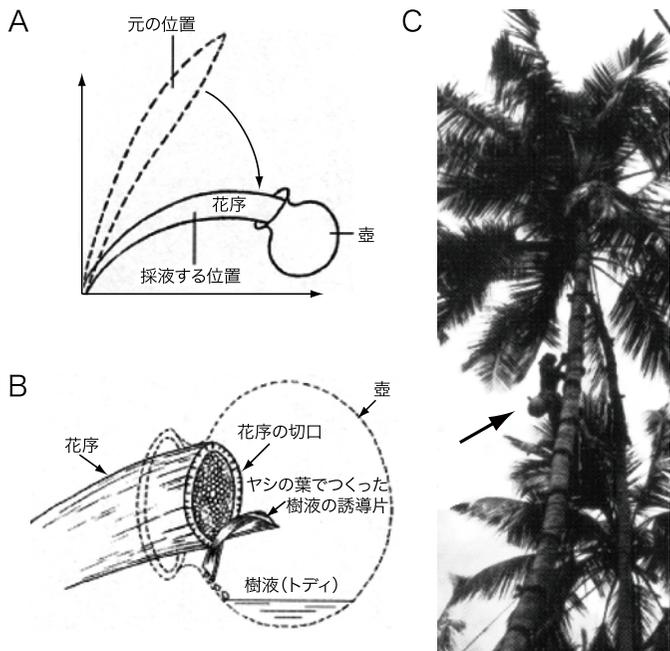


図 3-3 ヤシの樹液(ヤシ酒)採取

A: 花序を曲げて樹液が壺に滴下しやすくする, B: 採液壺の装着状況, C: 樹冠部まで登って採取する職人 (ヤシ酒の科学(批評社)より引用)

るということだ。しかも、樹の上方での作業だから結構ややこしい(図3-3)。

樹木の頭頂の部分の部分を切っても、そこから樹液が出てくるということだが、ヤシから取り出した樹液が糖分を豊富に含み、その樹液が自然発酵して酒になること、放置しすぎると酔になってしまうことを知ったうえで、うまくヤシ酒を造り上げるにはそれ相当の知恵と工夫が必要だったろう。原料採取と発酵のコントロールの面から考えると、人類がヤシ酒にたどり着く道は蜂蜜酒よりも長かったのではないだろうか。しかし、古代エジプト時代には、ヤシ酒は飲用だけではなく、ミイラの洗浄などにも使われていたということだから、その頃にはすでに有り難いが、相当、身近な酒となっていたのではないだろうか。

### 3-3. 乳酒

自然発酵しやすい糖分を原料とした酒で一風変わっていて気になるのが乳酒だ。酒の原料となる糖質は果実、穀類あるいは樹液などに含まれる植物由来のものが多い。蜂蜜も、蜂が関与しているとはいえ、花由来の糖質だ。一方、果実や穀物を入手しにくかった内陸アジアを中心とした遊牧民は動物性の乳で酒を造ってきた。遊牧民の馴染みの深い家畜動物は「5畜」と呼ばれるヤギ・ヒツジ・ウシ・ラクダ・ウマだ。蜂と違って、動物は自分のねぐらに乳を貯めておくわけではないから、ヒトがねぐらから乳をそっと盗み取ることはできない。乳を戴こうと思えば、お友達になって母親の乳房から子供の分の上前をはねなければならぬ。やはり、乳酒の始まりはヒトによって馴染み深い動物の家畜化以降ということになるだろう。前述したように、新石器時代の幕開けとともに西アジアで家畜化が始まったが、5畜のうち、ヤギ・ヒツジは紀元前8000年頃に家畜化され、ウシは紀元前6000年頃家畜化されたということだ。

家畜化が早かったせいだろうか、はじめの時期はヤギやヒツジの乳が乳酒の原料として使われていた。しかし、その後、次第に馬乳酒が中心となってゆく。ヤギ、ヒツジ、ウシの乳とは違ってウマの乳はタンパク質含量が少なく、チーズなどに利用することができなかったことも、その理由の一つだろう。今や、馬乳酒はウマとともに暮らす遊牧民の欠かせぬ飲料となっている。

銅器時代のデレフイカ遺跡から発掘された馬骨の様子から、ウマの家畜化は紀元前4000年頃に現在のウクライナで始まったと考えられている。ウマは反芻能力もなく、太りにくいため食肉には向いてないことから家畜化が遅れたようだ。しかし、草食動物のヤギ、ヒツジ、ウシは冬季に雪が積もる地方では自力で草を食べることができないが、積雪があってもウマは蹄で雪をかき分けてその下の草を食べることができる。このことを知った寒冷地の遊牧民はウマの家畜化を始めた。この頃のウマは主に食肉として家畜されていたが、それと同時に、ウマの背に跨る騎乗の技術も始まっていた。以来、内燃機関が登場するまでウマは最も便利な移動手段であり、ヒトにとって他の家畜とは違った、特別の位置を占めるようになったのだ。

紀元前5世紀にギリシヤの歴史家ヘロドトスによる「歴史」が馬乳酒について書かれた最も古い文献と言われているが、「漢書」や「史記」にも馬乳酒のことは記載されている。当時から、馬乳を革袋に入れて長い棍棒で攪拌して馬乳酒を造っていた(漢書)ようだ。

乳酒の原料糖質は乳中の乳糖(ラクトース)だ。乳糖はブドウ糖(グルコース)とガラクトースとで構成されている2糖類だが、酵母がみんなラクトースを資化できるわけではなく、一部の特殊な酵母だけが資化可能なのだ。酵母を分類する際に、乳糖を資化できるかどうかはその指標の一つになっている。馬乳酒製造の際、まず、乳酸菌が生育し、乳酸生成に伴って酸度が増し、雑菌が混入しにくくなった状態で、酵母が乳糖をアルコールに変換してゆく。アルコール濃度は1.5%~2.5%と、それほど高くなく、発泡性のあるドロク状の酒であるが、現地では「酒」というよりも「健

康飲料」あるいは「薬」として愛飲されている。モンゴルでの馬乳酒による療法は十三世紀に名を馳せ、今でもモンゴル医学の中でも重要な位置を占める独特なものである。

現在の馬乳酒の微生物分析を行った結果でも、主要な酵母は乳糖発酵性酵母の *Kluyveromyces* 属であり、乳酸菌は漬物などの植物性発酵物で高頻度に存在する *Lactobacillus plantarum*、ヨーグルト製造などで使われる *L. bulgaricus*、や *L. casei* などである。このことから、馬乳酒は乳酸飲料的の酒類であることがよく理解される。

ウマの乳はウシの乳よりビタミン C が多いうえに、乳酸発酵でさらに 5 倍ほど増加するという報告がある。馬乳酒にはビタミン C が 100 ml あたり 8 ~ 11 mg 含まれ、馬乳酒 500 ml 飲むと日本人成人のビタミン C 摂取基準量を満たす。調査によれば、現代でもモンゴルでは一人、一日あたり 3-10 L、平均 4 L の馬乳酒が愛飲されている、とのことだから充分過ぎるほど飲まれていることになる。馬乳酒は昔から野菜や果物摂取の少ない遊牧民にとって貴重なビタミン C の補給剤だったのだ。マルコポーロは「東方見聞録」で「彼ら（西アジアの遊牧民たち）は、必要に迫られれば、いつでも些細な馬乳酒と自分で射止めた獲物だけを食料として、まる一ヶ月を一地で駐留し通すこともできるし、進軍も続けることができる」と述べている。また、「馬乳酒は白ワインのようで、クミスと呼ばれている」とも記している。遊牧民にとって家族の一員ともいべきウマの乳から造られた酒は美味しくもあるし、身体にもいいし、最高の健康飲料、百薬の長なのである。今でも馬乳酒は自家消費の目的で造られており、製品として市場に出ることはあまり多くないようだ。

実際、昨年、小長谷有紀先生のもと内モンゴルを旅する機会を得てモンゴル族の家庭を訪問させて戴いた。まず冷えた馬乳酒でもてなして下さったが、アルコールの味は殆どせず、まさに乳酸飲料の香味であったが、杯を重ねるうちにほんのりとした酔い心地に包まれ、優しい気分になることができた。綺麗に整頓されている台所のカマドの横には、木製の発酵容器が攪拌棒とともに静置しており、中にはまだ五分の一くらいの乳酒が残っており、かすかに麴にも似た心地よい香りがしていた（図 3-4）。残された乳酒は次の発酵のためのスターターなのだろうか、乳酒は自分たちで造り自分たちで飲むための自家製の酒なのだ。客に供するのは、多くの場合、冷やした馬乳酒だが、牧畜民の家庭では牛などの他の家畜の乳酒も造っている。とくに、牛乳はチーズなどの乳製品を造った後の残液を利用して乳酒にしている。きっと、こうして造る乳酒の味は古代の人が飲んだ味とあまり変わってはいないに違いない。



(a) 発酵容器中の乳酒



(b) 家庭で供された馬乳酒



(c) 土産物としての乳酒

図 3-4 乳酒雑観

発酵容器中の乳酒 (a) は内モンゴル牧畜民の家庭、馬乳酒 (b) は内モンゴルの都市シリントトの家庭で供されたもの。土産物としての乳酒 (c) は蒸留酒であり、通常は馬乳酒ではない。

(なお、この写真は「国立民族学博物館友の会第 84 回民族学研修の旅；梅棹忠夫のモンゴル調査をたどる旅」に参加した際に撮ったもの。ご案内下さった小長谷有紀先生に感謝したい)

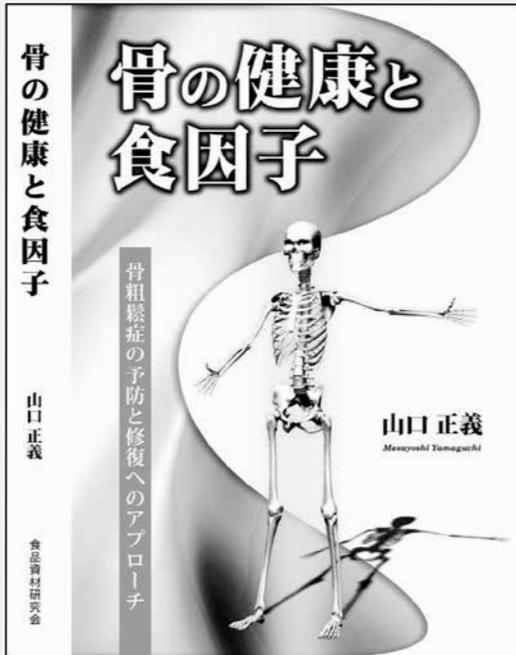
現代では乳酒の主役は馬乳酒であるが、初期の頃はヤギ・ヒツジの乳酒であったことは先に述べた通りだ。ヤギ・ヒツジの家畜化の時期は8000年前とは言え、酒としての原料入手はそれ以降のことであり、乳糖を資化できる酵母が限られていたことを考えると、人類が乳酒にたどり着く道もハチミツ酒よりは長くかかったのではないだろうか、と考えている。

## 参考文献

1. The Cambridge World History of Food
2. 石毛直道, 有賀 秀子, 小長谷 有紀, 金世琳: モンゴルの白いご馳走 (石毛直道編). チクマ秀版社, 1997.
3. 石井 智美: モンゴル遊牧民の乳利用, 畜産の情報. (独) 農畜産業振興機構, 2012年5月号
4. 宮崎 正勝: 知っておきたい「酒」の世界史. 角川学芸出版, 2007.
5. 渡辺 孝: ミツバチの文化誌. (株) 筑摩書房, 1994.
6. 濱屋 悦次: ヤシ酒の科学. 批評社, 2000.
7. マルコ・ポーロ: 東方見聞録2 (愛宕 松男訳). 平凡社, 2000.
8. 清水 健一: ワインの科学. 講談社, 1999.
9. 越智 猛夫: モンゴル族の乳酒, 酒をめぐる地域間比較研究 (吉田集而編) 3章6. JCAS 連携研究成果報告4, 2003.
10. 石井 智美: 内陸アジアの遊牧民の製造する乳酒に関する微生物学的研究, 酒をめぐる地域間比較研究 (吉田集而編) 3章7. JCAS 連携研究成果報告4, 2003.
11. 安溪 貴子: 熱帯アフリカのハチミツ酒の系譜, 酒をめぐる地域間比較研究 (吉田集而編) 2章4. JCAS 連携研究成果報告4, 2003.
12. 赤嶺 淳: 東南アジア島嶼部におけるヤシ酒文化序論, 酒をめぐる地域間比較研究 (吉田集而編) 2章5. (JCAS 連携研究成果報告4, 2003.
13. 青山 吉信ほか: 山川世界史 (「世界の歴史」編集委員会編). 山川出版社, 2009.
14. 寺本 祐司: 化学と生物, 12: 919-920, 2012.

骨代謝研究の第一人者の渾身の一冊

好評発売中



国内はもちろん海外からも高い評価を受け、数多く賞を受け、国際人名録に登録されてきた著者が、長年研究を続けてきた骨粗鬆症の予防と修復における食因子の役割についてまとめあげた、食品研究における貴重な一冊

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

■A5版 / 000ページ ■定価：(本体 3,000円 + 税)  
■発行：食品資材研究会

- 生体機能はホルモン（内分泌因子）によってダイナミックに調節されている
- カルシウム代謝および骨代謝のホルモン調節のしくみ
- 骨代謝調節機能を発揮して、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

亜鉛、大豆成分イソフラボンのゲニステイン、納豆に高濃度に存在しているビタミン K2（メナキノン-7）、温州ミカンに高濃度に含有されているβ-クリプトキサンチン、植物成分の各種フラボノイドおよびカロテンの中で p-ヒドロキシケイ皮酸、アカモクの成分、ワサビの葉柄成分、ミツバチ花粉など。

■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内分泌代謝部門客員教授（任用）。静岡県立静岡薬科大学助手、講師、静岡県立大学薬学部講師を経て、1991年より静岡県立大学大学院生活健康科学研究科助教授、1993年から同教授。この間に、米国ペンシルベニア大学、テキサス大学およびテキサス大学の各医学部で在外研究に従事。2007年から現職。  
現在、New York Academy of Sciences, American Society for Bone and Mineral Research, American Society of Biochemistry and Molecular Biology の会員、日本生化学会評議員、International Journal of Molecular Medicine, Journal of Osteoporosis など国際誌 10 誌の編集委員。

お申し込み・お問い合わせは、  
FAX・お電話・WEBにて

電話：03-3254-9191 FAX：03-3256-9559  
<http://www.newfoodindustry.com/cheese.html>

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)

# 組織の活性化と人材の育成～

Improving the working environment and nurturing human resources :

## 新たなスタートを迎えるにあたって

At the time of welcoming the new academic year

坂上 宏 (SAKAGAMI Hiroshi)

明海大学歯学部病態診断治療学講座薬理学分野

Division of Pharmacology, Department of Diagnostic and  
Therapeutic Sciences, Meikai University School of Dentistry

Key Words : 新しい門出・競争・オリジナルなテーマ・人生は厳粛

New start, competition, original theme, life is earnest

### Abstract

At the time of welcoming the new academic year, it is very important for us to reconsider why we were born in this world and what we should do for the society. In order to win the competition, we have to cultivate the individuality of ourselves, activate our organization by cooperating with other groups and perform anything that are beneficial to our society.

### はじめに

桜の開花するこの季節は、新しい何かが始まろうとする期待に燃えていることでしょう。この世に生を受けたことは大変尊い。我々は人生に真剣に取り組まなければならない。どのようにしたら、自己の能力を最大限に伸ばし、社会に貢献でき、そして、満足の行く人生を送ることができるだろうか？

### 1. テーマの選定

先ず自分に最も相応しいテーマを見つけることが大事である。テーマがよくないと大した成果を出せないからだ。我々の身体を構成している分子、細胞、そして、個体に至るまで特異的な標的をもっている。これは、森羅万象共通の法則である(図1)。酵素は、生命維持に必要なさまざまな化学変化を触媒する。現在約3,000種類ほどの酵素反応が見つまっている。それぞれの酵素は、特異的な基質(作用する物質)を選択し、通常、1つの化学反応しか触媒しない(A)。

この世には何億もの男女がいながら、そう簡単には理想とする相手には遭遇しない。根気よく待っていると、やがて運命的な出会いが訪れる。男性は、その絶好のタイミングを逃さずプロポーズしなければならない。女性から承諾をもらえればカップル成立だ(B)。

めでたく結婚して夫婦生活を営むことになる。何億という精子の中から、ただ1つの精子が選ばれて、卵子に侵入して受精が成立する。この激烈な競争に打ち勝ち、無限とも思われる可能性を排除して、この世に生を授かるということは大変尊いこ

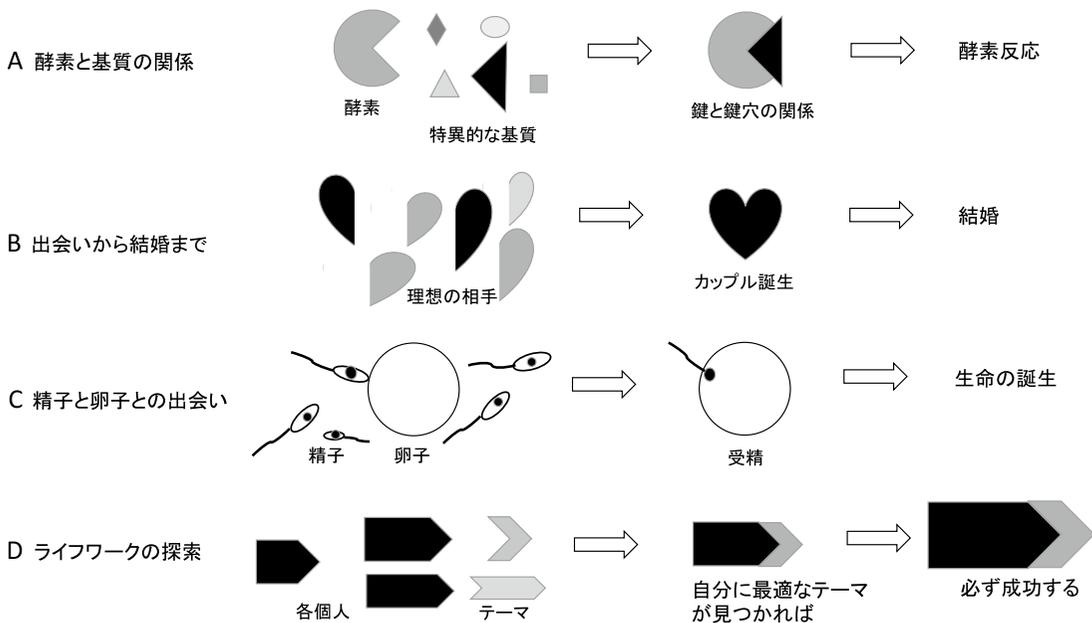


図1 森羅万象における共通事項

とである。私は、父から何度も聞かされたロングフェローの詩の一節を思い出す。「Life is real! Life is earnest! Act - act in the living Present! (人生は現実! 人生は厳粛! 活動せよ! 生きた現在に活動せよ!)」<sup>1)</sup>。我々は、与えられた貴重な人生に対して厳粛になり、一生懸命生きなければならない (C)。

我々は、皆、得意技 (スキル, 売り物) を持っている。その得意技を生かし、力を蓄えてゆくことが重要である。そして、その得意技が生かされる職業につくことが重要である。いろいろなテーマに果敢にチャレンジする。失敗を恐れてはいけない。失敗は1つの可能性を消去するので、次のステップに移行する時、的が絞りやすくなる。試行錯誤を繰り返すうち、やがて自分に最適なテーマが見つかる。その時期が早ければ早いほど、頭角を現す時期も早くなる (D)。「こういうふう生きていきたい」という目標を持つことが大切である<sup>2)</sup>。

## 2. オリジナリティーの確立

テーマが決まったら、その分野の先達の教えを学ぶ。最初のうちは、先達の教えの真似でよいのだ。何度も何度も繰り返し真似ていると、そのうち物足りなくなってくる。そこで、多少異なったアプローチをすると、意外に面白い現象に出くわすことがある。何度か繰り返し、それが間違いないことが確かめられたら、世の批判を仰ぐことだ。合格すれば、お墨付きがもらえる。そのアイデアが採用されたり、書籍、論文あるいは特許として公開されるかも知れない。この時、オリジナリティーが確立されたことになる。ある程度、データが集積されたら、ホームページ上で成果を公開する。英語で発信するとより効果的である。日本国内、場合によっては、外国

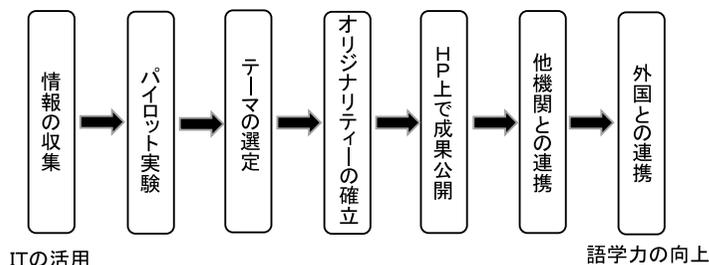


図2 オリジナリティーの確立までの道筋

からも問い合わせが殺到し、「一緒にやりましょう」「講演して下さい」などの勧誘が来たりする。そして、自己が確立される（図2）。

### 3 組織の活性化

毎日仕事楽しくでき、自分の所属する組織が発展すれば誰しも幸せである。仕事をマニュアル化すれば、仕事は能率化し、一定の成果が上がるだろう<sup>3)</sup>。しかし、それだけで部下は満足しない（図3A）。部下に自主性を与えれば、安心して仕事に打ち込める。やがて、成果を生み出すようになるだろう<sup>4)</sup>（図3B）。科学研究費の獲得は、研究を遂行・継続する上での死活問題である。最近、単独申請での採択率が低いことから、ほとんどの研究機関は、他機関と連携して出願することが多くなった。

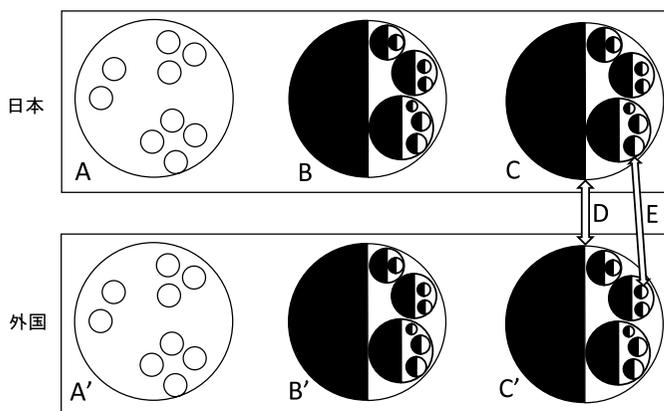


図3 組織を活性化する経営法の工夫

(A, A') マニュアル化に基づく「仕組み」経営法, (B, B') 「仕組み」経営法+自立化 (部下に城を与える), (C, C') 「仕組み経営法」+自立化+国際的連携。A～Cは日本, A'～C'は外国を示す。大きな丸は上司, 小さな丸は部下を示す。白い丸は, 組織のマニュアル化に従う部分, 黒の領域は, 自主的な仕事が許されている部分。マニュアル化に従っているだけでは, 一生組織の長になれない (A)。自主的な仕事を許されている部下は, 上司が退職後も, 自分の城をそのまま引き継ぎ更に発展させることができれば, やがて, 組織の長になれるチャンスもある (B)。国際間の連携をCに示す。上司間の連携もあれば (D), 部下の間での連携 (E) も可能である。文献4の図1にさらに新しい情報を追加した。

上司のみならず、縁の下の力持ちである部下同志の連携は、これから益々必要になってくる（図3CDE）。もちろん、外国でも競争が激化している。同じ国の中では、お互いの手の内を見せないが、国が違うと、お互いに助け合うことが容易である。同世代の同じ領域の外国の友人を作るとよい。国家間の政治的な争いのために、慇懃無礼な態度をとったり、敵対する国への輸出入を妨害したり、論文を不正な理由で却下したりするような陰湿なことはしない。今後、外国との連携も考慮すべきである。

#### 4. 人脈の形成

強力な組織作りには、人脈の形成が不可欠である。私の研究活動における人脈の形成は、家内とのお見合いから始まった（図4）。長崎出身の彼女に出会ったその日にプロポーズした。家内の母親が、消化器系の癌に有効であると伝承されていた松かさの煎じ液を飲んでいることを聞いた。大変興味を持ち、長崎市の盆栽屋（共楽園）から風乾した松かさを取り寄せた。アルカリ抽出液から単離した抗腫瘍成分をリグニン配糖体と同定した。リグニン配糖体による口腔疾患への適応の研究が私のライフワークになった<sup>5)</sup>。1993年香港中文大学で開催された Mushroom Product 会議で招待講演を頼まれた。3日間の滞在中、Prof. Ken Liu（当時、講師だったと思う）は朝から晩まで私の世話してくれた。それから12年後、Kenのことが無性に懐かしくなり、思わずメールしてしまった。彼も同じ思いであったらしく、3週間ほど明海大学歯学部の客員教授を引き受けてくれた。これまで、共著が2編ある。現在、歯科基礎医学会誌の編集部で外部評価者として活躍している。私の長男の名前も Ken（健）（三菱樹脂長浜工場勤務）であり、この間、クリスマスカードのお礼に、リクエストされたKenの近況の写真を送ったらいそう喜んでくれた。

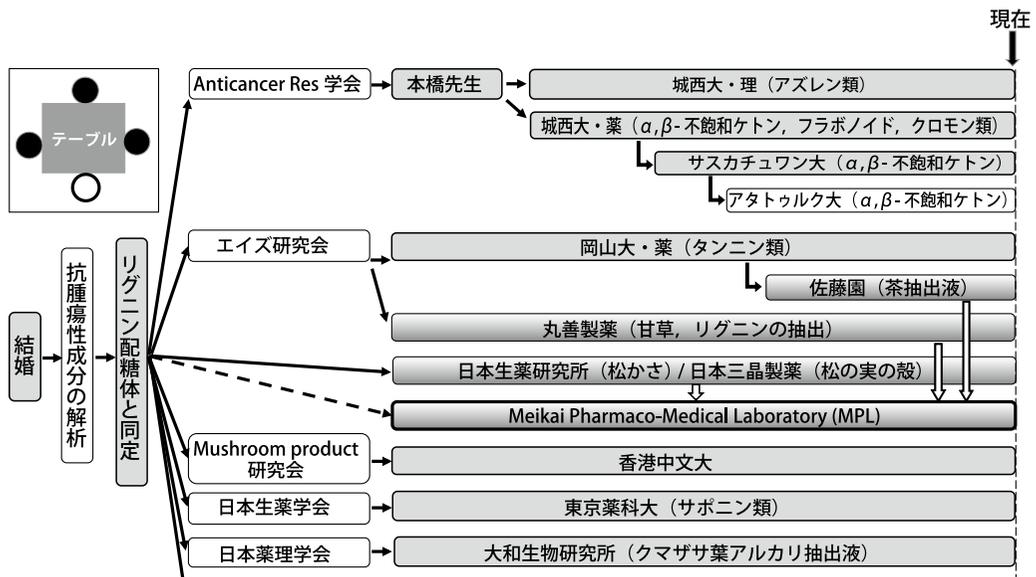


図4 人脈の形成は、ふとした出会いから始まる  
 図中のテーブルを囲む4人の内、3名は本橋先生御一家（黒丸）、残りの1名は私である（白丸）。

次男の徹は、富山化学工業株式会社で感染症治療薬の開発を行っている。

1990年のギリシャのマラソンで開催された第3回 Anticancer Research 会議に出張した時のことである。昼食時に食堂に行ったら、ヨーロッパのグループが楽しそうにワインを飲んでいて、友好的な雰囲気のせいもあり、私も sodium 5,6-benzylidene-L-ascorbate の抗腫瘍作用の研究上のライバルであった Dr. Pettersen とともにギリシャダンスを踊った。4人がけのテーブルの1つの椅子が空席であったので、そこに座ったために、本橋登先生御一家と面識を得ることができた(図の4の挿入図参照)。1997年に明海大学歯学部へ赴任してからも、隣り合わせの城西大学の薬学部と理学部に本橋先生の共同研究者(栗原先生、河瀬先生、白瀧先生、若林先生)がおられたため、その先生方とも現在に至るまで共同研究を続けている。河瀬先生のお知り合いのジモック名誉教授がサスカチュワン大学におられ、ジモック教授のお知り合いのガル教授がアルトゥルク大学におられることから、両先生とも共同研究を続けている。そして、日本生薬研究所の荒津千明氏の協力により、1999年、明海大学歯学部内に産学連携研究室 Meikai Pharmacological-Medical Laboratory (MPL)(<http://www.meikai.ac.jp/dent/MPL.html>)が設立された(図4)。学会に行ったら、単独で、積極的に行動することが大事である。必ずよい人脈を作ることができる。

## 5 体力作りと英語力の強化について

常に健康でいるためには、ストレスをできるだけためないことだ。毎日規則正しい生活をする。眠くなったら、仕事ができない、もしくは仕事の精度が落ちるので、20分程度の仮眠をとるとよい。中国の歯周病病院では、昼食後1時間の昼寝を強制的にとらせている<sup>4)</sup>。ストレスがきつ過ぎる場合は、軽いジョギングがよい。身体全体でストレスに対処でき、爽やかな状態で仕事に復帰できる。能率ももちろん上がっている。

英語力を強化するためには、茂木健一郎先生(English Expressに執筆)、江川先生と同様に<sup>2)</sup>、話題性のある英語の小説を辞書をなるべく使わないで、多読することをお勧めする。しかし、話の展開が解らなくなった時は、辞書を引いた方がよい。私は、現在、通勤の電車の中で、1日20ページ位の速度で、Nicholas SparksのThe Longest Ride(2013)を読んでおり、次に、Steven Kingの11/22/63(2011)を読む予定である。音読する習慣をつけていると、外人との会話中に、自然に言葉に出てくるようになる。学会や会議に出席する機会があったら、外人に質問してみると、いろいろと接点が見いだされて、楽しいものである。

### おわりに

新たなスタートを迎えるにあたり、もう一度原点に戻り、自分は何のためにこの世の中に生を受けたのかを考えましょう。これからの競争社会を勝ち抜くために、個性を伸ばしつつ、連携体制を取り合い、そして、何か一つ社会に役立つことをしましょう<sup>6)</sup>。日々蟻の如く、少しずつ確実に進んで行きましょう。

---

## 引用文献

- 1) Henry Wadsworth Longfellow の A Psalm Of Life 「人生賛歌」から引用
  - 2) 江川雅子：「6つの壁」を超える力，中経出版 2014年8月
  - 3) 堀越吉太郎ガーバー流「仕組み」経営，カドカワ 2014年2月
  - 4) 坂上 宏：組織の活性化と人材の育成～自主性とコミュニケーションの大切さ，*New Food Industry* **56**(8), 93-98, 2014
  - 5) 坂上 宏：セレンディピティの種：抗ウイルス素材の開発：ネットワークはふとした出会いから始まる。機能材料 **36**(6), 65-67, 2014
  - 6) 坂上 宏：これからの競争社会に立ち向かうには，日薬理誌 **145** (4), 2015 印刷中
- 

連絡先：坂上 宏

〒350-0283 埼玉県坂戸市けやき台 1-1

明海大学歯学部病態診断治療学講座薬理学分野教授

明海大学歯学部 MPL 室長，明海大学理事，朝日大学理事

Tel: 049-279-2758, 2759 (dial-in); 049-285-5511 (ex 336)

Fax: 049-285-5171

e-mail: sakagami@dent.meikai.ac.jp

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

### ニューフードインダストリー 第57巻 第4号

印刷 平成 27 年 3 月 25 日

発行 平成 27 年 4 月 1 日

発行人 平井 朋美

編集人 結城 ななみ

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

定価 本体2,000円 +税 (送料100円)

email: newfood@newfoodindustry.com