

New Food Industry

食品加工および資材の新知識

<http://www.newfoodindustry.com>

2015 Vol.57 No.5

5

論 説

- 低分子米ぬかアラビノキシラン（オリザロース®）の恒常性維持作用を介する体調改善効果
- 分散ヘスペレチンの製造と特徴
- キチンオリゴ糖ならびにキトサンオリゴ糖経口摂取による抗腫瘍および抗炎症効果
Anti-tumor and anti-inflammatory effects of oral administrations of chitin and chitosan oligosaccharides
- イネ科植物含有成分“Tricin”による抗ヒトサイトメガロウイルス作用機序の解明
Study on action mechanisms of anti-cytomegalovirus activity by tricin of material in the rice family plants
- イストウキの生物活性と今後の展望
Biological activity and future prospect of Angelica shikokiana Makino
- 高リグナン含有「リグナンリッチ黒ごま®」の素材紹介
－ 焙煎油の抗酸化性とマイクロパウダーの香り分析 －
- 人体への寄生虫感染を警戒すべき食材（13）
刺身・寿司からの感染が怖いアニサキスの予防策の背景となる基本的知見

製品解説 進化し続けるシート培地「サニ太くん」の最新情報 JNC 株式会社

連載コラム 野山の花 – 身近な山野草の食効・薬効 –

- カタクリ *Erythronium japonicum* Dence. (ユリ科 Liliaceae)

連 載 健康食品のエビデンス 第1回

- 健康食品について考える

隔月連載

- 管理栄養士 第3回 口腔環境と食事

シリーズ 酒たちの来た道

- 酒造りの文明史②

特別寄稿

- 世界文化遺産ベームスター干拓地「ベームスターチーズ」の生産地を訪ねて

News Release



論 説

- ☐ 低分子米ぬかアラビノキシラン（オリザロース®）の
恒常性維持作用を介する体調改善効果
..... 前田 浩明 1
- ☐ 分散ヘスペレチンの製造と特徴
..... 宅見 央子 9
- ☐ キチンオリゴ糖ならびにキトサンオリゴ糖経口摂取による抗腫瘍および抗炎症効果
Anti-tumor and anti-inflammatory effects of
oral administrations of chitin and chitosan oligosaccharides
..... 東 和生, 大崎 智弘, 村端 悠介, 柄 武志, 今川 智敬, 伊藤 典彦, 岡本 芳晴 17
- ☐ イネ科植物含有成分“Tricin”による抗ヒトサイトメガロウイルス作用機序の解明
Study on action mechanisms of anti-cytomegalovirus activity
by tricin of material in the rice family plants
..... 村山 次哉 24
- ☐ イヌトウキの生物活性と今後の展望
Biological activity and future prospect of *Angelica shikokiana* Makino
..... 坂上 宏, 佐藤 和恵, 金本 大成, 寺久保 繁美, 中島 秀喜,
牧 純, 白瀧 義明, 三間 修, 斎田 圭子 35
- ☐ 高リグナン含有「リグナンリッチ黒ごま®」の素材紹介
－ 焙煎油の抗酸化性とマイクロパウダーの香り分析 －
..... 内田あゆみ 40

連載コラム 野山の花 — 身近な山野草の食効・薬効 —

- ☐ カタクリ *Erythronium japonicum* Dence. (ユリ科 Liliaceae)
..... 白瀧 義明 51

連 載 健康食品のエビデンス 第1回

- ☐ 健康食品について考える
..... 濱舘 直史 52

隔月連載 管理栄養士 てるこ先生の家庭の食文化

- ☐ 第3回 口腔環境と食事
..... 中村 照子 60

Contents

2015 年 5 月号

論 説

☐ 人体への寄生虫感染を警戒すべき食材 (13)

刺身・寿司からの感染が怖いアニサキスの予防策の背景となる基本的知見
..... 牧 純, 田邊 知孝, 畑 晶之, 坂上 宏, 中村 円香,
大西 俊輔, 関谷 洋志, 玉井 栄治, 舟橋 達也 61

シリーズ 酒たちの来た道

☐ 酒造りの文明史②

..... 古賀 邦正 71

特別寄稿

☐ 世界文化遺産ベームスター干拓地「ベームスターチーズ」の生産地を訪ねて

Beemster Polder (Home of Beemster Cheese) : A UNESCO World Heritage
..... 深澤 朋子, 坂本 静男 81

製品解説 進化し続けるシート培地「サニ太くん」の最新情報 JNC 株式会社 前付 6

News Release

◆「ヒアルロン酸機能性研究会」設立について ヒアルロン酸機能性研究会 54

◆トレハ[®]が麺と料理にできること 株式会社 林原 56

◆トレハロース 家庭向け製品『トレハ (500g)』新発売 株式会社 林原 57

◆新工場「岡山機能糖質工場 S 棟」の稼働と新「岡山第一工場」の竣工 .. 株式会社 林原 58

☐ お知らせ 第 19 回 腸内細菌学会のご案内 87

おいしさと健康に真剣です。

酵母エキス系調味料

コクベース

new 発酵調味料

D&M

ディアントエム

ゼラチン&小豆グルテン

酵素分解調味料

エンザップ

新発売! 乳製品にベストマッチな調味料

コクベース

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
特長がある乳糖酵母エキスです。

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

低分子米ぬかアラビノキシラン (オリザロース®) の 恒常性維持作用を介する体調改善効果

前田 浩明 (MAEDA Hiroaki)

オリジン生化学研究所

Key Words：低分子米ぬかアラビノキシラン 恒常性維持 免疫強化作用 ストレス抵抗性 睡眠 冷えの改善

要旨

低分子米ぬかアラビノキシラン (オリザロース®) は紫黒米の果皮部を原料とする免疫強化作用を持つ機能性オリゴ糖として開発された。免疫力低下が原因と考えられる健康不安や栄養状態の改善に効果的な機能性食品として評価を受けている。免疫力の強化作用との因果関係を 2-deoxy-D-glucose 投与に対するストレス抵抗性による評価系で検討し、ストレスによる免疫機能の低下、即ち Th1 細胞性免疫のダウンレギュレーションの抑制作用が認められた。この結果から、ストレス抵抗性による恒常性維持が自律神経の活性化に影響を与える可能性があると考え、代表的な体調不安である、睡眠と冷えの改善効果をそれらの不満を訴える成人女性を対象に検討した。睡眠関連はアンケート調査、睡眠中の心拍記録による R 波のゆらぎを介する自律神経の活動状況の検討を行い、睡眠障害の改善と睡眠内容の改善が認められると同時に自律神経の活性化が示唆された。冷えについては冷えに関するアンケートによって、身体の冷えや外気温の変化による冷えの体感程度の減少が認められるとともに深部体温の上昇が観察され、冷水負荷後の体温復活試験では体温復活速度が速まる結果が得られ、毛細血管の血行の促進作用が示唆された。オリザロース® のストレス抵抗性を免疫機能低下防止作用と自律神経強化作用で検討し、有効性を確認した。この結果からオリザロース® は恒常性維持に貢献し、体調不安を改善し QOL を向上させる作用があることが推定された。

はじめに

我々の健康状態は複雑な要因で維持され容易には破綻しない。この仕組みを生体の恒常性維持作用としてスポンジの弾力による復元力に例えられている。しかし加齢による生体機能の慢性的な低下や生活習慣の乱れによる脂質代謝や糖質代謝の低下や感染により、恒常性が破綻し、疾病状態となり治療が必要になる¹⁾。感染の場合を除き、健康の破綻は急には起こらず、徐々に進行してゆくのが一般的である。多くの場合、進行の過程に体調の変化があり、QOL の低下を自覚する。その時点で自覚し、恒常性を回復することが健康維持の方策であり、医療費の削

減につながる。日常の生活の中で我々は常に精神的なストレスに晒されている。そして、体調と密接な関係がある自律神経はストレスの影響を受けていることは良く知られている²⁾。オリザロース® は免疫強化食品として認識されているが、免疫機能が自律神経の支配を受けているとの報告があることから³⁾ オリザロース® は自律神経の強化作用があると考え、ストレス抵抗性と自律神経強化による体調の改善効果を検討した。

1. オリザロース®の2-deoxy D-glucose(2DG)

惹起による代謝抑制に対する免疫強化作用

目的

オリザロース®はマクロファージやNK細胞の活性化作用を介して免疫力を強化する働きがあることが認められている。オリザロース®を長期間摂取することにより自律神経不全に関連すると思われる体調の改善効果が観察されることから、ストレス抵抗性を介する生体防御作用の可能性を検討した。

2-DGの投与により糖利用ストレスを生じる。その結果、精神的・肉体的ストレスを受けた場合と同様のTh1細胞性免疫の下方制御を生じることが知られている^{4,5)}。2-DG投与ストレスによる免疫機能の低下に対するオリザロース®の防御作用の有無を検討した。

実験方法

実験動物 Lewis, albino rat で体重290gから317gの15頭を3群に分けて試験に供した。(表1)

表1

Group #	Number of Animals	Treatment	Dose (mg/kg)
1	5	Vehicle PO / Vehicle SC	-
2	5	Vehicle PO / 2DG SC	0 / 500
3	5	Oryzalose® / 2DG SC	50 / 500

PO - oral SC - subcutaneous

表2

Treatment mg/kg daily	N	Lympho-cytes	WBC	% ¹	Total T cells	% ¹	Helper T cells	% ¹	Suppres. cytotox T cells	% ¹	NK cells	% ¹	B cells	% ¹
Vehicle PO + Vehicle SC	5	8856	12500	70.9	5225	58.9	3188	40.4	1670	18.8	1290	14.6	1887	21.3
		± 191	± 207	± 1.4	± 228	± 1.3	± 315	± 1.0	± 74	± 0.5	± 37	± 0.6	± 63	± 0.8
Vehicle PO + 2-DG 300SC	5	9112	12200	74.7	5475	60.1	3827	42.1	1709	18.7	1017	11.1	2081	22.9
		± 406	± 547	± 1.0*	± 241	± 1.0	± 157	± 0.9	± 98	± 0.3	± 93	± 0.7*	± 94	± 0.6
Oryzalose® 50PO + 2-DG 300SC	5	8957	12600	71.5	5359	59.6	3737	41.9	1596	17.8	959	11.0	2117	23.6
		± 406	± 769	± 2.3	± 181	± 1.4	± 120	± 1.2	± 63	± 0.2	± 128	± 0.8*	± 124	± 0.9

SEM : Standard error of the mean *t test Veh + Veh $p < 0.05$

実験方法

オリザロース®は精製水に溶解し、シリンジを用いて経口投与した。投与量は50mg/kgで各個体5ml/kgに調整し、1日1回、4日間連続投与し、対照群は精製水5mlを経口投与した。2-deoxy D-glucose 500mg/kgおよび対照の生理食塩水はオリザロース®を投与1時間後に皮下投与した。試験開始後5日目に麻酔下ですべてのラットから末梢血を採取し、白血球、リンパ球、T-cell (CD3), helper-T-cell (CD4), suppressor cytotoxic-T-cell (CD8), NK-cell およびB-cellを分析した。

結果

2-DG投与による糖利用ストレスにより、総白血球数の減少とリンパ球の増加によるリンパ球の割合の増加およびNK-cellの減少が有意差を持って認められた。オリザロース®投与群は白血球数の減少およびリンパ球の増加がなかったことからリンパ球の割合の増加は観察されなかった。NK-cellの減少を防御する結果は得られなかったが、CD8が低下する傾向が認められた。(表2)

考察

2-deoxy D-glucose (2-DG) はブドウ糖の異性体であり細胞のブドウ糖の利用効率を低下させ、糖利用スト

レスを惹起する。その結果、免疫機能において Th1 細胞性免疫の下方制御としての機能低下が発生する。2-DG 投与によるリンパ球率の増加は Th2 細胞の増加を意味している。オリザロース[®]投与により、エネルギー代謝阻害に起因するストレスの特徴的免疫抑制である白血球数の減少と組成の変動が防止できると共に CD8 が減少する傾向が観察された。これらの結果よりオリザロース[®]はストレスによる免疫機能の低下を防ぐ働きがあることが示唆された。

2. オリザロース[®]の成人女性に対する睡眠・冷え改善効果

目的

オリザロース[®]を主成分とする機能性食品を摂取することにより、高齢者の生活の質すなわち QOL の改善と免疫機能が強化されることが報告されており、QOL においては特に睡眠に関する改善効果が顕著である⁶⁾。また、オリザロース[®]製品を摂取する消費者からの体感報告として冷えに対する改善効果が多い。冷えや睡眠は自律神経と関わりが深く、それらの状態の程度の強さは健康不安を伴い、QOL を低下させるのみならず、免疫機能や代謝機能の低下を伴っていることが示唆されており、ホメオスタシスの破綻につながる可能性がある。有訴者としては精神的、肉体的ストレスを抱える健常人、高齢者や癌患者等に多くみられるという報告がある⁷⁾。オリザロース[®]を主成分とする機能性食品の摂取により、これらの改善ができれば、健康増進、疾病の予防に貢献できると考え、健常人に対する試験を行った。

試験方法

概要

オリザロース[®]の睡眠・冷えに対する効果を検証するために、睡眠や冷えに不満を抱える 20 代から 50 代女性に対するモニター試験を行った。健常女性 10 名にオリザロース[®]含有製品（1.3g/袋）を朝食後と就寝 2 時間前に摂取させ、4 週間継続させた。摂取前・摂取 2 週間後・4 週間後に睡眠および冷えに関するアン

ケート、身体計測、睡眠中の心拍と RR インターバル測定、冷水負荷後の体温復活試験を実施した。計測結果・試験結果・アンケート回答は一般集計し、前後比較した。

検証条件と方法

(1) 基本情報

体重・体組成、血圧、深部体温をそれぞれ体組成計、血圧計、婦人体温計を用いて測定した。

(2) 睡眠関連

A. 睡眠に関するアンケート

1) ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI): 摂取前、2 週間後、4 週間後に実施した。睡眠障害の程度を示す指標として用いられる。得点の高さが障害の重さを示す。

2) 睡眠健康調査票 (SHRI): 摂取前、2 週間後、4 週間後に実施した。睡眠健康の評価尺度として用いられる。5.5 以上が病的な障害の目安の数値。

B. 睡眠中の心拍記録

摂取前、2 週間後、4 週間後の就寝前から就寝後の心拍の測定・記録を行った。測定には心拍測定装置 POLAR を用いた。得られる心拍（心電図）は右心房・左心房・右心室・左心室の活動を表しており、P、Q、R、S、T 波に分類することができる。R 波と R 波の感覚 (RR インターバル) のゆらぎを観察することにより、交感神経と副交感神経等の自律神経の活動状況を推測することができる。RR インターバルから MATLAB を用いて独自のプログラムにより、LF、HF および LF/HF を導出した。

(3) 冷え関連

A. アンケート

摂取前、2 週間後、4 週間後に実施した。内容は冷えの程度、部位等の一般的な症状と頻度に関する調査を目的とした。

B. 体温復活試験

摂取前、2 週間後、4 週間後に実施した。冷水負荷をかけた後の右手の体温の復活過程をサーモグラフィーで測定した。被

表3 PSQI 障害スコアの有訴者・改善者推移

設問内容	有訴者 (%)			改善者 (%)		改善率 (%)	
	摂取前	2 週間後	4 週間後	2 週間後	4 週間後	2 週間後	4 週間後
睡眠の質	100.0	33.3	33.3	66.7	66.7	66.7	66.7
入眠の時間	66.7	44.4	33.3	22.2	33.3	33.3	50.0
睡眠時間	66.7	44.4	33.3	22.2	33.3	33.3	50.0
睡眠効率	55.6	11.1	11.1	44.4	44.4	80.0	80.0
睡眠困難	77.8	55.6	55.6	22.2	22.2	28.6	28.6
眠剤の使用	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-
日中覚醒困難	77.8	66.7	22.2	11.1	55.6	14.3	71.4
PSQI スコア	100.0	44.4	11.1	55.6	88.9	55.6	88.9

験者の右手を冷水（12℃）に1分間浸した後、サーモグラフィーにより手甲表面の温度を測定した。1分間隔で測定を行い、10分後までに起こる温度上昇を観察した。

結果

睡眠関連

PSQI: オリザロース® 摂取により、PSQI により睡眠に関連する障害の程度が変動した推移を（表3）に示す。摂取期間が長くなるにつれて「入眠時間」「睡眠効率」「日中覚醒困難」の項目において、重症者が減少する傾向が見られた。PSQI 総スコアの推移をみると、経過ごとに7より大きいもの、7以下のものが減少し、3以下の者が増加していた。各障害判定項目の有訴者の摂取後の推移をみると、すべての項目で有訴者のスコアの改善がみられた。中でも、「入眠時間」と「睡眠効率」について50%を超える者にスコアの改善がみられた。このことは寢床についてから眠るまでの入眠時間の短縮により、寢床にいるうちの睡眠している時間の割合（睡眠効率）が高まったことが示唆される。したがって、PSQI においてはオリザロース® の摂取により、睡眠の障害が総合的に改善されたことが窺われる。

SHRI: スコアの推移を（図1）に示す。睡眠の病的な目安として5.5以上が用いられている。摂取前当初よりSHRIスコアの平均値は5.5を下回っているが、参加者の多くがやや高めで、何らかの障害を有している状態であった。摂取

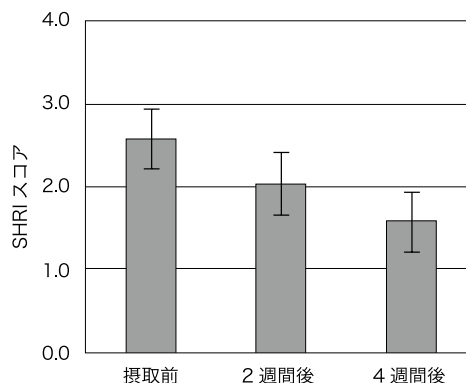


図1 SHRI スコア推移

の経過とともにSHRIスコアは低下し、4週間後には全員のSHRIスコアが摂取前よりも低下していた。SHRIによる評価では、オリザロース® には全体的に睡眠の障害程度を軽減する効果が認められた。

心拍記録:LF (Low Frequency) は自律神経系の活発度合を示し、HF (High Frequency) は副交感神経、LFをHFで除したLF/HFは交感神経の度合いを示す。2週間後においては、LFが増加したものは10例中4例、HFが増加したものは10例中3例、LF/HFが減少したものは10例中2例であった。また4週間後においては、LFが増加したものは8例中4例でHFが増加したものは8例中4例であり、LF/HFが減少したものは8例中2例であった。（図2 a, b, c）睡眠中の心拍記録においてオリザロース® 摂取により、明らかに自律神経への影響が認められた。自律神経の働きが活性化され、交感

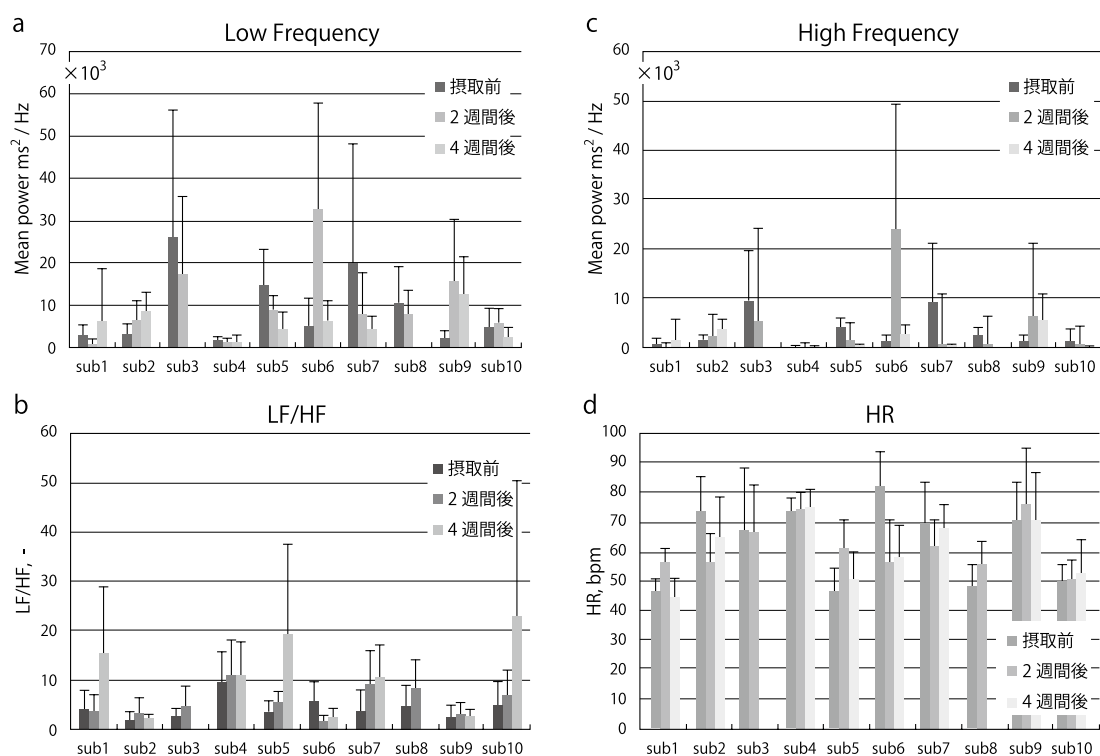


図2 心拍記録 解析結果

(a: 自律神経 LF 成分, b: 交感神経 LF/HF, c: 副交感神経 HF 成分, d: 心拍数)
各値は MEAN ± SD で示している。4 週間後の sub3, 9 はモニターの不具合により未測定。

表4 冷え症状の有訴者と改善者の推移

	有訴者推移 (%)			改善者 (%)		改善率 (%)	
	摂取前	2週間後	4週間後	2週間後	4週間後	2週間後	4週間後
手足や肩・腰などの体の一部に冷えがあってつらい	80	50	40	30	40	37.5	50
身体全体が冷えてつらいことがよくある	80	30	50	50	30	62.5	37.5
人から手足が冷たいとよく言われる	80	60	40	20	40	25	50
他の人より厚着をする方である	50	40	20	10	30	20	60
気温の低下に敏感な方である	70	40	40	30	30	42.9	42.9
平熱は低い方である	70	50	30	20	40	28.6	57.1
冬は、寝るときに靴下をはく	70	60	30	10	40	14.3	57.1
冬は、寝るときに電気毛布やカイロ、湯たんぽ等が必要である	70	60	20	10	50	14.3	71.4
冬は、冷えて感じて目を覚ますことがある	70	50	40	20	30	28.6	42.9

神経の度合いが高まる傾向が認められたことから、オリザロース®摂取により自律神経に支配される生体内の活動が活発化されることが想定される。

冷え関連

アンケート調査：冷えに関する9項目についてアンケート調査を行った。項目と結果(表4)に示す。

摂取前の冷えに関する有訴者は平均63.3%であり、オリザロース®の摂取経過とともに有訴者率は明らかに低下した。2週間後には有訴者率は48.9%に低下し、4週間後には34.4%に低下した。4週間後の改善率は平均52.1%で、オリザロース®の冷えに対する改善効果は明かであった。摂取を継続することにより有効性はさらに高まることが予測される。

冷水負荷後の体温復活試験：モニター全員の冷水負荷後の右手の中指付け根の体温が復活していく過程を測定した。冷水負荷から0～3minでは、摂取前より摂取2・4週間後の方が勾配が急になっており、手の表面温度の上昇速度が速くなっていることがわかる。平均値で比較すると0minでは約1.7℃、2minでは約2.9℃、3minでは約2.8℃と2週間後の方が高い温度を示した。(図3) また、冷水負荷後から0～3minにおける各モニターのサーモグラムを(図4)に示す。摂取前と比較して、摂取後の手の甲、特に指先の温度が1分から2分で赤から白と元の体温へと復活しており、体温が復活する速度が速まっていることが画像からも確認された。

結語

オリザロース®の恒常性維持作用をストレス負荷による免疫力低下抑制作用と代表的なQOLの低下である、睡眠障害と冷えの改善作用について検討し、有効性が認められた。ストレス負荷により、自律神経が低下し、ストレス負荷が継続することによりQOLが低下しさらには恒常性の破綻、即ち疾病につながるものが

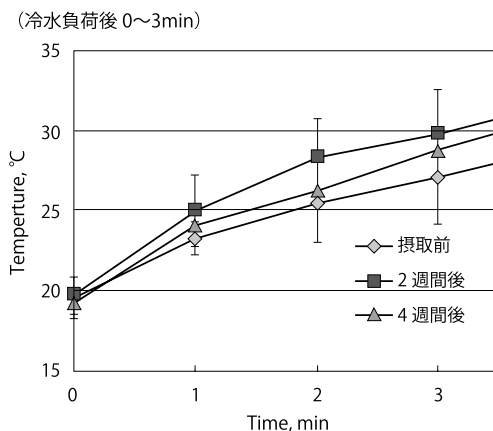


図3

多く報告されている^{8,9)}。従来、「何となく具合が悪い」、「何となく体調がすぐれない」状態で医療機関を受診し、検査の結果特に異常が認められず治療の対象とならないことがある。しかし、自覚的には明らかに健康ではなく、生体は何らかの機能が低下していることが窺われる。自覚的な体調不調はホメオスタシス破綻の予兆であり、危険信号であると捉え、意識的に生活習慣を改善することにより、復元できる可能性がある。

今回の実験によるオリザロース®の作用はこのようなステージにおいて食品機能が有効に働き、健康を増進するとともに疾病予防効果を発揮することを示唆しており興味深い。食品が機能として評価されるようになって以来、三次機能成分の摂取効果が多く報告されている^{10,11)}。本実験の結果より、継続的な精神的ストレスの負荷のかかる生活を余儀なくされている人たちや高齢者の健康増進、疾病治療中の患者の治療力の向上においては栄養素のみならず、主に非栄養素である三次機能成分の摂取が有効であることが示唆された。今後オリザロース®についてこれらの作用と疾病の予防および健康寿命の伸びとの関係についての検討を進めたい。

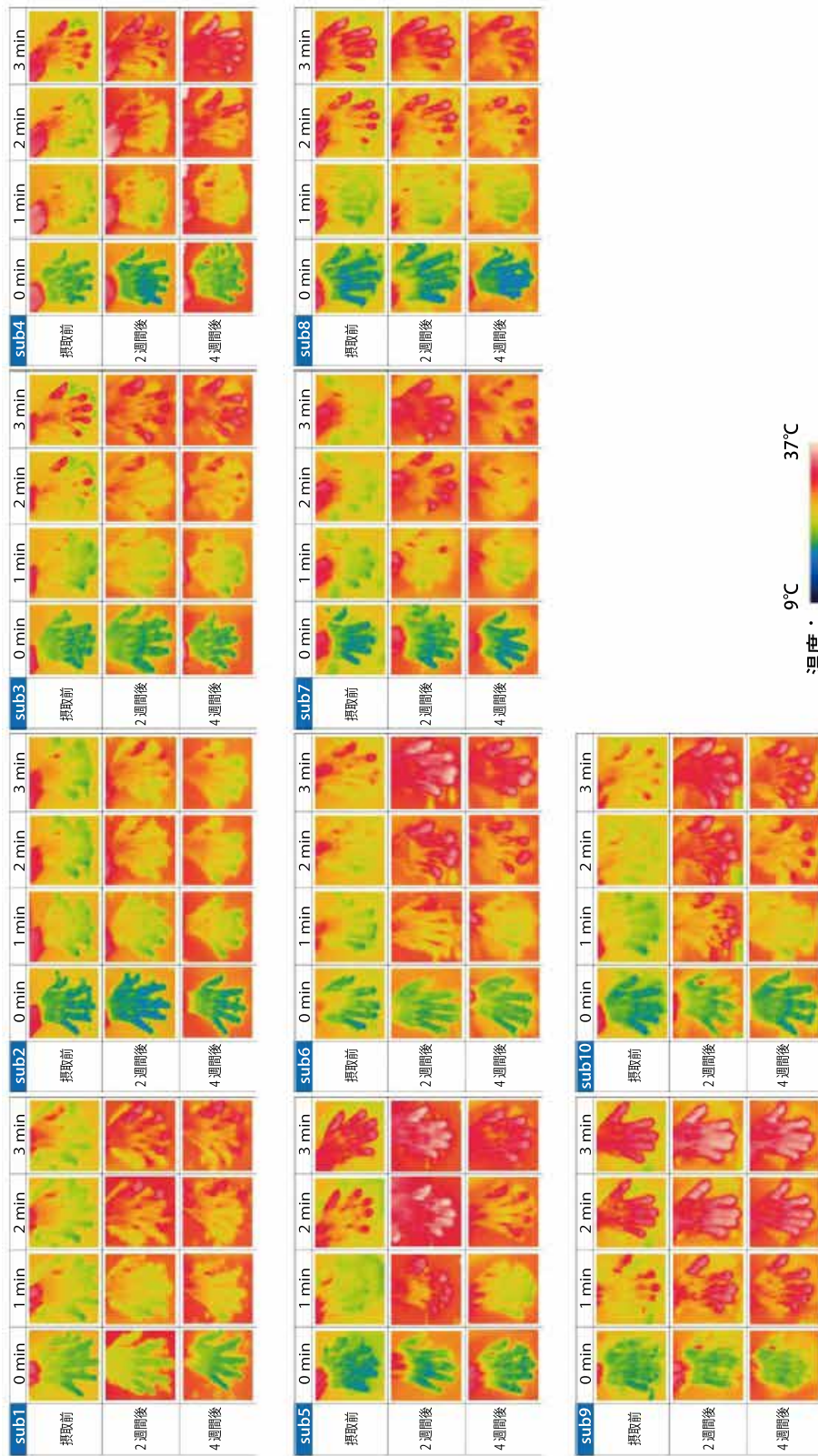


図4 モニター毎の摂取前後における0～3minの皮膚温度変化（サーモグラフィ）
冷水負荷後の体温の復活過程を示す（横軸：経過時間，縦軸：摂取期間） 摂取期間が長くなるにつれ体温の上昇速度が速く，末端の指先でその結果が顕著にみられる。

参考文献

1. 本橋ほずみ：ストレス応答性転写因子；その新機能とがん，免疫・代謝・変性疾患との関係 OVER VIEW. 細胞工学, **33** (7),702-705, 2014
2. Toru Abo and Toshihiko Kawamura: Immunomodulation by the Autonomic Nervous System: Therapeutic Approach for Cancer, Collagen Diseases and Inflammatory Bowel Diseases. *Therapeutic Apheresis* **6**(5):347-357, 2002
3. Eisuke Kainuma, Mayumi Watanabe,Toru Abo: Association of glucocorticoid with stress-induced modulation of body temperature, blood glucose and innate immunity: *Psychoneuroendocrinology*,**34**:1459-1468, 2009
4. Demas, G.E., DeVries,A.C., Nelson,R.J.: Effects of photoperiod and 2-deoxy-D-glucose-induced metabolic stress on immune function in female deer mice. *Am J Physiol.*, Jun;**272**(6 Pt2)R1762-7, 1997
5. Chou, S.H., Kojic, L.D., Messingham, K.N.,Cunnic, J.E. : Characterization of the effect of 2-deoxy-D-glucose(2-DG) on the immune system. *Brain Behav Immune.*, Dec;**10**(4):399-416, 1996
6. 広瀬滋之, 大村和伸, 今井修英, 前田浩明:高齢者の発酵古代米加工食品による安全性と健康維持効果, *Geriatric Medicine (老人医学)*, **45**(11), 2007
7. Roffwang HP, Muzio JN, Dement WC: Ontogenic development of the human sleep-dream cycle; The prime role of dreaming sleep in early life may be in the development of the central nervous system. *Science* **152**:604-619, 1966
8. Blalock JE: The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunology Today*, **15**:504-511,1994
9. Tetsuya Moroda, Tsuneo Iiai, Toru Abo: Association of glanulocytes with ulcer formation in the stomach of rodents exposed to restraint stress. *Biomedical Research* **18**(6)423-437, 1997
10. 荒井綜一監修:「機能的食品の研究」(文部科学研究費重点領域研究 320 成果報告集), 学会出版センター (1995)
11. Hsing, A. W. Comstock, G. W., Abbey, H., Polk, B. F. : Serologic precursors of cancer. Retinol, carotenoids, and tocopherol and risk of prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **82**, (1990), pp. 941-946

分散ヘスペレチンの製造と特徴

宅見 央子 (TAKUMI Hiroko)

江崎グリコ株式会社 健康科学研究所

Key Words：ヘスペレチン NO 血管拡張作用 血流改善 冷え性 臨床試験 味覚 うま味

はじめに

ヘスペレチンは、柑橘類の果皮に多く含まれるフラボノイドの一種であるヘスペリジンのアグリコン（非配糖化部分）である（図1）。天然には、活性の中心と考えられるヘスペレチンに、グルコースとラムノースが結合したヘスペリジンとして存在している。

ヘスペリジンは、血管壁を柔軟にし、血管透過性を改善する作用をもつ成分として発見され¹⁾、Permeability（透過性）の頭文字をとって、ビタミンPとも呼ばれている。ヘスペリジンは、漢方薬の陳皮（ちんぴ）の主成分でもあり、欧

州では医薬品として使用されており、毛細血管の強化作用のほか、血清脂質改善作用や抗炎症作用などの多くの生理機能があることが報告されている²⁾。しかし、みかん缶詰のシロップを白濁させる原因物質でもあるように、水への溶解性が低いので、使用用途は限定されていた。

現在までに、ヘスペリジンを食品に利用しやすくする試みが実施されている。サイクロデキストリン合成酵素により、ヘスペリジンに α -1,4結合でグルコースを転移させた構造である糖転移ヘスペリジンは、ヘスペリジンに比べて水溶性が著しく高く、食品に加工しやすい成分になっている（図1）。我々は、糖転移ヘスペリジンの血流改善作用に着目して研究を行ってきた。

その過程で、逆に、ヘスペリジンから骨格となる構造であるヘスペレチンを取り出した新しい素材の開発を目指し、分散ヘスペレチンの開発に至った。今回は、分散ヘスペレチンの製造方法、血中動態および冷えや血流の改善作用等の生理機能について紹介する。

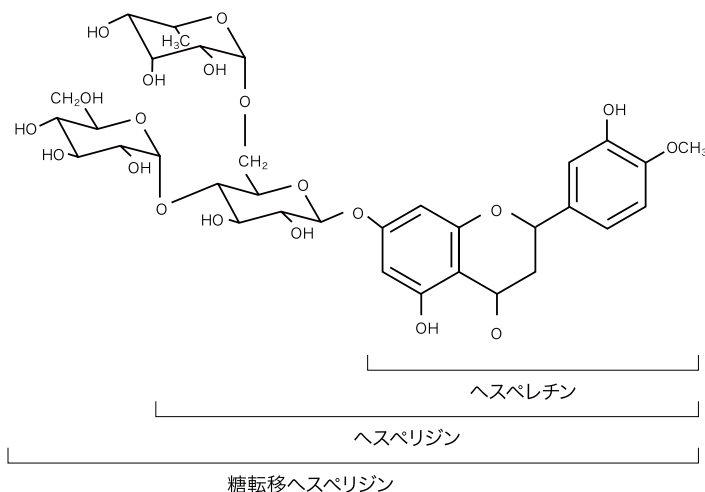


図1 ヘスペレチン、ヘスペリジン、糖転移ヘスペリジンの構造

1. 分散ヘスペレチンの開発

ヘスペレチンもヘスペリジンと同様に難水溶性である。そこで、我々は、分散化技術を用いることにした。ヘスペレチンを微粒子化し、ヘスペレチン粒子の周りに、乳化剤や安定剤で被膜を作ることによって、水溶液中でも分散して微粒子状態を維持できるように加工した。我々は、この新しく開発した素材を「分散ヘスペレチン」と名づけた (図2)³⁾。

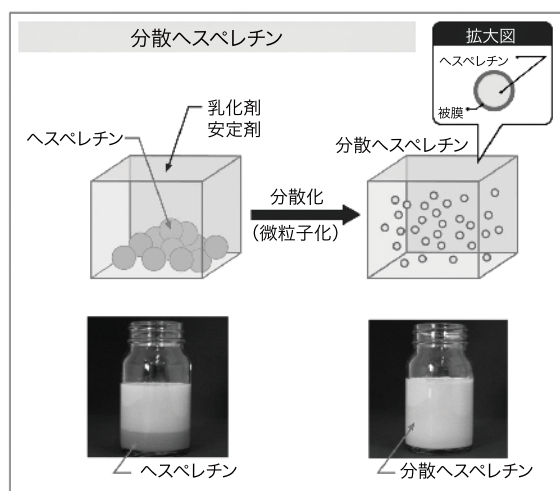


図2 分散ヘスペレチンの製造方法と物性

2. 分散ヘスペレチンの血中動態

ヘスペレチンを 150 mg 含む分散ヘスペレチンを試験食品とし、10 名の被験者を対象に、経口摂取 24 時間後まで血清中のヘスペレチン代謝物濃度を調べた。フラボノイドは、生体内では代謝されて、主にグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体となって存在することが知られているので、血中動態を見る場合は、脱抱合化処理を行った後に血清中のヘスペレチン濃度を HPLC で分析した。

ヘスペレチンやヘスペリジン、糖転移ヘスペリジンは、経口摂取 4-8 時間後に最大血中濃度を示すのに対し、分散ヘスペレチンは経口摂取してから約 1 時間で最大血中濃度を示し、非常に吸収が速いという特徴が見られた (図3A)。

そこで、未加工のヘスペレチン (150 mg) と、等量のヘスペレチンを含む分散ヘスペレチンを健康成人 9 名が摂取した場合の血中濃度を比較した。採血のタイミングは、分散ヘスペレチンが最大血中濃度を示した摂取 1 時間後と、過去に、ヘスペレチンは摂取 4 時間後から 6 時間後に最大血中濃度を示すという報告があるので、摂取前と、

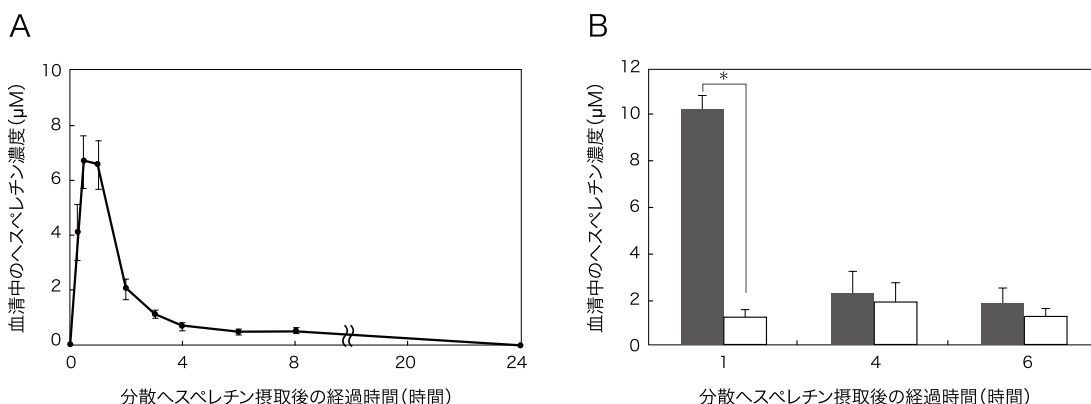


図3 分散ヘスペレチン経口摂取後の血清中のヘスペレチン代謝物濃度

A: 分散ヘスペレチン（ヘスペレチン 150 mg 含有）経口摂取後の血清中のヘスペレチン代謝物濃度 ($n = 10$)

B: 分散ヘスペレチン（ヘスペレチン 150 mg 含有）または未加工のヘスペレチン（150 mg）を経口摂取し、1, 4, 6 時間後に測定した血清中のヘスペレチン代謝物濃度 ($n = 9$)。分散ヘスペレチン (■), 未加工のヘスペレチン (□) means $\pm$ SEM, * $p < 0.01$ (paired t -test)

1 時間後、4 時間後、6 時間後とした。

その結果、分散ヘスペレチンは、ヘスペレチンよりも明らかに最大血中濃度が高く、吸収量も多いことが確認された。分散ヘスペレチンを摂取した場合、最大血中濃度は平均で 10 μM まで上昇した (図 3B)。よって、吸収の速い「分散ヘスペレチン」と、経口摂取 4-8 時間後に最大血中濃度を示すヘスペリジン素材を組み合わせることで、血中のヘスペレチン濃度を維持でき、効果を長時間持続させることが期待できる。

3. 血中代謝物の構造

次に、血中の代謝産物の構造を見るために、脱抱合化処理を行わずに、LC/MS 分析を行った。ヘスペレチンは摂取 1 時間後では、わずかにしか吸収されていなかった (図 3B) のに対し、分散ヘスペレチンは、吸収が速く、摂取 1 時間後に 3 つの大きなピークが見られた (図 4A)。

これらの 3 つのピークは、グルクロン酸抱合体か硫酸抱合体であると考えられるので、グルクロン酸抱合体と硫酸抱合体の分子量から single ion monitoring (SIM) モードで分析した結果、リテンションタイムが早い 2 つのピークは、グルクロン酸が 1 つ結合した抱合体であり、3 つ目のピークは硫酸が 1 つ結合した抱合体であることが明らかになった (図 4B)。また、ヘスペレチンは、立体構造から 3' 位もしくは 7 位に抱合化されやすいと推測されるので、標品を用いて分析した結果、最初のピークが 7-グルクロナイド、2 つ目のピークが 3'-グルクロナイドであることがわかった。(モノ硫酸抱合体の硫酸が結合した位置は調べていない。)

摂取 4 時間後および 6 時間後には、ヘスペレチン摂取時も分散ヘスペレチン摂取時と同様に、グルクロン酸や硫酸が 1 個および 2 個結合した代謝産物が検出された。

以上より、分散ヘスペレチンは、ヘスペレチンに比べて吸収が速く、生体吸収量も多い新規な素材であることが示された。分散ヘスペレチン摂取時に最大血中濃度において単純な構造の代謝産物が多く生成されているのは、短時間

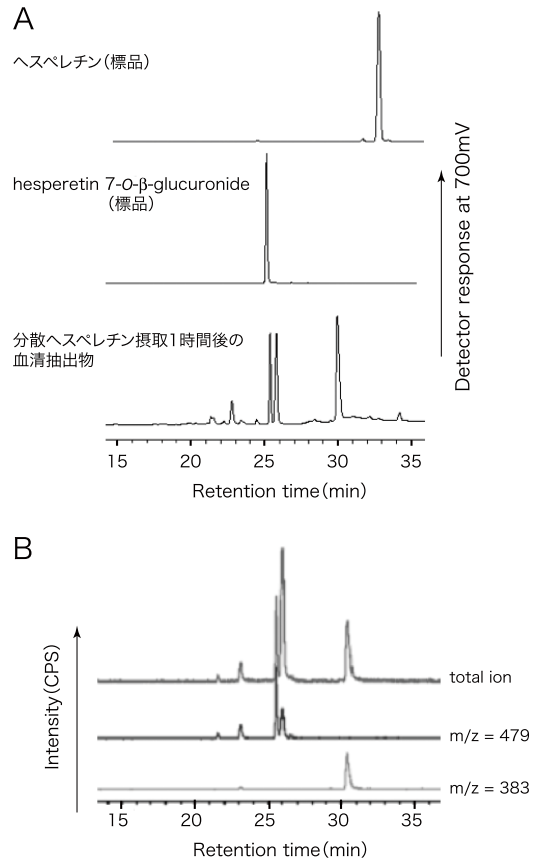


図 4 分散ヘスペレチン経口摂取 1 時間後の血清中ヘスペレチン代謝物の HPLC 分析結果

A: ヘスペレチン (標品, retention time (RT): 32.6 min), 7-モノグルクロナイドヘスペレチン (Hp7GA, RT: 25.6 min), 分散ヘスペレチン摂取 1 時間後の血清抽出物の 3 つの主要なピーク

B: total ion chromatogram および single ion monitoring mode で, m/z 479 (モノグルクロナイドヘスペレチン ($[M + H]^+ = 479$), m/z 383 (モノサルフェイトヘスペレチン ($[M + H]^+ = 383$)) を LC-MS 分析した結果

で吸収されるので腸内で複雑な代謝を受けにくく、腸肝循環の影響も少ないことによると考えられる。

4. 血流改善の作用機序

血流改善の作用機序について検討した。分散ヘスペレチンは、吸収が速いという特徴があるので、短時間で起こる反応に着目した。一酸化

窒素 (NO) は、一酸化窒素合成酵素 (eNOS) により生成される血管拡張物質として知られている。しかし、NO は、スーパーオキシド (O_2^-) と反応すると、強力な活性酸素であるペルオキシナイトライト ($ONOO^-$) になり、血管拡張に利用される NO が減少する (図 5)。分散ヘスペレチンの血中代謝物が NADPH オキシダーゼ活性阻害作用を有していると、スーパーオキシドが減少し、血管拡張に利用できる NO が増

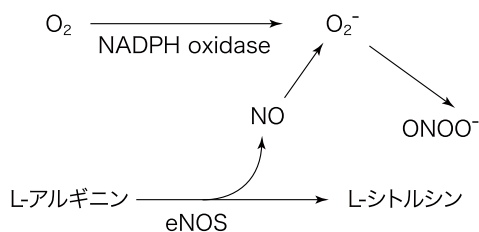


図 5 血流改善の作用機序

一酸化窒素 (NO) は、血管拡張物質として知られているが、スーパーオキシドと反応すると、強力な活性酸素であるペルオキシナイトライトになり、血管拡張に利用される NO が減少する。分散ヘスペレチンの血中代謝物が NADPH オキシダーゼ活性阻害作用を有していると、スーパーオキシドが減少し、血管拡張に利用できる NO が増加すると推測される。

加すると推測される⁴⁾。

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cell : HUVEC) を用い、ヘスペレチンや代表的な代謝物である 7-モノグルクロナイドヘスペレチン (Hp7GA) に NADPH オキシダーゼ活性阻害作用があるかどうかを調べた結果、NADPH オキシダーゼ活性阻害作用が確認された (図 6)。培養した HUVEC に、ヘスペレチンや Hp7GA を添加することで、スーパーオキシドが減少し、NO が増加することも確認できたことから、この機構により血管拡張に寄与できる NO が増加することが、血流改善機構の 1 つであると考えられる。

5. 身体局部を冷却した冷え性改善試験

分散ヘスペレチンの血流改善作用を検証するために、身体局部を冷却する試験系で、分散ヘスペレチンの冷え性改善作用について検討した。冷え性の原因には諸説あるが、その主な原因は局所的な血液循環不全や自律神経活動の低下であると考えられている^{5,6)}。冷え性とは女性に多い不定愁訴であり、女性の半数以上が冷えを訴えると言われている⁵⁾。実際、我々の調査でも冷えを感じる女性は 7 割を超え、足先や

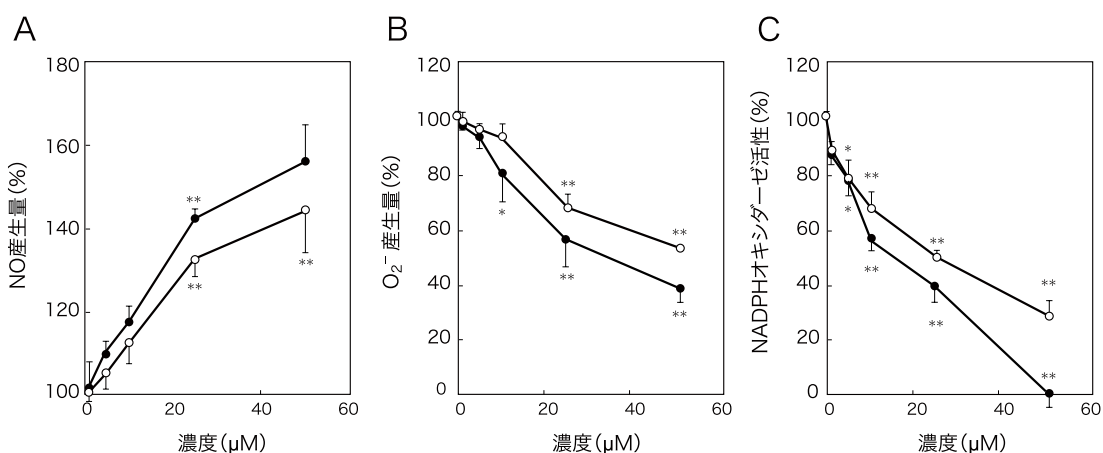


図 6 ヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cell) を用いたヘスペレチンおよび 7-モノグルクロナイドヘスペレチン (Hp7GA) の血管拡張作用の検証結果

ヘスペレチン (●), Hp7GA (○), means $\pm$ SEM. ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ (ダネットの多重比較検定)。

A: HUVECs 由来 NO 産生量 ($n = 5$), B: HUVECs 由来 O_2^- 産生量 ($n = 3$), C: NADPH オキシダーゼ活性 ($n = 3$)。

手先などの身体の末端部分の冷えを訴える人が多かった⁷⁾。

5-1. 試験方法

寺澤による冷え症診断基準⁸⁾に基づいた問診表により、冷え性と判断された女性6名を対象に、手を冷却した後の皮膚表面温度の回復を調べる試験を実施した。被験者は、本試験結果に影響を及ぼす可能性のある疾患や症状がないことを確認した。試験は、無作為二重盲検交差法により、被験者の月経周期の影響を考慮して月経終了後10日以内(卵胞期)に実施した。試験室の環境は、室温 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 5\%$ に維持した。試験食品は、分散ヘスペレチン(ヘスペレチン 34 mg を含む)飲料とプラセボ飲料を用いた。飲料はアルミボトルに入れ、香料、甘味料、酸味料にて被験者がいずれのサンプルを摂取しているのかわからないようにし、 37°C に保って摂取させた。最初の試験から1週間のウォッシュアウト期間をとった後、もう一方の試験食品で同様の試験を行った。なお、服装の違いの体温への影響を除くため、被験者は測定時専用服に着替えて試験に参加した。

冷却負荷試験では、試験開始2時間前から水以外の飲食を禁止した。冷却開始30分前から、 33°C の温水に手首まで手を浸漬し、冷却前の手の温度を一定にした。試験食品は冷却開始15分前に摂取した。水流付 15°C の水へ左手首までの浸水を5分間行い、冷却負荷直前と負荷後5分毎に20分間、冷却部の皮膚表面温度を測定した。統計処理は、繰り返しのある二元配置分散分析を用いた。

5-2. 試験結果

分散ヘスペレチンおよびプラセボ単回摂取時における冷却負荷後の皮膚表面温度の変化を図7Aに示した。両者とも、冷却負荷直後に低下したが、分散ヘスペレチン摂取時の方がプラセボ摂取時に比べて皮膚表面温度が有意に高値を示した($p < 0.05$)。

6. 全身を緩慢に冷却した冷え性改善試験

冷え性は、一般に寒冷期に起こりやすいとされているが、最近では夏場の冷房による冷え性に悩まされる人も多く、四季を通して起こる症状となっている。そこで、冷房で全身がやや冷える環境において、分散ヘスペレチンが皮膚表面温度に影響を及ぼすかどうかを調べる試験を実施した。

6-1. 試験方法

身体局部を冷却した試験と同様の条件で、冷え性と判断された女性10名を対象とした。試験は、無作為二重盲検交差法により、試験食品は分散ヘスペレチン(ヘスペレチン 17 mg もしくは 170 mg)を含む飲料とプラセボ飲料とした。また、日内変動を考慮し、毎回の測定は15時から17時までの間に開始した。測定前の3時間以内は一切の摂食・摂水を禁止した。被験者は、測定時専用服に着替えた後、室温 $22.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に設定された控え室で30分間環境に順応した後、 $22.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に設定された測定室に入室し、センサーの取り付けを終わらせ、30分間静かに待機した。試験食品を摂取後、中指指先の皮膚表面温度と、中指指先の血流量の測定を70分間実施した。最初の試験から1週間のウォッシュアウト期間をとった後、もう一方の試験食品で同様の試験を行った。統計処理は、経時変化の群間の差には繰り返しのある二元配置分散分析を用いた。

6-2. 試験結果

分散ヘスペレチン(ヘスペレチン 17 mg もしくは 170 mg)の経口摂取により、いずれの場合においても、手指先の皮膚表面温度の低下が抑制される結果が得られ($p < 0.0001$)、分散ヘスペレチン摂取時の皮膚表面温度が高く維持された(図7B)。また、分散ヘスペレチンの摂取量に応じて差が見られ、皮膚表面温度の低下抑制効果は大きく見られた。

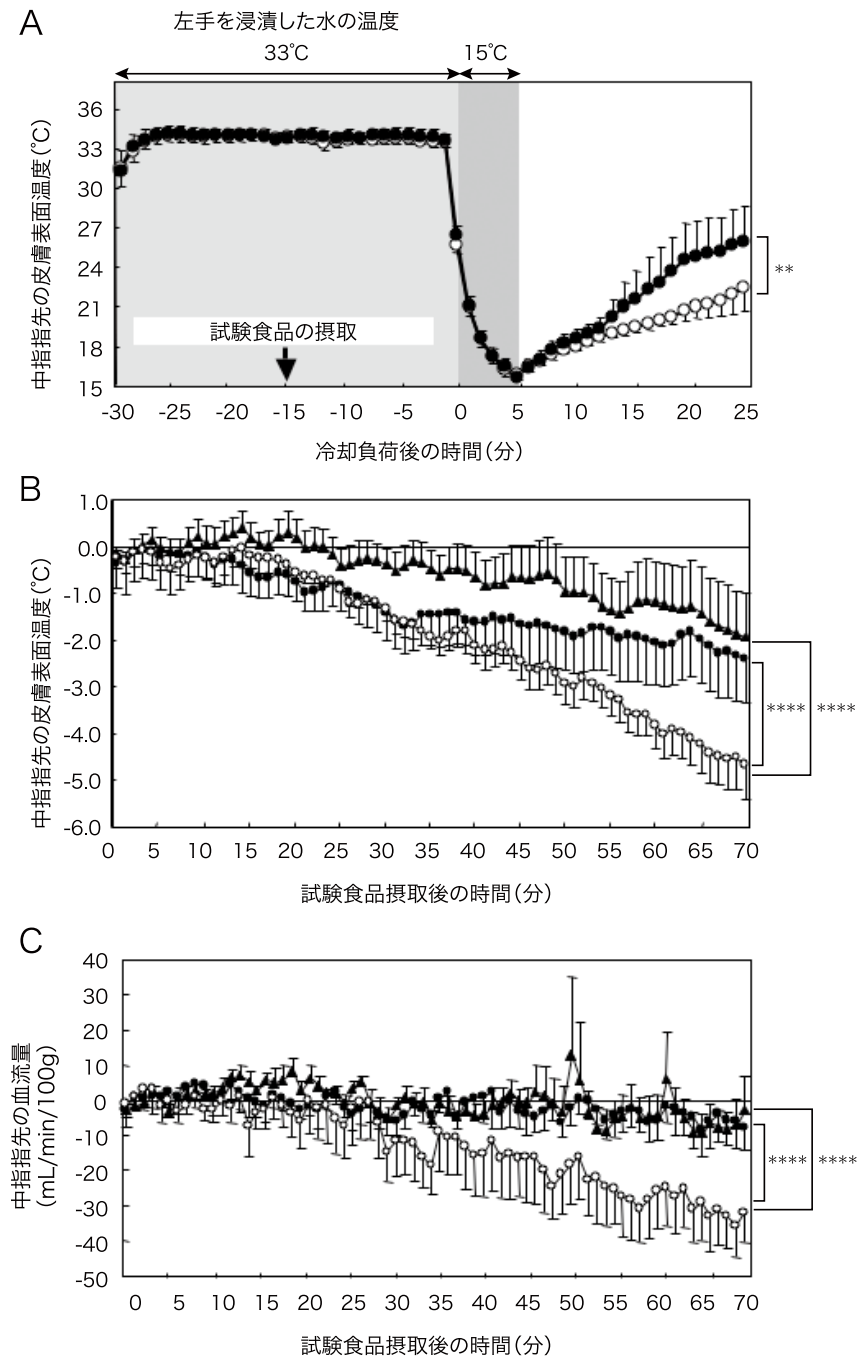


図7 経口摂取した分散ヘスペレチンがヒトの皮膚末梢表面温度および皮膚末梢血流量に及ぼす影響

A: 冷水 (15°C) に手を浸漬した後の皮膚表面温度の回復。分散ヘスペレチン (ヘスペレチン 34 mg 含有) 摂取時 (●), プラセボ摂取時 (○), ($n = 6$)。Means $\pm$ SEM. ** $p < 0.01$ (繰り返しのある二元配置分散分析)。

B, C: 全身が緩慢に冷える環境 (室温 22 ± 0.5 °C) での分散ヘスペレチン (ヘスペレチン 170 mg 含有) (▲), 分散ヘスペレチン (ヘスペレチン 17 mg 含有) (●), プラセボ (○) 摂取が皮膚表面温度 (B) および血流量 (C) に及ぼす影響 ($n = 10$)。Means $\pm$ SEM. **** $p < 0.0001$ (繰り返しのある二元配置分散分析)。

表1 分散ヘスペレチンの添加による昆布を浸漬した水のグルタミン酸濃度の影響

グルタミン酸濃度 (mg / L)	分散ヘスペレチン (最終濃度 0.0057 %)	分散ヘスペレチン非配合品
	配合品	
	324	143

また、中指指先の血流量の変化においても、分散ヘスペレチン（ヘスペレチン 17 mg もしくは 170 mg）の経口摂取により、血流量の低下が抑制される結果が得られ（ $p<0.0001$ ）、分散ヘスペレチン摂取時の血流量が高く維持された（図 7C）。

以上の結果より、分散ヘスペレチンは、体の一部が局所的に冷える場合にも、夏の冷房冷えるように体全体が冷える場合にも、冷えの抑制に有効であり、この効果は分散ヘスペレチンの血流改善作用によると考えられる。

7. 味質改善効果

分散ヘスペレチンには、苦味、渋味、酸味、青臭み、エグ味、甘味の後引きを改善する作用がある。最終濃度が 0.001 ~ 0.01% の添加で、例えば、青汁の青臭さ、柑橘系飲料やアミノ酸飲料の苦み、ヨーグルトの強い酸味などを低減する作用が見られた。

食品の好ましくない風味を改善する一方、だしの旨味を増強する作用のあることが確認されている。実験では、昆布を水に浸漬する際に、無添加、分散ヘスペレチン（最終濃度 0.0057 重量 %）の 2 つのサンプルを調整し、4 時間浸漬後、火にかけて沸騰寸前で昆布を取り出して「だし」をとった。「だし」中のグルタミン酸濃度を測定（ヤマサ L- グルタミン酸測定キット II を使用）した結果、表 1 の通りに、分散ヘスペレチンを添加することで、「だし」中のグルタミン酸濃度が増加していることが明らかになった。

まとめ

ヘスペレチンは、柑橘類に多く含まれるフラボノイドの一種であるヘスペリジンのアグリコンで、骨格となる部分である。ヘスペレチン、

ヘスペリジンは、毛細血管強化作用のほか、多くの生理機能を有するが、水にほとんど溶解せず、体内にわずかしき吸収されない。そこで、我々は、分散化技術を用いて加工した「分散ヘスペレチン」を開発した。

分散ヘスペレチンは吸収が速く、摂取後約 1 時間で最大血中濃度になり、しかも、吸収量が多いという特徴がある。また、分散ヘスペレチンは、最大血中濃度において単純な構造の代謝産物が多く生成されているという特徴が見られた。これは、短時間で吸収されるので腸内で複雑な代謝を受けにくいことによると考えられる。

我々は、分散ヘスペレチンの血流改善作用に着目して検討した。血流改善作用のメカニズムをヒト臍帯静脈内皮細胞も用いて検討した結果、ヘスペレチンや代表的な代謝物である 7- モノグルクロナイドヘスペレチン（Hp7GA）に NADPH オキシダーゼ活性阻害作用のあることが明らかになった。NADPH オキシダーゼ活性阻害作用により、スーパーオキシドが減少し、血管拡張に寄与できる NO が増加することがメカニズムの 1 つであると推測された。

ヒトを対象とした分散ヘスペレチンの経口摂取試験において、分散ヘスペレチンは、身体の一部が急激に冷えた場合、皮膚表面温度の回復を改善し、全身が緩慢に冷える場合、皮膚表面温度や血流量の低下を抑制する効果が見られた。

[謝辞]

本研究を進めるにあたり、御指導いただきました徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 食品機能学分野の寺尾純二教授、滋賀県立大学人間文化学部生活文化学科食生活専攻 灘本知憲教授（平成 26 年 3 月退官）に深謝いたします。

参考文献

1. A. Bentsáth, S.T. Rusznyák and A. Szent-Györgyi: Vitamin nature of flavones. *Nature* **138**: 798, 1936.
2. A. Garg, S. Garg, L.J.D. Zaneveld *et al.*: Chemistry and pharmacology of the citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytother. Res.* **15**: 655-669, 2001.
3. H. Takumi, H. Nakamura, T. Simizu, *et al.*: Bioavailability of orally administered water-dispersible hesperetin and its effect on peripheral vasodilatation in human subjects: implication of endothelial functions of plasma conjugated metabolites. *Food Funct.* **3**: 389-398, 2012.
4. Y. Steffen, C. Gruber, T. Schewe and H. Sies: Mono-O-methylated flavanols and other flavonoids as inhibitors of endothelial NADPH oxidase. *Arch. Biochem. Biophys.* **469**: 209-219, 2008.
5. 長谷川 直義：冷え性. *からだの科学*, **103**: 23-27, 1982.
6. 近藤 正彦, 岡村 靖：冷え性の病態に関する統計学的考察. *日本産科婦人科学会雑誌*, **39**: 2000-2004, 1987.
7. H. Takumi, N. Fujishima, K. Shiraishi, *et al.*: Effects of alpha-glucosylhesperidin on the peripheral body temperature and autonomic nervous system. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **74**: 707-715, 2010.
8. 寺澤 捷年：漢方医学における「冷え症」の認識とその治療. *生薬学雑誌*, **41**: 85-96, 1987.

キチンオリゴ糖ならびにキトサンオリゴ糖 経口摂取による抗腫瘍および抗炎症効果

Anti-tumor and anti-inflammatory effects of oral administrations of chitin and chitosan oligosaccharides

東 和生 (AZUMA Kazuo) 大崎 智弘 (OSAKI Tomohiro) 村端 悠介 (MURAHATA Yusuke)
柄 武志 (TSUKA Takeshi) 今川 智敬 (IMAGAWA Tomohiro) 伊藤 典彦 (ITO Norihiko)
岡本 芳晴 (OKAMOTO Yoshiharu)

鳥取大学農学部共同獣医学科 臨床獣医学講座

Key Words : キチンオリゴ糖 キトサンオリゴ糖 抗腫瘍 抗炎症 機能性食品

要旨

キチンオリゴ糖 (NACOS) ならびにキトサンオリゴ糖 (COS) は、それぞれキチンおよびキトサンを工業的に分解することで得られるオリゴ糖である。これまでに、NACOS および COS に関して数多くの生体機能が報告されている。特に最近では、機能性食品としての利用に注目が集まっており、経口摂取による評価が行われている。筆者らはこれまでに、NACOS および COS 経口摂取の抗腫瘍効果ならびに COS 経口摂取の抗炎症効果を実験的に証明している。本稿では、その概要を紹介するとともに今後の展望に関して記述する。

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¹⁾。我が国では、工業的に脱アセチル化処理を行ったキトサン、あるいはその単糖であるグルコサミンとしての利用が広く行われている²⁾。キチンオリゴ糖 (NACOS) およびキトサンオリゴ糖 (COS) は、キチンあるいはキトサンの加水分解等により得られるオリゴ糖である。我が国においても、約 30 年前よりその生体機能に関する研究が実施されている。これまでに、抗腫瘍効果あるいは抗炎症効果が多数報告されているものの、それらほとんどは *in vitro*、腹腔内投与あるいは

静脈内投与によるものであった³⁾。近年、経口投与による NACOS および COS の抗腫瘍効果ならびに、COS 経口投与による抗炎症効果が実験的に証明されている^{4,5)}。本稿では、それらの結果を概説するとともに、機能性食品としての NACOS および COS の今後の展望について述べる。

1. NACOS および COS 経口投与による 抗腫瘍効果

これまでに、NACOS および COS の抗腫瘍効果は *in vitro*、腹腔内投与および静脈内投与によって証明されている³⁾。我々はマウス結

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

腸癌細胞株 (Colon-26) 移植腫瘍モデルを用いて、経口投与による NACOS および COS の抗腫瘍効果を検討した⁴⁾。NACOS および COS は甲陽ケミカル (株) より提供されたものを使用した。その組成を表 1 に示す。腫瘍細胞 (1×10^5 個) 接種 4 週間前より、NACOS あるいは COS を粉末飼料 (CE-2, 日本クレア (株)) 中に 1, 2 あるいは 4% 添加して、自由採食させた。腫瘍細胞接種後も 2 週間同一の飼料給餌を継続し、腫瘍接種から 15 日目に腫瘍組織およ

び血清を採取した。腫瘍組織は体積を測定後、組織学的検索 (ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色 および TdT- mediateddUTPnickendlabeling (TUNEL) 染色) に供した。また血清中 interferon- γ (IFN- γ), interleukin-12 (IL-12) および tumor necrosis factor- α (TNF- α) 濃度を測定した。

腫瘍体積結果を図 1 に示した。NACOS 2%, NACOS 4%, COS 2% および COS 4% 摂取群において、コントロール群と比較して腫瘍体積は有意に減少した。腫瘍組織 HE 染色像を図 2 に示した。コントロール群では、腫瘍細胞の増殖が確認された。NACOS 4% および COS 4% 摂取群においては、同様の所見が観察されるのみならず、腫瘍組織内に壊死領域 (矢印) が確認された。TUNEL 染色標本にて、TUNEL 陽性細胞を計数した結果を図 3 に示した。NACOS 4% 摂取群では、コントロール群と比較して TUNEL 陽性細胞数は有意に上昇した。血清サイトカイン濃度測定の結果、NACOS 4% および COS 4% 摂取群において、コントロール群と

表 1 NACOS および COS の構成

割合 (%)	NACOS	COS
1 糖	24.3	0.0
2 糖	16.4	8.9
3 糖	16.2	19.6
4 糖	14.9	23.7
5 糖	13.0	25.4
6 糖	7.6	8.4
7 糖	1.4	3.1
8 糖	0.0	1.7

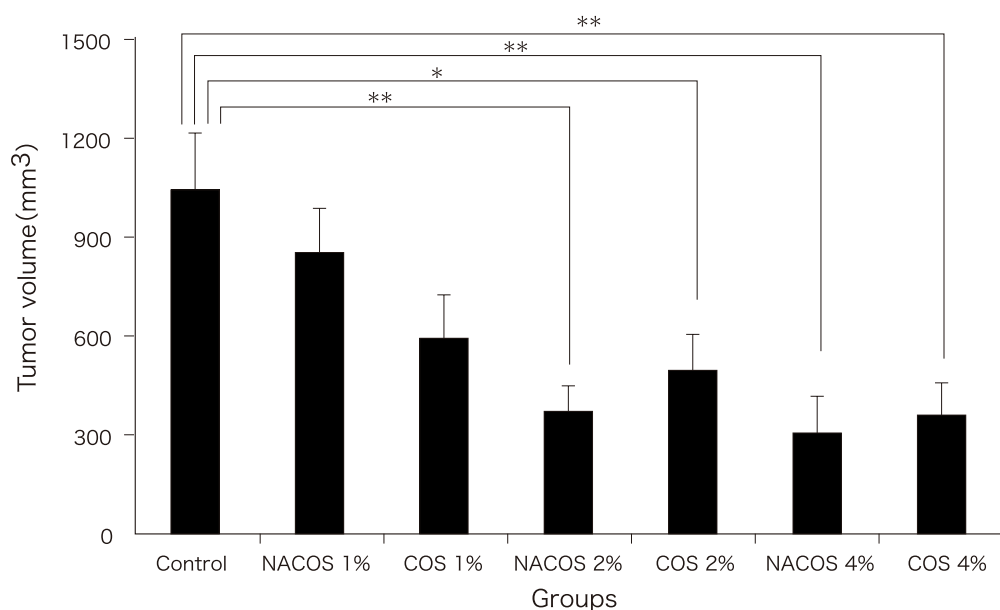


図 1 NACOS および COS 経口摂取が腫瘍体積に及ぼす影響

算出した腫瘍体積は平均値±標準誤差で示した。コントロール群は $n=10$, その他の群は $n=8$ 。**: $p<0.01$, *: $p<0.05$ 。

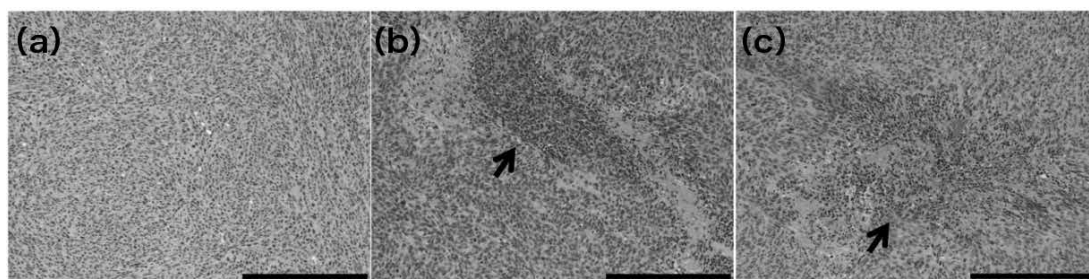


図2 腫瘍組織 HE 染色像

結果は各群より1匹の代表的な所見を示している。矢印は壊死部分を示している。a:コントロール群, b: NACOS 4% 群, c: COS 4% 群。スケールバーは 200 μ m を示している。

表2 NACOS および COS 経口摂取が腫瘍移植モデルの血清サイトカインに与える影響

	Control	NACOS 4%	COS 4%
IFN- γ	0.6 $\pm$ 0.2	8.3 $\pm$ 0.5**	8.4 $\pm$ 0.3**
IL-12	11.2 $\pm$ 1.3	25.3 $\pm$ 3.5	23.5 $\pm$ 3.0
TNF- α	13.9 $\pm$ 1.6	13.4 $\pm$ 1.3	12.7 $\pm$ 0.8

数値は平均値 $\pm$ 標準誤差で示した。各群 $n = 6$ 。コントロール群と比較して ** $p < 0.01$ (Tukey-Kramer test)。

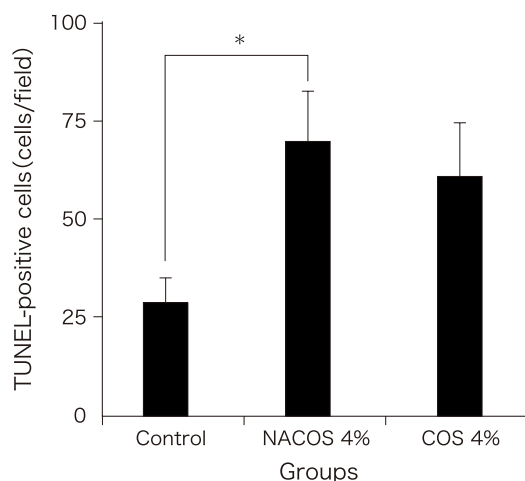


図3 NACOS および COS 経口投与が腫瘍組織のアポトーシスに及ぼす影響

TUNEL 陽性細胞数を計数した。結果は平均値 $\pm$ 標準誤差を示している。*: $p < 0.05$

比較して血清 IFN- γ および IL-12 濃度は有意に高値を示した (表2)。これまでに NACOS および COS の抗腫瘍メカニズムとしては、アポ

トーシス誘導あるいは自然免疫の活性化などが報告されている³⁾。今回の我々の結果は、経口投与によっても同様の作用機序により抗腫瘍効果が発揮されていることを示唆している。

2. 炎症性腸疾患モデルにおける COS 経口投与の抗炎症効果

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⁶⁾、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⁶⁾。そのような背景から、潰瘍性大腸炎に有効な機能性食品の探索も盛んに行われている。今回は、デキストラン硫酸ナトリウム経口投与による潰瘍性大腸炎モデルを用い、COS 経口投与における抗炎症効果をこれまでに同様のモデルでの抗炎症効果が報告されているグルコサミン (GlcN) と比較検討した⁵⁾。

C57BL/6 マウス (メス, 6 週齢) に対して

3%DSS 水溶液を投与させ、大腸炎を誘発させた。試験群は健常 (NT) 群, コントロール (DSS: 大腸炎群), COS (大腸炎 +COS2% 配合飼料給餌) 群および GlcN (大腸炎 +GlcN2% 配合飼料

給餌) 群の 4 群とした。DSS 投与開始を 0 日目とし, 0 から 5 日目まで DSS, COS あるいは GlcN の投与をそれぞれ実施した。

5 日目における大腸組織所見 (HE 染色) を

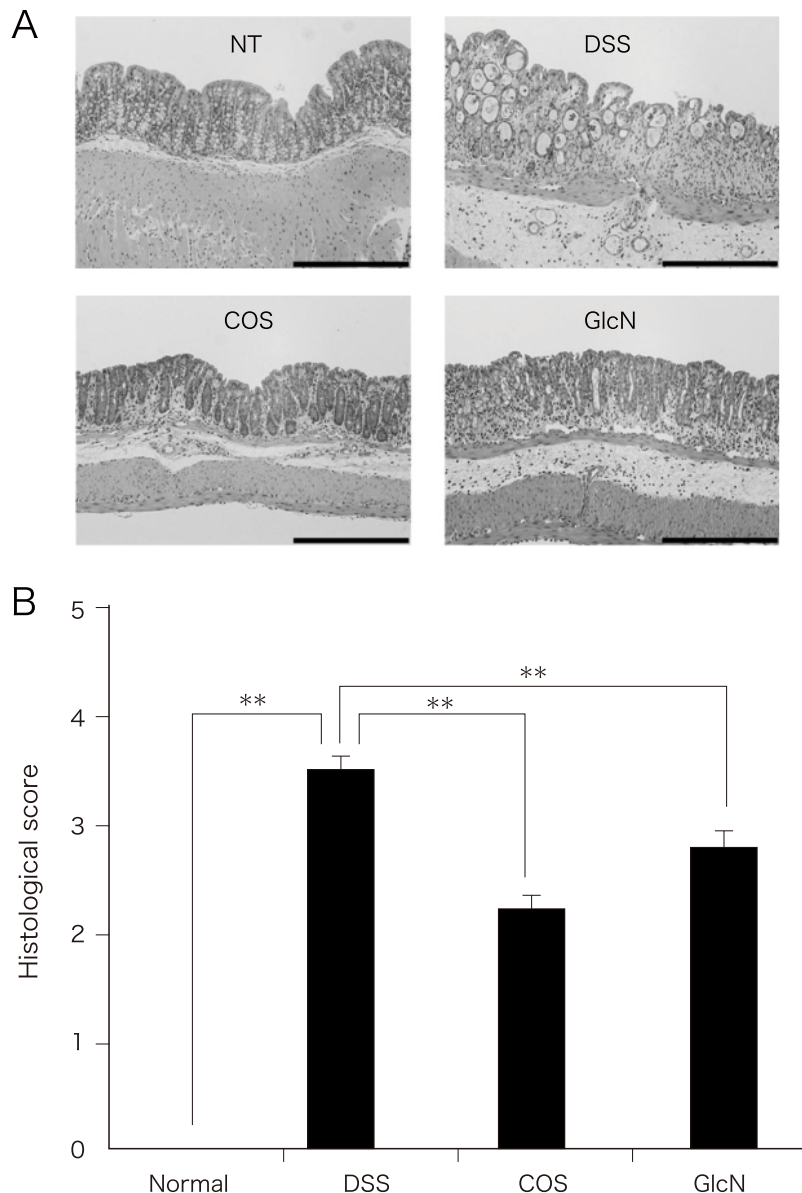


図 4 COS 投与による組織損傷スコアの変化

A: 結果は各群より 1 匹の代表的な所見を示している。矢印は壊死部分を示している。a: 健常 (NT) 群, b: コントロール (DSS) 群, c: COS 群, d: GlcN 群。スケールバーは 200 μ m を示している。

B: 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。
**: $p < 0.01$ 。

図 4A に示した。コントロール群では、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。COS および GlcN 群では、同様の所見が観察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 4B に示した。COS および GlcN 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。

炎症反応において中心的な役割を果たす nuclear factor- κ B (NF- κ B) の免疫組織化学染色結果を図 5 に示した。コントロールおよび GlcN 群では、陽性箇所が多数観察された。その一方で、COS 群では、コントロールおよび GlcN 群と比較して有意に陽性面積は減少し

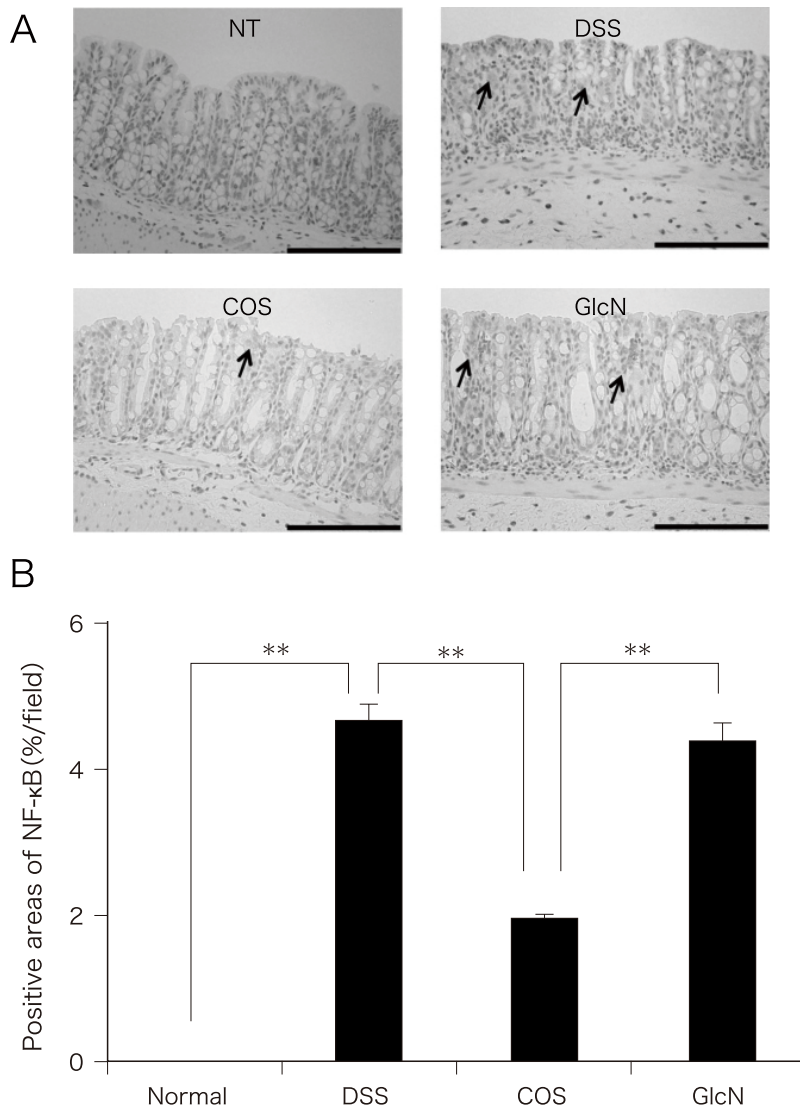


図 5 COS 経口投与が大腸 NF-B に与える影響

A: 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 NF- κ B 陽性部位を示している。a: 健常 (NT) 群, b: コントロール (DSS) 群, c: COS 群, d: GlcN 群。スケールバーは 100 μ m を示している。

B: NF- κ B 陽性面積率を算出した。数値は平均値±標準誤差を示している。**: $p < 0.01$ (Steel-Dwass test)。

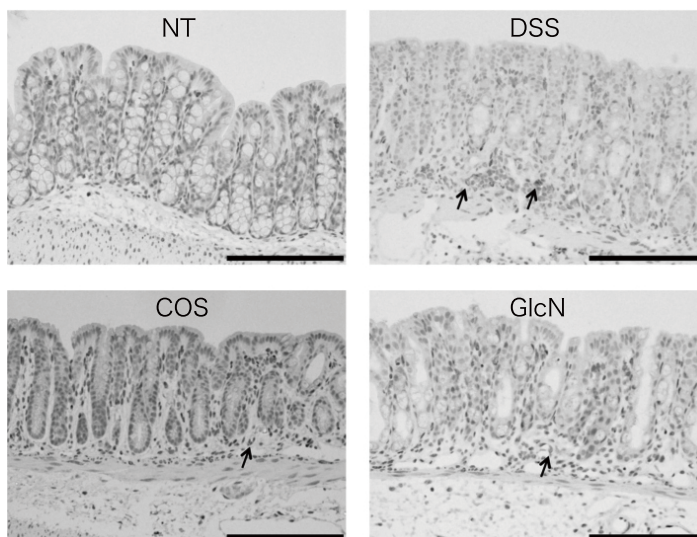


図6 COS投与が大腸COX-2発現に及ぼす影響

A: 結果は各群より1匹の代表的な所見を示している。矢印は陽性部位を示している。a: 健常 (NT) 群, b: コントロール (DSS) 群, c: COS 群, d: GlcN 群。スケールバーは 100 μ m を示している。

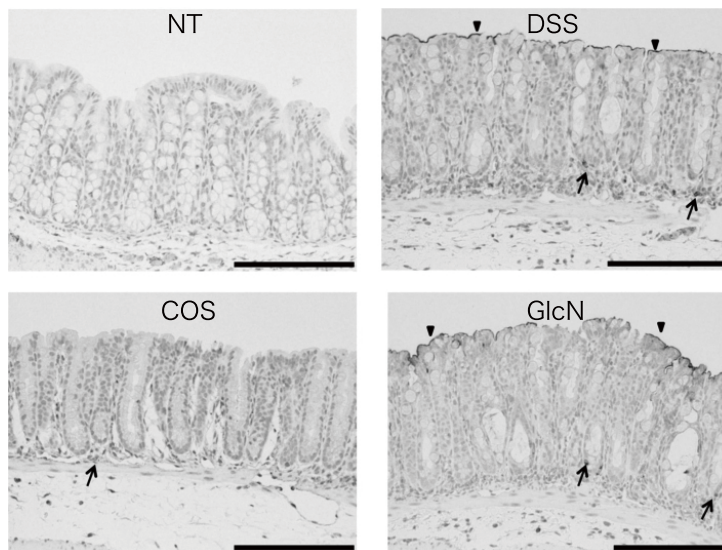


図7 COS投与が大腸iNOS発現に及ぼす影響

A: 結果は各群より1匹の代表的な所見を示している。矢印は陽性部位を示している。a: 健常 (NT) 群, b: コントロール (DSS) 群, c: COS 群, d: GlcN 群。スケールバーは 100 μ m を示している。

た。また, cyclooxygenase-2 (COX-2) および inducible nitric oxide synthase (iNOS) の免疫組織化学染色を実施したところ, COS 群ではコ

ントロール群と比較してそれぞれの発現が顕著に抑制されていた (図6および図7, それぞれ COX-2 および iNOS 免疫染色)。

NF- κ B 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 COX-2 や iNOS などを経由してリンパ球、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⁷⁾。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⁸⁾。今回の結果は COS 経口投与により、それら一連の経路の活性が抑制され、抗炎症効果を発揮したことを示している。現在までに、COS の生体での吸収・代謝に関しては未知の部分が多く今後詳細な検討が必要である。

3. まとめと今後の展開

筆者らの報告とほぼ同時期に、ヒトがん患者に対し NACOS の経口投与を行ったところ、初期のがん患者に対して有効であったとの報告がされている⁹⁾。つまり、NACOS あるいは COS の経口摂取は実際のヒト患者においても有効である可能性が示唆されている。しかしながら、これまでの同様の報告は 1 報のみでかつ症例数も限定されている。今後は、二重盲検試験などより詳細な試験を必要とし、その効果を慎重に検証していく必要がある。また、NACOS および COS に関しては有害事象の有無に関する検証も非常に限られている。つまり、実用化を目指すうえでは特にヒトに対する効果と安全性に関しては今後の研究が必要である。

参考文献

1. Muzzarelli, RAA. Chitin nanostructures in living organisms. In N. Gupta (Ed.), Chitin: formation and diagenesis. Dordrech;Springer.2011; p.1–34.
2. 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.
3. Azuma, K., Osaki, T., Minami, S., *et al.*, Anticancer and Anti-Inflammatory Properties of Chitin and Chitosan Oligosaccharides. *Journal of Functional Biomaterials*, **6**: 33-49, 2015.
4. Masuda, S., Azuma, K., Kurozumi, S., *et al.*, Anti-tumor properties of orally administered glucosamine andN-acetyl-d-glucosamine oligomers in a mouse model. *Carbohydrate Polymers*, **111**: 783-787, 2014.
5. Azuma, K., Osaki, T., Kurozumi, S., *et al.*, Anti-inflammatory effects of orally administered glucosamine oligomer in an experimental model of inflammatory bowel disease. *Carbohydrate Polymers*, **115**: 448-456, 2015.
6. Morrison, G., Headon, B., Gibson, P. Update in inflammatory bowel disease. *Australian Family Physician*, **38**, 956–961, 2009.
7. 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.
8. Karrasch, T., Jobin, T. NF- κ B and the intestine: friend or foe? *Inflammatory Bowel Disease*, **14**, 114–124, 2008.
9. Kan, K., Therapeutic effect of a chitin oligosaccharide mixture by per os administration on human cancer. *Journal of Chitin and Chitosan Science*, **2**: 205–208, 2014.

イネ科植物含有成分 “Tricin” による 抗ヒトサイトメガロウイルス作用機序の解明

Study on action mechanisms of anti-cytomegalovirus activity by tricin of material in the rice family plants

村山 次哉 (MURAYAMA Tsugiyu)

北陸大学薬学部 生命薬学講座生体防御薬学分野

Key Words : サイトメガロウイルス Tricin イネ科植物 ケモカイン CXCL11 siRNA

Abstract.

It has been reported that treatment with tricin (4',5,7-trihydroxy-3',5'-dimethoxyflavone), a material in the rice family plants, after human cytomegalovirus (HCMV) infection significantly suppressed infectious virus production in the human embryonic fibroblast cell line (HEL). In this paper, we examined the mechanisms for the anti-HCMV activities of tricin in HEL cells. Exposure of fibroblasts to tricin inhibited infectious HCMV production, with concomitant decreases in levels of transcripts of the CXC chemokine (CXCL11) gene. We also found that the transcripts of the HCMV immediate early (IE) gene and replication of HCMV were lower in CXCL11 gene-knockdown cells. These results suggest that tricin is a novel compound with potential anti-HCMV activity and that CXCL11 is one of the chemokines involved in HCMV replication. In addition, it is possible that CXCL11 is one of the targets of tricin of material in the rice family plants. It seems that this identified material as anti-virus food component is very attractive to development of health functional foods.

Key Words :

Cytomegalovirus, Tricin, Rice family plants, chemokine, CXCL11, siRNA

はじめに

我々の研究室では、生薬を中心とした代替医療薬の中から、抗ウイルス活性を持つ成分の検索を行っており、これまでにアフリカ・ケニアに自生する植物成分（トリテルペン骨格を有する Pristimerin）、種々の漢方薬の中では特に小青龍湯、およびクマザサ中の成分等が強い抗ウイルス活性を示すことを明らかにした¹⁻³⁾。特に、イネ科植物のクマザサからの熱水粗抽出液とそこから分離・精製した5種の成分（*trans-p*-Coumaric acid, Vanillin, *p*-Hydroxybenzaldehyde, 3-Hydroxypyridine, Tricin）が、DNA ウイルスのヒトサイトメガロウイルス（Human cytomegalovirus : HCMV）

および RNA ウイルスのインフルエンザウイルスに対して抗ウイルス活性を示す事を報告して来た^{4,5)}。その成分の中でもフラボン誘導体である 4',5,7-trihydroxy-3',5'-dimethoxyflavone “Tricin” に強い抗ウイルス活性があることが明らかとなったので、ここでは主に tricin の抗 HCMV 活性とその作用機序について紹介する。

Tricin は、クマザサの他に、米、小麦、トウモロコシ、大麦、ライ麦、ハト麦、サトウキビ、ススキ、ヒエ等多くのイネ科植物に含有されており、抗ウイルス作用⁵⁾、抗炎症作用⁶⁾、抗腫瘍作用等⁷⁾の生理活性を持つ事が知られている。クマザサ（学名：*Sasa albo-marginata*）は、Gramineae families の一種で、日本や千島列島、

サハリン島の一部に自生し、日本をはじめアジア諸国などでは古くから伝統的な民間薬および食物を包む材料として用いられてきた。また、クマザサの水溶性画分から得られた成分は抗腫瘍作用や抗炎症作用を有することが報告されている^{8,9)}。このような生薬成分がもつ様々な生物活性を利用した補完代替医療に漢方薬があり、これらの成分の一つにフラボノイドがあげられ、多くの研究報告があるが、抗ウイルス活性についての詳細な研究は少ない。

ヒトサイトメガロウイルス（HCMV）は、ヒトを宿主とするヘルペスウイルスβ亜科に属し、直径180 nm、230 kbp からなる二本鎖DNAウイルスでヘルペスウイルス科の中で最大であり、種特異性が強くヒト以外の動物細胞では感染・増殖できない。欧米では3～5割、本邦では6～7割のヒトが幼少期に感染するが、通常は不顕性感染として経過し、生涯体内に潜伏感染し続ける。しかし、妊婦がHCMVに初感染すると、経胎盤的にウイルスが胎児に感染し、小頭症、脳内石灰化、肝脾腫、出血斑などの予後不良な先天性感染症を引き起こす。また、すでに抗体を保有している妊婦であっても、妊娠中に潜伏HCMVが再活性化すると、HCMVが子宮頸部や膣からの分泌液、尿、母乳中などに排泄され、母親から十分量の移行抗体を受けられなかった早産児や低出生体重児は、肝機能障害、間質性肺炎や単核球症などのような周産期感染症を引き起こす。さらに、AIDS患者や臓器移植患者などのような生体免疫能の低下した易感染性宿主では、潜伏HCMVが再活性化し間質性肺炎、網膜炎、脳炎、大腸炎などの重篤な日和見感染症を引き起こし、失明や死亡の原因となることが知られている¹⁰⁻¹²⁾。このようなHCMV感染症に対する治療薬としては、現在我が国ではガンシクロビル（Ganciclovir：GCV）とホスカルネット（foscarnet：PFA）が認可され使用されている。しかし、易感染性宿主でのHCMV感染症は、治療が長期間に及ぶために、GCVやPFAに対する薬剤耐性HCMVの出現が高頻度に起こり、臨床的に重要な問題

となっている。このため、作用点の異なる新たな治療薬の早期出現が切望されている。

今回、クマザサ熱水粗抽出液およびtricinによる抗HCMV効果を検討し、さらにその作用機序を解明するためにHCMV感染およびtricin刺激に応答する宿主遺伝子発現について検索した。最初にDNAマイクロアレイを用いた網羅的な解析から、種々のサイトカイン遺伝子発現が大きく変動する事が明らかとなった。そのなかで、とりわけHCMVとの関連性が検討されていないCXCL11に注目し検討を行った。CXCL11は、インターフェロン誘発T細胞アルファ化学遊走性誘因物質（Interferon-inducible T cell alpha chemoattractant：I-TAC）とも呼ばれ、73アミノ酸から構成されるCXCケモカインの1つである。ウイルスとの関連性については、C型肝炎ウイルス感染や麻疹ウイルス感染により、CXCL11の遺伝子発現が増加し、その結果免疫細胞の遊走が促進されるとの報告^{13,14)}があるが、HCMVとCXCL11の関連性については臨床報告例が散見されるのみである。そこで、tricinの抗HCMV効果の作用機序に関してCXCL11との関連性について検討した結果、その分子機構が明確にされ、tricinの抗HCMV治療薬候補としての可能性を示したので紹介する。

1. 材料と方法

1-1. 細胞およびウイルス

細胞は、全実験を通じてヒト胎児肺由来の二倍体線維芽細胞（Human embryonic lung fibroblast：HEL）を、Dulbecco's modified Eagle's medium（DMEM）に10% fetal bovine serum、0.6 mg/ml L-glutamine、50 μg/ml Kanamycinを添加した培地（DMEM培地）にて5% CO₂、37℃の条件下で継代培養したものを用いた。ウイルスは、HCMV標準株である実験室継代株のTowne株を用いた。ウイルスの力価は、HEL細胞を用いて、プラーク法により定量した。

1-2. クマザサ熱水粗抽出液およびtricin

検体としたクマザサ熱水粗抽出液は、(株)

鳳凰堂から提供されたものを使用した。北海道で7月末から8月末に採集したクマイザサ *Sasa senanensis* (Franchet et Savatier) Rehder var. (*senanensis*) 葉の乾燥したものを原料として、循環多段式加圧抽出法(特許第32112278号)によりクマザサ熱水粗抽出液を得た。この方法により乾燥クマザサ葉1kgから得られる抽出液エキスの量は、約270gであった。本抽出液の性状は、やや粘性のある茶褐色の液で、特異なおいがあり、味は苦い。また、表1にクマザサ熱水粗抽出液中に含まれる主成分の分析結果を示した。本実験には、クマザサ熱水粗抽出液を、DMEM培地で10倍に段階希釈して用いた。

Tricin は、最初はクマザサ熱水粗抽出液より

表1 クマザサ粗抽出物に含まれる主成分の分析結果
(100g 当たり)

成分	含量	分析方法
たんぱく質	10.7g	ケルダール法
脂質	0.7g	ソックスレー抽出法
灰分	11.25g	直接灰化法
糖質	24.3g	注1
ナトリウム	1.25g	原子吸光度法
カルシウム	7.9mg	原子吸光度法
鉄	3.76mg	O-フェナントロリン吸光度法
カリウム	4.71mg	原子吸光度法
リン	327mg	バナドモリブデン酸吸光度法
マグネシウム	201mg	原子吸光度法
亜鉛	738mg	原子吸光度法
ビタミンB ₂	1.38mg	高速液体クロマトグラフ法
ビタミンB ₆	0.73mg	微生物定量法
ナイアシン	10.2mg	微生物定量法
葉酸	0.28mg	微生物定量法
パントテン酸	2.52mg	微生物定量法
ビオチン	45.7μg	微生物定量法
アラビノース	0.97g	高速液体クロマトグラフ法
キシロース	6.06g	高速液体クロマトグラフ法
リボース	0.16g	高速液体クロマトグラフ法
ラムノース	0.12g	高速液体クロマトグラフ法
マンノース	0.16g	高速液体クロマトグラフ法
ガラクトース	1.35g	高速液体クロマトグラフ法
リグニン	12.15g	アセチルプロマイド法

(財)日本食品分析センター 第197082188号, 第198031609号, 第106031344号による

注1 計算式:100-(水分+たんぱく質+脂質+繊維+灰分+タンニン)

抽出し、シリカゲルカラムにより精製したものをを用いたが、抽出・精製にかなりの労力と経費を有することから、最近の実験には有機合成したものをを用いている。図1にその構造式と性状示した。

1-3. 細胞変性効果 (Cytopathic effect : CPE) と抗 HCMV 効果

単層培養したHEL細胞に、HCMVをmultiplicity of infection (MOI) =1で、37℃で1時間吸着感染させた後、未吸着のウイルスを除き細胞をPBS bufferで洗った。その後種々の濃度に希釈したクマザサ粗抽出液または tricinn を加え一定時間培養後、顕微鏡下で経時的にCPEの出現・形態等を比較・観察した。さらに、この培養上清中に産生・放出された感染性ウイルスの量をブランクアッセイ法により定量した。

1-4. ウエスタンブロット解析

Tricinによるウイルスおよび宿主細胞のタンパク質合成に対する影響は、ウエスタンブロット法で解析した。HEL細胞にHCMVをMOI=1で感染後、種々濃度の tricinn 存在下で培養した。HCMV感染細胞から培養液を除去後、SDS-sample buffer [2% sodium

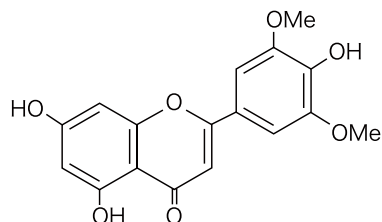


図1 Tricinの構造式と性状

名称: Tricin

化学式:

4',5,7-trihydroxy-3',5'-dimethoxyflavone

分子式: C₁₇H₁₄O₇

分子量: 330.29

性状: 黄色～黄褐色の微粉末

溶解性: 水に不溶, アセトンに可溶

dodecyl sulfate, 5% 2-mercaptoethanol, 62.5 mM Tris-buffered saline (pH6.8), 20% glycerol, 0.01% blomphenol blue] で細胞を溶解し回収した。RC DC protein assay kit (Bio-Rad) を用いて細胞溶解液中のタンパク質の量を測定し、ウエスタンブロット解析用の試料とし、一定量のタンパク質を、10～15% SDS-polyacrylamide gel 電気泳動法により分離後、polyvinylidene difluoride (PVDF) 膜に転写した。一次抗体として、抗 I-TAC (CXCL11) マウスモノクローナル抗体 (87328 R&D systems, MA, USA) を用い、二次抗体としてホースラディッシュペーパーオキシダーゼ標識ヤギ抗マウス IgG 抗体 (Bio-Rad) を用いた。目的タンパク質は、ECL detection system (GE Healthcare Bio-sciences) により蛍光シグナルとして検出した。

1-5. リアルタイム RT-PCR 法

Tricin によるウイルスおよび宿主細胞の mRNA 発現に対する影響は、real-time RT-PCR 法でそれぞれ解析した。HCMV を MOI=1 で吸着感染させた HEL 細胞を、0.1～10 μ M 濃度の tricin を含む DMEM 培地で一定期間培養した。ISOGEN (Nippon Gene) のプロトコルに従い、total RNA を抽出し、diethylpyrocarbonate (DEPC) 処理水に溶解した。RNase Inhibitor (Toyobo) を添加した DNase (RNase free. Nippon Gene) で 37℃, 24 時間処理後、DEPC 処理水に溶解した。得られた total RNA の濃度を定量し、その一定量を iScript cDNA Synthesis Kit (Bio-Rad) を用いて逆転写反応を行い、

cDNA の合成を行った。合成した cDNA の一定量を鋳型として、各遺伝子の発現量を、iQ SYBR Green Supermix (Bio-Rad) を用いたリアルタイム PCR 法により定量した (表 2 に、本実験で使用したプライマーの配列を示した)。得られた各遺伝子の発現量は、細胞の β -アクトチンの発現量で標準化し、tricin 未処理の場合の相対比を 1 として比較した。

また宿主因子の動向を検討するために、Affymetrix 社製の DNA マイクロアレイによる網羅的な解析を行い、tricin 刺激に対して 10 倍以上増減反応する分子を選択・同定した。

2. 結果

2-1. HCMV に対する作用

①クマザサ熱水粗抽出液による抗 HCMV 効果の検討

クマザサ熱水粗抽出液による抗 HCMV 効果の検討を行ったところ、少なくとも 0.001% の濃度で HCMV 感染細胞における細胞変性効果 (CPE) の抑制が観察され (図 2), HCMV の複製も濃度依存的に抑制された (図 3)。またこれらの抑制効果は、GCV 感受性株のみならず耐性株でも同様の効果を示すことを確認している。このことは、GCV とは全く異なる作用点を有していることが予想され、GCV に変わる新たな抗 HCMV 作用を有する成分が含まれている可能性が期待される。

クマザサ粗抽出液が抗 HCMV 効果を示したことから、次に粗抽出液中の有効成分の検索をしたところ、5 種類の有効成分が確認され、中

表 2 Real-time PCR に用いたプライマー配列

プライマー名	配列	参考文献
IE1 for.	5' -TAT ACC CAG ACG GAA GAG AAA TTC-3'	20
IE1 rev.	5'-CTG CAG TGC ACC CCC CAA CTT G-3'	20
UL54 for.	5'-TTG CGG GTT CGG TGG TTA-3'	21
UL54 rev.	5'-CGG CCA TAG TGT TGA GCT TAT AGT T-5'	21
CXCL11 for.	5' -AGA GGA CGC TGT CTT TGC AT-3'	22
CXCL11 rev.	5' -GTC CTT TCA CCC ACC TTT CA-3'	22
Actin for.	5'-ATC ATG TTT GAG ACC TTC AAC-3'	23
Actin rev.	5'-CAG GAA GGA AGG CTG GAA GAG-5'	23

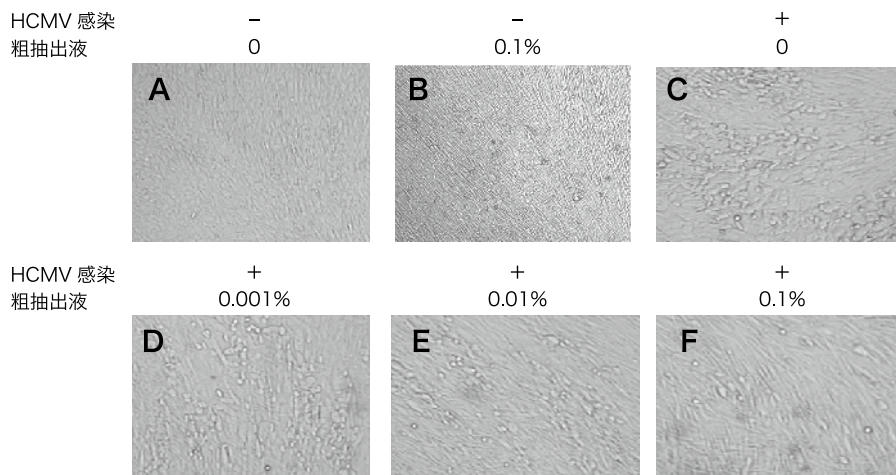


図2 クマザサ粗抽出液による HCMV 細胞変性効果 (CPE) の抑制

HEL 細胞に, HCMV を MOI=1 で 1 時間吸着感染後, クマザサ粗抽出液の 10 倍段階希釈液 (最終濃度 0.1~0.001 %) を含む DMEM 培地で培養した。1 日後の CPE の出現を, 位相差顕微鏡で観察した (100 倍)。

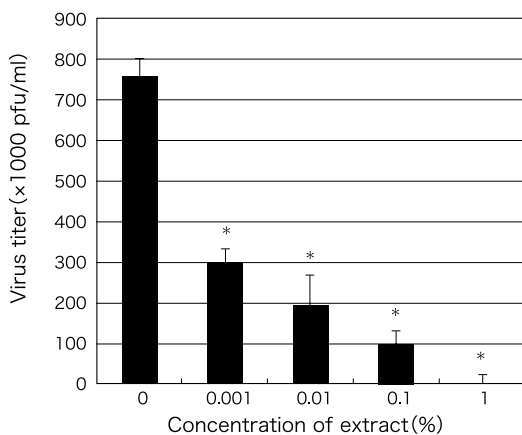


図3 クマザサ粗抽出液による HCMV 増殖抑制効果

HEL 細胞に, HCMV を MOI=1 で 1 時間吸着感染後, クマザサ粗抽出液の 10 倍段階希釈液 (最終濃度 1 ~ 0.001 %) を含む DMEM 培地で 6 日間培養した。培養後の上清液中に含まれる感染性ウイルス粒子数を, ブラークアッセイ法により定量した。データは, 3 回実験の平均値土標準偏差で表した。

* $p < 0.05$: Student's t -test により, 対象 (0 μ M) と比較した。

でもフラボン誘導体の tricin が最も強い抑制効果を示した (図 4)。以上のことから, クマザサ成分中に抗 HCMV 効果を示す耐熱性の物質・tricin の存在が明らかとなった。

② Tricin による抗 HCMV 効果の検討

①での結果を踏まえ, 次に tricin による抗 HCMV 効果について検討した。最初に, HEL 細胞内での HCMV の増殖に対する tricin の抑制効果について GCV と比較検討したところ, GCV と類似して濃度依存的に有意な増殖抑制効果を示し, EC_{50} は約 0.33 μ M であった (図 5)。次に, time-of-addition による検討から, 宿主細胞のウイルス感染前 1 時間処理および感染後少なくとも 3 時間までの tricin 処理により, HCMV の増殖が抑制された (図 6)。このことから, tricin はウイルス感染前の細胞を処理した場合でも, 抗 HCMV 効果を示すことが明らかとなった。また, tricin による直接ウイルス障害作用は見られないことが明らかとなっている¹³⁾。以上のことから, tricin の抗 HCMV 効果の作用機序として, 宿主因子介在性にウイルス複製段階のいずれかを抑制している可能性が考えられた。

2-2. 作用機序の検索

① Tricin 処理に応答する宿主因子遺伝子発現の解析

最初に, tricin 処理に対して増減する HCMV 感染細胞中の宿主因子の遺伝子発現を検索する

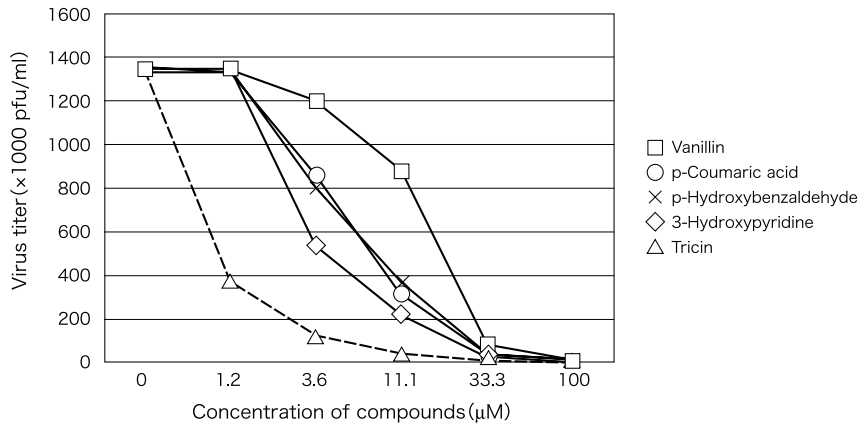


図4 クマザサ含有成分による抗 HCMV 作用の比較

HEL 細胞に, HCMV を MOI=1 で 1 時間吸着感染後, クマザサ中に含まれる 5 種類の含有成分を各濃度で作用させ, 6 日間培養後の上清液中のウイルス粒子数を, プラークアッセイ法により定量した。データは, 3 回実験の平均値で表した。

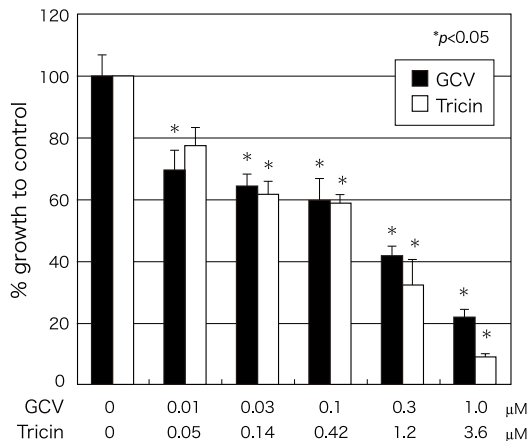


図5 Tricin による HCMV 増殖抑制効果の比較

HEL 細胞に, HCMV を MOI=1 で 1 時間吸着感染後, 示してある濃度のガンシクロビル (GCV) または tricin を作用させ, 6 日間培養後の上清液中に含まれるウイルス粒子数を, プラークアッセイ法により定量した。データは, 3 回実験の平均値±標準偏差で表した。* $p < 0.05$: Student's t -test により, 対象 (0 μ M) と比較した。

ために, マイクロアレイを用いた網羅的な解析を行った。その結果, 特に大きな増減が見られたケモカイン遺伝子の発現に注目し, 代表的なものを表 3 に示した。この中で, とりわけ HCMV との関連が明らかにされていない CXCL11 に着目し, リアルタイム RT-PCR 法を用いて詳細な検討を行った。HCMV 感染細胞

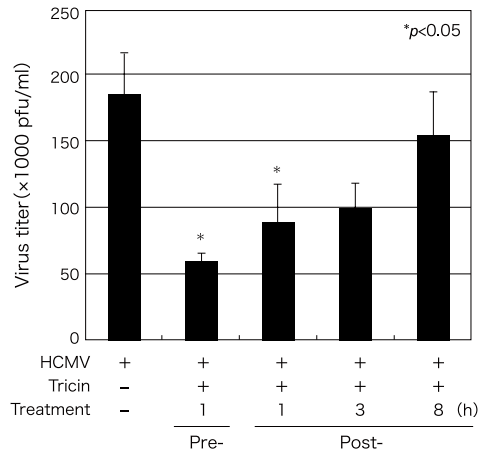


図6 HCMV 増殖に対する tricin の time-of-addition の作用

Pre-treatment: HEL 細胞に tricin (0.42 M) を加え 1 時間培養後, PBS で洗浄し, HCMV を MOI=1 で感染させ培養した。

Post-treatment: HEL 細胞に HCMV を MOI=1 で 1 時間吸着感染後, それぞれ 1, 3, 8 時間後に tricin を加え培養した。各 6 日間培養後の上清液中に含まれるウイルス粒子数を, プラークアッセイ法により定量した。データは, 3 回実験の平均値±標準偏差で表した。

* $p < 0.05$: Student's t -test により, 対象 (tricin ; 0 M) と比較した。

中の CXCL11 mRNA の発現は, tricin 処理により感染後 9, 24 時間と時間依存的に抑制されたが, 48 時間後では対象 (HCMV 感染のみ) に

表3 Tricinに应答するケモカイン関連遺伝子発現のDNAマイクロアレイによる解析

Molecules	Fold change of expression value compared to control		
	9 h	24 h	48 h
Chemokine (C-C motif) ligand 4 (CCL4)	-42.18	-47.21	12.62
Chemokine (C-C motif) ligand 5 (CCL5)	-1277.14	-634.11	110.13
Chemokine (C-X-C motif) ligand 11 (CXCL11)	-706.10	-110.58	12.05
Chemokine (C-X-C motif) receptor 4 (CXCR4)	-38.79	-121.07	429.84

HCMV 感染後の HEL 細胞に tricin (1 μ M) を加え、感染後 9, 24, 48 時間培養後に total RNA を抽出し、cDNA を合成した。遺伝子発現は、DNA マイクロアレイ法 (Affymetrix) により解析した。データは、tricin 未添加のものを対象として表した。

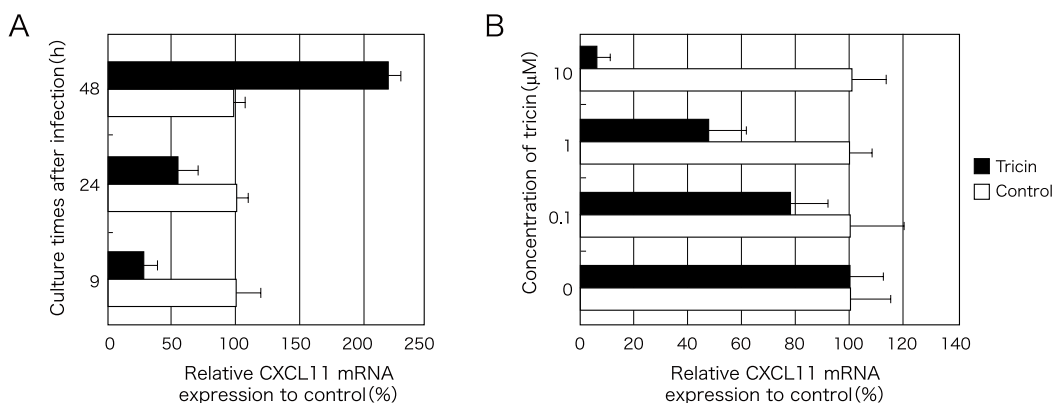


図7 HCMV 感染細胞中の CXCL11 遺伝子発現におよぼす tricin の影響

HCMV 感染 HEL 細胞は、1 μ M の tricin (A) または 0.1, 1, 10 μ M の tricin (B) を加え培養した。RNA は、感染後 9, 24, 48 時間後 (A) または 24 時間後 (B) に Isogen-chloroform の方法で抽出し、逆転写反応を行い cDNA を合成した。CXCL11 の遺伝子発現量は、合成 cDNA を用いリアルタイム PCR 法により定量した。データは、3 回実験の平均値土標準偏差で表した。

比較して 2.2 倍に増強された (図 7 -A)。この傾向は、マイクロアレイでの結果と同様であった。さらに、tricin は感染細胞中の CXCL11 mRNA の発現を、0.1 ~ 10 μ M の範囲で濃度依存的に抑制した (図 7 -B)。

HCMV 感染細胞中の CXCL11 タンパク質発現は、ウイルス感染価に依存して増加し MOI=1 で最大となり (図 8-A)、また感染後の時間にも依存し感染 24 時間後から検出され、48 時間後でピークとなり 72 時間後には減少することが示された (図 8-B)。

② CXCL11 siRNA 導入細胞での CXCL11 遺伝子発現の検索

HCMV 感染細胞中の CXCL11 mRNA 発現は、CXCL11 siRNA 導入により濃度に依存して

有意に抑制された (図 9 -A)。このデータにより、siRNA の導入により CXCL11 mRNA が明らかにノックダウンされる事が示された。また、CXCL11 siRNA 導入細胞では、HCMV-IE1 および -UL54 mRNA 両者の発現共に有意に抑制された (図 9-B) ことより、CXCL11 ノックダウン細胞では、HCMV の複製が抑制される可能性が示唆された。この事を確認するために、次にノックダウン細胞でのウイルス増殖能について検討した。

③ CXCL11 ノックダウン細胞での HCMV 増殖能について

HCMV 増殖に対する CXCL11 の関与を明らかにするために、CXCL11 siRNA 細胞内導入後 24 時間の細胞 (CXCL11 ノックダウン細胞)

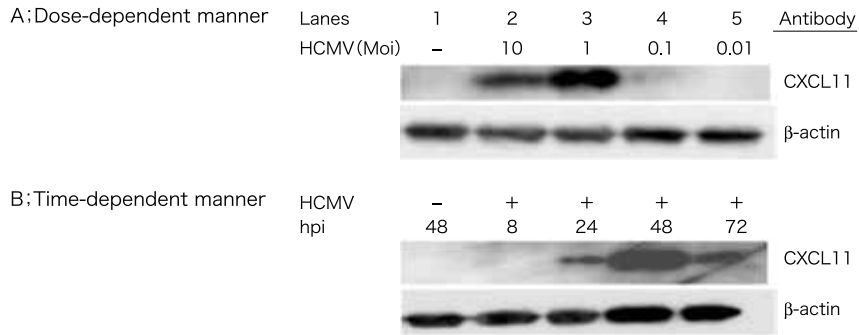


図8 HCMV 感染細胞中の CXCL11 タンパク質の検出

HEL 細胞に HCMV を moi=0.01, 0.1, 1, 10 で感染させ、48 時間培養後の各細胞を回収した (A)。HEL 細胞に HCMV を MOI= 1 で感染させ、感染後 8, 24, 48, 72 時間後に各細胞をウエスタンブロット用試料として回収した (B)。ウエスタンブロット解析は、1 次抗体に CXCL11 に対する抗体を用い、ECL 法で検出した。

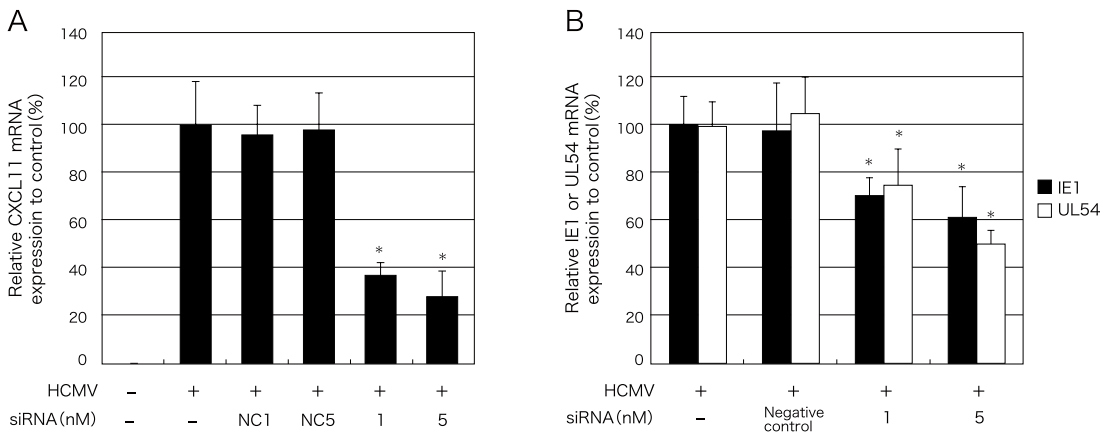


図9 siRNA による CXCL11 ノックダウン細胞への HCMV 感染による CXCL11 および HCMV IE1, UL54 遺伝子発現の検索

CXCL11 siRNA 細胞内導入後 24 時間の HEL 細胞に、HCMV を感染させてさらに 24 時間培養後に total RNA を抽出した。RNA から cDNA に転写後、CXCL11 (A) および HCMV IE1, UL54 (B) に対するプライマーを用いて、リアルタイム PCR により定量した。データは、3 回実験の平均値士標準偏差で表した。* $p < 0.05$: Dunnet's multiple test after one-way analysis により、対象 (negative control) と比較した。

での HCMV 増殖能を検索した。HCMV 増殖に対する CXCL11 siRNA の濃度依存性の効果について検討したところ、1 ~ 25 nM の CXCL11 siRNA の範囲で濃度依存的な増殖抑制効果が観察された (図 10-A)。また、図 10-B に示すように対象 HEL 細胞では (黒バー)、HCMV 感染後 3 日目よりウイルス産生が観察され、以後 7 日目まで対数的な増加が見られたが、CXCL11 ノックダウン細胞でのウイルス増殖は

(白バー)、完全に抑制された。これらの事から、HCMV の増殖には CXCL11 が強く関与している事が示唆された。

この事をさらに確認するために、CXCL11 ノックダウン細胞での HCMV 増殖抑制の実験系に、CXCL11 リガンドを加えて検討を行った。CXCL11 リガンドの 1.0 $\mu\text{g/ml}$ の添加により、HCMV 増殖抑制は対象と同じレベルまで回復した (図 11)。100 $^{\circ}\text{C}$ 、30 分の加熱処理により

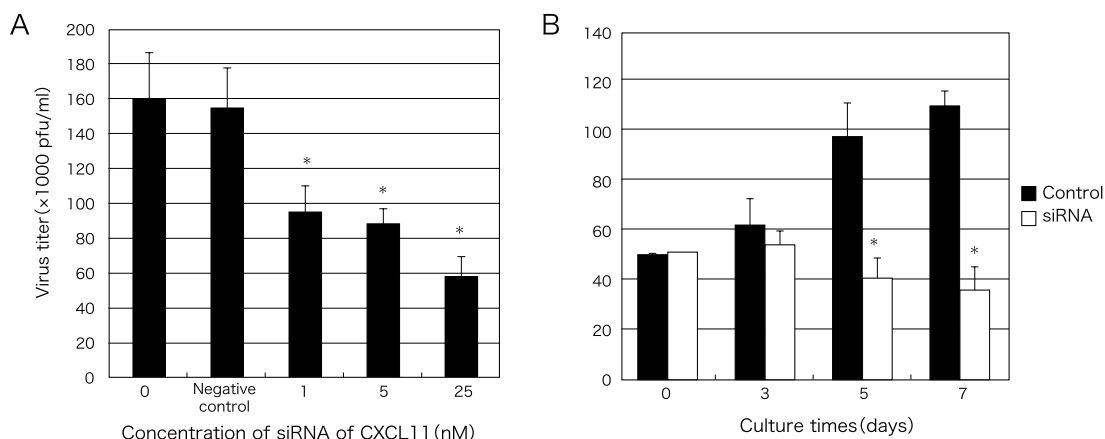


図10 CXCL11 ノックダウン細胞での HCMV 増殖能の検索

HCMV 増殖抑制に対する CXCL11 siRNA 濃度依存的な検索 (A)。種々の濃度の CXCL11 siRNA を HEL 細胞内導入 24 時間後の細胞に HCMV を感染させ、5 日間培養後の産生ウイルス量をブラーク法で定量した。データは、3 回実験の平均値±標準偏差で表した。* $p < 0.05$: Dunnet's multiple test after one-way analysis により、対象 (negative control) と比較した。

CXCL11 ノックダウン細胞での HCMV 増殖の経時的変化の検索 (B)。25 nM の CXCL11 siRNA を HEL 細胞内導入 24 時間後に HCMV を感染させ、3、5、7 日後の培養上清中の感染性ウイルス産生量をブラーク法で定量した。データは、3 回実験の平均値±標準偏差で表した。* $p < 0.05$: Dunnet's multiple test after one-way analysis により、対象 (negative control) と比較した。

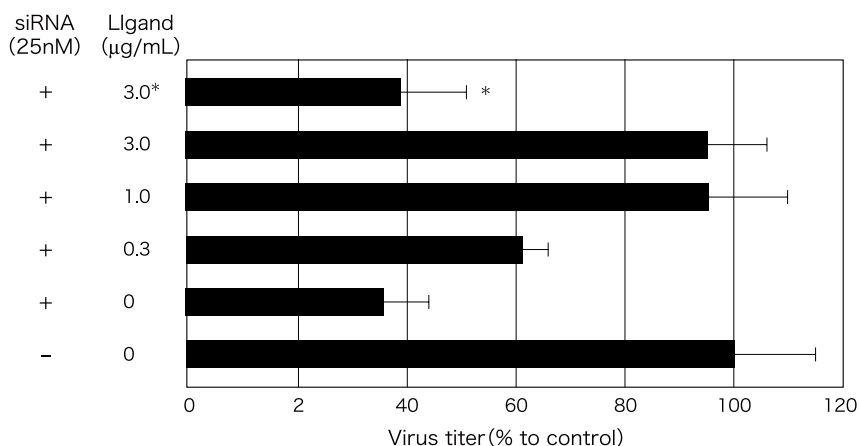


図11 CXCL11 ノックダウン細胞での HCMV 増殖抑制に対する CXCL11 リガンドでの回復効果

CXCL11 siRNA (25 nM) 導入によりノックダウンされた HEL 細胞に HCMV を MOI=1 で感染させ、種々濃度の CXCL11 リガンドを加えて培養した。5 日間培養後の産生ウイルス量をブラーク法で定量した。データは、2 回実験の平均値±標準偏差で表した。*100℃で 15 分間加熱処理したリガンドを用いた場合。

不活化されたリガンドを用いた場合には、この効果は認められなかった (*印)。これらの事より、HCMV の増殖には CXCL11 発現の有無が大きく関与している事が再確認された。

3. 考察

この研究では、イネ科植物に含有される tricin の抗 HCMV 効果およびその作用機序について検討した。Tricin は、HEL 細胞中での HCMV 増殖を、濃度依存的に抑制する (図 5)、

と同時に HCMV 感染 24 時間後より誘導・増強される CXCL11 タンパク質発現も、0.1 ~ 10 μ M の範囲で濃度依存的に抑制した (図 8)。このデータは、tricin の抗 HCMV 効果はウイルス複製の前初期および初期イベントに起こるとの報告¹⁵⁾と一致し、また HCMV 感染により誘導・増強される CXCL11 遺伝子発現は、tricin により感染後 9 ~ 24 時間の前初期・初期の時期帯には抑制され、後期の 48 時間後には増強されるとのデータ (図 7 -A) と一致し、同様の結果を示した。この HCMV 感染 48 時間後の CXCL11 遺伝子発現増強は、HCMV 感染により誘導される他の多くのサイトカインが影響を与えた結果である可能性も考えられる。以上のことから、tricin の抗 HCMV 効果の作用機序の 1 つとして、ケモカインである CXCL11 の発現抑制を介して抗ウイルス作用を発揮している可能性が示された。

CXCL11 は、T 細胞および単球の遊走促進や、細胞内シグナル伝達分子の STAT1 の発現にも関係している¹⁶⁾が、HCMV の増殖に関与しているとの研究報告は見当たらない。今回我々は、CXCL11 ノックダウン細胞での HCMV 複製が、ほぼ完全に抑制され、この抑制は CXCL11 リガンドの添加により回復することを明らかにした (図 10, 11)。このことから、CXCL11 は抗 HCMV 治療薬を創薬する上で重要な標的分子候補と成りうる事が示唆された。現在、HCMV 感染症の世界標準的な治療薬として GCV と PFA がよく用いられているが、いずれもウイルス DNA 合成阻害剤であり、それぞれ骨髄増殖抑制や腎毒性等の副作用が顕著である¹⁷⁻¹⁹⁾。また、これらの薬剤は長期間に渡り使用されるために、耐性 HCMV の出現が大きな社会問題となっており、新たな治療薬の出現が切望されている。Tricin は、CXCL11 の遺伝子発現およびタンパク質発現の両者抑制を介して抗 HCMV 作用を発揮することから、GCV や PFA とは異なる新たな作用機序をもつ HCMV 感染症治療

薬になる可能性がある。一方、マウスへ 2000 mg/kg の tricin を経口投与しても、一般状態、体重推移、剖検所見等に変化は見られない⁵⁾ことから、安全性や毒性の面からも問題点はなく、さらに *Salmonella typhimurium* および *Escherichia coli* を用いた復帰突然変異試験結果から、tricin は遺伝子突然変異誘発性を有しない事等のデータも得ている。

以上のことから、tricin は抗 HCMV 治療薬候補として有望であると思われる。このような物質を含むイネ科植物は、我々の日常の生活に深く浸透しており、さらに長期的に摂取する機能性食品として考慮して行く必要があろう。最近我々は、通常のコメよりも tricin を約 100 倍多く含むコメの作出に成功しており²⁴⁾、これまで以上に日常的にマイルドに利用出来る機能性食品としての可能性が期待出来るかもしれない。

4. まとめ

イネ科植物に含有される tricin の抗ウイルス作用について検討したところ、HCMV に対して、有意な抗ウイルス効果を示す事を明らかにした。その作用機序は、既存の製剤とは異なり宿主因子を介した作用であることを見出し、特に CXCL11 遺伝子発現を抑制することで、HCMV の増殖抑制に関与している事が明らかとなった。このことから、CXCL11 が tricin の標的分子の 1 つになる可能性を示し、さらに、tricin は抗 HCMV 治療薬としてユニークな作用機序を有し、新薬候補になる可能性が示唆された。Tricin を含むイネ科植物の多くを、我々は日常の生活で摂取しているが、機能性食品としての視野に立って今一度再認識する必要があるかも知れない。

最後に、本研究成果の多くは北陸大学薬学部生命薬学講座生体防御薬学分野のスタッフおよび卒業生により行われたものであり、この場を借りて深謝申し上げます。

参考文献

1. T. Murayama, N. Yamaguchi, H. Matsuno, *et al.*: *In vitro* anti-cytomegalovirus activity of Kampo (Japanese herbal) medicine. *eCAM*, **1**: 285-289, 2004.
2. T. Murayama, N. Yamaguchi, K. Iwamoto, *et al.*: Inhibition of Ganciclovir-resistant Human Cytomegalovirus Replication by Kampo (Japanese herbal) Medicine. *Antivir Chem Chemother*, **17**: 11-16, 2006.
3. T. Murayama, Y. Eizuru, R. Yamada, *et al.*: Anti-cytomegalovirus activity of pristimerin, a triterpenoid quinone methide isolated from *Maytenus heterophylla* (Eckl. & Zehl.). *Antivir Chem Chemother*, **18**: 133-139, 2007.
4. A. Sakai, K. Watanabe, M. Koketsu, *et al.*: Anti-human cytomegalovirus activity by constituents from *Sasa albo-marginata* (Kumazasa in Japan). *Antivir Chem Chemother*, **19**: 125-132, 2008.
5. K. Yazawa, M. Kurokawa, M. Obuchi, *et al.*: Anti-influenza virus activity of triclin, 4',5,7-trihydroxy-3',5'-dimethoxyflavone. *Antivir Chem Chemother*, **22**: 1-11, 2011.
6. V. Moscatelli, O. Hnatyszyn, C. Acevedo, *et al.*: Flavonoids from *Artemisia copa* with anti-inflammatory activity. *Planta Med*, **72**: 72-74, 2006.
7. Y.H. Jeong, S.Y. Chung, A.R. Han, *et al.*: P-glycoprotein inhibitory activity of two phenolic compounds, (-)-syringaresinol and triclin from *Sasa borealis*. *Chem Biodivers*, **4**: 12-16, 2007.
8. R.A. Fouchier, V. Munster, A. Wallensten, *et al.*: Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol*, **79**: 2814-2822, 2005.
9. M. Shibata, K. Kubo, M. Onoda: Pharmacological studies on bamboo grass. (2) Central depressant and antitoxic actions of a water-soluble fraction (folin) extracted from *Sasa albomarginata* Makino et Shibata. *Folia. Pharmacol Jpn*, **72**: 531-541, 1976.
10. M. Tanaka, Y. Sato, T. Sata: Pathology of herpesvirus infection. *Nippon Rinsho*, **64**: 49-54, 2006.
11. J.G. Sissons, A.J. Carmichael: Clinical aspects and management of cytomegalovirus infection. *J Infect*, **44**: 78-83, 2002.
12. K.B. Fowler, S. Stagno, R.F. Pass, *et al.*: The Outcome of Congenital Cytomegalovirus Infection in Relation to Maternal Antibody Status. *N Engl J Med*, **326**: 663-667, 1992.
13. K.J. Helbig, A. Ruszkiewicz, L. Semendric, *et al.*: Expression of the CXCR3 ligand I-TAC by hepatocytes in chronic hepatitis C and its correlation with hepatic inflammation. *Hepatology*, **39**: 1220-9, 2004.
14. M. Abt, E. Gassert, S. Schneider-Schaulies: Measles virus modulates chemokine release and chemotactic responses of dendritic cells. *J Gen Virol*, **90**: 909-14, 2009.
15. K. Akuzawa, R. Yamada, Z. Li, *et al.*: Inhibitory effects of triclin derivative from *Sasa albo-marginata* on replication of human cytomegalovirus. *Antiviral Res*, **91**: 296-303, 2011.
16. M. Loetscher, B. Gerber, P. Loetscher, *et al.*: Chemokine receptor specific for IP10 and mig: structure, function, and expression in activated T-lymphocytes. *J Exp Med*, **184**: 963-969, 1996.
17. V.R. Freitas, E.B. Fraser-Smith, T.R. Matthews: Increased efficacy of ganciclovir in combination with foscarnet against cytomegalovirus and herpes simplex virus type 2 *in vitro* and *in vivo*. *Antiviral Res*, **12**: 205-2012, 1989.
18. G. Deray, F. Martinez, C. Katlama, *et al.*: Foscarnet nephrotoxicity: mechanism, incidence and prevention. *Am J Nephrol*, **9**: 316-321, 1989.
19. E. De Clercq: New inhibitors of human cytomegalovirus (HCMV) on the horizon. *J Antimicrob Chemother*, **51**: 1079-1083, 2003.
20. M. Nishiwaki, M. Fujimuro, Y. Teishikata, *et al.*: Epidemiology of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infections in peripheral blood leukocytes revealed by a multiplex PCR assay. *J Med Virol*, **78**: 1635-1642, 2006.
21. D.T. Petrik, K.P. Schmitt, M.F. Stinski: Inhibition of cellular DNA synthesis by the human cytomegalovirus IE86 protein is necessary for efficient virus replication. *J Virol*, **80**: 3872-3883, 2006.
22. N. Ogawa, T. Kawanami, K. Shimoyama, *et al.*: Expression of interferon-inducible T cell alpha chemoattractant (CXCL11) in the salivary glands of patients with Sjogren's syndrome. *Clin Immunol*, **112**: 235-238, 2004.
23. S.A. Jassim, M.A. Naji: Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective. *J Appl Microbiol*, **95**: 412-27, 2003.
24. Y. Ogo, K. Ozawa, T. Ishimaru, *et al.*: Transgenic rice seed synthesizing diverse flavonoids at high levels: a new platform for flavonoid production with associated health benefits. *Plant Biotechnol J*, **11**: 734-746, 2013.

イヌトウキの生物活性と今後の展望

Biological activity and future prospect of *Angelica shikokiana* Makino

坂上 宏 (SAKAGAMI Hiroshi)¹ 佐藤 和恵 (SATO Kazue)² 金本 大成 (KANAMOTO Taisei)³
寺久保 繁美 (TERAKUBO Shigemi)³ 中島 秀喜 (NAKASHIMA Hideki)⁴ 牧 純 (MAKI Jun)⁴
白瀧 義明 (SHIRATAKI Yoshiaki)⁵ 三間 修 (MITSUMA Osamu)⁶ 斎田圭子 (SAITA Keiko)⁷

¹ 明海大学歯学部 病態診断治療学講座 薬理学分野 ² 昭和大学医学部 解剖学講座 顕微解剖学部門
³ 聖マリアンナ医科大学 医学部 微生物学教室 ⁴ 松山大学薬学部 生体環境系薬学講座 感染症学研究室
⁵ 城西大学薬学部生薬学教室 ⁶ 株式会社 K's コレクション ⁷ 株式会社アピカ・コーポレーション

Key Words : イヌトウキ 抗ウイルス活性 ラジカル消去活性

Abstract.

Close inspection of previous reports demonstrated that both *Angelica shikokiana* Makino and *Angelica furcijuga* Kitagawa showed comparable amounts of isoeopoxypteryxin, suggesting that this substance may not be suitable for classification of these two plants. *Angelica shikokiana* Makino extract showed comparable anti-HIV activity with lignin-carbohydrate complex, and scavenged superoxide and hydroxyl radical as well as NO radical.

要旨

日本人参は、セリ科に属する多年生植物であり、イヌトウキとヒュウガトウキの2種が知られている。過去の文献を精査したところ、これらはほぼ同量のイソエポキシプテリキシンを含むことが判明し、この物質は、2種の日本人参の区別には有効ではない可能性が生じた。イヌトウキは、リグニン配糖体と同程度の抗HIV活性を示し、NOラジカル以外にも、スーパーオキシドアニオンおよびヒドロキシルラジカルを消去した。

はじめに

トウキ(当帰)は英名を Japanese Angelica と言い、洋の東西を問わず、古くから婦人病の妙薬として用いられてきた。第16改正日本薬局方によると、トウキについて「本品はトウキ *Angelica acutiloba* Kitagawa またはホッカイト

ウキ *Angelica acutiloba* Kitagawa var. *sugiyamae* Hikino (Umbelliferae) の根を、通例、湯通ししたものである。」と記載されている。つまり、生薬「当帰」の基原植物は「トウキ」と「ホッカイトウキ」の2種に限定され、その他の近縁植物は除外されていることになる。トウキは主

連絡先 : 〒 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

坂上 宏

Tel : 049-279-2758 Fax : 049-285-5171 E-mail : sakagami@dent.meikai.ac.jp

〒 154-0024

東京都世田谷区三軒茶屋 2-11-24 サンタワーズ A 7F

株式会社アピカ・コーポレーション

斎田圭子

Tel: 03-3412-5988; Fax: 03-3412-7988 e-mail : saita@yamaninjin.jp

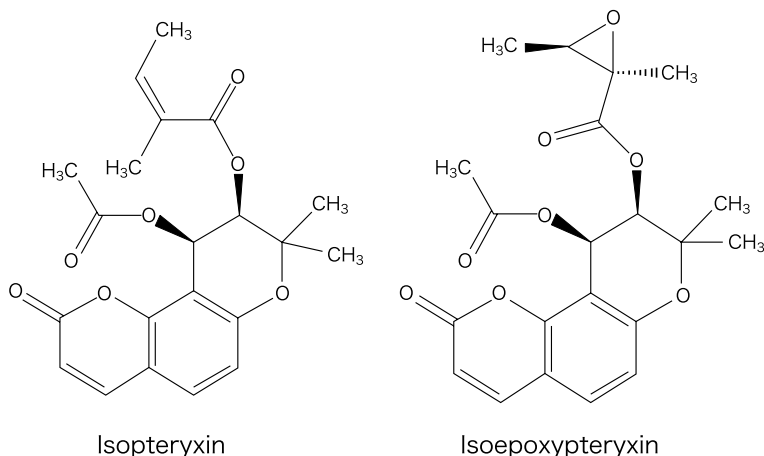


図1 *Angelica furcijuga* Kitagawa 由来のクマリン類

に江戸時代より京都・奈良で栽培されたもので、これは大和当帰と云われ、現在は、奈良・和歌山県境に近い大深地区で生産されており大深当帰とも呼ばれる。一方、ホッカイトウキは明治時代以後、大和当帰が北海道で栽培化されたものと云われ、トウキと比べ主根が太く、やや大型なのが特徴である。トウキの原種には、古来、我が国に自生する野生種として、ミヤマトウキやツクバトウキがあり、これらが長い年月の末、選別されてトウキとなったものと推察される。本稿における日本山人参と称されるイヌトウキやヒュウガトウキもこれら野生種の仲間か選別過程で出来た種類の一つと思われる。

日本山人参は、セリ科に属する多年生植物であり、イヌトウキ（学名 *Angelica shikokiana* Makino）とヒュウガトウキ（学名 *Angelica Furcijuga* Kitagawa）の2種が知られており、いずれも草丈が2 mに達する。イヌトウキは、九州・四国・近畿地方南部と幅広く自生しているのに対して、ヒュウガトウキの自生地は宮崎県北部と大分県南部に限られている。ヒュウガトウキの葉、茎、花からは、イプテリキシン（isopteryxin）やイソエポキシプテリキシン（isoepoxypteryxin, YN-1）などのクマリン類が存在することが既に報告されており（図1A）^{1~4)}、この物質の多少がイヌトウキとヒュウガトウキの分類に使用されてきた。ヒュウガトウ

キの葉 1g から、0.19 mg のイプテリキシン、3.97 mg のイソエポキシプテリキシンが含まれることが報告されている⁴⁾。

しかし、イヌトウキの地下部（根及び根茎）には、1g 中に 0.64 mg のイプテリキシン、1.96 mg のイソエポキシプテリキシンが、地上部には、1g 中、6.0 mg のイソエポキシプテリキシンが含まれていることが報告されていた⁵⁾。この結果は、イヌトウキにもヒュウガトウキとほぼ同量のイソエポキシプテリキシンが含まれていることを示しており、イソエポキシプテリキシンの含量の多寡がヒュウガトウキとの区別に妥当なものか疑問を投げかける。この点に関しては、今後の詳細な解析が必要である。

ヒュウガトウキの効能としては、ノルアドレナリンの活性の阻害、一酸化窒素（nitric oxide）の消去、ロイコトリエン B₄, C₄ の活性の抑制、アンジテオシン変換酵素の活性の阻害、血小板凝集の抑制、末梢でのインスリン活性の上昇、アルドース還元酵素の阻害、過酸化脂質の蓄積の阻害、幹細胞内の中性脂肪の代謝の促進及び肝臓内の脂肪蓄積の抑制、発ガンプロモーターの抑制、NK 細胞（ナチュラルキラー細胞）の活性化、ガン組織より生成されるトキシホルモンの活性の阻害、男性ホルモンの活性化などが報告されている⁶⁾。ヒュウガトウキの根は、2002 年 11 月、厚生労働省により医薬品の生薬

リストに加えられ、和漢医薬学会により正式に学名を「ヒュウガトウキ」に統一された。ヒュウガトウキには糖尿病や高血圧、癌、アレルギー症状の改善に驚くべき薬効があること報告されたが、一般に出回っていない。

これに対して、イヌトウキに関しては、成分分析は生物活性を調べた報告書は、上記一編しか見当たらない⁵⁾。最近、イヌトウキの根、茎、葉、種は、抗腫瘍、抗炎症、抗菌、抗アレルギー、血管拡張作用以外に、メラニン合成阻害効果を示すことが報告された⁷⁾。臨床家の間では、イヌトウキに抗糖尿作用、免疫増強作用、血圧低下作用などの望ましい効果を見出しており、現在では、「日本山人参」という商品名の健康食品として、一般の利用者が多い。

1. イヌトウキの5年根に着目して

著者の一人（斎田）は、イヌトウキの特に5年根に着目して、1993年3月“日本山人参”事業を開始した（図2）。1996年9月“日本山人参”ティーバッグの販売を開始。1997年4月日本山人参生薬研究会発足、1998年4月有限会社アピカ・コーポレーションを設立。2000年10月大手通販各社への本格営業を開始、2000年10月有限会社から株式会社化、2003年4月社屋を移転、同時に女性向けサロン「K'sサロン」の運営を開始。2003年5月不老フードとして日本山人参が、有名レストランのメニューに採用され、レストランコラボがスタート。2005

年12月大手旅行会社との「アンチエイジングパックスツアー」企画が実行された。2008年10月不老ライフを発信、衣食住を変えるライフデザインプロデュース開始。2009年4月不老フード協会設立・山人参エステサロンスタート。2009年6月miss けいこアカデミースタート。2010年1月miss けいこ協会スタート。2010年4月中女性企業家協会スタート。2010年8月美と健康飲茶協会スタート。2010年11月日本山人参協会スタート。2011年11月山田養蜂場グループビタミンライフから日本山人参青汁発売に至る。最近では、海外の病院では、糖尿病患者、癌患者、高血圧の患者の治療薬として使用している。

今回、イヌトウキの新たな作用を追及する一環として、抗ウイルス作用、各種ラジカルに対する消去作用について紹介する。

2. サンプルの調製

関東で栽培されたイヌトウキを2～4月頃採取した。蒸気滅菌後微粉碎した。日本山人参（イヌトウキ）の葉は、メッシュのパウダーおよび乾燥葉として、根は乾燥チップの原料、メッシュパウダーおよび粗く粉碎したものとしてアピカコーポレーションより供与された。サンプルは、1.39%NaHCO₃に溶かし、オートクレーブ滅菌（20分、120℃）を行ったものを実験に供した。



図2 日本山人参（イヌトウキ）の全景（A）、葉（B）、5年根（斎田社長）（C）、及びアピカ・コーポレーション（7F）のある建物（D）

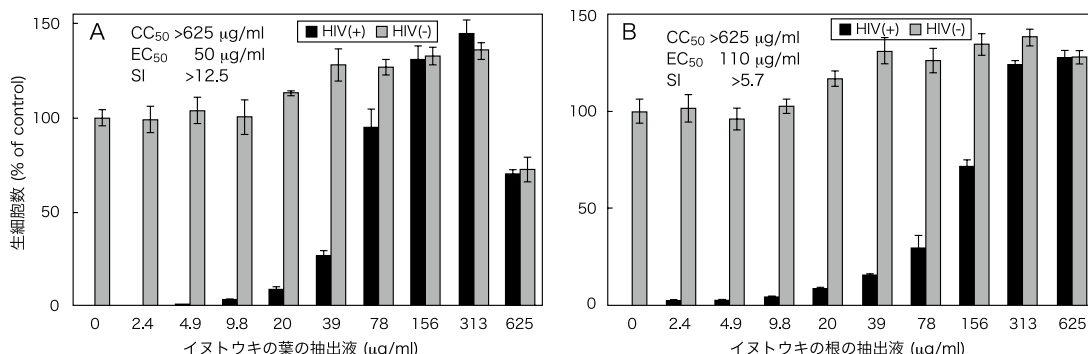


図3 イヌトウキの葉 (A) および根 (B) の抗 HIV 活性

96 穴マイクロプレートに、種々の濃度の試験物質とともに HIV 感染 MT-4 細胞 (3.0×10^4 /well, MOI:0.01) を感染直後に加える。試験物質の MT-4 細胞に対する細胞毒性を知るために、ウイルス非感染細胞を同様に種々の濃度の試験物質とともに培養を行う。CO₂ インキュベーターで 37℃ 5 日間培養した後、MTT 法で生存細胞数を測定した。抗ウイルス活性は、HIV 感染による細胞傷害を 50% protection する濃度 (EC₅₀; 50% effective concentration)、細胞毒性は試験物質による 50% 細胞傷害濃度 (CC₅₀; 50% cytotoxic concentration) でそれぞれ表現している。有効係数 (Selectivity Index; SI) は CC₅₀/EC₅₀ として計算した。

3. 抗ウイルス活性

細胞が、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) に感染すると、感染細胞の細胞膜表面に発現したウイルスの膜タンパク質の働きによって、隣接した非感染細胞との融合が形成される。日本人参は、HIV 感染による細胞変性効果を抑制した。それぞれの有効係数 (SI) は 12.5 以上、および 5.7 以上であり (図 3)、緑茶熱水抽出液 (SI<0.022)、

ウーロン茶の熱水抽出液 (SI<0.033)^{8,9)} よりも強かった (表 1)。

4. 活性酸素の消去

ヒポキサンチン-キサンチンオキシダーゼ反応で生成したスーパーオキシドアニオン、フェントン反応 (酸性条件で過酸化水素と二価の鉄化合物を触媒的に反応させる方法) で生成した

表1 イヌトウキ葉および根抽出液の抗 HIV 活性

	CC ₅₀ (µg/ml)	EC ₅₀ (µg/ml)	SI (CC ₅₀ /EC ₅₀)
イヌトウキ葉抽出液	>625	50	>12.5
イヌトウキ根抽出液	>625	110	>5.7
緑茶熱水抽出液	22	>1000	<0.022
ウーロン茶抽出液	33	>1000	<0.033
AZT (µM)	259	0.03	8558
ddC (µM)	2548	1.01	2535

表2 イヌトウキの葉および根抽出液のラジカル消去活性

	ラジカル消去活性 (IC ₅₀ : µg/ml)		
	スーパーオキシド アニオン (O ₂ ⁻)	ヒドロキシル ラジカル (・OH)	一酸化窒素 ラジカル (NO)
イヌトウキ葉抽出液	153	1167	855
イヌトウキ根抽出液	1012	1804	1700
松の実の殻アルカリ抽出液	639	858	
松かさリグニン配糖体 (Fr. VI)	71	109	
没食子酸	0.3	3	
ビタミンC	7	5	

ヒドロキシルラジカルをスピントラップ剤の DMPO で捕捉して、それぞれ、DMPO-OOH, DMPO-OH として ESR を用いてラジカル強度を測定した。NOC-7 から発生する NO ラジカルの強度は、carboxy-PTIO 存在下で測定した。イヌトウキのスーパーオキシドアニオン消去能は、松の実の殻アルカリ抽出液とほぼ同等、松かさリグニン配糖体 (Fr. VI) の約 1/10, タンニンの基本構造である没食子酸の約 1/2000, ビタミン C の約 1/100 であった。

イヌトウキのヒドロキシルラジカル消去能は、松の実の殻アルカリ抽出液の約 1/2, 松かさリグニン配糖体 (Fr. VI) の約 1/10, タンニンの基本構造である没食子酸の約 1/500, ビタミン C の約 1/200 であった (表 2)。

おわりに

イヌトウキの葉および根の抽出液は、卓越した抗 HIV 活性を示すことが判明した。これらの抗 HIV 活性 ($SI>12.5, >5.7$) は、他の植物由来のリグニン配糖体画分 ($SI=7 \sim 311$) とほぼ同等であり、ルテオリン配糖体 ($SI=2 \sim 7$)、置換基導入グルカン ($SI<1$)、タンニン類 ($SI=1-11$)、フラボノイド類 ($SI<1$)、没食子酸 ($SI<1$)、(-)-epigallocatechin 3-O-gallate (EGCG) ($SI<1$)、クルクミン ($SI<1$)、クロロフィリン ($SI=5$)、漢方

製剤 ($SI<1$) およびその構成植物抽出液 ($SI=1.3$) よりも高い⁸⁾。アルカリ抽出は、効率良く抗 HIV 物質を抽出できるものである^{9,10)}。

イヌトウキは、NO ラジカル消去能以外に、スーパーオキシドアニオンおよびヒドロキシルラジカルを消去した。これらのラジカルに対する消去能は、ラジカル種によらずほぼ同程度であった (表 2)。松の実の殻アルカリ抽出液の約 1/2, 松かさリグニン配糖体 (Fr. VI) の約 1/10, タンニンの基本構造である没食子酸の約 1/500, ビタミン C の約 1/200 であった (表 2)。ヒドロキシルラジカルは活性酸素分子種のなかでは最も反応性が高く、最も酸化力が強い。そのため、DNA のグアニンやアデニンを酸化してしまい突然変異の原因になる。イヌトウキは、若干のヒドロキシルラジカル消去活性を有するので、癌化予防に役立つ可能性がある。

著者の利益相反

坂上 宏 (株式会社アピカ・コーポレーション)

謝辞

水野敦夫先生の博士論文の内容を開示していただきました明治薬科大学の馬場正樹先生に感謝いたします。

参考文献

1. 松下洋一, 菅本和寛, 松井隆尚, 藤原将智: ヒュウガトウキ (*Angelica furcijuga* Kitagawa) 葉および茎の分離・分析, 宮崎大学工学部紀要第 38 号, 87-90, 2009.
2. Matsuda H, Morikawa T, Ohgushi T, Ishiwada T, Nishida N and Yoshikawa M: Inhibitors of nitric oxide production from the flowers of *Angelica furcijuga*: Structure of hyuganosides IV and V. *Chem Pharm Bull* **53** (4): 387-392, 2005.
3. Matsuda H, Murakami T, Nishida N, Kageura T and Yoshikawa M: Medicinal foodstuffs. XX. Vasorelaxant active constituents from the roots of *Angelica furcijuga* Kitagawa: structures of huginins A, B, C, and D. *Chem Pharm Bull* **48**: 1429-1435, 2000.
4. Matsuda H, Murakami T, Kageura T, Ninomiya K, Toguchida I, Nishida N and Yoshikawa M: Hepatoprotective and nitric oxide production inhibitory activities of coumarin and polyacetylene constituents from the roots of *Angelica furcijuga*. *Bioorg Med Chem* **8**, 2191-2196, 1998.
5. 水野敦夫, 明治薬科大学博士論文 (1994 年度)
6. 水野修一「不老長寿の神草 ヒュウガトウキ」リヨン社 2009 年 6 月 24 日
7. Mira A, Tanaka A, Tateyama Y, Kondo R and Shimizu K: Comparative biological study of roots, stems, leaves, and seeds of *Angelica shikokiana* Makino. *J Ethnopharmacol* **148**(3) 980-987, 2013.
8. Sakagami H: Biological activities and possible dental application of three major groups of polyphenols. *J Pharmacol Sci* **126**: 92-106, 2014
9. Sakagami H, Ohkoshi E, Amano S, Satoh K, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Sunaga K, Otsuki T, Ikeda H and Fukuda T: Efficient utilization of plant resources by alkaline extraction. *Altern Integr Med* **2**, 2013 ISSN:2327-5162, 2013
10. Ohno H, Miyoshi S, Araho D, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Tsuda T, Sunaga K, Amano S, Ohkoshi E, Sakagami H, Satoh K and Yamamoto M: Efficient utilization of licorice root by alkaline extraction. *In Viv* **28**, 785-794, 2014.

高リグナン含有「リグナンリッチ黒ごま[®]」の 素材紹介

ー 焙煎油の抗酸化性とマイクロパウダーの香り分析 ー

内田あゆみ (UCHIDA Ayumi)

株式会社わだまんサイエンス

Key Words：黒胡麻 リグナン ポリフェノール 抗酸化作用 機能性食品 リグナンリッチ黒ごま[®]

はじめに

ここ数年、胡麻といえば「ああ、セサミン」といわれるほど、大手企業の商品力の影響により、胡麻の機能性成分セサミンの名前は認知されてきた。ただ、世界各地において数千年にわたる食歴をもつ胡麻の種子であるが、機能性成分セサミン、リグナン類の研究はこの30年余りといわれ¹⁾、セサミンがリグナンという胡麻ポリフェノールの1つであるという消費者の認知度は低い。

2007年以来、胡麻リグナンの含量が多いミャンマー産の黒胡麻の種子について、搾油、ペースト、マイクロパウダー（微粉末）等の素材展開をしてきたので、その素材の紹介と合わせて、焙煎胡麻、搾油の抗酸化性、香りの強い微粉末の香りの成分についても報告したい。

風味よりも機能性に期待、リグナンが約2～3倍のリグナン胡麻

「リグナンリッチ黒ごま[®]」（以下リグナンゴマと記載）は、輸入商社が世界各地の胡麻の播種試験を実施したところ、同じ種子でもミャンマーのある特定の地域にリグナン類含量が高い胡麻が栽培されることを確認し、輸入を開始したことから市場展開が始まった。ミャンマーは世界でも有数の黒胡麻生産地域であり通常の胡麻も生産されているが、普通の黒胡麻は南部で生産され、リグナンゴマは北東部で栽培されている。

当初、その胡麻の用途について、創業130年の胡麻司、(株)和田萬商店により検討された際には、通常の胡麻よりポリフェノール含量が高いため、やや渋みがあり、通常のすり胡麻、いり胡麻向けには難しいという懸念が生じた。そのため、健康食品市場のカプセル用として搾油原料の販売を開始したという経緯がある。最初の製品は、自社ブランドの「三元弾」（写真1）であり、酢、胡麻、無臭ニンニクという伝統的な「元気素材」の配合製品になった。

原料名についても、上市した2007年当初は「セサミン」の認知度が高かったが、あえて胡麻由来の機能性成分をすべて含有しているというイメージを「リグナン」の成分名に託し、商標を「和田萬リグナンリッチ黒胡麻」として申請し、29類を取得した。



写真1 商品「三元弾」(株)和田萬商店

表1 リグナン胡麻と通常の胡麻との成分比較

	リグナン胡麻	通常の黒胡麻	倍率
セサミン	1.070 g	0.155 g	6.9 倍
セサモリン	0.403 g	0.145 g	2.7 倍
セサモール	0.004 g	0.002 g	2.0 倍
合計	1.477 g	0.302 g	4.8 倍

※ 100g 中の値。

試験機関：(財) 日本食品分析センター、黒胡麻：第 101030151 号、
リグナン胡麻：第 102013512 号



※右：リグナンリッチ黒ごま

写真2 リグナンリッチ黒ごまと通常の胡麻の大きさ比較

表2 リグナンリッチ黒ごま油と通常の胡麻油との成分比較

	リグナン リッチ 黒ごま油	金胡麻油	白胡麻油	黒胡麻油
セサミン	1.676g	0.523g	0.605g	0.590g
セサモリン	0.65g	0.124g	0.218g	0.306g
セサモール	0.0028g	0.004g	0.008g	0.002g
リグナン合計	2.328g	0.651g	0.831g	0.898g

※セサミン値は比色法にて測定。(成績書 NO：206090685)

試験機関：(財) 日本食品分析センター

リグナンリッチオイルのゴマリグナン値については、22 年～25 年の
実測値の 10 ロットの平均を使用。(セサミンは比色法による 7 ロット
による平均値記載) 金胡麻、白胡麻、黒胡麻油については 2006 年 9
月 20 日の実測値を使用。



※2枚にセサミン10から12mg含有

写真3 リグナンリッチ黒ごま使用胡麻クランチ

表3 リグナンリッチ黒ごま油のリグナン実測値 10 ロット分

ロット	セサモリン (比色法)	セサモール (比色法)	セサミン (比色法)	リグナン 合計	セサミン値 HPLC 法
平成 22 年 12 月	0.649	0.004	1.6	2.253	1.5
平成 23 年 2 月	0.612	0.001	1.4	2.013	1.3
平成 23 年 11 月	0.615	0.004	1.91	2.529	1.77
平成 24 年 4 月	0.638	0.003	1.87	2.511	1.79
平成 24 年 8 月	0.653	0.003	1.75	2.406	1.68
平成 24 年 9 月	0.621	0.004	1.87	2.495	1.75
平成 24 年 11 月	0.64	0.002	1.79	2.432	1.67
平成 25 年 6 月	0.713	0.002		2.385	1.67
平成 25 年 8 月	0.728	0.003		2.561	1.83
平成 25 年 12 月	0.685	0.002		2.487	1.80
平均 10 ロット	0.6554	0.0028	1.74	2.4072	1.676

22 年 12 月～25 年 12 月までの(有)堀内製油の製造ロットのリグナン値を示した。平均値は 10 ロット分により、
比色法によるセサミンは 7 ロット分の平均値を表示した。

リグナンリッチ黒ごま油の搾油法とセサミファイバーの利用

まず、企業向けの原料として上市したのは、前述の経緯からサプリメント用途の搾油である。油
の抽出方法には、有機溶剤を使って原料の繊維の中から効率よく油をすべて取り出すことができる
コストの安い方法の“ヘキサン抽出”があるが、「リグナンリッチ黒ごま油」は、当初の生産数量



写真4 (有)堀内製油の濾過器（フィルタープレス）



写真5 セサミファイバーを飼料としたセサミントンのラベル



写真6 セサミファイバー（脱し残さ）

が少ないこともあり、“古式圧搾製法”を選択した。“古式圧搾製法”は、あくまでも呼称であり、現在では2つの工場生産され、太田油脂（株）製：エキスペラー、もしくは（有）堀内製油製：スクリープレス法になる（写真4）。

この方法は、溶媒等を使用せず、原料を焙煎した後、圧力をかけてじっくり搾り出す製法で、歩留まりは30%

で良いとはいえないが、残さの搾りかすにも油分が20%以上残っていることから、油と残さ（セサミファイバー）の両方を利用できるメリットがある。その点はまた、特許製法でもある「抽出セサミン」との差別性につながった。

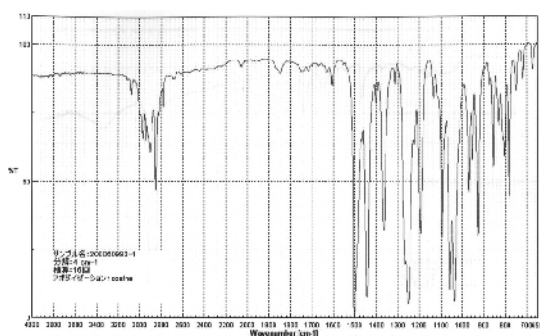
現在、この残さは、食用としてはお茶の原料として利用されているほか、養豚飼料にも使用されている。このリグナンが豊富に含まれた飼料で飼育された豚肉は、「セサミントン（豚）」という名称で販売された経緯があり（写真5）、現在では焼き肉店でもおいしい黒豚肉として販売されている。また宇治の製茶農家では、堆肥としても活用され、良い評価をいただいている（写真6）。すでにこのように活用されている残さであるが、通常の胡麻よりも脂肪が少ない原料であるため、今後はスナック等の用途や抽出原料としての期待も大きいバイプロ素材と思われる。

セサミンの多い搾油にみられる白濁や結晶

搾油原料を供給し始めた後、胡麻油にみられる白濁、結晶、場合によってはモヤ状のものが時間の経過とともに発生することが確認された（写真7）。この白濁について分析したところ、セサミン、高級脂肪酸エステル等の混合物であることがわかった（図1）。

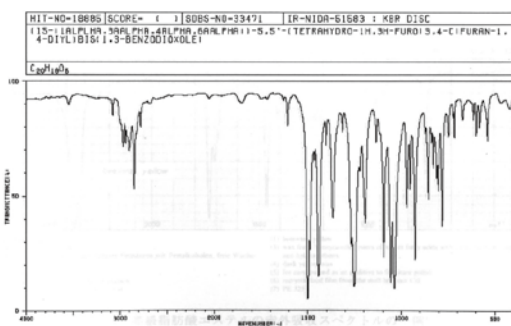
通常の胡麻油についても気温の変化や経時により結晶が発生することがあるが、この胡麻油の場合は、高いリグナン含量が白濁、結晶の要因であることが推察された。現在では、企業への供給の

リグナンリッチ黒ごま油の赤外吸収スペクトル



分析: 財)日本食品分析センター: 第208060993 2008年6月27日

セサミンの赤外吸収スペクトルの一例



搾油の静置で得られた沈殿物の赤外吸収スペクトルを測定した結果、全体的な吸収パターンはセサミンの赤外吸収スペクトルとほぼ一致した。

図1 リグナンリッチ黒ごま油とセサミンの赤外吸収スペクトル

際に胡麻油の特性として説明を行い、特にリグナンリッチ黒ごま油のみをカプセル充填するような製品の場合は、最終製品の表示へも可能な限り記載することを奨めている (写真7)。

リグナンリッチ黒ごま油を精製すると、当然ながら白濁物等は発生されないが、セサミン含量が低下するため、白濁物とリグナン含量はトレードオフの関係にあることが推定される。最近では、他の原料と懸濁、乳化した配合処方製品や、カプセル被膜を着色している製品が多くなってきたため、このような特性がマイナスにならない場合もあるが、透明オイルでの製品化の場合は、必要な表示と思われる。



化粧箱への沈殿物に関する表示例

写真7 リグナンリッチ黒ごま油の経時より発生する白濁、結晶外観

リグナン黒胡麻種子で胡麻若葉を栽培、アクトオシド含有の胡麻若葉で特許出願へ

リグナンゴマの素材展開と同時に、日本で初めてとなる胡麻若葉の栽培を開始し、この種子にあえてリグナン胡麻を使用した。当初はリグナンが多い胡麻種子であれば、その若葉の成分にも変化があるのではという漠然とした期待であったが、その後、日本大学生物資源科学部との共同研究により、通常の国産胡麻との比較において、リグナン胡麻で播種された胡麻若葉には抗酸化性の高いアクトオシド (ポリフェノール) 含有量に差があることを確認できた。また、胡麻若葉の成長丈によってアクトオシド含量が異なること、国産胡麻の胡麻若葉との含量の差の特許要件として、特許査定を受けることもできた。

焙煎した胡麻油の抗酸化性の確認

リグナンリッチ黒ごま油は当初より「焙煎胡麻油」として開発されたが、市場には焙煎しない「生搾り」というコンセプトの搾油も存在している。焙煎については、開発時の胡麻風味や香りへの強い「こだわり」があったが、抗酸化性の面でもメリットがある。実際に天ぷら屋では経験上、油の

コシの強さ、酸化抑制効果、もちろん胡麻の香味を期待して、胡麻油を綿実油、サラダ油等にブレンドしている²⁾。

焙煎した胡麻油は、焙煎しない胡麻油に比べて抗酸化性が高く、これはリグナンの一種のセサモリンが焙煎を通して分解によって生じる抗酸化性物質のセサモールや、焙煎により生じる胡麻の褐変物質メラノイジン成分が関与し、これがフライ後の油の酸化安定性やフライ食品の酸化、劣化防止に寄与することが報告されている³⁾。そこで、実際に通常の焙煎胡麻と「リグナンリッチ黒ごま」(種子)と、さらにリグナンリッチ黒ごま油についても焙煎、未焙煎の抗酸化性を比較し、その差について数値化できないかを試みた。

胡麻種子の ORAC 法での測定結果

胡麻種子は金胡麻、通常のミャンマー産黒胡麻、焙煎リグナンリッチ黒ごま油、未焙煎リグナンリッチ黒ごま油を ORAC 法で評価し、結果を表 4 に示した。

ORAC 法は、ラジカル発生剤として AAPH (2,2'-Azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride) を用いる方法である。発生したラジカルにより蛍光物質であるフルオレセインを混合すると、AAPH から発生したラジカルによってフルオレセインが分解され、その蛍光強度は弱くなるが、測定する抗酸化物質の蛍光強度の維持時間を測定することによりその抗酸化力を評価する。抗酸化力は抗酸化物質の一種である Trolox 量 (μmol) に換算して算出し単位は μmolTE/g を用いる。これはアメリカ農務省 (USDA) で開発された抗酸化力評価法だが、今回は 50% エタノールでの抽出液について測定を行った。実際の食品の測定値を表 5 に示した⁴⁾。

抗酸化性の評価については ORAC 法でも他の DPPH 法や、スーパーオキシド消去活性も同様にすべての活性酸素種の抗酸化力を測定することはできないものの、他の方法のようにラジカルそのものを測定するのではなく、活性酸素によりアタックされた物質の変化を測定するので、生体内での活性酸素の影響を評価できると考えられている⁴⁾。

結果として、通常の胡麻とリグナン胡麻では ORAC 法による差が確認されたものの、同じリグナン胡麻では焙煎と未焙煎による差が確認できなかった。この理由として、50% エタノールでは抽出されない胡麻由来の脂溶性の抗酸化物質の存在が要因の 1 つとして推定される。

表 4 リグナン胡麻、通常の胡麻の ORAC 値
(Oxygen Radical Absorbance Capacity 活性酸素吸収能力) の比較

	ORAC 値 (μmol TE/g)
ミャンマー産黒胡麻 (焙煎)	31
リグナンリッチ黒ごま (未焙煎)	110
リグナンリッチ黒ごま (焙煎)	110
金胡麻 (焙煎)	39

抽出液に 50% エタノールを用いた、参考文献 Wu, X., et al., Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States. J Agric Food Chem, 2004. 52(12): p. 4026-37. 1 μmol の Trolox が示す活性を単位とした。(成績書 NO:12096572001・12096572203, 2012 年 10 月 3 日, 12031567002, 2012 年 4 月 5 日)

表 5 食品の ORAC 値 (50% エタノール法)⁴⁾

黒ゴマ黄な粉	63
カレー粉	300
山椒	1060
シナモン	547
唐辛子	94
インスタントコーヒー	1753
パセリ	783
ココア	582
黒豆	88
アーモンド	21
みそ	81
レーズン	37

未焙煎、焙煎油での抗酸化性は DPPH 法で評価

上述したようにリグナンリッチ黒ごま種子の未焙煎、焙煎での抗酸化性については差が確認できなかったため、搾油自体について DPPH 法を用いて評価した。

試験方法：安定な DPPH ラジカルは紫色に呈色しているが、抗酸化物質が DPPH ラジカルを消去することで退色することを利用し、抗酸化物質の抗酸化性の強さを、相対比較した。抗酸化性が強いほど、ラジカル物質の残存が少なくなり退色するため、その色調を吸光度としてコントロールと比較した。

結果として、DPPH 試薬 100 μ L 添加の場合のラジカル消去率は焙煎胡麻 81%，未焙煎 56% で、焙煎胡麻油は未焙煎胡麻油に対して 145%（1.45 倍）の抗酸化活性が確認された（図 2）。また、DPPH 試薬 150 μ L 添加の場合のラジカル消去率は焙煎胡麻 85%，未焙煎 72% で焙煎胡麻は未焙煎胡麻に対して 118% の活性が確認できた。

また、異なる試験では、焙煎胡麻、生絞り胡麻を 10% 数種の油に添加して、POV を確認しているが、表 6 のようにサラダ油と天ぷら油にはその効果が認められている。さらに辻原命子らは焙

煎胡麻油の熱メタノール抽出物に未焙煎のそれに対してラットの血清脂質トリグリセライドの有意な低下作用を確認しており、その原因として褐変物質メラノイジン等の影響を指摘している⁵⁾。

これらの結果から、油の物性としての抗酸化性と生体への機能性が示唆されるが、現在は主に製品の酸化防止を目的に大豆の真空フライの一部にリグナンリッチ黒ごま油を使用した商品を開発中である。今後は、このような特性を生かした食用のドレッシングや、揚げ菓子、スナック等へ利用した商品の開発も期待したい。

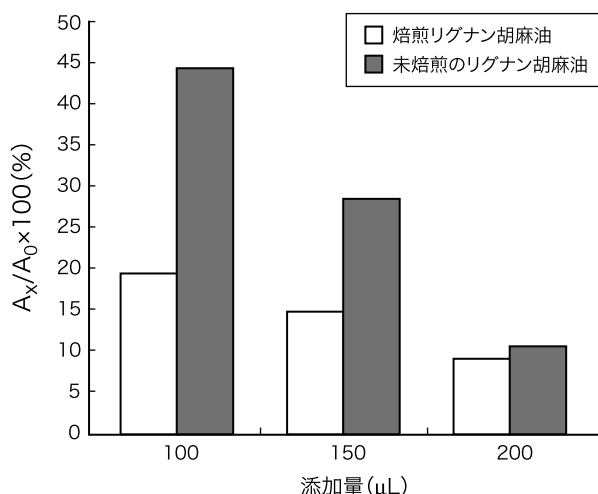


図 2 DPPH ラジカル消去活性の結果（DPPH ラジカル残存率）

試験方法：400 μ mol DPPH のエタノール溶液 5 ml、0.2 mol/1MES 緩衝液（pH 6.0）5 ml 及び 50% エタノール 10ml を混合して DPPH 溶液を調整した。DPPH 溶液に検体として未焙煎、焙煎リグナンリッチ黒ごま油をそれぞれ 100, 150, および 200 μ l 加えたものを試験溶液とした。試験溶液を 20 分室温で攪拌後、遠心分離し得られた DPPH 溶液層の吸光度 520 nm を測定した。対照試験は、検体を加えない DPPH 溶液とした。対照試験吸光度（ A_0 ）と、試験溶液の吸光度（ A_x ）の相対比（ $A_x/A_0 \times 100$ ）で DPPH ラジカル消去活性を評価した（一般財団法人日本食品分析センター：成績書 NO：12110043001-01 2012 年 11 月 14 日）

表 6 各種の油に胡麻油を 10% 添加して、62 日後の POV を比較した実験結果（meq/kg）

	焙煎胡麻油	生搾り胡麻油	サラダオイル	てんぷら油	コーン油	紅花油
対照	4.65	8.57	14.81	11.28	4.67	156.15
10% 焙煎胡麻油			3.87	3.15	3.95	123.5
10% 生搾り胡麻油			5.07	3.48	3.75	138.25

引用：東海女子短期大学紀要 18, 33-40, 1992, 胡麻と胡麻油の食用油脂におよぼす酸化抑制効果：第 1 報 食用油の保存による過酸化物質の変動。加藤信子，上野良光より

リグナンゴマをペーストへ セサミン値の規格化

搾油上市の次の段階として、ペーストについてもセサミン、リグナン値を規格化した。胡麻ペーストのみならず、すでにドレッシング、調味料、菓子類（ようかん、チョコレート、キャンデー）をはじめ、さまざまな食品に利用されているが、(株)和田萬商店の製法の特徴であるメッシュの細かさを生かしたサプリメント用途、カプセルへの添加を目的として、セサミン含量を0.8%で規格した。

和田萬商店のペーストの滑らかさの秘訣は、セラミック樹脂での粉碎回数にある。1回に7kg程度の胡麻を、5～7回磨砕して滑らかなペーストにする。その粒子は、細かい部分で60～80ミクロンと0.5ミリのシャープペンの10分の1となる。(原料の実測値としては100メッシュ約70%パス)そのため、カプセルへの充填に必要な80メッシュ以上というメッシュにもクリアされ、現在では、カプセル用途以外にも胡麻ようかん、クランチ等にも使用されている(表7)。

表7 ゴマペーストの用途例

用途例・最終製品	黒胡麻ペースト	リグナンリッチ黒ごま	金胡麻ペースト
乳製品・アイスクリーム等	○	-	○
ヨーグルトソース・キャンデー・キャラメル	◎黒いり、すり胡麻と一緒に	○	◎金すり胡麻と一緒に
胡麻ドレッシング	-	○	◎金すり胡麻と一緒に
ブディング	○	○金胡麻と併用	○単独で約20%前後
小豆餡、汁粉	○餡の10～20%	○餡の10～20%	-
焼き菓子・クレープ等	◎生地に10～20%配合	-	◎生地に5～10%前後
セサミン規格値	-	0.8%	実測値0.4%(規格値なし)

凍結粉碎によるマイクロパウダーを顆粒飲料へ

搾油、ペーストを素材展開していく中で健康食品市場においては、錠剤、顆粒への胡麻の需要、それも粉末状態の原料のニーズが確認されたため、微粉碎の凍結粉末を2013年に上市した(写真8,9)。

胡麻は50%以上が油脂であり、通常の方法で粉碎するとペースト化してしまうため、凍結粉碎という方法をとった。この凍結粉碎法は、すでにコーヒー豆については、味と香り、色調の良さが確認されているが(図3)、リグ

ナンゴママイクロパウダーについても、際立った香りの強さ、溶解時における胡麻風味の強さが感じられた。そのため、アルファ・モス・ジャパン(株)の協力のもと、通常のすり胡麻、ペースト、金すり胡麻と比べた香りの強さ、種類について分析をしたところ興味深い結果となった(図4～図6)。

ペーストや市販の黒すり胡麻に共通される香りの成分としては、焦げ臭、果実、スパイス用の香りの2-methylpropanal、ナッ

スムージー、スープ、デザートへ利用可能なリグナンリッチ黒ごまマイクロパウダー



写真8 リグナンリッチ黒ごまマイクロパウダーの利用例

ツローストココアの香りの 2-Ethyl-6-methylpyrazine, カaramel, ココア, ナッツ, ピーナッツバター臭の 2,3-dimethylpyrazine, 殻斗果, 油脂様, 果実様の香りの Hexanal, 果実, 青草, 甘い香りの pentanol 等であることが確認できたが, これらの胡麻の特徴的な香り成分が同じ胡麻のペースト, 市販のすり胡麻, また「手すり」より多く, 香氣成分の数値では約 2 ～ 数倍に相当することが確認された。(表中に, 香氣成分の倍率を記載した。)

これらの試験により, 同じリグナンゴマでも粉碎方法やメッシュの差によって含量差が生じることがわかり, 特に香氣成分の量については, マイクロパウダーとの差が明らかになった。ただし, 同じ香氣成分の試験で, マイクロパウダーの加速 1 ～ 2 カ月のビニール袋での保存品については, これらの特有成分について低下が見られた。マイクロパウダーの強い香氣成分の保

持, 安定性が品質管理上の重要なポイントであるため, マイクロパウダーは, 粉碎後 5 kg 単位でアルミ袋に密閉され, 脱酸素剤を封入したうえで流通されている。

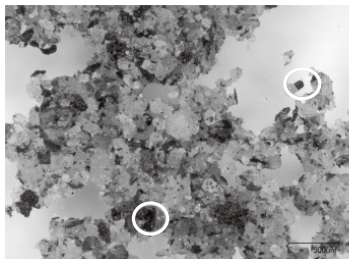
このような強い香りや水へ懸濁できる利点を生かした商品形態として, 大豆顆粒飲料, 胡麻風味粉末飲料への使用が増えつつあるが, 今後は強い香りの保持ができる形態として, スープや調味料, 菓子等にも応用が期待できる。錠剤向けとしては, 胡麻種子中のおよそ 50% が油脂であるため, バルク製品へは 40% 程度の配合が可能であるが, ハードカプセルへの配合は流動性を考慮した配合もしくは顆粒化することが必要になる。

ゴマリグナンを「胡麻」で摂取する利点

井出らは, セサミン・エピセサミンの抽出混合品を用いてその生理作用を報告している。その一つとして, ラットを用いた実験によりセサミンが肝臓の脂肪酸酸化と合成系に影響を及ぼすことである。

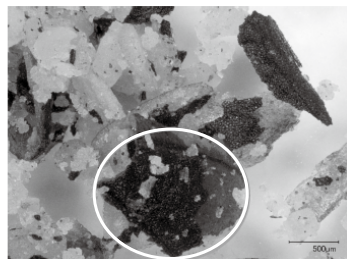
ゴマに含まれるリグナンは, セサミン, セサモリン, およびセサミノールであるが, エピセサミ

＜リグナンリッチ黒ごまマイクロパウダー＞



○ 種皮部分

＜市販の黒すり胡麻＞



100倍拡大画像

写真 9 市販すり胡麻とマイクロパウダーの粉碎状態の比較

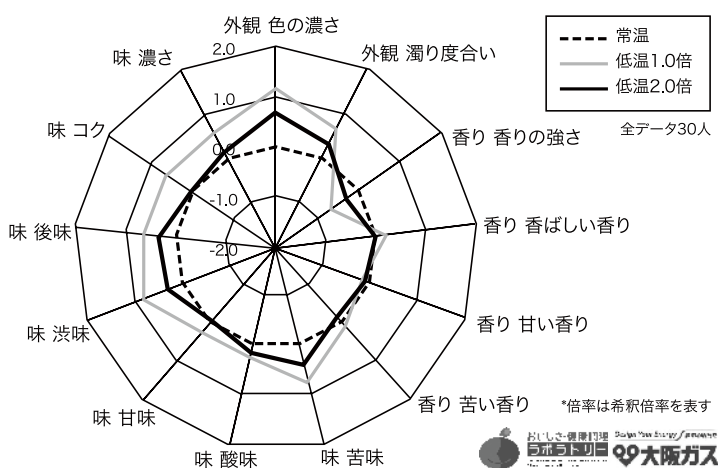


図 3 低温凍結粉碎と常温粉碎によるコーヒー豆の官能テスト

コーヒー豆の粉碎法による比較では, 低温凍結粉碎品の 2 倍の希釈が常温粉碎品と同等の「味わい」であることが評価されている。比表面積が多く, 細胞壁が破砕されているため, 味わい, 外観で好評価を得ている。(大阪ガス株式会社 エネルギー技術研究所調べ)

香りの成分	香りの表現	香気成分の倍率
2-methylbutanal	アーモンド、ココア、強い焦げ臭	約 1.5 倍
pentanol	果実、青草、甘い	約 1.2 倍
hexan-2-one	シナモン、エーテル、果実	
2-Ethyl-6-methylpyrazine	ナッツ、ロースト、ココア	約 1.1 倍
2-Octanol	油脂、マッシュルーム	約 1/5
1- (2-furanylmethyl) -1H-pyrrole	野菜様	
dimethyl sulfide	キャベツ、硫黄、野菜スープ	約 3/5
2-methylpropanal	焦げ臭、果実、スパイス様	約 2 倍
Ethanol	アルコール、刺激臭、甘い	約 4.3 倍

※倍率は、マイクロパウダーと対照品への香気成分の倍率を記載した。(図4～6共通)

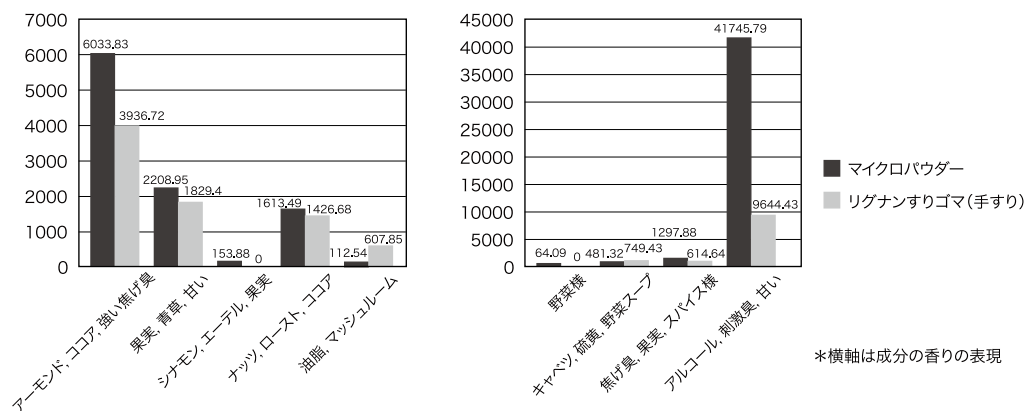


図4 マイクロパウダーと手すりのリグナンゴマの香り分析比較

香りの成分	香りの表現	香気成分の倍率
Allyl mercaptan	硫黄	
pentanol	果実、青草、甘い	3 倍
Hexanal	殻斗果、油脂様、果実様	3 倍
3-Nonanone	花様	
dimethyl sulfide	キャベツ、硫黄、野菜スープ	
2-methylpropanal	焦げ臭、果実、スパイス様	約 2.9 倍
hexan-2-one	シナモン、エーテル、果実	
2-Ethyl-6-methylpyrazine	ナッツ、ロースト、ココア	約 1.9 倍
2,3-dimethylpyrazine	カラメル、ココア、ナッツ、ピーナッツバター	

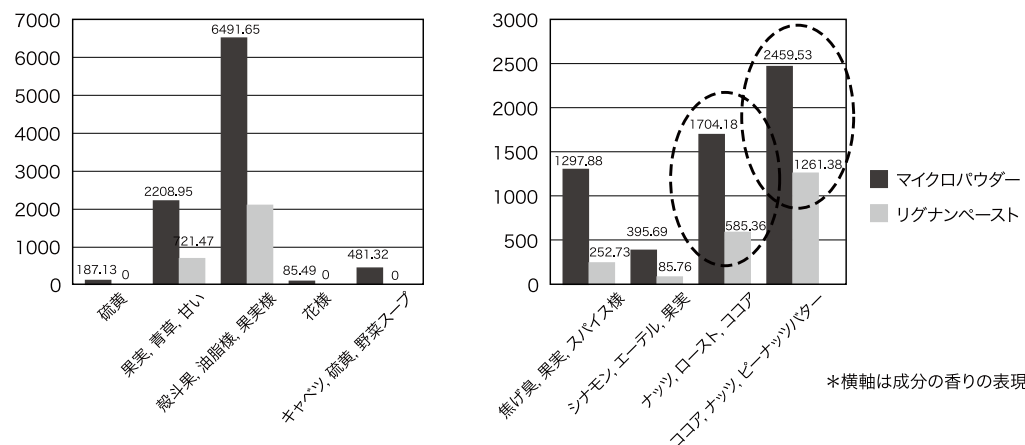


図5 マイクロパウダーとリグナンペーストの香り分析比較

香りの成分	香りの表現	香気成分の倍率
3-Nonanone	花様	
dimethyl sulfide	キャベツ, 硫黄, 野菜スープ	
2-methylpropanal	焦げ臭, 果実, スパイス様	約 2.6 倍
Allyl mercaptan	硫黄	
Butyl acetate	果実, 苦い, 青草, バナナ	
2-Ethyl-6-methylpyrazine	ナッツ, ロースト, ココア	約 2.9 倍
2,3-dimethylpyrazine	カaramel, ココア, ナッツ, ピーナッツバター	約 3.5 倍
2-ethyl-3,6-dimethylpyrazine	焦げ臭, ナッツ, ロースト	約 2.3 倍
2-Methyl-6-vinylpyrazine	ヘーゼルナッツ, ロースト	約 2.2 倍

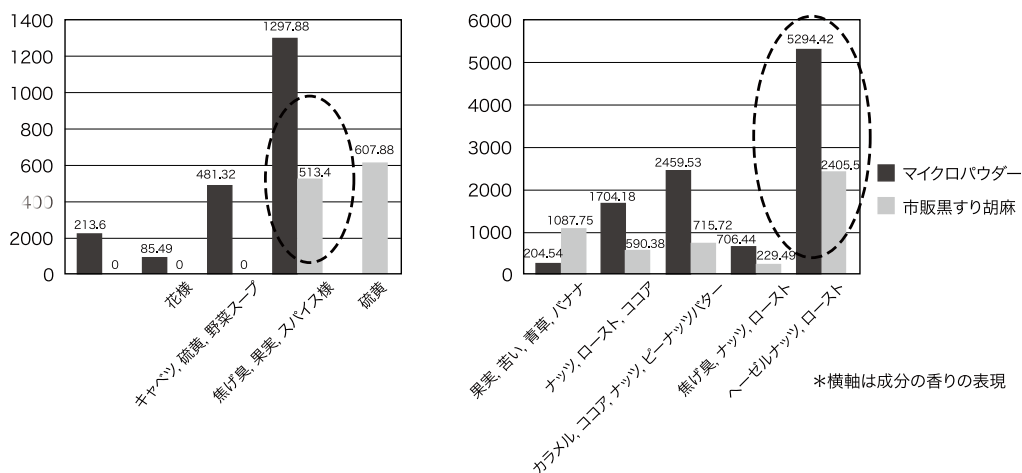


図6 マイクロパウダーと市販黒すり胡麻の香り分析比較

分析機関：アルファ・モス・ジャパン（株）

分析機器と分析：フラッシュ GC ノーズ HERACLES II（本体：Heracles II ソフトウェア：AlphaSoft V12.4, ヘッドスペースオートサンプラ：HS100, 使用したカラム カラム 1:MXT-5（微極性）, 直径 180 μm, 長さ 10m, カラム 2: MXT-WAX（高極性）直径 180 μm, 長さ 10m）

分析方法：サンプル調製→インキュベーション→サンプリング→分析→解析

グラフ横軸の香の表現は 4750 報の科学論文をもとに作成された「保持指標 & においライブラリ AroChemBase」（アルファ・モス・ジャパン株式会社）を参照（図4～参考図共通）

ン/セサミン混合物で観察される脂肪酸酸化誘導作用は主にエピセサミンであり、またセサモリンがセサミンと比較して同作用が強いことも観察されている⁶⁾。

セサミンはラット肝臓の脂肪分解を促進し、反対に脂肪の生成を抑制した。このような変化により肝臓での脂肪合成が抑制され、血液中の脂質濃度が低下することを示した。さらに、この脂質代謝の変動は、関与する代謝系を制御する転写因子の活性化や抑制を介して発現することが報告されている。また、このような肝臓脂肪酸代謝変化に伴うリポ蛋白質合成抑制が、リグナンの血清脂質低下作用の大きな原因と指摘している。加えて、ゴマ種子をラットに与えた場合にも各種リグナン投与時に見られる効果が再現され、さらに育種により開発された「高リグナン胡麻」が一般栽培種と比較して強く肝臓脂肪酸酸化活性を増加させ、血液脂肪濃度を低下させることも明らかにしている。

これらの結果は、胡麻の各機能性成分の単体での生体への効果がまだ解明される予知があることを示している。それとともに、リグナンが豊富なりグナンリッチ黒ごまのみならず、これまで数千年来食されている「通常の胡麻種子」の健康効果をも示唆するものとして勇気づけられる。

参考文献

1. 福田 靖子：伝統食品「ゴマ」の調理加工からみた健康増進機能，日本調理科学会誌，Vol.40(5): 297-304, 2007.
2. 福田 靖子：科学でひらくゴマの世界，建帛社．
3. ゴマの科学，焙煎ゴマ油の抗酸化性．朝倉書店．
4. 高橋 有志：ORAC による食品の抗酸化評価について．でん粉と食品，第 37 号，2012.
5. 辻原 命子，福田 靖子：未焙煎・未焙煎ゴマ油の熱メタノール抽出物投与ラットにおける脂質過酸化抑制効果．名古屋女子大学紀要第 52 号（家・自），67-76, 2006.
6. 井手 隆：特集：食品と疾病 - セサミン / ゴマリグナン，ゴマリグナンの脂肪酸代謝への影響．Functional Food, Vol.7(2), 2013.

■リグナンリッチ 黒胡麻マイクロパウダー

(60 メッシュ 90%パス セサミン 0.8%)

「通常のすりごまより香りが広がる
セサミンリッチな黒胡麻です。」

～プロテイン飲料、菓子、スープ、トッピング等へ～

■胡麻若葉末

●有機認定（島根産）
●九州産（鹿児島、熊本）

※特許査定を受けました

※急性毒性、変異原性試験、ORAC 値測定

リグナンリッチ黒ごま油
(セサミン規格値 1.2%)

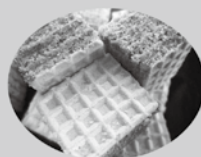
リグナンリッチ黒ごまペースト
(セサミン規格値 0.8%)

リグナンリッチ黒いりごまほか
国産胡麻、発酵胡麻等

■富山産エンレイ種 脱臭大豆粉末

- ・胡麻若葉青汁の苦味軽減、
マスキングにもお奨めです
他、「エンレイ種大豆真空フライ」
スナック、シリアルバー素材へ

エンレイ種黄な粉使用
ウエハース



発売元：サンエイコーポレーション株式会社



胡麻を通じて健康を科学する
～香と機能、個性ある胡麻をお届けします～

株式会社 **わだまんサイエンス**

本社 〒604-0845 京都市中京区烏丸御池上る二条殿町 546
TEL / 075-222-7318 FAX / 075-222-0318
<http://www.wadaman-s.com/>

野山の花

— 身近な山野草の食効・薬効 —

城西大学薬学部 白瀧 義明 (SHIRATAKI Yoshiaki)

カタクリ *Erythronium japonicum* Dence. (ユリ科 Liliaceae)

皆様ご存知の片栗粉ですが、今ではバレイショデンプンの袋詰めが店先に並んでいることが多いですね。しかし、もとは写真のようにまるでバレリーナが踊っているような花を咲かせ、春の妖精とでも言えるこの植物の鱗茎から得ました。手で引き抜くと茎の途中で契れてしまいますから掘り取ってデンプンを得るには大変な手作業が必要ですが、最近は山菜として地上部(葉)がスーパーマーケットなどで売られています。若葉を熱湯にさっとくぐらせ浸し物、和え物にすると美味しいそうです。

薬用としては鱗茎を使います。これから得たデンプンをすり傷、できもの、湿疹などの治療目的で患部にふりかけたり糊液を緩和剤、下剤、滋養強壮剤に用いるほか、丸剤や錠剤の賦形剤にも利用されました。

本植物は古名をカタカゴ(堅香子)と言い、花の形が傾いた籠のような形をしていることから付けられたのだろつとされています。万葉集には大伴家持が詠んだという「物部の八十おとめらが汲みまがふ寺井の上の堅香子(カタカゴ)の花」の有名な歌があり、早春、清水を汲みながら談笑する乙女とカタクリを歌っているそうです。

本植物は芽吹き前の落葉広葉樹林に生え、葉は普通2枚葉で他の植物が茂る前に枯れてしまいます。このような植物を早春季植物(スプリング・エフェメラル)といい、生命力の弱い植物の生き残り戦略の一つです。又、種子にはエライオソームという蟻の好きな芳香性のある脂肪酸などが含まれていて、蟻の力を借りて子孫を残す仕組みになっています。発芽してから花が咲くまでに7~8年もの年月がかかり、それまでは一枚葉で過ごします。最近は自然破壊が進み野山でカタクリの花を見かける事がめっきり少なくなりましたが、10年程前、埼玉県小川町の白石峠~笠山で見たカタクリの群落はとても見事なものでした。



連載

健康食品の素材についてエビデンススペースでご紹介します。

健康食品の エビデンス

濱舘 直史 / 濱舘学術事務所

第1回

健康食品について考える

この連載を通して、サイエンスを用いた「エビデンス」に基づきながら、健康食品について読者の皆様と一緒に考えていければと思っています。不足な点もあるかと思いますが、ぜひご意見などをしていただきながら、連載を進めていけたらと思っています。記念すべき第1回目は、健康食品について大きな枠組で執筆させていただき、第2回より健康食品の各素材についてご紹介していきたいと考えています。

まず、健康食品に望むことは何でしょうか。「健康になりたい」「疲れをとりたい」「元気でいたい」「足りないものを補いたい」「余分なものを減らしたい」などでしょうか。これらは大きく考えると「健康増進」といえると思います。「健康増進」の基本は「食事」「運動」「睡眠」にあることは言うまでもありませんが、ヒトの体は「バランス」で成り立っており、生命活動に必須な水であっても飲み過ぎれば生命の危機を招きますし、エネルギーが不足しても生命の危機を招きます。そのため、健康増進には「食事」「運動」「睡眠」の「バランス」を整えることが重要です。ただ、頭ではわかっている、忙しい現代人にとっては、健康増進の基本である「食事」「運動」「睡眠」を毎日の生活の中で「バランス」良く保ち続けることには困難が多くあります。事実、豊かな日本においても生活習慣病などが多くあることは、それを象徴するものではないでしょうか。

2010年厚生労働省のデータでは、日本人の「平均寿命」は男性79.55年、女性86.30年であり、「健康寿命」は男性70.42年、女性73.62年と示されており、平均寿命と健康寿命の差は男性9.13

年、女性12.68年です。また、「健康寿命」について、2001年と2010年を比べると、男性は69.40年から70.42年へと1.02年、女性は72.65年から73.62年と0.97年延びています。一方、「平均寿命」をみると、同期間において、男性は78.07年から79.55年へと1.48年、女性は84.93年から86.30年へと1.37年延びています¹⁾。また、国立社会保障・人口問題研究所によると、2013年から2022年にかけて、「平均寿命」は死亡中位の男性では80.09年から81.15年へと1.06年、女性では86.80年から87.87年へと1.07年とさらに延びることが予測されています²⁾。今後、こうした平均寿命の延伸とともに、健康な期間だけではなく、不健康な期間も延びることが予想されることから、「平均寿命」と「健康寿命」の「差」を短縮することは、個人の生活の質(QOL)の低下を防ぐ観点に加えて、社会的負担を軽減する観点からも重要です。この「差」を短縮するためにも「健康増進」は重要なキーワードとなっています。

近年、「食事」「運動」「睡眠」を中心とした分野で「バランス」を整えるために多くの試みがされています。その中のひとつとして、「食事」のバランスを整えるために健康食品を活用することには大きな可能性があり、2014年「二人以上世帯」における健康保持用摂取品支出の1～12月累計は14,157円というデータ³⁾からも、「健康増進」のために健康食品・サプリメントを使用することもあり一般的になってきていることがわかります。現在、健康食品・サプリメントは、薬局・ドラッグストアのみならず、スーパーやコンビニエンスストアなどでも販売し、消費者の自己判断で気軽に購入できます。しかしながら、その手に取った

埼玉県出身。北海道大学大学院医学研究科博士課程修了。専門分野は天然物化学、循環器薬理学、神経薬理学。健康食品会社にて研究開発部門の創設に携わり、健康食品の安全性・有効性の評価を担当。現在は濱館学術事務所を設立し、健康食品関連企業向けの学術・研究開発をサポートするコンサルタント業務を行っている。



健康食品の働きについて良く知らないというのが現状ではないでしょうか。そのため、自分が期待している効果と手にした健康食品との間に「ミスマッチ」が多く生じているように感じています。このような「ミスマッチ」を解消するために、インターネット上でアンケートに回答することにより適した健康食品を提案するしくみや、遺伝子検査を行い、その人に必要な健康食品を提案するしくみなどが市場に導入され始めています。このような取り組みの基礎となる、健康食品を用いるうえで大切なことは「バランス」を整えるために正しく自分の状態を理解することに加えて、手に取った健康食品の働きを理解したうえで、適切に用いることにあると思います。

健康食品の働きを理解するためには、サイエンスを用いた「エビデンス」を良く知る必要があります。「エビデンス」は科学的根拠と訳されますが、医療分野において経験を基にした医療から科学的根拠を基にした医療（エビデンス・ベースド・メディシン：EBM）を重視する流れの中で注目されるようになりました。健康食品の有効性評価に関する研究と薬の有効性評価に関する研究には少し違いがあり、薬の有効性評価に用いる研究方法をそのまま利用することには限界があると思います。その理由としては、「治療」と「予防」の違いがあげられます。たとえば、「治療」の対象者は病気の人ですが、「予防」の対象者は健康な人もしくは未病の人です。加えて、健康食品は食品という性質上、効果が穏やかなものが多く、その効果を確認するためには

長期間の観察が必要となる傾向があります。また、健康食品には有効成分が単一成分ではないことが多くあり、その体内動態や作用メカニズムを追究することが困難であることもあります。これらの理由から、評価するための研究方法にも発展が必要であり、現状で健康食品の有効性を評価するための情報が十分にあるとはいえない状況であるように感じることもあります。健康食品に関する研究は日々進歩を続けており、生活の質（QOL）調査票による評価を活用するなど科学的に評価するための情報は確実に増えてきています。現在あるこれらの情報を知り、正しく理解することは「健康増進」に役立つと私は思います。そのため、この連載の題名を「健康食品のエビデンス」として、健康食品の素材や成分を題材に取り上げて、皆様といっしょに「健康食品のエビデンス」について学んでいくことで、「健康増進」に繋がればと考えています。

参考文献

1. 厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会・次期国民健康づくり運動プラン策定専門委員会、健康日本 21（第二次）の推進に関する参考資料，p25，平成 24 年 4 月。
2. 国立社会保障・人口問題研究所、日本の将来推計人口（平成 24 年 1 月推計），38p。
3. 総務省統計局、家計調査（二人以上の世帯）平成 26 年（2014 年）12 月分速報，平成 27 年 1 月 30 日公表

「ヒアルロン酸機能性研究会」設立について

「ヒアルロン酸機能性研究会」設立に関する記者説明会が行われました。(2015年3月19日)

このたび、近年注目を集めている機能性素材「ヒアルロン酸」に関する研究を推進し、その成果を生活に役立てることを目的として、「ヒアルロン酸機能性研究会」(会長:矢澤一良 早稲田大学 ナノ理工学研究機構 規範科学総合研究所 ヘルスフード科学部門 研究院教授)が設立されました。

「ヒアルロン酸機能性研究会」は、ヒアルロン酸に関する研究活動を研究者相互の交流促進により活性化することで、その機能性をさらに追究すること、そしてその研究成果を広く一般に周知することで消費者のQOL (Quality of Life) 向上に役立てることを目的としています。

今後の活動としては、シンポジウムを開催し、医薬品、化粧品、食品および基礎研究の各分野から演題を選定し、ヒアルロン酸の機能性に関する活発な議論の場をもつ予定にしています。

今後、学会会員、一般会員、賛助会員を募集していきます(お問合せ先は研究会事務局080-8060-1990 まで)。

「ヒアルロン酸」について

ヒアルロン酸は、ニワトリの鶏冠(トサカ)に多く含まれており、古くからフランスや中国などでは、「うるおい」をもたらす美容食として鶏冠を食してきた歴史があります。人間の体の中では、ヒアルロン酸は主に皮膚や関節液中に含まれ、肌の乾燥を防いだり、関節の働きを良くするなどの役割を果たしています。



「ヒアルロン酸」の活用状況

このようなヒアルロン酸は、医薬品、化粧品、食品など様々な分野で活用されており、機能性に関するエビデンスも数多く報告されています。

分 野	種 類	用 途
医薬品分野	関節用注射剤 白内障手術用補助剤	炎症及び変性変化の抑制効果 粘弾性の利用
	目薬	角膜上皮創傷治癒効果
	乾燥性皮膚用外用剤	保湿効果
化粧品分野	基礎化粧品 リップクリーム ヘアケア関連商品	皮膚の表面に塗ることによって、皮膚の上で水分を含んだ膜を作ります。 皮膚上に保水・保護膜を形成することで、皮膚の水分蒸散は抑えられ、 皮膚の潤いを保ちます。 一般的な保湿剤(グリセリン)に比べて、湿度の影響を受けにくい特長を持ちます。
食品分野	サプリメント、 ドリンク剤、デザート、 飲料、飴、ガム	摂取により、肌水分が上昇し、キメも細かくなります。

「ヒアルロン酸」の可能性

すでに多くの分野で広く活用されているヒアルロン酸ですが、ヒアルロン酸の機能性に関する臨床研究や、作用機序解明等の基礎的研究は未だ十分な量とは言い難く、さらなる研究の積み重ねが求められます。また、医薬品、化粧品、食品の各分野で数多くの使用経験があり、高い安全性が見込まれるヒアルロン酸のような素材には、新たな機能性の発見に対する期待も寄せられています。

近年の生活環境の変化により、変形性膝関節症、ドライアイ、乾燥肌など、これまで顕在化していなかった身体の「うるおい不足」がもたらすQOLの低下に関心が寄せられています。健康寿命を長くしたい、QOLをさらに向上させたいという願いは、平均寿命が伸長し続けている今日、これまでも増して重要な課題となってきております。

ヒアルロン酸は、加齢とともに減少してしまいます。食品分野においては、機能性表示食品としての活用も見込まれており、これからのヒアルロン酸に関する研究の推進やその成果の認知拡大が、人々の「健やかな生活」の実現に大きな役割を果たすものと期待されています。

ヒアルロン酸とは？

保水性に優れた、糖質の一種です。ヒトでは皮膚や目などに含まれ、みずみずしさや、しなやかさをつくり出しています。特に皮膚には体の中にある半分のヒアルロン酸が存在し、またヒアルロン酸を食べることで肌の水分量が向上することを示すデータも得られています。さらに、ヒアルロン酸は水に溶かすと粘性の高い液となり、膝の中でクッションの役目や潤滑剤の役目を果たしています。

工業的には鶏のトサカからの抽出法や、微生物による発酵法によって生産されています。

<主な用途>

医薬品…関節用注射剤、点眼薬等

化粧品…化粧水、美容液、

食品……サプリメント、ドリンク類、加工食品等

本ニュースリリースに関するお問い合わせは：
ヒアルロン酸機能性研究会 事務局
東京都中央区日本橋京橋 2-5-3 小森ビル 4 階
TEL：080-8060-1990 E-mail：hfahfa-info@hyaluronan.jp

トレハ[®]が麺と料理にできること — イタリア料理での活用事例 — 株式会社林原

2015年3月24日に、『トレハ[®]が麺と料理にできること — イタリア料理での活用事例 —』と題したプレスセミナーが東京青山のレストラン イル デジデリオ（東京都港区南青山二丁目27番18号 PASSAGE AOYAMA 2F）にて開催されました。

トレハロース（製品名：トレハ[®]）は、1995年の発売以来、多くの加工食品を中心に使用され、現在の生産量は年間3万5千トンを超え、食品のみならず、医薬品や化粧品、飼料や肥料、さらには工業用途に至るまで、様々な分野でも広く使用されています。

なかでも製麺分野においては、「製麺後の乾燥抑制」、「茹で伸び抑制」、「麺の硬化抑制」、「冷凍耐性」などのトレハの持つ機能特性を生かした製品づくりが行われおり、既に大手メーカー、製麺店などで採用されています。麺はご飯やパンなどとともに主食の一つであり、トレハの使用が国内外ともに拡大が期待される分野であると言えます。

このプレスセミナーではトレハロースを実際に使用したイタリア料理のランチをいただきながら、トレハロースの効果を実感できるというものでした。

シェフである佐藤真一氏は、トレハロースは化学品としての認識が強く料理に使うのには抵抗があり、当初、利用について検討もしていなかったと話されていました。しかし、トレハロースのことを知れば知るほど、また、よく考えてみれば、トレハロースはただの糖であって、化学品ではないのだということを理解し、トレハロースを使い始めたということでした。そしてトレハロースを使用するようになってからは、各種素材の下ごしらえや、パスタの製麺後乾燥抑制や茹で後のふやけた感じが抑えられ、今ではなくてはならない糖であると話していました。



佐藤真一シェフ

当日の料理は一品ごとに佐藤シェフから説明がありトレハをどのように使用して、この食感になっているのかが分かりやすく解説され、また、実際に味わうことで展示会とは違いトレハロースの利用方をよりよく知る良い機会になった企画といえます。



当日のメニューを紹介しておきます。

ANTIPASTI



冷製桜鯛ヴァポーレ
金美人参プレア (魚のしっとり感)



3種の豆のチェーチーナ
春のインサラータ (豆の発色と風味保持、冷凍ダメージの低減)

PRIMO 2種盛り



菜の花タリオリーニ オ
巻海老と筍 (パスタの発色)
ニョッキ 熟成豚ラグー
(冷凍ダメージの低減)

PANE



スキアッチャータ (ふんわり感の向上とバサつき抑制)

DOLCE



春キャベツと8コラズッコット 山桜のハチミツジェラート (ジェノワーズのバサつき抑制、ジェラートのなめらかさ、キャベツのクロッカンのバリバリ感)

トレハロース 家庭向け製品『トレハ (500g)』新発売 — 使いやすい少量タイプにより、家庭での料理作りを応援 —

このたび株式会社林原 (本社：岡山市北区下石井 社長：森下治) は、トレハロースの新たな製品として、家庭での使用を目的とした、使いやすい少量タイプの『トレハ (500g)』を4月10日に新発売いたします。また、今回の発売に合わせ、トレハのキャラクターについても、かつての宇宙人キャラクターを刷新し、新たに「トレハちゃん」「とれっち」「たもっち」の3姉弟 (きょうだい) を誕生させました。さらに、家庭向けのトレハレシピサイト『トレハキッチン』も新たに設け、トレハを使った簡単・便利な家庭向けレシピを多数掲載し、家庭での料理作りを応援いたします。

本品は、林原 e-shop (web 通販ショップ) による通信販売が中心となりますが、一部当社関連施設での対面販売もいたします。なお、本品の新発売キャンペーンとして、ご購入者を対象に、限定で発売記念のオリジナルフードクリップをプレゼントいたします。

近年注目されているのが、麺、パン、ご飯など主食分野や各種料理などへの利用です。作りたてのおいしさを長続きさせる点や野菜や果物の鮮度維持、食品の冷解凍時の離水を抑えたり、素材の色を鮮やかに保つなどの様々な効果により、レストランや料理店、給食施設など調理・料理の現場では、トレハを使用するメリットが浸透しつつありますが、一般家庭においては、トレハの利点を未だ十分に伝えきれておらず、ほとんど使用されていませんでした。

このたび発売する家庭向け『トレハ (500g)』は、家庭での使用を目的とした、使いやすい少量タイプで、トレハ® の魅力や効果をもっと身近に実感していただけるものと期待しています。なかでも特に、多忙な現代女性の料理を手軽にサポートする素材として、「おいしさ」のみならず、「作り置き」や「下ごしらえ」といった作業の効率を向上させ、時間を有効活用したい方の大きな味方になるものと考えます。



《『トレハ (500g)』の概要》

- 商品名 トレハ (500g 袋)
- 内容量 500 g
- 商品サイズ 180mm × 270mm × 19mm
- 包装形態 ポリ袋
- 小売希望価格 税別 450 円 (税込単価 486 円)

新工場「岡山機能糖質工場 S 棟」の稼働と 新「岡山第一工場」の竣工について

株式会社林原（本社：岡山県岡山市北区下石井 代表取締役社長：森下 治）では、旧・岡山第一工場（岡山市北区天瀬南町）の移転プロジェクトが最終段階を迎え、「岡山機能糖質工場（S 棟）」（岡山市北区今保）においてテスト稼働を開始し、新「岡山第一工場」（岡山市中区藤崎）においては、竣工式（3/23）を執り行ないました。

旧・岡山第一工場は、様々な機能性を有する糖質製品群を長年に亘り製造してまいりましたが、稼働後 60 年以上経過し、老朽化による製品の安定供給に関する不安解消と既存製品の需要増加への対応、および多様な新規製品製造への対応を目的として、当社の岡山機能糖質工場がある今保地区、および研究開発本部がある藤崎地区の 2 地区への工場建設を進めてまいりました。

今保地区では、トレハロース専用工場である岡山機能糖質工場の敷地内に隣接して、主に「サンマルト」（食品用の低甘味糖質）、「ハローデックス」（特殊水あめ）を製造する「岡山機能糖質工場 S 棟」が本年 1 月に竣工しました。現在、本格稼働に向けたテスト生産を開始しており、今夏から本格生産に入る予定です。この工場は、隣接する岡山機能糖質工場 T 棟とともに、林原の機能性糖質の量産拠点として、更なる競争力の強化を図っていく予定です。



新・岡山第一工場

藤崎地区の工場は、新「岡山第一工場」とし、主に「テトラップ」「カップリングシュガー」等の水飴類やトクホ素材である「乳果オリゴ」「林原ヘスペリジン S」などの製品を生産します。藤崎地区には、生産に関わる技術開発や設備機器の設計・保全、ユーティリティーの管理など、生産のノウハウを持つ製造間接部門を集約するとともに、隣接する研究所から生み出される新製品の迅速な製造立ち上げを可能とするパイロットプラントを併設し



岡山機能糖質工場 S 棟

ており、独自技術に基づく差別化された、多品種の糖質製品製造に対応できるマルチプラントと位置付けています。当工場は、本年3月23日に竣工式を行ない、現在、生産機器類の設置・点検を進めており、今後、テスト稼働を経て今夏からの本格稼働を目指します。

これら二つの新工場は、当社自身によるエンジニアリングと、新鋭の省エネルギー設備の導入等により、エネルギー効率の高い、環境にもやさしい工場となっています。また、旧・岡山第一工場は、新工場の本格稼働までは生産操業を継続し、その後は、製品の充填のみを行なう作業場として運営する予定で、名称も「岡山第一工場・天瀬作業場」といたします。



濾過工程（岡山機能糖質工場 S 棟）



糖化工程（岡山機能糖質工場 S 棟）

本ニュースリリースに関するお問い合わせは：
株式会社林原 人事総務部 広報課
TEL：086-224-4315

第 3 回

口腔環境と食事

五月、二十四節気ではもう立夏となります。そしてゴールデンウィークは楽しい休暇のはずですが何かと行事の多い月でもあり、あっという間に終わってしまいます。

つい先頃、娘が結婚し、マザーブルーとでもいうのでしょうか、少し感傷的に子育てに関連した行事をあれこれ思い出していました。子供の日、お誕生日会、入学・卒業式、運動会、遠足、発表会、そして成人式などなど。こうした行事には祝膳やお弁当が欠かせませんでした。我が家にとって大イベントだった娘の結婚披露宴では、いっぱい泣かせてもらったおかげでせっかくのシェフの祝膳はほとんど食べられませんでした。それでも結婚式前夜には母として精一杯のささやかな祝膳を用意しました。娘の好物ばかりをたくさん食卓に並べ、バラバラで妙な献立ではありましたが母の気持ちを祝膳に込めたのです。

私ごとの話しが長くなってしまいましたが、今回のテーマでもある口腔環境について、私はひと月に1度、口腔ケアに通っています。以前、歯医者さんは正直嫌いでした。あのキーンという音と、そして何よりも口を大きくあけるという自分の姿が何とも私の美学にそぐわず間抜けに思えて嫌でした。結果、虫歯は悪化して文字通り痛い思いをしたのです。その時から美学を改め、真面目に定期的ケアを受けています。ずっと避けていた歯医者さんでしたが、口腔ケアを始めてみたら思いがけないことにこれがとっても爽快なのです。歯垢除去から始まり、歯の表面磨き、どんどん口の中が爽やかになります。そして、最大のお気に入りはお口のマッサージです。普段なかなかメンテナンスができない部分に歯科衛生士さんの手技、見事なマッサージ。加齢のため少々たるんできた頬と口角がキュッと引き締まるような気分になります。脳に近いせいか頭までスーッと目目がパッチリ開くようです。歯周病予防のみならず、指導を受けたベロまわし運動で顔のたるみを直します。今ではまるで口のエステ気分楽しく通っています。

食べ物にとって、口腔は大切な消化の第一通過器官です。口腔の力、つまり歯や舌、唾液、筋力のパワーはすごい！舌上の味蕾という器官で食べ物の味を認識し、唾液の消化酵素アミラーゼでデンプンを分解、歯で咀嚼し、そして嚥下して食道へと送ります。「80才で20本の自分の歯を保って健康に」という厚生省が提唱する“8020運動”でも明らかのように、心と体の健康は正しい咀嚼からといっても過言ではありません。近年、歯周病と病気の関連については研究が進み多くのレポートがあります。口腔環境が悪いと唾液の分泌が減り、自浄作用等が衰え糖尿病発症のリスクが高まるとも言われています。唾液と歯でしっかり咀嚼し美味しく食べることで脳は活性化されます。高齢になって嚥下機能が衰えると認知症のリスクも高まるとも言われています。

私自身、口腔ケアに通うまでは歯周病について何ともお粗末な意識の持ち主でした。“歯周病は人体に有害な菌が引き起こす感染症である”ということをもっと認識する必要があります。嚥下に関わる口腔内の筋力トレーニングの必要性も高く、正しい歯磨きを始め、ベロまわし運動などにもっと関心を深めましょう。口元には老いが出やすいと言われています。日頃から自分でできることをやっておかなきゃ、と思うこのごろです。

みなさんも歯を大切に、美味しいものをたくさん食べて元気に過ごしましょう。

中村照子（管理栄養士 理学博士）

これまでは大学で栄養学関係の教職に携わり、
蚕や桑葉の栄養機能成分の研究を行う。
現在は、テルコ・ニュートリション株式会社を設立、
管理栄養士国家試験サポートや各種栄養に関する
コンサルタント業を中心とした活動を行っている。
この上なく愛犬ももたらうを溺愛し、
毎朝一緒に野菜ジュースを飲み、散歩している。

人体への寄生虫感染を警戒すべき食材 (13)

刺身・寿司からの感染が怖いアニサキスの 予防策の背景となる基本的知見

牧 純 (MAKI Jun) *¹, 田邊 知孝 (TANABE Tomotaka) *², 畑 晶之 (HATA Masayuki) *³, 坂上 宏 (SAKAGAMI Hiroshi) *⁴, 中村 円香 (NAKAMURA Sonoka) *¹, 大西 俊輔 (ONISHI Toshisuke) *¹, 関谷 洋志 (SEKIYA Hiroshi) *¹, 玉井 栄治 (TAMAI Eiji) *¹, 舟橋 達也 (FUNAHASHI Tatsuya) *²

*¹ 松山大学薬学部生体環境系薬学講座感染症学研究室, *² 松山大学薬学部生体環境系薬学講座衛生化学研究室,

*³ 松山大学薬学部物理系薬学講座薬品物理化学研究室, *⁴ 明海大学歯学部病態診断治療学講座薬理学分野

Key Words : 寄生線虫・アニサキス・予防・症状

ABSTRACT

The infection of man with *Anisakis* spp responsible for the severe abdominal pain and measures to be taken for the prevention.

Jun Maki ¹⁾, Tomotaka Tanabe ²⁾, Masayuki Hata ³⁾, Hiroshi Sakagami ⁴⁾, Sonoka Nakamura ¹⁾, Toshisuke Onishi ¹⁾, Hiroshi Sekiya ¹⁾, Eiji Tamai ¹⁾ and Tatsuya Funahashi ²⁾

¹⁾ Department of Infectious Diseases, College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University;

²⁾ Department of Hygienic Chemistry, College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University;

³⁾ Department of Physical Chemistry, College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University;

⁴⁾ Division of Pharmacology, Department of Diagnostic and Therapeutic Sciences, Meikai University School of Dentistry.

This paper describes the infection with *Anisakis* spp responsible for the abdominal pain and measures to be taken for the prevention.

Many Japanese people are daily infected with *Anisakis* spp belonging to the parasitic nematode after eating many kinds of the sea fish raw. Although this species is close to that of the human roundworm, there are a lot of differences between them. Most of the sea fish eaten in Japan will often harbor the larvae of the anisakis whereas the tuna fish are almost free from the infection problem.

When they are infested, their larvae will parasitize in our stomach for less than week. During the period, however, they are responsible for the severe abdominal pain.

Medical treatment for the anisakis infection remains to be established. The most important thing to be considered is the prevention from the infection. No raw fish frozen for 3 days and thawed, or heated or grilled fish are free from any problems caused by the anisakis nematodes.

要約

現代日本の若い世代にとって、寄生虫は馴染みが薄い。年配の層には、最早過ぎ去った時代のイメージが濃厚である。せいぜい認識するところ、海外の衛生状態の芳しくないところに出かけ、日本にいる時と同じような気持ちで“生もの”を摂取した場合に感染すると思われがちである。しかし、現実には、現代の日本においても、寄生虫感染は少しも稀でないどころか、日常茶飯事である。お茶とか炊いた米飯では、もちろん問題がないが、おかずの海産魚介類で寄生虫に感染する危険がある。要は、寄生虫に対する認識が大切である。その典型例のひとつに、寄生線虫類に分類されるアニサキスがある。

本筆者らは、海産魚介類を生食することで激しい急性腹症をもたらす本虫の感染に長い間関心を持ち、その感染源、症状、診療などに関して文献調査を継続してきた。この感染症は日本では昔から存在していたと推定されるが、感染源が多様な海産魚介類であることが判明したのは1960年代のことである。日本では刺身を好む人が多いので、特に気をつけねばならない。更に海外で日本食が好評を博している昨今、海外旅行者がよく出かける都市とか日本の都市と姉妹都市関係を結んでいる海外の都市などにおいて、現地の方々も警戒の念を緩めるべきでない。

アニサキスの成虫は、同じく線虫に属するヒトの回虫（成虫はヒト小腸に寄生）と分類上は近縁で外見的な形態が似ているが違いも多い。海産魚の刺身・寿司などの日常的な生食でアニサキス幼虫の感染がおこり、激しい腹痛などに見舞われる。しかし、決して慌てるべきでない。ヒトの胃腸にも一時的に寄生するが、ヒトはこの寄生虫にとって好適な環境ではなく、その幼虫が人体内で成虫にまで発育することはない。実際には数日から1週間弱程度しか寄生してられない。

その感染予防のためには、生鮮魚介類に関して言えば凍結融解した食材が望ましい。十分に熱を通したものでない問題は、少々酢に浸した程度では感染性は損なわれない。これは、本虫が何日間か胃酸に耐えられることから想像される。

症状が出たなら、そのような魚介類の生食を直ちに思い出して速やかに適切な診療を受けることが大切である。残念ながら、アニサキスに対する駆虫薬は未だに開発されていない。ふつうは胃内の虫体なら内視鏡で見つけて摘出することになる。胃腸、とりわけ腸管に寄生しているアニサキスに有効な治療薬の開発は、確かに重要な課題である。しかし、ヒトの胃腸内では長くても1週間しか寄生してられない事実を鑑み、対応の医薬品療法に虫体を殺すのではなくて腹痛を和らげて本虫の自然消滅に期待する選択肢も、地域によっては実際にありうる。

1. 緒論

寄生虫病は、日本人には一般に、最早過ぎ去った時代のものであるとのイメージが強いが、それは間違いである。確かに、海外の衛生状態の芳しくないところに出掛け、日本にいる時と同じような気持ちで生ものを摂取すると寄生虫感染の危険は当然ありうる。しかし、実は国内においても寄生虫感染は決して稀ではないのだ。現代の日本人は、意外と寄生虫感染にさらされている。日本国内で、アニサキス、裂頭条虫、横川吸虫に感染するのは日常茶飯事のことである。これらの3種が、実は国内で感染する寄生虫の上位3位を占める。

その最も多い寄生虫症であるアニサキスはよく耳にする言葉ではあるが、本当はどのようなものであるのかは一般に広く知られていない。筆者らはその感染源、症状、診療などについて、継続的に文献調査を実施

してきた。本論文では、新知見も含めて論説する。

2. 材料・方法

今回の調査研究は専門書、学会雑誌、教科書、成書、ネット検索や図鑑¹⁻³⁸⁾の情報と知見のreviewをもとにして、症状と予防を中心にアニサキスの本質と最新情報を明確なものとすることをめざした。学会専門誌は日本臨床寄生虫学会雑誌、特に最新の2013年発行のもの³⁰⁻³⁷⁾に注目した。

専門用語の表記は、教科書の間でも差異があるが、ここでは定評ある教科書『図説人体寄生虫学』（吉田幸雄・有蘭直樹著、第8版、南山堂、東京、2011）⁹⁾に準拠した。

アニサキスについて、まず一般的な内容と概略を以下の1～6の項目に分けて整理を試みた。

3. 結果・考察

1. アニサキスの種類と形態

アニサキスは、一般によく知られているヒトの回虫やギョウチュウ（蟯虫）、あるいはイヌのフィラリア（糸状虫）などとともに、多細胞の寄生虫の中で寄生線虫類に属する。この寄生線虫類に含まれるアニサキスは分類上ヒトの回虫とは近縁種であるが、異なるところも多々ある（表1）。その一例をあげると、確かにクジラ等の胃内に寄生しているアニサキス成虫はヒト回虫の成虫と色・形は似ているが、大きさ¹⁵⁾はその半分ほどである（アニサキスや回虫の成虫の体幅は本筆者らによる参考値で、頭端と尾端の幅における値はもちろんこれらより小さい）。

近年、分子生物学的なアプローチにより、アニサキスにも実は複数の種類が存在すること

が示され、今後その学名も増えることが予想される。そのうち *Anisakis simplex*, *A. pegreffii*, *Anisakis* spp. などが重要なものであるが³⁰⁾、この論文では代表的な *Anisakis simplex* を中心に考究する。

2. アニサキスの分布と同症発生の概要

この寄生線虫の幼虫は、われわれが日常生活で、ごくふつうに食材とする海産魚介類に存在する。淡水魚には存在しない。海洋性のサケ・マスからの報告もある。河川を溯上したものからもみつかると考えられる（海洋のオキアミから感染するので、陸封型には存在しない）。心得ある料理人は、アニサキス幼虫を極力取り除くようにするから、食卓に上がる時には見当たらないことも多い。

この成虫は、クジラなどの海棲哺乳類の胃などに寄生することが確認されている。これは調査捕鯨で研究対象となってきた。

表1 アニサキスとヒト回虫の比較

	アニサキス	ヒト回虫
学名	<i>Anisakis simplex</i> 等	<i>Ascaris lumbricoides</i>
成虫の長さ（体幅）	雌 4 ～ 20 cm（約 0.3cm） 雄 3 ～ 15 cm（約 0.2cm）	雌 20 ～ 35 cm（約 0.5 cm） 雄 15 ～ 30 cm（約 0.3 cm）
幼虫の長さ（体幅）	人体に感染する幼虫の長さは 2 ～ 3 cm（約 0.5 cm）	人体内で虫卵（長径 60 μ, 短径 45 μ）から孵化した幼虫が、体内移行と脱皮を繰り返しながら成虫へと発育するので様々
成虫を宿す終宿主とその中における寄生部位	クジラ、アザラシ、トド等海に生息する哺乳類の胃	ヒト（ブタも可能との説あり）の小腸
幼虫を宿す中間宿主；その中における寄生部位	種々の海産魚介類；内臓表面、筋肉の中に被囊して寄生	なし
中間宿主の要・不要	必要	不要
ヒトへの感染源と感染ルート	感染能力のある幼虫を含む種々の海産魚介類の生食	感染能力のある幼虫を保有する回虫卵で以って汚染された生野菜、水またはそのような回虫卵の混ざった砂埃等の経口侵入
ヒトでの寄生	幼虫が胃腸に寄生するが、成虫には発育しない	幼虫は、肺を含めた体内移行を経て成虫となり、小腸に寄生する
成虫の色と外見、大きさ	スパゲティ様、比較的小	スパゲティ様、比較的大

ヒトでは、刺身・寿司などから侵入した幼虫が一時的に（数日から1週間弱程度）胃腸に寄生するが、クジラ胃内におけるように成虫となることはない。しかし、寄生している段階が幼虫期といえども、往々にして症状は決して軽い。

このアニサキス症が、医学・医療の分野で注目されるようになったのは比較的新しく1960年代のことである^{24, 25)}。それも刺身・寿司が大量消費される日本においてではなくて、Van Thiel^{1, 4)}の論文に示されるように、海外においてである。同氏はアニサキスの存在の認識をもとに、アニサキスに関する論文をまとめている。

そのオランダでは昔から、ニシンの踊り食いを敢行する漁師たちの間で、しばしば感染が認められていた。それが禁止されている現在、かつての漁師たちのそのような姿は、往時の写真でしか見られない。法令により冷凍保存ないしは凍結融解のニシンしか食用に出来なくなったオランダでは患者数が激減したといわれる⁹⁾。

多種多様の魚類を食してきた日本人の間でも、実はこのアニサキスが存在していたと推測される^{24, 25)}。現在でも、市販のサバ寿司を調べると、アニサキス幼虫が見つかることがあるからである⁹⁾。アニサキス幼虫はイワシ、カツオにも多い³⁰⁾。

確かに、1950年代以前の医学系の教科書・専門書、例えば『人体寄生虫』¹⁹⁾には、アニサキスの記載が全くみられない。しかし、刺身・寿司などを好む日本人の間でも、昔からアニサキスの症状は見られたに違いない。アニサキスの虫体そのものが料理人などの間でいかに認識されていたかは、文献学的な考証の興味深い対象である。例えば、江戸前寿司を食した後アニサキス症に似た症状の出ることがあったと推測される。冷凍技術がなく、新鮮なサバを食べていたからである。今になって考えるに「サバ

の生きぐされ」という表現に興味がそえられる。この文字通りの意義は広辞苑によると「サバは非常に腐りやすい魚で、外見はまだ鮮度が保たれているが、中はすでに腐っているかのような」意味合いであるらしい。中が腐っているとは、おそらく食中毒症状、例えば急激な腹痛などを指したのであろう。新鮮なサバを生食してアニサキスに感染したこともあったのではないかと推測される。同様のことが、サバなどの青魚の食あたりとして片付けられていたものと思われる”との記述がある⁹⁾。“生きているも同然のサバを食して、アニサキス感染による食中毒症状を呈したこともあった”解釈も可能かと思われる。実際、サバにはしばしばアニサキス幼虫が寄生している³⁸⁾。

現在では、多くの日本の教科書で、アニサキスが紹介されているが、症例が初めて見出されたのは1960年代半ばのことである^{8-17, 24, 25)}。筆者らが調べた限りにおいて、1970年代からは、医学部の教科書に必ずアニサキスが登場する。種々の海産魚介類の刺身・寿司を楽しむ習慣のある日本は、現在でも世界一感染者の多い国である。海産魚の生食があまりに日常的で、アニサキスの症例数もまた大変多い。日本食が健康的であると信じられている海外の和食料理店でも警戒すべきである。

表2を中心に、感染源となる海産魚介類について考察する。問題とならない魚種は移動性に乏しく、アニサキスを蔵しているオキアミを摂取することが考えにくい魚介類であり、その種類は少ない。しかし、その移動性の乏しいとされるヒラメにおいても、報告がないわけではない³¹⁾。天然のサケ・マス類には、高率で筋肉中へアニサキスが移行することが明らかになっている^{6, 31)}。ただし、時には誤認もあるかもしれない。専門家が魚介類を解剖した結果にもとづく記載なのか、または問診時における患者の口述によるのかで、異なる可能性もある。

表2 海産魚介類の生食によりアニサキスに感染する危険性

感染幼虫保有の可能性の程度	本幼虫保有の可能性のある魚種	感染魚類の日本周辺での分布
高い（ほぼ 100%）	タラ、 ニシン 、サクラマス、アカマンボウ、 カツオ	北日本に分布かまたは回遊性のものが中心
中程度	アジ 、 サバ 、 スルメイカ	日本沿岸、季節移動あり
どちらかという低い	サンマ、イワシ、メマグロ	同上
極めて低いかまたは無い	マグロ	温暖水域、回遊性大きい
まず認められない（例外もある）	モンゴウイカ、イシガキダイ、カレイ、ヒラメ	移動性に乏しい

（文献 9，25）における表をもとに、今回知見を加えて作成）

我々が日常の食生活で最低限の常識として知っておきたいのは、次のことである。刺身定食のごくふつうの食材であるモンゴウイカとマグロはまず問題がない。しかし、イカソーメンなどで用いられる新鮮な透明感すら感じられるスルメイカは極めて危険であるということである。表2で危険と考えられる魚類を生食するときは、一応感染の可能性が排除しきれない限り、食後数時間ないし1日ぐらいいしてから急激な腹痛の起こりうることを念頭においておくのが望ましいと思われる。本論文の筆者らがゴシック体で示した魚介類のナマモノはとりわけ気をつけるべきである。とはいえ、魚体内に幼虫が寄生している感染率は高くても、ふつう刺身・寿司では食べないタラはゴシック体にしていない。

アニサキス症は1999年に食中毒起因物質に指定され、その胃腸炎は届け出の義務があるが、その数は少なく2012年には全国で65例であった³¹⁾。この数字はあまりに小さいと思われる。現在の日本で、年間のアニサキス感染者数は、1～2万といわれているが、正確な感染者数の把握は困難である。腹痛に見舞われたら、とりあえず「痛み止め」でおさえておく人たちも少なくないことも、感染患者数の把握が不明確となっていることに関係しているかもしれない。病院で、患者に多少でも珍しい寄生虫が見出されたなら、医学部の寄生虫学研究室に同定等の

助言を求められることが多い。例えば、マラリアがそうである。

しかし、アニサキスは現代の日本で珍しくなく、感染が認められても寄生虫学研究室が、必ずしも相談を受けるとは限らない。このことも感染者数が明確でない要因のひとつであろう。ただし寄生虫学研究室が相談を受ける全寄生虫に占めるアニサキスの割合はかなり高そうである。昨年2013年の日本臨床寄生虫学会で発表になった寄生虫の全演題33題中8題（24%）がアニサキスに関するものであったことからそれがうかがえる³⁰⁻³⁷⁾。

しかし、新しい報告ではあるが診察を受けた人々をもとに算定した研究がある。診察を受けなかった患者数は入っていない。年間のアニサキス感染者は、推定で7,147人³²⁾との報告もある。これはレセプトデータにもとづく数字である。海外で感染することも懸念される。今後欧米の日本料理店、日本との姉妹都市などにおける感染拡大の可能性も大いに視野に入れて対応策を練っておく必要がある。

3. アニサキスの生活環

アニサキスの生活環（＝生活史）は、長年の研究により明確となった事実である。現在では、教科書等に定説として述べられている^{1-4, 8-17)}。上記の表1にあるように、アニサキス成虫の海棲哺乳類における寄生部位は小腸でなくて（回虫はヒトの小腸に寄生）、胃

壁である。それらの海棲哺乳類の糞便中に虫卵が出されて、第一中間宿主であるオキアミに幼虫が寄生する。その幼虫が第二中間宿主の海産魚類に入り、そういう魚類を口から取り込んだ海の哺乳類の胃の中で成虫となる。

そのような過程において、幼虫の脱皮と成長が見られる。すなわち、最初は第1期幼虫であったものが、4回の脱皮を繰り返すことで、幼若成虫（ようじゃくせいちゅう, young adult）を経て、成虫になる。小さな魚類からより大型種への食物連鎖の関係で多種類の海産魚に感染幼虫が寄生しているが、その最も大型の魚種はタラである。アニサキス幼虫は、そのような魚類がクジラなどの海棲哺乳類に食べられることで、その胃の中で成虫となる。このように、海洋でアニサキスの生活環が完成する。

上記の多種の魚介類の中では、ヒトに感染しうる第3期幼虫が出来上がる。ヒトで見出されるのは、第3期幼虫がほとんどで、第4期幼虫が見つかるケースは少ない³⁰⁾。ヒトの胃腸アニサキスで、回収された18体のうち、第3期幼虫が15体、第4期幼虫が3体であったという報告もある³⁴⁾。このような第4期幼虫が、人体胃内で脱皮により出来上がるのか否かは、本著者らが調べた限りでは不明である。通常、アニサキス虫体は、人体内からは1匹観察されることが多く、2匹以上認められるものは5～10%程度とする報告もある³⁴⁾。しかし、時には多数寄生^{26, 34)}しており、そのうち18匹を鉗子（かんし）で摘出したという報告もある³⁴⁾。

クジラと同じく哺乳類に属するヒトにアニサキス幼虫が経口侵入するとその胃のなかでその幼虫は数日間生きていられるが、成虫になることはない。ヒトの胃の中の環境は、クジラなどの胃内とでは違い過ぎる故であろう。クジラでは胃のなかの消化液が海水と混ざるからであろうか、検討に値する。明確な結論はこれまで得られていない。ヒトがアニサキ

スに感染することはその人にとってももちろん不幸なことではあるが、アニサキス自体にとっても、大変“不幸”なことであるといわれる。アニサキスは成長できないで人体内でその“生涯”を終えるしかないのである。一方ヒトはアニサキス感染で生命には別状がないが激痛に見舞われる。

一般に、寄生虫症は、

- ①自然界でその寄生虫の生活環が維持されていること。
- ②それが人体に侵入するような人間の側の生活様式（例：食習慣）が存在すること。
- ③関係の人々に、寄生虫（病）の認識のあること。

これらの3条件を満たして、初めて「寄生虫病」が見出されることになる²⁵⁾。すなわち、①は海洋世界で維持展開されてきたし、現在もされている。②そのような魚類を生食する食習慣はグローバルに見渡しても、限られた国と地域であった。オランダでも見られたが、現代では日本が典型的である。しかし、いずれの国においても日本食ブームの流れの中で十二分に気をつけなくてはならない。

上記の繰り返しとなるが、日本で1950年代までは、①と②が満たされていたが、③は欠けていた。③が確かなものとなったのは、寄生虫学の専門家の間でも1960年代である。

4. アニサキス症の症状・診断

これまでの定説をまとめると、一般的な下痢、腹痛以外には次のことに注目すべきである。胃壁に突き刺さったような状態で寄生した場合は食後数時間以降に心窩部痛が認められる。平均1.4日との報告もある³⁰⁾。腸に寄生したケースでは急性腹症などのアレルギー症状も含めて重篤なものがある。ヒトには幼虫しか寄生しないので、虫卵は産出されようもない。検便は勿論無意味である。イルカなどの海棲哺乳類に成虫が感染している場合は、その検便で虫卵を見出

すことが可能である。つまり成虫感染の有無を判定しうるが、これは獣医学の領域である。

普通は内視鏡検査で胃内にいるアニサキス幼虫を見出して鉗子で摘出し、同定も行う。X線胃腸透視で虫体を見出すことも可能である。

この項目は、アニサキス症の二次予防と密接な関連がある。詳細は二次予防の項目で述べる。症状は劇症型と緩和型にわけられるが、前者は繰り返しの感染によるアレルギー反応と考えられる。

5. アニサキス症の治療

以前は胃を摘出したこともあったが、その必要は全くないどころか、かかる手術は禁忌である。本幼虫は数日間かせいぜい1週間ぐらしか生存できないからである。普通は、内視鏡検査で胃内にいるアニサキス幼虫を見出して、鉗子（かんし）で摘出する。小腸に寄生しているアニサキスに対しては、駆虫薬による治療に期待が寄せられる。候補はあるので、まずは*in vitro*の検討を大々的に行う価値がある^{27, 28)}。これは、もちろん「原因療法」である。胃に寄生しているアニサキスはかなりのところ取り出せるが、100%とは限らない。多数寄生でそれが難航した症例もある²⁶⁾。小腸に寄生しているアニサキスにも駆虫薬が必要であるが、まだ開発されていない。この駆虫薬の創製も、喫緊の課題となる。

その一方で、別の考え方、すなわち「対処療法」への期待もある。アニサキス幼虫はヒトの胃腸内にせいぜい1週間ほどしか生存できない。すなわち虫体は死滅・吸収されるので、あえて駆虫剤を用いない方法も考えられる。感染すると程度の差はあるが、痛みを襲われる。往々にして、繰り返し感染のアレルギー反応がその要因となる。ならば、抗アレルギー剤で激しい痛みを避け、自然治癒に俟つのもひとつの方法である^{22, 24)}。すなわち、免疫抑制剤でもって、激しい症状の苦しみから回避すればよいとの考え

も紹介されている^{22, 24)}。やがて、その虫自体生存できなくなるからである。

6. アニサキス感染の予防

一次予防策（第一次予防対策）としては、表2にあるような魚介類の生食に気をつけるべきである。“知識が最高のワクチン”といえる。例えば、サバの内臓周りの筋肉はよく切除された食材を用いるべきである³¹⁾。酢で締めると、サバに寄生しているアニサキスは死滅すると考えている飲食店や魚介類販売業者も多いようである。しかし、シメサバも決して安全とはいえない³¹⁾。

サンマの刺身は従来、水揚げ地など地域限定型であったが、東京都内でも喫食の機会が増えたので、アニサキス予防の観点から注意喚起の必要性がある³¹⁾。刺身にワサビが付き物であるが、これは伝統的な日常の食生活の知恵かもしれない。ワサビによるアニサキス殺虫効果の報告³⁸⁾もあるが、かなりの濃さと量が必要である。

二次予防策（第二次予防対策）は、日常の大切な心得とすべき早期の発見と対応が最も重要である。海産魚介類の生食後、数時間で激しい胃の痛み、腹痛・下痢に襲われたなら、本虫感染の可能性を考えることが基本となる。すなわち早期発見・早期の対応は、そのような魚類の生食を直ちに思い出して、適切な診療を受けることである。診察担当の医師のみならず、医療チームの一員としての臨床検査技師・看護師・薬剤師は、国内外を問わず、海産魚介類を生食して激しい下痢と腹痛に悩んでいる患者については本虫感染の可能性をも念頭におくことが極めて有益である。ただし、状況が日本と異なる欧米においてこのことを期待するのはやや無理があるかもしれない。薬局・薬店に、胃の痛み止めを買い求めに来た患者と薬局・薬店薬剤師の間の会話のなかで、適切な助言（アニサキス感染の可能性を考えた診断を医院・病院で受け

ること）を与えられることをめざした啓蒙活動もまた大切である。

4. 結 語

その幼虫が海産魚介類の筋肉内に寄生している線虫類のひとつであるアニサキスの成虫はクジラなどの海棲哺乳類の胃に見出される。ヒトではアニサキス幼虫の寄生している海産魚介類

の刺身・寿司などを食べて侵入した幼虫が一時的に（数日～1週間弱程度）胃腸に寄生しうるが、成虫にはなりえない。しかし、胃の激痛など症状は決して侮れない。

われわれがこの寄生虫に感染しないためには、食材に気を配ること、および早期発見が大切である。十分に焼いた魚や3日間凍結し融解した魚介類なら、アニサキスに感染する心配はない。

・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 引用文献 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・

- 1) Van Thiel, P.H.: Anisakiasis, *Parasitology* **52**, 16-17 (1962)
- 2) Yoshimura, H.: Parasitic granuloma with special reference to clinical parasitology of anisakis-like larva infection in the digestive apparatus of man, *Japanese Journal of Parasitology* **15**, 29-30 (1966)
- 3) Yokogawa, M. and Yoshimura, H.: Clinicopathologic studies on larval anisakiasis in Japan. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **16**, 723-728 (1967)
- 4) Faust EC, Russel PF and Jung RC: Craig & Faustus' Clinical Parasitology 8th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, (1970)
- 5) Kagei, N. *et al.*: A case of abdominal syndrome caused by the presence of a large number of anisakis larvae. *International Journal for Parasitology* **22**, 251-253 (1992).
- 6) 鈴木 潤, 他: 1996~2001 年におけるサケ・マス類からのアニサキス I 型幼虫の検出状況, 東京衛研年報, **52**, 26-29 (2001)
- 7) 岩波写真文庫『蛔虫』, 復刻版, 岩波書店, 東京 (2007)
- 8) 上村 清, 他: 『寄生虫学テキスト』(第2版3印刷), 文光堂, 東京 (2005)
- 9) 吉田幸雄・有蘭直樹: 『図説人体寄生虫学』改訂第8版, 南山堂, 東京 (2011)
- 10) 松林久吉編集, 横川宗雄: 『人体寄生虫学ハンドブック』横川吸虫, 朝倉書店, 東京 (1972)
- 11) 佐々 学: 『人体病害動物学—その基礎・予防・臨床・治療』医学書院, 東京 (1975)
- 12) 稲臣成一: 横川吸虫『臨床寄生虫学』(大鶴 正満編集) 南江堂, 東京 (1978)
- 13) 柳沢 十四男, 他: 『寄生虫・衛生動物・実験動物』講談社サイエンティフィク, 講談社, 東京 (1983)
- 14) 勝部泰次著: 『本邦における人獣共通寄生虫症』(林 滋生編集代表) “食品衛生と人獣共通寄生虫症” 文永堂, 東京 (1983)
- 15) 保阪幸男著: “横川吸虫”『新医寄生虫学』(鈴木了司, 安羅岡一男, 柳沢十四男編) 第一出版, 東京 (1988)
- 16) 小島莊明編集: 『NEW 寄生虫病学』, 南江堂, 東京 (1993)
- 17) 伊藤洋一: 『医療技術者のための医動物学』講談社サイエンティフィク, 講談社, 東京 (1995)
- 18) 寄生虫症薬物療法の手引き 改訂第6.0版: 「熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究」班 (2007)
- 19) 小泉 丹: 『人体寄生虫』(第2刷発行) 岩波全書 164, 岩波書店, 東京 (1953)
- 20) 関水 and 久編著: 『やさしい微生物学』廣川書店, 東京 (2011)
- 21) 土屋友房編: 『微生物・感染症学』化学同人, 東京 (2008)
- 22) 山本 馨, 他: アニサキス症のユニークで簡便な治療法, 日本医大医学会雑誌, 179-180 (2012)
- 23) 末広恭雄: シラウオ・シロウオ, 『魚の博物事典』講談社学術文庫, 講談社, 東京 (1989)
- 24) 牧 純, 他: 薬学教育において大切なアニサキスに関する基本情報, 愛媛県病薬会誌, **111**, 25-29 (2012)
- 25) 牧 純, 他: 社会・経済損失をもたらすアニサキスの感染および一次・二次予防の対策に関する基盤研究, 松山大学論集 24 巻, 521-543 (2012)

- 26) 磯垣 弘・影井 昇：アニサキス幼虫の多数寄生を見た1症例，日本臨床寄生虫学雑誌 **2**，117-118（1991）
- 27) 山本 馨，樽崎雅信：アニサキス症の新しい治療法，日本臨床寄生虫学雑誌 **5**，79-80（1994）
- 28) 小路悦郎，他：ルゴール液による胃アニサキス症の治療，日本臨床寄生虫学雑誌 **5**，81-83（1994）
- 29) 鈴木 潤，他：マグロに寄生したアニサキスによる食中毒事例とマグロを中心とした魚類のアニサキスの寄生状況（シンポジウム：現代に蘇った寄生虫，その実態を探る），日本臨床寄生虫学雑誌 **18**，18-20（2007）
- 30) 荒井俊夫，他：千葉県を中心とした太平洋側地域におけるアニサキス症44例の解析，日本臨床寄生虫学雑誌 **24**，37-40（2013）
- 31) 鈴木 淳，他：2011年～2012年の東京都におけるアニサキスによる有症事例，日本臨床寄生虫学雑誌 **24**，41-43（2013）
- 32) 杉山 広，他：アニサキスによる食中毒：届出に関わる法改正とレセプトデータに基づく患者数の推計，日本臨床寄生虫学雑誌 **24**，44-46（2013）
- 33) 今本栄子，他：胃アニサキス症のNBI観察，日本臨床寄生虫学雑誌 **24**，47-49（2013）
- 34) 清水葉子，他：第3期幼虫と第4期幼虫が混在し多数感染していたアニサキス症の一例，日本臨床寄生虫学雑誌 **24**，50-52（2013）
- 35) 下里直隆，他：嚥下困難を契機に発見された食道アニサキス症の一例，日本臨床寄生虫学雑誌 **24**，53-55（2013）
- 36) 生野 博，他：最近のアニサキス症における臨床例と原因魚種についての考察，日本臨床寄生虫学雑誌 **24**，63-65（2013）
- 37) 中谷 聡，他：アナフィラキシー症状により診断された胃アニサキス症の1例。日本臨床寄生虫学雑誌 **24**，112-114（2013）
- 38) 戸城達行，他：日本周辺海域に生息するサバにおけるアニサキスの感染率とヒトへの簡易な防虫方法の検討。第83回日本寄生虫学会大会（2014年3月27-28，愛媛大学），プログラム・抄録集 p.57（2014）

白石カルシウムの炭酸カルシウム	
炭酸 カルシウム とは？	古くから食品に使用されている安全性・吸収性に優れたカルシウム源です。用途も栄養強化はもちろんのこと、練製品の弾力増強などの品質改良、粉体の流動性向上・固結防止といった加工助剤などその目的は多彩です。 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。 一般の栄養強化には、「ホワイトン」 機能を求めるならば、「コロカルソ」 飲料用には、スラリー状の「カルエッセン」 詳細につきましては、弊社営業担当にお気軽にお尋ね下さい。
白石カルシウム株式会社 食品部：東京都千代田区岩本町 1-1-8 TEL 03-3863-8913 本社：大阪市北区同心 2-10-5 TEL 06-6358-1181	

好評発売中

定価：(本体3,200円＋税)
判型：A5版
頁数：215頁

酵母との対話

偶然の機会から、酵母菌を研究材料にすることになった。これはどんな生き物だろうかという素朴な疑問から始まり、どのように解析技術を工夫したら自分が知りたい内容に近づけるだろうか、という試行錯誤の連続。こちら相手も生き物だから、素直な対話で相手を理解しようという姿勢から、生理学、生化学、分類学、生態学等の成果が生まれた。それらの成果を応用し、実用技術が企業を支えるまでになった。

内容紹介



- 序章 油脂を蓄積する酵母との出会い
- 第1章 教育・研究環境を整備する
- 第2章 合成培地で培養する：生理学実験の出発点
- 第3章 感覚的に把握できる内容を客観的な数値へ導く
- 第4章 培地中の無機栄養源の増減がもたらす効果
- 第5章 油脂を蓄積する生化学的機構の解析
- 第6章 アルコール発酵をする酵母との対話
- 第7章 新しい胞子形成用培地を作る
- 第8章 Lipomyces属酵母を新しく分離し分類する
- 第9章 分子生物学を門の前から覗く
- 第10章 生態系で果たすLipomyces酵母の役割
- 第11章 社会ですぐに役立つ工学への参加

著者プロフィール

著者／兎束 保之 (うづか やすゆき)

農学博士。東北大学農学部、同大学院を経て昭和41年に第一製薬株式会社へ入社。

1968年 山梨大学工学部発酵生産科助教授。

1988年 山梨大学工学部発酵生産科教授

2002年 山梨大学退官。名誉教授

2002年 放送大学山梨学習センター所長。

2007年 放送大学山梨学習センター退官。

<受賞>

日本醸造協会技術賞

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/>

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)



酒造りの文明史②

古賀 邦正 (KOGA Kunimasa)

放送大学 京都学習センター 客員教授

5. ワインとビール：その誕生とオリент文明での拡がり

北半球で誕生し、ヨーロッパで育った主要な醸造酒はワインとビールだ。現代のワインとビールの基本的な製造法を図5-1に示した。ワインはブドウ果実を原料として発酵させた果物の醸造酒であり、ビールは主に大麦麦芽を原料とした穀物の醸造酒だ。果物の糖質は果糖，ブドウ糖，ショ糖であり，酵母がそのまま発酵することができる。一方，穀物の糖質はデンプンであり，酵母によって発酵させるには予めデンプンをブドウ糖や麦芽糖に分解しなければならない。

ブドウは水不足に耐えることはできるが，厳しい寒さに弱く，日照時間が短いと糖度が上がらず，湿気が多いとカビによる被害を受けやすい。また，収穫した後も長期間の保存には耐えられない。麦は寒冷地に強いし，水不足にも耐えて生育する。収穫後も，乾燥した状態で置いておけば，長期間の保存に耐えることができる。

翻って，自分自身の果物と穀物に対する感性も相当違っている。生活する上で無くては困るがあっ

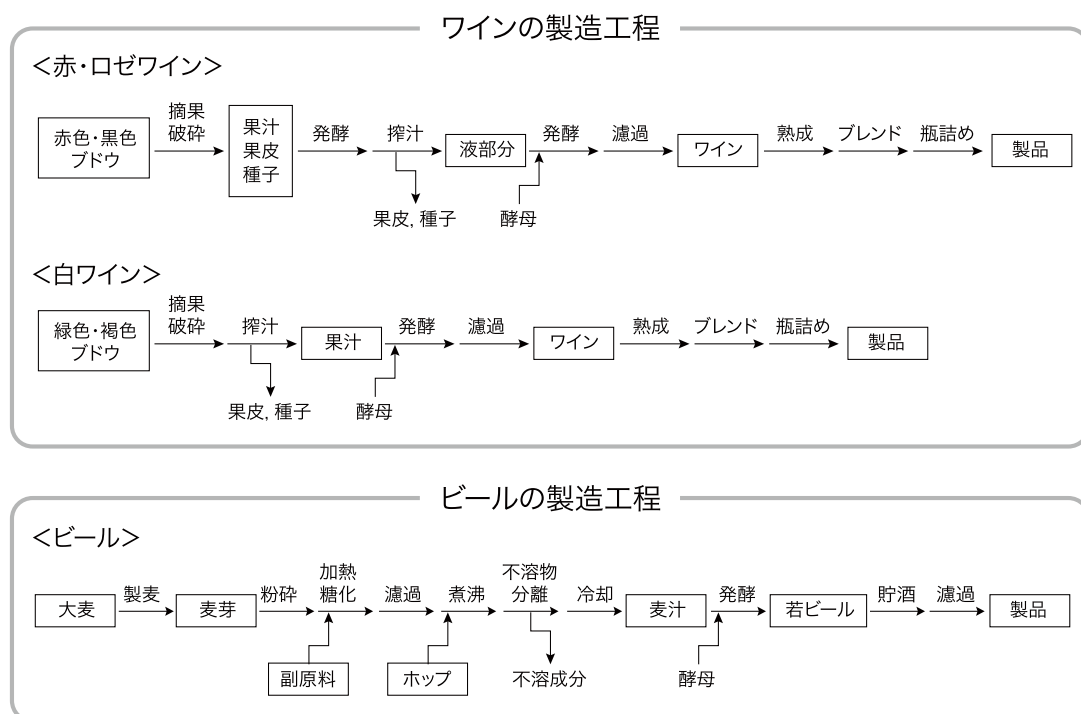


図 5-1 ワインとビールの製造工程

て当たり前の穀物。とりあえず無くても生きていけるが、無いと生活の彩が欠けることになる果物。口に含んで味わう場合も同様のことが言える。生のまま食べても甘くて美味しい果物と生ではとても食べられたものではない穀物。

このような特徴を持つ原料から生まれた醸造酒が、それぞれ、いつどのように生まれ、互いに棲み分けながら、どのようにして今に至っているかは大変興味ぶかい。

私はワインもビールも好きな酒であるが、ワイン文化、ビール文化に深く触れたわけではない。ワインといえば、実験室で固定化酵母を用いてタワー型の発酵タンクでブドウ果汁を原料に連続醸造（3000時間！）した程度だ。得られたワインは残糖もなく、それなりに美味しいと思ったが、ワインの専門家から見ると、とてもワインの仲間に入れてもらえる代物ではなかったようだ。ビールづくりも、新入社員の頃、20～100L規模のファーマンターを用いて何度か試験醸造して、サニテーションの大事さについて身をもって学んだ程度である。ワイン文化、ビール文化の外縁をうろろろしている、そのような酒愛好者がワインやビールの来た道に興味を持ち、どう生まれ育って、互いにもどう影響しながら、今、あるのかを調べてみた、その程度の認識で気楽にお読み戴きたい。

5-1. ワインの誕生

“人知れず生まれ、人知れず消えていった”ワインは、数千万年前の白亜紀に自然発酵してできただろうことについては前回述べた。いわゆる“猿酒”のワインだ。猿の祖先の原猿類がこの頃にいたようだが、彼らはこの“自然の贈り物”を楽しんでいたのだろうか。それに加えて、その当時、地球を謳歌していた恐竜や爬虫類も楽しんでいた可能性もないではない。

しかし、人類、とくに現生人類がいつワインを造って楽しんでいたかということになると、このはるか後世、約1万年前以降の石器時代の頃であり、その場所は、現在グルジアがあるコーカサス南部だろうと言われている。

先史時代の話しであり不確かなことが多いが、こう考えるにはいくつかの理由がある。その一つの理由は、氷河期との関わりである。地球誕生以来、わが惑星は極地方に大きな氷床が広がっている氷河期、極地方にほとんど氷床が見られない無氷河期、赤道まですべて氷に覆われる全球凍結期を繰り返してきた。そして、現在は北極・南極に大きな氷床が発達している氷河期であり、この氷河期は今から260万年前に始まった。氷河期でも、とりわけ両極の氷床や高地の氷山が発達した、寒い時期を氷期という。幸いなことに、直近の氷期は約1万年前に終わり、現在、われわれは次の氷期までの間の間氷期にいると考えられている。

現在、氷床は陸地面積の約10%を覆っているが、氷期になると約30%まで拡大する。この結果、大量の水が氷として固定されるために、海水が100mから150m低下すると考えられている。前回の氷期では日本アルプスや北海道の日高山地にまで氷河が発達しており、北海道や九州が大陸とつながっていたということだ。

陸上のかかなりの部分が氷に覆われ、気温も低下するため、氷期には動植物は激減し、動植物を食料とする狩猟採集生活の人類にとっては大きな打撃であった。ブドウも凍結するような冬の寒さに弱いため全滅に近い状態になったが、その中で、黒海とカスピ海に挟まれたコーカサス南部地方（現グルジア）は寒さの影響も少なく、ヨーロッパ・ブドウの原種、ヴィティス・ヴィニフェラがこの地域で生き残り、自生していたということだ。

旧約聖書創世記の洪水伝説にワイン発祥の経緯が述べられているが、これもこの地方で古くからワイン造りがなされていたことを窺わせる。神が人類の墮落に満ちた世を絶滅させようと起こした大洪水の際、ノアは神の恩恵を得て方舟を製作し、家族や各種の動物一つがいと共に方舟に乗って

難を避け、方舟はコーカサス山脈の最高峰アララト山に着く。そして、洪水が引いた後、ノアはその山麓でブドウを栽培しワインを造った、と述べられている。

あくまでも伝説の域を出ないのではあるが、今から5千年前に実際に大洪水がメソポタミアで起こったことは地層の堆積物で確認されている。シュメール人の残した記録「ギルガメシュ叙事詩」は、紀元前2700年以降、すなわち創世記の遙か以前に書かれたものだが、これにも大洪水と方舟の話が記述されている。

しかも、アララト山の麓には、ブドウが自生しており、ワインづくりも盛んに行われている。実際、グルジアワインは、今も世界で一定の人気がある。その銘柄の一つに「サペラビ」というのがある。サペラビというのはブドウ品種の名前で、ヨーロッパ・ブドウ原種ヴィティス・ヴィニフェラに最も近い品種だそう。因みに、「サペラビ」は太陽の日を充分受けて育ったブドウで造られたことが窺える、存在感のある美味しいワインだ。

この地域の近くで古くからワイン造りがされていたことの考古学的証拠もある。約7000年前のイラン北部ザクロス山脈のハッジ・フィルズ・テベ遺跡から出土した壺の破片からワインの残滓が発見されている。この壺の容量は2.5ガロン（約9.5リットル）ということだ（図5-2）。ブドウやワインに多く含まれている酒石酸のカルシウム塩が発見されたことからワイン造りに使われていたことが分かった。また、この壺の表面には地中海地方のウルシ科の樹のテレビンノキからの樹脂の存在も明らかにされた。ウルシ科植物の樹脂はウルシオールと呼ばれ、今、はやりのポリフェノールの一種だ。ウルシオールは数千年前から槍の先や食器の表面に塗られ保存剤として使われていたということなので、発掘された壺の表面にも保存目的で塗られていたに違いない。このことから、すでに7000年前からワインが意図的に造られていたのであろうと考えられるし、ウルシ樹脂も腐敗防止の目的で容器に塗布されていたのだろう。先人の智慧の深さには驚かざるを得ない。

従って、人類は1万年前から7000年前の間にブドウを壺に入れて発酵させてワイン造りを始めていたのだ。しかし、ブドウを壺に保管したとして、そう簡単に発酵してワインになるだろうかという疑問が湧いてくる。確かに、人間が出くわした最初の“猿酒”としてのワインは熟した果実が木や岩のくぼみに落ち、果皮が破れて自然発酵したものかも知れない。しかし、それは偶々のことだ。意図的に造ろうと思えば、そうはゆかない。いくらブドウの果実を摘んで壺に入れていても、乾燥地だったら干しブドウにでもなってしまうし、湿潤地であれば腐ってしまってうまくワインまで仕上がるということはきわめて稀ではないだろうか。そう考えると、この地域の人々は、1万年近く前のいつか、ブドウの果実を潰して飲料果汁として保管していたのではないだろうかと推測される。それよりもっと以前にハチミツを甘味料として容器に保存していた彼らは、もっと手近にあるブドウ果実を潰して天然の甘味飲料として保管し始めたとしてもそう不思議ではない。そしてその果汁を保管しているうちに自然発酵してワインが誕生したであろうと考えるのが最も自然なように思える（図5-3（A））。



図5-2 イランのNeolithic村で発見されたjarで7000年前のワインの残滓を含む6個の容器の一つ

（ペンシルバニア大学博物館の提供による）

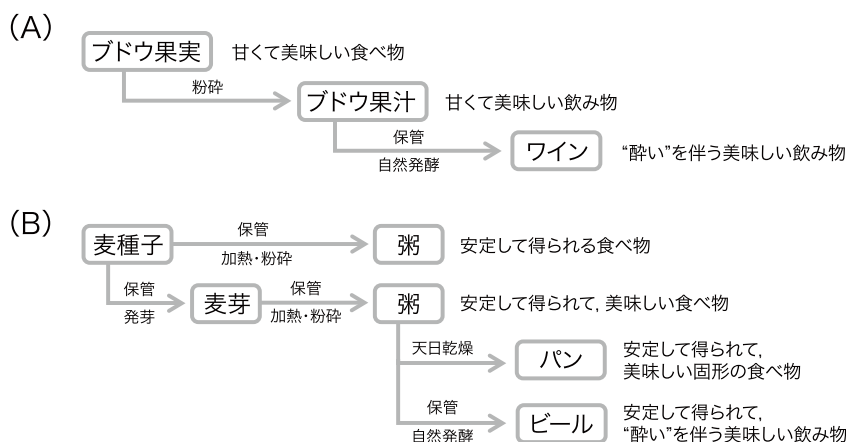


図 5-3 ワインとビールの誕生経緯

5-2. ビールの誕生

1 万年前に磨製石器を作り出し、氷期が終わり温暖な気候に変化するに伴って、人類は何百万年も続けてきた狩猟採集の生活から農耕牧畜の生活に変わっていった。画期的な生活革命を行ったのだ。

しかし、農耕を始めたとはいえ、初期のころは自然の雨を頼りに肥料も施さない収奪農法だった。小規模の集落で生活を営み、収穫しつくして土が枯れてしまうと次の収穫地を求めて集落の仲間とともに移動しなければならなかった。いわば、それは狩猟採集生活から定着型の農耕牧畜生活への過渡期のようなものだったに違いない。

ワイン誕生の地と言われるコーカサス南部地方よりさらに南、ペルシア湾からチグリス・ユーフラテス川を遡り、シリアを経てエジプトに到る半円形の地域は「肥沃な三日月地帯」と呼ばれ、麦などの野生の穀物の群生がよく生育し、野生の羊、ヤギ、豚にとっても理想の地であった。この地域は、人間にとっても、豊富な穀物や動物を提供してくれる、またとない地域であった。この地域に遭遇した集団は、自然の成り行きとして定着型の農耕生活に変わってゆくことになる。ビールの原料となる大麦は、農耕を始めた人類が最初に収穫を始めた穀類と言われている。麦は寒さに強く、収量も多いため、その当時から人類にとって頼りになる存在だったのだ。

果物と違って、麦は湿気ないようにしておけば、長い間、保存することができる。しかし、麦の糖質であるデンプンは数千個のブドウ糖が結合した高分子化合物である。そのため、腐りにくく保存に適しているのだが、酵母にアルコールを造らせるには予めデンプンを分解しなければならない。

大麦の種子(図 5-4)は発芽する際、胚の部分でデンプン分解酵素などを造るため、ビール醸造ではその酵素を利用する。麦芽は大麦を発芽させた状態で乾燥したものである。種子は発芽した後に、自らの酵素によって胚乳のデンプンやタンパク質を利用して根や芽を伸ばすが、発芽してすぐに乾燥してしまうので胚乳にはたくさんのデンプンやタンパク質が残されている。いわば、麦からデンプンも酵素も横取りして造るのがビール醸造と

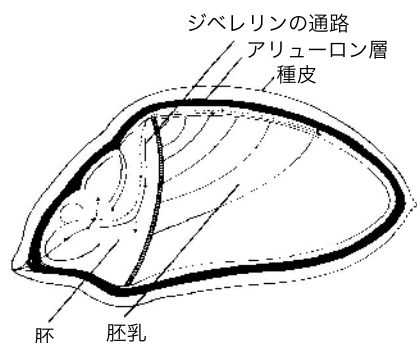


図 5-4 大麦種子内部の模式図
(ウイスキー博物館(講談社)より)

いうことになる。なかなか知恵の必要な工程だが、先人たちは初期の段階からデンプンを分解するのに麦芽酵素を用いていたと考えられている。

収穫量が増し、余剰の食料を保管するようになった結果、社会に余裕が生まれたことが文明の第一歩だ。われわれの祖先は、麦が寒さに強く、デンプン含量も多く、また、保存することができる有用な食料であることを知った。そして、彼らは収穫した野生麦の保存を始め、文明発祥への第一歩を踏み出したのだ。この頃の麦は主に大麦であったが、麦などの穀物はそのままでは食用に適さないが、粗く砕くか、つぶして水に浸せば、食べることができた。穀物を水に浸し、火にくべて熱した石を先の割れた棒でつかみ、水に入れると水を含んだ穀物の殻が破裂してデンプンが溶け出して粥状のスープが出来上がる。

さらに、麦の種子を保存しているうちに雨に濡れたりすることはままあったに違いない。麦の場合、濡れて、適当な温度があれば、比較的容易に発芽し、酵素が働いてブドウ糖が造られる。すなわち、甘味のある食料の出来上がりだ。粥状の麦芽スープはほのかに甘く、従来のものより美味しく感じたに違いない。こうして、麦芽づくりが早い時期から始まっていたのだろう。“石器時代のわれらが先輩”，怖るべしだ。

実際、約 11000 年前頃のトルコ西南部チャタル・ヒュルク遺跡には穀物の貯蔵室があり、大麦や小麦が保管されていたと報告されている。もう、この頃には文明への一歩は着実に踏み出しているのだ。

最初のビールがいつ作られたのかは、正確にはわかっていない。しかし、メソポタミアのテベ・ガウラで見つかった BC 4000 年頃の印章の絵文字に、ふたりの人物が大きな甕からストローでビールを飲む姿描かれている（図 5-5）。従って、BC10000 年以降のいつかに造られ始め、BC4000 年までにはメソポタミア周辺に普及していたと考えられる。この頃のビールは、まだ、不溶物も混在していたのでストローで上澄みを飲んでいたので。

もっと後の古代エジプト (BC 3000 ~ BC 332) では、窯で焼いたパンが盛んに作られていたという。麦を粉にしたものを水でコネ合わせ、それを焼いてパンにして食べており、そのパンの風味をよくするのに麦芽を用いていたとのことだから、麦芽作りは粥やパンを美味しく食べることから始まったことがこれらのことから窺える。

麦芽の風味の良さを知った人類が粥にした状態で置いていたところ自然発酵してビールができたとしても、これまた不思議ではない。薄い粥スープを自然発酵させてビールを造り、濃い粥スープを天日乾燥してパンを造る。ビールは“液体のパン”だったのだろう。こうしてビールが誕生し、生活の中に定着していったに違いない（図 5-3 (B)）。

BC 7000 ~ 5000 年の、肥沃な三日月地帯での生活の様子を歴史家のトム・スタージが具体的に再現してくれている。「多くが粘土の壁とアシを敷いた小屋で、日干しレンガ作りのかなり大きい建物がいくつかあるというのが、この時代の典型的な農村の姿だった。村の周囲の畑では穀類やナツメヤシ、そのほかの作物を育て、畑のそばで数頭の羊と牛をつなぐか、囲いのなかに入れて飼っていた。野生の鳥類、魚、動物の肉は、手に入ったときにだけ食べた。」（新井崇嗣訳：世界を変えた 6 つの飲み物）。これに加えて、



図 5-5 メソポタミアのテベ・ガウラで見つかった印章の絵文字 (BC4000 年頃) (世界を変えた 6 つの飲み物 (合同出版) より)

ブドウ果汁にワイン、パンやビールがあったとすると、石器時代の人々はなんと優雅な生活を送っていたのだと感心してしまう。

一方、当時の集落には貯蔵庫があり、神聖な品や余った食物などを保管するようになった。貯蔵庫に保存する目的は、食糧不足への備えと豊穡を神々に祈願する宗教行事のためだったが、次第に余った食料は神々へのお供えとなり、貯蔵庫は神殿となっていった。神殿の運営に預かる神官は納められた供物の一部を消費することができ、集団の共同作業の指揮もとるようになっていった。また、シャーマニズムの世界において“酔い”とともに高揚感を呼ぶ酒類は、宗教行事に欠かせないものになっていったに違いない。踏み出した文明への第一歩は確実に前に進んでいったのだ。

5-3. オリент文明でのワインとビール

集落が大規模になり、生産が増すにつれて、社会に“ゆとり”も生まれ、文明が誕生する。歴史上、4つの大河流域にまず文明が起り、以降の文明はこの流れを汲むと考えられている。いわゆる4大文明である。それは、チグリス・ユーフラテス川流域に起こったメソポタミア文明、ナイル川流域のエジプト文明、インダス川流域のインダス文明、黄河流域の黄河文明である。それぞれ、大河流域の肥沃な土壤に花開いた文明だ。

大河の周辺は水も利用でき、川上からの養分の流入で土地も肥えている。一方、氾濫の危険もあることから灌漑農法が発達した。大河の治水・灌漑には多くの人々の協力が必要である。人々は大河の周辺に大きな集落を形成し、協力して農耕に従事することによって収穫はさらに安定し、増加した。

今の西ヨーロッパ（西欧）から見ると、4大文明はいずれも東方で興ったわけであるが、後世、とくにメソポタミア文明とエジプト文明を指して古代オリент（オリентは「東方」の意味）文明という。あの「肥沃な三日月地帯」に花開いた文明だ（図5-6）。

メソポタミア文明は、BC 3000年～BC 2700年頃にシュメール人によって開花し、チグリス・ユーフラテス川流域に多くの都市国家が発達した。BC 4300年頃から複数の大集落が一つになり始め、かつてないほど大きな町を形成し、そしてそれが都市になっていったのだ。BC 3000年までに、当時最大の都市ウルクの人口は約5万人で、都市周辺の半径16kmの範囲に畑が広がっていたという。とくに、BC 3500年以後、オリентで青銅が工芸品、道具、武器などに使用され始めてさらに都市化と社会の階層化が促された。城壁をめぐる都市国家の中心には神殿が造られ、生産に携わらない神官や戦士が貴族階級を形成した。貴族階級から王が誕生し、一般市民を支配し、征服された人々は奴隷とされて階級と国家が形成されていった。

この時代背景のもと、コーカサスで生まれたワインは南に伝わり、メソポタミアから古代エジプトへと広がっていった。シュメール人は、BC 3000年頃、すでに楔形文字を持っており、粘土板にいろいろなことを書き残しているが、彼らはビールとワインについても粘土板に明記している。

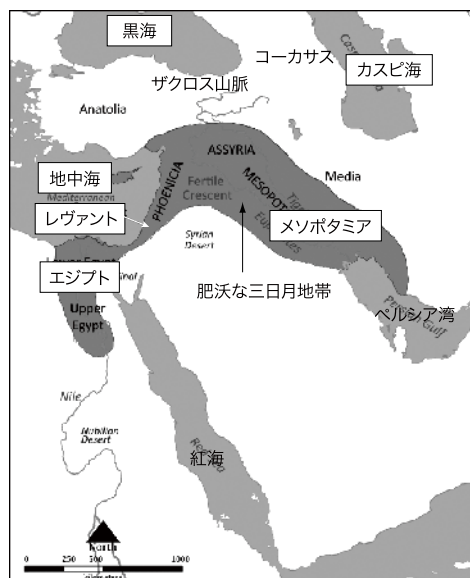


図5-6 肥沃な三日月地帯とオリент文明

しかし、農耕時代においては穀物から造られるビールは生活の基盤であり、広く楽しむことのできる“液体のパン”であったが、ワインは貴族階級のみが楽しむことのできる特別な飲料であった。ビールは“都市国家発展の象徴の酒”であり、ワインは国家内の“富みと権力の象徴の酒”であったのだ。

実際、パンとビールは食物以上の意味を持っており、便利な通貨代わりとして、広く普及した。それには神殿が大きな役割を果たした。人々は大麦や小麦などの穀類やその加工品であるパンやビールなどの品々を税として神殿に納め、それが公共の労働の対価として再分配された。神殿の労働者のうち最も階級の低い人々は配給の一部として1日ビール約1リットル、若い官吏は約2リットル、位の高い官吏と宮廷の女性は約3リットル、最高級官吏は約5リットルを与えられたということだ。これらを彼らがすべて飲んだわけではなく、余りは自分が雇う者たちへの報酬として用いた。世界の最古の文学作品「ギルガメシュ叙事詩」にパンとビールのことがしばしば述べられている。物語の中心人物のギルガメシュはBC 2700年頃のウルクのウル第一王朝第五代の王であるが、物語の中では神と人の中間的な存在であり、荒野を駆け巡る野人であったエンキドゥとの友情と相克の物語だ。BC 2000年頃までに一つの物語として出来上がり、12の書板が残され、その「語り」から後世、多くの「読み」がなされている。「読み」の解釈はいろいろあろうが、物語の中に登場するパンとビールの記述からパンとビールが今から4～5千年前の生活の中でどのような位置づけにあったかを知ることができ大変興味深いので、細かく紹介してみたい。以下、岡三郎：人類史から読む「ギルガメシュ物語」（国文社）の中の当該の箇所を抜粋する。

第二書板に、動物とともに荒野をかけめぐる野人のエンキドゥが都市ウルクに向かう前に羊飼いの村で牧人がパンとビールでもてなしてくれた時の様子が書かれている。

エンキドゥは、そのパンを食べなかった、ただ、しげしげと眺めるだけだった。/パンをどう食べたらいいか、誰に教えられたことさえなかったのだ。/ビールをどう飲んだらいいかエンキドゥは知らなかった。/聖娼はエンキドゥに言った。/「パンを食べなさいよ、エンキドゥ、人間の糧なのよ、ビールを飲みなさい、この土地の宿命なのよ。」———

この後、エンキドゥは満腹になるまでパンを食べ、七杯もビールを飲んで、すっかり開放的で上機嫌になった。そして、薄汚れた身体を水で洗い、油で身体をこすって、半獣人から人間に生まれ変わったエンキドゥは都市ウルクに向かうのだ。当時の都市生活を送る人々にとって、身を清潔にして、パンを食べビールを飲むことがその誇りだったことを伺い知ることができる。彼らはパンとビールによって彼らの“文明”を実感していたのだ。

第6書板にギルガメシュに一目ぼれの女神イシュタルが彼に言い寄るのを拒否するギルガメシュは次のようなことを言う。

仮にもしわたしが、あなたを娶るとしても/わたしの身体とわたしの衣服は、/わたしの食物、わたしの滋養物は。/神にふさわしいパンを、あなたは私に出せますか、/王にふさわしい酒を、あなたは私に注げますか。———

この当時、パンとビールは家庭で女性の手作りによるものだったと言われているが、ここでもそのことが窺える記述がなされているのだ。

また、第十一書板にギルガメシュとギルガメシュの遠祖ウタ・ナビシュティとの会話の中で、ウ

タ・ナビシュティの大洪水に関する体験談（「ノアの方舟」の原型）が記されている。方舟を作る船大工や労働者たちへの報酬の件だ。

献酒に使われた大量の油とは別に、/船大工が平らげた油は、その二倍にも達したものだ。/労働者たちのために、私は牡牛を屠殺し、/日毎に、羊を殺したものだ。/ビール、酒、油、ワインなどを、/私は、労働者たちに、それらを飲むようにと、あたかも川の水のように与えたものだ。/彼らは、まるで新年祭そのものの祝日のように、お祝い気分だった。/日の出の頃、塗油のために自分の手を準備した。/日没前に、方舟は完成した。———

労働の報酬としてビール、酒、油、ワインや牡牛、羊がふるまわれていたことが分かる。それにしても、ビール、ワインとは別に記載されている「酒」とは、その当時、すでにあったハチミツ酒のことだろうか？いずれにしても、このように、ビールがすでに色々な形で都市生活の中にしっかりと位置づけられていることが最古の物語から窺い知ることができるのだ。

BC 2000 年には南メソポタミアには 30～40 の大都市国家ができ、南メソポタミアに住む殆どの人々が都市生活を送っていた。しかし、BC 2000 年紀（BC 2000 年～BC 1001 年）に入ると北部のセム語族による古代バビロニア王国が成立して、メソポタミアは以後、強力な専制王朝のもとにおかれた。そして、このような文明の進歩は、BC 1500 年頃始まった鉄器の使用によって益々急速に進んだ。

古代バビロニア王国の時代もビールは生活の中にしっかりと位置づけされていた。野生の大麦・小麦の約 40% はビール造りに使われており、シュメール社会と同じように労働の報酬として支払われていたということだ。

古代バビロニアはハンムラビ王（BC 18C-17C）の時代がその最盛期であり、王の発布したハンムラビ法典は、オリエン特諸国のその後の法典編纂の模範となった。その法典の中に、「ビールを販売する者がビールの値段に相当する大麦を客から受け取らない場合、また客から大麦ではなくお金を受け取ったり、受け取った大麦の値よりも少ない量のビールを客に出した場合は水責めの刑に処せられる」という条文もある。この当時にビアホールがあり、ビールの代金を金で支払ってはいけなかったことが窺える。当時は、香りの強い芳香性植物や薬用植物を添加した、様々のタイプのビールが造られていたが、まだ、ホップ入のものはなく、当時、ビールはグルートと呼ばれていた。できたビールは無濾過で濁っていて、麦わらをストローのように使い、上澄みを吸飲していた。飲み方は、あの BC 4000 年の壁画の頃（図 5-5）とあまり変わっていないのだ。ビールは生活の一部として必需品であったが、ブドウは麦に比べて貴重品であり、ワインは、依然として一部の上層階級のものであり、社会の複雑化・階層化の象徴の位置にあったと言える。

一方、エジプトは周囲を海と砂漠で囲まれ地理的に孤立しているため、一時期をのぞくと、古代を通じてメソポタミアにおけるような支配民族の交代はなかった。BC 3000 年頃、ナイル川流域に統一国家古代エジプトが成立し、以後、BC 6 世紀にいたるまで古代エジプト王国が続き、エジプト文明が開花した。

“生活基盤の象徴の酒；ビール”，“富と権力の象徴の酒；ワイン”の傾向は、ブドウの自生地から離れているエジプトでは益々顕著であった。ナイル川の恵みによる穀物生産を背景に主に飲まれていたのはビールであり、ワインは上層階級や宗教行事に関連する場に登場するのみだった。

古代エジプト王国最大の公共事業は王の墓、ピラミッドとその守護をするスフィンクスの建設だった。炎天下で巨石を運ぶのは大変な労働だったが、ここでも労働の賃金はビールとパンだった。ビールに粘土を入れ、上澄みを清澄化させる工夫もされていたようだ。ビールをすっきり、飲みや

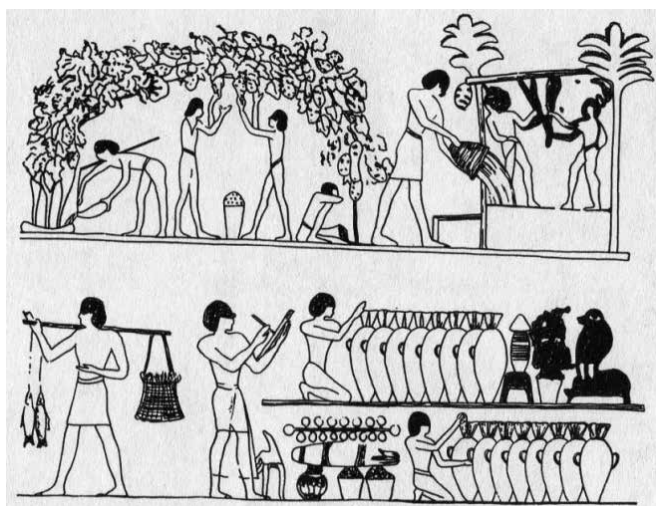


図 5-7 ピラミッドの壁画に描かれた古代エジプトのワイン造り
(日本農芸化学会：お酒のはなし（学会出版センター）より)

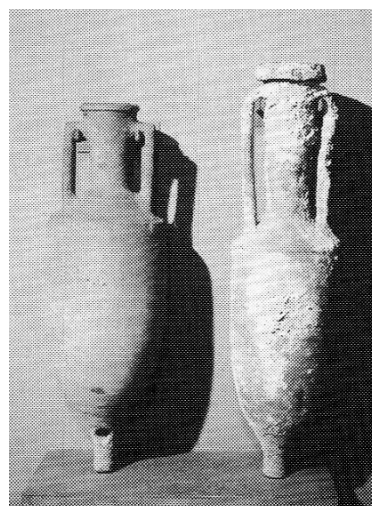


図 5-8 アンフォーラ
(ワイン学（産調出版）より)

すくして、喉の渇きや疲れを癒す「栄養ドリンク」、「液体のパン」として飲んでいたのだろう。

一方、富裕層のワインに対する欲求は強く、BC 3150 年頃の王（ファラオ）のひとりスコルピオン一世は、ワインの壺 700 個とともに埋葬されたという。当時、エジプトではワイン造りは行われていなかったの、北方の東地中海沿岸のレヴァントから高いコストをかけて輸入されたものと考えられている。やがて、王たちはワインの魅力にひかれナイル川のデルタ地帯に自らブドウ畑を拓き、BC 3000 年には小規模ながらワイン造りを行っているが、この地の気候はワイン造りに適しておらず、生産も限定的であったため、メソポタミア文明と同じようにワインを消費できるのは、少数の富裕層に限られていた。しかし、ワインの酒としての存在感があったのは確かであり、古代エジプトの都テーベのあったルクソナール遺跡ナクト壁画にワイン醸造法が克明に記載されている（図 5-7）。数人の労働者が協力してブドウ収穫を行い、女性が足で踏んでブドウ果実を潰し、それを容器に入れて発酵して発酵が終了したら、生産量や出荷量を記載し、魚と一緒に売り歩く。ワインを入れている容器はアンフォーラと呼ばれる素焼きの陶器（図 5-8）であり、これにブドウ果汁を入れて発酵させた後、保管や運搬用にもそのまま使っていたようだ。現代はどちらかと言えば、ビールは大規模で発酵管理も厳しく、規格どおりの品をきっちり造っているのに対し、ワインの方が小規模で手造り感が強い。これに対して、メソポタミア・エジプト文明の時代には、ビールは家庭で女性の手造りで造られていたのも多くあったが、ワインの方は専ら貴族の管理のもと多くの人が労働を提供して造られていたのだろう。

古代オリエント文明地域は BC 7 世紀になると北メソポタミアで力を強めた遊牧民族アッシリアに支配され、圧政を強いられた後、ペルシア帝国に引き継がれてゆく。古代オリエントが後世に残した最大の遺産は、古代文字、農耕・土木の必要から生まれた高度の実用的知識と技術、ヘブライ人の一神教の 3 つがあげられる。ヘブライ人の唯一神ヤハウェに対する信仰であるユダヤ教からのちにキリスト教がうまれ、さらに両者の影響のもとにイスラーム教が成立して今日に至っている。イスラーム教の教えに従い、イスラーム教国では飲酒を禁止している場合が多く、中世以降、酒に関しては話題の少ない地域である。ワイン、ビール誕生とその後の発展で大きな役割を果たした地域だけに少し残念な気がするの私だけだろうか。

参考文献

1. Mark Berkowitz, *Archeology*; **49**(5), 1996.
2. 山賀 進：地球について，まだわかっていないこと．ベレ出版，2011.
3. トム・スタンテージ（新井 崇嗣訳）：世界を変えた6つの飲み物．（株）インターシフト，2007.
4. ワイン学編集委員会，ワイン学．産業出版，1991.
5. Mark Rose, *Archeology*; **51**(1), 1998.
6. 岡 三郎：人類史から読む「ギルガメシュ物語」．国文社，2014.
7. 世界の歴史編集委員会（編）：もういちど読む山川世界史．（株）山川出版，2009.
8. 春山 行夫：ビールの文化史Ⅰ，Ⅱ．平凡社，1990.
9. 清水 健一：ワインの科学．講談社，1999.
10. 渡 淳二：ビールの科学．講談社，2009.
11. 梅棹 忠夫，開高 健：ウイスキー博物館．講談社，1979.

白石カルシウムの炭酸カルシウム



炭酸カルシウムとは？

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

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。

- 一般の栄養強化には、「ホワイトン」
- 機能を求めるならば、「コロカルソ」
- 飲料用には、スラリー状の「カルエッセン」

詳細につきましては、弊社営業担当にお気軽にお尋ね下さい。

**白石カルシウム株式会社**

食品部：東京都千代田区岩本町 1-1-8 TEL. 03-3863-8913
本 社：大阪 市 北 区 同 心 2-10-5 TEL. 06-6358-1181

世界文化遺産ベームスター干拓地 「ベームスターチーズ」の生産地を訪ねて

Beemster Polder (Home of Beemster Cheese) : a UNESCO World Heritage

深澤 朋子 (FUKAZAWA Tomoko)

早稲田大学大学院スポーツ科学研究科 坂本静男研究室学研究科



はじめに

2014年夏、北ホラント州ベームスター干拓地を訪ずねた。

このベームスター干拓地は1609～1612年に、当時世界経済の中心地として急成長中であったアムステルダムに投資家たちによって造られた最初の大規模干拓地である。果てしなく続くような広い平地に水路が張り巡らされ、風車のある光景はのどかで美しい。この地の牧草地上で育った乳牛で作られた「ベームスターチーズ」は有名であり、オランダ王室ご用達の伝統の味となっている。

今回、この干拓地の酪農家と伝統的な製造方法で上質の生乳から作られるチーズを製造するコノ社を訪問したので紹介する。



1. オランダの歴史

(1) 水との戦い

オランダの国土は約3万4千平方キロメートル。ほぼ九州ほどの大きさであり、その1/4が海面より下にあり、国土の65%は水でおおわれている。

「水との戦い」ー水こそがオランダの最重要要素である。つまり干拓事業がオランダを形作ってきた原動力となっている。「神は地球を創りたもうたが、オランダはオランダ人が創った」といわれるように、オランダは干拓事業を通じて人間により創られた国である。

オランダ人はつねに自然と闘い、自然災害を乗り越え、新たな形の国土設計を実践してきたといわれる。世界には水で分断されている国もあるが、オランダにおいて水が内側から国を統合し、活動範囲を外へ広げる役目を果たしたようである。





オランダのユネスコ世界遺産 9 件のうちベームスター干拓地及びアムステルダム市中心の古い運河を含め、7 件が、治水に関するものである。

(2) 風車

オランダの風景に風車は欠かせない。湖の干拓が可能となったのは、15 世紀初めに最初の風車を作り出されたことによる。風車には水を高いところへ一気に押し上げる力がないため、風車を何台も並べ、それぞれの風車が 1 メートルくらいの水を押し上げていくことにより排水を行う「モーレンガンフ」システムが採用されている。16～17 世紀の黄金時代にオランダの干拓地が大きく広がる。巨大な湖が干拓の対象となり、オランダのあらゆるところに風車がみられるようになる。

風車はゴッホの絵画にでてくる風景のイメージであるが、停止した羽根の位置からメッセージをよみとることができるそうである。風車は正面から見ると時計と逆、左回りに羽根が回り、天地をさして十文字に止まっているときは、「ただいま小休止」。斜め十字に止まっているのは、「休業中」。4 本の羽根のうち的一本が頂点を過ぎたところで止まっていれば、その家が近所に祝い事があることを示しているそうである。

風車の中の生活空間は実によくできている。キッチン、寝室、居間と風車を管理する機械室部分。昨今風車を住居にしたいという若者がいるそうだが、認められていないそう。ヨーロッパでは、オランダのみならず、フランス、イタリア、スペイン、ギリシャ等広範囲で風車のある光景



がみられるが、粉ひき、粉碎作業、水のくみ上げ用だけでなく干拓に使われたのはオランダだけであるようだ。

(3) 泥炭（ビート）の大地

オランダは海岸線から広がった泥炭（ビート）の上に土砂があつまっているような国土である。泥炭とは石炭の前の段階で、鉱石ではなく泥炭である。沼沢地に堆積した植物質が炭化して生じたもので、切り取って乾燥すると燃料。肥料などにできる。

人々は年間を通じて農牧業を可能にするため、湿原に水路をつくり、広がった水を風車で高い堤防に汲み上げて抜き、干拓地を造り上げてきた。

2. オランダチーズの歴史

酪農はオランダ経済の大黒柱のひとつである。2010年の乳牛頭数は150万頭、生産乳量は1,160万トン（EuroStat 2011）。この生乳から乳製品がつくられるが、オランダでは年間約79万3千キログラム（EuroStat 2013）のチーズが生産され、約70%が輸出される。オランダ人一人当たりは年間平均約19.4キログラム（JIDF 世界酪農状況 2013）のチーズを消費している。ちなみに日本人一人当たりは年間平均2.4キログラム（農林水産省「チーズ需給表」）である。

オランダを代表するチーズといえばゴーダチーズあるいはエダムチーズであろう。ゴーダやエダムは有名なチーズ産地の名前で、他にもマースダム、オールド・アムステルダム、オールド・アルクマール、レイデンなどさまざまな産地のチーズが存在する。その一つが今回紹介する「ベームスターチーズ」である。これらの多彩なチーズが産まれる理由は、オランダが小さな国ながら多くの異なる土壌を持っていることが挙げられる。

オランダのチーズの歴史は、考古学者が紀元前200年のチーズ製造の道具を発掘した頃まで遡り、中世には、チーズの取引はオランダ人の生活の中で重要な位置を占めるようになった。チーズ市は賑わい、行政権を与えられた町は「デ・ワーフ」と呼ばれる計量所を建設した。当時から、オランダは乳製品産業で世界を牽引する存在だったそうである。いまでもゴーダ、エダム、アルクマールでは、600年に亘って行われてきたチーズ取引の様子を伝えるチーズ市を開催している。日本にもたらされたのは出島を通じて、本国から出島の商館員たちのために持ち込まれたものに加えて、出島内で飼われていた乳牛から搾乳し、自家製のチーズを作っていたといわれている。

3. ベームスター・チーズ・ストーリー

ベームスター干拓地は、もともとは海面下4メートルであったが、1612年に海が干拓され鉱物資源の豊富な大地となった。この泥炭の大地がチーズに個性的な大きな特徴をつけることとなる。牧草地、道路、運河、防壁が一体となり調和のとれた秩序立った素晴らしい景観を有している。このことから、1999年のユネスコ世界遺産に指定された。

このベームスター干拓地で飼育されている乳牛からの生乳からつくられるチーズがベームスターチーズである。ベームスターチーズは協同組合コノ社により各酪農家の生乳の乳質、集乳の管理からチーズ製造まで行われている。コノ社はベームスター地域の475以上の酪農家を取りまとめており、伝統的な製法で世界で一番おいしいチーズを作ることを目指している。

(1) ベームスターにおけるチーズづくりの歩み

1901年、ベームスター地域の酪農家が協力しあい、ベームスター干拓地にて伝統的なチーズ作

りを行うことを決断したことから始まる。

ベームスター干拓地の泥炭土が、この地域からの湧き上がる水分により滑らかなテクスチャーを与え、他の地方からの水分よりも多くの甘い味覚を与えるという。数世代にわたりこの干拓地で育てられた乳牛から搾乳される高品質の生乳からつくられるベームスターチーズは、独自のレシピと職人の技術により手作りされている。

(2) Traditional Aging (伝統的に行われる熟成)

おいしいチーズ作りに熟成という過程は、重要な要素である。自然に近い条件で、歴史のある熟成庫の木の板の上で1か月から最高26カ月まで熟成される。味覚、食感がこのプロセスの中で育まれる。

(3) Sustainability (持続可能性)

コノ社は持続可能性も大切にしている。高品質の生乳は健康で幸福感のある牛から生まれる。そのため、酪農家も協同組合も常に牛を幸福にするための最大限の努力、つまり、酪農家は乳牛に対して最高の世話をし、またベームスターの美しい牧草地の景色を保存するために一生懸命に働くという。構造化アプローチが乳牛飼育、生乳生産から消費者まで進行する持続性ステップを守るのを助長するのである。

「幸福な牛」、「幸福な酪農家」、「幸福な大地」- このキーワードを未来への遺贈としている。

(4) ベームスターチーズの味わい

透き通ったクリーム色からオレンジがかった厚みのあるクリーム色まで熟成期間によって色あいは異なる。風味はミルクの香りと酵母の発酵臭がまず感じられ、噛んで行くほどに味わいが深くなる。すべての要素がベームスターチーズの価値を高め、高品質なチーズを作り出している。2001年にオランダ王室御用達としてオランダ女王から唯一称号を与えられた、王室で親しまれているチーズである。

(5) アルデール・ダッカー氏の牧場

この土地で1880年から130年続いているアルデール・ダッカー氏の牧場を訪問した。ご自身の酪農をはじめて7年目、それ以前は両親と一緒に酪農をやってきたそうだ。現在はアルデールが中心となり、お父様と奥様が1日のうちの数時間手伝ってくれるという。

50ヘクタールの敷地で600トン以上のミルクを生産している。牛の種類はホルスタイン・フリージアン種、訪問した時は67頭の搾乳牛、1歳以下の牛が21頭、1歳から2歳の牛が20頭であっ



た。雄牛は生まれてもここには残されず、外に出される。雄牛を持たずに人工授精させるそうだ。

この土地の牛にとっての食べ物の特徴は、比較的エネルギーになるホールランソン以上に牧草に含まれる可能な限り多くのタンパク質である。(意味が伝わらない?)

牛は春と夏の間は放牧され牧草地の新鮮な牧草と、グラスサイレージ、トウモロコシ、ペレットが給与される。冬期は小屋の中にいてグラスサイレージとトウモロコシとペレットが給与される。搾乳は1日2回。朝の6時と夕方4時半に行い、生乳はすべてコノ社に出荷されチーズとなる。

個人的なベネフィットとしては、農場を拡大して自分自身の目標に向かっていけること、両親から継承した農場が自分自身にたくさんのモチベーションと満足感を与えてくれること、そして、このベームスター干拓地の強みとして、トウモロコシと牧草にとって好都合である泥炭土(決して好条件ではないと思う)を活かせることと語ってくれた。今後は搾乳ロボットを導入して規模を拡大していくとのことであった。



おわりに

ベームスター干拓地は平坦でのどかな乳牛の放牧の景色が広がる。日本では乳牛が逃げないように柵があるが、ここでは柵はまったく必要がない。なぜならば運河が張り巡らされているからである。地域の生産者と協同組合が一体となり、高品質のチーズを製造し、世界中に販売している仕組み、環境にも乳牛にも優しいシステムの構築、景観を維持していく役割に先進的な意識の高さを感じないではいられない。この景色を眺めながら味わったベームスターチーズはミネラル分をずっしりと感じる厚みのある味わいである。デッカー氏の土壌の話の思い出して納得した。

オランダ製の咸臨丸を操って勝海舟や福沢諭吉といった侍たちが安政7年(1860年)アメリカ西海岸にたどり着き、彼らがアメリカ人にあちこちで文明の設備を見学させられてもちっとも驚かなかったのは、オランダの書物のおかげだったと司馬遼太郎が述べている。江戸時代に鎖国されていた日本は、唯一長崎・出島の商館のオランダとの外交により大きな影響をうけてきた。ちなみに開業101周年を迎える東京駅はアムステルダム中央駅をモデルに作られたそうである。酪農に関しても日本の乳牛のルーツはオランダのフリージアンが多く、チーズ作りもオランダから多くを学んできた。トルコ原産のチューリップの栽培が三角州の砂地に利用的であったにせよ栽培技術を向上させ、今日に至るまで世界最大の輸出国となり開発をし続けていることはすばらしい。

日本文化にも多くの影響を与えてきたオランダ。今回のベームスター干拓地及び酪農家訪問によりオランダがより深く好奇心をそそられる国となった。



〔謝辞〕

今回、ペームスター干拓地訪問に当たりご協力いただいたチェスコ株式会社青山取締役、一般財団法人ベターホーム協会大塚義幸専務理事、日本輸入チーズ普及協会日置健吾専務理事、現地で案内をしてくださった CONO Kaasmakers Kristy van den Berg 女史、酪農家訪問を快く受け入れてくださった Aldert Dekker 氏にお世話になりましたことに対し深く感謝申し上げます。



参考文献

1. 長坂 寿久：オランダを知るための 30 章．明石書店，2007.
2. 司馬 遼太郎：オランダ紀行．朝日新聞社，2005.
3. 皆越 尚子：オランダ雑学事始め．彩流社．
4. ジャネット・あかね・シャボット：オランダ暮らし十二か月．平凡社．
5. 樺山 紘一監訳：図説 ヨーロッパ歴史百科 ピエール・ラメゾン編 ピエール・ヴィダル＝ナケ歴史監修．株式会社原書房，2007.
6. 佐藤 弘幸：図説 オランダの歴史．河出書房新社．
7. 戸田 系子：オランダ便り．文芸社．
8. 豊田 覚：十七世紀の日本と東アジア．山川出版社．
9. www.holland.com/jp/tourism/article/cheese-jp.htm
10. 斎藤 忠夫，堂迫 俊一，井越 敬司監修：現代チーズ学．食品資材研究会．

〈協力〉

チェスコ株式会社 取締役	青山 吉克
一般財団法人ベターホーム協会 専務理事	大塚 義幸
日本輸入チーズ普及協会 専務理事	日置 健吾
コノ社 (CONO Kaasmakers)	Kristy van den Berg
デッカー牧場	Aldert Dekker
共立女子大学 名誉教授	中澤 勇二
早稲田大学スポーツ科学学術院 教授	坂本 静男

第 19 回 腸内細菌学会プログラム

腸内細菌の多様な機能と宿主とのインターラクション
ー 機能研究から、そのメカニズム解明へ ー

日	時	平成 27 年 6 月 18 日 (木) ～ 19 日 (金)
会	場	北里大学薬学部「コンベンションホール」
大	会	長 五十君 静信 (国立医薬品食品衛生研究所)
副	大	会 長 岡田 信彦 (北里大学薬学部)
参	加	費 会員 6,000 円 一般 8,000 円 学生 1,500 円 (事前登録)
		会員 8,000 円 一般 10,000 円 学生 2,000 円 (当日登録)
参加	事前登録	平成 27 年 3 月 2 日 (月) ～ 5 月 15 日 (金) (入金完了)
大	会	URL http://bifidus-fund.jp/meeting/index.shtml
お	問	合 け 公益財団法人日本ビフィズス菌センター事務局
		〒 170-0002 東京都豊島区巣鴨 1-24-12
		TEL: 03-5319-2669 FAX: 03-5978-4068
		e-mail: jbf@ipec-pub.co.jp

<学会プログラム> ※ プログラムは変更になる場合がございます。

6 月 18 日 (木) 9:00 – 17:30

(午前) 一般演題 A 発表

(午後)

海外特別講演: Todd R. Klaenhammer (North Carolina State University)

“Genomic views of prebiotic and probiotic mechanisms that impact health”

ビフィズス菌センター研究奨励賞授賞式・受賞講演

シンポジウム 1『腸内細菌の多様な機能』

森田 英利 (麻布大学)「最新のハダカデバネズミ研究と腸内細菌叢」

中山 二郎 (九州大学)「アジア人の食と腸内細菌と健康に関するマルチホコート研究」

藤原 大介 (キリン (株))「Lactococcus lactis JCM5805 の免疫調節能に関する研究」

朝原 崇 ((株) ヤクルト)「シンバイオティクスによる感染制御」

戸塚 護 (東京大学)「プロバイオティクスによる経口免疫寛容誘導の強化」

懇親会 (北里大学内にて)

6 月 19 日 (金) 9:00 – 17:00

(午前) 一般演題 A・B 発表

(午後)

国内特別講演:

清野 宏 (東京大学医科学研究所)「腸管免疫: 共生と排除の世界」

シンポジウム 2『腸内細菌と宿主とのインターラクション』

横田 篤 (北海道大学)「コール酸摂取ラットにおける脂肪肝の発症と腸内細菌叢変動との関連性」

綾部 時芳 (北海道大学)「Paneth 細胞と腸内細菌のクロストークからみた疾病」

河本 新平 (理化学研究所)「免疫グロブリン A を介した Foxp3+T 細胞による腸内細菌制御」

原 英二 (がん研究会)「肥満とがん: 腸内細菌の関与について」

福田 真嗣 (慶應義塾大学)「腸内細菌叢由来代謝物による生体修飾機構」

月刊 ニューフードインダストリー

NEW FOOD INDUSTRY

定期購読の
ご案内

月刊「ニューフードインダストリー」は創刊56年の食品業界誌です。

多くの食品メーカー、技術開発部門、研究機関、全国の大学・大学院などの教育機関、図書館などでご愛読いただいております。食の安全・健康・美に関する情報発信、新しい食品のご案内など広く情報を発信しております。

1年間の定期購読は、一括前払いで、定価の10%割引でご提供させていただいております。

本体2000円+税(送料100円)×12ヶ月

お申し込み・お問い合わせは下記 FAX かお電話で

電話：03-3254-9191 担当：村松

FAX：03-3256-9559

ニューフードインダストリー年間購読申込用紙

住所 〒

氏名

会社名・所属

電話

FAX

E-mail

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

ニューフードインダストリー 第57巻 第5号

印刷 平成 27 年 4 月 25 日

発行 平成 27 年 5 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