

New Food Industry

食品加工および資材の新知識

<http://www.newfoodindustry.com>

2015 Vol.57 No.7

7

論 説

- 骨粗鬆症の予防と修復:食品由来生理活性因子を用いた新規サプリメントの開発
Biomedical Treatment of Osteoporosis:
Development of a Novel Supplement with Functional Food Factors
- 精神科における細胞「膜」栄養療法の実践
- 主要食品タンパク質を経口摂取したマウスの免疫調節因子の特性
Some immunomodulatory factors of mice orally ingested a few major food proteins
- エソシカの有効活用を目的とした肉醤の開発
ー 特に醤油醸造技術を用いて発酵させたもろみと製品の品質特性について ー
- 紫外線照射による皮膚の障害に対する芳香族ビルビン酸の抑制作用
- 人体への寄生虫感染を警戒すべき食材 (14)
水生の食用植物、生の牛レバーから感染する肝蛭

連 載

- 健康食品のエビデンス (第3回) ブルーベリー (ビルベリー)
- 性成熟がニジマスの魚体内カロチノイド分布に及ぼす影響
- 歴史の潮流と科学的評価
(第4節 健康的なベジタリアン食への提言)

隔月連載 管理栄養士 てるこ先生の家庭の食文化 第4回

- 万葉のロマン 三輪そうめん

連載コラム 野山の花 ー 身近な山野草の食効・薬効 ー

- コウホネ *Nuphar japonicum* DC. (スイレン科 Nymphaeraceae)

News Release

- 「フラバンジェノール®」がシミの原因となるメラニン生成への連鎖反応
「メラニンカスケード」を遮断する新知見を発表 株式会社 東洋新薬



論 説

- ☐ 骨粗鬆症の予防と修復：
食品由来生理活性因子を用いた新規サプリメントの開発
Biomedical Treatment of Osteoporosis:
Development of a Novel Supplement with Functional Food Factors
.....山口 正義 1
- ☐ 精神科における細胞「膜」栄養療法の実践
..... 銀谷 翠 12
- ☐ 主要食品タンパク質を経口摂取したマウスの免疫調節因子の特性
Some immunomodulatory factors of mice orally ingested
a few major food proteins
.....大谷 元, 石川 和正, 柴宮和希, 藤井 幹夫 19
- ☐ エゾシカの有効活用を目的とした肉醬の開発
－ 特に醬油醸造技術を用いて発酵させたもろみと製品の品質特性について －
..... 船津 保浩, 宮内 千枝, 川上 誠, 石下 真人 27
- ☐ 紫外線照射による皮膚の障害に対する芳香族ピルビン酸の抑制作用
.....高山 喜晴, 青木 玲二, 青木 (吉田) 綾子, 鈴木 チセ 36
- ☐ 人体への寄生虫感染を警戒すべき食材 (14)
水生の食用植物, 生の牛レバーから感染する肝蛭
.....牧 純, 田邊 知孝, 畑 晶之, 関谷 洋志, 玉井 栄治, 坂上 宏, 舟橋 達也 45

News Release

- ☐ 『フラバンジェノール®』がシミの原因となるメラニン生成への
連鎖反応「メラニンカスケード」を遮断する新知見を発表 (株式会社東洋新薬)
..... 86

Contents

2015 年 7 月号

連 載

- ☐ 健康食品のエビデンス（第3回）ブルーベリー（ビルベリー）
..... 濱舘 直史 50
- ☐ 性成熟がニジマスの魚体内カロチノイド分布に及ぼす影響
..... 酒本 秀一 53
- ☐ 歴史の潮流と科学的評価
（第4節 健康的なベジタリアン食への提言）
..... ジョアン・サバテ，訳：山路 明俊 71

隔月連載 管理栄養士 てるこ先生の家庭の食文化

- ☐ 第4回 万葉のロマン 三輪そうめん
..... 中村 照子 83

連載コラム 野山の花 –身近な山野草の食効・薬効–

- ☐ コウホネ *Nuphar japonicum* DC. (スイレン科 Nymphaeraceae)
..... 白瀧 義明 84
- ☐ 情報誌無料頒布のお知らせ
..... 68

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
ディアンドエム

ゼラチン&小麦グルテン
酵素分解調味料
エンザップ

新発売! 乳製品にベストマッチな調味料
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

骨粗鬆症の予防と修復： 食品由来生理活性因子を用いた新規サプリメントの開発

Biomedical Treatment of Osteoporosis: Development of a Novel Supplement with Functional Food Factors

山口 正義 (YAMAGUCHI Masayoshi)

エモリー大学医学部

Department of Hematology and Medical Oncology, Emory University School of Medicine

Key Words : 骨粗鬆症 骨形成 骨破壊 亜鉛 ゲニステイン メナキノン-7 β -クリプトキサンチン
osteoporosis, bone formation, bone resorption, zinc, genistein, menaquinone-7, β -cryptoxanthine

Abstract

Bone homeostasis is maintained through a delicate balance between osteoblastic bone formation and osteoclastic bone resorption. Bone loss may be due to decreased osteoblastic bone formation and increased osteoclastic bone resorption. Osteoporosis is induced with its accompanying decrease in bone mass with aging. Functional food factors may possess a preventive effect on osteoporosis. We demonstrated that zinc, an essential trace element, genistein, a soybean isoflavone, vitamin K₂ (menaquinone-7), which is largely contained in fermented soy bean, and carotenoid β -cryptoxanthine, which is richly contained in orange juice, have potential osteogenic effects *in vitro* and *in vivo*. These factors have been shown to reveal stimulatory effects on osteoblastic bone formation and suppressive effects on osteoclastic bone resorption. Moreover, the anabolic effects of genistein, menaquinone-7 and β -cryptoxanthine on bone were found to be synergistically enhanced by combination with zinc, which plays an essential role in protein synthesis at translational process and gene expression. Intake with their combination was demonstrated to exhibit potential effects in the treatment of bone loss in animal models of osteoporosis and human subjects. Supplemental intake with these compositions may have potential effects in the prevention and treatment of osteoporosis. This review will introduce the development of bone supplement with novel osteogenic factors.

Correspondence to: Masayoshi Yamaguchi, Department of Hematology and Medical Oncology,
Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA
E-mail: yamamasa1155@yahoo.co.jp

はじめに

人口の高齢化が進む中で、老化に伴って多発する骨粗鬆症の予防と修復に役立つ健康機能因子の探索とその活用は、図1に示すように、増々重要となっている。カルシウムやビタミンDは骨の健康の保持に有用な栄養因子であることは古くから知られていた。筆者は、1973年以来、生体におけるカルシウムおよび骨代謝調節の内分生物学に関連した領域に関心を持ち、研究を遂行してきた。その一端として、食品由来生理活性因子の骨の代謝調節における役割を究明し、機能性食品因子が骨粗鬆症の予防と修復に役立つことを国内外に先駆けて見出し、その面における研究を展開してきた¹⁻⁶⁾。

その過程で、多くの生体微量元素の中で必須栄養素の亜鉛(zinc)が強い骨量増進効果を発揮することを解明した。さらに、食品成分の各種ポリフェノールの中で大豆成分イソフラボンのゲニステイン(genistein)が、食品中で納豆中に唯一高濃度存在しているビタミンK₂(メナキノン-7; menaquinone-7)が、各種カロテノイドの中で温州ミカンに高濃度含有されているβ-クリプトキサンチン(β-cryptoxanthin)

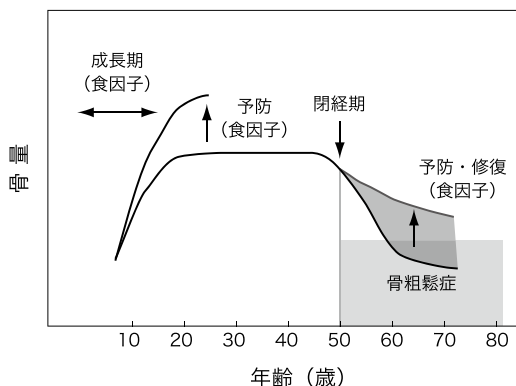


図1 加齢に伴った骨量の変動と骨粗鬆症

ヒトの一生における骨量は、成長期には著しく増加し、20-30歳にかけてピークに達する。その後、骨量は加齢に伴って減少していく。特に、骨量は、女性の閉経後のエストロゲンの分泌低下に伴って急激に減少し、骨粗鬆症の要因になる。骨量が減少すると骨折に伴った寝たきりの病態の危険性が高まる。骨粗鬆症の予防には、ピーク骨量を高め、その後の加齢に伴っての骨減少を予防することが重要となる。さらに、閉経期後の急激な骨減少を予防することが重要になる。その予防には食因子が大きな役割を果たす。山口正義 著「骨の健康と食因子 — 骨粗鬆症の予防と修復へのアプローチ」(食品資材研究会出版)より引用⁴⁾。

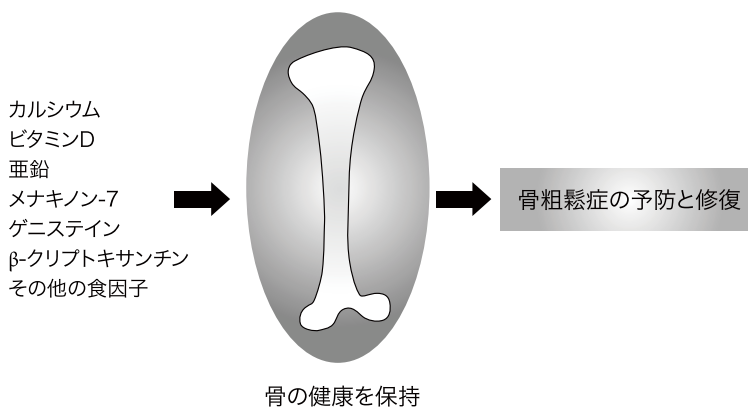


図2 骨量を増進する食品由来生理活性因子による骨粗鬆症の予防と修復

骨量の増進効果をもたらす主な食因子として、カルシウム、ビタミンD、亜鉛、ゲニステイン、メナキノン-7、β-クリプトキサンチンが注目される。特に、亜鉛、ゲニステイン、メナキノン-7、β-クリプトキサンチンは、骨形成を増進し、骨吸収を抑制することにより、強い骨量増加効果を発揮する。筆者らは、その他に植物成分のフラボノイドのp-ハイドロキシケイ皮酸が、骨形成の増進と骨吸収の抑制の効果を発揮することにより、骨量増加をもたらすことも見出している。山口正義 著「骨の健康と食因子 — 骨粗鬆症の予防と修復へのアプローチ」(食品資材研究会出版)より引用⁴⁾。

が、また、植物成分の各種フラボノイドおよびカロテンの中で *p*-ハイドロキシケイ皮酸 (*p*-hydroxycinnamic acid) が、特異的に強い骨量増進効果を発揮することを見出した。これらの因子は、図 2 に要約したように、骨形成を促進し、骨吸収を抑制することにより、骨量増進効果を発揮し、骨粗鬆症の予防と修復に有効であった。さらに、骨量増進効果を発揮する食品由来生理活性因子の複合効果についても究明し、強い効果を発揮する骨粗鬆症の予防と修復のための新規サプリメントの開発を目標にした研究を展開した。これらの成果は、保健医療の面に役立つものと期待された。

骨形成を促進するとともに骨吸収を抑制する効果を発揮する因子は、数多くの食品成分において、決して数多くはなく、僅かであった。骨を溶かす細胞の働きを抑える治療薬は骨粗鬆症の臨床面において多く使用されているが、骨形成を促す薬剤は開発途中にある。

1. 亜鉛は骨の成長に必要な栄養因子

人体中の亜鉛 (zinc) は 70 kg のヒトで約 1.4 – 2.3g が含まれている。臓器別にみると前立腺で最も高濃度で存在し、ついで骨に多い。日本においては、亜鉛の栄養所要量を男性で 9 mg (女性では 7 mg) – 30 mg と設定している。今日、この亜鉛摂取量はその栄養所要量を満たしていない傾向にある。

成長期における亜鉛欠乏は小人症を惹起する。亜鉛欠乏が骨や関節の異常を引き起こし、亜鉛欠乏の程度に応じて長管骨の短縮と肥厚を起こす。これは亜鉛量が骨組織中に多く、骨は生体内亜鉛の大きなプールであることと関係している。近年の骨代謝調節の研究により、骨代謝を調節する骨の細胞 (骨芽細胞と破骨細胞) の機能に関与する重要なタンパク (zinc フィンガータンパク) の機能保持に必須であることが見出された。亜鉛は、多くの微量元素の中で、きわめて重要な栄養因子であった (総説⁷⁾)。

筆者は、まず *in vitro* 系における骨作用の評価系としての骨組織培養系を開発し、亜鉛の骨

作用を多岐にわたり究明した⁹⁾。亜鉛は、骨を造る骨芽細胞 (osteoblast) の機能を亢進し、骨を破壊する破骨細胞 (osteoclast) の形成を抑制することにより、骨量増進効果を発揮する。亜鉛は骨芽細胞のタンパク合成翻訳過程の律速酵素アミノアシル-tRNA 合成酵素を活性化し、アミノ酸結合 tRNA の形成を促進し、タンパク合成を増進した^{7, 8-12)}。また、亜鉛は骨芽細胞の DNA 合成増進と細胞数の増加をひき起こし、骨芽細胞の分化と増殖を促進した。さらに、亜鉛は骨形成に関連した転写因子や数多くの酵素の機能に必須であった。一方、骨髄細胞から破骨細胞様細胞への分化、形成は亜鉛で抑制された¹³⁻¹⁵⁾。この分化、形成をもたす必須因子の RANKL の作用は亜鉛によって制御された。亜鉛は骨髄細胞から破骨細胞への分化過程の後期段階における前駆破骨細胞分化の過程に作用した。さらに、亜鉛は成熟破骨細胞のアポトーシスを誘導し、その細胞数を減少した。このように、亜鉛は、骨形成を増進して骨吸収を抑制することにより、骨量増進効果を発揮する特異な生体必須元素であった。

亜鉛化合物の摂取は種々の病態においてもたらされる骨減少を抑制することが示されている。亜鉛化合物を閉経後骨粗鬆症モデル動物の卵巣摘出ラットに 3 ヶ月連続経口投与したときに、卵巣摘出による大腿骨の骨塩量、骨密度、海綿骨形態、生化学的指標などの有意な減少はほぼ完全に修復された¹⁶⁾。その他に、不動性 (微小重力)、アルミニウム投与、低ビタミン D・低カルシウム食摂取、ハイドロキシコーチゾン投与、関節炎誘発並びに老齢ラットなどに見られる骨量減少 (骨減少症) も亜鉛化合物の経口投与によって抑制された⁷⁾。また、成長期ラットの大腿骨の骨幹部を切断骨折させ、縫合後、1 ヶ月間飼育すると、亜鉛化合物の経口投与は骨タンパク合成を増進して骨折修復を促進した¹⁷⁾。このことから、骨折修復薬剤としての有用性が示唆されている。さらに、寝たきりの患者では、体内の亜鉛量が減少し、骨密度の低下をひき起こすが、亜鉛補給で改善されるとの臨床知見が

ある。また、閉経早期の女性では尿中への亜鉛排泄が増加しており、骨組織中の亜鉛量が減少し、骨粗鬆症の発症と関係が示されている¹⁸⁾。

興味あることに、無機亜鉛を食用酵母に取り込ませた亜鉛酵母が食品として市販されている。筆者らは、この亜鉛酵母が腸管吸収の面からも亜鉛サプリメントの素材として適当なものと考え、ラットを用いて腸管吸収性について調べた。その結果、無機亜鉛と同等の高い腸管吸収性を示し、その有用性が明らかにされている⁷⁾。このものは、サプリメントに使用するのに有用な食品素材になりえると考えられた。

2. 大豆由来ゲニステインの骨量増進作用

マメ科植物の大豆はイソフラボン配糖体のゲニスチンとダイゼインを多く含む。それらは、食物摂取後に消化管で加水分解をうけて、ゲニステインとダイゼンを生じる。このゲニステインとダイゼンはプロエストロゲンとして作用し、植物性エストロゲンと呼ばれている。女性ホルモンのエストロゲンは、骨形成を促進し、骨塩溶解を抑制する。

筆者は、*in vitro* における骨評価系を確立していた⁹⁾ ことから、骨組織培養系を持ちいて、まず、ゲニステインとダイゼンが骨量増進作用を発揮することについて国内外をとうして、最初に明らかにした¹⁹⁾。ゲニステインとゲニスチンの存在下で骨組織を培養すると、骨成分が増加し、それらの効果はほぼ同等であった。ゲニスチンは、消化管内でゲニステインに変換され、骨成分の増加に重要であった。また、ゲニステインの骨成分の増加効果はダイゼンの効果より強かった。ゲニステインは、骨芽細胞のタンパク合成を増進し、細胞増殖をもたらした²⁰⁻²⁴⁾。このように、イソフラボン類は骨形成増進効果を有していた。さらに、骨吸収促進因子の副甲状腺ホルモンやプロスタグランジン E_2 の存在下で骨組織を培養すると、骨組織中カルシウム量の減少が引き起こされるが、こ

の破骨細胞による骨塩溶解はゲニステインやダイゼンの共存下ではほぼ完全に抑制されることを明らかにした²⁵⁾。このように、イソフラボン類は骨吸収抑制作用も発現した。

そこで、骨粗鬆症モデルの卵巣摘出ラットを用いて、イソフラボン含有納豆を摂取させると、骨密度や骨量の減少が抑制された。さらに、ヒト高齢者にイソフラボン含有納豆を摂取させると、骨形成が増進し、骨吸収が抑制され、骨量保持に役割をはたすことが実証された。なお、植物性エストロゲンのイソフラボン類は大豆に含まれることから、大豆食品の摂取が、閉経後の女性ホルモン（エストロゲン）の欠乏の代用として役立つ。

3. 亜鉛はゲニステインの骨量増進効果を高める

興味あることに、生体必須微量元素の亜鉛とイソフラボンのゲニステインとの複合が骨量を相乗的に高める効果を発揮することを、筆者は見出した^{19, 26-31)}。ゲニステイン（50, 100 および 200 $\mu\text{g/kg}$ 体重）を成長期ラットに 1 日 1 回 3 日間経口投与し、大腿骨組織中のカルシウム量、アルカリ性ホスファターゼ活性及び DNA 量などの骨成分を測定すると有意に増加した¹⁹⁾。

そこで、亜鉛（5.5 mg/kg 体重）をゲニステイン（100 $\mu\text{g/kg}$ 体重）と併用して経口投与すると、大腿骨組織中のカルシウムおよび DNA 量が、それぞれ単独の場合の効果と比較して、相乗的に高められることが見出された^{26, 27)}。このような効果の発現は骨組織培養系においても実証された。

さらに、骨芽細胞培養系においても、培養液中にゲニステイン（ 10^{-5} M ）と亜鉛（ 10^{-4} M ）が共存すると、骨芽細胞の $\alpha 1$ コラーゲン、アルカリ性ホスファターゼ及びオステオカルシンなどの骨石灰化を増進するタンパク質の遺伝子 mRNA が、それぞれ単独の場合の効果と比較して、相乗的に高められることが見出された²⁸⁾。なお、骨芽細胞による石灰化も相乗的に増進さ

れた。

骨塩溶解をもたらす成熟破骨細胞の培養系において、ゲニステイン (10^{-6} M) と亜鉛 (10^{-5} M) を共存させるとアポトーシス (細胞死) を引き起こした。このようなアポトーシスはそれぞれ単独の存在下では見出されなかった。このように、ゲニステインと亜鉛の共存は成熟破骨細胞のアポトーシスを強く誘導した。その作用機構としては、ゲニステインと亜鉛の併用は、アポトーシスをもたらすカスパーゼ-3 遺伝子 mRNA の著しい発現増加を引き起こすこと、破骨細胞が活性化されて骨塩溶解に関与するカテプシン K 遺伝子 mRNA の強い発現低下を引き起こすことに基づくことが判明した²⁹⁾。

さらに、骨粗鬆症モデル動物を用いて、ゲニステインと亜鉛の併用投与による骨量増進効果について調べた³⁰⁾。その結果、ゲニステイン (3.95 mg/kg 体重) と亜鉛 (8.33 mg/kg 体重) を老齢ラットに 1 日 1 回 21 日間経口投与すると、骨成分の有意な増量をもたらした。また、卵巣摘出ラットが食餌 100 g 当たり 2.1–9.7 mg の亜鉛とイソフラボン (ゲニステイン, ゲニステイン, ダイジンおよびダイゼインを含む) 44.6–92.4 mg を含む食餌を 3 ヶ月間摂取すると、卵巣摘出による骨成分の減少が抑制された。その効果は、亜鉛とイソフラボンをそれぞれ含まない食餌を与えた場合と比較し、ゲニステインと亜鉛の混合食餌摂取で、相乗的に高められることが見出された。

そこで、年齢 68–72 歳の男性と 58–68 歳の女性のボランティアにおいて、1 パック 40 g の納豆 (イソフラボン 35.0 mg と亜鉛 0.8 mg 含有のものと、イソフラボン 35.0 mg と亜鉛 3.6 mg を含有するものを調製) を 1 日 1 回 4 あるいは 8 週間摂取し、血清中骨代謝マーカーの変動をもって骨評価すると、男性および女性のいずれにおいても、亜鉛補給により骨形成が促進し、骨吸収が抑制される知見が見出された³¹⁾。

さらに、閉経後女性 32 人 (年齢 68–72 歳) がイソフラボン含有納豆を亜鉛補給しないもの (0.8 mg) と、それを補給したもの (3.6 mg) を、

1 日 1 パック (40 g) を毎日 2 ヶ月間摂取したときの骨代謝への効果について調べた。その結果、血清骨代謝マーカーの骨形成マーカー (骨型アルカリ性ホスファターゼ活性と γ -カルボシル化オステオカルシン) の有意な上昇と骨吸収マーカー (骨酸性ホスファターゼと I 型コラーゲン N-テロペプチド) の有意な低下をもたらした。骨代謝回転に作用していることが示された³¹⁾。これらの知見から、食餌性亜鉛の摂取は骨粗鬆症の予防と修復に有用な食因子であった。

以上のことから、ゲニステインと亜鉛の併用は、強い骨形成促進と骨吸収抑制作用を発揮し、骨量増進効果を相乗的に高めることが明らかになった (総説³²⁾)。この併用は、骨粗鬆症の予防と修復に有用なサプリメントとして、期待された。

4. 納豆菌由来メナキノン-7 の骨量増進作用

ビタミン K₂ の一種であるメナキノン-7 (menaquinone-7) は、天然の食品中で納豆食品中に特異的に高含有することが知られており、その骨粗鬆症の予防的役割が疫学的に注目されていたが、その骨に体する直接作用についての証明はなされていなかった。納豆中のメナキノン-7 は納豆菌が産生する。筆者らは、納豆菌由来のメナキノン-7 が骨量増進効果を発揮することを骨組織培養系において見出し、その骨粗鬆症の予防における役割を最初に実証した。

メナキノン-7 は、骨芽細胞のタンパク合成を増進することにより、骨形成促進作用を発現した³³⁻³⁶⁾。さらに、メナキノン-7 は、骨組織を骨吸収促進因子の副甲状腺ホルモンやプロスタグランジン E₂ の存在下で培養することによりもたらされる骨塩溶解をほぼ完全に抑制し、破骨細胞による骨吸収を制御することが明らかになった^{36, 37)}。

つぎに、メナキノン-7 が骨粗鬆症の予防に効果を発揮するのかについて、実験的閉経後骨粗鬆症モデル (卵巣摘出) 動物を用いて調べると、

卵巣摘出による大腿骨の骨密度、骨重量および骨組織中カルシウム量の低下はメナキノン-7の経口投与により抑制された³⁸⁾。

そこで、健康人ボランティアによるヒト介入試験を実施した^{40, 41)}。市販納豆と市販納豆にメナキノン-7を強化した(メナキノン-7の1.5倍を含む)納豆を試験に用いた。納豆摂取は、健康人(134人)の血清中メナキノン-7濃度を上昇し、骨芽細胞が産生するカルシウム結合タンパクのオステオカルシンは、ほとんど納豆を食さない群と比較して、納豆を時々食する(月に1~2回)場合と、頻繁に食する(週に1~2回)場合において、有意に増加することが見出された。この知見は、メナキノン-7の摂取が骨芽細胞の機能を高め、骨形成促進をもたらすことを支持した。なお、メナキノン-7を強化(添加)した納豆は厚生労働省の特定保健用食品として認定を受けた。

5. 亜鉛はメナキノン-7の骨量増進効果を高める

筆者らは、骨組織培養系において、メナキノン-7の骨量増加効果が亜鉛との併用により相乗的に高められることを見出した^{33, 42)}。そこで、骨粗鬆症におけるメナキノン-7と亜鉛の併合による予防および修復効果について調べた。メナキノン-7(5.0 mg/kg 体重)および亜鉛(10.0 mg/kg 体重)を雌性加齢ラットに1日1回7日間経口投与し、大腿骨組織の乾燥重量とカルシウム量の変動を調べると、それぞれの単独効果と比較し、その併用投与により相乗的に高められることが実証された。この効果の発現は、投与した亜鉛がメナキノン-7の併用により骨組織への取り込みが高められたことによるものではなかった。このような相乗効果は、低用量のメナキノン-7(1.688 mg/kg 体重)および亜鉛(16.75 mg/kg 体重)を加齢ラットに1日1回15日間経口投与したときにおいても認められた。なお、メナキノン-7とゲニステインとの混合は、骨成分を相加的に増量したが、相乗の効果は見出されなかった。

このように、メナキノン-7の骨量増進効果が亜鉛補給により相乗的に高められることから、その混合組成物は骨粗鬆症の予防と修復に有用であると考えられる。

6. 温州ミカン成分β-クリプトキサンチンの骨量増進作用

日常的に摂取する機会が多い温州ミカンに着目し、それに高含有するカロテノイド類β-クリプトキサンチンの新しい生理作用としての骨代謝調節機能を調べ、その骨粗鬆症の予防と修復への展開を試みた。なお、β-クリプトキサンチンは、オレンジやグレープジュースには含有せず、温州ミカンに高含有した。

β-クリプトキサンチンは、骨組織培養系において、骨組織カルシウム量を有意に増加し、骨石灰化増進効果をもたらした。このような作用は、他のカロテノイドであるβ-カロテン、リコピンおよびルテインでは見られず、特異なものであった(総説⁴³⁾)。

β-クリプトキサンチンは、骨芽細胞の機能を高め、その分化と増殖を促進し、細胞外石灰化を増進した⁴⁴⁻⁴⁹⁾。本因子は、骨芽細胞の核への情報伝達系を活性化するとともに、細胞核オーファン受容体に結合し、骨芽細胞分化誘導マスター転写因子の転写活性を高めた。なお、既存の使用薬剤(米国)の化学物質約15,000種の中で唯一スタチンがこの遺伝子発現を高め、国際的に注目された。食品成分のβ-クリプトキサンチンがこの遺伝子の発現を増進するとの発見は極めて新奇なことであった。

さらに、β-クリプトキサンチンは、骨髄細胞からの破骨細胞形成を抑制するとともに、成熟破骨細胞の機能をも低下し、骨吸収抑制作用を発現することが解明された⁵⁰⁾。

このように、β-クリプトキサンチンは、骨形成を促進し、骨吸収を抑制することにより、骨量増進効果をもたらすことが明らかになった。

前述の知見を基礎に、β-クリプトキサンチンの骨粗鬆症の予防への有効性を明らかにするための研究を展開した^{51, 52)}。本因子がI型糖尿

病（インスリン分泌障害）モデルラットを用いた糖尿病性骨粗鬆症およびエストロゲン欠乏による閉経後骨粗鬆症の予防と修復に役立つこともわかった^{53,54)}。

さらに、ヒト介入試験が試みられた。健康成人がβ-クリプトキサンチン含有ミカンジュースを2か月間摂取したときに、骨形成の促進と骨吸収の抑制がもたらされることが、骨代謝マーカーの変動をもって実証された^{55,56)}。

このように、ミカン由来のβ-クリプトキサンチンは、骨量の保持と増加に役割を果たす生理活性因子として注目に値する保健機能因子であった。

7. 亜鉛はβ-クリプトキサンチンの骨量増進効果を高める

興味あることに、β-クリプトキサンチンの骨量増進効果が亜鉛との併用により、相乗的に高められることが実証された。まず、β-クリプトキサンチンと亜鉛の複合効果がラット大腿骨組織培養系において検討した。骨組織培養系に亜鉛ならびにβ-クリプトキサンチンを添加すると、亜鉛ならびにβ-クリプトキサンチンの組み合わせで、それぞれの単独の効果と比較して、骨組織カルシウム量が相乗的に高められることが見出された⁵⁷⁾。

このような効果は、β-クリプトキサンチンとゲニステイン、あるいは、β-クリプトキサンチンとメナキノン-7との組み合わせでは発現されず、亜鉛に特異的であった。β-クリプトキサンチンと亜鉛の併用による骨量増進の相乗効果の発現は、タンパクおよび転写活性阻害剤の存在下では認められず、転写活性の増加とそれに関連したタンパク合成増加に基づくことが推察された。

そこで、この複合効果の発現機構を明らかにする目的で、骨芽細胞培養系において、β-クリプトキサンチンと亜鉛の併用効果について調べた⁵⁸⁾。これらが培養液中に存在すると、骨芽細胞の分化を促進する Runx2 の遺伝子 mRNA の発現と骨石灰化基質の α1 (I) コラー

ゲンの遺伝子 mRNA の発現が相乗的に高められることが明らかになった。この知見は、β-クリプトキサンチンと亜鉛の併用が、造骨細胞である骨芽細胞の分化の促進と、さらに、石灰化の増進をも相乗的に高めることを示している。

さらに、β-クリプトキサンチンと亜鉛の併用による強い骨吸収抑制効果の発現の機構が成熟破骨細胞培養系においても調べた⁵⁹⁾。その結果、β-クリプトキサンチンと亜鉛との併用は、β-クリプトキサンチンと亜鉛の単独では認められなかった成熟破骨細胞のアポトーシスを強く誘導することが見出された。その効果は成熟破骨細胞形成を促進するサイトカインの RANKL とマクロファージコロニー刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor; M-CSF) の存在下においても発現された。

また、破骨細胞が活性化したときに活性増加して骨塩溶解を増進する酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼとカテプシン K などの酵素タンパクの遺伝子 mRNA の発現がβ-クリプトキサンチンと亜鉛の併用で強く抑制された⁵⁹⁾。このように、β-クリプトキサンチンと亜鉛の併用は、成熟破骨細胞数を減少し、破骨細胞の骨吸収機能を低下させ、強い骨塩溶解抑制効果を発現することが明らかになった。

前述の知見をもとに、β-クリプトキサンチンと亜鉛の併用効果がラットへの経口投与によっても引き起こされるのかを調べた⁶⁰⁾。β-クリプトキサンチン (50 μg/kg 体重) と亜鉛 (1.0 あるいは 5.0 mg/kg 体重) の併用をもって1日1回7日間ラットに経口投与すると、骨石灰化が相乗的に増進されることが判明した。

以上のことより、β-クリプトキサンチンと亜鉛の併用は強い骨量増進効果を発揮する骨粗鬆症予防と修復に有用な組成物であった。

8. 骨粗鬆症を予防および修復する新規サプリメントの開発

図2に要約するように、生体必須栄養微量元素の亜鉛、食品由来生理活性因子の大豆に高含有するイソフラボン (ゲニステイン)、納

豆に高含有するビタミン K₂（メナキノン-7）、さらに、温州ミカンに高含有する β -クリプトキサンチンが、骨形成を増進し、骨吸収を抑制することにより、骨量を増進することが見出された。その基礎的知見をもとに、それらの組成物が骨量増進に複合的効果を発揮するかどうかについて究明したところ、亜鉛は、ゲニステイン、メナキノン-7 および β -クリプトキサンチンの単独の効果を相乗的に高めることが見出された。このような効果は、ゲニステイン、メナキノン-7 および β -クリプトキサンチンのそれぞれの組み合わせにおいて、発現されず、亜鉛との併用に特異的であった。

なお、*in vitro* 実験系において、亜鉛に加えて他の2種以上の因子の組み合わせにおいて、相加的效果は認められたが、相乗的效果は見出せなかった。これまでの研究において、骨量を増進する食品由来生理活性因子の中で、亜鉛と他因子の併用において、2種類以上ではなく、1種との組み合わせは最も効果的に相乗効果を発揮することがわかった。

骨量増進における相乗効果の発現は、それぞれの因子の作用機序が異なり、その組み合わせが、複合効果の発現に適することに起因するものと考察される。特に、亜鉛は強い翻訳過程のタンパク合成促進作用を有しており、他の因子のゲニステイン、メナキノン-7 および β -クリプトキサンチンは転写活性を増進する作用を有していることから、これらの組み合わせは骨量増進に関与する骨組織タンパク産生のしくみに適していたものと考えられる。

前述の基礎的知見をもとに、亜鉛と他の食因子の組成物が骨粗鬆症を予防および修復する新規サプリメントとして開発されている。

特に、食品由来の亜鉛の素材として、ラットを用いた実験において、硫酸亜鉛は、使用した亜鉛化合物の中で最も腸管吸収性が高い⁷⁾が、食品添加物に使用されている亜鉛酵母は硫酸亜鉛とほぼ同等の腸管吸収性が認められたことか

ら、亜鉛酵母はサプリメントの素材として有用であった。

なお、米国において、カルシウム、ビタミン D₃、亜鉛、ゲニステインおよびメナキノン-7 との組成物が「Fosteum」という商品名で、2007 年から Medical Food（医薬代替食品）として、医師の処方箋のもとに活用されている。また、日本においても、このような亜鉛とゲニステインを中心にした組成物の骨サプリメントとして開発された（ボンヘルスヌトリエント研究所、東京、から 2015 年に上市された）。このような骨サプリメントは、骨粗鬆症、肥満および糖尿病性骨減少、炎症性関節障害および更年期障害などの予防と改善に役立つものと期待される。

おわりに

本稿で紹介したように、食品由来生理活性因子の組成物の摂取は、加齢にともなった種々の病態によりもたらされる骨減少症および骨粗鬆症において、その予防と修復に有用であると考えられる。さらに、このような栄養補助食品（サプリメント）の活用は、それぞれの食因子が保有する他の生理作用も発揮され、生体調節における多機能性をもたらしサプリメントとしての有用性が示唆される。このことは、生体におけるカルシウムおよび骨代謝が加齢に伴って変調し、それに関連して引き起こされる動脈硬化、高血圧症、糖尿病、腎障害および認知症などの他の内因性疾患の予防にも役立つことの可能性を示唆する。さらに、乳がんおよび前立腺がんなどの患者の 80% 以上が、それらのがん細胞が骨組織に転移し、骨破壊（骨吸収）をもたらし、そのことに起因した高カルシウム血症による強い痛みを引き起こす。本稿でとりあげた食品由来生理活性因子の組成物が、がん細胞の増殖を阻害し、がん細胞の骨転移による骨破壊を予防、修復することの知見が得られつつあり、さらなる有用性が期待される。

参考文献

1. 山口 正義 編著：カルシウムと生命 - 遺伝子から生体機能の調節. 黒船出版, 静岡, 1997.
2. 山口 正義 編著：バイオメタル - 生体調節の多彩な役割と病態. 黒船出版, 静岡, 1998.
3. 山口 正義：骨粗鬆症の予防と栄養. 黒船出版, 静岡, 1999.
4. 山口 正義：骨の健康と食因子 - 骨粗鬆症の予防と修復へのアプローチ. 食品資材研究会, 東京, 2010.
5. Yamaguchi M, Nutritional Factors and Osteoporosis Prevention. Nova Science Publishers, Inc., New York, USA, 2010.
6. Yamaguchi M, Biomedical Osteoporosis Treatment. Nova Science Publishers, Inc., New York, USA, 2013.
7. Yamaguchi M.: Role of nutritional zinc in the prevention of osteoporosis. *Mol Cell Biochem* **338**:241-254, 2010.
8. Yamaguchi M, Yamaguchi R.: Action of zinc on bone metabolism in rats. Increases in alkaline phosphatase activity and DNA content. *Biochem Pharmacol* **35**:773-777, 1986.
9. Yamaguchi M, Osishi H, Suketa Y.: Stimulatory effect of zinc on bone formation in tissue culture. *Biochem Pharmacol* **36**:4007-4012, 1987.
10. Yamaguchi M, Oishi H, Suketa Y.: Zinc stimulation of bone protein synthesis in tissue culture. Activation of aminoacyl-tRNA synthetase. *Biochem Pharmacol* **37**:4075-4080, 1988.
11. Yamaguchi M, Matsui R.: Effect of dipicolinate, a chelator of zinc, on bone protein synthesis in tissue culture. The essential role of zinc. *Biochem Pharmacol* **38**:4485-4489, 1989.
12. Yamaguchi M, Goto M, Uchiyama S, Nakagawa T.: Effect of zinc on gene expression in osteoblastic MC3T3-E1 cells: enhancement of Runx2, OPG, and regucalcin mRNA expressions. *Mol Cell Biochem* **312**: 157-166, 2008.
13. Kishi S, Yamaguchi M.: Inhibitory effect of zinc compounds on osteoclast-like cell formation in mouse marrow cultures. *Biochem Pharmacol* **48**:1225-1230, 1994.
14. Yamaguchi M, Kishi S.: Zinc compounds inhibit osteoclast-like cell formation at the earlier stage of rat marrow culture but not osteoclast function. *Mol Cell Biochem* **158**:171-177, 1996.
15. Yamaguchi M, Kishi S.: Inhibitory effect of zinc-chelating dipeptide on parathyroid hormone-stimulated osteoclast-like cell formation in mouse marrow cultures: Involvement of calcium signaling. *Peptides* **16**:629-633, 1995.
16. Kishi S, Segawa Y, Yamaguchi M.: Histomorphological confirmation of the preventive effect of -alanyl-L-histidinato zinc on bone loss in ovariectomized rats. *Biol Pharm Bull* **17**:862-865, 1994.
17. Igarashi A, Yamaguchi M.: Increase in bone protein components with healing rat fractures: Enhancement by zinc treatment. *Int J Mol Med* **4**:615-620, 1999.
18. Herzberg M, Foldes J, Steinberg R, Menczel J.: Zinc excretion in osteoporotic women. *J Bone Mineral Res* **5**:251-257, 1990.
19. Gao YH, Yamaguchi M.: Zinc enhancement of genistein's anabolic effect on bone components in elderly female rats. *Gen Pharmacol* **31**:199-202, 1998.
20. Yamaguchi M, Gao YH.: Inhibitory effect of genistein on bone resorption in tissue culture. *Biochem Pharmacol* **55**:71-76, 1998.
21. Gao YH, Yamaguchi M.: Anabolic effect of daizein on cortical bone in tissue culture: Comparison with genistein effect. *Mol Cell Biochem* **194**: 93-98, 1999.
22. Sugimoto E, Yamaguchi M.: Anabolic effect of genistein is osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Int J Mol Med* **5**: 515-520, 2000.
23. Sugimoto E, Yamaguchi M.: Stimulatory effect of daidzein in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biochem Pharmacol* **59**: 471-475, 2000.
24. Yamaguchi M, Sugimoto E.: Stimulatory effect of genistein and daizein on protein synthesis in osteoblastic MC3T3-E1 cells: Activation of aminoacyl-tRNA synthetase. *Mol Cell Biochem* **214**: 97-102, 2000.
25. Gao YH, Yamaguchi M.: Inhibitory effect of genistein on osteoclast-like cell formation in mouse marrow cultures. *Biochem Pharmacol* **58**: 767-772, 1999.
26. Yamaguchi M, Gao YH, Ma ZJ.: Synergistic effect of genistein and zinc on bone components in the femoral-metaphyseal tissues of female rats. *J Bone Miner Metab* **18**: 77-83, 2000.
27. Ma ZJ, Igarashi A, Inagaki M, Mitsugi F, Yamaguchi M.: Supplemental intake of isoflavones and zinc-containing mineral mixture enhances bone components in the femoral tissues of rats with increasing age. *J Health Sci* **46**: 363-369, 2000.
28. Uchiyama S, Yamaguchi M.: Genistein and zinc synergistically enhance gene expression and mineralization in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Int J Mol Med* **19**: 213-220, 2007.

29. Uchiyama S, Yamaguchi M.: Genistein and zinc synergistically stimulate apoptotic cell death and suppress RANKL signaling-related gene expression in osteoclastic cells. *J Cell Biochem* **101**: 529-542, 2007.
30. Ma ZJ, Shimanuki S, Igarashi A, Kawasaki Y, Yamaguchi M.: Preventive effect of dietary fermented soybean on bone loss in ovariectomized rats: Enhancement with isoflavone and zinc supplementation. *J Health Sci* **46**: 263-268, 2000.
31. Yamaguchi M, Igarashi A, Sakai M, Degawa H, Ozawa Y.: Prolonged intake of dietary fermented isoflavone-rich soybean reinforced with zinc affects circulating bone biochemical markers in aged individuals. *J Health Sci* **51**: 191-196, 2005.
32. Yamaguchi M.: Nutritional factors and bone homeostasis: Synergistic effect of zinc and genistein osteogenesis. *Mol Cell Biochem* **366**:201-221, 2012.
33. Ehara Y, Takahashi H, Hanahisa Y, Yamaguchi M.: Effect of vitamin K₂ (menaquinone-7) on bone metabolism in the femoral-metaphyseal tissues of normal and skeletal-unloaded rats: enhancement with zinc. *Res Exp Med* **196**: 171-178, 1996.
34. Yamaguchi M, Uchiyama S, Tsukamoto Y.: Stimulatory effect of menaquinone-7 on bone formation in elderly female rat femoral tissues *in vitro*: Prevention of bone deterioration with aging. *Int J Mol Med* **10**: 720-733, 2002.
35. Yamaguchi M, Sugimoto E, Hachiya S.: Stimulatory effect of menaquinone-7 (vitamin K₂) on osteoblastic bone formation *in vitro*. *Mol Cell Biochem* **223**: 131-137, 2001.
36. Yamaguchi M, Weitzmann MN.: Vitamin K₂ stimulates osteoblastogenesis and suppresses osteoclastogenesis by suppressing NF- κ B activation. *Int J Mol Med* **27**: 3-14, 2011.
37. Yamaguchi M, Ma ZJ.: Inhibitory effect of menaquinone-7 (vitamin K₂) on osteoclast-like cell formation and osteoclastic bone resorption in rat bone tissues *in vitro*. *Mol Cell Biochem* **228**: 39-47, 2011.
38. Yamaguchi M, Taguchi H, Gao YH, Igarashi A, Tsukamoto Y.: Effect of vitamin K₂ (menaquinone-7) in fermented soybean (*natto*) on bone loss in ovariectomized rats. *J Bone Miner Metab* **17**: 23-29, 1999.
39. Yamaguchi M, Kakuda H, Gao YH, Tsukamoto Y.: Prolonged intake of fermented soybean (*natto*) diets containing vitamin K₂ (menaquinone-7) prevents bone loss in ovariectomized rats. *J Bone Miner Metab* **18**: 71-76, 2000.
40. Tsukamoto Y, Ichise H, Yamaguchi M.: Prolonged intake of dietary fermented soybeans (*natto*) with the reinforced vitamin K₂ (menaquinone-7) enhances circulating -carboxylated osteocalcin concentration in normal individuals. *J Health Sci* **46**:317-321, 2000.
41. Tsukamoto Y, Ichise H, Kakuda K, Yamaguchi M.: Intake of fermented soybean (*natto*) increases circulating vitamin K₂ (menaquinone-7) and -carboxylated osteocalcin concentration in normal individuals. *J Bone Miner Metab* **18**:216-222, 2000.
42. Ma ZJ, Igarashi A, Yamakawa K, Yamaguchi M.: Enhancing effect of zinc and vitamin K₂ (menaquinone-7) on bone components in the femoral tissues of female elderly rats. *J Health Sci* **47**: 40-45, 2001.
43. Yamaguchi M.: Role of carotenoid -cryptoxanthin in bone homeostasis. *J Biomed Sci* **19**:36-48, 2012.
44. Yamaguchi M, Uchiyama S.: Effect of carotenoid on calcium content and alkaline phosphatase activity in rat femoral tissues *in vitro*: The unique anabolic effect of -cryptoxanthin. *Biol Pharm Bull* **26**: 1188-1191, 2003.
45. Yamaguchi M, Uchiyama S.: -Cryptoxanthin stimulates bone formation and inhibits bone resorption in tissue culture *in vitro*. *Mol Cell Biochem* **258**: 137-144, 2004.
46. Uchiyama S, Yamaguchi M (2005) -Cryptoxanthin stimulates cell proliferation and transcriptional activity in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Int J Mol Med* **15**: 675-681, 2004.
47. Uchiyama S, Yamaguchi M.: -Cryptoxanthin stimulates cell differentiation and mineralization in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *J Cell Biochem* **95**: 1224-1234, 2005.
48. Yamaguchi M, Weitzmann MN.: The bone anabolic carotenoids β -hydroxycinnamic acid and β -cryptoxanthin antagonize NF- κ B activation in MC3T3 preosteoblasts. *Mol Med Rep* **2**: 641-644, 2009.
49. Yamaguchi M, Weitzmann MN.: The bone anabolic carotenoid -cryptoxanthin enhances transforming growth factor-1-induced SMAD activation in MC3T3 preosteoblasts. *Int J Mol Med* **24**:671-675, 2009.
50. Uchiyama S, Yamaguchi M.: -Cryptoxanthin stimulates apoptotic cell death and suppresses cell function in osteoclastic cells: Change in their related gene expression. *J Cell Biochem* **98**: 1185-1195, 2006.
51. Uchiyama S, Sumida T, Yamaguchi M.: Oral administration of -cryptoxanthin induces anabolic effects on bone components in the femoral tissues of rats *in vivo*. *Biol Pharm Bull* **27**: 232-235, 2004.
52. Uchiyama S, Sumida T, Yamaguchi M.: Anabolic effect of -cryptoxanthin on bone components in the femoral tissues of aged rats *in vivo* and *in vitro*. *J Health Sci* **50**: 491- 496, 2004.
53. Uchiyama S, Yamaguchi M.: Oral administration of -cryptoxanthin prevents bone loss in streptozotocin-diabetic rats *in vivo*. *Biol Pharm Bull* **28**: 1766-1769, 2005.

54. Uchiyama S, Yamaguchi M.: Oral administration of -cryptoxanthin prevents bone loss in ovariectomized rats. *Int J Mol Med* **17**: 15-20, 2006.
55. Yamaguchi M, Igarashi A, Morita S, Sumida T, Sugawara K.: Relationship between serum -cryptoxanthin and circulating bone metabolic markers in healthy individuals with the intake of juice (*Citrus unshiu*) containing -cryptoxanthin. *J Health Sci* **51**: 738-743, 2005.
56. Yamaguchi M, Igarashi A, Uchiyama S, Sugawara K, Sumida T, Morita S, Ogawa H, Nishitani M, Kajimoto Y.: Effect of -cryptoxanthin on circulating bone metabolic markers: Intake of juice (*Citrus unshiu*) supplemented with -cryptoxanthin has an effect in menopausal women. *J Health Sci* **52**: 758-768, 2006.
57. Uchiyama S, Ishiyama K, Hashimoto K, Yamaguchi M.: Synergistic effect of -cryptoxanthin and zinc sulfate on the bone component in rat femoral tissues *in vitro*: The unique anabolic effect with zinc. *Biol Pharm Bull* **28**: 2142-2145, 2005.
58. Uchiyama S, Yamaguchi M.: Anabolic effect of -cryptoxanthin in osteoblastic MC3T3-E1 cells is enhanced with 17 -estradiol, genistein, or zinc sulfate *in vitro*; the unique effect with zinc on Runx2 and 1(I) collagen mRNA expression. *Mol Cell Biochem* **307**: 209-219, 2008.
59. Yamaguchi M, Uchiyama S.: Combination of -cryptoxanthin and zinc has potent effects on apoptotic cell death and suppression of bone resorption-related gene expression in osteoclastic cells. *Int J Mol Med* **22**: 221-228, 2008.
60. Yamaguchi M, Uchiyama S, Ishiyama K, Hashimoto K.: Oral administration in combination with zinc enhances -cryptoxanthin-induced anabolic effects on bone components in the femoral tissues of rats *in vivo*. *Biol Pharm Bull* **29**: 371-374, 2006.

精神科における細胞<膜>栄養療法の実践

銀谷 翠 (GINYA Midori)

医療法人社団・一友会 ナチュラルクリニック代々木

Key Words：レシチン 精神疾患 神経線維 サプリメント 非薬物療法

1. レシチンとは

1844年、フランスのGobley（ゴブリー）という学者が、窒素とリンを含んでいる脂肪を卵黄から分離することに成功した。彼はこれをギリシャ語でLecithos（卵黄）と命名し、これが今日の英語で言うLecithinになった。つまり、卵の黄身には豊富なレシチンが入っていたのである。

大豆レシチンは大豆油の製造工程中の溶媒抽出および圧搾工程で偶然発見されたといわれている。1930年頃、ドイツおよび中国東北部（旧満州）の大豆加工用の圧搾工程および溶媒抽出装置の最初の建造に際して抽出された油分を遠心分離機にかけ、それによって得られた水和物を真空乾燥したものを大豆レシチンと名付けたといわれている。大豆レシチンは当初は用途が見出されず、ただ強壮剤（男性の精力剤）として使用されていたと伝えられている。通常、レシチンと呼ばれているのは商業上の名称でコマーシャル・レシチンのことである。学名は

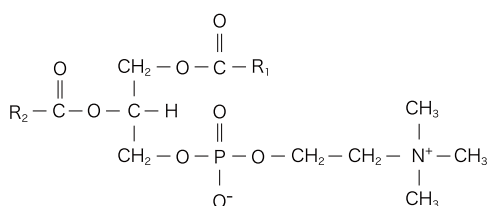
phospholipids（リン脂質）と言う。

1929年にBurrは食餌中の脂質が異なる熱源ではなく、栄養素として不可欠なものであることを明らかにすると共に、その重要な物質が、必須不飽和脂肪酸であることを発見した。その後、必須不飽和脂肪酸を総称してビタミンFと言うようにもなった。

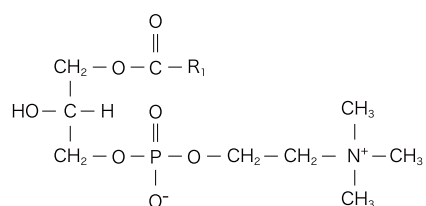
必須不飽和脂肪酸を主要構造として持つリン脂質は、全ての細胞質膜の45%、ミトコンドリア膜や、小胞体膜の70～90%はリン脂質、すなわちレシチンである。必須脂肪酸は、これらの膜組織が行う電子伝達機構、エネルギー生成機構、細胞内呼吸作用などに深い関連を持ち、膜界面での透過性のコントロールや、膜酵素系の酵素活性の正常な維持に重要な役割を果たしている。

そして、大豆レシチンは欧米各国および日本では「高脂血症」の医薬品として市場に出ていたものである。それを1974年にDr. Kozuが

レシチン(フォスファチジルコリン)



リゾレシチン(リゾフォスファチジルコリン)



日本でもサプリメントとしての認可を厚生省より取得し、今日に至ったものである。その後、1998年にKozuは従来の高分子（分子量=1000）の顆粒レシチンから低分子化（分子量=500～300）されたオイル状のレシチンに特殊な複合栄養を加えたK・リゾレシチンを開発、今日に至っている。

2. 食品に含まれるレシチン

レシチンは自然界における全ての動植物の生体膜に含まれる主要な成分であるが、特に含有量が多い食品に卵（卵黄）と大豆が挙げられる。特性として、動物由来の卵黄レシチンは構成上に飽和脂肪酸を優位に含み、植物由来の大豆レシチンは不飽和脂肪酸を優位に含む。そのため、大豆レシチンにおいては特に血中脂質の調整に大きく期待ができるが、基本的には卵黄レシチン、大豆レシチン、どちらも血液循環や脳機能の改善には有効である。

レシチンを食品から摂取する上で注意すべきこととして、加熱に弱い性質が挙げられる。これにより多くの卵料理、大豆料理ではレシチンを十分に補うことが難しいため、疾病の予防・治療、どちらの観点からも積極的にサプリメントを活用することが推奨される。

3. レシチンの機能

1972年、世界最大の健康雑誌で毎月270万部を出版している「Prevention」の1月号に、Lecithin: The Difference Between Breath and Death. (by Bluno Marco, PhD) という一節があった。これは正にLecithinが生命の基礎物質であることを言わんとしているものである。

レシチンは全ての細胞の膜組織の約45%、脳組織の30%、血管壁の90%、肝臓内の脂肪の75%を占めている重要なリン脂質である。特に脳の神経組織にとってはなくてはならない必須の栄養素である。次の図1と図2の神経組織を見比べるだけで、健康な神経組織と不健康な神経組織の

違いが一目で分かる。

現代は情報過多、食品添加物などの化学物質、残留農薬、過剰な医薬品などの投与、環境汚染、IT・PCなどによる電磁波の影響などによって心身に過大なストレスを受け、その結果、脳内組織をはじめ、細胞膜内のリン脂質（レシチン）が異常に減少し、精神障害者を筆頭に沢山の生活習慣病を誘発する根本原因となっている。

細胞膜内のリン脂質が欠乏すると、細胞膜の本来の機能（必要な栄養や酸素の摂り込み、有害物質の排出、ホルモンの分泌と調整など、様々な代謝等）が低下して、体の不調を招く。特に精神面では、うつ病を筆頭に自律神経失調症、統合失調症、認知症などを発症しやすくなる。

特に図2のような神経組織になってしまうと情報伝達が難しくなり、その情報がはみ出してしまったり、理由もなく予想外の行動を起こしてしまう。その情報が神経線維の中に籠ると引き込もりになり、不登校、出社拒否などが起こり易くなり、そんな状態が暫く続くと生きることの目的や価値感などを喪失し自殺に及ぶよう

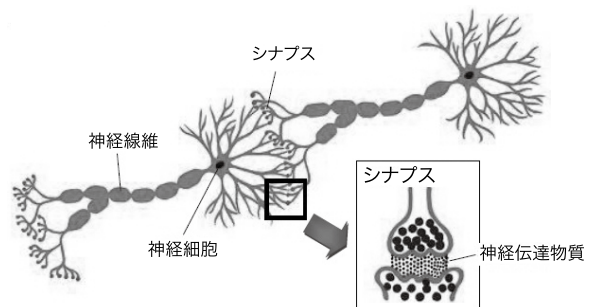


図1 健康な神経組織

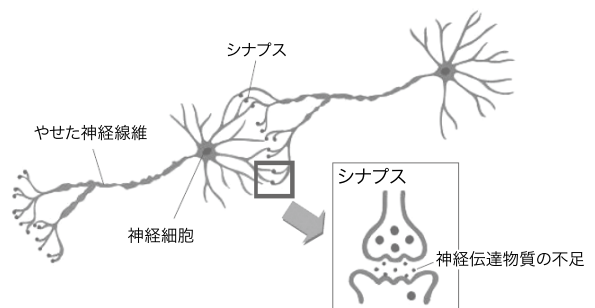


図2 不健康な神経組織

にもなる。

シナプス（樹状突起）の数が少ないために情報の切り換えや、情報の伝達ができずイライラしたり、不安に陥ったり、パニック症状になったりする。これらはシナプスの中の神経伝達物質（アセチルコリン、ドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリン等）が極端に不足しているためであるが、レシチンを補完すると徐々に図1のような健全な神経組織に改善していく。

4. 日本における精神医療の実態

精神障害 mental disorder という用語は精神病、反応の異常（異常体験反応あるいは神経症）、人格異常、精神遅滞など精神の病的状態全体をまとめて呼ぶときに用いられる¹⁾。精神医学は、精神の病的状態（精神障害）の原因、症状、経過、予後、治療などを研究し治療、予防を実践する医学の分野である¹⁾。

精神障害者とは「精神保健および精神障害者福祉に関する法律」第5条に「統合失調症、精神作用物質による急性中毒又はその依存症、知的障害、精神病質その他の精神疾患を有する者」と規定されている者を指す。

筆者はこの分野の専門医（日本精神神経学会認定）および精神科専門医制度指導医であり、かつ「精神保健および精神障害者福祉に関する法律」第18条に規定された精神保健指定医の資格を持つ。昨今流行の「精神医療叩き」「精神医療は悪」といった書籍を書いている人間は、この資格を持ち合わせていないのが特徴であるが、何故かというところ、精神保健指定医にならなければ措置入院や身体拘束の現実を見ることができないからである。現況では、精神保健指定医の資格をもって一人前の精神科医として認められるのが日本の精神医療界の常識であり、法律上規定された最低限のルールである。精神保健指定医はおよそ一万人おり、昼夜を問わず自傷他害の恐れのある精神障害者の入院などに関わっている。彼らの存在がなければ、精神医療は成り立たない。

筆者もこの一員であり、現在まで数多くの精

神障害者を本人の意志に反して、入院させて来た。家族対応困難に陥った幻覚妄想や興奮、暴力、破壊行為が著しいケースや、精神運動制止のために本人の意志の確認ができないが入院を要するケースが大半であった。

「症状がよくなっているのに病院の他に居場所がなく、長期入院を続けざるを得ない」社会的入院が世間に知られるようになり、1980年代には、国際法律家委員会（ICJ）と国際保健専門職委員会（ICHP）との合同調査団が日本に派遣され、WHOの報告書では、“人権保護や治療の観点からきわめて不十分”と指摘されていた。

そういった流れを受けて、表向き、現在では「どんなに長くても3か月しか入院させない」精神病院が多いが、社会的入院は続いており、筆者の知る限りでは、一つの精神病院に20年以上入院している患者が複数名いる。1年以上の長期入院精神障害者数は約20万人、うち毎年5万人が退院しているが、新たに毎年5万人の精神障害者が1年以上の長期入院に移行している²⁾。これが先進国を自称する我が国の現状である。

このような精神障害者らは、長年住み慣れた精神病院で毎日何をしているかといえば、1週間に1～2度の診察を受け、あとは自由であることが多い。病棟内には一応、作業療法を行うスペースがあり、作業療法士も勤めてはいるが、作業療法対象者の全員が参加しているわけでもなく、1日中喫煙室で煙草を吸おうと、外出許可時間に外出して買い物しようと喫茶店で過ごすように自由である。カフェインは鬱^{もたら}を齎すことで知られているが、入院中の小遣いで缶コーヒーやペットボトルの紅茶・緑茶・烏龍茶などを毎日買って、1日何本も飲み続ける精神障害者も多数存在する。カフェインには中枢神経刺激作用があり、精神障害者らが内服している抗精神病薬や抗不安薬、睡眠薬とは真逆の作用があるが、治療中にカフェインを摂取することで抗不安薬や睡眠薬の効果が感じられず、向精神薬の処方が増えるケースが多数認められる。同

様のことがニコチンにも言えるが、明らかな依存症を除いて、精神医療において厳しく制限されていないのが現状である。また、コーヒーや煙草を自由に楽しめないほど衰弱した精神障害者は寝たきりか車椅子に乗ったきりで、活動らしい活動ができていない場合が多い。

このように、一応先進国を名乗っている我が国ではあるが、精神医療の現実には実に悲惨である。日本の精神医療は、多くがアメリカ精神医療を模倣した内容だが、一方でアメリカの精神医療では、患者個人の自立が強く求められるため、病院で一生を送るようにする流れはかなり少ない。日本の平均在院日数は 291.1 日³⁾、米国では 1 週間前後である。実に 30 倍以上の違いがあるが、積極的に改善しようとする気配が無いところを見ると、おおよそ日本の精神科医は違和感を感じておらず、今後も長期入院の傾向が変わる可能性は低いと思われる。

5. 当院で行っている精神科治療の特徴

上述したように、日本の精神医療現場は悲惨を極めている。それは、社会的入院を容認している一般日本社会に大きな要因はあるだろうが、そもそも「精神科治療に失敗し続けた結果」が、長期入院や社会的入院なのである。

世界的に、精神科における治療は「薬物療法」が主である、とされている。少なくとも、日本の医学書および日本の医者が好んで読む海外の医学書には、そう書いてある。「失敗し続けている精神科治療」とは、薬物療法のことである。

ここで向精神薬の概要を説明したい。向精神薬とは、中枢神経系に作用し、生物の精神活動に何らかの影響を与える薬物の総称である。主に精神医学で研究され、近代的にはクロルプロマジン chlorpromazine の発見に始まった。

クロルプロマジンは最初は抗ヒスタミン薬として合成され、Laborit H. (ラボリ) ら (1952 年) によって人口冬眠麻酔に使用されたが、Delay J. (ドレー) ら (1952 年) が統合失調症、躁病などの精神疾患に用いて著効があることを報告して以来、精神病治療薬として広く用いられる

ようになった。これを契機に統合失調症治療薬としてレボメプロマジン levomepromazine、パーフェナジン perphenazine などのフェノチアジン誘導体が数多く合成され、さらにブチロフェノン誘導体 (ハロペリドール haloperidol, 1958 年) も開発された。抗うつ薬は 1952 年に抗結核薬イソニアジドが気分高揚作用をもつこと、これがモノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI) であることが発見されて以来、多くの MAOI がうつ病治療に用いられ、その後三環系抗うつ薬が主流となり、現在では三環系抗うつ薬と並んで、副作用の少ない選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) などが使用されている⁴⁾。セロトニンだけではなく、ノルアドレナリンの再取り込みを阻害するミルナシプランやデュロキセチンは SNRI, Serotonin & Norepinephrine Reuptake Inhibitors であり、SSRI と同様に国内外で広く用いられている。

離脱症状で有名なベンゾジアゼピン系抗不安薬や睡眠薬は、筋弛緩薬 mephenesin に類似したメプロバメート meprobamate に不安・緊張緩和作用があることが発見されたのが最初で (1954 年)、その後クロルジアゼポキサイド chlordiazepoxide (1957 年)、ジアゼパム diazepam (1960 年)、その他多くのベンゾジアゼピン誘導体が開発され、これらも広く使用されている⁴⁾。

さらに、ADHD 治療薬として国内ではメチルフェニデート methylphenidate、塩酸アトモキセチン atomoxetine hydrochloride があり、前者はドパミンおよびノルアドレナリントランスポーターに結合して再取り込みを抑制し、後者はノルアドレナリン再取り込みを抑制する。

他の向精神薬としては双極性障害の躁状態治療に用いられる気分安定薬、てんかんの治療薬である抗てんかん薬などがあるが、上述した向精神薬の全てに共通することは、シナプスにおいて、神経細胞の細胞膜に埋まっている神経伝達物質が作用する受容体に対する作用があることである^{5,6)}。

神経伝達物質が作用する受容体は、膜貫通蛋白質であり、細胞膜の脂質二重層に埋もれている。よって、向精神薬開発の歴史上、開発者たちは膜貫通蛋白質の構造やそこに作用する薬剤の開発に勤しんで来た。彼らの努力が結実していれば、精神障害者は減ってくるはずである。しかし、医学生が学ぶ教科書やイヤードット、論文や医学書では、下図（図3、図4）しか掲載されておらず、精神医学を志す者は、医学部教育の期間に、「精神疾患の原因は、シナプスにある」と考えるようになる。医学書には、前述した「レシチン」という言葉は、まず出てこない。各氏には、医大の大学生協や図書館を訪れ、精神医学と向精神薬の本を手にとって確認していただきたい。

精神科医や医学生が、「精神疾患の原因はシナプスにある」と考える一方で、精神医学誌には、「精神障害者の脳実質は萎縮している」との報告が繰り返しなされている⁷⁻⁹⁾。

アルツハイマー型認知症では、脳実質が全体的に萎縮していることは周知の事実である。それでも認知症改善薬の作用箇所は、他の向精神

薬と同じく、細胞膜貫通の蛋白質（受容体）すなわち、シナプスなのである。

冷静に考えてみよう。脳全体が萎縮した患者にすべきことは、萎縮した脳実質の体積を回復させることである。いくら優れた薬剤であっても、それが受容体に作用する薬剤である限り、萎縮した脳実質を元の大きさに回復させることは不可能である。

「1」に記載した他に、レシチンには解毒作用がある。薬剤は生体にとっては毒物に該当し、向精神薬は毒薬・劇薬に分類される薬物で、つまりレシチンによって解毒され、レシチンを消耗する物質である。

当院では、向精神薬が作用する受容体やシナプスではなく、受容体が貫通している細胞膜を治療の直接対象とし、精神障害者の痩せ細った神経細胞そのものを太らせ頑丈にして、萎縮した脳実質を回復させる細胞<膜>栄養療法を実践している。

向精神薬などの薬剤による化学的ストレス、電磁波による物理学的ストレス、心配過剰や怒りなどの精神的ストレスにより、痩せ細った神経細胞をもとの健全な太さに戻すことで、脳神経細胞の機能が回復し、統合失調症、てんかん、うつ病、認知症および発達障害を治療している。特に、細胞膜二重層の45%を占めるレシチンを、当院が独自開発したK・リゾレシチンを摂取して、薬物や食品添加物、農薬などを解毒しつつ神経細胞全体を活性化して、シナプスだけでなく神経線維を治す治療を「細胞<膜>栄養療法」と呼んでいる。



図3 シナプス

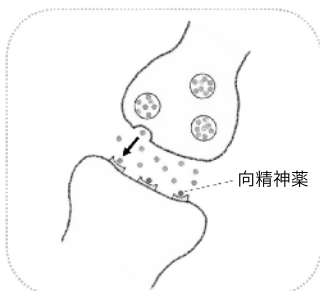


図4 向精神薬

6. 細胞<膜>栄養療法の実践

－症例報告－

以上の背景を以て、当院では向精神薬を用いずに、発達障害の治療を行っている。現在の日本精神医学では、「精神障害＝向精神薬と僅かの心理療法」が常識になっているが、そもそも精神障害治療に向精神薬を用いることが、科学的な間違いであることに気付いた保護者らが、当院を訪ねてくる事が多い。ただし、子供の障

害を治すためには、食事・栄養に対する保護者（子供と同居している家族）の理解と協力が絶対不可欠であり、「たまには外食しても良いだろう」「誕生日ケーキぐらいは買ってやりたい」「他の子と違う食事は可哀想」という考え方をもち大人には、実施困難であることを明記しておく。

【症例 1】 広汎性発達障害と他施設で診断された3歳の男児。両親との三人暮らしで兄妹はいない。

生後5か月頃から続く下痢と、言語を4～5割しか理解できないことを主訴に来院した。幼児教室に行っても、いつも単独で教室をグルグル走り回っている状態であった。家庭内でも親とではなく一人遊びをしていた。バス、電車といった公共の機関の中で大声を上げるため、診察にはいつも父親が長時間車を運転して来院するしかなかった。話しかけても言語による反応はほとんどなく、診察中に大声を上げながら診察室を出ていくことを繰り返していた。食べ物の好き嫌が多く、特に葉物野菜を嫌い、母親がどんなに調理形態を変えても食べようとしなかった。

K・リゾレシチン、GABA、亜鉛、乳酸菌の摂取と和食を毎日食べさせる食事指導を行った。ここでいう和食は、発芽玄米、味噌汁、魚、豆腐、野菜、糠漬けなどを指す。調味料には、化学調味料を一切使わないように指導した。

2年後に下痢はなくなった。グルグル走り回ったり、電車の中で大声を上げたりすることもなくなり、親の負担も減ったとのことだった。食べ物の好き嫌いは相変わらず多いが、言葉によるコミュニケーションが図れるようになったことと、園内での一人遊びが減ってきたとのことだった。

【症例 2】 療養相談センターにて発達障害と診断され、支援級に通っている9歳の男児。母親が統合失調症のため当院通院歴あり。療養相談センターでは、同年代の子供の80%の発達、

と言われた。両親と二人の弟と同居している。

学校の教室で座ってられない、家族と共にレストランに入っても一人で勝手に出て行ってしまうという状態であった。非常に疲れやすく、家族と共に歩道を歩いていても数分で道端に倒れ込むことが多々あった。肉が大好きで、牛肉、豚肉を頻繁に摂取していた。

当院にてK・リゾレシチン、GABA、ビタミンB群を処方し、肉（牛・豚・鶏）をやめて青魚や豆腐、豆乳の摂取を開始した。さらに、コココーラなどの炭酸飲料をやめて自宅で生野菜ジュースを手作りするよう指導したところ、2週間後には学校の教室で落ち着いて座られるようになった。歩行中に突然倒れることもなくなり、塾にも継続的に通えるようになった。また、この男児は魚嫌いを克服した。

おわりに

子供の発達障害は、先天的に脳そのものが障害されたというよりも、腸内常在菌の不良や食物繊維の不足、食品添加物など有害物質の蓄積が根幹にある場合が多い。当院では、食生活の改善を指導するとともに、脳神経細胞を補強・増強するK・リゾレシチンを中心に栄養指導を行うことで発達障害の改善ができた。今回は発達障害のみを提示したが、統合失調症やてんかんに対しても同様の治療を行い、向精神薬の減薬と中止に至っている。

一昔前、医療の知識のない層の言葉で、「精神病は贅沢病」と言われていた。これは、精神障害になった人のいる家庭では、当時（戦前、戦中）の一般家庭では簡単には手に入らない白砂糖やパン、洋菓子といった日本人にとって非伝統的なものを大量に摂取できる環境で、精神障害が出現することを一般家庭の日本人が観察していた証拠である。

一昔前の日本人は、科学的知識が多くなかった分、知恵はあった。現代日本人は、知識はあっても古くからの経験や生活の知恵を忌み嫌い、結果として伝統を自主的に失ってきたと言う経緯があり、「朝はパンと牛乳」がその代表である。

食事療法を通じて、先人の深い知恵と経験を顧みると、現代の病んでいる家庭がいかに本来の日本の生き方からズレているか理解できる。最近注目されることの多い発達障害も、当院では、本来の日本の食べ方からズレた食事の結果生じたものと考えている。すなわち、「先天性」「難治性」「原因不明」と定冠詞のように使われている病名も、伝統に立ち返れば治癒可能であり、日本から消滅できる病名なのであろう。我々医療従事者の役目は、「疾患や障害を治す」ことであり、「疾患や障害との共存に安住することではない。日本の伝統食を始めとする先人

の教えが如何に正しかったかを当事者が真に理解し体現したとき、彼らは「治る」のである。

精神科入院日数および向精神薬使用量が世界一の我が国の精神医療の実態には、医療者として恥じ入るばかりである。未だに向精神薬を3種類以上処方されている患者を診るたびに、これこそが自称先進国・日本の真実であることを世界中に知らしめる必要があると強く感じる。長年向精神薬を内服し、人生の貴重な時間の大半を失った患者たちが、自らの足で自ら立ち上がり、これからの人生を逞しく生きていくことを願ってやまない。

参考文献

1. 大熊 輝雄：現代臨床精神医学 改定第9版増補，金原出版，p6, 2003
2. 尾崎 美弥子，諸富 伸夫：長期入院精神障害者の地域移行に向けた具体的方策の今後の方向性．厚労省社会・援護局障害保健福祉部 精神・障害保健課，2014.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000051136.html>
3. 瀧村 佳代，藤井 義弘：医療施設（動態）調査・病院報告の概況．厚労省大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課保健統計室，2013.
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/12/dl/gaikyo.pdf>
4. 大熊 輝雄：現代臨床精神医学 改定第9版増補．金原出版，p478-479, 2003.
5. 大熊 輝雄：現代臨床精神医学 改定第9版増補．金原出版，p491, 2003.
6. 浦部 晶夫，島田 和幸，川合 眞一：抗精神病薬の薬理作用（図）今日の治療薬 2015．南江堂，p805, 2015.
7. Hilleke E. Hulshoff Pol, Hugo G. Schnack, René S. Kahn, *et al.*: Focal Gray Matter Density Changes in Schizophrenia, *Arch Gen Psychiatry*. **58**(12):1118-1125, 2001.
<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=481864>
8. 川崎 康弘，鈴木 道雄，高橋 努，他：統合失調症前駆期における画像診断（第104回日本精神神経学会総会シンポジウム）．精神神経学雑誌，**111**(3):282-287, 2009.
9. Juha Veijola, Joyce Y. Guo, Jani S, *et al.*: Longitudinal Changes in Total Brain Volume in Schizophrenia: Relation to Symptom Severity, Cognition and Antipsychotic Medication
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4103771/>

主要食品タンパク質を経口摂取したマウスの 免疫調節因子の特性

Some immunomodulatory factors of mice orally ingested a few major food proteins

大谷 元 (OTANI Hajime)^{1,2} 石川 和正 (ISHIKAWA Kazumasa)¹ 柴宮和希 (SHIBAMIYA Kazuki)¹
藤井 幹夫 (FUJII Mikio)³

¹ 信州大学大学院 農学研究科機能性食料開発学専攻

² 信州大学 名誉教授

³ 亀田製菓株式会社

Key Words: 牛乳タンパク質 大豆タンパク質 米胚乳タンパク質 マウス 経口摂取 脾臓細胞
サイトカイン mRNA発現 免疫細胞割合

はじめに

私たちは生きるために食品を摂取する。食品中の生命活動に不可欠な成分を栄養素と呼ぶ。栄養素は、タンパク質、糖質および脂質の三大栄養素とビタミンおよびミネラルの微量栄養素に大別される。

タンパク質の栄養素としての役割は、生体の構成成分としてや、生命活動の維持のためである。わが国では、厚生労働省が成人一日のタンパク質摂取必要量を 50 ~ 60 g と設定している¹⁾。平成 23 年度の食料需給表によると、日本人は摂取タンパク質の内、約 44% を植物性食品から摂取している²⁾。

日本人は古くから、米を主食としており、成人は一日に約 160 g の米を食す。米 100 g にはおよそ 6 g のタンパク質が含まれる。そのために、日本人が摂取する一日のタンパク質の約 9.6 g は米に由来する。この量は、一日のタンパク質推奨摂取量の約 17% に相当する^{3,4)}。

一方、日本人は、大豆や大豆製品を一日約 16.8 g、副菜として摂取する。大豆 100 g は約 35 g のタンパク質を含む。そのために、一日に

摂取するタンパク質の約 5.7 g は大豆由来である。この量は、一日のタンパク質推奨摂取量の約 10% に相当する^{5,6)}。

他方、多種多様な食品の中でも、ミルクは食べることを目的に作られる天然界唯一の物質である。ミルクの中でも牛乳は、殺菌してそのまま飲用されるとともに、ヨーグルトやチーズなどの乳製品に加工され、嗜好品として広く食される。日本人成人は、一日に約 241.9 g の牛乳・乳製品を摂取しており、牛乳 100 g は約 3.3 g のタンパク質を含む。したがって、日本人成人が一日に摂取するタンパク質の約 7.7 g 以上は牛乳・乳製品に由来し、その量は一日のタンパク質推奨摂取量の 14% 以上に相当する^{1,7)}。

日本人の摂取する植物性タンパク質と動物性タンパク質の割合を見ると、戦前は植物性タンパク質が主体であったが、戦後は食生活の欧米化により動物性タンパク質の摂取量が増加し、現在では動物性タンパク質と植物性タンパク質の摂取割合が拮抗している²⁾。

日本人の死因を見ると、戦前は結核や肺炎などの感染症による死亡者が主体であったが、戦

後、それらが激減した。そのために戦後は平均寿命が著しく伸びた⁸⁾。このような結核や感染症による死亡率の減少は、抗生物質の普及など医療の発達によるだけではなく、摂取する食品タンパク質の栄養機能や生体調節機能、特に、免疫調節機能が関係しているものと思われる。

免疫系とは、体内に侵入した病原性生物や体内に発生した異常細胞(これらを免疫用語で“抗原”という)を無毒化する機構である。私たちの周囲には、常に細菌やウイルスなどの様々な病原性微生物や寄生虫などの生物が存在し、いつ感染しても不思議ではない。また、体内ではいつでも異常細胞が発生する機会がある。しかし、私たちが病原性生物に感染することや異常細胞による障害を受けることが稀なのは、病原性微生物や異常細胞による障害を防ぐ免疫系が備わっているからである。

免疫系は、図1に示すように機能の違いにより自然免疫と獲得免疫に大別され、それらは機能性因子の違いにより細胞性免疫と液性免疫、主として作用する組織の違いにより全身免疫と局所免疫に大別される⁹⁾。

自然免疫はマクロファージ、好中球、ナチュラルキラー細胞(NK細胞)などの細胞やインターフェロン(IFN)- γ 、リゾチームなどの液性因子が抗原を非特異的に攻撃し、感染する前に無毒化する機構である。それに対して、獲得免疫はある抗原の情報を得るとリンパ球が分化し、その抗原と特異的に反応する抗体やキラーT細胞を作り、それらにより無毒化する機構である。また、獲得免疫においては以前侵入したことがある抗原の情報を記憶するリンパ球が存在し、同じ抗原が再度侵入すると速やかに抗体やキラーT細胞を作るように命ずる⁹⁾。

一方、液性免疫はIFN- γ 、リゾチーム、抗体など血液や体液に溶解する因子によるものであり、抗原と接触してその成長や増殖、体内や細胞内への侵入を防ぐ。これに対して、細胞性免疫は血液や体液に溶解せず浮遊している細胞によるものであり、感染細胞や異状細胞を破壊し、除去する¹⁰⁾。他方、免疫機構は誘導した組織によっても分類され、全身免疫は脾臓やリンパ節を誘導組織とし、局所免疫は粘膜関連リンパ組織を誘導組織とする⁹⁾。すなわち、免疫は免

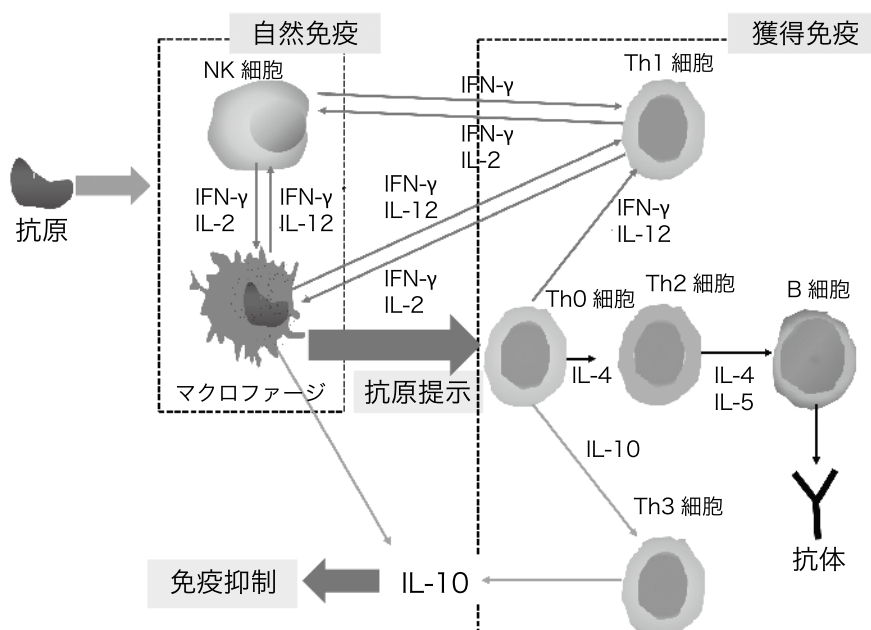


図1 免疫系の模式図

疫物質の作られ方により自然免疫と獲得免疫、免疫物質の血液や体液への溶解性により液性免疫と細胞性免疫、免疫を誘導する組織により全身免疫と局所免疫に大別されるのである。

抗原が生体内に侵入すると、まず、リゾチーム、ムチン、ディフェンシンなどの抗菌酵素や抗菌ペプチドが攻撃し、次いで補体やレクチンと呼ばれる分子が抗原に直接結合してマクロファージ、樹状細胞、好中球などの食細胞による貪食能を受けやすくする（以上が自然免疫）。さらに、マクロファージおよび樹状細胞は抗原の情報をリンパ球に提示して獲得免疫を誘導する¹⁰⁾。

リンパ球は発現する膜表面抗原の違いにより、CD4 陽性 T 細胞（ヘルパー T 細胞）、CD8 陽性 T 細胞（キラー T 細胞や制御性 T 細胞）および B 細胞に分類される¹¹⁾。B 細胞は抗原が結合するとヘルパー T 細胞の作用を受けて抗体を産生する形質細胞へと分化する。また、CD8 陽性 T 細胞は抗原の情報を得るとキラー T 細胞に分化し、細胞障害能によりウイルス感染細胞や異状細胞を破壊する。さらに、CD4 陽性 T 細胞は抗原の情報を得ると細胞性免疫を司るヘルパー 1 型 T (Th1) 細胞、獲得液性免疫を司るヘルパー 2 型 T (Th2) 細胞および免疫系に抑制的に働くヘルパー 3 型 T (Th3 細胞) に分化する。さらに、CD8 陽性細胞の一部は制御性 T 細胞にも分化する。これらの T 細胞は免疫系を調節する¹¹⁾。すなわち、免疫系の調節は、CD4 陽性 T 細胞の Th1 細胞、Th2 細胞および Th3 細胞への分化や B 細胞の形質細胞への分化の調節により行われる。言い換えれば、これらの細胞割合の変化により免疫系が調節される。さらに、これらの細胞への分化はサイトカインと呼ばれるタンパク質により調節されることから、それら生産されるサイトカイン量の変化によっても免疫系は調節される⁹⁾。

筆者の一人である大谷は、25 年来、牛乳タンパク質、大豆タンパク質、乳酸菌およびポリフェノールなどの食品成分の免疫調節機能について研究を行い、逐次原著論文として公表すると

共に「母乳の力」という単行本⁹⁾にまとめている。例えば、カルシウム感受性カゼインの消化により生じるカゼインホスホペプチドは局所免疫の主要抗体である分泌型 IgA の産生を促し、カルシウム非感受性カゼインの消化により生じるカゼイノグリコマクロペプチドは自然免疫を促し、獲得液性免疫を抑制する⁹⁾。また、ホエイタンパク質の主成分である β -ラクトグロブリンは獲得液性免疫を促し、 α -ラクトアルブミンおよびラクトフェリンは自然免疫を促し、獲得液性免疫を抑制する¹⁹⁾。一方、米胚乳タンパク質、並びに大豆タンパク質の消化により生じるグルタミン酸に富んだペプチドは自然細胞性免疫を促す¹²⁻¹⁴⁾。

以上のことから、私たちが日常的に摂取している牛乳、大豆、米などに含まれるタンパク質は、免疫系に影響を及ぼし、私たちの健康維持に寄与しているものと考えられる。しかし、食品タンパク質の免疫調節機能を同一条件下で直接比較検討した報告はない。

そこで、本小論では、6 週齢 C3H/HeN 系健康マウス 5 匹を 1 群として市販マウス用飼料（オリエンタル酵母社 MF1）で 5 週間飼育し、その間、牛乳全カゼイン（和光純薬工業株式会社から購入したもの）、牛乳ホエイタンパク質濃縮物（森永乳業株式会社から譲渡されたもの）、大豆タンパク質（和光純薬工業株式会社から購入したもの）および米胚乳タンパク質（亀田製菓株式会社でアルカリ抽出法にて調製したもの）5 mg を 200 μ l の 0.15MNaCl を含む 0.01 リン酸緩衝（PBS, pH7.2）に懸濁させ、5 週間毎日 1 回午前 8 時 30 分にゾンデでマウスの胃内に直接経口投与した。続いて、それらマウスの脾臓細胞の代表的な免疫調節サイトカインの mRNA 発現、脾臓細胞培養系でのサイトカインの生産性、脾臓細胞の免疫細胞割合、脾臓細胞の細胞障害能、並びに腹腔マクロファージの亜硝酸（NO）生産能および貪食能をそれらタンパク質非投与の場合と比較検討したので、その結果を以下に述べる。

なお、本試験ではマウス用市販飼料（MF1）

を自由摂取しているマウスに1日5 mgの各種食品タンパク質をゾンデで与えたが、与えたタンパク質の量はマウス1日のタンパク質摂取量の約0.7%に相当し、図には示していないが、5 mgのタンパク質を投与していない場合もいずれのタンパク質を投与した場合もそれらのマウスの増体重に有意な違いはなかった。それ故に、以下で述べる本試験の結果はいずれもゾンデで投与したタンパク質の栄養価の違いによるものではなく、ゾンデで投与したタンパク質の生理作用の違いによるものと考ええる。

牛乳全カゼイン、牛乳ホエイタンパク質濃縮物、米胚乳タンパク質および大豆タンパク質を経口摂取したマウスの免疫調節因子の特性づけ

マウス用飼料 MF1 を自由摂取しながら、一日5 mgの牛乳全カゼイン、牛乳ホエイタンパク質濃縮物、米胚乳タンパク質または大豆タンパク質を5週間経口摂取したマウスの脾臓細胞の免疫系を調節する主要サイトカインの mRNA 発現をそれらタンパク質非摂取の場合との比較で調べた結果を表1に示した。表1から、IFN- γ の mRNA 発現は非摂取、並びに牛乳全カゼイン、牛乳ホエイタンパク質濃縮物および米胚乳タンパク質摂取と比べて、大豆タンパク質の摂取により有意に高くなるが、IL-2 および IL-12 の mRNA 発現はそれらのいずれの場合も統計的有意差が無いことがわかる。同様に、IL-4 の mRNA 発現は牛乳全カゼインの

摂取の場合と比べて、牛乳ホエイタンパク質濃縮物の摂取により有意に増加するが、IL-5 の mRNA 発現は非摂取、並びにいずれのタンパク質摂取の場合も統計的有意差が無いことがわかる。また、IL-10 の mRNA 発現は大豆タンパク質の摂取と比べて、牛乳全カゼインおよび牛乳ホエイタンパク質濃縮物の摂取により有意に低いことがわかる。なお、TNF- α の mRNA 発現は非摂取、並びにいずれのタンパク質摂取の場合も統計的有意差は認められない。

そこで次に、牛乳全カゼイン、牛乳ホエイタンパク質濃縮物および大豆タンパク質を摂取したマウス脾臓細胞培養時の IFN- γ 、IL-4 および IL-10 の生産量を調べ、その結果を図2に示した。図2から大豆タンパク質を摂取することにより、非摂取の場合と比べて IFN- γ の生産量に有意に多いことがわかる。一方、牛乳全カゼインや牛乳ホエイタンパク質濃縮物の摂取と非摂取の場合に IL-4 の生産量に有意差は無いが、牛乳ホエイタンパク質の摂取により非摂取や牛乳全カゼインや大豆タンパク質の摂取の場合と比べて IL-10 の生産量に有意に多いことがわかる。

そこでさらに、牛乳全カゼイン、牛乳ホエイタンパク質濃縮物、および大豆タンパク質を経口摂取したマウスの脾臓の IFN- γ 陽性細胞、IL-4 陽性細胞および IL-10 陽性細胞割合を調べ、それぞれ図3に示した。図3から、IFN- γ 陽性 CD4 陽性細胞割合は、非摂取群と大豆タンパク質摂取群の間に統計的有意差はないが、

表1 各種タンパク質を摂取したマウスの脾臓細胞の主要サイトカインの mRNA 発現

		相対的発現レベル					
	IL-2	IL-12	IFN- γ	IL-4	IL-5	IL-10	TNF- α
非摂取	1	1	1 ^a	1 ^{ab}	1	1 ^{ab}	1
CN	0.88 ± 0.46	1.07 ± 0.25	0.83 ± 0.09 ^a	0.55 ± 0.36 ^a	1.27 ± 0.60	1.59 ± 0.26 ^b	0.86 ± 0.25
WPC	1.47 ± 0.44	1.27 ± 0.40	0.99 ± 0.18 ^a	2.65 ± 1.56 ^b	1.69 ± 0.12	1.69 ± 0.30 ^b	0.89 ± 0.39
RP	0.72 ± 0.25	1.45 ± 0.09	1.24 ± 0.05 ^a	1.15 ± 0.55 ^{ab}	2.34 ± 1.02	1.12 ± 0.58 ^{ab}	0.90 ± 0.27
SP	1.39 ± 0.27	1.50 ± 0.01	1.78 ± 0.26 ^b	1.35 ± 0.18 ^{ab}	1.92 ± 0.35	0.70 ± 0.09 ^a	1.44 ± 0.29

CN：牛乳全カゼイン、WPC：牛乳ホエイタンパク質濃縮物、RP：米胚乳タンパク質、SP：大豆タンパク質。異なるアルファベット間で統計学的有意差 ($p < 0.05$) がある。

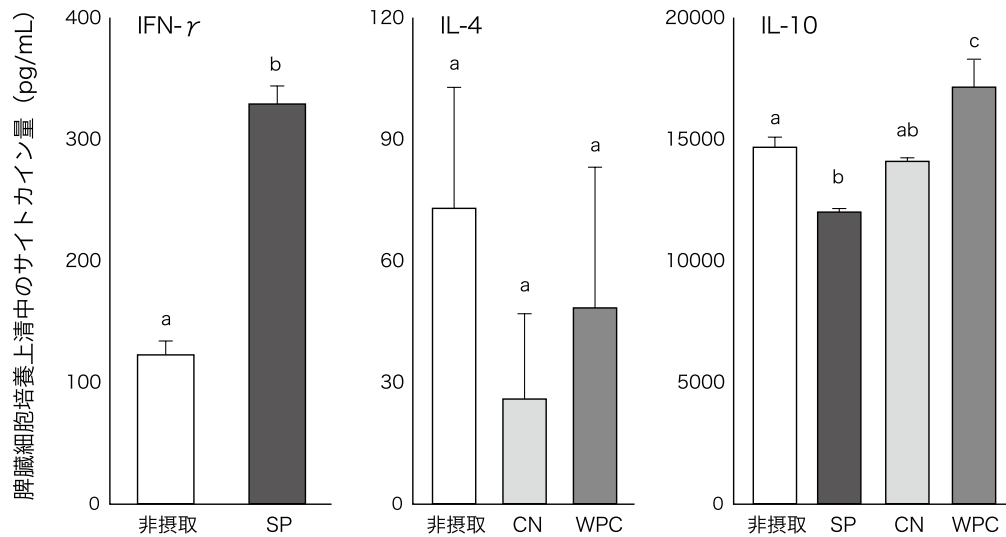


図2 各種タンパク質を摂取したマウス脾臓細胞による IFN- γ , IL-4 および IL-10 の生産

SP：大豆タンパク質、CN：牛乳全カゼイン、WPC：牛乳ホエイタンパク質濃縮物。異なるアルファベット間で統計学的有意差 ($p < 0.05$) がある。

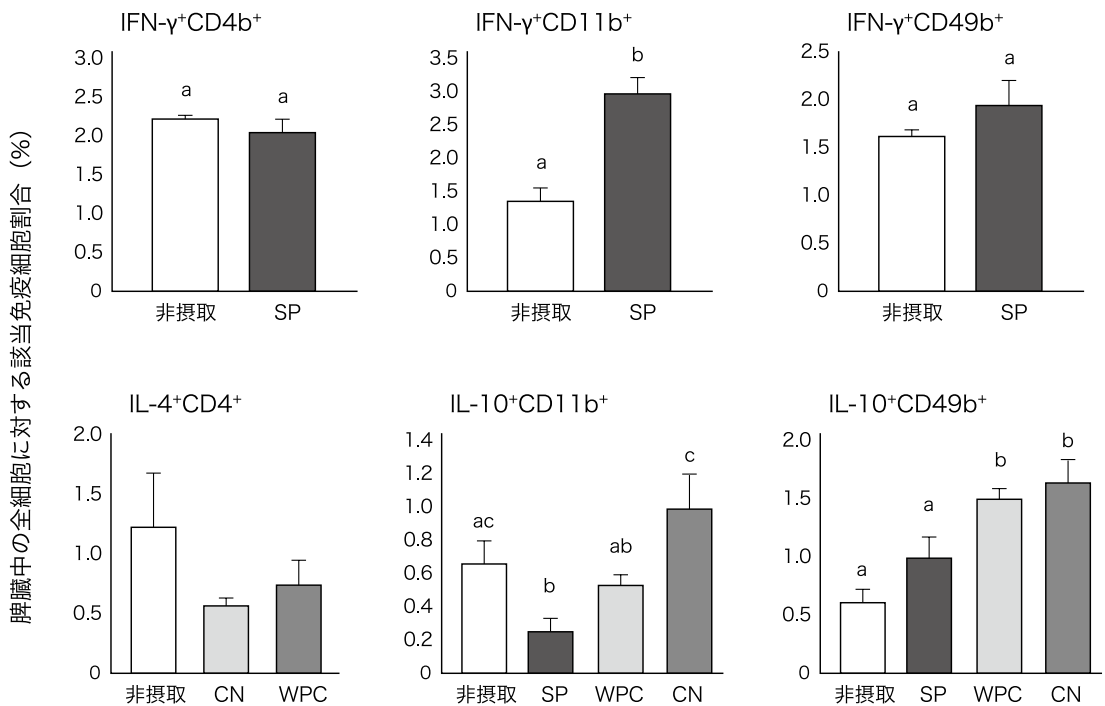


図3 各種タンパク質を摂取したマウス脾臓中の免疫細胞割合

SP：大豆タンパク質、CN：牛乳全カゼイン、WPC：牛乳ホエイタンパク質濃縮物。異なるアルファベット間で統計学的有意差 ($p < 0.05$) がある。

IFN- γ 陽性 CD11b 陽性細胞割合は非摂取群と比べて大豆タンパク質摂取群において統計的に有意に高いことがわかる。一方、大豆タンパク質摂取群は、非摂取群と比べて IL-10 陽性 CD11b 陽性細胞割合が有意に少ないことがわかる。同様に、ゾンデでのタンパク質非摂取群と大豆タンパク質摂取群には IL-10 陽性 CD49b 陽性細胞割合に統計的に有意差は見られないが、牛乳全カゼイン摂取群は IL-10 陽性 CD11b 陽性細胞と IL-10 陽性 CD49b 陽性細胞割合が非摂取群と比べて有意に高く、牛乳ホエイタンパク質濃縮物

摂取群も非摂取群と比べて IL-10 陽性 CD49b 陽性細胞割合が有意に高いことがわかる。

一方、非摂取および大豆タンパク質摂取マウスの脾臓細胞の Yac-1 細胞に対する細胞障害能および腹腔マクロファージの亜硝酸生成量とラテックスビーズの取り込みを指標にした食作用能を調べた結果を図 4 および図 5 に示した。図 4 から、非摂取群と比べて、大豆タンパク質摂取群の脾臓の Yac-1 細胞に対する障害作用は有意に高いことがわかる。また、図 5 から、非摂取群と比べて大豆タンパク質摂取群のマウスの腹腔マクロファージの亜硝酸生成量と貪食能も有意に高いことがわかる。

これまでの多くの研究により、食品タンパク質はそれぞれ固有の免疫調節機能を有することが明らかにされている^{9, 12-14)}。しかし、それらの免疫調節機能は同一条件で直接比較検討したものではなく、個々のタンパク質についての独立した研究結果である。そこで、本小論では、牛乳タンパク質とコメ胚乳タンパク質および大豆タンパク質をそれぞれマウスの胃内に一週間連続直接投与した時の免疫因子をそれらのタンパク質非投与の場合と比較検討した。すなわち、免疫系の調節は、サイトカインにより行われる。サイトカインとは、細胞から生産され、細胞の活性化、増殖および分化を調節するタンパク質である。サイトカインは、主に T 細胞、B 細胞、

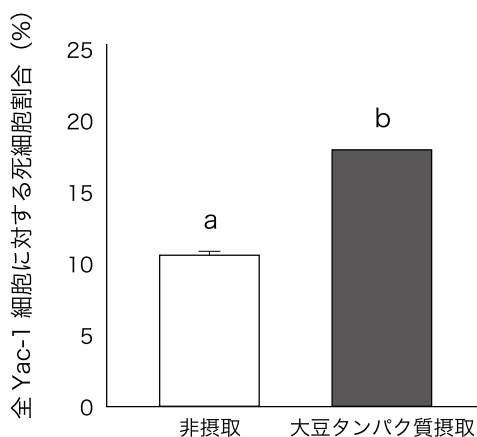


図 4 大豆タンパク質を摂取したマウス脾臓細胞と培養した Yac-1 細胞の死細胞割合
異なるアルファベット間で統計学的有意差 ($p < 0.05$) がある。

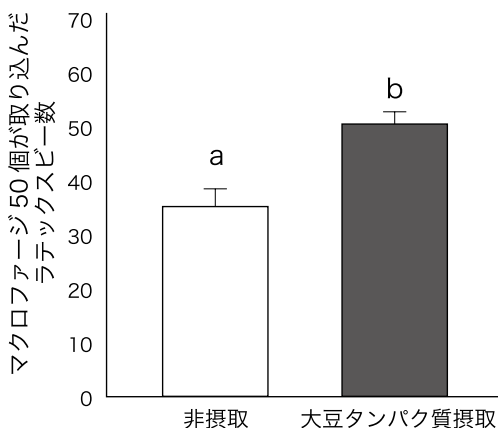
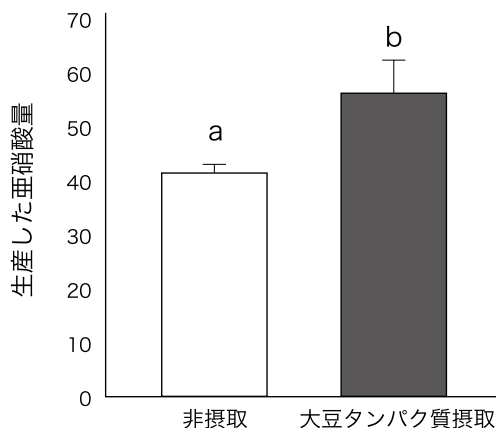


図 5 大豆タンパク質摂取および非摂取マウスの腹腔マクロファージによる亜硝酸生産と食作用
異なるアルファベット間で統計学的有意差 ($p < 0.05$) がある。

マクロファージなどの免疫細胞から生産され、自己や他の免疫細胞に作用することにより免疫系を調節する。また、免疫系の調節においては、特にT細胞の産生するサイトカインが重要である。ナイーブT細胞はマクロファージや抗原提示細胞から抗原の情報を得ると、細胞性免疫を司るTh1細胞、獲得液性免疫を司るTh2細胞および免疫系を抑制するTh3細胞に分化される¹⁵⁾。Th1細胞を促すサイトカイン(Th1型サイトカインという)にはIFN- γ 、IL-2およびIL-12があり、Th2型サイトカインにはIL-4およびIL-5があり、Th3型サイトカインにはIL-10がある。そのために、Th1、Th2およびTh3型サイトカインの生産性を調べることでより免疫系への影響を予測することができる。

そこで本研究ではまず、牛乳全カゼイン、牛乳ホエイタンパク質濃縮物、米胚乳タンパク質および大豆タンパク質を経口摂取したマウス脾臓細胞の各種サイトカインのmRNA発現をそれらタンパク質非摂取の場合と比較した。その結果、大豆タンパク質を摂取したマウスは、非摂取、牛乳全カゼイン摂取、牛乳ホエイタンパク質濃縮物摂取および米胚乳タンパク質摂取の場合と比べてIFN- γ のmRNA発現が有意に高くなった。また、牛乳ホエイタンパク質濃縮物を摂取したマウスは、牛乳全カゼインを摂取したマウスと比べてIL-4のmRNA発現が有意に高くなった。さらに、牛乳全カゼインおよび牛乳ホエイタンパク質濃縮物を摂取したマウスは、大豆タンパク質を摂取したマウスと比べてIL-10のmRNA発現を有意に高くなった。(表1)これらの結果は、摂取する食品タンパク質の違いによりIFN- γ 、IL-4およびIL-10の生産量が異なることを示唆している。

そこで続いて、これらのmRNA発現が定量的にIFN- γ 、IL-4およびIL-10に翻訳されることを確認するために食品タンパク質を摂取したマウスの脾臓細胞培養系で生産されるサイトカイン量を測定した。その結果、大豆タンパク質を摂取したマウスは、非摂取の場合と比べてIFN- γ の生産量が有意に増加し、牛乳ホエイタ

ンパク質濃縮物の摂取により、非摂取、並びに牛乳全カゼインおよび大豆タンパク質摂取の場合よりもIL-10の生産量が有意に高くなった。(図2)すなわちこれらの結果は、脾臓細胞で発現されたIFN- γ とIL-10のmRNAは正確にタンパク質に翻訳されることを示している。これらの事実から、大豆タンパク質は牛乳タンパク質や米胚乳タンパク質の場合と比べて有意に細胞性免疫を促し、牛乳ホエイタンパク質濃縮物は他の食品タンパク質よりも制御性免疫系を有意に促すことを示している。なお、米胚乳タンパク質には、特に顕著な細胞性免疫系や液性免疫系を調節する機能はないものと考えられる。

一方、IFN- γ はTh1細胞だけではなく、ナチュラルキラー細胞やマクロファージによっても生産され、IL-10はTh3細胞だけではなくマクロファージやナチュラルキラー細胞によっても生産される⁹⁾。そこで、大豆タンパク質、牛乳タンパク質および米胚乳タンパク質を摂取したマウス脾臓細胞中のIFN- γ 陽性CD4陽性細胞割合、IFN- γ 陽性CD11b陽性細胞割合、IFN- γ 陽性CD49b陽性細胞割合、IL-4陽性CD4細胞割合、IL-10陽性CD4陽性細胞割合およびIL-10陽性CD11b陽性細胞割合をそれらタンパク質非摂取の場合と比較した。その結果、大豆タンパク質を摂取したマウス脾臓のIFN- γ 陽性CD11b陽性細胞割合は非摂取の場合と比べて有意に高かったが、IFN- γ 陽性CD4陽性細胞割合とIFN- γ 陽性CD49b陽性細胞割合は非摂取の場合と比べて有意差はなかった。また、牛乳全カゼイン摂取したマウスのIL-10陽性CD11b陽性細胞とIL-10陽性CD49b陽性細胞割合は非摂取や大豆タンパク質を摂取した場合と比べて有意に高く、また、ホエイタンパク質濃縮物を摂取したマウスのIL-10陽性CD49b陽性細胞割合は非摂取や大豆タンパク質を摂取した場合と比べて有意に高かったが、IL-10陽性CD11b陽性細胞割合には非摂取との間に有意差はなかった。(図3)CD4陽性細胞はヘルパーT細胞、CD11b陽性細胞はマクロファージ、CD49b陽性細胞はナチュラルキラー細胞であ

る⁹⁾。これらの事実から、大豆タンパク質はマクロファージを刺激することにより細胞性免疫系を促し、牛乳全カゼインはマクロファージおよびナチュラルキラー細胞を刺激することにより、また、ホエイタンパク質濃縮物はナチュラルキラー細胞を刺激することにより獲得免疫系を抑制することが明らかである。

IFN- γ はナイーブ T 細胞から Th1 細胞への分化の促すと共に、ナチュラルキラー細胞およびマクロファージを活性化する^{9,15)}。活性化ナチュラルキラー細胞およびマクロファージの機能として、それぞれ細胞障害性および亜硝酸の生産と食作用がある。そこで、大豆タンパク質を摂取したマウスの脾臓細胞の Yac-1 細胞に対する障害能および腹腔マクロファージの亜硝酸生産能とラテックスビーズの取り込みを指標にした貪食能を調べた。その結果、大豆タンパク質を摂取したマウスの脾臓細胞は非摂取の場合と比べて Yac-1 細胞に対して有意に強い障害能を示し (図 4)、腹腔マクロファージは強い亜硝酸生産能と貪食能を示した (図 5)。これらの結果は、大豆タンパク質は、サイトカインの生産を促すだけではなく、ナチュラルキラー細胞およびマクロファージを活性化させ、細胞障害能、亜硝酸生産能および貪食能などの機能も促して自然細胞性免疫を増強すること

を示している。

おわりに

本小論では、牛乳全カゼイン、牛乳ホエイタンパク質濃縮物、米胚乳タンパク質および大豆タンパク質を胃内に 3 週間直接経口摂取した健康マウスの免疫因子をそれら非摂取の場合と比較検討した。その結果、大豆タンパク質は自然細胞性免疫系を他のタンパク質より強く促すこと、並びに牛乳タンパク質は獲得免疫系に対して他のタンパク質よりも強く制御的に働くことが明らかになった。しかし、米胚乳タンパク質には、今回計画した実験系では特徴的な免疫調節機能を確認できなかった。これに関しては、今回用いたタンパク質量 (5 mg) が少なすぎたためか、米タンパク質の PBS に対する溶解性や消化性が極めて低いことに起因するためなのかは本小論では明らかではなく、この点に関しては別途報告する。

[謝辞]

本研究の一部は、平成 23 年度～平成 25 年度農林水産会議委託プロジェクト研究補助金 (研究代表者門脇基二) の援助により行ったものであり、記して感謝する。

参考文献

1. 厚生労働省：日本人の食事摂取基準 (2010 年版)，2009.
2. 農林水産省：平成 23 年度食料需給表，2013.
3. 石谷 孝佑，大坪 研一：米の科学．朝倉書店，1998.
4. 石谷 孝佑：米の事典．幸書房，2002.
5. 山内 文男，大久保 一良：大豆の科学．朝倉書店，1997.
6. 菅野 道廣，尚 弘子：大豆タンパク質の加工特性と生理機能．建帛社，1999.
7. 鈴木 敦士，渡部 終五，中川 弘毅：タンパク質の科学．朝倉書店，2003.
8. 和田 昭充，池原 森男，矢野 俊正 編：食と免疫．学会センター関西，1999.
9. 大谷 元：母乳の力 — 母乳タンパク質に秘められた生体防御機能．食品資材研究会，2011.
10. 矢田 純一，高橋 秀実：イラストレイテッド免疫学．丸善出版，2013.
11. 鳥山 一：免疫学イラストマップ．羊土社，2005.
12. 大谷 元，小林 大介：米タンパク質の新規生体調節機能性の先導的開発と機構解明 — 消化管細胞性免疫調節機能の解明．農林水産資源を活用した新需要創出プロジェクト研究成果 529, 413-419，2015.
13. Egusa S, Otani H.: *Inter. Immunopharm.*, **9**: 931-936, 2009.
14. Egusa S, Otani H.: *J.Nutr.Sci. Vitaminol.*, **55**: 428-433, 2009.
15. 上野川 修一：免疫学キーノート．シュプリンガー・フェアラーク東京株式会社，2006.

エゾシカの有効活用を目的とした肉^{ししびしお}醬の開発

ー 特に醤油醸造技術を用いて発酵させた もろみと製品の品質特性について ー

船津 保浩 (FUNATSU Yasuhiro)¹

宮内 千枝 (MIYAUCHI Yukie)²

川上 誠 (KAWAKAMI Makoto)³

石下 真人 (ISHIOROSHI Makoto)¹

¹ 酪農学園大学農食環境学群 食と健康学類

² 酪農学園大学酪農学部 食品科学科

³ 地方独立行政法人 北海道立総合研究機構 食品加工研究センター

Key Words : エゾシカ 醤油醸造技術 肉醬 もろみ 味覚 品質

はじめに

エゾシカ *Cervus Nippon yesoensis* は北海道を代表する野生動物であるが、1980～1990年頃に東部を中心に生息数は爆発的に増加した。この急激な増加に伴いエゾシカは天然林・牧草地・畑への食害、車・列車との衝突事故の増加および生態系に影響を及ぼすなど様々な被害をもたらしている¹⁾。そのため北海道が頭数削減に乗り出し、一度は減少したもののエゾシカの高い繁殖力や高齢化による狩猟者の減少などの理由から再び増加し、生息域も道東から道

央・道北・道南にまで拡大した。農林業被害額は平成24年度では約63億円に及んでいる²⁾ (図1)。このような背景から近年、北海道環境局ではエゾシカを北海道の資源として捉え、個体調整や環境保全を図りながら、地域産業の創出や地域振興につなげる様々な取り組みが行われている³⁾。

エゾシカ肉の成分調査によれば、粗タンパク質は約22%、粗脂肪は1～5%であり、季節により変動するものの他の食肉と比較するとタンパク質はほぼ同量で、脂肪は極めて少ない⁴⁾。

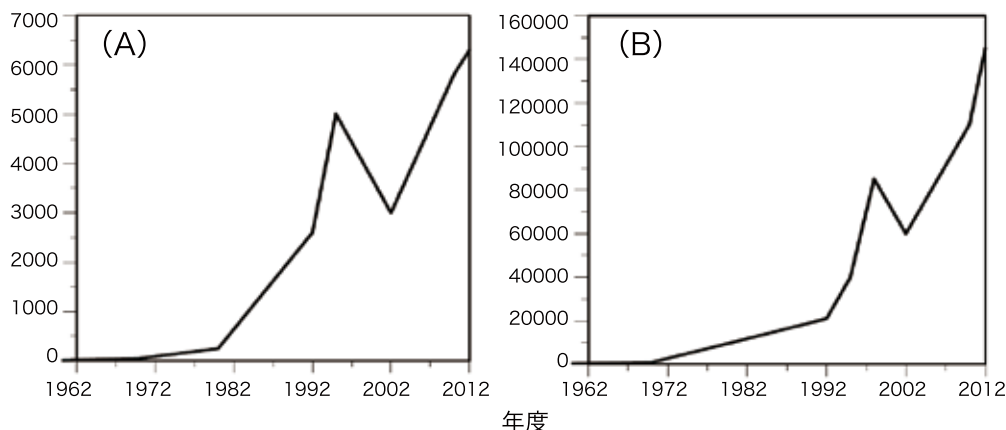


図1 エゾシカの捕獲数とエゾシカによる農林業被害額の推移

(A): 農林業被害額(百万円), (B): 捕獲数(頭). 北海道環境生活部・環境局エゾシカ対策課のホームページより抜粋

また、濃い赤色を示すミオグロビン量をみるとエゾシカ肉 (6.0 mg/g) は牛肉 (1.9 ~ 4.1 mg/g)、豚肉 (1.1 mg/g) および鶏肉 (1.4 ~ 1.6 mg/g) に比べ非常に高い⁵⁾。さらに、色素タンパク質であるミオグロビンはヘム鉄を含んでいることからエゾシカ肉の鉄分は多い。また、脂肪酸の代謝に不可欠な遊離カルニチンの含有量も多いこと¹⁾ から健康面でも注目される。阿寒町では野生のエゾシカを生体捕獲し飼育して食肉を提供する「一時養鹿」という新しい生産形態をとっている。また、一部の民間事業ではエゾシカ肉の加工・流通に取り組みが進められている。しかし、エゾシカ肉は特有の獣臭があることや保管中に臭気が発生すること⁶⁾ 等の理由から、加工用途が少ないのが現状であり、幅広い加工技術の開発が求められている。本研究では、エゾシカ肉を主原料とし醤油醸造技術を用いて、日本人好みの肉醬を開発することでエゾシカの有効活用を図ることを目的とし、発酵法の違いによるもろみおよび最終製品の品質特性について調査した。

1. 醤油醸造技術を用いたエゾシカ醬の製造方法

エゾシカの市販冷凍モモ肉を主原料として用い、実験開始まで -30℃で冷凍保存した。発酵の違いをみるため、麹菌 *Aspergillus oryzae* を接種した5種類の麹（秋田今野商店、大仙）、すなわち大豆麹、醤油麹（基質：大麦）米麹、ミンチ肉麹、および細切り肉麹（基質：エゾシ

カモモ肉）を使用した。なお、ミンチ肉麹と細切り肉麹の製造方法は下記のとおりである。すなわち、エゾシカモモ肉をミンチ状（孔径 4 mm）と約 1 cm の細切りにそれぞれ成型し、全体に上記の麹菌を接種して余分な菌をふるい落とし、プラスチックバットにて 25℃で培養した。24 時間後、上下を反転するように攪拌し 20℃で再び 24 時間培養したものをそれぞれの麹とした。大豆麹、醤油麹および米麹は常法に従い吸水した穀類に種菌とよばれるアスペルギルスの胞子を接種して製造した⁷⁾。また、本研究では市販醤油用乳酸菌 *Tetragenococcus halophilus*（秋田今野商店）と醤油用酵母 *Zygosaccharomyces rouxii*（秋田今野商店）も使用した。

本研究では原料肉に食塩、水、麹および種菌を混合したもろみを一定温度で発酵させ、火入れ、ろ過する方法を実験室レベルで実施した。すなわち、冷凍エゾシカモモ肉を解凍して挽肉（4 mm 目）にした後、醤油醸造法⁸⁾ に準じて表 1 に示すとおり麹ごとに各 3 つの試験区 (①：食塩 15%+ 麹, ②：食塩 15%+ 麹 + 乳酸菌, ③：食塩 15%+ 麹 + 乳酸菌 + 酵母) に分けてもろみを調製し、30℃で約 6 ヶ月間発酵させた。発酵は約 1 kg のもろみをフタ付きガラス瓶 (1.5 L 容) に入れて行い、定期的に攪拌した。乳酸菌は仕込み時に 10⁶ cfu/g、酵母は仕込み時から約 2 週間後に 10⁶ cfu/g レベルの菌数で添加した。

表 1 エゾシカ醬仕込み時の各種もろみの配合

	大豆麹			醤油麹			米麹			ミンチ肉麹			細切り肉麹		
	①	②	③	①	②	③	①	②	③	①	②	③	①	②	③
シカ挽肉 (g)	450	450	450	450	450	450	450	450	450	450	450	450	450	450	450
食塩 (g)	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150
水 (ml)	300	295	290	300	295	290	300	295	290	300	295	290	300	295	290
麹 (g)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
乳酸菌 (ml)	0	5	5	0	5	5	0	5	5	0	5	5	0	5	5
酵母 (ml)	0	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5

①：食塩+麹, ②：食塩+麹+乳酸菌, ③：食塩+麹+乳酸菌+酵母。
乳酸菌：*Tetragenococcus halophilus*（秋田今野商店）、酵母：*Zygosaccharomyces rouxii*（秋田今野商店）。
肉麹：ミンチ肉（孔径 4 mm）と細切り肉（1 cm 間隔に切断した肉）にそれぞれ AOK139 株を接種して製造したもの。

2. 分析用試料の調製

もろみの一部を採取し、 $10,000 \times g$ で 30 分間遠心分離した後の上清を No.5C のろ紙（アドバンテック社製）でろ過して得られたろ液を分析試料とした。また、約 6 ヶ月発酵後の最終製品の場合は、上記と同様に遠心分離後の上清を 90°C に到達するまで火入れを行い、同様のろ過

をした試料を分析試料とした。

3. 発酵中のもろみの品質特性

発酵中のもろみから分析用試料を経時的に採取して、収量、全窒素分および pH を測定した。結果を下記に示す。まず収量を調査したところ、大豆麹および醤油麹添加区では麹のみを添加し

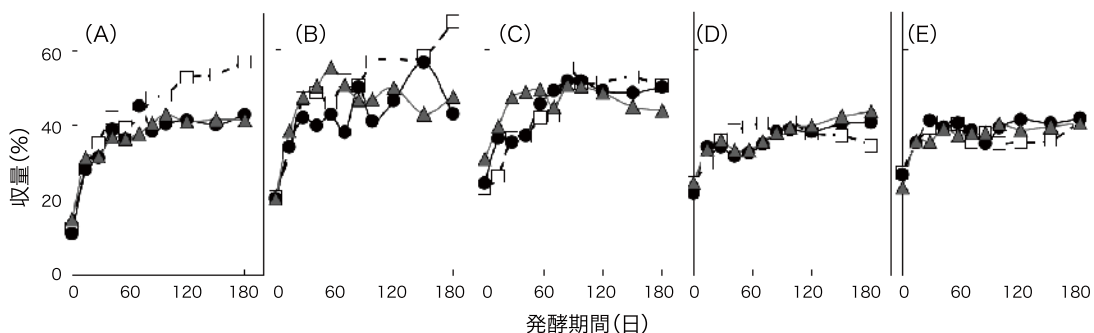


図2 発酵中の各種もろみの収量の変化

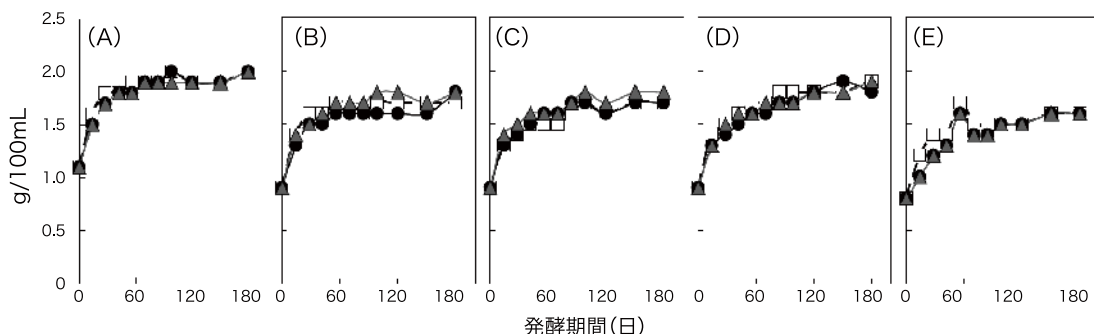


図3 発酵中の各種もろみの全窒素分の変化

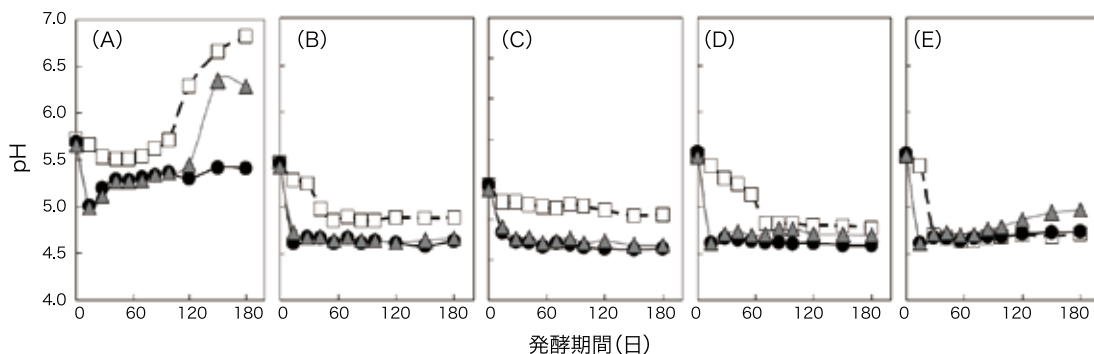


図4 発酵中の各種もろみの pH の変化

(A)：大豆麹，(B)：醤油麹，(C)：米麹，(D)：ミンチ肉麹，(E)：細切り肉麹。

□：食塩＋麹，●：食塩＋麹＋乳酸菌，▲：食塩＋麹＋乳酸菌＋酵母。

た試験区では乳酸菌や酵母を添加した試験区よりも高く、発酵時間の進行に伴い上昇し、180日目はそれぞれ57%と67%であった[図2(A), (B)]。米麴の場合、乳酸菌や酵母の添加に関係なく、発酵時間の進行に伴い増加し、180日目では約50%であった[図2(C)]。ミンチ肉麴および細切り肉麴の収量は28日目以降、あまり上昇することはない約40%を保持していた[図2(D), (E)]。また発酵180日目では肉麴添加区よりも大豆麴、醤油麴および米麴添加区で比較的収量が高かった。

次に発酵中の各種もろみの全窒素分の変化を図3に示す。いずれの試料も56日目まで増加し、それ以降はほぼ一定の値となった。また発酵180日目には2.0～1.6 g/100mLとなり、発酵開始時の約2倍になった。さらに、いずれの麴添加区でも乳酸菌や酵母の添加による著しい違いは認められなかった。

発酵中の各種もろみのpHの変化を図4に示す。大豆麴を除くいずれの試料でも発酵時間の進行と共にpHが低下し、乳酸菌を添加した試験区(●, ▲)では麴のみ添加区(□)よりもpHの低下は速かった。しかし、大豆麴添加区では他の試料と同様に発酵14日までは低下したが、その後は上昇の傾向を示した。特に麴のみ添加区、麴、乳酸菌および酵母添加区ではその傾向が著しかった[図4(A)]。

エゾシカ醬製造時のpH上昇については今後、微生物相ともろみ中の有機酸組成との関係を調査していく必要がある。

4. 最終製品の品質特性

4-1. 色調と一般成分

最終製品の色調を反射法で測定し、その結果を図5に示す。 L^* 値は、乳酸菌や酵母の添加に関係なく、細切り麴>ミンチ肉麴>醤油麴 $\geq$ 米麴>大豆麴の順に高く[図5(A)]、 a^* 値は醤油麴と米麴添加区で低かった[図5(B)]。 b^* 値はいずれの試験区でも大豆麴>米麴 $\geq$ 醤油麴>ミンチ肉麴>細切り肉麴の順に高い傾向を示した[図5(C)]。また、麴の種類にかか

わらず麴と乳酸菌添加区と麴、乳酸菌および酵母添加区で麴単独区よりも b^* が低下する傾向が示された。したがって、大豆麴添加区では色調が濃く、肉麴添加区ではそれが薄いこと、麴に乳酸菌や酵母を添加すると黄色味が弱くなることが分かった。

各種製品の収量を調査したところ、ミンチ肉麴および細切り肉麴ではやや低く、50%に満たなかった(表2)。一方、大豆麴、醤油麴および米麴では50%以上の収率が得られ、いずれも麴単独区(①区)で麴と乳酸菌添加区(②

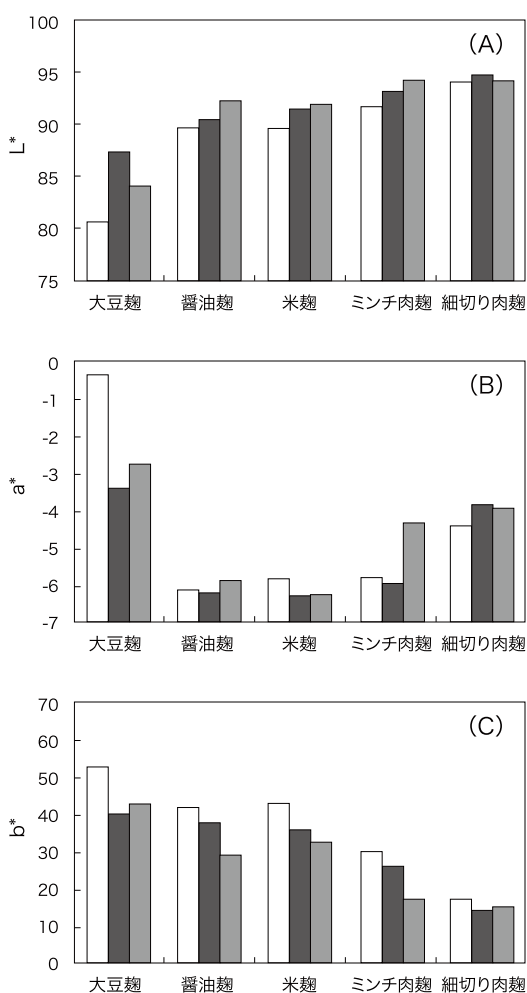


図5 各種エゾシカ醬の色調

(A) : L^* , (B) : a^* , (C) : b^* . □ : 食塩+麴, ■ : 食塩+麴+乳酸菌, ▒ : 食塩+麴+乳酸菌+酵母.

表2 各種エゾシカ醬の一般成分

	大豆麴			醤油麴			米麴			ミンチ肉麴			細切り肉麴		
	①	②	③	①	②	③	①	②	③	①	②	③	①	②	③
収量 (%)	60.3	53.9	55.1	67.4	57.5	56.5	58.3	56.9	53.5	45.6	45.8	47.8	44.7	44.1	43.6
全窒素分 (g/100ml)	2.1	2.1	2.1	1.8	1.8	1.8	1.7	1.8	1.8	1.9	1.9	1.9	1.7	1.7	1.7
食塩分 (g/100ml)	20.1	20.7	20.1	19.4	19.8	20.3	20.3	19.9	20.0	19.3	19.8	19.4	19.5	19.8	20.0
無塩可溶性固形分 (%)	13.7	14.3	13.9	14.7	14.7	14.3	15.1	15.2	15.9	14.3	14.2	13.7	12.9	12.2	11.9
pH	6.7	5.4	6.3	4.9	4.6	4.7	5.1	4.6	4.7	4.8	4.6	4.7	4.8	4.8	5.1
ヒスタミン (ppm)	44.9	7.8	3.9	7.8	5.9	ND	21.5	7.8	ND	21.9	3.7	5.5	9.1	7.3	20.1

①：食塩＋麴，②：食塩＋麴＋乳酸菌，③：食塩＋麴＋乳酸菌＋酵母。

無塩可溶性固形分 (%) = Brix - 食塩分。

区) および麴，乳酸菌および酵母添加区 (③区) より高い傾向がみられた。醤油麴，米麴および肉麴から調製した肉醬の pH は，4.6 ～ 5.1 で醤油としてはほぼ適度な値であった。しかし，大豆麴から調製した肉醬の pH は①区では 6.7，②区は 5.4，③区は 6.3 と他の試料と比べ明らかに高い値を示した。いずれの試料も製品の食塩分は 20% 程度であった。また，麴，乳酸菌および酵母添加による違いは認められなかった。全窒素分はいずれの試料も 1.7 ～ 2.1 g/100 mL の範囲であった。また，これらの値は JAS 規格で定められている大豆濃口醤油特級レベル (1.5 g/100 mL)⁸⁾ よりも高い値であった。無塩可溶性固形分はいずれの試料でも JAS 規格の大豆濃口醤油 (特級) が定める 16%⁸⁾ には達しなかった。大豆麴を添加した試料では pH の上昇が認められたため，その原因としてヒスタミン (Hm) 生成菌による Hm の生成が一因と考えられた⁹⁾。各種試料中の Hm 量を測定した結果，大豆麴を含め全ての試料が 45 ppm 以下の値であった。このことから Hm は大豆麴添加区の発酵中の pH 上昇の直接的な原因ではないと考えられた。一般的に VBN は食品において 30 mg/100 mL を超えると初期腐敗，50 mg/100 mL を超えると完全腐敗と判定されている¹⁰⁾。しかし，発酵食品や長期熟成期間を経る食品では一般的に高い傾向にあり，魚醤油の場合は 34 ～ 480 mg/100 mL レベルの量が含まれていると報じられている^{10, 11)}。また，中里ら¹¹⁾ による魚醤油の VBN の調査では，中国産魚醤油

(2 検体) の VBN はそれぞれ 350 および 440 mg/100 mL と高く，pH も 6.4 と 6.7 と高い傾向にある。本研究でも大豆麴添加区の VBN を測定したところ 156 ～ 234 mg/100 mL の比較的高いレベルであった (結果は図示せず)。

4-2. 呈味成分組成

主な有機酸を図 6 に示す。7 種類の有機酸が検出されたが，組成をみると，大豆麴添加区を除き，乳酸 (A) とピログルタミン酸 (C) が大半を占めていた。一方，大豆麴添加区では他の麴添加区と異なり，乳酸 (A) よりも酢酸 (B) が多く検出された。そのため，発酵形態が異なり乳酸発酵ではなく酢酸発酵が主に行われていると推測された。これらの傾向は中国産魚醤油の魚露の性状と類似しており，官能評価でも日本人好みでないと報じられている¹²⁾。

また，細切り肉麴添加区以外の試料で乳酸菌添加区や酵母添加区は麴のみ添加区よりも乳酸量が多い特徴がみられた。有機酸組成の違いと pH の関係をみると，有機酸総量の中で酢酸の占める割合は，pH が 5.4 以上の試料では約 4 割以上と高く，pH が 5.1 以下の試料では約 2 割以下と低い傾向が示された。

遊離アミノ酸を調査したところ，21 種類のアミノ酸が検出され，いずれの試料でもグルタミン酸，リジンおよびロイシンが多く含まれており，中でも大豆麴添加区で特に豊富であった (結果は図示せず)。また，うま味に参与するグルタミン酸とアスパラギン酸量も大豆麴添加区

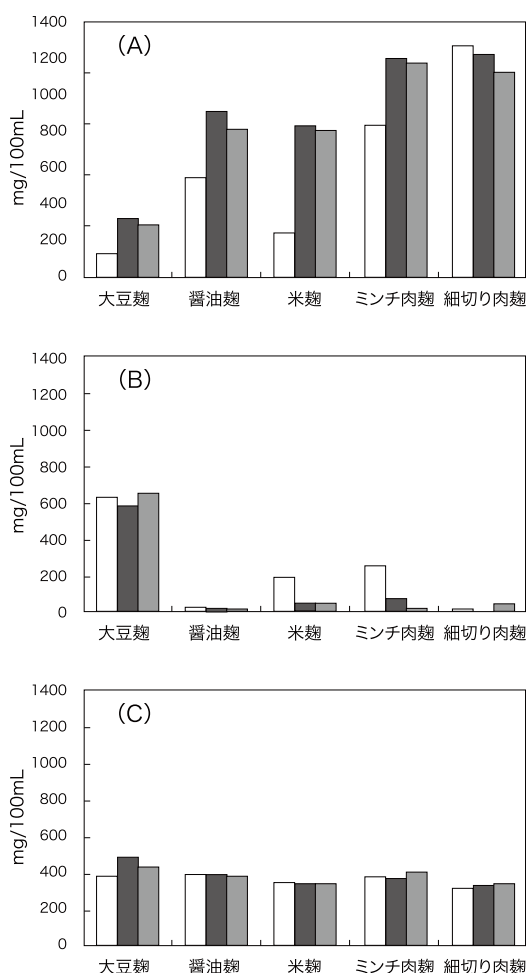


図6 各種エゾシカ醬の主な有機酸

(A): 乳酸, (B): 酢酸, (C): ピログルタミン酸.

□: 食塩+麴, ■: 食塩+麴+乳酸菌, ▒: 食塩+麴+乳酸菌+酵母.

は他の麴添加区に比べ最も多かった。さらに、大豆麴添加区の麴のみ添加区と麴、乳酸菌および酵母添加区ではアルギニンが検出されず、オルニチン量が多い点が特徴であった。このことから、エゾシカ醬発酵中に Arg-Deiminase 系の働きによりアルギニンからオルニチンへの変換が生じたと推測される¹³⁾。

4-3. 順位法による官能評価

大豆麴添加区の3試料はパネルの訓練中にいずれも臭気が強く、官能評価を持続することが困難であったため、本研究での官能評価試料よ

り除外した。次に各麴間で好まれる試料の選択を行った。その結果、醤油麴と米麴では試験区①(麴のみ添加区)が好まれ、ミンチ肉麴では試験区③(麴、乳酸菌および酵母添加区)が、細切り肉麴では試験区②(麴と乳酸菌添加区)が好まれた。そこで選択された4つの試料から、どの試験区が好まれるのか詳しく調査したところ、醤油麴①が色調と全体的な品質で有意に好まれた(結果は図示せず)。米麴①では香りが有意に好まれたが、ミンチ肉麴③ではいずれの項目も有意差がみられず、細切り肉麴②では香り、色、風味および全体的な品質のいずれも有意に好まれないという結果であった。したがって、全体的な品質で評価すると、醤油麴①は他の試料に比べ有意に好まれ、米麴②とミンチ肉麴③は有意差がみられず、細切り肉麴②は他の試料に比べて有意に好まれないことが分かった。

4-4. 味覚センサによる味分析

発酵法の違いによる肉醬の品質への影響をみるため、官能評価を実施した試料から得られた味覚センサ分析値を対象に主成分分析を行なった(図7)。PC1とPC2の軸はそれぞれうま味の強さの軸とクセの強さの軸である。寄与率はそれぞれPC1が97.0%でPC2が2.4%であった。細切り肉麴添加区以外で麴の特徴をみると米麴△はうま味が強く、醤油麴▽とミンチ肉麴◇は共にうま味は米麴△より弱く、細切り肉麴□はうま味もクセも弱かった。醤油麴▽とミンチ肉麴◇では前者が後者よりもややクセが強い点で異なっていた。乳酸菌の添加により、いずれも麴のみの添加よりもうま味を減少させた(実線矢印)。乳酸菌と酵母の添加により乳酸菌添加よりもややうま味が強くなるが、クセも強くなる傾向がみられた(破線矢印)。したがって、エゾシカ醬を利用する場合、うま味強いタイプは、麴のみ添加試料が、うま味は弱めで酸味が強いタイプは、麴と乳酸菌添加試料が、うま味の他にクセも増すタイプは麴、乳酸菌および酵母添加試料が効果的であることが分かった。

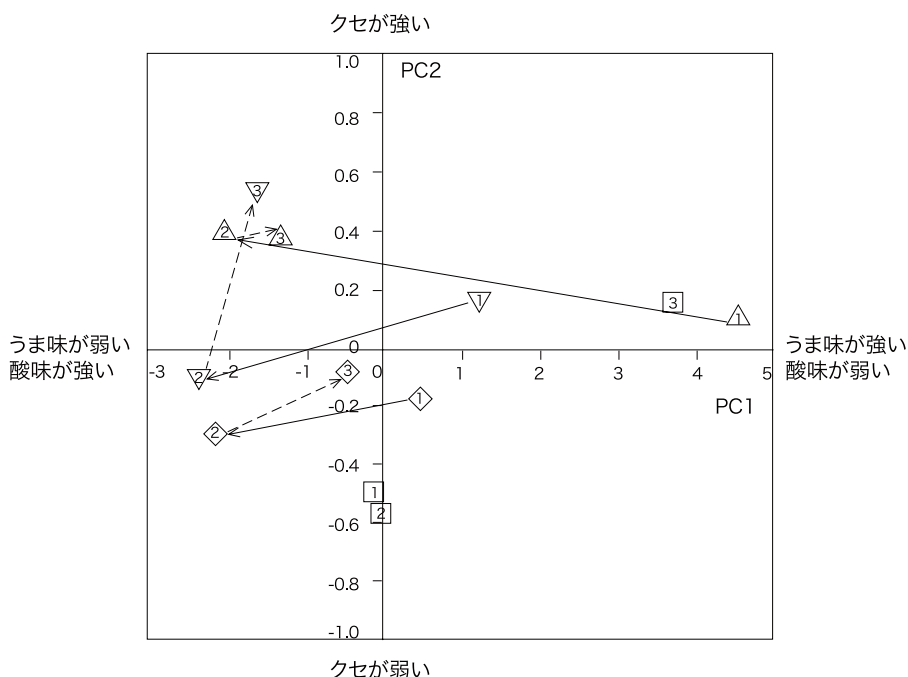


図7 12種類のエゾシカ醬の主成分分析

▽：醤油麴，△：米麴，◇：ミンチ肉麴，□：細切り肉麴。

1：食塩＋麴，2：食塩＋麴＋乳酸菌，3：食塩＋麴＋乳酸菌＋酵母。

実線：1 から 2 への変化，破線：2 から 3 への変化。

また、特徴的な風味のある製品いわゆるクセが最も強いタイプの製品を利用したい場合は、醤油麴、乳酸菌および酵母を添加した試料が望ましいと思われた。一方、細切り肉麴添加区が他の麴添加区と乳酸菌や酵母の添加により味の変化が異なる理由については麴の基質が不均一な形状なため発酵速度に違いが生じたことによると考えられるが、詳細は目下検討中である。

おわりに

エゾシカの個体数管理における対策として、エゾシカ資源として有効な活用が重要であり、食肉や食肉製品としての利用が考えられる。流通されているエゾシカ肉の一部はレストランなどにおいてジビエという呼称で季節性の高い食材として提供されている。しかし、日本ではエゾシカの食肉としての認識は薄く、レストランなどにおける利用はロースおよびヒレに集中し、カタやモモが余剰になっている現状であ

る¹⁴⁾。本研究ではエゾシカモモ肉を主原料とした肉醬の開発を行った。エゾシカ肉には特有の獣臭があるため、日本人の嗜好性に合う製品の製造方法とその品質の調査を行った。すなわち、醤油醸造技術を応用して発酵法の違いによる製品の品質を比較した。その結果、全窒素分は分析した試料で 1.7 ～ 2.1 g/100 mL のレベルで、これまでの魚醤油の分析データ (1.3 ～ 2.2 g/100 mL) の範囲であった^{12, 15)}。無塩可溶性固形分に関しては、肉麴添加区は醤油麴や米麴に比べて低かった。これは乳酸菌や酵母のエネルギー源である糖は主に麴の原料に由来し、肉麴では限られた糖源から乳酸発酵やアルコール発酵が行われることが一因と考えられた¹⁶⁾。また、肉麴間で比較すると、肉醬の無塩可溶性固形分はミンチ肉麴で高い値を示した。このことは麴の形状による違い（前者が孔径 4 mm の挽肉、後者は 1 cm 幅に切断）が発酵に影響を及ぼしたと考えられる。

食品の褐変の主な原因はメイラード反応であり、この反応は低 pH 下で抑制される傾向がある。37 ± 2.5℃の高温で発酵させたもろみの場合、発酵開始後 1 週間以内に pH が急激に低下することで褐変の進行は抑制され、これが製品の色が淡くなる要因と報じられている¹⁶⁾。本研究でも、大豆麴添加区の pH は 5.4 ~ 6.7 であり、他の試料の pH (4.6 ~ 5.1) より高く褐変の進行が速いため、L* 値、b* 値も他の試料より大きかった。肉麴添加区のもろみは発酵開始 1 週間後に pH が 5.2 まで急激に低下したため、他の試料よりも薄い色調となったと考えられた (図 4D と E)。

Nguyen ら¹⁷⁾および三上ら¹⁸⁾は豚挽肉に食塩、麴、胡椒、水および酵素剤 (Alcarase 2.4 L (EC 3.4, 21.62) および Flavourzyme 500 L (EC 3.4, 11.1), Novozymes 社, Denmark) を添加して 30℃で 6 ヶ月間発酵させて肉醬を製造した。その結果、食塩濃度が 20% で Alcarase 2.4 L の他に Flavourzyme 500 L を添加した 6 ヶ月目の試料で、収率が約 78% で、官能評価点 (色, 匂い, 味) が最も高かった。本研究では醬油醸造法のために酵素剤は使用していないが、最終製品の収量は約 44 ~ 67% と上記の報告に比べて低かった。今後は高い収率でかつ高品質の肉醬を製造するためには市販酵素剤の添加の検討が必要と考えられる。

順位法による官能評価結果と味覚センサ分析結果 (図 7) との関係をみると、最も好まれた醬油麴▽は適度なうま味とクセのあるタイプで、最も好まれない細切り肉麴□はうま味もクセも弱いタイプであった。また嗜好性に有意差がみられない米麴△とミンチ肉麴△はそれぞれうま味中心のタイプと適度なうま味のあるタイプであることも分かった。

本研究では順位法による官能評価と味覚センサ分析を併用した肉醬の品質評価を実施したが、実用化のためには製造規模だけでなく、多数の消費者パネルを用いた嗜好評価¹⁷⁾を実施する必要があると思われる。

本研究の成果からエゾシカ肉を原料として醬油醸造法により日本人好みの肉醬が調製可能であるが、発酵法すなわち麴の形状や種類、乳酸菌および酵母の添加により肉醬の品質に違いがみられる点に十分留意する必要がある。

[謝辞]

本研究を遂行するにあたり味覚センサによる味の解析にご協力いただいた (株) 味香り戦略研究所研究開発部 早坂浩史氏に深く謝意を表します。また、本研究にご協力いただいた元帯広畜産大学教授 関川三男博士に厚く感謝します。

参考文献

1. 社団法人エゾシカ協会: エゾシカフォーラム報告書 (平成 18 年 3 月). 社団法人エゾシカ協会 北海道, 2006. [cited 15 May 2014]. <http://www.yezodeer.com/shirou/forums/2006forum/2006forumreport.pdf>
2. 北海道環境生活部: エゾシカやトド, アザラシなどの野生鳥獣被害対策の推進. 北海道環境生活部 北海道, 2014. [cited 20 August 2014]. <http://www.pref.hokkaido.lg.jp/file.jsp?id=742120>
3. 環境局エゾシカ対策課: エゾシカの有効活用の取り組みについて. 環境局エゾシカ対策課 北海道, 2004. [cited 5 March 2014]. <http://www.pref.hokkaido.lg.jp/ks/est/H25yuukoukatuyoutorikumi.htm>
4. 関川 三男: エゾシカ肉の成分と加工特性. 北海道畜産学会報, **59**: 19-20, 2003.
5. Sekikawa A, Ham KH, Shimada K, Fukushima M, Ishikawa T, Lee CH, Mikami M.: Color and its stability in venison from Cervus nippon yesoensis (Japanese Yeso Deer). *Korean Journal for Food Science Animal Resources* **23**: 309-314, 2003.
6. 渡辺 彰, 佐藤 博, 松本 光人, 甫立 孝一: 貯蔵中に発生する鹿肉の不快臭と脂質酸化. 日本畜産学会報, **69**: 489-492, 1998.
7. 北本 勝ひこ: 改訂版 分子麴菌学. 公益社団法人日本醸造協会, 東京, 2012.
8. 「しょうゆの日本農林規格」農林水産省, 2014. [cited 21 March 2014]. http://www.maff.go.jp/j/jas/jas_kikaku/

pdf/kikaku_syoyu_h210831.pdf

9. Satomi M, Fushita M, Oikawa H, Yoshikawa-Takahashi M, Yano Y.: Analysis of 30 kbp plasmid encoding decarboxylase gene in *Tetragenococcus halophilus* isolated from fish sauce. *International Journal of Food Microbiology* **126**, 202-209, 2008.
10. 山嶋 裕季子, 小林 千種, 大野 郁子, 宮川 弘之, 田口 信夫, 中里 光男, 齊藤 和夫: オイスターソースの衛生化学的調査. 東京都衛生研究所年報, **52**: 73-77, 2001.
11. 中里 光男, 小林 千種, 山嶋 裕希子, 立石 恭也, 川合 由華, 安田 和男: 魚醤油中の揮発性塩基窒素及び不揮発性アミン類の分析. 東京都衛生研究所年報, **53**: 95-100, 2002.
12. 船津 保浩, 小長谷 史郎, 加藤 一郎, 竹島 文雄, 川崎 賢一, 井野 慎吾: マルソウダ加工残滓より調製した魚醤油と数種アジア産魚醤油との呈味成分の比較. 日本水産学会誌, **66**: 1026-1035, 2000.
13. 内田 金治, 神戸 千幸: 醤油乳酸菌の機能多様性とその応用に関する研究. 日本醤油研究所雑誌, **13**: 251-258, 1987.
14. 岡田 祐季, 村元 隆行: 野生エゾシカの3筋肉の理化学特性. 日本畜産学会報, **84**: 169-174, 2013.
15. 船津 保浩, 砂子 良治, 小長谷 史郎, 今井 徹, 川崎 賢一, 竹島 文雄: 醤油麹を用いて製造したマルソウダ魚醤油と国内産魚醤油および大豆こいくち醤油との呈味成分の比較. 日本水産学会誌, **66**: 1036-1045, 2000.
16. 吉川 修司, 田中 彰, 錦織 孝史, 太田 智樹: 大麦麹と耐塩性微生物を用いて調製したシロサケ魚醤油の開発. 日本食品科学工学会, **53**: 281-286, 2006.
17. Nguyen HT, Shimada K, Sekikawa M, Ono T, Mikami M.: Fermentation of meat with koji and commercial enzymes, and properties of its extract. *Journal of Science Food Agriculture* **85**, 1829-1837, 2005.
18. 三上 正幸, Nguyen HT, 島田 謙一郎, 関川 三男, 福島 道弘, 小野 伴忠: 豚肉発酵調味料“肉醬”の性質. 日本食品科学工学会誌, **54**, 152-159, 2007.
19. 相島 鐵郎: 官能評価とは何か, 何が分かるか. *New Food Industry* **8**: 19-29, 2012.

白石カルシウムの炭酸カルシウム	
	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

紫外線照射による皮膚の障害に対する 芳香族ピルビン酸の抑制作用

高山 喜晴 (TAKAYAMA Yoshiharu)¹ 青木 玲二 (AOKI Reiji)¹
青木 (吉田) 綾子 (AOKI (YOSHIDA) Ayako)² 鈴木 チセ (SUZUKI Chise)¹

¹ 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所 畜産物研究領域

² 東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 食糧化学研究室

Key Words: 芳香族ピルビン酸 紫外線 角化細胞 皮膚バリア機能 炎症性サイトカイン

要旨

細胞内の水が紫外線により電離されることにより生じる活性酸素は、細胞内外のタンパク質・脂質を變成させ、皮膚組織の形態や機能を変化させることで機能障害をもたらす。これまで多くの抗酸化物質に、紫外線照射による皮膚傷害を予防・軽減する効果が報告されている。解糖系の最終産物であるピルビン酸は、抗酸化物質としても知られている。我々のこれまでの研究により、ピルビン酸がヒト株化角化細胞 (HaCaT) への紫外線 B 波 (UVB) 照射による炎症性サイトカインの発現を阻害し、細胞死を抑制することが明らかになった。

ピルビン酸は UVB 照射に対して一定の効果を示したものの、そのためには比較的高濃度が必要であるという欠点がある。この問題を解決するため、より効果の高いピルビン酸誘導体の探索を行った。芳香族ピルビン酸であるインドールピルビン酸 (IPyr)・フェニルピルビン酸 (PPyr)・ヒドロキシフェニルピルビン酸 (HPPyr) は、それぞれ、芳香族アミノ酸であるトリプトファン・フェニルアラニン・トリプトファンの代謝産物である。HaCaT に UVB を照射後、芳香族ピルビン酸を 1-25 mM の範囲で培養液に添加したところ、炎症性サイトカインである IL-1 β と IL-6 の産生が抑制され、UVB 照射による細胞死が抑制された。また、HPPyr と IPyr は UVB 照射によるシクロオキシゲナーゼ 2 (Cox-2) の発現も抑制した。ヘアレスマウスの背中に芳香族ピルビン酸を塗布し、UVB を照射したところ、IPyr を塗布したマウスでは、UVB に起因する発赤 (紅斑)、真皮の肥厚や壊死、IL-1 β と IL-6 の mRNA の発現上昇が抑制された。また、皮膚バリア機能の破壊による水分蒸散量の増大も抑えられた。これらの結果は、芳香族ピルビン酸、特に IPyr が UVB 照射による皮膚の炎症や障害を予防・防止する効果を持つことを示唆している。

1. 紫外線照射と皮膚

1-1. 皮膚の構造

皮膚は生体の最も外側に位置し、紫外線・微生物・化学物質など外部の侵襲から生体を保護すると共に、体表から体内の水分の喪失 (蒸散)

を防ぐバリア機能を担っている。皮膚は、外から表皮・真皮・皮下組織 (脂肪組織) の 3 層より構成されている。表皮は体表を覆う薄いシートであり、真皮に近い側から順に基底層・顆粒層・有棘層・角質層に細分される。各層は分化

連絡先: 〒305-0901 茨城県つくば市池の台 2

国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所

高山 喜晴

E-mail: takay@affrc.go.jp

程度の異なる角化細胞（ケラチノサイト）から構成されている。基底層に位置する角化細胞が分化の過程で次第に上層に移動し、細胞と細胞の間をシールする構造が形成されることで、表皮のバリア機能が発揮される。最外層の角質層に到達した角化細胞は徐々に剥離して、下層の角化細胞に置換され新陳代謝を受ける。真皮を構成するもう一種類の細胞である色素細胞（メラノサイト）は、紫外線を吸収するメラニン色素を産生し、角化細胞に供給する役割を果たしている。

一方、真皮を構成する主要な細胞は線維芽細胞であり、線維芽細胞により産生されたⅠ型コラーゲン・ヒアルロン酸・エラスチンなどの細胞外マトリックスを構成する成分が、皮膚の弾性や保水性の維持に重要な役割を果たしている。皮下組織は、大部分が脂肪細胞と細胞外マトリックス成分から構成されているが、機能的には皮膚の弾性の維持に寄与している。

1-2. 紫外線照射の皮膚に対する影響

皮膚は紫外線に恒常的に曝されており、最も紫外線照射の影響を受けやすい組織である。紫外線は、線維芽細胞・角化細胞の遺伝子突然変異を誘発し、皮膚ガンを引き起こす（直接的効果）^{1,3)}。さらに、細胞内の水が紫外線により電離されることにより生じる活性酸素は、細胞内外のタンパク質・脂質を変成させ、皮膚組織の形態や機能を変化させることで機能障害をもたらす（間接的効果）^{1,3)}。

紫外線の皮膚に対する影響は、短期的なものと長期的なものがある。前者の代表的なものとして、サンバーン（sunburn）と呼ばれる水疱の形成・膨潤・紅斑（発赤）などを伴う炎症反応と、サンタン（suntan）と呼ばれる色素沈着反応がある¹⁻³⁾。サンバーンについては後ほど詳しく述べる。サンタンは、紫外線をメラニン色素で遮断するための防御反応であり、メラニンを合成する表皮の色素細胞数が増加すると共に、メラニンを合成するチロシナーゼの活性が上昇した結果、色素細胞から角化細胞に供給さ

れるメラニン量が増加し、表皮の黒化が進行する。また、表皮にはランゲルハンス細胞（皮膚特異的抗原提示細胞）のような免疫担当細胞が存在し、紫外線照射によりその数が減少することで、免疫抑制が起きる^{2,3)}。

紫外線照射の長期的な影響として、光老化と発ガンがある。光老化は、紫外線に長期間反復的に暴露されたことが原因で引き起こされ、表皮の肥厚と真皮の細胞外マトリックス成分（コラーゲン）の分解によりもたらされる深いシワの形成が特徴である¹⁻³⁾。表皮のメラニンは、角質層の新陳代謝と共に皮膚から脱落するため、サンタンによる黒化は長期には継続しない。しかしながら、紫外線に長期間、反復して暴露されると、恒常的に表皮でメラニンが産生されるようになり、シミの原因となる。このような光老化の症状は、経年性の老化とは区別される。紫外線は有棘層や基底層の角化細胞の遺伝子変異をもたらし、発ガンの要因になる¹⁻³⁾。特に UVB は、有棘細胞ガンの発生と高い相関があることが明らかになっている。生体は遺伝子修復の機構を備えてはいるものの、修復能力を超える変異が発生した場合は発ガンが誘発される。

紫外線はその波長により A 波（UVA: 320 から 400 nm）・B 波（UVB: 280 から 320 nm）・C 波（UVC: 280 nm 未満）に細分され、皮膚に照射された場合の影響もそれぞれ異なっている¹⁻³⁾。UVA は真皮にまで到達し、コラーゲンやエラスチンなど、真皮の細胞外マトリックスを構成するタンパク質の変成（分解）を引き起こし、光老化の主因とされている。一方、UVB はその大部分が表皮の角化細胞により反射・吸収・散乱され、真皮上層に到達するのはごく一部（10%程度）である。しかし、UVB は、UVA よりも大きなエネルギーを持ち、その波長が、DNA が極大吸収を示す 260 nm に近いいため、シトシンやチミンのようなピリミジン骨格を持った塩基が連続している箇所、塩基の二量体形成を誘導し、UVA よりも細胞に対する細胞傷害性や発ガン性が高いと考えられ

る^{1,3)}。また、サンバーンの症状を引き起こすのはUVBである^{1,3)}。UVCは紫外線の中で最も高いエネルギーを持つが、その大部分はオゾン層に遮られて地表には届かない。また、仮にUVCが皮膚に照射された場合でも表皮の角質層までしか到達しないので、その皮膚に対する効果は限定的であるとされている³⁾。

1-3. 紫外線による皮膚の炎症(サンバーン)

前述のように、サンバーンはUVB照射により皮膚に急性の炎症が起きた状態であり、血管内皮細胞の膨潤、真皮の上層の毛細血管の拡張、好中球の浸潤など、炎症反応に特徴的な所見が観察される¹⁻³⁾。このような症状は、線維芽細胞・角化細胞・マクロファージなどにより炎症メディエーターが産生されることで引き起こされる。良く知られている炎症メディエーターの一つが、プロスタグランジン E₂ (PGE₂) である^{2,3)}。PGE₂は、強力な血管拡張活性を持ち、血管透過性を上昇させ、炎症部位に紅斑(発赤)を引き起こす。皮膚へのUVB照射により、PGE₂産生の律速酵素であるシクロオキシゲナーゼ2 (Cox-2) のmRNA発現が誘導される。その他、UVB照射に伴って発現が誘導される炎症性サイトカインとして、インターロイキン1 (IL-1) がある²⁾。IL-1は角化細胞によって産生され、他の炎症性サイトカイン産生の引き金となる。すなわち、IL-1は周辺の角化細胞を刺激し、同じく炎症性サイトカインであるIL-6、IL-8、TNF(腫瘍壊死因子)- α 、GM-CSFの産生を誘導する。ヒトが紫外線を浴びると血中のIL-1およびIL-6濃度が上昇することが知られている^{2,3)}。IL-1は、好中球・マクロファージ・T細胞を炎症部位へ動員するために重要な役割を果たす。また、IL-1・TNF- α はこれらの炎症部位に動員された細胞を活性化し、さらなる炎症性サイトカイン産生を促す。また、PGE₂と同様に血管を拡張させ、血管透過性を亢進させる作用も知られている。炎症性サイトカインの産生にはp38 MAPK(ストレス応答性MAPキナーゼ)の活性化が中心的な役割を果たしてい

る⁴⁾。P38 MAPKの阻害剤であるSB203580は、UVB照射による炎症性サイトカインの産生や細胞死を抑制する⁴⁾。

本来、炎症は生体防御反応の一環として惹起されるもので、生体の浸潤から組織を防御するために必要な反応である。しかしながら、過度の炎症反応による活性酸素や炎症性サイトカインの過剰な産生は、角化細胞に細胞死を引き起こすなど、組織に障害を与える。サンバーンを起こした皮膚では基底層の角化細胞のアポトーシスが観察される³⁾。UVB照射による細胞死は、TNF- α の中和抗体投与により抑制される報告があり、炎症メディエーターの過剰産生の抑制は、UVB照射による組織の障害を軽減するために有効な手段であると考えられる³⁾。

1-4. 紫外線防御の必要性

日光に含まれる紫外線のなかで、UVBの99%以上は成層圏のオゾン層に吸収されるため、地表には到達しない。さらに前述のように、UVCは紫外線の中で最も高いエネルギーを持つが、オゾン層によりほぼ完全に吸収されるため、ヒトへの影響は殆ど無視できる。しかし、1980年代以降、地表に到達する紫外線量が増加しており、発ガンや皮膚傷害のリスクが広く認識されるようになった¹⁻³⁾。これは、冷却機器の冷媒・電子基盤の洗浄剤・消火剤などとして広く用いられていたフロン類が大気中に放出され成層圏に達すると、フロン類に含まれる塩素との反応によりオゾンが分解されたためである。事実、1980年代に南極など高緯度地方において、成層圏オゾン量の減少(オゾンホール)の形成が観察されている。成層圏のオゾンが1%減少すると地表のUVB量は1.5%増加するとされている。1998年より母子手帳から日光浴という言葉が削除されて、その代わりに外気浴という表現が用いられている。これは、紫外線に暴露されるリスクが、ビタミンDの合成促進というメリットを上回ると認識された結果である。1990年代半ばより、先進国を中心にフロン類およびその他のオゾン破壊物質の規

制が本格化し、代替フロンが使用されるようになった結果、極地におけるオゾンホールは漸減する傾向にある。しかしながら、オゾンホールが1980年のレベルにまで回復するのは今世紀中頃との予測もあり、当面は高緯度地域を中心に、紫外線の高リスク状況が継続する可能性が高い。

2. 紫外線障害を軽減するための方法

紫外線による障害から皮膚を防御のために有効な手段として、1) 紫外線そのものを遮断すること、2) 紫外線照射による活性酸素の産生を抑制すること、3) 紫外線照射によって生じた活性酸素を除去すること、4) 紫外線照射による炎症性サイトカインの産生を抑制することが挙げられる²⁾。

紫外線の遮断については、各種サンスクリーン剤が実用化されている。活性酸素産生の抑制・吸収については抗酸化物質が有効である。ビタミンC・E、グルタチオン、トコフェロール類、カロチノイド、カテキン（ポリフェノール）などの抗酸化物質は、動物実験によって、UVB照射による皮膚傷害の緩和に有効であるという報告が多数ある^{3,5,6)}。

2-1. ピルビン酸の抗炎症作用

ピルビン酸は解糖系の最終産物であり、アセチル CoA に変換されてミトコンドリア内でTCA 回路による酸化的リン酸化を受けて、エネルギー産生に寄与している。一方、ピルビン酸は抗酸化作用・ラジカルを補足する作用も持つことが知られている⁷⁾。神経細胞・骨芽細胞・血管内皮細胞への酸化ストレスは、ピルビン酸添加により軽減されとの報告がある⁷⁻¹¹⁾。

ピルビン酸をエチル化することで安定化させたエチルピルビン酸（EP）は、炎症性サイトカインの産生を抑制する作用をもつことが知られており、脳虚血に対する保護作用を目的に輸液に添加されている^{7,12)}。このような報告を背景に、我々はUVB照射による皮膚傷害を軽減できる物質として、ピルビン酸の検討を行った¹³⁾。

2-2. ピルビン酸の細胞死抑制効果

6 ウェル培養プレートに播種し飽和密度に達した、ヒト由来株化角化細胞（HaCaT）の培養液（10% ウシ胎児血清を添加した高グルコース含有ダルベッコ変法イーグル培地 :DMEM）を、1 mL のカルシウム・マグネシウム含有ハanks平衡塩溶液（HBSS）に置換し、UVB を 60 mJ/cm^2 の強度で照射した。UVB 照射には、紫外線ランプ（三共電機 G8T5E・波長 280-360 nm・ピーク波長 306 nm）を装着した CL-1000 型 UV クロスリンカー（UVP 社）を用いた。照射後、ピルビン酸を最終濃度 100 mM で添加した DMEM に置換した。なお、ピルビン酸を添加しないウェルをコントロールとした。照射 24 時間後、細胞数を半定量的に評価するため、細胞をホルムアルデヒドで固定し、1% クリスタルバイオレットで染色した。PBS で洗浄後、クリスタルバイオレットを 10% 酢酸で抽出し、抽出液の 600 nm の吸光度を測定した。図 1 に示すように、UVB 照射によりコントロールで認められる HaCaT 細胞の減少が、ピルビン酸添加により軽減され、ピルビン酸が UVB 照射による細胞障害を緩和する作用を持つことが明らかになった¹³⁾。

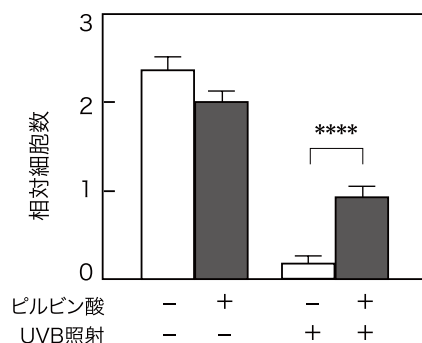


図1 UVB照射により誘導されるHaCaT細胞の細胞死に対するピルビン酸の防御効果

エラーバーは3反復のウェルでの標準偏差を示す。
****は0.1%水準で有意差ありを示す。(参考文献13より改変)

2-3. ピルビン酸の炎症性サイトカイン産生抑制効果

炎症性サイトカイン産生に対するピルビン酸の効果を検討するため、60 mJ/cm²でUVB照射されたHaCaT細胞を、ピルビン酸の存在および非存在下で培養し、炎症性サイトカイン(IL-1 β ・IL-6)およびPGE₂産生の律速酵素であるCox-2のmRNA発現量を、リアルタイムPCRで検討した(図2)¹³⁾。いずれの発現もUVBにより誘導され、ピルビン酸後処理により抑制された¹³⁾。さらに、培養上清中の

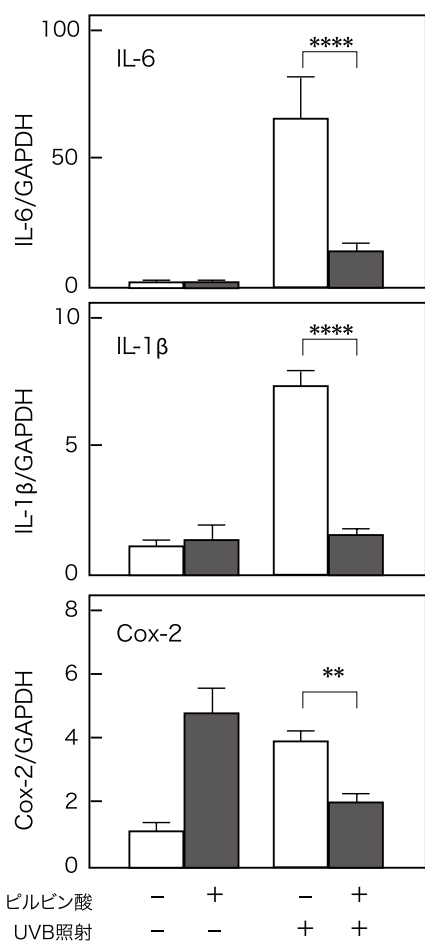


図2 HaCaT細胞へのUVB照射により誘導されるIL-6, IL-1 β , Cox-2のmRNA発現に対するピルビン酸の阻害効果

エラーバーは3反復のウェルでの標準偏差を示す。
 ****は0.01%水準, **は1%水準で有意差ありを示す。
 (参考文献13より改変)

IL-1 β ・IL-6・PGE₂濃度をELISAもしくはEIAにより検討した結果、ピルビン酸添加により、UVB照射によってもたらされた炎症性サイトカインおよびPGE₂の発現を抑制する効果が確認された(データ略)¹³⁾。また、UVB照射によるp38MAPKの活性化(リン酸化)もピルビン酸により阻害された(データ略)¹³⁾。これらの結果から、ピルビン酸はp38MAPKの活性化を抑制し、炎症メディエーターの産生を抑制することで、UVB照射による角化細胞の細胞死を抑制したことが示唆された。しかしながら、UVB照射されたHaCaT細胞内の活性酸素種(ROS)のレベルをCM-H₂DCFDAによって測定した結果、UVB照射による細胞内ROSの上昇は、培養液へのピルビン酸添加によって阻害されなかった(データ略)¹³⁾。このことから、ピルビン酸の角化細胞に対する防御効果は、抗酸化活性によるものではないと考えられた。

3. 芳香族ピルビン酸の抗炎症作用

ピルビン酸は抗炎症作用を持ち、UVB照射による角化細胞の細胞死を抑制することが明らかになったが、効果を発揮するためには比較的高濃度を要するという欠点がある。このため、我々は次にピルビン酸誘導体の効果を検討した。芳香族ピルビン酸であるインドールピルビン酸(IPyr)・フェニルピルビン酸(PPyr)・ヒドロキシフェニルピルビン酸(HPPyr)は、それぞれ、芳香族アミノ酸であるトリプトファン・フェニルアラニン・トリプトファンの代謝産物である。メラトニンやインドール乳酸のようなインドール環を持つ化合物は、UVBによる角化細胞の細胞死を防ぎあるいは、炎症性サイトカイン産生を抑制する活性を持つことが報告されている^{14,15)}。そこで、我々はこれら芳香族ピルビン酸の、UVB照射されたHaCaT細胞に対する防御効果を検討した¹⁶⁾。UVB照射と細胞数の半定量的測定は前項のピルビン酸と同様の方法で行った。照射後の培養液に芳香族ピルビン酸を1-25 mMの範囲で添加したところ、HaCaT細胞の細胞死が抑制された(図3)¹⁶⁾。

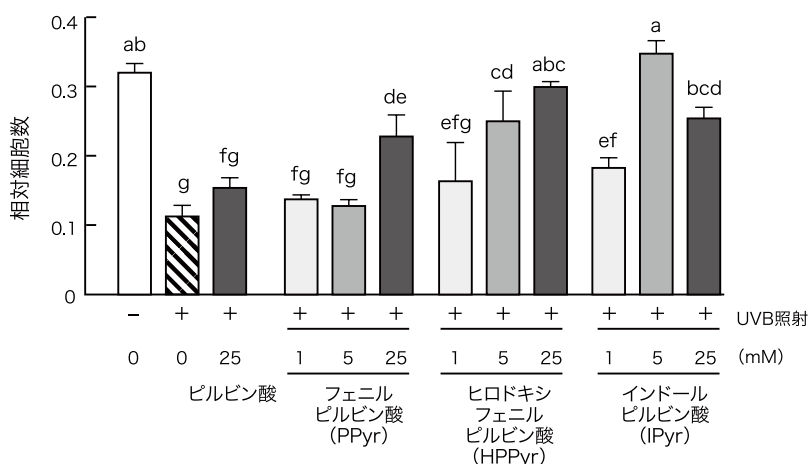


図3 HaCaT 細胞への UVB 照射により誘導される細胞死に対する芳香族ピルビン酸の防御効果
エラーバーは3反復のウェルでの標準偏差を示す。異符号間に5%水準で有意差あり。(参考文献 16 より改変)

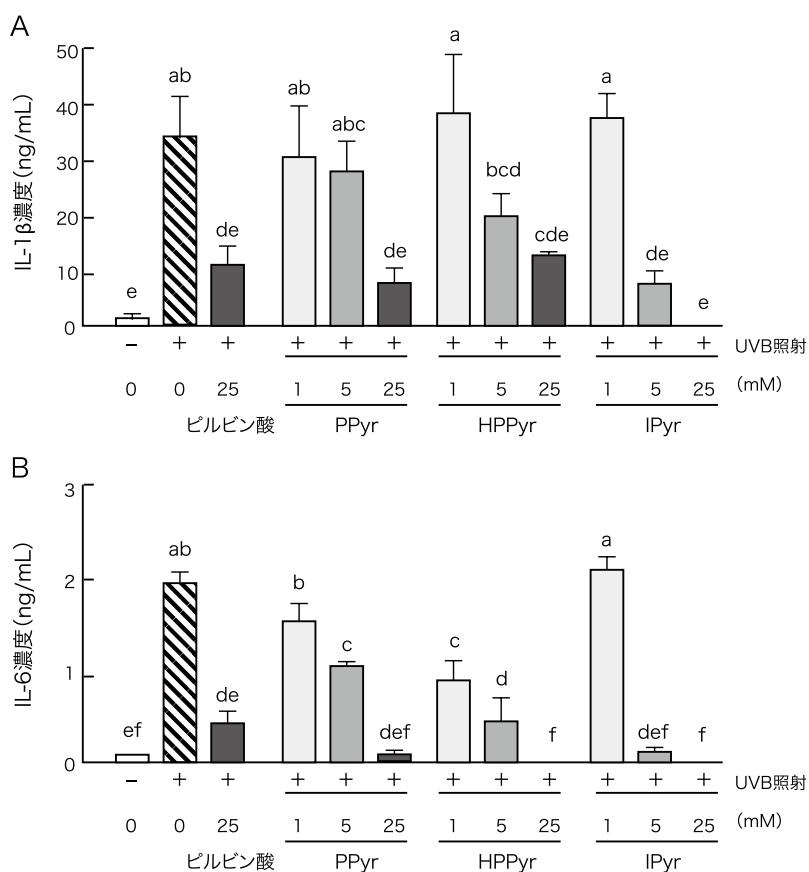


図4 HaCaT 細胞への UVB 照射により誘導される IL-6, IL-1β 産生に対する芳香族ピルビン酸の阻害効果
化合物の略称は図3に同じ。エラーバーは3反復のウェルでの標準偏差を示す。異符号間に5%水準で有意差あり。(参考文献 16 より改変)

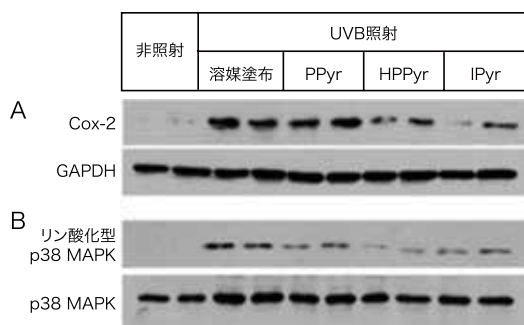


図5 HaCaT細胞へのUVB照射によるCox-2の発現誘導(A)およびp38MAPKのリン酸化(B)に対する芳香族ビルビン酸の阻害効果

芳香族ビルビン酸の濃度は5 mM。化合物の略称は図3に同じ。(参考文献16より改変)

特に、HPPyrとIPyrの効果が顕著であり、最終濃度1-25 mMの範囲で有意に細胞死を抑制した。これら芳香族ビルビン酸の効果は同濃度のビルビン酸よりも大であり、より低濃度で効果が認められた。続いて、芳香族ビルビン酸の炎症性サイトカイン産生抑制効果を検討したところ、25 mMのPPyr、5-25 mMのHPPyrおよびIPyrにUVB照射によるIL-1 β とIL-6の産生を抑制する効果が認められた(図4)。さらに、IPyrとHPPyrにはUVB照射に伴うCox-2の発現誘導・p38MAPKの活性化(リン酸化)を抑制する効果が認められた(図5)¹⁶⁾。

3-1. ヘアレスマウスにおける芳香族ビルビン酸の効果の検討

芳香族ビルビン酸のUVB防御効果を*in vivo*で検討するため、ヘアレスマウスへの塗布試験を行った。8週齢のヘアレスマウス(1群8匹・雄)の背中に、UVLM-28ハンディ型紫外線ランプ(UVP社)を用いてUVBを照射した。一回あたりのUVB照射量は1 J/cm²とし、実験開始1日目と3日目に2回照射した。芳香族ビルビン酸を、最終濃度100 mMで30%プロピレングリコール溶液を含む0.1 Mリン酸緩衝液(pH7.0)に溶解した液を調製し、1回に100 μ LずつUVB照射前に塗布した。なお、コントロールとして30%プロピレングリコール溶液を含

む0.1 Mリン酸緩衝液(pH7.0)のみを塗布した。実験開始5日目に、各群のマウスの経皮水分蒸散量を、水分蒸散量測定装置テヴァメーターTM300(Courage-Khazaka社)を用いて測定した。また、皮膚切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジンで染色して真皮と表皮の肥厚の程度を評価した。リアルタイムPCRによりIL-1 β ・IL-6・Cox-2のmRNA発現量を定量した。

芳香族ビルビン酸を塗布しなかったヘアレスマウスでは、UVB照射によって紅斑の発生(図6)、表皮の壊死(図6・7)、表皮と真皮の肥厚(図7)、経皮水分蒸散量の上昇(図8)が認められた。水分蒸散量の上昇は、紫外線照射によって皮膚の角質層に炎症が生じ、皮膚のバリア機能が低下したのが原因と考えられる。一方、IPyrが塗布されたマウスでは真皮の肥厚が抑制された(図7)。また、HPPyrおよびIPyrを塗布したマウスでは、これを塗布しなかったマウスと比較して経皮水分蒸散量の増大が抑制された(図8)。さらにUVB照射によるIL-1 β ・IL-6のmRNA発現もIPyrによって抑制された(図9)。これらの結果は、紫外線照射による皮膚傷害を予防・軽減する素材としてIPyrを始めとする芳香族ビルビン酸が有望であることを示唆している。

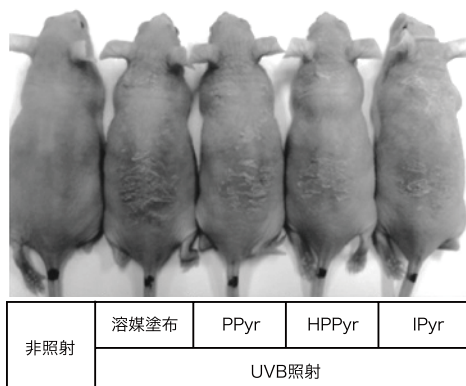


図6 UVB照射に誘導されるヘアレスマウス背部の炎症・紅斑に対する芳香族ビルビン酸の効果

照射後の外観を示す。化合物の略称は図3に同じ。(参考文献16より改変)

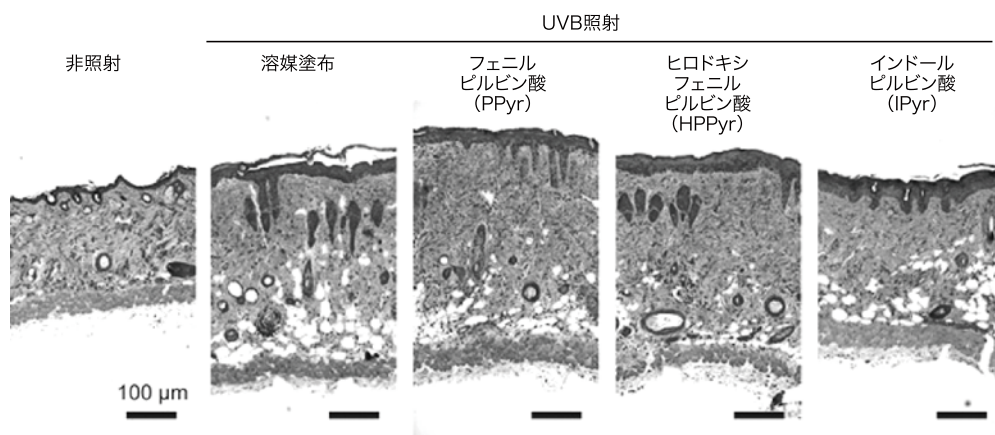


図7 UVB照射されたヘアレスマウス背部皮膚切片のヘマトキシリン・エオジン染色像
化合物の略称は図3に同じ。バーは100 μmを表す。(参考文献16より改変)

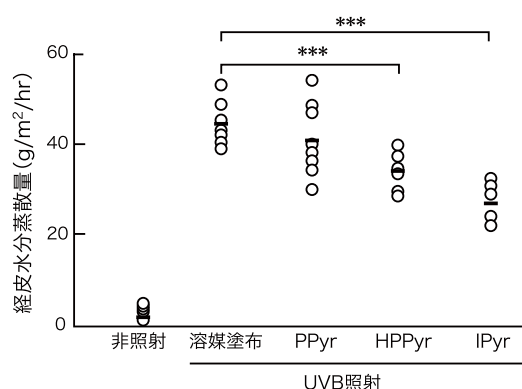


図8 UVB照射されたヘアレスマウスの経皮水分蒸散量
化合物の略称は図3に同じ。
***は0.1%水準で有意差ありを示す。(参考文献16より改変)

総括

我々は、芳香族ピルビン酸が、UVB照射による皮膚の障害を軽減する効果を有することを明らかにした。すなわち、IPyrとHPPyrは培養角化細胞において、1) UVB照射による細胞死阻害作用、2) IL-1 β ・IL-6・Cox-2のmRNA発現阻害作用、3) p38MAPKリン酸化(活性化)阻害作用、4) Cox-2発現誘導阻害作用などを有することを明らかにした。芳香族ピルビン酸中でもIPyrの効果が最も顕著であり、*in vivo*のレベルにおいても、1) UVB照射によるヘアレスマウスの真皮の肥厚を抑制する作用、2) 表

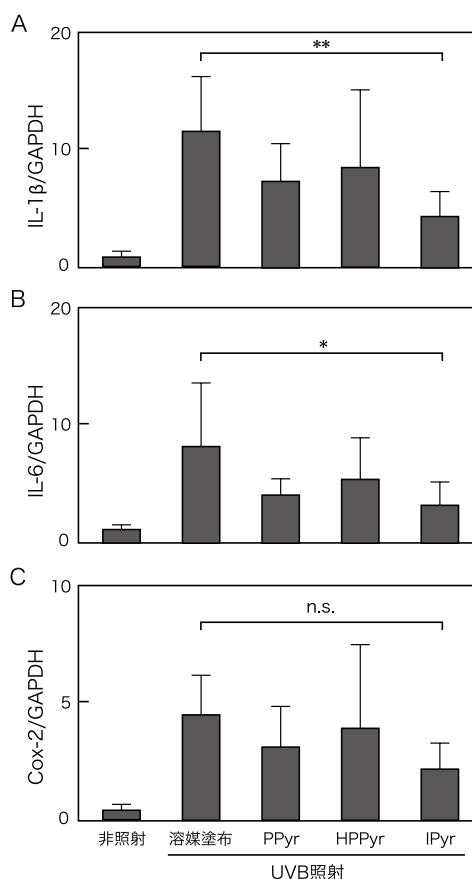


図9 UVB照射されたヘアレスマウス背部皮膚のIL-1 β 、IL-6、Cox-2のmRNA発現誘導に対する芳香族ピルビン酸の阻害効果

1群は各8匹でエラーバーは標準偏差を示す。
**は1%水準、*は5%水準で有意差ありを示す。(参考文献16より改変)

皮の壊死を抑制する作用, 3) 発赤を抑制する作用, 4) 皮膚バリア機能の破壊による水分蒸散の増加を抑制する作用, 5) IL-1 β ・IL-6 の mRNA 発現阻害作用が認められた。これらの結果は, 紫外線照射による皮膚傷害を予防・軽減する素材として IPyr を始めとする芳香族ピルビン酸が有望であることを示唆している。

芳香族ピルビン酸は, 芳香族アミノ酸を基質として特定の乳酸菌や酵母・カビによる発酵や酵素反応により生産できると考えられる。これ

らの結果は細胞レベルの実験および動物実験により明らかになったものであり, ヒトの適用には, 安全性試験も含めて効果をさらに検討する必要がある。

[謝辞]

本稿で紹介した研究の実施にあたり, 小林勝氏(農研機構・動物衛生研究所)に, 皮膚切片の作成についてご助力をいただきました。紙面をお借りして感謝の意を表します。

参考文献

1. 錦織 千代子:紫外線と光防御。美容皮膚科学第2版(宮地 良樹,松永 佳世子,古川 福実,宇津木 竜一編)。東京,南山堂,31-39,2009。
2. 上出 良一:紫外線防御の皮膚科学的意義。日本化粧品技術者会誌, **30**(3):265-272,1996。
3. 小林 静子:紫外線B波照射による皮膚障害とその予防・治療: γ -Tocopherol 誘導体塗布の効果。薬学雑誌, **126**(9):677-693,2006。
4. Jinlian L, Yingbin Z, and Chunbo W.: p38 MAPK in regulating cellular responses to ultraviolet radiation, *J. Biomed. Sci.*, **14**(3):303-312,2007。
5. 朴 明珠, 松尾 陽一郎, 芝原 雄司, 他:皮膚の光老化およびそのカテキンによる抑制に関する研究。RADIOISOTOPES **56**(2):57-64,2007。
6. 山下 かなへ:食品成分相互作用による生体内抗酸化機能の増強効果。 **62**(4):155-163,2009。
7. Das UN,: Pyruvate is an endogenous anti-inflammatory and anti-oxidant molecule., *Med. Sci. Monit.*, **12**(5): RA79-RA84,2006。
8. Hinoi E, Takarada T, Tsuchihashi Y, *et al.*: A molecular mechanism of pyruvate protection against cytotoxicity of reactive oxygen species in osteoblasts, *Mol. Pharmacol.*, **70**: 925-935,2006。
9. Moriguchi N, Hinoi E, Tsuchihashi Y, *et al.*: Cytoprotection by pyruvate through an antioxidative mechanism in cultured rat calvarial osteoblasts, *Histol. Histopathol.*, **21**: 969-977,2006。
10. Desagher S, Glowinski J, and Premont J.: Pyruvate protects neurons against hydrogen peroxide-induced toxicity, *J. Neurosci.*, **17**: 9060-9067,1997。
11. Wang X, Perez E, Liu R, *et al.*: Pyruvate protects mitochondria from oxidative stress in human neuroblastoma SK-N-SH cells, *Brain Res.*, **1132**: 1-9,2007。
12. Fink MP,: Ethyl pyruvate, *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, **21**(2):160-167,2008。
13. Aoki-Yoshida A, Aoki R, and Takayama Y,: Protective effect of pyruvate against UVB-induced damage in HaCaT human keratinocytes, *J. Biosci. Bioeng.*, **115**(4):442-448,2013。
14. Aoki-Yoshida A, Ichida K, Aoki R, *et al.*: Prevention of UVB-induced production of the inflammatory mediator in human keratinocytes by lactic acid derivatives generated from aromatic amino acids, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **77**(8):1766-1768,2013。
15. Fischer TW, Zbytek B, Sayre RM, *et al.*: Melatonin increases survival of HaCaT keratinocytes by suppressing UV-induced apoptosis, *J. Pineal. Res.*, **40**(1):18-26,2006。
16. Aoki R, Aoki-Yoshida A, Suzuki C, *et al.*: Protective effect of indole-3-pyruvate against ultraviolet b-induced damage to cultured HaCaT keratinocytes and the skin of hairless mice. *PLOS ONE*. **9**(5): e96804,2014。

人体への寄生虫感染を警戒すべき食材 (14)

水生の食用植物，生の牛レバーから感染する肝蛭

牧 純 (MAKI Jun) ^{*1}, 田邊 知孝 (TANABE Tomotaka) ^{*2}, 畑 晶之 (HATA Masayuki) ^{*3}, 関谷 洋志 (SEKIYA Hiroshi) ^{*1}, 玉井 栄治 (TAMAI Eiji) ^{*1}, 坂上 宏 (SAKAGAMI Hiroshi) ^{*4}, 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 : 吸虫・肝蛭・予防・症状

Summary

Notes on the food biohazardous from the viewpoint of parasite infection (14) – The possible infection of people with *Fasciola hepatica*, a kind of trematode through the ingestion of raw water plants and liver.

Jun Maki ¹⁾, Tomotaka Tanabe ²⁾, Masayuki Hata ³⁾, Hiroshi Sekiya ¹⁾, Eiji Tamai ¹⁾, Hiroshi Sakagami ⁴⁾, 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.

The authors studied the infection of people with *Fasciola hepatica* that causes social and economic disadvantages and the preventive action that protects our body from infection via ingested foods.

The adult worms of this parasite, a kind of species of trematodes inhabit the liver and bile duct of the cattle and human hosts. The eggs are excreted in their feces. Via the first intermediate host, a snail, the larvae are encysted on the surface of water plants dropwort, parsley, Japanese ginger watercress and so on. People get infected following the ingestion of the raw water plants and liver. The larvae develop to the adult worm stage, parasitizing in the liver and the bile duct.

Based on the description on the life cycle, the first hand prevention is concluded to avoid the ingestion of raw water plants on the surface of which the infective larvae are often found encysted or cattle liver parasitized with the larval parasites.

When fecal examinations diagnose this infection together with immunological methods, the treatment using praziquantel should be carried out with success. A more successful treatment is now being studied, especially that for the possible elimination of this parasite in tissues and organs such as the brain.

要約

肝蛭（かんてつ）は、水草に付着している吸虫（ジストマ）の幼虫から終宿主である家畜やヒトに感染する。ヨーロッパのものと日本の種類は厳密には異なるとされるが、近縁種ゆえ食材からの感染ルート・予防は同様なので、ここでは一括して扱う。

本虫の生活史は基本的には家畜（終宿主）、中間宿主貝および水草の間で展開する。成虫はヒトやウ

シの胆管内に寄生する。そこから産下された虫卵は糞便に混じって外界に出る。虫卵の内容物は最初、卵細胞・卵黄細胞である。虫卵が水中で发育すると中に幼虫ミラシジウムを生じる。これが孵化して水中を泳ぎ中間宿主の貝に侵入する。日本における中間宿主貝ヒメモノアラガイ（あえて漢字表記すると姫物洗貝）のなかで、スポロシスト→レジア→セルカリアと、無性生殖の一種である幼生生殖を繰り返すことで、その貝の中で多数のセルカリアが出来上がる。肝蛭類には第二中間宿主なるものが存在しない。つまり第一中間宿主の貝の中で、ミラシジウムからスポロシスト→レジアを経て生じたセルカリアは貝から水中に遊出し、付近の水生植物、例えばセリ、ミョウガ、ミズタガラシなどの表面に付着してメタセルカリアとなる。このメタセルカリアをヒト、ウシやヒツジ等の家畜が経口摂取すると、最終的に胆管まで達して成虫となる。また、現在では違法となった牛レバーなどの生食により、未成熟虫が感染することで発症しうることがサルを用いた実験で示されているのみならず、そのルートによる症例もある。症状としてまず注目すべきは胆石様の激しい症状である。すなわち心部ないし右季肋部の痙痛発作が最も高い頻度でみられ、次いで発熱を示すものが多い。さらに悪心、嘔吐、咳、食欲不振、体重減少、黄疸、蕁麻疹などの症状がこれに続く。血液像の特徴としては、白血球増加、とくに著明な好酸球増加がみられる。肝臓の所見としては、肝腫脹や肝機能検査に異常値を認めることが多く、また腹腔鏡検査を行うと、肝表面に黄色の斑点や隆起を認める。診断は基本的に、検便で虫卵が見出されるが、成虫が胆管以外の異所に寄生していると虫検出卵が不可能なこともある。免疫診断方法も有力な手がかりを提供する。北里研究所作成の皮内反応液が診断に用いられてきた。

1. 緒論

寄生虫感染に悩まされてきたのは、現在発展途上といわれる国々と地域に限られたことではない。欧米先進国も日本も長い間苦しんできたし、現在でも油断できない。ヨーロッパ圏内でも国と地域による差は勿論あるが、食材にしっかりと熱を通して食べる習慣があるとはいえない。寒い地域のヨーロッパで、豚の腸詰めソーセージの危険性が昔から指摘されてきた。これは旋毛虫感染の原因となっている。

欧米の食生活は肉類中心と思われがちであるが、魚類もかなりのところ食卓に上る。例えば、ドイツの郷土料理店で *die Speisekarte*（日本語でいうメニュー表）に示されるように（入り口にも示される）、マス *die Forelle* の料理はごくふつうのメニューである。伝統的に北海のニシンとタラも食生活で大切なものである。ニシン魚を巡ってはオランダとイギリスの間でトラブルが絶えなかったほどに大消費された食材である。オランダのニシンの踊り食いによるアニサ

キス感染は長い間問題で、日本の医学教科書にもとりあげられている。

サラダに加えたその切り身（一種の刺身）からは、肉類であれば旋毛虫感染の危険のみならず、サケマスなら広節裂頭条虫感染の不安もぬぐいきれない。サケマスの不完全調理の問題も当然ある。

現在のヨーロッパといえども、このように寄生虫感染の問題は大きい。ヨーロッパおよび日本でも問題なのは、これらの例で示したもの以外にも存在する。本邦では環境衛生対策ならびに感染ルートを遮断する啓蒙活動が功を奏し、現在では吸虫感染の危険性はなくなったかに見える。しかし、これは実は大雑把なとらえ方であって、精密に考察するとそうではない。上記のものは条虫類と線虫類の問題であるが、吸虫類感染の危険性も念頭におかねばならない。いろいろな地域で風土病として恐れられていたいわゆるジストマ（吸虫）も、寄生虫学者などの専門家を除き、ヨーロッパと日本で忘れ去られているが、突如としてヒトへの感染が再興しても不思議ではない。地域によっては、吸

虫のヒトへの感染の危険性が根強く残っているのみでない。無視できない問題の寄生吸虫のひとつ、それは肝蛭（かんてつ）である。これは料理に添える水生植物の野菜から感染するといわれる。

本論文では、肝蛭の本来の分布・生活史・症状・診断・治療・予防についての学術発表も含め情報を整理した。

2. 材料・方法

寄生扁形動物のひとつである肝蛭について教科書・成書・文献・学会発表およびネット情報等を参照し、重要と思われるものを引用した^{1)~10)}。本寄生虫の分布・生活誌(=生活史)・症状・診断・病理・治療についてまとめておくことで、社会・経済損失の軽減に役立つ方向の基盤となる研究を目指した。

肝蛭とは何か？この感染症の理解の一助になるようにと考え、まずは一般的な項目につき調査し記載を行った。テキストにより専門用語の表記が異なることもあるが、定評ある教科書『図説人体寄生虫学』⁵⁾に準拠した。

3. 結果・考察

1. 寄生蠕虫類の中の一般的な吸虫に関する概要

—この吸虫との比較も含めて—

【形態的特徴と分類】

吸虫には、口はあるが、肛門はない。即ち消化管は盲端で終わる。老廃物は口から吐き出す。吸虫類は人体に寄生して成虫へと発育するものとしのないものがある。人体がその吸虫にとって好適な宿主であれば成虫になれる。本来は他の哺乳動物が終宿主でヒトが非好適な宿主の場合は、幼虫のままであるか、さして発育できない。未成熟な吸虫にとどまることもありうる。

今回対象とする肝蛭は前者でもあるし後者でもある。これは臨床上、実に大切なことである。後者なら当然ながら、虫卵を産下しないので検便が全く意味をなさない。

吸虫類が人体内で成虫に達する場合、その寄生部位は、大きく次の4通りである。人体内の寄生場所と代表的な吸虫類を記す。腸管寄生のものは横川吸虫、棘口吸虫である。肝胆管寄生するものに、肝蛭、肝吸虫がある。肺寄生の典型例はウエステルマン肺吸虫である。血液寄生するものに日本住血吸虫、マンソン住血吸虫、ビルハルツ住血吸虫、メコン住血吸虫等がある。

【吸虫の一般的な発育史・ヒトへの感染ルート】

吸虫類の生活サイクルは複雑である。一部の例外を除き、第1と第2の段階の中間宿主を必要とする。住血吸虫類は第1段階の中間宿主のみでよい。いずれにせよ、そういう中間宿主のなかでは、まだ幼虫の段階でありながら、無性的に増殖する。それは、高等学校の生物学で教わるころでもあり、「幼生生殖」などと呼ばれている。ヒトなどの終宿主では、成虫となり有性生殖を営む（これは終宿主の定義でもある）。そして産卵する。その虫卵がヒトの糞便に混ざって外界に出て、中間宿主を経るというサイクルを繰り返す。

吸虫の成虫が感染している動物の糞便中に含まれる虫卵の内容は卵細胞と卵黄細胞とからなっているか、あるいははじめからミラシジウム（有毛幼虫）という幼虫から出来ている。前者の虫卵が水中に入ってから後その虫卵中にミラシジウムが形成される。

いずれにせよミラシジウムは水中で孵化して活発に泳ぎ、第一中間宿主である淡水産巻貝（例えば、宮崎肺吸虫の場合はホラアナミジンナまたはカワネミジンツボ）に侵入する。1つのミラシジウムからは1つのスポロシストが出来る。その中に多数の母レジアが出来る。それぞれにおいて再度分裂した娘レジアが出現、また

それぞれの中でセルカリアが出来る。最終的には極めて多数のセルカリアを生じる。このセルカリアは、水中を移動し、第二中間宿主に入りそこでメタセルカリアとなる。ヒトが吸虫に感染するのは、第二中間宿主体内のメタセルカリアを経口摂取することによる。住血吸虫類はスポロシストから娘スポロシストが誕生する。それがセルカリアとなり水中を泳いでヒトにたどり着き経皮感染する。

肝蛭の生活史は少し一般的なルートとずれる。そのセルカリアは水草（第二中間宿主に相当）の表面に付着しそこでメタセルカリアとなる。それをヒト又は家畜たちが経口摂取することで感染する。

2. 肝蛭の概要

【史的記載・分布・疫学】

日本に存在するこの吸虫は、厳密にいうとヨーロッパのいわゆる肝蛭 (*Fasciola hepatica*) とは別の種であると現在は考えられている。日本の種は巨大肝蛭 *Fasciola gigantica* ⁵⁾ という別の学名がつけられているが、ここでは従来日本寄生虫学会でよく知られてきた肝蛭を代表して述べる。

【この寄生虫の発育史・ヒトへの感染ルート】

基本的には家畜（終宿主）、中間宿主貝および水草のあいだで生活史が展開する。成虫はヒトやウシの胆管内に寄生する。そこから産下された虫卵は糞便に混じって外界に出る。虫卵の内容物は最初、卵細胞・卵黄細胞である。虫卵が水中で発育すると中に幼虫ミラシジウムを生じる。これが孵化して水中を泳ぎ中間宿主の貝に侵入する。日本における中間宿主貝ヒメモノアラガイ（あえて漢字表記すると姫物洗貝）の中で、スポロシスト→レジア→セルカリアと、無性生殖の一種である幼生生殖を繰り返すことで、多数のセルカリアが出来上がる。

肝蛭類には第二中間宿主なるものが存在しな

い。つまり第一中間宿主の貝の中で、ミラシジウムからスポロシスト→レジアを経て生じたセルカリアは貝から水中に遊出し、付近の水生植物など（例えばセリ、ミョウガ、ミズタガラシ）の表面に付着してメタセルカリアとなる。このメタセルカリアをヒト、ウシやヒツジが経口摂取すると、最終的に胆管まで達して成虫となる。また、現在では違法となった牛レバーなどの生食により、未成熟虫が感染することで発症することがサルを用いた実験で示されている⁵⁾。

【症状・診断】

問診の所見としては胆石様の激しい症状、つまり心部ないし右季肋部の痙攣発作、②発熱、③悪心、嘔吐、咳、食欲不振、体重減少、黄疸、蕁麻疹が特徴⁵⁾となる。血液像の特徴としては、白血球増加、とくに著明な好酸球増加がみられる。肝臓の所見、すなわち肝腫脹や肝機能検査の異常値や腹腔鏡検査における肝表面に黄色の斑点や隆起⁵⁾が判断材料のひとつとなる。基本的に、検便で虫卵が見出されるが、成虫が胆管以外のいわゆる異所に寄生していると不可能なこともある。かつては皮内反応を用いて診断したようであるが、ヒト患者ではまだ確立された方法とはいえない。今日では薬事法の関係からかあまり勧められていないようである。

【予防】

一次予防—感染の回避—

風土病であった寄生虫症が依然として欧米、日本でも残っているのは事実である。都会でも感染の可能性がある。国内外で感染しうるケースは次の2点に要約される。

①牧草地帯に分布するものも含めて、水生植物（例えばセリ、ミョウガ、ミズタガラシなど）を食材としたサラダの摂取に気をつける。よく洗っておくのは勿論であるが、付着のメタセルカリアが除去できるとは限らない。できれば熱処理するのが望ましい。ビーフステーキに添える生野菜が水草などであれば一応記憶にとどめ

ておくことである。

② 新たな感染ルート、牛レバーの生食による感染もある。不完全調理品の喫食も避ける。牛のレバー刺は当然絶対に回避すべきである（今では法律で禁じられている）。

二次予防—早期発見・早期治療—

【早期発見】

次の①～④から総合的に診断される⁵⁾。

① 上記の【症状・診断】に記載の症状、特に好酸球増加を伴う上腹部痛発作を患者にみた場合には本症の可能性を考える。生（ナマ）で水草や牛レバーを摂取していないか問診する。

② 胆管に成虫が寄生している場合は、糞便中または十二指腸ゾンデ採取液中に特有の虫卵（長径が 200 ミクロン近い最大サイズの寄生虫卵）が検出されるはずである。この虫卵は棘口吸虫卵、肥大吸虫卵とも似ているのでその鑑別には気をつけるべきである。

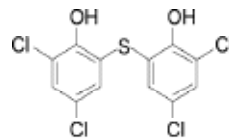
③ 画像診断、特に腹腔鏡検査、逆行性膵胆管

造影、肝シンチグラム、超音波エコー、CT も行われる。

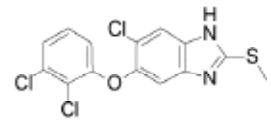
④ 免疫学的診断法としてはオクタロニー法や北里研究所製皮内反応抗原を用いた皮内反応が行われてきた。

【早期治療】

以前はビチオノール (bithionol) (ACD/LogP=5.51) を投与していた。しかしビチオノールは現在製造中止となっている。トリクラベンダゾール (Triclabendazole) (ACD/LogP=5.97) (商品名:Egaten)⁵⁾ が有効であるともいわれている。吸虫類に幅広く効くプラジカンテルにも期待がかけられている。



Bithionol



Triclabendazole

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 参考文献 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

- 1) 西村謙一著：『人体神経系寄生虫症』，新興医学出版社，東京，（1991）
- 2) 柳沢 十四男，井上義郷，中野健司：『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）
- 3) 大島智夫：“人獣共通寄生虫症としての肝蛭症”『本邦における人獣共通寄生虫症』，編集代表林滋生，他 編集，文永堂，東京，（1983）
- 4) 鈴木了司，安羅岡一男，柳沢十四男編：『新医寄生虫学』，第一出版，東京，（1988）
- 5) 吉田幸雄，有蘭直樹：『図説人体寄生虫学』，南山堂，東京，（2008）
- 6) 小島莊明編集：『NEW 寄生虫病学』，南江堂，東京，（1993）
- 7) 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）
- 8) 大鶴正満編集：『臨床寄生虫学』，南江堂（東京）（1978）
- 9) 宮崎一郎，藤 幸治著：宮崎肺吸虫症『図説人畜共通寄生虫症』，九州大学出版会，福岡，（1988）
- 10) Faust, E.C. *et al.*: Craig & Faust's “Clinical Parasitology (8th ed.)” Lea & Febiger (Philadelphia), (1970)

健康食品の エビデンス

濱舘 直史 / 濱舘学術事務所

第3回

ブルーベリー（ビルベリー）

最近、ご家庭でブルーベリー栽培、農園ではブルーベリー狩りを楽しむ方も多く、ブルーベリーは、スーパーやデパートの食料品売り場を少し歩いただけでもジャム、ヨーグルトなど、たくさん目にするほど、普段の生活の中で馴染みのある果実となっています。このようなブルーベリー産業・文化の確立には、1994年にブルーベリー生産者を中心として設立された「日本ブルーベリー協会」の貢献もあるかと思えます。また、サプリメントとしての利用も多く見られ、その効果効能は「眼の健康によい」といった内容が多くあります。これらのサプリメントには多くの場合、ブルーベリーと表示のある製品でも、厳密に言うところブルーベリーではなく、ブルーベリーと同じツツジ科（Ericaceae）シノキ属（*Vaccinium*）の近縁種であるビルベリーが用いられています。ビルベリーは育てるのが難しいことから、栽培された果実ではなく、多くはヨーロッパ、特に北欧において野生の果実が採取されています。ビルベリーの果実は、ブルーベリーの果実よりも比較的小さな果実ですが、その大きな特徴として、ブルーベリーの果肉が薄い緑色をしているのに対して、ビルベリーの果肉は果肉までその皮と同様の紫色をしています。また、紫色の色素であるアントシアニンやタンニン、フラボノイドなどを多く含んでいます。

現在、ビルベリーは眼の健康に良いサプリメントの原料として使用されることが多くありますが、歴史的には、下痢止めや口腔内の炎症への効果もあることが知られており、その効果はドイツのコミッションEでも承認されています¹⁾。現在のヨーロッパでも医薬品として使用されており、ビルベリーの乾燥果実は、下痢の対症療法、軽度の粘膜炎症の局所的軽減ならびに白内障、糖尿病性網膜症、網膜色素変性症、

緑内障、黄斑変性症などの眼の病気の治療にも用いられています²⁾。ビルベリーの視機能に対する研究が盛んに行われるようになった背景には、第二次世界大戦中に英国空軍のパイロットが戦果を挙げたときに、ビルベリーを食べていたから薄明かりの中でも物がはっきり見えたと証言したこととされています。しかしながら、英国空軍の話には続きがあり、当時最新鋭の暗視レーダーを開発していた英国がその情報を敵国から隠すために、ビルベリーを食べていたからということ流布したという逸話もあります。事実、ブルーベリー（ビルベリー）の夜間視力改善効果については、最近の研究における科学的根拠は否定的なものが多く見られるのですが、ここでは、ビルベリーの視機能改善効果のエビデンスについてもう少し詳しく紹介していきます。

眼精疲労については、眼精疲労自覚症状を指標とした二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験によって有効性が報告されています^{3,4)}。これらの試験では、健常者に対してテレビゲームで負荷を掛けることで眼精疲労状態を作り出し、その眼精疲労状態に対するビルベリーサプリメントの効果をアンケート調査で評価しています。網膜症については、血管性網膜症の患者を対象に二重盲検プラセボ対照試験を実施した結果、検眼鏡検査と蛍光血管造影の所見に改善が報告されています⁵⁾。白内障については、プラセボ対照試験ではありませんが、50名の早期白内障の高齢者を対象にレンズ白濁の進行が遅くなったことが報告されています⁶⁾。緑内障については、進行性開放隅角緑内障に対する有効性が、二重盲検プラセボ対照試験結果より報告されています⁷⁾。夜間視力については、1980年以前の報告において有効性が報告されましたが、最近の比較対象臨床研究における検証で

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。



は肯定的な科学的根拠が示されておらず、夜間視力に対するビルベリーの使用を科学的に裏付けられたものとみなすことはできないとされています²⁾。

ビルベリーの有効成分として、紫色の色素であるアントシアニン（デルフィニジン、シアニン、ペチュニジン、ペオニン、マルピジンの5種のアントシアニンと、アラビノース、ガラクトース、グルコースの3種の糖とがのおおの結合した15種の配糖体）が良く知られています。その他には、タンニン、フラボノイドなどが含まれていることがわかっています⁸⁾。人々の健康増進と予防医学の発展に寄与することを目的として、アントシアニンを様々な角度から多様な評価できる各分野の研究者が情報を活発に交換して討議する場として、2012年に「日本アントシアニン研究会」が設立されました。この日本アントシアニン研究会のホームページには、文献データベースがあり、視機能関連の論文45件、ヒト臨床試験61件、動物試験60件などがわかりやすく、それぞれの論文の要点がまとめられています。

アントシアニンの作用メカニズムとして、最も有名なものは、カエルの網膜桿体を用いた研究で明らかになったロドプシンの再合成を促進するというものかと思っています⁹⁾。視細胞の桿体細胞(Rod cell)にあるロドプシンは、光を受けることで構造変化を起こすことで物の形を捉え、夜間視力に大きく関与します。光を受けてから回復するまでに約30分かかると言われていますが、そのスピードが速くなることで、明るい場所から暗い場所に移動したときに目が慣れる時間を短縮することは想定されますが、暗い場所で物が見えやすくなること、つまり夜間視力の改善は想定が困難と考えられます。ウシ毛様体筋を用いて工

ンドセリンによる収縮に対する弛緩作用が報告されていること¹⁰⁾、ホスホジエステラーゼ阻害作用が報告されていることから¹¹⁾、毛様体の弛緩や血管平滑筋の拡張によって末梢血管抵抗を低下させ、血流を改善することが眼精疲労改善や血行不良による網膜症・緑内障の改善につながるものと考えられます。また、毛様体筋は水晶体の厚さを調節することで屈折率を調節し、視覚の遠近調節に大きな役割をもっていることから、毛様体筋の調節作用もその役割を担うことが想定されます。その他、アントシアニンには、抗酸化作用が報告されており¹²⁾、紫外線による酸化ストレスから水晶体を保護することによって、水晶体が酸化されて白く濁る白内障の予防に寄与すると考えられます。これらのことに加えて、吸収されたアントシアニンは網膜、毛様体、房水などの眼周辺で血中より高い濃度で検出されることも報告されていることから、アントシアニンの眼に対する有効性はより確かなものであると考えられます¹³⁾。

安全性については、多くの食経験や臨床試験から担保されていると考えられます。また、(独)国立健康・栄養研究所の「健康食品」の安全性・有効性情報でも、通常食事に含まれる量の果実の摂取はおそらく安全と思われると記載があります。ただし、過剰摂取は避けるべきとされていますので、目安量などを守って使用することが必要です。また、臨床データがないため明確ではなく、薬物相互作用も報告されていないことからあまり問題にはならないと考えられますが、抗血小板凝集作用や血糖降下作用なども報告されていますので、理論上は抗凝固薬や血糖降下薬を使用している方は注意して使用する必要があると考えられます。

参考文献

1. 清水俊雄編著, 改訂増補版 機能性食品素材便覧, (株)薬事日報社. 2006年9月25日発行; 427-428.
2. 渡邊昌日本語版監修, ハーブ & サプリメント NATURAL STANDARD による有効性評価, (株)ガイアブックス. 2014年12月20日発行; 702-709.
3. 瀬川潔ら, VDT 作業負荷による眼精疲労自覚症状および調節機能障害に対するビルベリー果実由来アントシアニン含有食品の保護的効果, 薬理と治療. 2013; **41**(2): 155-165
4. 濱舘直史ら, ビデオディスプレイ端末光への曝露に起因する眼精疲労自覚症状に対するビルベリー果実抽出物含有食品の保護的効果, *Prog Med*. 2014; **34**(11): 2041-2051
5. Perossini M *et al.*, Diabetic and hypertensive retinopathy therapy with *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides (Tegens): Double blind placebo controlled clinical trial, *Annali di Ottalmologia*. 1987; **113**: 1173-1190.
6. Bravetti GO *et al.*, Preventive medical treatment of senile cataract with vitamin E and *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides: Clinical evaluation, *Ann Ottalmol Clin Ocul*. 1989; **115**: 109-116.
7. Ohguro H *et al.*, Two-year randomized, placebo-controlled study of black currant anthocyanins on visual field in glaucoma, *Ophthalmologica*. 2012; **228**(1): 26-35.
8. 吉川敏一ら編著, 最新版 医療従事者のための サプリメント・機能性食品事典, (株)講談社. 2009年2月27日発行; 96-97.
9. Matsumoto H *et al.*, Stimulatory effect of cyanidin 3-glycosides on the regeneration of rhodopsin, *J Agric Food Chem*. 2003; **51**(12): 3560-3563.
10. Matsumoto H *et al.*, Delphinidin-3-rutinoside relaxes the bovine ciliary smooth muscle through activation of ETB receptor and NO/cGMP pathway, *Exp Eye Res*. 2005; **80**(3): 313-322.
11. Magistretti MJ *et al.*, Antiulcer activity of an anthocyanidin from *Vaccinium myrtillus*, *Arzneimittelforschung*. 1988; **38**(5): 686-690.
12. Prior R *et al.*, Antioxidant capacity as influence by total phenolic and anthocyanin content, maturity, and variety of *Vaccinium* species, *J Agricult Food Chem*. 1998; **46**(7): 2686-2693
13. Matsumoto H *et al.*, Comparative assessment of distribution of blackcurrant anthocyanins in rabbit and rat ocular tissues, *Exp Eye Res*. 2006; **83**(2): 348-356.

性成熟がニジマスの魚体内 カロチノイド分布に及ぼす影響

酒本 秀一 (SAKAMOTO Shuichi)

Key Words：ニジマス カロチノイド分布 性成熟 雌雄差 周年変化 活性酸素 遮光

著者は飼料に添加されたカロチノイド色素（アスタキサンチン，カンタキサンチン）のニジマスによる吸収と魚体内分布を調べ，これまでに以下の点を明らかにした。

- ・オキアミミール中の主要な色素はアスタキサンチンのディエステルで，消化管に取り込まれた同色素は胆汁と脾液によってディエステル→モノエステル→フリーへと分解され，フリー型で幽門垂部と腸前半部で吸収される¹⁾。

- ・腸管の細胞に取り込まれたカロチノイドはリポタンパク質として血液中に放出される。リポタンパク質中の色素はフリー型で，血液の液状部分に存在し，血球中には含まれない²⁾。

- ・血液を介してカロチノイドは全身に運ばれるが，各部位に取り込まれる色素量は同じではない。色素量が高いのは卵巣，肉部，体表（表皮，鱗），腎臓，脾臓等である^{2,3)}。

- ・各部位でカロチノイドは存在型が異なる。卵，肉部および腎臓等ではフリー型，体表ではディエステル型が主体である。体表ではエステル化が行われると共に他色素への転換も行われている¹⁻³⁾。

- ・各部位におけるカロチノイドの存在意義は，体表では太陽光の遮光，肉部では他部位への色素の供給源，卵では遮光と卵内発育時における体表への色素の供給源，腎臓や脾臓では活性酸素の消去等ではないかと推測する³⁾。

- ・性成熟が魚体内カロチノイドの分布に大き

な影響を及ぼす。肉部の色素濃度と体表や腎臓等の色素濃度の間には負の相関が認められる。成熟時に肉部が分解されて血中に放出された色素は，雄では主として体表や腎臓，雌では卵や腎臓に移行することによる³⁾。

- ・体表のカロチノイド濃度は雄が高く，第二次性徴の婚姻色として表れる。これは雌では色素の可也の部分が卵へ移行するのに対し，雄では体表に移行する為である³⁾。

- ・腎臓や脾臓のカロチノイド濃度も雄が高い。成熟時の絶食期間は雄の方が長く，魚の取り扱いによるストレスや体表の傷みも雄が大きい。従って活性酸素の発存量も雄の方が多いと推測出来る。これを消去する為に色素が雌より多く必要なのであろう³⁾。

上記の様にニジマスでは性成熟が魚体内カロチノイドの分布に大きな影響を及ぼしていることが分かった。よって本試験では，成熟と成熟からの回復程度が魚体内カロチノイド分布にどのような影響を及ぼしているのかを知る為，ニジマス親魚における色素分布の周年変化を調べた。

方法

1. 供試魚

採卵，採精を行った後の魚と，その年の再生産に余った親魚を一緒にして屋外のコンクリート



図1 作業手順

池に収容し、成熟からの回復を図るために栄養強化飼料（カロチノイド源として合成カンタキサンチンを7mg/100g含む）を与えていたグループを供試した。なお、余った魚の雌も排卵時に採卵してある。ニジマスの成熟期は飼育環境によって多少異なるが、本試験を実施した養殖場では11月下旬から翌年の1月上旬である。成熟最盛期である12月22日、成熟期が終了してやや回復を始めたと思われる翌年の3月8日、略回復したと思われるが未だ次の成熟は始まっていない6月4日、次の成熟に向けて雌雄共可也生殖腺が大きくなっている10月17日、成熟期初期である11月21日に夫々4-6尾をサンプリングし、魚体測定、解剖、各臓器のカロチノイド分析、血漿成分の分析等に用いた。

飼育水温は14℃、給餌は日に2回規定量を与えていたが、初期の収容尾数が不確かであったことから、魚1尾当りのカロチノイド投与量は不明であった。

2. 処理手順

図1に示す手順に従って処理した。池からタモ網で掬い上げた魚はFA100で麻酔し、ヘパリン処理した10mLプラスチック注射筒を用いてキュビエ氏管から採血した。採血後の魚は体重と尾叉長を測定した後体色も含めた外観の観察を行ってから延髄穿刺して即殺した。血液は個体別に3000rpmで15分間遠心分離し、血球と血漿を分離した。血球は更に生理食塩水に懸濁・洗浄し、再び遠心分離する操作を2回繰り返した。血球、血漿、魚体はドライアイスで凍結して実験室に持ち帰った。

血球と血漿は解凍後そのまま色素量（総カロチノイド含量）の測定に用いた。魚体は冷蔵庫で半解凍状態にし、調理用ハサミを用いて背鰭、胸鰭、腹鰭、尻鰭および尾鰭を付け根から切り離し、全部の鰭を一緒にして鰭の分析サンプルとした。脂鰭³⁾は表皮と一緒にした。次に頭部を切り離し、露出した鰓を分離した。鰓には多量の血液や粘液が附着していたので、生理食塩水で綺麗に洗浄し、放置して水を切った。頭部は構造上表皮、肉、骨等に分けるのが難しかったので、そのまま頭部として分析した。次いで腹部を切開して腎臓以外の臓器を取り出し、生殖腺、肝臓、胆嚢（胆汁を含む。12月22日は雌雄共胆嚢の採取は行わなかった）、鰾、心臓、脾臓、蓄積脂質、消化管を分離した。なお、腎臓は頭部から腹部にかけて脊椎骨の下に細長く固着しているので完全に分離するのは難しかったが、薬匙やピンセットを用いて可能な限り採取した。残りの胴部から出刃包丁を用いて表皮を剥ぎ取り、裏側に附着している脂質を取り除いた。脂質は蓄積脂質と一緒にした。最後に骨と肉を可能な限り分離した。分離した各部位は重さを計って臓器体重比を求めた後色素量測定用試料に調製した。

鰭、頭部、鰓は出刃包丁を用いてまな板上で叩き、ある程度小さくした後ホモジナイザーで均一にした。消化管は切開して内容物を取り除き、洗浄して水を切り、細切してからホモジナイズした。表皮は調理用ハサミや大型のカッターナイフを用いて約5mm角の小片とし、全体を十分に混合した。卵巣、精巣、肝臓、腎臓、蓄積脂質および肉等の柔らかい組織はそのままホモジナイズした。胆嚢、鰾、心臓、脾臓等の小さな臓器はそのまま色素量の測定に用いた。なお、魚の骨には骨髓が無いので、色素量は測定しなかった。

3. 色素量の測定と分画

前報²⁾の手順に従った。但し、色素の組成は薄層クロマトで分画して組成比まで確認したが、各色素の同定は行わなかった。

表1 魚体測定と解剖の結果（雄）

採取日	12月22日		3月8日		6月4日	10月17日		11月21日		
魚 No.	1	2	1	2	1	1	2	1	2	3
成熟状態	放精	放精						放精		放精
体重 (g)	1930	2148	861	1347	916	1771	1403	1523	1247	1611
尾叉長 (cm)	53.4	56.2	41.1	51.0	44.5	49.6	47.2	47.3	43.6	51.0
肥満度	1.27	1.21	1.24	1.02	1.04	1.45	1.33	1.44	1.50	1.21
体重比 (%)										
精巢	3.90	4.71	2.97	5.55	0.03	3.19	3.78	6.07	4.69	6.17
肝臓	1.00	0.72	1.18	1.03	0.71	1.23	0.94	0.81	1.52	0.98
脾臓	0.14	0.11	0.16	0.12	0.35	0.13	0.12	0.15	0.08	0.06
胆嚢	-	-	0.02	0.04	0.12	0.07	0.02	0.08	0.28	0.01
鰔	0.16	0.14	0.14	0.13	0.10	0.13	0.12	0.13	0.17	0.09
腎臓	0.91	0.73	0.93	1.06	0.54	0.78	0.80	1.20	0.67	1.06
心臓	0.09	0.08	0.09	0.10	0.05	0.06	0.08	0.08	0.09	0.12
蓄積脂質	0.80	1.74	0.48	Tr	3.95	1.50	1.28	0.15	1.66	0.10
消化管	0.75	0.92	1.87	0.93	0.96	1.90	1.96	0.98	1.89	0.59
鰓	1.79	1.54	1.67	1.63	1.62	1.04	1.57	1.15	1.56	1.24
頭部	11.17	12.13	10.81	12.38	9.70	8.56	8.64	10.85	8.62	9.98
鰭	1.78	0.96	1.12	2.30	1.69	1.34	1.37	1.41	1.49	1.36
表皮	9.32	7.05	6.10	8.58	6.05	5.80	6.26	6.35	6.94	7.20
肉	49.78	53.87	54.96	49.27	59.07	58.24	57.42	55.14	56.62	53.77
骨	10.53	8.72	9.16	10.48	8.76	6.02	6.68	6.87	6.63	8.24

表2 魚体測定と解剖の結果（雌）

採取日	12月22日		3月8日		6月4日			10月17日		11月21日		
魚 No.	1	2	1	2	1	2	3	1	2	1	2	3
成熟状態	排卵									排卵	排卵	
体重 (g)	1284	1291	1077	967	1170	1156	1613	1989	1690	1856	1702	2196
尾叉長 (cm)	43.5	45.0	41.2	42.3	47.5	48.2	48.5	51.0	47.2	53.9	50.7	52.0
肥満度	1.56	1.42	1.54	1.28	1.09	1.03	1.41	1.50	1.61	1.19	1.31	1.56
体重比 (%)												
卵巣	15.21	9.93	2.57	12.17	0.78	0.74	0.81	12.01	13.29	15.99	14.02	14.16
肝臓	0.76	0.88	1.76	1.08	1.08	0.93	0.85	1.60	1.91	0.74	0.77	1.29
脾臓	0.05	0.06	0.24	0.09	0.21	0.36	0.12	0.08	0.05	0.04	0.06	0.04
胆嚢	-	-	0.03	0.16	0.28	0.15	0.17	0.05	0.07	0.05	0.14	0.09
鰾	0.23	0.13	0.37	0.28	0.18	0.12	0.16	0.18	0.19	0.18	0.20	0.21
腎臓	1.05	0.61	0.97	0.63	0.94	0.77	0.73	0.49	0.66	0.70	0.76	0.83
心臓	0.08	0.05	0.09	0.07	0.08	0.06	0.07	0.05	0.06	0.09	0.09	0.11
蓄積脂質	0.19	0.87	0.28	0.57	0.74	0.79	1.90	1.13	0.89	0.31	0.92	0.38
消化管	1.30	1.16	1.96	1.56	1.79	1.44	1.68	1.06	1.66	0.64	0.97	1.49
鰓	1.84	1.32	1.91	2.41	1.57	1.58	1.15	0.92	1.64	1.09	1.32	1.48
頭部	8.37	8.35	9.58	8.76	8.93	10.04	7.33	5.97	5.50	7.35	7.68	6.33
鰭	1.44	1.64	1.56	1.37	2.04	1.39	1.08	1.11	1.41	1.63	1.54	1.29
表皮	5.12	5.17	6.98	4.85	5.78	6.05	5.49	4.62	5.62	5.65	5.61	5.66
肉	48.64	52.34	50.97	49.19	60.28	60.38	62.14	57.12	54.54	52.05	53.37	54.46
骨	6.88	3.90	10.54	9.85	8.15	8.96	7.45	6.05	6.35	7.15	7.63	7.50

結果

1. 外観

12月22日は雌雄共成熟の最盛期で、雄の頭部は大きくて口部が尖り、全体にゴツゴツした感じであった。体色は成熟前の魚より全体に黒っぽく、ニジマスの特徴である体側の虹の部分は赤黒い感じであった。雌雄共未成熟魚の様な体表の輝きは無く、沈んだ感じの色であった。これらの状態は特に雄で目立ち、成熟時の第二次性徴を呈していた。3月8日には未だ可也成熟の影響が残っていた。6月4日には略回復していたが、一度も成熟したことが無い魚とは明らかに外観が違っていた。10月17日になると雌雄共生殖腺が再び大きくなっており、外観にもその影響が認められた。11月21日には完全に成熟した個体が認められ、成熟期初期であった。

2. 肥満度と臓器体重比

魚体測定と解剖の結果を表1, 2に示す。表1が雄、表2が雌の結果である。

12月22日の雄2尾は腹部を圧迫すると勢い良く精液が放出された。3月8日、6月4日、10月17日に放精は認められなかった。11月21日には再び成熟しており、3尾中2尾が放精していた。一方雌は、12月22日の1尾(No.1)は排卵直後で、もう1尾(No.2)は卵の過熟状態と残存卵体重比から排卵後可也時間が経って卵の一部が既に体外に排出されてしまった個体であると判断した。3月8日のNo.2の魚も同様で、普通より遅い時期に排卵された為に気が付かず、そのまま放置されていた為に過熟状態になったものと思われる。

図2に生殖腺体重比の周年変化を示す。当然の事ながら生殖腺が発達し始め、成熟し、更に過熟状態に至るまで全ての時期において雌の生殖腺体重比の方が大きかった。成熟期が終了すると雌雄共摂餌を再開するので回復し始め、6月には略回復していたが、3月にはまだ可也成熟による衰弱の影響が残っていた。

図3に体重と尾叉長より求めた肥満度(体重 $\times 100$ /尾叉長³)の変化を示す。肥満度は生殖

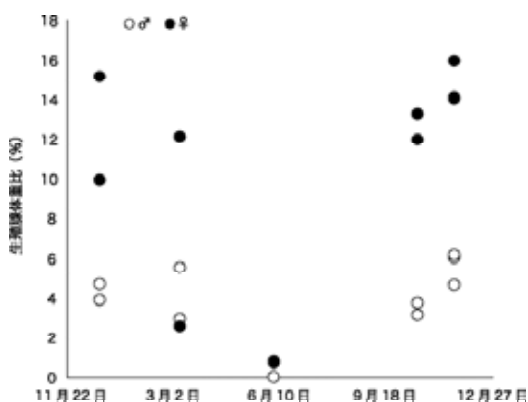


図2 生殖腺体重比の周年変化

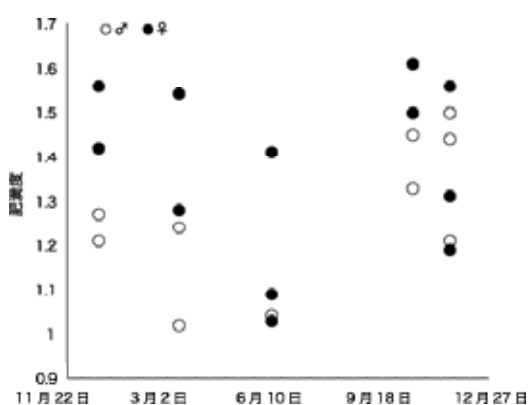


図3 肥満度の周年変化

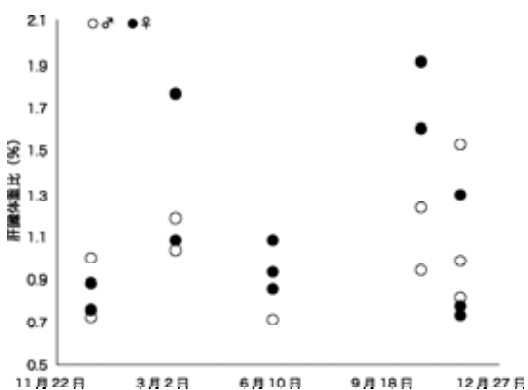


図4 肝臓体重比の周年変化

腺体重比の影響が大きいこと、次回の成熟初期である11月以外は雌の肥満度が大きいこと、成熟による衰弱と回復の程度も肥満度に影響を及ぼすこと等が分かる。なお、6月4日の雌1個体(No.3)の肥満度が著しく大きかったが、この個体の卵巣体重比は普通であるものの蓄積脂

質が他より多かったため、成熟による衰弱程度が軽かったか、或いは早く摂餌を再開した為に回復が急速に進んだ個体ではないかと思われる。

図4に肝臓体重比の変化を示す。卵巣が急激に大きくなっている時(10月)には肝臓でビテロゲニンを合成して卵に送らねばならないので雌の肝臓が著しく大きくなるが、排卵してしまうとその必要が無くなるので急速に小さくなる(11月)。卵巣の発達期以外で雌雄差はそれ程大きくない様である。6月4日の値は雌の方が大きいように見えるが、雄が1個体なので差が有るとは云い難い。その他の時期の値を見ると差が無いと判断する方が妥当ではないかと思える。

図5に鰾体重比の変化を示す。成熟経験魚では周年雌の方が大きいことが分かる。雌の成熟時には卵巣が著しく大きくなって他臓器を圧迫すると共に魚体の比重が変化している可能性が有る。鰾は魚体の浮力を調整するのに重要な役割を果たす臓器である。この鰾の機能を維持する為、鰾の膜を厚く丈夫にして卵巣による圧迫が有っても一定の容積が確保出来るようにしているのではないかと推測する。

図6に頭部体重比の変化を示す。生殖腺が有る程度以上大きい時期には雄の頭部体重比が大きい。これは雄性ホルモンによって頭部が変形して大きくなり、吻が尖る等の影響であろう。雌では卵巣が発達すると頭部体重比は小さくなる様である。これは卵巣の発達に伴って頭部が小さくなる為ではなく、卵巣の占める割合が大きくなった為、相対的に頭部の占める割合が小さくなったことによるものと推測する。

雄の表皮体重比も頭部と略同じ変化を示した。雄性ホルモンによって表皮が厚く丈夫になるのであろう。一度厚くなった表皮が雄性ホルモンの分泌が少なくなると再び薄くなるか否かは6月4日のサンプル数が1個体のみだったので何とも言えないが、全体の感じからするとやや薄くなっているのではないかと思える。雌では周年大きな変化は示さなかった。

図7に肉体重比の変化を示す。雌雄共生殖

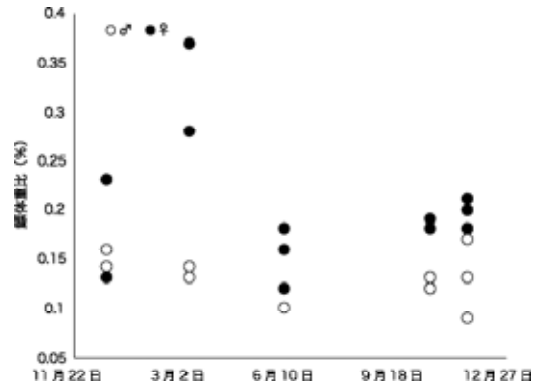


図5 鰾体重比の周年変化

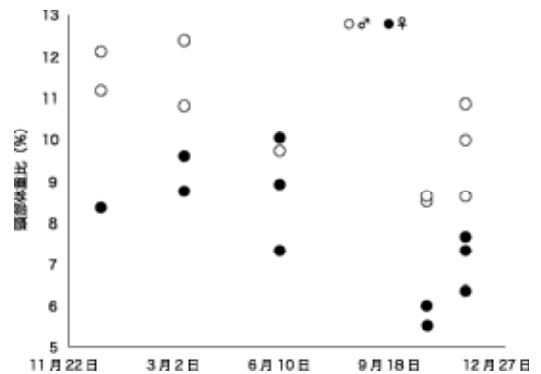


図6 頭部体重比の周年変化

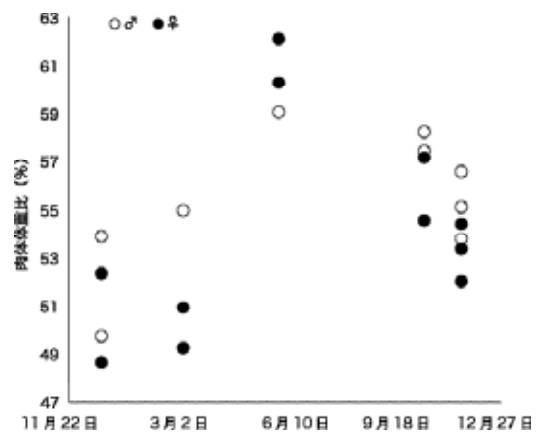


図7 肉体重比の周年変化

腺の発達に伴って小さくなり、成熟最盛期に最低値を示し、成熟による衰弱から回復するに従って再び大きくなり、完全に回復した時点で最大値を示すパターンを繰り返しているのであろう。雌雄差はそれ程明確ではないが、成熟の影響が有る時期には雌の方がやや小さいように

思える。これは成熟経験魚の腹身は雄の方が厚いと云われることと一致している。

以上の様に性成熟によって肥満度や生殖腺、頭部、肉部、鰾、表皮等の体重比が変化し、特に雄で変化が大きく、一定のパターンの周年変化を示していた。

3. 色素濃度

個体別に各部位の色素濃度を測定した結果が表3, 4である。最下段の数字から作成した全魚体の色素濃度（図8）は雌雄共成熟による衰弱から回復するに従って少しずつ高くなっていったが、これはカロチノイド色素（カンタキサン

表3 各部位の色素濃度（雄）

採取日	12月22日		3月8日		6月4日	10月17日		11月21日		
魚No.	1	2	1	2	1	1	2	1	2	3
成熟状態	放精	放精						放精		放精
色素量 (mg/100g)										
精巢	0.020	0.033	0.020	0.029	0.040	0.029	0.023	0.125	0.033	0.028
肝臓	0.370	0.513	0.118	0.254	0.244	0.337	0.219	0.716	0.305	0.813
脾臓	0.396	0.350	0.417	1.499	0.131	0.178	0.145	0.551	0.352	0.965
胆嚢	-	-	Tr	0.036	Tr	0.040	0.089	0.052	0.004	0.306
鰔	0.054	0.122	0.045	0.055	0.104	0.099	0.089	0.163	0.037	0.075
腎臓	3.340	1.744	3.530	6.156	3.660	1.105	1.726	3.960	1.546	3.816
心臓	0.083	0.085	0.080	0.028	0.095	0.088	0.053	0.084	0.039	0.064
蓄積脂質	0.061	0.023	0.091	Tr	0.028	0.070	0.077	0.426	0.071	0.481
消化管	0.070	0.120	0.043	0.032	0.076	0.087	0.087	0.060	0.090	0.105
鰓	0.026	0.079	0.025	0.016	0.011	0.079	0.042	0.053	0.035	0.041
頭部	0.121	0.067	0.175	0.096	0.119	0.164	0.162	0.151	0.237	0.151
鰭	1.284	1.592	1.207	0.646	1.003	1.018	1.130	1.059	2.418	1.158
表皮	0.854	0.712	1.314	0.697	0.954	0.911	0.846	0.570	0.948	0.668
肉	0.167	0.271	0.020	0.016	0.535	0.741	0.788	0.099	0.623	0.133
全魚体	0.236	0.241	0.161	0.166	0.426	0.530	0.555	0.186	0.492	0.201

表4 各部位の色素濃度（雌）

採取日	12月22日		3月8日		6月4日			10月17日		11月21日		
魚No.	1	2	1	2	1	2	3	1	2	1	2	3
成熟状態	排卵									排卵	排卵	
色素量 (mg/100g)												
卵巣	0.381	1.299	1.124	1.168	2.240	2.580	4.922	1.432	2.037	1.316	1.464	1.722
肝臓	0.193	0.125	0.155	0.120	0.121	0.261	0.127	0.154	0.291	0.558	0.362	0.251
脾臓	0.351	0.333	0.346	0.359	0.259	0.087	0.213	0.253	0.237	1.012	0.856	0.598
胆嚢	-	-	0.068	0.012	0.024	0.038	0.025	0.041	0.032	0.193	0.069	0.019
鰾	0.041	0.068	0.042	0.056	0.067	0.069	0.071	0.059	0.061	0.194	0.065	0.080
腎臓	1.380	0.994	2.147	1.848	1.800	1.624	1.001	1.186	0.673	2.209	4.398	1.895
心臓	0.068	0.095	0.043	0.055	0.049	0.022	0.049	0.051	0.067	0.185	0.056	0.048
蓄積脂質	0.144	0.038	0.176	0.110	0.122	0.069	0.043	0.065	0.113	0.438	0.131	0.184
消化管	0.059	0.067	0.055	0.020	0.031	0.042	0.046	0.064	0.056	0.053	0.067	0.077
鰓	0.027	0.027	0.025	0.019	0.032	0.019	0.020	0.031	0.061	0.079	0.029	0.063
頭部	0.165	0.123	0.257	0.185	0.184	0.056	0.120	0.095	0.112	0.193	0.083	0.113
鰭	0.551	0.304	1.035	1.080	0.736	0.473	0.686	0.673	0.815	1.304	1.798	1.410
表皮	0.325	0.525	0.396	0.839	1.200	0.379	0.474	0.522	0.414	1.105	0.928	0.619
肉	0.120	0.192	0.231	0.156	0.060	0.170	0.358	0.530	0.607	0.499	0.354	0.792
全魚体	0.171	0.280	0.241	0.305	0.175	0.174	0.320	0.522	0.656	0.591	0.520	0.758

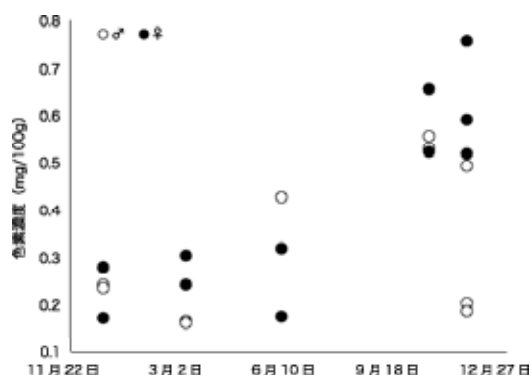


図8 全魚体色素濃度の周年変化

チン)を含む飼料を食べた量と比例しているの
 であろう。個体によって成熟期に多少のバラツ
 キは有るものの、前報³⁾で説明した理由によ
 って雌の方が摂餌の再開時期が早く、色素量増加
 の立ち上がりも早い様である。

完全に回復した後再び生殖腺
 が大きくなり、雄で放精、雌
 で排卵が起こると急激に全魚
 体の色素濃度は低くなる。雄
 では絶食によって魚体への色
 素の供給が無くなることに加
 え、活性酸素の消去等による
 色素の消費が増える為ではな
 いかと推測する。また、腎臓、
 特に腎臓後半部の色素量が多
 いことが前報²⁾で分かっている
 ので、魚体から色素の排泄
 量が増えている可能性も考えられる。雌の場合
 には多量に色素を蓄積していた卵が産卵によ
 って体外に排出されてしまう事の影響が大きい
 のであろう。

卵巣体重比と卵巣色素濃度の関係および卵巣
 色素濃度の周年変化を図9に示す。成熟から回
 復し、再び卵巣が発達し始める前で、卵巣体重
 比が最も小さい時期の色素濃度が最も高く、あ
 る程度以上卵巣が大きくなると反って単位重量
 当たりの色素濃度は低くなり、完熟時まで略一
 定の濃度を示す。これは卵が急速に大きくなる
 時期には色素以外の成分がより多く卵に送り込

まれている為であろう。

腎臓色素濃度の周年変化を図10に示す。雌
 雄共に成熟直前の値が最も低く、成熟して放精、
 排卵が行われるようになると急に高くなる。高
 くなり方は雄の方が大きく、高い状態が回復時
 まで続く。成熟期には肉部が分解されるので、
 肉中に蓄えられていた色素が放出される。その
 色素が雌では主として卵、雄では表皮や腎臓へ
 移行するのであろう。何故雄の腎臓で著しく高
 い色素濃度を呈するかについては前報³⁾で色々
 と推測したので、ここでは要点のみを記してお
 く。成熟時の絶食期間は雄の方が長く、魚の取
 り扱いによるストレスや体表の傷みも雄の方が
 大きい。従って魚体内で活性酸素の発生量も雄
 の方が多いものと思われる。腎臓はリンパ組織
 で、魚体内に侵入した異物を処理する役割を持

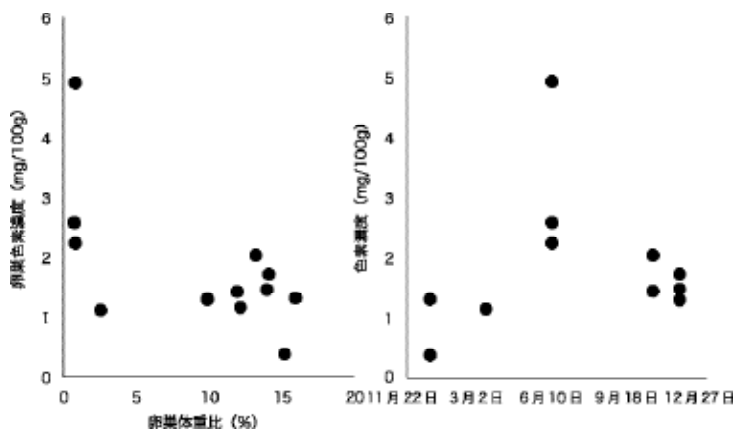


図9 卵巣体重比と色素濃度

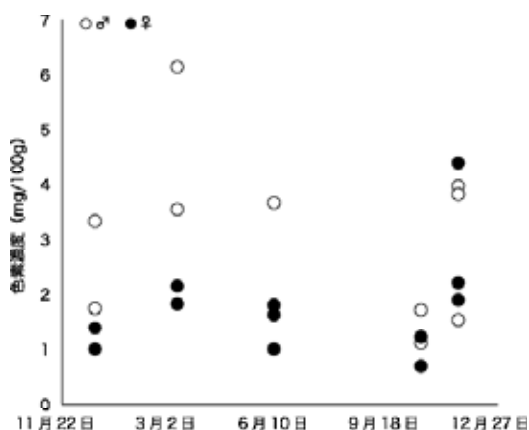


図10 腎臓色素濃度の周年変化

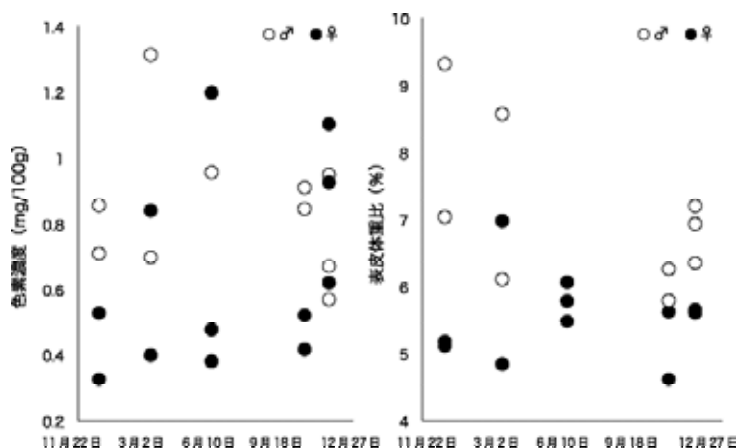


図 11 表皮色素濃度と表皮体重比の周年変化

つので活性酸素の発生量が多い。カロチノイド色素の主たる作用のひとつが活性酸素の消去である。よって、成熟時の雄の腎臓に色素が多く存在するのであろう。

肝臓の色素濃度も腎臓と類似の周年変化を示したが、肝臓もリンパ組織の一員であり、魚体に侵入した異物の処理等を行っていることから、腎臓と同様の動きをするのは当然なのかも知れない。但し、その色素濃度は腎臓より低かった。

表皮色素濃度の周年変化を図 11 の左側に示す。全体的にやや雄の値が高いかなと思える程度で、成熟直前の 10 月 17 日の値以外明確な雌雄差は認められない。サケ・マス類の一員であるニジマスも成熟期の雄は婚姻色を呈し、体表の色が濃くなることと一致しない。何故この様

なことになるのであろう。同図の右側に表皮体重比の周年変化が示してある。成熟から回復した 6 月 4 日以外の値は明らかに雄の方が大きく、その差は生殖腺が発達するに従って大きくなり、成熟期と成熟の影響がまだ残っている回復初期により顕著になっている。つまり、雄では精巣が発達するに従って体表が厚くなり、その影響は回復初期まで残ることを示している。

完全に回復すると体表の厚さは元に戻り、雌と差が無くなる様である。本試験の色素濃度は単位重量当たりの色素量 (mg/100g) で示してある。成熟前の体表が薄い時期と単位面積当たりの色素量は同じでも成熟の影響が有る時期には体表が厚くなっているため、単位重量当たりの色素量は低く出ることになる。この様にして左図の表皮色素濃度の周年変化を見直してみると、雄の方が体表の色が濃く、単位面積当たりの色素量が多くなっていたことが分かる。

肉色素濃度の変化を図 12 に示す。雌雄共成熟して排卵、放精が起ると肉の色素濃度は急減する。雄は成熟の影響がまだ強く残っている回復初期まで更に減少し、その後次第に増えてくる。回復の初期まで減少を続けるのは、雄の方が成熟による絶食期間が長いことによるもの

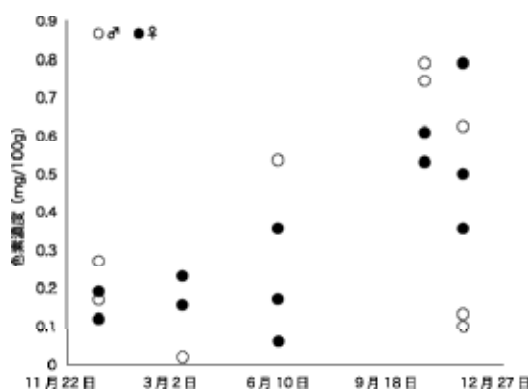


図 12 肉色素濃度の周年変化

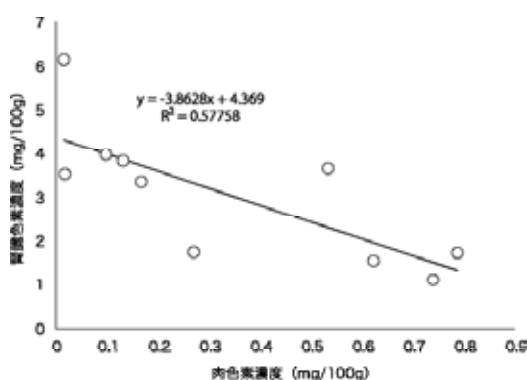


図 13 肉と腎臓の色素濃度 (雄)

と思われる。雌は排卵後に最低値を示した後、色素を含む飼料の摂取を再開すると直ぐに増え始める。

肉部は色素の蓄積部位であると共に、成熟時における各組織への色素供給源でもある。よって、肉部の色素濃度と各部位の色素濃度の間には何らかの相関が有るのではないかと推測し、調べてみた。明確な相関が認められたのは、雄

の肉部と腎臓の色素濃度の間であった。図 13 の様に両者の間には負の相関が認められた。これは成熟に伴う肉部の分解によって色素が放出され、血液を介して腎臓に色素が供給、蓄積されることを表している。ところが腎臓以外の部位では雄でもこの様な相関は認められず、雌は腎臓においても不明確であった。各臓器の大きさが著しく異なっているため、単位重量当たり

表 5 各部位の色素量が全体に占める割合（雄）

採取日	12 月 22 日		3 月 8 日		6 月 4 日	10 月 17 日		11 月 21 日		
魚 No.	1	2	1	2	1	1	2	1	2	3
成熟状態	放精	放精						放精		放精
色素含量比 (%)										
精巢	0.33	0.64	0.36	0.98	Tr	0.17	0.15	4.10	0.31	0.86
肝臓	1.58	1.53	0.87	1.56	0.41	0.78	0.37	3.11	0.94	3.95
脾臓	0.24	0.15	0.36	1.07	0.10	0.04	0.03	0.46	0.05	0.31
胆嚢	-	-	Tr	Tr	Tr	0.01	Tr	0.04	Tr	0.03
鰔	0.04	0.08	0.07	0.04	0.03	0.02	0.01	0.11	0.02	0.03
腎臓	12.90	5.29	20.35	39.25	4.61	1.63	2.49	25.59	2.10	20.07
心臓	0.02	0.02	0.07	Tr	Tr	0.01	0.01	0.04	Tr	0.03
蓄積脂質	0.20	0.17	0.29	Tr	0.26	0.20	0.18	0.35	0.24	0.25
消化管	0.22	0.46	0.51	0.18	0.18	0.31	0.31	0.32	0.34	0.31
鰓	0.20	0.50	0.29	0.18	0.05	0.16	0.12	0.32	0.11	0.25
頭部	5.72	3.38	11.76	7.14	2.71	2.65	2.52	8.79	4.13	7.50
鰭	9.65	6.34	8.37	8.92	3.97	2.57	2.79	8.01	7.28	7.81
表皮	33.69	20.83	49.86	35.95	13.55	9.97	9.53	19.45	13.27	23.03
肉	35.21	60.60	6.85	4.73	74.14	81.47	81.50	29.33	71.20	35.57

表 6 各部位の色素量が全体に占める割合（雌）

採取日	12 月 22 日		3 月 8 日		6 月 4 日			10 月 17 日		11 月 21 日		
魚 No.	1	2	1	2	1	2	3	1	2	1	2	3
成熟状態	排卵										排卵	排卵
色素含量比 (%)												
卵巣	32.82	46.03	11.96	46.56	9.90	11.05	12.50	32.94	41.27	35.60	39.50	32.18
肝臓	0.87	0.39	1.12	0.41	0.73	1.39	0.33	0.47	0.85	0.70	0.53	0.43
脾臓	0.09	0.08	0.35	0.10	0.29	0.20	0.08	0.04	0.02	0.07	0.09	0.03
胆嚢	-	-	Tr	Tr	0.05	0.05	0.02	Tr	Tr	0.02	0.02	Tr
鰾	0.05	0.03	0.08	0.07	0.05	0.05	0.04	0.02	0.02	0.06	0.02	0.02
腎臓	8.53	2.18	8.58	3.83	9.71	7.17	2.29	1.11	0.68	2.60	6.46	2.08
心臓	0.05	0.03	Tr	Tr	Tr	Tr	0.02	0.01	0.01	0.03	0.01	0.01
蓄積脂質	0.18	0.11	0.19	0.20	0.54	0.30	0.25	0.14	0.15	0.23	0.24	0.10
消化管	0.46	0.28	0.46	0.10	0.29	0.35	0.23	0.13	0.14	0.05	0.12	0.15
鰓	0.27	0.14	0.19	0.14	0.29	0.15	0.08	0.06	0.15	0.15	0.08	0.12
頭部	8.08	3.40	10.19	5.32	9.37	3.24	2.75	1.09	0.94	2.40	1.23	0.94
鰭	4.66	1.77	6.69	4.84	8.54	3.78	2.31	1.42	1.76	3.59	5.33	2.40
表皮	9.72	9.70	11.42	13.31	39.61	13.19	8.14	4.61	3.54	10.56	10.02	4.63
肉	34.23	35.86	48.77	25.13	20.63	59.08	70.97	57.97	50.46	43.94	36.35	56.91

の色素濃度で比較するよりも各部位に含まれる色素量が全魚体の色素量中に占める割合（色素含量比）で比べの方が良いのかも知れない。

この様に雌雄共年間を通じて色素濃度が高い

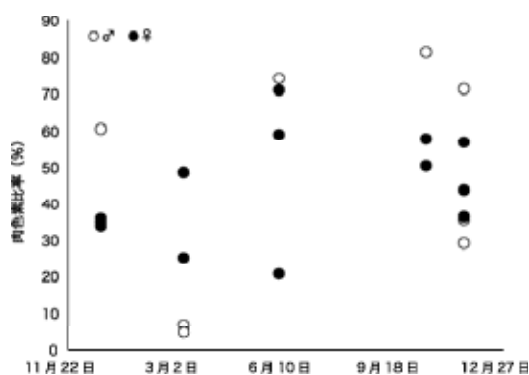


図 14 肉色素含量比の周年変化

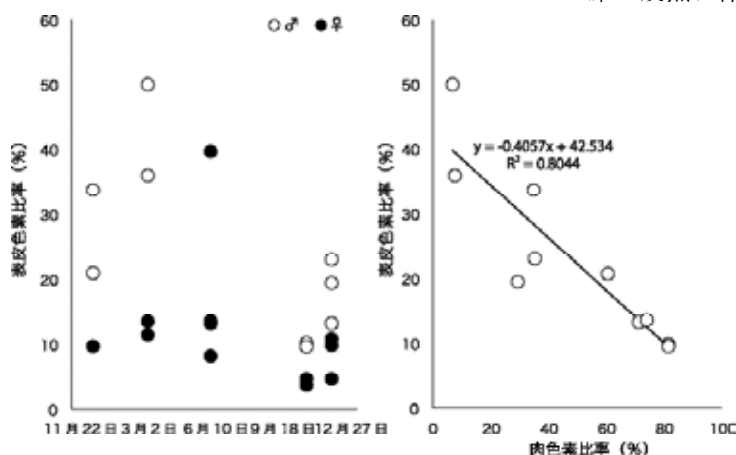


図 15 表皮色素含量比の周年変化および肉と表皮の色素比率

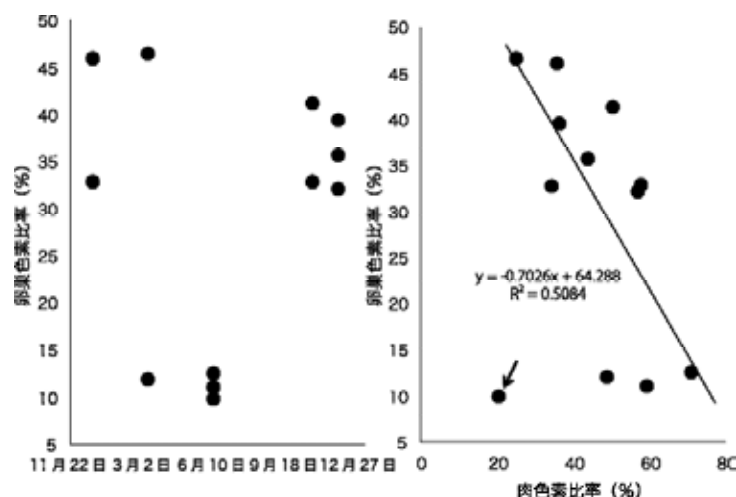


図 16 卵巣色素含量比の周年変化および肉と卵巣の色素比率

部位は腎臓で、特に雄の腎臓で著しく高い値を示すことや、それに次ぐのが鱗、表皮および肉部であること等は前報³⁾の結果と同じであった。

4. 色素含量比

表 5, 6 に各部位に含まれる色素量が全魚体の色素量の何 % に相当するかを示す。

肉色素含量比の周年変化を示したのが図 14 である。雄では成熟して放精するようになると著しく減少し(10月17日と11月21日の比較)、回復の初期(3月8日)まで減少し続ける。完全に回復すると元の値に戻り(6月4日)、再び放精するようになるまで略同じ値を維持する。雌は排卵によって多少の減少を示すが、年間を通して雄ほど大きな変化は無い様である。雄で成熟に伴う大きな周年変化を示す理由は

これまでに説明した通りである。

表皮色素含量比の変化を図 15 の左側に示す。雄では肉色素含量比と全く反対の動きを示し、成熟に伴って肉部から放出された色素が体表へ移行、蓄積されていることを表す。一方、雌では年間を通じて大きな変化は認められなかった。雄の肉色素含量比と表皮色素含量比の関係を右側に示す。両者の間には明確な負の相関が存在し、成熟に伴って肉部から体表へ色素が移行していることが分かる。雌ではこのような関係は認められなかった。これが雄でより強く体表に婚姻色が生じる理由であろう。

卵巣色素含量比の周年変化を図 16 の左側に示す。成熟して排卵し、魚体から卵が排出されてしまうと多量に色素を蓄積していた卵が無くなるので、卵巣色素含量比は著し

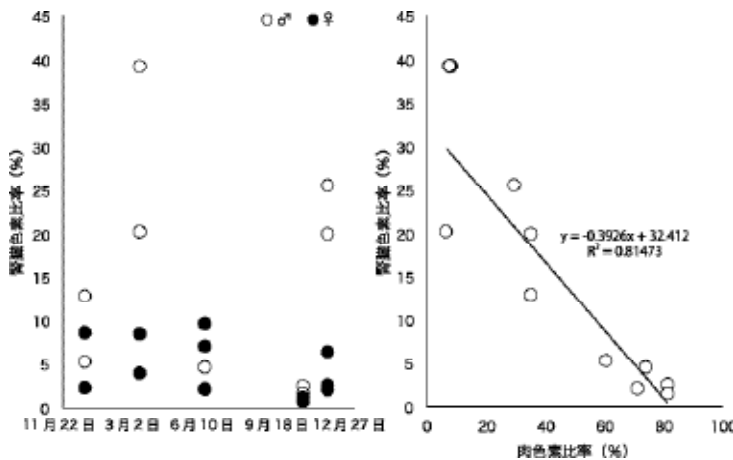


図 17 腎臓色素含量比の周年変化および肉と腎臓の色素比率

く小さくなる。その後再び卵巣が発達してくると、排卵まで略同じ割合を示す。成熟期に肉部に蓄積されていた色素が放出されるのは雄と同じであるが、雌の場合には主として卵へ色素が移行するとすれば、肉部の色素含量比と卵巣の色素含量比の間には負の相関が成り立つはずである。両者の関係を調べたのが右側の図である。予想通り両者の間には $y = -0.7026x + 64.288$, $R^2 = 0.5084$, x: 肉色素比率, y: 卵巣色素比率の相関が認められた。但し、1 尾だけ異常な値を示した 6 月 4 日の No.1 の魚（図中矢印）は除いて計算してある。

腎臓色素含量比の周年変化を図 17 の左側に示す。雄では放精中と成熟の影響が強く残っている回復初期に高い値を示した。魚体の約 1% の大きさしかない小さな臓器である腎臓に、この時期には全魚体の色素量の 25% にも及ぶ色素が存在している。これはこの時期の腎臓が色素を必要としているのか、あるいは腎臓を通して色素が排泄されているかの何れかであろう。カロチノイド色素の排泄は肝臓、胆汁経由であると云われていることから、前者が主な理由ではないかと推測する。何度も説明した様に活性酸素の処理に色素が必要なのであ

ろう。一方、雌は成熟には関係無く年間を通じて略同じ値を維持していたが、体重の約 1% の大きさしかない腎臓に最大 10% にも及ぶ色素が蓄積されていたのは、雌でもやはり腎臓で色素を必要としていることを示しているのであろう。

図 17 の右側に雄における肉色素含量比と腎臓色素含量比の関係を示す。両者の間には強い負の相関が認められ、

肉と表皮の場合と略同じ相関係数であった。雌でも肉色素含量比と腎臓色素含量比の間に負の相関が有るのではないかと推測したが、相関が有ると云える程の数字ではなかった ($y = -0.0997x + 9.0874$, $R^2 = 0.2104$, x: 肉色素比率, y: 腎臓色素比率)。腎臓の体重比は体表の 1/10 から 1/5 位しかないので、蓄積されている色素量は体表より少ないが、単位重量当たりの色素量は雌雄共に腎臓の方が遥かに多いのは腎臓における色素の重要性を示唆しているのであろう。

5. 色素の組成

表 7 に 12 月 22 日の放精、排卵個体各 1 尾ずつの色素を薄層で分画した結果を示す。雌雄共生殖腺、肝臓、脾臓、鰾、腎臓、頭部、鰭、表皮および肉にはカンタキサンチンの遊離型ではないかと思われる位置にスポットが認められた。また、このスポット以外に肝臓、腎臓、鰭

表 7 放精、排卵個体の各部位色素の組成 (12 月 22 日)

	雄		雌	
	カンタキサンチン	黄色色素	カンタキサンチン	黄色色素
精巣	○			
卵巣			○	
肝臓	○	2	○	2
脾臓	○		○	
鰾	○		○	
腎臓	○	3	○	3
頭部	○		○	
鰭	○	2	○	2
表皮	○	1	○	1
肉	○		○	

表8 表皮色素の組成

色素	雄		雌	
	1	2	1	2
12月22日				
C	12.0	78.4	10.0	65.2
Y	69.1	11.0	62.7	13.3
3月8日				
C	29.3	48.7	41.8	57.2
Y	67.6	41.0	43.7	28.1
6月4日				
C	65.3		75.9	
Y	14.8		9.4	
10月17日				
C	41.3	39.1	90.7	85.5
Y?	29.3	40.9	0.9	2.7
Y	12.8	6.7	0.2	1.0
11月21日				
C	84.7	72.5	67.0	82.8
Y?	4.6	14.9	17.9	9.7
Y	2.2	4.8	3.2	2.9

および表皮には黄色を呈する色素が表中の数だけ認められた。

表8に年間を通して雌雄各2尾ずつ（6月4日のみは1尾ずつ）表皮色素の組成を調べた結果を示す。表中のCは遊離のカンタキサンチンと思われる色素，Yは種類は不明であるが黄色の色素，Y?は色が薄くて不明確であったが黄色と思える色素である。雌雄共成熟に向けてカンタキサンチンと思われる色素の占める割合が増加し，排卵，放精が起こると減少し，その後回復の初期まで黄色の色素が占める割合が増加する。完全に回復する時期になると再びカンタキサンチンと思える色素が増加し，雌ではそのまま同色素の占める割合が増加して行くが，雄では完熟直前に黄色と思われる色素（Y?）の占める割合が一時的に高くなることに特徴がある。雌雄共に生殖腺が急激に発達する時期には肉部の色素が血中に放出され，各組織に運ばれる。飼料にはカンタキサンチンが添加されていたので，肉部に蓄積されていた色素は遊離型のカンタキサンチンである。よって，生殖腺の発達期から成熟期にかけて遊離のカンタキサンチンと思われる色素の占める割合が高くなるのは理解出来る。最終成熟期から排卵，放精時期

表9 腎臓色素の組成

色素	雄		雌	
	1	2	1	2
12月22日				
C	30.5	36.6	29.6	49.9
Y?	5.0	5.7	10.5	10.3
Y-1	53.5	52.4	47.7	30.6
Y-2	6.2	2.6	5.7	3.8
3月8日				
C	56.7	78.8	47.7	77.3
Y?	14.0	8.6	10.7	7.5
Y-1	22.4	10.4	17.6	8.5
Y-2	2.7	1.8	17.8	2.0
6月4日				
C	65.1		85.6	
Y?	1.8			
Y-1	21.9		0.5	
Y-2	3.1		5.4	
10月17日				
C	78.0	70.1	86.5	81.8
Y?	1.2	1.0	1.7	5.4
Y-1	1.0	1.8	1.3	4.0
Y-2	4.9	9.8	4.8	2.6
11月21日				
C	77.9	70.5	80.1	84.0
Y?	12.1	17.1	11.1	6.9
Y-1	2.0	1.3	1.9	0.2
Y-2	5.1	7.2	1.4	4.5

には雌雄共餌を食べなくなるし，肉部の分解も減少する。表皮へのカンタキサンチンの供給量が少なくなる為，カンタキサンチンの占める割合が減少し，黄色色素の占める割合が高くなるのであろう。成熟による絶食期間は雄の方が長い。完全に回復して十分に餌を食べようになると飼料からカンタキサンチンが供給される様になるので，再びカンタキサンチンの占める割合が高くなるのであろう。

飼料中の色素源としてオキアミミール（色素はアスタキサンチン）を用いた場合には体表色素の組成はアスタキサンチンのディエステルと黄色色素であったが，合成カンタキサンチンを色素源として用いた本試験では遊離のカンタキサンチンと思える色素と黄色色素であった。カンタキサンチンはエステル化され難いのかも知れない。この違いがアスタキサンチンを色素源に用いると体表に良く赤色が出るが，カンタキ

サンチンでは出難いことと関係しているのかも知れない。

表9に腎臓色素の分画結果を示す。雌雄共周年遊離のカンタキサンチンと思える色素(C), 2種類の黄色色素(Y-1, 2)および黄色ではないかと思える色素(Y?)のスポットが認められた。夫々の色素の組成比を見ると, 雌雄共に成熟最盛期(12月22日)と回復初期ではあるが成熟の影響が強く残っていた3月8日にはカンタキサンチンと思える色素の占める割合が減少し, 黄色色素Y-1の占める割合が増加していた。これは成熟に伴う絶食によって飼料からカンタキサンチンの供給が無いこと, 肉部分の分解率低下によってカンタキサンチンの供給量が減少していること等が影響しているものと推測する。また, ニジマスでは詳細に調べていないが, ヒメマスでは排卵, 放精が行われた後, それまで赤橙色を呈していた血漿が突然黄緑色の蛍光色に変化する事等も関係しているのかも知れない。

腎臓内に多くの種類の色素が存在したことから, 腎臓で色素の転換が行われていることも考えられるが, どちらかと云うと飼料中の植物由来原料や池中の植物を食べることによって植物

由来の黄色色素が腎臓に取り込まれたもの, 或いは魚体内の何れかの部位から放出された黄色色素が血液を介して腎臓に供給され, それが蓄積されたものではないかと推測している。この点については今後キチンとした試験を行って確認しなければならない。

6. 血漿成分

血漿の分析結果を表10, 11に示す。雌雄共に成熟すると摂餌を行わなくなる。成熟に起因する絶食時には, 血漿の色素量は肉部から放出された色素の量を反映するものと思われる。雌では排卵が起こるとそれ以上卵に栄養成分や色素を送る必要が無くなるので肉部の分解が終了し, 排卵と同時に血漿の色素濃度は減少する。その後衰弱から回復するまで低い値が続く。一方, 雄では放精するようになって肉部の分解は継続しており, 色素も放出されるので雌より高い値が続く。放精が終了すると肉部の分解も行われなくなるが, 回復初期にはまだ摂餌量が少ない為に低い値を示し, 雌と差が無くなる。完全に回復して十分に摂餌する様になると血漿の色素濃度は飼料の色素濃度と食べた飼料の量を反映する様になる。ところが雌は卵巣が再び大きくなり始めると色素の可也の部分の卵に移

表10 血漿成分の分析値(雄)

採取日	12月22日		3月8日		6月4日	10月17日		11月21日		
魚No.	1	2	1	2	1	1	2	1	2	3
成熟状態	放精	放精						放精		放精
色素量 (mg/dL)	0.100	0.376	0.025	0.014	0.152	0.326	0.146	0.209	0.112	0.153
TP(g/dL)	3.06	3.26	3.85	2.75	3.16	4.56	4.43	4.10	4.95	2.57
Glu(mg/dL)	82	109	96	112	69	119	113	108	171	163
TG(mg/dL)	62	160	221	125	221	506	349	293	730	98
T.Cho(mg/dL)	184	289	234	168	186	327	242	241	365	172
ALP(K-A.U.)	2.2	3.1	3.8	2.0	1.7	5.4	6.3	2.6	4.9	1.8

表11 血漿成分の分析値(雌)

採取日	12月22日		3月8日		6月4日			10月17日		11月21日		
魚No.	1	2	1	2	1	2	3	1	2	1	2	3
成熟状態	排卵									排卵	排卵	
色素量 (mg/dL)	0.062	0.039	0.020	0.015	0.072	0.059	0.130	0.066	0.214	0.265	0.113	0.159
TP(g/dL)	5.69		2.78	4.52	3.98	2.87	3.92	4.94	6.32	1.75	5.16	6.77
Glu(mg/dL)	65		110	115	82	99	132	117	114	128	96	104
TG(mg/dL)	304		112	329	191	176	256	378	372	88	140	478
T.Cho(mg/dL)	209		157	160	212	121	234	178	190	199	240	222
ALP(K-A.U.)	6.6		2.5	3.7	3.5	1.5	5.1	4.0	4.2	2.6	3.9	4.9

行させる為、雌の血漿色素濃度はやや低い値を示す傾向が認められる。この結果が図 18 に表れている。

図 19 に総タンパク質の変化を示す。総タンパク質は雄では精巣が大きくなるとやや高い値を示す様になるが、これは肉部の分解によるのであろう。更に成熟が進んで放精するようにな

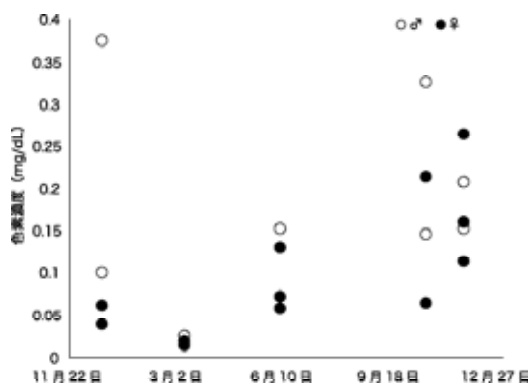


図 18 血漿色素濃度の周年変化

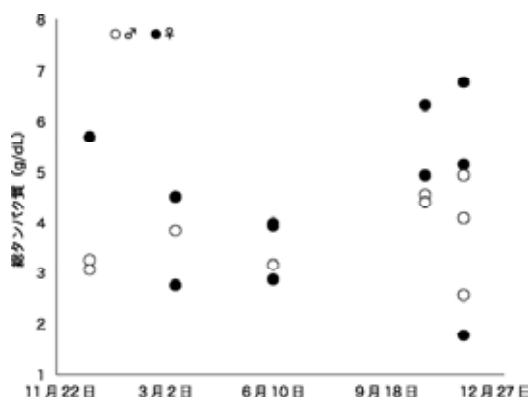


図 19 血漿総タンパク質含量の周年変化

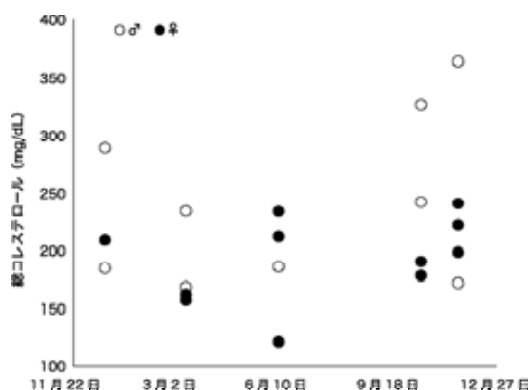


図 20 血漿総コレステロール含量の周年変化

ると低い値を示し、回復期まで略同じ程度の値を維持する。これは放精が原因と云うよりも成熟期には摂餌しなくなることや、回復して餌を食べるようになってからも精巣が発達する前には肉部が分解されないこと等が原因であろう。雌では排卵すると低い値を示す様になり、完全に回復するまで低い値を維持し、再び卵巣が大きくなり始めると高くなる。これは卵巣へのピテロゲニンの輸送量と密接な関係が有るものと推測する。この様に雌雄共に成熟によって肉部の分解が促進されている時以外は血漿の総タンパク質は比較的安定した値を示している。雌雄で周年変化を比較すると、雌の変動幅が大きい。卵巣への栄養成分の輸送が大きな変動要因なのであろう。

総コレステロール含量は図 20 の様に雄の変動幅が大きく、精巣が発達する時に高値を示し、放精すると低くなり、その後回復するまで低い値を維持し、再び精巣が発達し始めると高くなる。一方、雌は季節によって多少のバラツキは有るが、卵巣の発達具合とは関係無く、周年略安定した値を示していた。血漿の総コレステロール含量は雄性ホルモンの影響を受けているのかも知れない。

グルコースとトリグリセライド含量およびアルカリ性フォスファターゼ活性は個体によるバラツキが大きく、一定の傾向は認められなかった。

まとめ

性成熟がニジマス親魚に及ぼす影響を色々な面で説明してきたが、本報告の主題である成熟が魚体内カロチノイドの分布にどのような影響を与えるかを纏めると以下の様になる。

普通に摂餌している時には飼料中のカロチノイド色素は消化管においてディエステル→モノエステル→フリーへと分解され、幽門垂部と腸前半部においてフリー型で吸収される。腸管の細胞に吸収された色素はフリー型でリポタンパク質に含まれて血中に放出され、全身に運ばれる。色素は主として肉部にフリー型で蓄積され、

肉部が色素の蓄積部位としての役割を果たしている。体表や腎臓等のその他組織にも血液を介して色素は供給される。体表では色素のエステル化や他色素への転換が行われ、ニジマスの特徴である体側の虹色を呈する。腎臓、脾臓、肝臓等のリンパ組織では組織内で生じる活性酸素の消去作用を担っているであろう。また、肝臓においては胆汁を通じて消化管内への色素の排泄を行っている可能性も有る。

成熟時には雌雄共餌を食べなくなるので、飼料から消化管を通じての色素の供給はなくなる。魚体に必要なエネルギーを供給する為に肉部が分解されるので、肉部に蓄積されていた色素が血中に放出され、各部位への色素供給源になる。雌では血中に放出された色素はそのまま、あるいは肝臓で合成されるビテロゲニンに含まれて可也の部分が卵に移行する。卵中で色素は遮光、活性酸素の消去、体表への色素供給源等の役割を担っている様である。多量に色素を蓄積していた卵が成熟して産卵されて体外に出てしまうと魚体全体の色素含量は著しく減少する。体表や腎臓等の他臓器にも色素は供給されるが、各組織の単位重量当たりの色素濃度や各組織に含まれる色素量が全体の色素量に占める割合を大きく変えることは無い。一方、雄では肉部から放出された色素は主として体表や腎臓、脾臓、肝臓等のリンパ組織に蓄積される。雄では卵への色素移行が無い分これら組織の色素濃度や色素含量比が雌より高くなる。体表に蓄積された色素は成熟時の第二次性徴である婚姻色を呈し、未成熟時より濃い色になる。但し、メラニンの影響も有るのか、未成熟時の様な鮮やかな明るい色ではなく、やや黒っぽい沈んだ色調を呈する。リンパ組織では活性酸素の消去が主な役割であろう。リンパ組織、特に腎臓において成熟時の雄が雌より遥かに高い色素濃度

を示すのは、絶食期間は雄が長いこと、取扱いによるストレスや体表の傷みも雄の方が大きいこと等から生じる活性酸素の量も雄の方が多いと推測出来、これを処理する為に雄の色素量が多いのであろう。また、雄の成熟期間は雌より長く、回復も遅いので、上記の変化が雌より長期間に渡って認められる。

以上説明したのは養殖場で飼育されているニジマスの例であるが、天然の魚では如何であろうか。先ず食べている餌が違う。天然魚はカロチノイド色素を添加した配合飼料など食べてはおらず、魚や陸生・水生の甲殻類等色々な生物を食べていると思われる。これらの生物には植物に源を発する色々なカロチノイド色素が含まれている。色素の種類によってニジマスに吸収される量は違っている様であるが、吸収後の体内移行の機構は養殖魚と同じはずである。天然魚でも成熟時の雄に婚姻色が表れることはよく知られている。ニジマスはシロサケやヒメマス等と違って1回の成熟で死亡する魚ではない。何年にも亘って再度成熟して繁殖を繰り返す魚である。その為には成熟による衰弱から回復しなければならない。成熟時には雌雄共餌を食べなくなるが、雄の絶食期間が長く、衰弱が大きいのは養殖魚と同じであろう。また、産卵前に雌は主として尾鰭を使って川床に産卵床を掘るので体表に傷がつく。雄は雌をめぐって雄同士で争い、咬みあい等を行うので、やはり体表に傷がつく。絶食によって衰弱しているのに体表に傷がつくので容易に外部から病原菌等の異物が侵入する。これをリンパ組織で処理しなければならない。

この様に考えると養殖魚であるか天然魚であるかは関係無く、性成熟が魚体内カロチノイドの分布に及ぼす影響は同じで、分布パターンの周年変化も同じではないかと推測出来る。

参考文献

1. 酒本秀一：ニジマスによるオキアミミール色素の吸収. *New Food Industry*, **56** (5), 46-58 (2014)
2. 酒本秀一：マダイ、ニジマス、ヒラメにおけるカロチノイドの魚体内分布. *New Food Industry*, **56** (12), 69-84 (2014)
3. 酒本秀一：体色が異なる3種ニジマスの魚体内カロチノイド分布. *New Food Industry*, **57** (3), 28-41 (2014)

情報誌無料頒布のお知らせ

時代は「治療から予防へ」と大きく動いています。

食品の可能性を人々の健康に役立て、健康長寿社会の実現を目指す これからの日本における食と健康の科学はどうあるべきか――

この度、『食と健康を科学する 創刊号と第2号』（非売品）が、非営利型一般社団法人クロレラ健康栄養研究会より同時に発行されました。また、第2号には本誌に掲載された「誌上シンポジウム」が特集としてまとめられています。

また、公開シンポジウム「第1回 食と健康フォーラム 食産業と健康長寿社会の発展を目指して」（2015年1月23日開催）の内容も、主催者である「NPO法人21世紀の食と健康文化会議」より、機関誌『Info 21 Vol.2』（非売品）として発行されました。

そこで今回、食と健康に関わる業界関係の皆様とともに、これからの健康長寿社会をつくるための活動の一環として、弊誌読者の皆様にこの『食と健康を科学する』創刊号、同 Vol.2、『Info 21 Vol.2』をご希望の方に無料頒布いたします。（すべて無料）3冊セットで申し込まれても結構です。

ご希望の方は、70ページの申込用紙に必要事項をご記入の上、Faxにてお申込みください。

『食と健康を科学する』創刊号 目次

食と健康の科学を考える ― 開かれた合意の科学を目指して ―

フェリス学院大学 教授 高田 明典

食品機能表示制度を読む ― 機能性食品の評価科学の現状と課題 ―

（一社）日本予防医学会 副理事長 中嶋 茂

食で創る健康長寿社会 ― クロレラの正しい普及に向けて ―

（株）サン・クロレラ 取締役副社長 直木 洋

法制度、行政施策の正しい普及を目指して

内閣府消費者委員会 「食品表示部会」委員 池戸 重信

一般財団法人消費科学センター 理事 犬伏 由利子

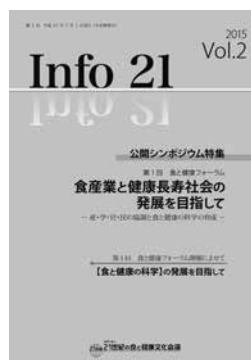
非営利型一般社団法人クロレラ健康栄養研究会 理事長 島崎 秀雄

「食と健康の科学」の正しい進展に向けて これからの食品機能研究のあり方についての一考察

静岡県立大学 特任教授 薬食研究推進センター長 山田 静雄

「食と健康の科学」における哲学論の必要性

非営利型一般社団法人クロレラ健康栄養研究会 理事長 島崎 秀雄



『食と健康を科学する』Vol.2 目次

「食と健康の科学」の発展を目指して

非営利型一般社団法人クロレラ健康栄養研究会 理事長 島崎 秀雄

●誌上シンポジウム（対談）

臨床・予防栄養学の現状と課題および期待される将来の方向について

(株)タニタ体重科学研究所 所長 池田 義雄

茨城キリスト教大学 名誉教授 板倉 弘重

「食」の期待される効能効果に関する行政施策と食の科学のあり方をめぐって

(一社)日本予防医学会 副理事長 中嶋 茂

(株)ヘルスビジネスマガジン社 代表取締役会長 木村 忠明

ケアという視点から見た「食」の本質に基づく研究開発とその普及推進に関わる課題と提言

東京大学先端科学技術研究センター 教授 児玉 龍彦

(公財)ヒューマンサイエンス振興財団 会長 竹中 登一

「食」の期待される効能効果の可能性と将来性について

東京農業大学応用生物科学部 栄養科学科 教授 清水 誠

静岡県立大学食品栄養科学部 学部長 合田 敏尚

機能性食品の現状と未来像に関する提言

東京大学 名誉教授 阿部 啓子

(独)国立健康・栄養研究所 食品保健機能研究部長 石見 佳子

健康長寿社会の正しい発展に寄与する食の科学のあり方と正しい普及推進に関する提言

(元)味の素株式会社 副社長 山野井 昭雄

女子栄養大学大学院 教授 山田 和彦

『Info 21』Vol.2 目次

●公開シンポジウム特集

「第1回食と健康フォーラム 食産業と健康長寿社会の発展を目指して」

●基調講演

健康長寿社会の発展を目指して ― 本研究会に期待すること ―

神奈川県立保健福祉大学 学長 中村 丁次

複雑系への挑戦 ― システム思考の応用 ―

東京大学先端科学技術研究センター 教授 児玉 龍彦

食の本質と食と健康の科学 ― 課題と提言 ―

茨城キリスト教大学 名誉教授 板倉 弘重

●パネルディスカッション

産・学・官に期待される役割と課題 ― 食の開発を中心にして ―

司 会

日経BP社 特命編集委員 宮田 満

パネリスト

茨城キリスト教大学 名誉教授 板倉 弘重

国立研究開発法人 農研機構 食品総合研究所 所長 大谷 敏郎

(元)味の素株式会社 副社長 山野井 昭雄

(株)タニタヘルスリンク 管理栄養士 宇野 薫

本研究会の運営について 91

NPO 法人 21 世紀の食と健康文化会議 事務局長 島崎 秀雄

【食と健康の科学】の発展を目指して

NPO 法人 21 世紀の食と健康文化会議 事務局長 島崎 秀雄

食品関連情報誌 3 冊セット 申込用紙 (NFI)

(数に限りがありますのでお早めにお申し込みください。)

非営利型一般社団法人クロレラ健康栄養研究会 行
以下に必要事項をご記入の上、右記の番号まで FAX にて
ご送信下さい。

FAX :
03-3811-1019

フリガナ ご氏名	
ご所属	企業名・団体名・学校名等 (部署名・学部等)
お届け先 住所	〒 TEL FAX
備 考	

なお、個人情報の取扱いに関しましては、本件に関わる情報のみに使用されます。

非営利型一般社団法人クロレラ健康栄養研究会

かつて、クロレラは戦後復興時の栄養摂取の国策として国家的戦略に則って取り組まれた歴史があります。多くの研究実績をもつクロレラに注目し、そのクロレラの研究成果にとどまらず広く機能性素材を正しく有効活用できるよう「産・学・官・民」協調を通して、人々の健康長寿社会の実現に貢献するための活動を展開している。理事長は、機能性食品連絡会技術部会長としてトクホの制度推進活動に従事した薬学博士、島崎秀雄氏。

NPO 法人 21 世紀の食と健康文化会議

現在の日本における「食と健康の科学」領域が抱える諸問題を基礎科学・応用科学に加え評価科学としてのレギュラトリーサイエンスを活用し、健全な健康長寿社会の発展に向けて活動を展開している。理事長は茨城キリスト教大学名誉教授の医学博士、板倉弘重氏。

本件に関するお問い合わせは：非営利型一般社団法人クロレラ健康栄養研究会

〒 113-0033 東京都文京区本郷 7-2-2 本郷ビル 10 階

TEL：03-3811-1025 FAX：03-3811-1019

歴史の潮流と科学的評価

(第4節 健康的なベジタリアン食への提言)

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

*1 ロマリンダ大学栄養学部, *2 食のフロンティア塾

Key Words: イソプレノイド, ノベルチン, 大豆イソフラボン, テルペノイド, フィトステロール

14章 健康を増進するファイトケミカル: 伝統的栄養素を凌ぐ物

1. はじめに

今や食品は、微量栄養素、ビタミン、ミネラルや食物繊維の他に、様々な生理学的に活性のある物質を含んでいると理解されています¹⁾。ファイトケミカルと称されるこれらの物質は、植物性食品に見出されるのがほとんどです。ファイトケミカルの分布や生理学的性質に対する研究は、心疾患やがん等の慢性疾患に対する予防や健康増進効果への強い期待があるので、活発になってきています。何千というファイトケミカルが、ベジタリアン食として通常用いられる食品の豆類、全粒穀類、果物、野菜、ナッツや種子中に検出されています。テルペノイド、フラボノイドやカロテノイド等のファイトケミカルの多くは、食品に香りや色を付与し、また、時には、ビタミンCやEよりも強い抗酸化活性を示します²⁾。

2. 果物と野菜

A. 集団研究

200件以上の疫学研究が野菜、果物の摂取とがんのリスクとの関係について実施されてきました。全てのがん部位の研究を検証した結果、これらの研究の3/4以上は、少なくとも1種類の野菜と果物を豊富に摂取すると、有意なリスク低下があることを示しました³⁾。果物と野菜を豊富に摂取する人は、がんのリスクは1/2になり、死亡率も低下します^{4,5)}。野菜のビクルスは推奨野菜には含まれていません。なぜなら、これらは食道がんのリスクを増加させると言われてきたからです⁶⁾。果物と野菜は、肺がん、子宮頸がん、食道がん、胃がん、結腸がんや膵臓がん等の上皮細胞がんに対し効果を示します。一般的な上皮がんの相対リスクは、野菜摂取の最も低い三分位数に比べ、最も高い三分位数は0.2~0.5の範囲にあったことを、イタリアの大規模研究は示しました⁷⁾。一般的に、果物を豊富に摂取すると、豊富な野菜摂取よりは予防効果は低いのですが、多くの上皮がんの

リスクを低下させます。

野菜の予防効果は、また、乳がん等のホルモンに関係したがんに見られています。閉経前女性において、野菜摂取と乳がん間には強い負の相関が見られることを最近の症例研究は示しました⁸⁾。野菜摂取の最も少ない女性に比べ、最も高い人は54%のリスク低下が見られました。予防効果は、野菜に含まれる様々な物質の相乗効果によると考えられています。野菜と果物の摂取は、乳がん発生率の低下と有意に相関していることがギリシャの研究で注目されました⁹⁾。4～5サービング/日の野菜を摂取する女性は、2サービング以下の人より、46%乳がんリスクを低下させます。さらに、6サービング/日の果物を摂取している女性は、2サービング以下の人より35%乳がんリスクを低下させます。

さまざまな果物や野菜はそれぞれの研究が実施されていて、部位別にがんを予防するようです。例えば、人参や緑黄色野菜は、肺がんや胃がんに対し予防効果を示し、アブラナ科の野菜（キャベツ、ブロッコリーやカリフラワー等）は直腸がんや甲状腺がんに対し、効果的な予防効果を示します。さらに、たまねぎやにんにくの定期的な摂取は、胃がんや結腸がんのリスクを50～60%低下させ^{3, 10, 11)}、トマトやいちごの定期的な摂取は、最近、前立腺がんに対し確実な予防効果があることを示しました¹²⁾。

果物と野菜の定期的な摂取は、また、虚血性心疾患のリスクを低下させるかも知れません^{13, 14)}。毎日の生の果物の摂取は、あまり果物を食べない人より、心疾患の死亡率を24%低下させ、脳血管疾患による死亡率を32%低下させたことを、英国の11,000人の健康を意識している人の研究は注目しました。生野菜の毎日の摂取は、心疾患による死亡率の26%の低下と相関がありました¹⁵⁾。

心臓病は、毎年、150,000人以上の米国人を殺しています。果物や野菜が最も高い5分位数

の人（平均5.1サービング/日を摂取する男性と平均5.8サービング/日を摂取する女性）は、もっとも低い5分位数の人（3サービング/日以下の男性と女性）よりも、31%低い心臓病のリスクです。じゃがいもと豆類を除く、アブラナ科の野菜、緑黄色野菜、柑橘系果物とジュースは、果物と野菜の予防効果の大半を占めています¹⁶⁾。

WHOは健康の為に、少なくとも400g（14ozs.）/日の果物と野菜を摂ることを推奨してきました¹⁷⁾。全国的な5-A-day健康キャンペーンは、少なくとも5サービング/日の果物と野菜の摂取を増やすような計画でした。調査によると、11人の米国人のうちたった1人がこの推奨ガイドラインを満たしていました¹⁸⁾。果物と野菜に関する知識不足がおそらくこの少ない摂取を説明するかも知れません。3人のうち2人は、健康の為に、2サービング以下/日の果物と野菜の摂取で十分と考えていることを調査は示しました¹⁹⁾。

果物と野菜の豊富な消費は、少ない肉の消費と相関しているため、飽和脂肪の少ない消費に繋がります。果物と野菜は、心臓血管疾患とがんを予防する食物繊維、葉酸、カリウム、マグネシウム、ビタミンCや他の栄養素に富むことが知られています。これらの栄養素全てを凌ぐ、さらなる予防効果を示す物質、それが、ファイトケミカルです。

B. ファイトケミカルの祝宴

様々な食品が心臓に良く、がんを予防すると報告されてきました。抗がん性を示す食品やハーブ系調味料として、大豆、アブラナ科の野菜、せり科の野菜（にんじん、セロリ、ひめういきょう、ジル、フェネル、パセリ、アメリカほうふう）、亜麻仁、柑橘、にんにく、ターメリック、甘草の根、なす科の野菜（トマト、ペパー）、玄米、全粒小麦、オーツ、なす、カ

ンタロープメロン、ベリー類、緑茶、しそ科のハーブ（ミント、ローズマリー、タイム、オレガノ、バジル）が報告されてきました²⁰⁾。

がんを予防し、心臓に良い主なファイトケミカルは、表 14-1 に示されています²¹⁾。これらのファイトケミカルの中には、血流の改善、LDL 酸化の阻害、血小板凝集の阻止、コレステロール吸収阻害やコレステロール代謝の改善をすることで、心疾患のリスクを低下させるものがあります。これらのプロセスで効果を発揮するファイトケミカルは、カロテノイド、フラボノイド、トコトリエノール、イソフラボン、フィトステロールや多様なねぎ属ハーブ類の含硫化合物です。さらに、これらのファイトケミカルの多くは、がんの進行に関与するホルモンの活動と代謝経路を妨げ、免疫系を刺激し、DNA の腫瘍による付加物の生成を妨げ、フェーズ I 酵素（チトクローム P-450 等）とフェーズ II 酵素（グルタチオン-S-トランスフェラーゼ

等）を誘起したり、抗酸化活性を示したりします^{1, 11, 20, 22-28)}。

例えば、アブラナ科のインドールは、がんのリスクを低下させる代謝物を生成する、エストロゲン・2-ヒドロキシラーゼを強力に誘導します²²⁾。アブラナ科の野菜と特にブロッコリー中のスルフォラフェン、イソチオシアネートは、発がん物質を解毒するフェーズ II 酵素を誘導します。ブロッコリーのスプラウトは、成熟したブロッコリーの 10 ～ 100 倍の抗がん性を有するとの報告があります²⁹⁾。スプラウトの活性はほとんど、スルフォラフェンの前駆体であるグルコラファニンに由来します。柑橘系のフラボノイドであるタンゲレチンとノペリチンは、P-450 解毒酵素系を活性化し、がん細胞の進行を潜在的に阻害することが知られています³⁰⁾。柑橘系の主要なリモノイドである、リモネンやノミレンは、グレープジュースやオレンジジュース中に高濃度で存在し、ある時には、苦味とも

表 14-1 植物中の健康を増進するファイトケミカル

ファイトケミカル	食品群
カロテノイド	黄橙色の野菜・果実、緑黄色野菜、赤色の果実
クマリン	セロリ、パースニップ、イチジク、パセリ
クルクミン	うこん、しょうが
ジチオールチオン	アブラナ科の野菜
エラグ酸	ぶどう、いちご、ラズベリー、ナッツ
フラボノイド	ほとんどの野菜、果実
インドール、イソチオシアネート	ブロッコリー、キャベツ、カリフラワー、ブルッセルのスプラウト、大根
イソフラボン	大豆、とうふ
グルカ酸	柑橘類、穀物、トマト、ピーマン
リグナン	大豆、亜麻仁
リモノイド	柑橘類
フタリド、ポリアセチレン	キャラウエー、セロリ、クミン、ジル、フェンネル、パセリ、にんじん、コリアンダー
フェノール酸	ベリー類、ぶどう、ナッツ、全粒穀類
フィチン酸	穀類、豆
フィトステロール	種子、豆
たんぱく質分解酵素阻害物質	穀類、種子、ナッツ、豆
サポニン	豆、ハーブ
含硫化合物	たまねぎ、にんにく、チャイブ、リーキ
テルペン	チェリー類、柑橘類、ハーブ
トコトリエノール	ナッツ、種子

なります。これらのリモノイドは、グルタチオン-S-トランスフェラーゼを刺激することで、がんの生成を阻止する能力を有しています³¹⁾。オレンジと他の柑橘系の果肉と果皮の白い部分は、哺乳類の腫瘍の生成や多段階化を有意に低下させ、また、腫瘍の潜伏期間を延長させる、グルクロン酸を豊富に含んでいます³²⁾。オレンジの皮に含まれる油は、抗がん性を持つテルペノイドであるリモネンをかなりの量含んでいます³³⁾。

C. カロテノイド

植物中には、数百というカロテノイドが検出されています。これらの色素は、一般的に食される果物（マンゴー、柑橘、ピーチ、パインアップル、トマト、いちご、アプリコット、グアバ、すいか、カンタローペメロン等）や野菜（にんじん、かぼちゃ、スイートポテト等）の黄橙や赤色の成分です³⁴⁾。緑黄色野菜はまた、カロテノイドが豊富です。どの場合でも、色の濃さを増せば増すほど、カロテノイド色素の量が増えることになります。カロテノイドを豊富に摂取するか血清カロテノイド濃度の高い人は、がんリスクが低下します^{33, 36)}。カロテノイドは、顕著な抗酸化性とフリーラジカル消去活性を持っているので、腫瘍細胞の進行に繋がる酸化損傷から、DNA、細胞膜や他の細胞成分を保護しています。トマト製品の摂取は、酸化損傷に対するDNAの感受性を確実に減少させます³⁷⁾。

前立腺には、高濃度のリコペンが見出されます。赤い色素のリコペンが豊富なトマト製品の摂取は、前立腺がんの低下と相関しています。アドベンチストの健康調査では、トマトを5回以上/週摂取する男性は、1回以下/週の人より、40%低い前立腺がんのリスクでした³⁸⁾。保健指導士の研究では、リコペンの摂取は、前立腺がんのリスクと負の相関がありました¹²⁾。前

立腺がんのリスクは、1.5 サービング/週の人に比べ、4～7サービング/週の方は22%、10サービング以上の方は35%の低下でした。研究はまた、リコペンが乳がんと子宮頸がんに対し重要な予防効果を持つことを示唆しています^{39, 40)}。米国人の食事では、トマトやトマト加工品がリコペンの85以上を占めています。リコペンの豊富な供給源（ $\mu\text{g}/\text{生重量 g}$ ）は、生のトマト（9～42）、トマトペースト（54～1,500）、トマトジュース（50～116）、ピザソース（127）、すいか（23～72）、桃色グアバ（54）、桃色グレープフルーツ（34）、パパイア（20～53）です⁴¹⁾。熱、加工や脂肪等の多くの因子がリコペンの吸収や生体利用率に影響します。トマトペーストに含まれるリコペンの方が生のトマトより効率性が高いことが見出されています。リコペンは、LDLやVLDLで濃縮されます⁴¹⁾。

カロテノイドは、コレステロールの酸化を予防します。血清カロテノイドの高い人は、心疾患のリスクを低下させます^{25, 42)}。リコペンを豊富に摂取（トマト、桃色グレープフルーツ、グアバやすいかの赤い色素）している男性は、低摂取の人に比べ、心筋梗塞のリスクが43%低下することと相関があると最近のEURAMIC研究は示しました⁴³⁾。

カロテノイドは緩慢なコレステロール低下剤として働き、コレステロール合成における律速酵素であるHMG-CoAリダクターゼに対して、副次的な阻害効果を持ちます。フラバステンに見られるように、 β -カロテンとリコペンはコレステロール合成を抑制し、LDL受容体活性を促進します。リコペンのサプリメント（60 mg/日）が3カ月間、男性に投与され、LDLコレステロール濃度が14%低下しました⁴⁴⁾。従って、リコペンは冠動脈心疾患のリスク低下に有用かも知れません。

柑橘系果実は、様々なカロテノイドを含んでいます。ピンクグレープフルーツは、リコペン

とβ-カロテンを豊富に含み、他の柑橘類（タンジェリン、オレンジ等）は、顕著な抗酸化活性を有する、異なったカロテノイド（ルテイン、ゼアキササンチン、β-クリプトキササンチン）を豊富に含んでいます³⁴⁾。これらのカロテノイドは、米国人の55歳以降の視力減少を引き起こす、加齢に伴う黄斑変性の発生低下と関連しています。カロテノイド（ルテイン、ゼアキササンチン、β-カロテン等）の豊富な食事は、がん細胞の崩壊に関連するいくつかの免疫機能を増進させます⁴⁶⁾。

カロテノイドは、他の抗酸化物質と一緒にあって、加齢に伴う白内障を予防するかも知れません。Nurse's Health Study では、ほうれん草やケール（ルテインが豊富な食品）の摂取増加が、白内障の緩慢なリスク低下（22%）と関連していました⁴⁷⁾。保健指導士の研究では、ブロッコリーとほうれん草の摂取は、白内障のリスク低下と高い相関がありました。ルテインとゼアキササンチン摂取（緑黄色野菜に含まれるカロテノイド）の最も高い5分位の男性は、もっとも低い人に比べ、19%低い白内障のリスクでした⁴⁸⁾。

D. フラボノイド

ポリフェノールは、最も多く含まれる植物代謝物の一つです。リグナンやタンニン等の高度重合物と同様、13種（5,000個以上に及ぶ）のフラボノイドの一つ、クマリンも含まれます。ベリー類の主要なポリフェノールはアントシアニンです。果物や野菜はフェノール酸が豊富で、柑橘類はフラボノイドが豊富、野菜はフラボノイドとクマリンが豊富です⁴⁹⁾。

果物や野菜中のフラボノイドの多くは、心臓血管系疾患のリスクを低下させる幅広い生物学的性質を有しています。フラボノイドは最も効力のある抗酸化物質の一つです。それらは、LDLの酸化予防、血栓生成の阻害、昇圧作用、血中

脂質の低下作用や抗炎症作用があります^{49,50)}。腸のコレステロール吸収低下や胆汁酸分泌の増加によって活性化する低コレステロール作用を有する、ポリフェノールもあります。フラボノイド摂取は、心疾患による死亡率、心臓発作の発生と5年以上の負の相関があるとヨーロッパの研究は示しました⁵¹⁻⁵³⁾。フラボノイドを最も多く摂取する人は低摂取の人に比べ、死亡率は60%低く、心臓発作は70%リスクを低下させました。他の効用として、フラボノイドは、ビタミンC活性を強化し、抗がん性があります⁵⁰⁾。柑橘系のフラボノイドである、タンゲレチンやノベルチンはがん細胞の強力な阻害剤となり、また、P-450酵素系を活性化するとされています³⁰⁾。

食品中のフラボノイド含量は、成長条件、摂取する部位、成熟度や加工の手段によって変化します。活性細胞のある未熟な器官や日光に晒されている外部組織には多く見られます。果物、特に塾したものはフラボノイドを比較的多く含んでいます。表皮は果肉より8～10倍多くフラボノイドを含むので、皮むきはかなりの量を除去することになります。加工食品（缶詰、ガラスビンや冷凍）中のフラボノイドは、生の食品中よりも顕著に低い量となります。フラボノイドは、ビタミンEやカロテノイド等の他の抗酸化物質と共にLDL粒子に含まれ、運搬されます。これらの外因性抗酸化物質が消費された時に、LDLコレステロールの酸化が起こります⁵⁰⁾。

E. ぶどうやチェリー中の色素

水溶性で赤系のアントシアニン色素は、いちご、さくらんぼ、クランベリー、ラズベリー、ブルーベリー、ぶどうやブラックカラント等の果物に含まれる抗酸化物質で、フリーラジカルの消去、LDLコレステロール酸化や血小板凝集の阻害、心臓血管系疾患の予防に対し大きな

効果を発揮すると言われています⁵⁴⁻⁵⁶⁾。強力な抗酸化性や抗炎症性を有する様々なアントシアニンやフラボノイドがタルトチェリー中に見出されています。これらの化合物は、抗アレルギー性、抗ビールス性、抗がん性や心臓を保護する作用を有しています⁵⁷⁾。タルトチェリーの成分は様々な慢性疾患を予防したり、関節炎や通風の痛みを軽減すると考えられてきました⁵⁷⁾。

赤ワインの定期的な摂取は、心疾患のリスクを低下させると考えられています。この効果は2つの機序が考えられます。最初は、アルコールがHDLコレステロールを増やすことです⁵⁸⁾。2つ目は、ワインが、血栓の生成を阻止することです。紫色のぶどうジュースやアルコール抜き赤ワインが血小板凝集を阻害するので、アルコールの効果ではないことは明白で、ぶどうジュースやワイン中のフラボノイド色素に関係すると見られます^{59, 60)}。アルコール抜きのワインや赤ぶどうジュースは血小板内のトロンボキサン B2 合成を防ぐことで血小板凝集を阻害します。この阻害は、ワインやぶどうジュース中のスチルベンやトランス-レスベラトロール量に比例することがわかっています⁵⁹⁾。レスベラトロールは主にぶどうの皮に含まれ、アルコール抽出によって赤ワイン中に確実に移行します。また、紫色のぶどうジュースを製造する過程の熱圧搾抽出時に得られます。アルコール抜きのワインや紫色のぶどうジュースは、抗酸化物質として作用する、アントシアニン、フラボノール、フラバン-3-オールやヒドロキシ桂皮酸等のフェノール性化合物を豊富に含んでいます。これらの化合物は、LDL 酸化とアテローム性動脈硬化症の進行を強力に阻害します⁶¹⁻⁶⁴⁾。ワインやぶどうジュース中の抗酸化物質は、ビタミンCやEよりも強力かも知れません⁶³⁻⁶⁴⁾。ウインズコンシン大学の最近の研究で、ぶどうジュースは、血流を6.4%改善し、LDLの酸化を35.4%阻止したこ

とを示しました。赤ワインは白ワインより4~9倍のリグナンを含んでいます⁶⁵⁾。白ワイン、白ぶどうジュースや緑のぶどうジュースは一般的に赤と同様にポリフェノールを含んでいます⁶⁵⁾、それ程多くはありません⁶⁵⁾。

初期の研究では、スチルベンやレスベラトロールは、乳がん、結腸がんや肝臓がんのリスクを低下することを示してきました。Dannenberg は、乳がんに関与する酵素であるシクロオキシゲナーゼ-2を阻害することを示しました⁶⁶⁾。他の研究者は、ぶどう中の化合物が、エストロゲン生成酵素であるアロマターゼを抑制することで、乳がんを阻害することを示しました⁶⁷⁾。

F. イソプレノイドとポリフェノール

果物、野菜や穀類は、抗がん性を示す様々なイソプレノイド化合物を含んでいます。これらの化合物は、メバロン酸代謝から生成し、リモネン、ゲラニオール、メントール、カルボンやペリラルアルコール等のトコトリエノールやモノテルペンです。イソプレノイドは、コレステロール合成の律速段階であるHMG-CoAリダクターゼを阻害することで、がんの進行を抑制することができます。総合的には、テルペノイドとトコトリエノールは、がんの潜伏期間を延長させ、多段階の進行を遅延させます⁶⁸⁾。さらに、リモネン、ゲラニオール、メントールやカルボン等のテルペノイドの多くは、フェーズIIの酵素である、グルタチオン-S-トランスフェラーゼの活性を刺激し、抗がん性を示します。また、最後に、テルペノイドは、血中コレステロール濃度の低下を促進します^{69, 70)}。

様々なタイプのフェノール化合物が、果物や野菜に幅広く存在します。これらのフェノールは、抗酸化物質として働き、食品の味覚や安定性に影響します。これらの化合物（カフェイン酸、エラグ酸、フェルラ酸、セサモールやバニ

リン等)は、抗がん性を示し、アテローム性動脈硬化症を阻止します²⁴⁾。ラズベリーやいちごに含まれるエラグ酸は、発がん物質の誘起によるがんを阻止し、他の化学予防的性質を有します。また、エラグ酸は、がん細胞の細胞周期を抑制する性質も有しています⁷¹⁾。果物や野菜の多くは、植物性エストロゲンのリグナンを含んでいます。いちご、ざくろ、クランベリー、アスパラガス、かぼちゃ、チープ、グアバ、ブロッコリー、ブラックカラントやにんにくは、リグナンを豊富に含みます⁶⁵⁾。これらの食品中に検出されるリグナンのほとんどは、セコイソラリシレジノールで、マタイシレシノールはごく少量です。

G. フラクトオリゴ糖

フラクトオリゴ糖 (FOS) は植物中に広く分布し、最良の供給源として、アーティチョーク、たまねぎ、にんにく、西洋ねぎ、小麦、たんぼの葉、アスパラガス、バナナやライ麦があります⁷²⁾。米国の食事では、オリゴ果糖を含め、FOS の約 95% は小麦とたまねぎに由来し、他の 4% は、バナナとにんにくに由来します⁷²⁾。フラクトオリゴ糖の機能性や栄養特性の多くが、ヒトの食事にとって重要で価値があることを示してきました。フラクトオリゴ糖は食物繊維と同様に、炭水化物と考えられます。甘く、快適な香りと安定性があるので、砂糖の代わりに使用されてきました。ビフィズス菌の成長を選択的に刺激することで、結腸中の菌叢状態を変化させます⁷³⁾。フラクトオリゴ糖の他の健康増進作用として、腸の蠕動を活発にする、血中の中性脂肪とコレステロールを低下させる、消化成分による血糖を抑制する、腫瘍の成長率を低下させる、カルシウムとマグネシウムの吸収を増加させる、そして、免疫系の強化があります⁷³⁾。

3. 豆類

そら豆やひら豆等の豆類は、血中コレステロールの低下、血糖の改善、中性脂肪の低下や心疾患リスクの低下があることが知られています^{74, 76)}。豆は多価不飽和脂肪酸、葉酸、カリウム、銅や水溶性食物繊維の良好な供給源で、また、心臓血管を保護し、がんの予防効果を有するフラボノイド、プロテアーゼ阻害剤、サポニン、フィチン酸やフィトステロール等の重要なファイトケミカルを多数含んでいます^{3, 77, 78)}。良く見かける豆である、いんげん豆の外皮に含まれるアントシアニン色素は強力な抗酸化性を示します⁷⁹⁾。これらの色素は、細胞膜の脂質や細胞自体の酸化的損傷に対する予防効果を有するかも知れません。

A. 大豆イソフラボン

過去 10 年を越える精力的な研究により、大豆は健康増進作用を有し、心疾患、がん、骨粗鬆症、更年期障害等のリスクを低下させることが示されてきました。現在、大豆は、とうふ、豆乳、ダイズチーズ、大豆ソース、テンペ、大豆を原料とした肉代替品、大豆ナッツや冷凍デザート等の様々な食品として入手できます。

大豆たんぱく質はイソフラボンが豊富という特質があります。大豆のイソフラボンには主にゲニステイン、ダイゼインやグリシテインの配糖体として存在し、グルコースのアセチル体かマロニル体として存在するものもあります。大豆製品は、これらの様々な配糖体を含んでいます。(表 14-2) また、これらの化合物は吸収率や恐らく代謝率も異なります⁸⁰⁾。イソフラボンの配糖体は腸で分解され、生成するアグリコンはさらに代謝され吸収されます。例えば、ダイゼインは一部エクオールに代謝されます。イソフラボン代謝物は脂溶性で、脂質の多いミセラを

表 14-2 大豆食品中のイソフラボン量 ($\mu\text{g/g}$)⁸⁰⁾

	ゲニステイン*	ダイゼイン*	グリシテイン*
大豆	1696	1548	187
焙煎大豆粉	2860	3087	181
焙煎大豆	781	604	256
大豆由来肉代替物	1222	825	332
とうふ	1556	1346	287
テンペ	1690	907	164
みそ	1140	1398	265
豆乳	2420	1140	203

*数値は、配糖体、マロニル体、アセチル体、アグリコンを含む。

介した分散により腸より吸収されます。明らかに、脂肪を極端に制限した食事は、大豆イソフラボンや代謝物の吸収が抑制されるおそれがあります。

加工工程で、これらのイソフラボンはある程度変化するかも知れません。(表 14-2 参照)しかし、大豆製品中の総イソフラボン量は、一般家庭の料理条件下では変化はありません。未加工の大豆中の総イソフラボン量は、それ自体、種類や産地によって変化し、幾つかの分析がこの変化を表しています。大豆たんぱく質濃縮物を得る為の大豆粉のエチルアルコール抽出は、ほとんどの大豆イソフラボンを除去してしまいます⁴⁾。低脂肪の豆乳と豆腐のイソフラボンは顕著に低下します⁸¹⁾。植物性たんぱく質(TVP)生地を焼いた物とフライや、クッキーを作る際の大豆粉を焼いた物は総イソフラボン量を変化させません。みそやテンペを製造する際の大豆の発酵は、配糖体を分解しアグリコン(ゲニステインとダイゼインの遊離型)を生成します⁸¹⁾。

イソフラボンの吸収と生体利用性にとって、配糖体の腸での代謝は重要です。というのは、イソフラボンの抱合型の吸収を支持するエビデンスはないからです。さらに、エストロゲン受容体に親和性を有するのはアグリコンです。抗生物質の使用は、イソフラボン配糖体の腸での代謝にあまり良い影響は与えません。その結果、アグリコンの生成は低下します。これは血清イソフラボン濃度に影響し、それゆえに、抗生物

質の日常的な使用は大豆の健康効果を打ち消してしまうかも知れません。

イソフラボンは、エストロゲン様活性があることが良く知られていますが、化合物によって異なっています。これらの非ステロイド性フィトエ

ストロゲンは、慢性疾患の進行に影響するホルモンの又は非ホルモ的な性質である生化学的活性を有しています。イソフラボンは腸肝再循環を受け、数桁の単位で、元の外因性エストロゲン濃度を越える循環濃度に達します⁸²⁾。フィトエストロゲンが標的とする主要な組織は、生殖組織(子宮、乳房や前立腺)、心臓血管組織(動脈、血中脂質)や骨格組織です⁸³⁾。約 30~60 mg/日のイソフラボンは、ヒトの心疾患やがんのリスクを低下させるのに必要な閾値のようです^{82, 84)}。これらの濃度は、様々な大豆製品を程よく摂取することで、獲得できます。(表14-3)

表 4-3 大豆製品中のイソフラボン量^{21, 85)}

大豆製品	イソフラボン量 (mg)
1/2 カップ・料理大豆	35
1/4 カップ・肉代替品	35
1/3 カップ・焙煎大豆	35
4 オンス・とうふ	33
2 オンス・大豆粉	30
2 オンス・大豆たんぱく	30
1 カップ・豆乳	25 ~ 40
1 オンス・SoyBoy の朝食シリーズ	20
1 オンス・大豆チップ	15.3
1 オンス・テンペ	12.3
1 オンス・みそ	12
1 オンス・大豆チーズ	2 ~ 9
1/2 カップ・冷凍大豆	8
1 オンス・Green Giant Harvest バーガー	2.6
1 オンス・大豆麺	2.4
1/2 カップ・トフッター	2
1 さじ・醤油	0.3
1 さじ・大豆油	0

B. 脂質代謝への影響

過去20年を越えて、30～60gの大豆たんぱく質の摂取が、10～20%の率で、血中コレステロールの高い人の総コレステロール、LDLコレステロール値を低下させることをヒトを対照にした数多くの研究が示してきました⁸⁶⁻⁸⁸⁾。正常な血中コレステロール値を持つ人でも、大豆の摂取で、LDLコレステロールを低下させ、HDLコレステロールを増加させるという例が2,3件あります⁸⁹⁾。また、大豆たんぱく質の摂取は、特に中性脂肪が増加した人を低下させるかも知れません。さらに、大豆たんぱく質に加えて、大豆中の繊維や多価不飽和脂肪酸はコレステロール血症を低下させる効果が期待できます。

血中コレステロールの高い人を対象に、平均して、47g/日の大豆たんぱく質を4週間摂取した場合、血清総コレステロールが平均9%、LDLコレステロールが13%それぞれ低下したことを38件の臨床研究のメタ分析は明らかにしました⁹⁰⁾。さらに、中性脂肪は10%低下し、HDLコレステロールは変化しないか、わずかに上昇しました。血中脂質の低下は、開始時に高いコレステロール値を有する人の方が大きいことを示しました。

LDL受容体活性の変化、甲状腺ホルモンやエストロゲン活性の変化を含む、コレステロールの肝臓代謝の変化等、大豆の効果を説明する多くの機序が提案されてきました⁹¹⁾。大豆のフィトステロールやサポニン、コレステロールや胆汁酸の吸収を阻害し、体からの排出を増加させて、血中コレステロール値を低下させます^{77,92)}。また、最近の研究は、イソフラボンも対象になるかも知れないことを示しました。それらは、LDLコレステロールの酸化を阻害し、動脈壁の増殖を阻止し、血中コレステロール値を低下させ、血栓を生成する動きを減少させます。ゲニステインは、プラークを活発に生

成する組織と同様に、網目状の血栓を生成する際、活発に活動する酵素であるチロシンキナーゼの良く知られた阻害剤です^{91,93)}。また、イソフラボンはサイトカインの活性や病変の形成に影響する特殊な成長因子を変異させ、抗酸化性を有し、動脈欠損後の動脈内腔の拡張を促進し、心臓血管の再活性力を保持し、アテローム性動脈硬化症での血管拡張を改善することで狭心症を消失させます⁸²⁾。また、イソフラボンは、更年期障害の女性の伸張性動脈壁の性質を改善しました⁹⁴⁾。

C. がんの予防

大豆の摂取は、日本人男性と女性それぞれの乳がん、前立腺がん罹患率の低下に寄与している因子と考えられています。大豆食品を豊富に摂取するアジアの女性は西欧の女性に比べ乳がんは1/5で、死亡率も低下しています。大豆、発酵大豆食品やとうふを日常摂取している中国人は、めったに摂取しない中国人に比べ、胃がん、結腸がん、直腸がん、乳がん、前立腺がんや肺がんは1/2です⁹⁵⁾。ハワイの女性に於いては、大豆製品や豆類の豊富な摂取は、子宮内膜がんを54%低下させることと相関がありました⁹⁶⁾。十分な量の豆腐を摂取するハワイの日系男性には前立腺がんの低下が見られ⁹⁷⁾、カリフォルニアのアドベンチストの男性においては、一日に1回以上の豆乳を摂取すると、前立腺がんのリスクが70%低下するという相関が見られました⁹⁸⁾。

大豆たんぱく質を定期的に摂取する人は、卵胞期が延長するので、月経周期が2～3日長くなることを若年女性の研究が明らかにしました⁹⁹⁾。さらに、大豆食は、乳がんのリスクを低下させるとされる、黄体形成ホルモンや卵胞刺激ホルモンの通常の月経中期のうねりを抑制しました。黄体期の中で、ホルモン濃度が高くなると、乳房細胞の増殖が刺激されます。卵胞期を延長

させる食事は、生涯を通じたより少ない黄体期を意味し、乳がんのリスクを低下させるかも知れません⁹⁹⁾。大豆は、乳がんの高いリスクを有する女性の予防に対し、タモキシフェン薬剤に代わる効果的な代替物と考えられてきました⁸²⁾。

大豆かあるいは大豆イソフラボンはがんの予防効果があると、動物実験を含む多くの研究が報告して来ました。しかし、イソフラボンを除去すると、大豆の予防効果は失われます。イソフラボンは、抗酸化性、抗増殖性、抗血管新生、サイトカインや成長因子の阻害、窒素酸化物生成阻害、アロマターゼの阻害や性ホルモン結合グロブリンの合成を示すとの報告があります⁸²⁾。ゲニステインが成長因子 $\beta 1$ シグナル系を調節したり、変化させたりすることで、細胞の増殖を阻害するかも知れないと最近の実験が示唆しています¹⁰⁰⁾。大豆イソフラボンは、培養器中のホルモン依存性と非依存性のがん細胞の増殖を阻害し、乳がんと前立腺がんの増殖を阻止することを示して来ました⁹⁵⁾。また、ゲニステインは、DNA 不可物を生成させる発がん物質を阻止し、たんぱく質チロシンキナーゼや DNA トポイソメラーゼ I と II の特異的な阻害剤として知られています⁸²⁾。

実験動物の乳腺腫瘍の増殖はエストロゲンにより刺激されます。ゲニステインは、エストロゲン受容体に拮抗して結合したり、外因性エストロゲンの活性を低下させたり、エストロゲン感受性腫瘍の増殖リスクを低下させたりして、エストロゲンの拮抗剤として機能します¹⁰²⁾。ゲニステインとダイゼインはエストラジオールのエストロゲン活性の約 1/1000 ~ 1/10000 で、ゲニステインのエストロゲン活性は、ダイゼインの 6.5 倍、エクオールの 1.4 倍です⁸³⁾。大豆だけが、イソフラボノイド・フィトエストロゲンを有する豆ではありません。いんげん豆、ヒヨコ豆、うずら豆やささげは少量のビオカニン

A (ゲニステインに代謝される) を含むことが示されていて、リマ豆やアルファルファのスプラウトは顕著なクメストロールを含むとの報告があり、干しえんどう豆は 73 ug/g のダイゼインを含んでいます。一方、ひら豆、グリーンピースやごまにはフィトエストロゲンは検出されません⁸³⁾。他の研究では、干しえんどう豆、リマ豆やひら豆は少ししか含まれず、大豆よりもうずら豆、白インゲン豆、やえなりやき豆の方がゲニステインの良い供給源でした¹⁰³⁾。

イソフラボンに加え、大豆はまた、かなりの量のフィチン酸、プロテアーゼインヒビター、フィステロールやサポニン等の抗がん活性を示す化合物を含んでいます⁷⁸⁾。全ての豆類に共通に見られるこれらのファイトケミカルは、熱に敏感なプロテアーゼインヒビターを除き、一般的に、加工に対して安定です。

D. 更年期障害と骨損失への効能

大豆製品は、更年期のホルモン代替療法として、効果的に利用されるように研究されています。大豆製品を日常的に摂取する日本の女性は、大豆製品を摂取しない米国やヨーロッパの女性よりも、ほてりや他の更年期障害が少ないという報告があります。閉経後の女性を対象にした 3 カ月間の臨床試験は、大豆たんぱく質の効果により、ほてりの頻度が改善されたことを示しました¹⁰⁴⁾。閉経後の女性が 60 g/日の大豆たんぱく質を 12 週間摂った結果、ほてりの平均回数が有意に減少したことをイタリアの研究が示しました。二重盲検・プラセボ対照試験では、大豆を摂取した女性は一日のほてりが 45% 減少し、プラセボ群は 30% でした¹⁰⁵⁾。大豆イソフラボンは、エストロゲン受容体に結合して、閉経後の女性のエストロゲンに対する緩慢な作用薬として働き、エストロゲン欠乏による更年期障害を緩和すると考えられています。

大豆イソフラボンは、閉経後の女性の骨再吸

収を阻害し、骨の健康に効果があるようです。エストロゲンは破骨細胞の作用を下方制御し、骨再吸収を抑制すると考えられています。フィトエストロゲンとして作用する大豆たんぱく質中のイソフラボンは、骨組織中で、エストロゲン受容体に結合することができます⁸²⁾。大豆イソフラボンは、骨密度に正の効果を示し、骨に対するエストロゲン欠乏の影響を防ぐことを動物試験は示しています。卵巣除去のラットは通常、エストロゲン欠乏のために骨量減少が見られます⁸²⁾。低骨密度の女性の骨密度を増加させるので、合成イソフラボンであるイプリフラボンは更年期の女性に対しエストロゲン代替薬として効果を発揮することが知られています¹⁰⁶⁾。最近、イソフラボン豊富な大豆たんぱく質を6カ月間摂取した閉経後の女性が、腰椎骨量減少に対し予防効果を示しました⁸⁴⁾。

4. 全粒穀類

A. 集団研究

全粒穀類は、心臓血管系の疾患やがん、特に消化器系のがんに対し予防効果があるという考えを疫学研究は支持しています^{107, 108)}。20種のがんと結腸ポリープを含む40件の症例研究の中では、95%が全粒穀類の予防効果を示しました。結果として、ほとんどのがんのリスクは、摂取量が少ない人に比べ、摂取量の多い人は、20～50%（平均は34%の低下）低い値でした¹⁰⁹⁾。乳がんと前立腺がんのリスク低下は少なく、それぞれ14%と10%でした。北イタリアの最近の研究では、精製穀類（パスタ、パンや米）を多く摂取する人は、あまり多く摂取しない人に比べ、消化器がん（口腔、食道、胃、結腸や直腸がん）が30～60%高い罹患率であることを研究者らは見出しました¹¹⁰⁾。米国人は、全粒穀類として、穀類を毎日少なくとも3サービング摂取することが推奨されます¹⁰⁷⁾。

現在、平均的な米国人は、1.5サービング/日の全粒穀類を摂取しています。

Iowa Women's Studyで、最も高い5分位単位的全粒穀類（22サービング/週）を摂取している人は、心疾患による死亡のリスクが、最も少ない女性（1～2サービング/週）に比べ、30%低い値でした¹⁰⁹⁾。75,000人を超える女性を対象にした、Nurth's Health Studyでは、最も高い5分位単位的全粒穀類を摂取（中央値は2.7サービング/日）している人は、最も低い女性（中央値は0.13サービング/日）に比べ、冠動脈心疾患は33%リスクが低下しました。この研究での全粒穀類は、褐色パン、全粒朝食シリアル（全粒穀類やふすまが少なくとも25重量%含む）、ポップコーン、加工オートミール、小麦胚芽、玄米、ふすま、バルガー、カーシャやクスクスです。冠動脈心疾患の低リスクが全粒穀類摂取と関連していることは、食物繊維、葉酸、ビタミンB₆やビタミンE含量では十分に説明されません¹¹¹⁾。心臓血管系の疾患とⅡ型糖尿病の高リスクは、エネルギーのほとんどを全粒穀類でなく、精製穀類や単純な糖類から得ているためと最近の研究は明白に示しています^{112, 113)}。

B. 穀類成分

活性のあるファイトケミカルは、主に穀粒の20%以下から成るふすまや胚芽に含まれています。それゆえに、小麦の精製はファイトケミカルのかなりの量を失う原因となります¹¹⁴⁾。予防効果のある物質は、食物繊維、レジスタント澱粉やオリゴ糖等の腸環境に影響する物質、セレン、トコフェロール、トコトリエノール、フラボノイドやエラグ酸等の抗酸化物質、フェルラ酸、カフェイン酸、バニラ酸やP-クマール酸等のフェノール酸（これらのフェノール酸は、全粒穀類に高濃度で含まれています）やリグナン（フィトエストロゲン）です^{107, 108)}。ライ麦

や大麦はリグナンを豊富に含みますが、小麦やコーンはわずかです⁶⁵⁾。全粒穀類中の、他の重要な健康増進ファイトケミカルは、フィトステロール、フィチン酸やサポニンです¹⁰⁷⁾。

ふすまは、血中脂質濃度に対し様々な影響を及ぼします。米ふすまとオート麦ふすまは双方共、コレステロール値の低下に効果的ですが、小麦ふすまはあったとしても、ごくわずかです。米胚芽油は血中コレステロール値を効果的に低下させますが、これは、コレステロール代

謝を阻害する、 γ -オリザノール、トリテルペンアルコール（シクロアルテノールと24-メチレンシクロアルテノール）、植物性ステロール（ β -シトステロールとカンペステロール）や β -、 γ -トコトリエノールと同様、不飽和脂肪酸を豊富に含んでいるからなのです¹¹⁵⁾。また、小麦胚芽は高コレステロール血症の人のコレステロールと中性脂質を低下させます¹¹⁶⁾。

以下、次号へつづく

第 4 回 万葉のロマン 三輪そうめん

本格的な暑い夏の訪れと共に 7 月は天空で星のロマンスがあります。そう七夕様です。

幼い頃、七夕の日の夜明け、私は眠い目をこすりながら父に連れられて稲についた朝露を盆でそっとすくい取り、その露で墨を磨き願い事を短冊に書きました。こうすると美しい文字が書けるようになると父に教わりました。濃紺の茄子で馬を作りその馬に紅いほおづきで作った人形をのせ、願い事を書いた笹飾りと一緒にお供えします。夕方、打水した庭の縁側に座り夜が更けるまで天の川を眺めながら、幼な心に星たちへの想いを馳せたものです。なつかしく鮮明に覚えている私の七夕様です。

もうひとつ夏の風物詩といえば、涼やかなそうめんがあります。発祥の地は奈良県桜井市三輪地方といわれています。緑濃い三輪山は聖なる山として数々の物語を秘めて人々に崇められており、その三輪山を御神体とする原初の神祇りの様を伝える我が国最古の神社、大神神社が祀られています。そびえ立つ三ツ鳥居の前に立ち、清浄な空気に触れた途端、凜とした気持ちになるのは私だけではないでしょう。

三輪山麓に湧き出る水は不老長寿の霊水といわれ、そこから流れ出る巻向川と初瀬川の二つの川を結ぶ三角形の地はミネラル豊富な良質の水を生み、伸びのよい小麦を育て、清冽な冬の気象と相まってそうめんづくりにには最適の条件を備えました。奈良時代の人々はこの小麦を粉にし、縄のような細紐状に形づくって氏神である大神神社に奉納しました。これがそうめんの始まりといわれています。素材の良さに加わり、つくり手の細心の愛情と努力がまさに糸を依るように細い手延べそうめんをうみだします。作られるのは 11 月から 3 月の寒期限定。気温の低い時期は塩分の少ないこしの強い麺ができるのです。前日に工場内でこねて熟成させた麺を機（ハタ）とよばれる台にかけ長さ約 2 m まで少しずつ引き延ばし寒気にさらします。麺がくっつかないように長い箸で入念にさばき日差しを浴びた麺はこしが強く風味が豊かになります。

最近では希少となった、真っ白なすだれのように引き延ばしたそうめんを寒風にさらして乾燥する天日干しの光景は三輪地方ならではの冬の風物詩です。麺作りは約二日間、三十数時間をかけ、休むことなく 3 月中旬まで続きます。

冬に製造した麺は高温多湿の梅雨期を蔵の中で越すことで熟成します。これを「厄」といい、二度厄を越したものを古物（ひねもの）、三度越したものを大古物（おおひねもの）といいます。日本人の主食、保存食として貢がれてきた米も干して枯らすことで熟成させ味を深めたといいます。「ひねもの」という言葉も万葉の時代にさかのぼるこの干稲（ひいね）が語源。蔵で厄を越したそうめんはこしが強く、茹でのびしにくく、歯ごたえとのど越しが格別違ってきます。

普段、何気なくいただいているそうめんも、神からの授かりものとして、まさに糸を依るように作り続けられてきた歴史を感じると万葉のロマンの香りがしてきます。

七夕の夜、今宵も星たちが幸せに輝きますよう祈りを込め、天の川に見立てた真っ白いそうめん星型の野菜をちりばめて、夕餉のひとつきを涼やかに飾りましょう。

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。

この上なく愛犬もたろうを溺愛し、毎朝一緒に野菜ジュースを飲み、散歩している。奈良市在住

URL : <http://dr-teruko-nakamura.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)

コウホネ *Nuphar japonicum* DC. (スイレン科 Nymphaeaceae)

北海道～九州にかけての池、沼などに生える水生の多年草です。夏の暑い日、水辺で涼んでいるとき、ハス、ヒシなどに混ざって涼しそうに咲いている黄色の花を見かけることがあります。これがコウホネ（川骨、河骨）です。実は花のように見えるのは、がく片で花弁はその内側にあり小さくて目立ちません。本植物の葉は、水面から上に出る抽水葉（水上葉）と水面下にある沈水葉（水中葉）からなり、抽水葉は大形の長卵形で、その基部は矢じり形をしており、水深の深い場所では、水面に浮かび、水深の浅い場所では、立ちあがっています。一方、沈水葉は膜質で細長く葉の縁は波打ち、水底にあって水面には出てきません。尾瀬ヶ原の池塘にも同属のオゼコウホネが生えています。他にも数種類のコウホネ属植物がありますが、オゼコウホネは柱頭盤が紅色でネムロコウホネは淡黄色です。写真3は、サイジョウコウホネ（西条河骨）といわれ、広島県の低地の湖沼に特産し、植物名は広島県西条盆地にちなんで名付けられたそうです。あまり見る機会はありませんが、水底の地中には白い海綿質の地下茎があり、これが動物の白骨のような



写真1 コウホネ（遠景、箱根湿生花園）



写真2 コウホネ（箱根湿生花園）

のでコウホネの名がついたと牧野富太郎博士は説明しています。秋～冬に採集した根茎を二つ割にして乾かしたものが生薬のセンコツ（川骨）で、健胃、強壮、止血、駆瘀血薬として産前、産後の出血、月経不順などに用いられます。婦人薬で有名な実母散にもトウキ（当帰）、センキュウ（川芎）などと共に配合されています。また、打撲による腫

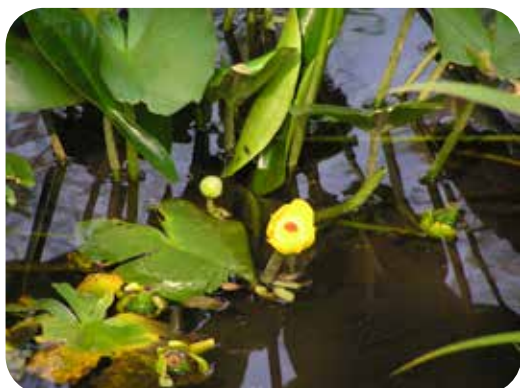
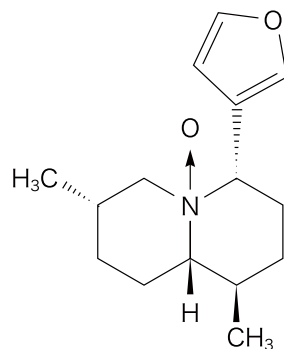


写真3 サイジョウコウホネ（箱根湿生花園）



nupharidine の構造式

れや痛みを和らげる漢方薬にチダボクイッポウ（治打撲一方）という処方があり、これにも配合されています。しかし、不思議なことに中国の本草書に川骨の名はなく、「萍蓬草根：ヒョウホウソウコン」がセンコツに当てられています（中薬大辞典，#4590）。センコツの仲間はキンポウゲ科に近く根茎に含まれるヌファリジン nupharidine などのキノリチジンアルカロイドが有効成分だそうで、民間では乳腺炎に本植物の生の根茎を擦りつぶして小麦粉と一緒に練ったものを患部に塗ると良いとされています。

『フラバンジェノール®』がシミの原因となるメラニン生成への連鎖反応「メラニンカスケード」を遮断する新知見を発表

株式会社東洋新薬（本社：福岡県福岡市、本部：佐賀県鳥栖市、代表取締役：服部利光）は、中部大学 芋川玄爾 客員教授と共同で『フラバンジェノール®』が、シミの原因となる「メラニンカスケード（紫外線を浴びて引き起こるメラニン生成に繋がる一連の連鎖反応）」を遮断する新たなメカニズムをヒトメラノサイトで突き止め、第114回日本皮膚科学会総会において発表いたしました。



当社は、これまでにフラバンジェノール®に関して様々な研究を進めており、美容分野では特にシミの中でも有訴者が半数近くになるといわれる老人性色素斑（シミ）への美白作用を内服および塗布による臨床試験で確認しています。この老人性色素斑のメカニズムとして、メラニン生成の指令物質であるエンドセリンが関与していることが知られています。

エンドセリンは直接紫外線を浴びることで皮膚中で分泌されるだけでなく、過去に浴びた紫外線ダメージによっても分泌されることが判明しており、ヒトメラノサイトでこのエンドセリンの受容体を介してメラニン生成が促進されることから美白・美容分野の一つのキーワードになっています。当社はフラバンジェノール®がUVB（紫外線）照射によるEDNRB（エンドセリン受容体）の発現を抑制することを確認し、第112回日本皮膚科学会総会にて発表しております。

今回当社は、さらにEDNRBの発現を抑制する詳細なシグナルメカニズムを明らかにし、第114回日本皮膚科学会総会（2015年5月29日（金）～31日（日）、パシフィコ横浜）において発表しました。

■研究のポイント

今回、フラバンジェノール®の美白メカニズムとして着目したのは、「メラニンカスケード」です。

「カスケード」は「滝」を意味し、「メラニンカスケード」とは紫外線によって引き起こされるメラニン生成に繋がる滝のような一連の連鎖反応を指します。この反応はドミノのように一度始めるとなかなか止まらずEDNRBを介してさらにメラニン生成を助長させ、負のスパイラルを引き起こします。

そこで今回当社は、EDNRBの発現を抑制するメカニズムを探るために、フラバンジェノール®が紫外線を浴びたヒトメラノサイト（ヒトの皮膚に存在する細胞）で、どのように「メラニンカスケード」に作用するかを検証しました。

■発表骨子

ヒトメラノサイトにUVB（紫外線）を照射した時にEDNRBの発現をコントロールする因子を探索するとともに、フラバンジェノール®が及ぼす影響をウェスタンブロッティング法（無数にあるタンパク質の中から特定のタンパク質を検出する方法）にて評価しました。その結果、ヒトメラノサイトではUVBを浴びた時にメラニンカスケードが働き、 $p38 \rightarrow MSK1 \rightarrow CREB \rightarrow MITF$ という細胞内シグナル伝達分子を連鎖的に活性化することでEDNRBの発現が増加することが初めて明らかになりました。フラバンジェノール®はこのメラニンカスケードの中で、 $p38$ には影響を与えず、 $MSK1$ 以降のEDNRB発現に繋がる連鎖反応を遮断することでEDNRBの発現を抑制することが確認されました。

当社はこれまでにフラバンジェノール®の美白のメカニズムとして、ヒトメラノサイト内においてメラ

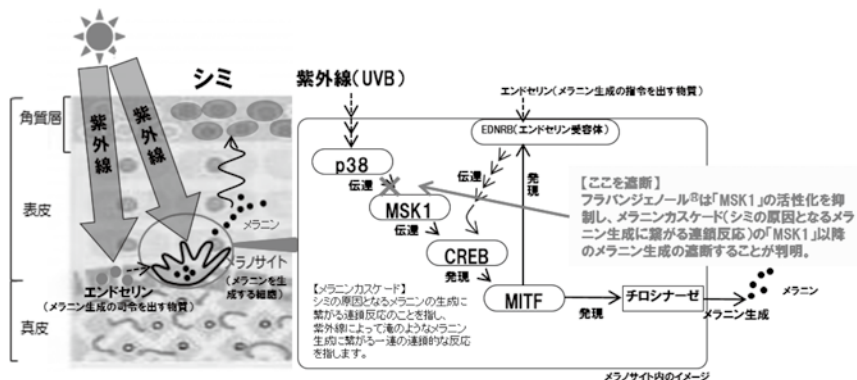


図1 メラニンカスケードとフラバンジェノール®の効果

ニン生成のプロセスであるチロシナーゼ（メラニン生成に関与する主要な酵素の1つ）の活性抑制や発現抑制効果を確認しておりましたが、今回の研究成果ではそれだけではなく MSK1 の活性化を抑制することで EDNRB の発現を抑制し、外部からのメラニン生成促進の指令をヒトメラノサイトが受け取れなくすることで、相乗的に美白作用を発揮することが明らかとなりました。

※細胞内シグナル伝達分子

細胞内外の情報を細胞内に順次伝達して、最終的に遺伝子発現などの細胞機能の変化をもたらす一連の分子群。この情報が流れる経路はシグナル伝達経路と呼ばれ、当社では、この一連の反応からメラニンが作られることから「メラニンカスケード」と呼んでいます。

【p38】：代表的な細胞内シグナル伝達分子の一つです。環境ストレスや炎症などの刺激で活性化され、これらの刺激への応答反応の中心的役割を担う分子です。

【MSK1】：p38 の下流にあり、環境ストレスなどの刺激情報を仲介する細胞内シグナル伝達分子の一つです。

【CREB】：さまざまな刺激に対応して遺伝子の発現をコントロールする転写因子の一つです。

【MITF】：メラニン生成をはじめ、メラノサイトの機能を幅広くコントロールするため、メラノサイトのマスター因子とも呼ばれる転写因子です。

参考文献

- 1) 村上富美子, 溝口昌子: 色素異常症 (色素沈着症) - いわゆるシミを中心として -. 日本皮膚科学会雑誌 114(14): 2305-2310 2004
- 2) Imokawa G, Yada Y, Miyagishi M: Endothelins secreted from human keratinocytes are intrinsic mitogens for human melanocytes. *J. Biol.Chem.* 267: 24675-24680, 1992.
- 3) Kadono S, Manaka I, Kawashima M, Kobayashi T, Imokawa G: The role of the epidermal endothelin cascade in the hyperpigmentation mechanism of lentigo senilis. *J Invest Dermatol* 116(4): 571-577 2001

「フラバンジェノール®」とは？

『フラバンジェノール®』とは、フランス南西部ランド地方を主体に植林された海岸松の樹皮から抽出される東洋新薬の独自素材です。オリゴメリック・プロアントシアニン (OPC) を主成分としたポリフェノールを豊富に含み、抗酸化作用や血流改善作用など様々な生理活性を示すのが特徴です。また近年強力な美白作用や抗シワ作用が確認され、各分野で注目を集めています。

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7号

印刷 平成 27 年 6 月 25 日

発行 平成 27 年 7 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